

Prä- und Probiotika

Ihre Rolle bei gastroenterologischen Erkrankungen

REMY MEIER

Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen apathogenen und pathogenen intestinalen Bakterien ist an der Entwicklung einer Reihe von gastrointestinalen Erkrankungen beteiligt. Prä- und Probiotika verändern die intestinale Flora positiv und haben bei bestimmten Krankheiten sowohl prophylaktische als auch therapeutische Effekte. Die Gabe von Prä- und Probiotika mit ihren spezifischen Effekten eröffnet neue Wege zur Prävention und Therapie von gastrointestinalen Erkrankungen. Zurzeit ist aber noch nicht klar, welche Prä- und Probiotika optimal sind und welche Kombinationen die beste Wirkung haben.

Es wird immer klarer, dass die intestinale Flora für eine normale Darmfunktion entscheidend ist. Die Darmflora ist ein symbiotisches System mit gegen 500 verschiedenen Arten von Keimen. Sie bilden ein komplexes Gleichgewicht, in welchem die einzelnen Keime mit ihren Stoffwechselprodukten aufeinander angewiesen sind. Die menschliche Flora besteht im Wesentlichen aus Anaerobiern. Die immense Menge von Darmbakterien (ca. 1–2 kg) stellt für das intestinale Immunsystem eine grosse Belastung dar. Ein komplexes System garantiert, dass das Epithel für den Substrataustausch permeabel ist und das Eindringen von pathogenen Keimen in die Mukosa verhindert. Eine Reihe von humoralen und zellulären Immunmechanismen ist dafür verantwortlich. Intestinale T-Lymphozyten und Antikörper-seziernde Plasmazellen sind für diese Aufgabe reichlich in der Mukosa vorhanden. Die Sezernierung von Immunglobulinen (IgA) und Darmschleim sind weitere Faktoren für ein gesundes intestinales Milieu.

Die intestinale Flora beeinflusst metabolische, trophische und protektive Funktionen. Ein wichtiger metabolischer Prozess ist die Fermentation von unverdauten Kohlenhydraten (Nahrungsfasern: Hemicellulose, Pektin, Guar). Die daraus entstehenden kurzkettigen Fettsäuren (KKFS) haben eine wichtige Aufgabe zur Bereitstellung von Energie für die Epithelzellen (vor allem Butyrat). Im Weiteren stimulieren sie das Epithelwachstum und ihre Differenzierung (1, 2). Butyrat hat auch anti-entzündliche Eigenschaften durch die Hemmung der Aktivierung des intrazellulären Transkriptionsfaktors NF- κ B. Dadurch wird die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (IL₁, IL₆ und TNF-alpha) reduziert. Butyrat stimuliert auch das zur Gegenregulation wichtige

Merk- sätze (1)

- Eine ausgeglichene Darmflora ist entscheidend für eine gesunde Darmfunktion. Sie beeinflusst wichtige metabolische, trophische und immunologische Funktionen.
- Präbiotika und Probiotika haben sowohl protektive wie auch therapeutische Effekte bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen.
- Prä- und Probiotika werden als supplementierte Nahrungsmittel oder als spezifische Therapeutika in verschiedenen Formulierungen verabreicht.
- Prä- und Probiotika haben eine Reihe von spezifischen Effekten auf die intestinale Flora, welche wiederum direkt (Interaktion mit dem mukosalen Immunsystem) oder über Mediatoren (kurzkettige Fettsäuren, Bakteriozine) ihre positiven Wirkungen ausüben.

antiinflammatorische Zytokin IL₁₀ (3, 4). Durch die Fermentation wird luminal der pH gesenkt, welches das Wachstum von pathogenen Keimen reduziert. Ebenfalls werden verschiedene Keime stimuliert, welche antimikrobielle Substanzen bilden. Diese Bakteriozine hemmen zusätzlich das Wachstum von pathogenen Keimen (5, 6). Die intestinale Mukosa bildet eine Barriere zwischen den luminalen Bakterien und

Prä- und Probiotika

dem intestinalen Immunsystem. Im Darm befinden sich die meisten immunkompetenten Zellen des Körpers (7). Der frühe Dialog zwischen den Bakterien und der in der Mukosa liegenden immunkompetenten Zellen ist entscheidend für die Ausbildung eines hochspezifischen Immunsystems. Die Entwicklung dieses primären Immunsystems ist wesentlich zur Diskriminierung zwischen potenziell pathogenen und apathogenen Keimen. Dies geschieht unter anderem in der Ausbildung von spezifischen Rezeptoren an der Epithelzelle, den so genannten Toll-like-Rezeptoren (TLR). Die intestinale Mukosa kann damit die Immunantwort koordinieren durch die Bildung von verschiedenen pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren, welche wiederum mit den immunkompetenten Zellen der Mukosa in Verbindung stehen. Es ist entscheidend, dass keine pathogenen Keime durch die Epithelzellen translozieren. Man nimmt heute an, dass apathogene Keime sich an das Epithel anhaften und so den Kontakt von pathogenen Keimen verhindern (8). Für ein gesundes Gleichgewicht ist es wichtig, dass pathogene und apathogene Keime sich die Waage halten. Eine Dysbalance kann für den Wirt negative Folgen haben.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Zufuhr von Prä- und Probiotika positive Effekte bei der Prävention und bei der Therapie von gastrointestinalen Erkrankungen hat.

