

TEMA 9. ANTIBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Francisco J Correro Aguilar, Claudio Rodríguez Ramos y Miguel Moreno Gallego

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias crónicas de etiología desconocida. No obstante, cada vez son más los estudios en pacientes y en animales que implican a la flora intestinal en el origen de estas enfermedades y que sugieren que, en individuos susceptibles, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se produce como resultado de una pérdida de tolerancia a las bacterias de la flora intestinal. La respuesta inmune contra estas bacterias y sus productos conduciría al desarrollo de la inflamación intestinal crónica. La idea de actuar modificando la flora intestinal abre nuevas posibilidades terapéuticas en la EII.

Antibióticos

Se analizan los estudios que evalúan los antibióticos como tratamiento primario de la EII, y no su uso para tratar complicaciones infecciosas.

En cuanto a la CU, ni la vancomicina ni el metronidazol han demostrado ser efectivos como tratamiento coadyuvante en el brote grave de CU. La tobramicina oral, añadida al tratamiento esteroideo, mejoró los porcentajes de remisión comparado con placebo (74 % vs 43 %, $p < 0.003$). Sin embargo, la tobramicina más metronidazol por vía endovenosa, como tratamiento adyuvante a los corticoides, no fue superior al placebo para inducir la remisión en un grupo de 39 pacientes con CU grave. El ciprofloxacino oral o intravenoso no se ha mostrado eficaz para conseguir la remisión en la CU^{3,4}. Por el contrario, la rifaximina oral, en la CU activa refractaria a corticoides, mejoró la respuesta clínica, pero no los índices endoscópicos ni histológicos. Guslandi et al. han comunicado su experiencia con rifaximina en 30 pacientes con CU leve-moderada. Tras cuatro semanas con 400 mg/12 horas, 23 alcanzaron la remisión y otros 6 más una mejoría parcial.

En la EC, el metronidazol es útil tanto para alcanzar la remisión como para prevenir la recurrencia. Tiene una eficacia similar a la sulfasalazina como tratamiento primario en la EC cólica o ileocólica, pero no cuando es una ileitis aislada. En un estudio clásico de Rutgeerts quedó demostrado que el metronidazol a altas dosis (20 mg/kg/día) durante tres meses tras la cirugía, previene la recurrencia endoscópica grave y la recurrencia clínica. Este mismo autor comunicó que el ornidazol, administrado de forma continua durante un año, es útil para prevenir la recurrencia endoscópica y clínica. El ciprofloxacino también es igual a la mesalazina en la EC leve o moderada. La combinación de éste con metronidazol es más eficaz cuando existe afectación cólica. La claritromicina ha mostrado resultados esperanzadores en un estudio abierto que, por desgracia, no se ha seguido de estudios controlados.

Las micobacterias han sido sospechosas de originar la EC. En 1978, Burham cultivó *Mycobacterium Kansasii* en los ganglios de pacientes con EC. Posteriormente, usando técnicas de PCR, se han encontrado *Mycobacterium Paratuberculosis* en pacientes con EC, en mayor porcentaje que en CU y en controles sanos. Numerosos estudios con antimicobacterias en pacientes con EC aportan resultados poco concluyentes. Un metaanálisis que incluyó 8 estudios en los que se había comparado estos fármacos con placebo, concluyó que los antimicobacterias eran efectivos para mantener la remisión, sólo si ésta se había conseguido con una combinación de corticoides y antimicobacterias. Los autores advierten que estos resultados deben tomarse con cautela debido al pequeño número de estudios incluidos en el metaanálisis.

Probióticos

Se definen como organismos vivos que, tras su ingestión en una cantidad adecuada, ejercen beneficios en la salud del huésped, más allá de sus valores nutricionales. Para

su aplicación clínica, los probióticos deben ser resistentes al ácido y bilis, capaces de ser metabólicamente activos en la flora intestinal, mantener la viabilidad durante largos periodos de almacenamiento y ser seguros para el consumo humano. Los probióticos son típicamente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque otras especies como *Streptococcus salivarius*, *Saccharomyces boulardii* y *E. coli* Nissle 1917 también han mostrado efectos beneficiosos. Los mecanismos de acción de los probióticos en la EII son múltiples y diferentes según el tipo de prebiótico: inhiben el crecimiento de bacterias patógenas por reducción del pH intraluminal o secreción de bacteriocinas u otros péptidos antibacterianos, como son las defensinas; mejoran la función de la barrera mucosa estimulando la fosforilización de las proteínas de las uniones intercelulares; y también modulan y mejoran la respuesta inmune innata y adaptada por inhibir la transcripción del factor NF-kappa B por la vía de respuesta al TNF α .

