

Probiotika im Gastrointestinalbereich

Resultate oft gut, Evidenzlage unterschiedlich

Für Probiotika wird nicht nur im Fernsehen immer häufiger geworben. Über ihre Wirkmechanismen ist zwar wenig Gesichertes bekannt, im Magen-Darm-Bereich sprechen aber klinische Studien unter anderem für eine Wiederherstellung der Darmflora bei Diarrhöen und für einen Beitrag zur Remissionserhaltung bei entzündlichen Darmerkrankungen.

THERAPEUTIC ADVANCES IN GASTROENTEROLOGY

Probiotika werden heute für alle möglichen Gesundheitsbelange empfohlen, so bei allergischen Erkrankungen wie atopische Dermatitis oder allergische Rhinitis, bei bakterieller Vaginose und Harnwegsinfekten sowie zur Prävention von Karies oder respiratorischen Infektionen. Nach WHO-Definition handelt es sich bei Probiotika um «lebende Organismen, die, in adäquater Menge zugeführt, einen Gesundheitsnutzen bieten». In erster Linie geht es dabei um Bakterien (Milchsäurebakterien, *Escherichia*) und Hefen (z.B. *Saccharomyces*). Beispiele für in der Schweiz gebräuchliche Probiotika bei gastroenterologischen Indikationen sind im *Kasten* aufgeführt.

Merksätze

- ❖ Probiotika sind in der Lage, die intestinale Mikroflora zu verändern, und können ihre Effekte durch verschiedene Wirkmechanismen entfalten.
- ❖ Viele Erregerarten können als Probiotika eingesetzt werden; sie sind jedoch durchaus unterschiedlich, und Resultate lassen sich nicht von einem Präparat auf ein anderes übertragen.
- ❖ Es gibt gute Evidenz für positive Wirkungen von Probiotika bei verschiedenen Diarrhöformen, insbesondere auch bei antibiotika-induzierten Durchfällen.
- ❖ *E. coli* Nissle 1917 ist in der Erhaltung einer Remission bei Colitis ulcerosa ebenso effektiv wie eine Standardtherapie mit Mesalazin.
- ❖ Bei ambulanten, immunkompetenten Patienten dürfen Probiotika generell als sicher gelten.

Vermutete Wirkmechanismen

Der Magen-Darm-Trakt ist von Milliarden unterschiedlicher Mikroben besiedelt, von denen nur eine Minderzahl kultiviert werden kann. Die intestinale Schleimhaut ist in der Lage, pathogene von nicht pathogenen Mikroorganismen zu unterscheiden, wie das im Detail geschieht, ist jedoch nicht bekannt. Ebenso wenig geklärt sind die genauen Wirkungsmechanismen der Probiotika. Als mögliche Wirkungsweisen kommen infrage:

- ❖ Modulation der gastrointestinalen Immunität durch Veränderung von Zytokinprofilen, Downregulation entzündungsfördernder Kaskaden oder erregerspezifischer Regulationsmechanismen
- ❖ Verdrängung von gasproduzierenden und Gallensalze dekonjugierenden Bakterienspezies mit Hemmung der Adhärenz pathogener Erreger
- ❖ Veränderung der bakteriellen Flora durch Ansäuerung des Kolons
- ❖ Verstärkung der epithelialen Barrierefunktion
- ❖ Induktion von μ -Opioid- und Cannabinoidrezeptoren auf intestinalen Epithelzellen
- ❖ Reduktion von viszeraler Hypersensitivität, spinalen Afferenzen und Stressantworten.

Für die verschiedenen als Probiotika eingesetzten Bakterienstämme bleiben auch viele Fragen zur Wirksamkeit, Überlebensdauer im Körper, optimalen Dosierung und Applikationsart offen. Nur wenige Studien haben das tatsächliche Überleben der verabreichten Mikroorganismen während des Darmtransits dokumentiert. Ergebnisse mit einer Spezies können beispielsweise wegen unterschiedlicher Widerstandskraft gegen das saure Magenmilieu nicht auf andere Erregerstämme übertragen werden. Die Zusammensetzung der Dickdarmmikroflora ändert überdies mit dem Alter (> 60 J.), es ist unbekannt, ob ältere Patienten daher andere Probiotika erhalten sollten als junge. Wie lange die Therapie dauern soll und wie lange eine Behandlungsantwort anhält, ist ebenfalls nicht bekannt. Entsprechend ist die Behandlungsdauer in klinischen Studien sehr unterschiedlich gehandhabt worden, was zu widersprüchlichen Ergebnissen beigetragen haben könnte.

«Probiotika werden von Menschen in der einen oder anderen Form schon seit über 100 Jahren konsumiert, generell mit gutem Sicherheitsprofil», schreiben die Autorinnen in ihrer Übersicht in «Therapeutic Advances in Gastroenterology». Fragezeichen und Bedenken gibt es im Rahmen schwerer Erkrankungen. So gab es einzelne Berichte über Sepsis,

Kasten:

Probiotika bei gastrointestinalen Indikationen nach Schweizer «Arzneimittel-Kompendium»