Präbiotika

Präbiotika sind unverdauliche Kohlenhydrate (Inulin, Galakto- oder Fruktooligosaccharide), welche unverändert in den Dickdarm gelangen. Im Dickdarm stimulieren sie das Wachstum und die metabolische Aktivität von nützlichen Bakterien wie Laktobazillen und Bifidobakterien (9, 10). Präbiotika liefern zusätzliche Nährsubstrate für die Bakterien und werden von den intestinalen Bakterien zum Teil auch fermentiert. Dies führt zu einem Absinken des intestinalen pH und zu einer Hemmung des Wachstums von schädlichen Bakterien wie Bacteroides, diversen

E.-coli-Bakterien und Clostridien. Durch die Fermentation entstehen, wie oben erwähnt, vermehrt kurzkettige Fettsäuren (Butyrat, Acetat, Propionat).

Probiotika

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die nach ihrer Einnahme gesundheitsfördernde Effekte ausüben, die über das Mass der grundgegebenen ernährungsphysiologischen Effekte hinausgehen (11). Probiotika müssen verschiedene Anforderungen erfüllen: Sie müssen natürliche, apathogene Komponenten der intestinalen Flora sein, bei der Passage in den Dickdarm dürfen sie nicht verändert werden, und sie müssen eine hohe Anheftungsfähigkeit an das Dickdarmepithel aufweisen.

Probiotika regulieren die intestinale Permeabilität, beeinflussen die immunologische Darmbarriere und steuern die intestinale entzündliche Antwort durch Hemmung von proinflammatorischen Zytokinen. Probiotika entfalten ihre Wirkungen über verschiedene Mechanismen:

1. Sie reduzieren den intestinalen pH durch die Stimulation von Milchsäure produzierenden Bakterien.
2. Sie verhindern die Kolonisierung von pathogenen Mikroorganismen an der Mukosa.
3. Sie hemmen die Vermehrung von pathogenen gramnegativen Anaerobiern durch Sekretion von Bakteriozinen (12, 13).
4. Sie hemmen die Translokation von pathogenen Keimen (Bacterioides, E. coli, Klebsiellen, Enterobacteriaceae) durch die Mukosa.

Im Weiteren stimulieren sie Makrophagen und natürliche Killerzellen sowie die Proliferation von Lymphozyten und die Sekretion von Immunglobulin A (IgA) (14, 15). Die heute meistverwendeten Probiotika sind Bifidobakterien, Laktobazillen, E. coli Nissle, Saccharomyces boulardii sowie VSL-3. VSL-3 ist ein Gemisch von vier Stämmen Laktobazillen, drei Stämmen Bifidobakterien und dem Stamm Streptococcus thermophilus. Aufgrund der multiplen positiven Effekte wurden in den

Merk-sätze (2)

- Klassische Präbiotika sind Inulin, Galakto- und Fruktooligosaccharide, klassische Probiotika sind Laktobazillen, Bifidobakterien, E. coli Nissle und Saccharomyces boulardii. Sie werden einzeln oder in Kombinationen eingesetzt.
- Präbiotika zeigten wirksame Effekte bei der Colitis ulcerosa, verschiedenen Diarrhöformen und dem Reizdarm.
- Probiotika zeigten wirksame Effekte bei der Colitis ulcerosa, Pouchitis, Morbus Crohn, Reizdarm, Helicobacter pylori und der Laktoseintoleranz.
- Eine regelmässige Einnahme von Frischprodukten wie Gemüse und Früchten, die reich an Antioxidanzien und Fasern sind, sowie supplementierte Produkte mit Probiotika (z.B. Laktobazillen, Bifidobakterien) kann ernährungsphysiologisch allen Individuen empfohlen werden.

letzten Jahren Prä- und Probiotika bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen eingesetzt (Tabelle).

Prä- und Probiotika bei chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen (CED)

Die Pathogenese der CED (M. Crohn, Colitis ulcerosa) ist noch nicht im Detail bekannt. Eine genetische Prädisposition, Umweltfaktoren sowie die intestinale Mikroflora sind involviert. Kürzlich publizierte Studien fanden eine Verbindung zwischen NOD2-Mutationen auf dem Chromosom 16 beim Morbus Crohn (16, 17, 18) und Veränderungen auf den

Prä- und Probiotika

Tabelle: Effekte von Prä- und Probiotika

Präbiotika

- Produktion von kurzkettigen Fettsäuren
- Stimulation des Wachstums von Laktobazillen und Bifidobakterien
- Antientzündliche und antiproliferative Effekte
- Beeinflussung des Dickdarmtransits
- Senkung des intestinalen pH

Effekt bei

- Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- Diarrhö
- Reizdarm

Probiotika

- Beeinflussung der Darmbarriere
- Kolonisierung des Darmepithels
- Beeinflussung des intestinalen Immunsystems
- Sekretion von Immunglobulin A
- Bildung von Bakteriozinen
- Senkung des intestinalen pH