Numerosos estudios han investigado el uso de los probióticos en la CU, tanto en el tratamiento de la enfermedad activa como en el mantenimiento de la remisión. Ensayos a doble ciego en pacientes con CU inactiva han demostrado que una preparación oral de *E. coli* Nissle 1917 es similar a la mesalazina para mantener la remisión a los tres meses (mesalazina 89% vs *E. coli* Nissle 84 %, $p = 0.12$) y al año de seguimiento (mesalazina 36.4 % vs *E. coli* Nissle 33.9 %, $p = ns$). Un estudio abierto de 3 g al día durante un año de VSL#3 (un cóctel compuesto por 3 cepas de *Bifidobacterium*, 4 de *Lactobacillus* y 1 de *Streptococcus salivarius*) mostró que 15 de 20 pacientes con CU, alérgicos o intolerantes a 5-ASA, permanecía en remisión después de un año. La administración de un suplemento de leche fermentada (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus acidophilus*) a 11 pacientes con CU en remisión, comparado con un grupo de 10 pacientes que recibieron placebo demostró que, al año, 8 pacientes del grupo de la leche fermentada estaba en remisión contra sólo uno del grupo placebo ($p = 0.0184$). Recientemente se ha publicado otro estudio abierto, que incluyó 187 pacientes con CU en remisión, distribuidos en tres grupos para recibir *Lactobacillus* GG, mesalazina o mesalazina más *Lactobacillus* GG durante un año. No hubo diferencia en los porcentajes de remisión entre los tres grupos, aunque el *Lactobacillus* GG fue más efectivo que la mesalazina en prolongar el tiempo libre de recidiva ($p < 0.05$). Por el contrario, el *Lactobacillus salivarius* y el *Bifidobacterium infantus* no fueron diferentes al placebo en mantener la remisión durante un año.

Los estudios realizados con probióticos en la CU activa no son tan concluyentes. Por otra parte, la medicación suele añadirse al tratamiento convencional por lo que su interpretación es más difícil. En 1999 Rembacken et al publicaron un estudio comparando el probiótico *E. coli* Nissle 1917 con mesalazina, no encontrando diferencias significativas en los pacientes que lograron la remisión a los 3 meses (*E. coli* 68% vs mesalazina 75%) ni en los que la mantuvieron al año de seguimiento (*E. coli* 26% vs mesalazina 25%). Un estudio piloto no controlado halló que la levadura *Saccharomyces boulardii* indujo la remisión en 17 de 25 pacientes (68 %). Fedorak et al, en un estudio publicado como abstract, evaluaron la eficacia del VSL#3 en 30 pacientes con CU que no

respondieron a mesalazina. Tras seis semanas de tratamiento obtuvieron 63 % de remisiones y 23 % de respuestas. Kato et al aleatorizaron a 20 pacientes con CU activa para suplementar el tratamiento convencional con leche fermentada o placebo. La respuesta clínica fue similar en ambos grupos, pero los índices endoscópicos e histológicos postratamiento estaban significativamente reducidos en el grupo de la leche fermentada y no en el grupo placebo. Un estudio abierto, la administración de VSL#3 durante 6 semanas a 32 pacientes con colitis ulcerosa activa, que no respondieron al tratamiento habitual, obtuvo una combinación remisión/respuesta de 77 % (53 % de remisiones/24 % de respuesta).

La reservoritis o pouchitis es una complicación frecuente de los reservorios creados tras la anastomosis ileoanal, en los pacientes sometidos a colectomía por una CU. Su etiología es desconocida, pero existen estudios que apuntan a una alteración de la flora del reservorio como origen de la inflamación. El cóctel probiótico VSL#3 ha demostrado ser eficaz para mantener la remisión alcanzada tras tratamiento con antibiótico. En este sentido, se han publicado dos estudios controlados contra placebo. El primero incluyó 40 pacientes que fueron aleatorizados para recibir 6 g/día de VSL#3 o placebo durante 9 meses. Al final del estudio los 20 pacientes del grupo placebo había recaído mientras 17/20 (85%) del grupo de VSL#3 mantenían la remisión. Mimura et al administraron 6 g/día de VSL#3 a 20 pacientes con reservoritis en remisión y lo compararon con 16 pacientes de las mismas características que recibieron placebo. Al año de tratamiento mantenía la remisión el 85 % del grupo de VSL#3 y sólo el 6 % del grupo placebo ($p < 0.0001$). Este cóctel también se ha demostrado útil para prevenir el desarrollo de reservoritis en el primer año tras la cirugía en 18/20 pacientes, mientras que el placebo sólo lo hizo en 12/20 ($p < 0.05$). Sin embargo, Kuisma et al no demostraron efecto terapéutico con una sola cepa de *Lactobacillus* GG en el tratamiento de la reservoritis aguda. Laake et al en un estudio abierto que incluyó 10 pacientes con reservoritis aguda activa tratados con un producto mixto (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, proteínas, grasas e hidratos de carbono) encontró un 50 % de mejorías endoscópicas pero no histológicas.