Probiotische Organismen	Präparate	Indikationen
Bifidobacterium infantis (+ Lactobacillus acidophilus)	Infloran®	Als unterstützende Massnahme zur Wiederherstellung der Darmflora bei diarrhoischen und dyspeptischen Syndromen, z.B. nach einer Therapie mit Antibiotika
Enterococcus faecalis vivus (Stamm SF 68)	Bioflorin®	Enteritis, Enterokolitis bei Erwachsenen und Kindern; Dyspepsie infolge Ernährungsumstellung bei Säuglingen; Dysbakterien des Darmtrakts verschiedenen Ursprungs, wie z.B. nach Therapie mit Antibiotika und bei diätetisch und ernährungsbedingten Störungen; Reisediarrhö
Escherichia coli (Stamm Nissle 1917)	Mutaflor®	Colitis ulcerosa in der Remissionsphase
Lactobacillus acidophilus	Lactoferment®	Zur symptomatischen Behandlung von nicht organischen Diarrhöen beim Erwachsenen, beim Kind und beim Säugling
Saccharomyces boulardii	Perenterol® 250	Behandlung von Durchfallerkrankungen wie z.B. Reisediarrhö, Vorbeugung und Therapie von antibiotikabedingter Diarrhö, Diarrhö infolge Sondenernährung

Endokarditis und Fungämie, offenbar durchwegs bei schwer kranken, hospitalisierten Patienten.

Durch kontrollierte Studien gestützte Indikationen

Antibiotikaassoziierte Diarrhö: Verschiedene randomisierte kontrollierte Studien (RCT) haben für gleichzeitig verabreichte Probiotika eine Wirkung gezeigt, die später auch in mehreren Metaanalysen ihren Niederschlag fand. Am häufigsten wurden Saccharomyces boulardii und verschiedene Milchsäurebakterien (Lactobacillus spez.) eingesetzt. Sie konnten die Häufigkeit von Diarrhöen nachweislich senken. **Kolitis mit Clostridium difficile:** Hier konnte ein präventiver Effekt nicht konsistent nachgewiesen werden. Zwar gab es positive Studien, etwa mit Saccharomyces boulardii, aber auch negative, und ein Cochrane-Review kam angesichts der Datenlage zum Schluss, dass eine Probiotikaeinnahme zusammen mit Vancomycin und Metronidazol nicht empfohlen werden könne. Vielerorts wird aber dennoch ein Probiotikum zumindest beim Rezidiv einer Clostridium-difficile-Kolitis empfohlen.

Infektiöse Diarrhö: Sie kann sowohl bei Erwachsenen wie bei Kindern durch Probiotika verkürzt werden, nach einer systematischen Cochrane-Übersicht um zirka 30 Stunden. Die meisten Studien betrafen Laktobazillen oder Saccharomyces boulardii.

Entzündliche Darmerkrankungen: In dieser Indikation zeigen Probiotika eine variable Wirksamkeit. Bei Colitis ulcerosa sind Probiotika zur Induktion einer Remission untersucht worden, mit widersprüchlichen Ergebnissen. Allerdings waren Studiengrösse und -methodik sehr heterogen. Entsprechend kam hier ein Cochrane-Review zu einem negativen Ergebnis, stellte aber fest, dass bei leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa die Krankheitsaktivität unter Escherichia coli Nissle 1917 verringert war. Inzwischen haben mehrere Studien ergeben, dass Probiotika (E. coli Nissle 1917, Lactobacillus GG) Rezidive gleich gut verhindern wie Mesalazin; E. coli Nissle 1917 ist in dieser Indikation auch in

der Schweiz zugelassen. Bei M. Crohn ist die Datenlage für Probiotika sehr heterogen und schwierig zu interpretieren. Verschiedene Metaanalysen kamen zum Schluss, dass Probiotika zur Remissionserhaltung bei M. Crohn ineffektiv sind. **Pouchitis:** Die beste Evidenz besteht für VSL#3, eine Mischung verschiedener Milchsäurebakterien, in der Verhütung und Therapie von Entzündungen nach Proktokolektomie wegen entzündlicher Darmerkrankung.

Reizdarmsyndrom: Entsprechend den unterschiedlichen pathogenetischen Vermutungen bei diesem Krankheitsbild wurden auch Probiotika gegen Symptome wie Bauchschmerzen, Blähungen und Stuhlnunregelmässigkeiten untersucht. Eine Analyse von 16 RCT fand eine erwiesene Wirksamkeit für Bifidobacterium infantis 35624, nicht aber für die anderen Probiotika inklusive Laktobazillen. Ein anderer systematischer Review zeigte für Probiotika bei Reizdarmsyndrom einen statistisch signifikanten Effekt mit einer Number Needed to Treat (NNT) von 4. Für B. infantis wurde auch eine günstige Beeinflussung entzündungsfördernder Zytokine beobachtet, möglicherweise entspricht dies dem Wirkungsmechanismus bei Reizdarmsyndrom.

Probiotika sind auch bei verschiedenen anderen gastrointestinalen Störungen untersucht worden, so zum Beispiel bei Laktoseintoleranz, Helicobacter-pylori-Infektion, mikroskopischer Kolitis, bei der Verhütung und Therapie von Divertikulitiden und auch bei der Dickdarmkrebsprävention. Die entsprechenden Studien waren allerdings klein und die Metaanalysen zu variabel, um verlässliche Schlussfolgerungen zu ziehen. ❖

Halid Bas

Elizabeth C. Verna, Susan Lucak: Use of probiotics in gastrointestinal disorders. Ther Adv Gastroenterol. 2010; 3(5): 307–319.
Im Internet unter: www.medscape.com/viewarticle/736305.

Interessenkonflikte: keine