Effekt bei

- Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der Pouchitis
- Diarrhö
- Reizdarm
- Helicobacter-pylori-Infektion
- Laktoseintoleranz

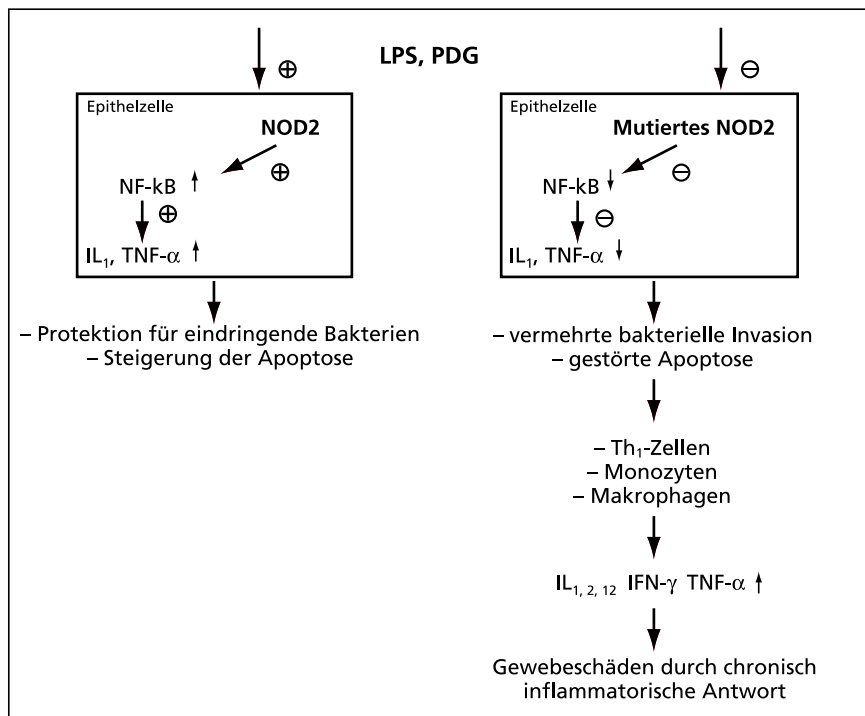


Abbildung 1: Mögliche Mechanismen zur Pathogenese bei M. Crohn: Die mutierten NOD2 Rezeptoren können wegen der gestörten Bindung von LPS und PDG NF-kB nicht mehr stimulieren. Dadurch wird das Epithel durchlässiger für pathogene Keime, und diese können dann durch Wegfallen der Apoptose von infizierten Zellen die chronische Entzündung initiieren und unterhalten. LPS = Lipopolysaccharid; PDG = Peptidoglykan

Chromosomen 3, 7, 12 bei der Colitis ulcerosa (19).

In Tiermodellen und bei Menschen konnte die Bedeutung der intestinalen Flora bei der Entstehung der CED gezeigt werden. Mäusen, denen das funktionelle IL2- oder IL10-Gen fehlt, entwickeln eine Kolitis- oder eine Crohn-ähnliche Entzündung, wenn sie unter normalen Bedingungen aufgezogen werden. Die Tiere bleiben aber gesund, wenn die Aufzucht unter sterilen Bedingungen erfolgt oder wenn sie gleichzeitig mit Laktobazillen ge-

füttert werden (20–22). Bei Patienten mit einer akuten Colitis ulcerosa wurde eine verminderte Zahl von Laktobazillen in Biopsien, und bei Patienten mit einem aktiven M. Crohn eine verminderte Ausscheidung von Bifidobakterien im Stuhl im Vergleich zu Patienten in Remission gefunden. Während eines akuten Schubes findet man auch vermehrt an die Mukosa anhaftende und in die Mukosa translozierte Bakterien (vor allem pathogene Anaerobier [Bacteroides] und Aerobier [Enterobakterien] [23]).

Ein gestörtes Gleichgewicht der bakteriellen intestinalen Mikroflora, zusammen mit einer genetischen Prädisposition, ist entscheidend für die Entwicklung einer CED. Die Krankheit wird manifest, wenn aus noch nicht bekannten Gründen ein Ungleichgewicht zwischen der luminalen Flora, dem Darmepithel und der kontrollierten Immunantwort in der Darmwand entsteht. Es gibt einige Hinweise, dass ein

Verlust der immunologischen Toleranz auf die intestinale Mikroflora von wesentlicher Bedeutung ist.