En cuanto al tratamiento de la EC activa, dos estudios abiertos con escaso número de pacientes han comunicado descensos significativos en los índices de actividad clínica con el uso de *Lactobacillus* GG en niños y *Lactobacillus Salivarius* en adultos. Dos estudios han investigado la utilidad de los probióticos en el mantenimiento de la remisión de la EC inducida por tratamiento médico. En el primero, el *E. coli* Nissle 1917 no fue superior al placebo, mientras que la levadura *Saccharomyces Boulardii* añadida a 2 g/día de mesalazina, en un estudio que incluyó a 32 pacientes con EC, fue superior a 3 g/día de mesalazina para mantener la remisión a los 6 meses (94 % vs 62 %, $p = 0.004$). También se ha investigado la utilidad de los probióticos en la prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC. Campieri et al publicaron como abstract un estudio controlado en el que la combinación de rifaximina y VSL#3 fue superior a la mesalazina para prevenir la recurrencia endoscópica grave (2/20 vs 8/20, $p < 0.05$). Por el contrario, el *Lactobacillus casei* no fue más eficaz que el

placebo para la prevención de la recurrencia clínica e incluso las recurrencias endoscópicas fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo. El *Lactobacillus GG* también se ha demostrado ineficaz para prevenir la recurrencia postquirúrgica en un estudio controlado que incluyó 39 pacientes en el grupo de tratamiento y 36 en el de placebo. Marteau et al en un estudio aleatorizado y controlado con placebo de 98 pacientes concluyeron que *Lactobacillus johnsonii LA1* no es eficaz para prevenir la recurrencia postquirúrgica de la EC.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de los probióticos en el tratamiento de mantenimiento de la EC. La conclusión de los autores fue que no existen pruebas para sugerir que los probióticos son beneficiosos para el mantenimiento de la remisión en la EC. Los estudios incluidos registraron un número pequeño de pacientes y no presentaron poder estadístico para manifestar las diferencias si existieran.

Prebióticos

Los prebióticos son ingredientes de la dieta, no digeribles por las enzimas del huésped, que deben ser fermentados en el tracto gastrointestinal y que promueven selectivamente el crecimiento de un número limitado de especies bacterianas y su actividad metabólica. Aunque pocas investigaciones se han centrado en los beneficios de los prebióticos en pacientes con CU y EC, los resultados de los estudios publicados son esperanzadores. Las semillas de plántago ovata incrementan la producción de ácidos grasos de cadena corta en el colon distal, especialmente butirato, e inhibe la síntesis de mediadores proinflamatorios como el TNF α y Óxido Nítrico. Un único estudio demostró que el plántago ovata es tan eficaz como la Mesalazina en el mantenimiento de la remisión de la CU. La cebada germinada (GBF), que consiste fundamentalmente en proteína rica en glutamina y fibra dietética, también ha demostrado su capacidad para aumentar la producción de butirato por la flora intestinal, incrementando también el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Eubacterium*. Un estudio multicéntrico comunicó que la administración oral de GBF a pacientes con CU leve o moderada resulta en una disminución significativa del índice de actividad clínica comparado con el placebo. En otro estudio el GBF ha mostrado que una ingesta diaria de 20 g es eficaz para prolongar la remisión en pacientes con CU y mejora significativamente los índices de actividad clínica y endoscópica a los 3, 6 y 12 meses.

La inulina, en un estudio sobre 24 pacientes con reservoritis estable y asintomática, demostró ser más eficaz que el placebo para reducir la inflamación del reservorio, tanto endoscópica como histológica. Al final del estudio el grupo de tratamiento tenía mayores concentraciones de butirato, menor pH, menor número de *Bacteroides fragilis* y concentraciones disminuidas de ácidos biliares secundarios en heces.

En cuanto a la Enfermedad de Crohn (EC), un trabajo valora la eficacia de un prebiótico. Éste incluye sólo diez

pacientes con EC moderada y estudia el efecto del suplemento dietético con Fructo-oligosacáridos. En el subgrupo de pacientes que entraron en remisión se observó un aumento significativo de las bifidobacterias de la mucosa, un aumento en el porcentaje células dendríticas positivas para la IL-10 y en la expresión de los Toll-Like receptores 2 y 4.

Conclusión

Hasta ahora, el tratamiento de la EII se ha basado fundamentalmente en fármacos que tratan de contrarrestar la respuesta inmune y sus consecuencias. Al actuar sobre la flora intestinal estaríamos tratando la causa y no la consecuencia. Por tanto, parece lógico pensar que este tipo de tratamiento debería realizarse en fases precoces de la enfermedad o, si fuera posible, antes que la enfermedad apareciera como tal.