Bei der Entstehung der CED sind zwei verschiedene Rezeptorsysteme beteiligt: Auf den Zellen die TLR-Rezeptoren und in den Zellen die NOD-Rezeptoren. Beide Rezeptorsysteme erkennen bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) und Peptidoglykane (PDG). Gesunde intestinale Zellen haben eine niedrige TLR-Dichte und sind so weniger empfänglich für LPS und PDG (24, 25). Bei einer aktiven Entzündung ist die Expression dieser Rezeptoren aber gesteigert. Die Aktivierung der TLR stimuliert den intrazellulären Transkriptionsfaktor NF-kB mit der Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF-alpha, IL1, IFN-gamma), und diese wiederum steigern die TLR-Expression (26). Man nimmt heute an, dass bei einer genetischen Disposition die Schutzwirkung der anhaftenden apathogenen Keime auf die Mukosa wegfällt,

Prä- und Probiotika

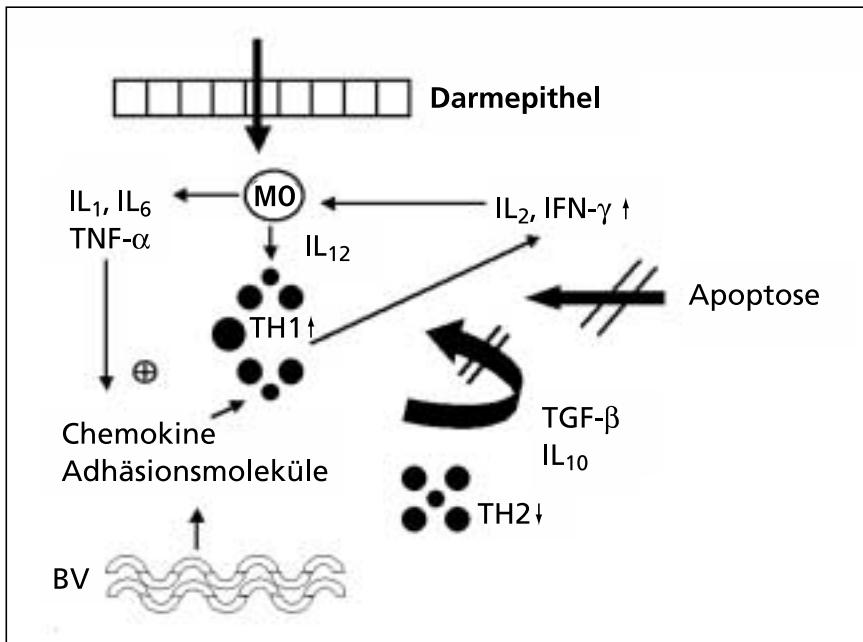


Abbildung 2: Gestörte Immunregulierung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD). Durch eine gestörte Epithelzellfunktion gelangen pathogene Keime über M-Zellen oder durch direkte Translokation in die Submukosa. Durch Kontakt mit Antigen-präsentierenden Zellen und Makrophagen werden proinflammatorische Zytokine gebildet, welche TH1-Zellen akkumulieren. Gleichzeitig werden TH2-Zellen unterdrückt, und es fallen die gegenregulatorischen Zytokine weg.

TH1 = T-zytotoxische Lymphozyten; TH2 = T-regulatorische Lymphozyten
MO = Makrophagen; BV = Blutgefäß

sodass die bakteriellen Mediatoren vermehrt an die TLR binden und dies zu einer dauernden Stimulation des NF-kB-Systems führt mit einer vermehrten Bildung von proinflammatorischen Zytokinen.

NOD-Proteine liegen intrazellulär und spielen eine wichtige Rolle für die angeborene Immunität gegenüber bakteriellen Keimen. Diese Proteine erkennen in die Mukosa eingedrungene Keime und lösen eine Reaktion im Wirt aus, um diese wiederum zu beseitigen. Die NOD-Proteine sind ebenfalls Rezeptoren für LPS und PDG. Die Interaktion von LPS und PDG und den NOD2-Rezeptoren aktiviert NF-kB und somit auch die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen. Diese Stimulation ist unter normalen Bedingungen wichtig, da sie Mechanismen steuert, welche der Invasion von pathogenen Keimen in die Mukosa entgegenwirken und die Apoptose von entzündlichen Zellen fördern. NOD2/CARD15 stellt einen Suszeptibilitätslokalus für den M. Crohn dar. Bei einer

homozygoten Mutation ist das Risiko für eine Crohn-Erkrankung 20- bis 40fach erhöht, und die Krankheit liegt häufiger im Ileum (27–29). Man nimmt an, dass mutierte NOD2-Proteine in Epithelzellen und Makrophagen die intrazellulären Bakterien nicht mehr eliminieren können und es so zu einer chronischen Stimulation von entzündungsfördernden Zellen kommt. In diesen Zellen werden dann über NF-kB vermehrt proinflammatorische Zytokine gebildet (Abbildung 1).

Die TLR- und NOD-bedingten Interaktionen mit LPS und PDG führen zu einer gestörten Darmbarrierefunktion und zu einer vermehrten Invasion von pathogenen Keimen in die Mukosa. Diese Keime stimulieren dann über Makrophagen T-Lymphozyten und Monozyten und setzen IL₁, IL₆, IL₁₂ und TNF alpha frei. Gleichzeitig werden die antiinflammatorischen Mediatoren wie TGF-β und IL₁₀ gehemmt (30), und so wird ein chronischer entzündlicher Prozess unterhalten (Abbildung 2).

Das unkontrollierte Freisetzen von proinflammatorischen Zytokinen über NF-kB führt dann zu den bekannten entzündlichen Veränderungen bei M. Crohn und der Colitis ulcerosa (31, 32). Ob sich ein M. Crohn oder eine Colitis ulcerosa entwickelt, wird wahrscheinlich durch die genetische Veranlagung bestimmt. Generell wird eine überschüssige Aktivität der zytotoxischen Lymphozyten in der Darmwand festgestellt. Die aktivierten zytotoxischen Lymphozyten führen zu einer Schädigung des Darmepithels und sind entscheidend bei der Pathogenese der CED. Die Immunantworten beim Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa sind unterschiedlich. Beim M. Crohn liegt vor allem eine T-Helfer-Lymphozyten-1-Antwort (TH1) und bei der Colitis ulcerosa eine veränderte T-Helfer-Lymphozyten-2-Antwort (TH2) vor.

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass Prä- und Probiotika in der Lage sind, auf verschiedenen Wegen die CED zu beeinflussen. Mehrere Studien an Tiermodellen mit induzierter Kolitis oder Crohn-ähnlichen Veränderungen und beim Menschen konnten dies bestätigen.

Therapeutischer Nutzen von Prä- und Probiotika bei CED

Der Einsatz von Präbiotika ist interessant, da gezeigt wurde, dass bei der Colitis ulcerosa und der Pouchitis eine gestörte Butyratoxidation vorliegt (33–35). Butyrat ist antiinflammatorisch wirksam, da es die Aktivierung von NF-kB reduzieren kann. Butyrat reduziert die TNF-alpha-Produktion und die Zytokin-mRNA-Expression und hemmt die LPS-induzierte Expression von Zytokinen über die Hemmung von NF-kB.

In mehreren Tiermodellen mit experimentell induzierten Entzündungen konnten mit Präbiotika positive Effekte demonstriert werden (36, 37). Butyrat wurde bei der Colitis ulcerosa in drei Studien untersucht, entweder mit einer rektalen oder mit einer oralen Verabreichung der Substanz, welche im Dickdarm freigesetzt wurde. In der ersten Untersuchung bei refraktärer distaler Colitis ulcerosa wurde

Prä- und Probiotika

eine Kombination von Butyrat/5-ASA mit 5-ASA allein verglichen. Die Kombination war wirksamer als 5-ASA allein mit einer klinischen, endoskopischen und histologischen Verbesserung. Die Stuhlfrequenz wurde signifikant reduziert. 6 von 24 Patienten mit der Kombination kamen in Remission, verglichen mit nur 1 von 27 Patienten in der 5-ASA-Gruppe (38). Ein Vergleich zwischen oral verabreichtem Butyrat und Mesalazin gegenüber Mesalazin allein ergab ebenfalls eine trendweise Verbesserung mit der Kombination. Der Unterschied war aber bei dieser kleinen Studie mit nur 25 Patienten nicht signifikant (39). Die grösste Studie mit 105 Patienten verglich die Rezidivrate bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa in Remission. Die Verabreichung von Flohsamen (*Plantago ovata*) wurde mit der Standardtherapie Mesalazin verglichen. *Plantago ovata* wirkt als eine langsam fermentierbare Faser, welche im Dickdarm die Butyratkonzentration erhöht. Die Rezidivrate während zwölf Monaten betrug in der *Plantago-ovata*-Gruppe 40 Prozent, in der Mesalazin-Gruppe 35 Prozent und mit der Kombination 30 Prozent (40). Wesentlich mehr Daten liegen mit Probiotika vor. In mehreren Tiermodellen mit induzierter Colitis wurde gezeigt, dass mit *Lactobacillus reuterii* und *plantarum* die Entzündung verhindert oder verbessert werden konnte (41). Im IL₁₀-Knockout-Mäusemodell, das eine Crohn-ähnliche Entzündung entwickelt, wurden während der Aufzucht unter normalen Bedingungen ein verminderter Gehalt von Laktobazillen und vermehrt translozierte Bakterien in die Mukosa nachgewiesen. Wurden diese Tiere zusätzlich mit *Lactobacillus plantarum* aufgezogen, dann blieben sie gesund (22). Das Gleiche wurde bei einer Behandlung mit dem Probiotikagemisch VSL-3 gefunden. Bei diesen Tieren konnte eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine (TNF-alpha, IFN-gamma) gefunden werden (42). Mehrere neuere Untersuchungen stellten fest, dass es nicht notwendig ist, lebende Probiotika zu verabreichen. Die Gabe von lediglich bakterieller DNA aus dem VSL-3-Gemisch war in gleicher Weise wirksam (43–45).

Probiotika wurden in mehreren Studien bei Patienten mit M. Crohn und der Colitis ulcerosa untersucht.