Los antibióticos han demostrado su utilidad en la EC con afectación colónica y también en la prevención de la recurrencia postquirúrgica, aunque los frecuentes efectos secundarios limitan su uso. Sigue abierto el debate sobre el papel de las micobacterias en la EC; a la luz de los conocimientos actuales, bajo lo que hoy conocemos como EC, subsisten defectos genéticos distintos y, probablemente también, agentes desencadenantes diferentes, uno de ellos podría ser el *Mycobacterium avium*. En la CU queda más camino por andar, si bien la rifaximina apunta como una alternativa que debe consolidarse. El metronidazol y el ciprofloxacino son el tratamiento de elección en la reservoritis aguda y la combinación de ambos es eficaz para el tratamiento de la reservoritis crónica refractaria.

En cuanto a los prebióticos y probióticos, son sustancias distintas y que pueden actuar también de forma diferente, por lo que, los resultados obtenidos con uno de ellos, no se pueden extrapolar a los otros. Las evidencias disponibles han probado la utilidad del VSL#3 en el mantenimiento de la remisión en la reservoritis. La *E. coli Nissle 1917* ha demostrado ser eficaz para inducir y mantener la remisión en pacientes con CU con un alto nivel de evidencia. En cuanto a la EC, algunos probióticos han mostrado resultados esperanzadores que deben confirmarse en estudios amplios y controlados. Los prebióticos también han mostrado ciertos efectos positivos en la CU y reservoritis, pero tal vez sea aún pronto para sacar conclusiones.

Es necesario profundizar en el conocimiento de la flora intestinal y sus interacciones con el intestino. Será este conocimiento el que nos permita elegir el antibiótico, prebiótico, probiótico o la combinación adecuada de ellos para cada situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burke DA, Axon AT, Clayden SA et al. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 123-129.
2. Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 43-46
3. Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, Miglioli M, Campieri M. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1220-1221
4. Guslandi M, Petrone MC, Testoni PA. Rifaximin for active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006 (letter); 4: 335
5. Sutherland L, Singleton J, Sessions J et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32:1071-1075.
6. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1617-1621
7. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 856-861
8. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 674-678
9. Leiper K, Morris AI, Rhodes JM. Open label trial of oral clarithromycin in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 801-806
10. Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimicrobial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 725-729
11. Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 318-325
12. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623
13. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1103-1108
14. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567-1574
15. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639
16. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 697-698
17. Fedorak RN, Gionchetti P, Campieri M et al. P. Probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003, 124: A377
18. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-1141
19. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, et al. VSL#3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539-1546
20. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309
21. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-114
22. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-1209
23. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 509-515
24. Laake KO, Line PD, Grzyb K, et al. Assessment of mucosal inflammation and blood flow in response to four weeks' intervention with probiotics in patients operated with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis (IPAA). *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1228-1235
25. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 453-457
26. McCarthy J, O'Mahony L, Dunne C. An open trial of a novel probiotic as an alternative to steroids in mild/moderately active Crohn's disease. *Gut* 2001; 49 (Suppl III): A2447
27. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653-658
28. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-1464
29. Campieri M, Rizzello F, Venturi A. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gastroenterology* 2000; 118: A781
30. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51: 405-409
31. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833-839
32. Marteau P, Lemann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii LA1* for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55: 842-847
33. Rolfe VE, Fortun, PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall. Probióticos para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 número 1
34. Van Loo JA, et al. Prebiotics promote good health: the basis, the potential, and the emerging evidence. *J Clin Gastroenterol* 2004;38 (6 Suppl):S70-S75
35. Rodríguez-Cabezas ME, Galvez J, Iorente MD, Conca A et al. Dietary Fiber Down-Regulates Colon Tumor necro-

- sis factor \square and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis rats. *J Nutr* 2002; 132:3263-3271
36. Fernández- Bañares F, Hinojosa J, Sanchez-Lobraña JL, Navarro E et al. *Am J Gastroenterol* 1999 Feb;94(2):427-33
37. Kanauchi O, Fujiyama Y, Mitsuyama K, et al. Increased growth of *Bifidobacterium* and *Eubacterium* by germinated barley foodstuff, accompanied by enhanced butyrate production in healthy volunteers. *Int J Mol Med* 1999 ; 3: 175-179
38. Kanauchi O, Mitsuyama K, Homma T, et al. Treatment of ulcerative colitis patients by long-term administration of germinated barley foodstuff: multi-center open trial. *Int J Mol Med* 2003; 12: 701-704.
39. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2004; 13: 643-647
40. Welters CFM, Heineman E, Thunnissen BJM, et al. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 621-7
41. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2006; 55: 348-355