Saccharomyces boulardii zeigte bei Kindern mit M. Crohn in einer doppelblinden plazebokontrollierten Studie über sieben Wochen eine signifikante Reduktion der Stuhlfrequenz und der Entzündungsaktivität (46). Verschiedene kontrollierte Studien untersuchten die Probiotika-Gabe beim M. Crohn als Rezidivprophylaxe. Die Rezidivrate während einem Jahr betrug mit *E. coli* Nissle 33 und mit Plazebo 66 Prozent (47). Mit der Kombination 5-ASA und *Saccharomyces boulardii* gegenüber 5-ASA allein betrug die Rezidivrate während sechs Monaten 7 und 38 Prozent (48). Der Vergleich von VSL-3 und 5-ASA zeigte Rezidivrate von 20 respektive 40 Prozent (49). Die gefundenen Unterschiede waren in allen diesen Studien statistisch signifikant. Die postoperativen Rezidive beim M. Crohn waren mit VSL-3 im Vergleich zu Mesalazin ebenfalls nicht verschieden (50). Eine kürzlich erschienene Studie fand aber, dass nicht alle Probiotika wirksam sind. Beim M. Crohn war die postoperative Rezidivrate mit *Lactobacillus rhamnosus* und Plazebo gleich (51). Probiotika wurden in mehreren Studien bei Patienten mit Colitis ulcerosa untersucht. In drei kontrollierten Studien wurde *E. coli* Nissle mit Mesalazin verglichen. Die eine Studie zeigte, dass die Therapie mit *E. coli* Nissle die gleichen Remissionsraten erreicht wie Mesalazin (52). In allen Studien (untersuchte Patienten pro Studie 116–327) waren die Rezidivrate in einem Beobachtungszeitraum zwischen drei und zwölf Monaten gegenüber der Standardtherapie mit Mesalazin gleich (52–54). Keine unterschiedliche Rezidivrate während einem Jahr fand man auch mit der Gabe von 5-ASA und *Saccharomyces boulardii* gegenüber 5-ASA allein (55). In einer weiteren unkontrollierten Pilotstudie mit VSL-3 wurde ebenfalls eine Reduktion der entzündlichen Aktivität bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Colitis ulcerosa gefunden (56).

Die Tatsache, dass alle diese Studien gleich gute Resultate mit Probiotika im Vergleich zur Standardtherapie zeigten,

eröffnet interessante Optionen für eine alternative Therapie.

Nach einer totalen Kolektomie aufgrund einer therapierefraktären Colitis ulcerosa entwickelt sich oft eine schwierig zu therapierende Entzündung (Pouchitis). Die klinische Wirkung von Probiotika wurde in drei Studien bei dieser Erkrankung gezeigt. Die Gabe von VSL-3 gegenüber Plazebo reduziert die Rezidivrate signifikant (57, 58). Ebenfalls konnte nach einer Operation das Auftreten der Pouchitis mit VSL-3 deutlich reduziert werden (VSL-3 10% vs. Plazebo 40% [59]). Es konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten mit der VSL-3-Therapie das antiinflammatorische Zytokin IL₁₀ signifikant anstieg und die proinflammatorischen Zytokine TNF-alpha, IL₁ und INF-gamma signifikant abfielen (60).

Der Einsatz von Prä- und Probiotika bei den CED ist attraktiv aufgrund des physiologischen Ansatzes, der niedrigen Kosten und der geringen Nebenwirkungen. Zukünftig sind aber weitere grössere kontrollierte Studien notwendig, um diese Therapien in ihrer Effektivität zu bestätigen. Erfolg versprechend ist sicher das Probiotikagemisch VSL-3.

Einen weiteren interessanten Ansatz könnte hier die Gentechnologie bringen. Steidler und Mitarbeiter zeigten, dass transgene *Lactococcus-lactis*-Bakterien so verändert werden können, dass sie die Fähigkeiten haben, IL₁₀ zu produzieren. Die gastrale Verabreichung dieser Bakterien zeigte im IL₁₀-Knockout-Mäusemodell ebenfalls eine Verbesserung der Kolitis (61).

Prä- und Probiotika bei Diarrhö

Die Diarrhö ist ein häufiges und weltweites Problem mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität, besonders bei Kindern. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Krankheit mit Prä- und Probiotika positiv beeinflusst werden kann. Die akute Diarrhö ist oft eine selbstlimitierende Erkrankung, welche sich mit einer oralen oder intravenösen Flüssigkeitszufuhr rasch bessert.

Kürzlich fand man, dass die Supplemen-

Prä- und Probiotika

tierung der oralen Rehydratationslösung (WHO) mit amylaseresistenter Stärke beim Erwachsenen mit Cholera (62) oder mit partiell hydrolysiertes Guarfaser bei Kindern mit akuter oder persistierender Diarrhö (63, 64) einen zusätzlichen positiven Effekt hat. Alle drei Studien mit diesen neuen Formulierungen zeigten eine signifikante Reduktion des Flüssigkeitsverlustes und der Dauer der Diarrhöepisodes im Vergleich zur oralen Rehydratationslösung. Die positive Wirkung ist erklärbar durch zwei Mechanismen:

1. Die präbiotisch wirkenden Fasern stellen das bakterielle Gleichgewicht im Darm wieder her.
2. Diese Fasern werden im Dickdarm fermentiert zu kurzkettigen Fettsäuren (KKFS [65]).

Diese KKFS werden zusammen mit Natriumchlorid und Wasser resorbiert, was den Flüssigkeitsverlust reduziert. Interessant sind auch die Daten mit der prophylaktischen Gabe von Oligofruktose zur Prävention akuter Diarrhöen bei Kindern. Die Kinder, die Oligofruktose erhielten, zeigten nicht weniger Diarrhöepisodes als die Kontrollgruppe. Der Schweregrad der Episodes war aber signifikant geringer, mit weniger Fieber, weniger Arztbesuchen und weniger Absenzen im Kinderhort (66). Probiotika wurden ebenfalls bei verschiedenen Diarrhöformen untersucht, wie zum Beispiel bei akuten infektiösen, antibiotikaassoziierten oder Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen und der Reisediarrhö (67, 68). Verschiedene Probiotika, wie Laktobazillen, Bifidobakterien, Streptokokken, Enterokokken und Saccharomyces boulardii, wurden zur Therapie und zur Verhütung der Diarrhö eingesetzt. In verschiedenen älteren Therapiestudien wurden positive Effekte bei diesen Diarrhöformen beschrieben. Kürzlich bestätigten zwei Studien von Rosenfeld und Mitarbeitern (69, 70) diese Resultate. Ein Gemisch von Lactobacillus reuterii und L. rhamnosus zeigte gegenüber Plazebo eine signifikante Verkürzung der Diarrhö bei hospitalisierten Kindern von 101 Stunden auf 82 Stunden. Der Effekt war am grössten, wenn die Probiotika früh verabreicht wurden. Die Hospitalisationszeit

war in dieser Gruppe um 48 Prozent kürzer. In der zweiten Studie bei nicht hospitalisierten Kindern betrug die Diarrhödauer mit Probiotika 76 Stunden, gegenüber 106 Stunden mit Plazebo. Zwei Metaanalysen bestätigten diese positiven Resultate. Huang und Mitarbeiter (71) stellten 18 Studien mit verschiedenen Probiotika zusammen. Zehn davon waren doppelblind und plazebokontrolliert. Die zusätzliche Gabe von Probiotika mit einer oralen Rehydratationslösung reduzierte die Diarrhödauer signifikant um einen Tag. Van Niel und Mitarbeiter (72) analysierten neun randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien, welche nur Lactobacillus spp. einsetzten. Die Diarrhödauer war ebenfalls signifikant um 0,7 Tage kürzer. Zudem war die Stuhlfrequenz am zweiten Tag signifikant um 1,6 Stuhlentleerungen tiefer.

Antibiotika-assoziierte Diarrhöen kommen vor allem mit breitspektrigen Antibiotika recht häufig vor. Probiotika wie Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus GG und Saccharomyces boulardii wurden zur Therapie und Prävention bei Antibiotikagabe untersucht. Der therapeutische Nutzen ist aber noch unsicher, da diese Studien oft von geringer Qualität waren.

Die meisten Untersuchungen setzten Probiotika zur Prävention ein. D'Souza und Mitarbeiter (73) führten eine Metaanalyse mit neun randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien durch. Probiotika waren gegenüber Plazebo überlegen (Odds Ratio für Saccharomyces boulardii 0,39, für Laktobazillen 0,34). Diese Analyse wurde oft kritisiert wegen der inkonsistenten Definition der Diarrhö. In einer zweiten Metaanalyse schlossen Cremonini und Mitarbeiter (74) nur Studien mit einer guten Qualität ein. Diese Analyse bestätigte den Effekt der Verhinderung einer antibiotikaassoziierten Diarrhö mit Laktobazillen und Saccharomyces boulardii (relatives Risiko 0,39).

Interessant ist auch die Arbeit von Ahuja und Khamar (75). In dieser Studie wurden 740 Patienten entweder mit einer Kombination von Ampicillin/Cloxacillin und Laktobazillen gegenüber Antibiotika allein

vor einer Kataraktoperation untersucht. Eine Diarrhö trat bei keinem Patienten mit der Kombination auf, gegenüber 13 Patienten, welche keine Probiotika erhielten ($p < 0,001$).

Probiotika bei Radiotherapie und bakterieller Dünndarmüberwucherung

In einer randomisierten offenen Studie konnten Delia und Mitarbeiter (76) zeigen, dass mit der Gabe von VSL-3 die Nebenwirkungen einer Radiotherapie reduziert werden konnten. 190 Patienten erhielten während einer sechs- bis siebenwöchigen Radiotherapie entweder VSL-3 oder keine Therapie. Kein Patient in der VSL-3-Gruppe musste die Radiotherapie abbrechen, gegenüber 2 Patienten in der Kontrollgruppe. Eine Radiotherapie-Toxizität (WHO-Klassifikation) trat in 30,5 Prozent bei Patienten mit VSL-3 und in 56 Prozent bei Patienten mit keiner Therapie auf.

Probiotika wurden ebenfalls versucht bei der bakteriellen Überwucherung des Dünndarms. Hier sind die Daten noch recht kontrovers. Eine Studie von Gaon und Mitarbeiter (77) untersuchte den Effekt von Lactobacillus casei und Lactobacillus acidophilus im Vergleich zu Plazebo. In dieser plazebokontrollierten Studie nahm die Stuhlfrequenz in der Probiotikagruppe signifikant ab. Diese interessanten Resultate sollten sicher in einer grösseren Studie bestätigt werden.

Probiotika und Reizdarmsyndrom (IBS)

Der Reizdarm (IBS) wird klassischerweise als eine funktionelle Darmerkrankung mit spezifischen Symptomen definiert, bei welcher keine strukturellen Veränderungen vorliegen. Zur Zeit gibt es aber auch hier Hinweise, dass eine chronisch entzündliche Komponente mitbeteiligt sein könnte, und der intestinalen Mikroflora wird eine pathogenetische Rolle zugeschrieben (78). Balsari und Mitarbeiter (79) zeigten beispielsweise eine Verminderung von E. coli, Laktobazillen und Bifi-

Prä- und Probiotika

dobakterien in einer Gruppe von Patienten mit IBS. Im Weiteren wurde eine veränderte bakterielle Konzentration der Bakterien in Biopsien von Patienten mit IBS beschrieben (80). Ebenfalls entwickelte eine Gruppe von Patienten IBS-Symptome nach einer akuten Gastroenteritis (post-infektiöses IBS).

Mehrere Studien mit der Gabe von Probiotika fanden eine Reduktion der Symptome (81–86). Die doppelblinde, plazebokontrollierte Studie von Nobaek und Mitarbeitern zeigte während einer vierwöchigen Gabe von *Lactobacillus plantarum* eine signifikante Reduktion der Beschwerden. Interessanterweise hatten die behandelten Patienten auch noch nach zwölf Monaten eine andauernde Besserung (81). Positive Effekte auf Einzelsymptome wurden auch mit *Enterococcus faecium* (83) und VSL-3 (84–86) erzielt. Eine kleinere doppelblinde Crossover-Studie mit nur zwölf Patienten während vier Wochen mit *Lactobacillus plantarum* war aber negativ (87). Die Kombination von *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium infantis* zeigte wiederum eine signifikante Besserung der Lebensqualität (88). Häufig wird aber auch hier beobachtet, dass der Effekt nur so lange andauert, wie die Probiotika gegeben werden. Eine adjuvante Therapie mit Probiotika, eventuell auch in Kombination mit Präbiotika, ist interessant und sollte bei IBS-Patienten sicher weiterverfolgt werden. Eine kürzlich erschienene Studie mit 134 Patienten beiderlei Geschlechts zeigte mit der Gabe einer partiell hydrolysierten Guarfaser während zwölf Wochen eine signifikante Verbesserung von Flatulenz, Blähungen und Bauchkrämpfen (89).

Probiotika und *Helicobacter pylori*

Weltweit sind mehr als die Hälfte aller Erwachsenen *Helicobacter-pylori*-infiziert. Diese Personen entwickeln eine chronische Gastritis, und ein Teil davon entwickelt Magen- und Duodenalulzera. Verschiedene Faktoren für diese Entwicklung bei *Helicobacter-pylori*-infizierten Personen werden diskutiert:

1. Die Immunantwort des Individuums
2. Der unterschiedliche Pathogenitätsgrad des Bakterienstammes
3. Umweltfaktoren.

Effektive Therapien mit zwei verschiedenen Antibiotika und einem Protonenpumpenhemmer sind bekannt. Diese Therapien gehen aber oft mit Nebenwirkungen einher.

Verschiedene In-vitro-Experimente fanden, dass *Lactobacillus acidophilus* (90–93), *Lactobacillus salivarius* (94) und *Lactobacillus casei* (95) den *Helicobacter* hemmen oder eradizieren können.

In den meisten klinischen Studien wurde *Helicobacter pylori* aber mit *Lactobacillus johnsonii* (La1) oder *Lactobacillus gasserii* nur unterdrückt, und nicht eradiziert (96–98).

Scheu und Mitarbeiter fanden in einer gross angelegten Studie, dass die zusätzliche Gabe von *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* in Jogurt die *Helicobacter-pylori*-Eradikationsraten verbesserte (99). Zusätzlich fanden mehrere Studien, dass die Supplementierung von Probiotika die Nebenwirkungen der Eradikationstherapie (Diarrhö, Geschmacksstörungen, Übelkeit) verbessert (98, 100, 101).

Die Linderung der Nebenwirkungen durch

die Gabe von Probiotika ist sehr interessant, da dadurch wahrscheinlich die Compliance der Eradikationstherapie verbessert werden kann.

Probiotika und Laktoseintoleranz

Beim Fehlen von Laktase im Dünndarm gelangt die Laktose unverändert in den Dickdarm und wird dort von den Bakterien fermentiert, was zu den klassischen Symptomen wie Blähungen, Krämpfen und Diarrhö führt. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass Probiotika wie Laktobazillen und Bifidobakterien diese Symptome bessern können. Die Wirkung wird durch die von diesen Bakterien gebildete Beta-Galaktosidase erzeugt, welche die überschüssige Laktose im Dickdarm abbauen kann (102).

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann beim Verlag angefordert werden, auch via E-Mail: info@rosenfluh.ch

PD Dr. Rémy Meier
Leitender Arzt für Gastroenterologie,
Hepatology und Ernährung
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Liestal
4410 Liestal
Tel. 061-925 21 87
Fax 061-925 28 04
E-Mail: remy.meier@ksli.ch

Interessenkonflikte: keine