

Prä- und Probiotika bei Gastrointestinalen Erkrankungen

14. Engadiner Fortbildungstage 2008

Prof. Dr. R. Meier
Abt. Gastroenterologie
Med. Universitätsklinik
Kantonsspital Liestal

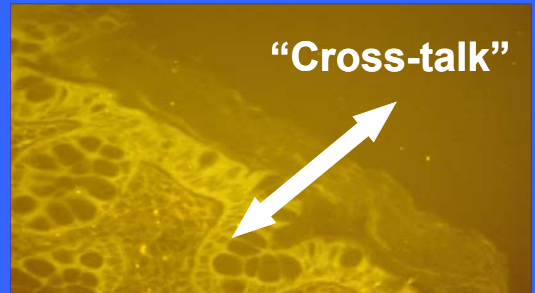


Darmflora

- 500 verschiedene Bakterienspezies
- 10^{13} – 10^{14} Bakterien
- Über 90% sind anaerobe Bakterien
- Es besteht zwischen der Flora und dem Wirt eine Lebensgemeinschaft mit gegenseitigem Nutzen
- Die ortsständige Flora bleibt nach dem 3. Lebensjahr relativ konstant



Darmbarriere I



H. Lochs

Darmbarriere II

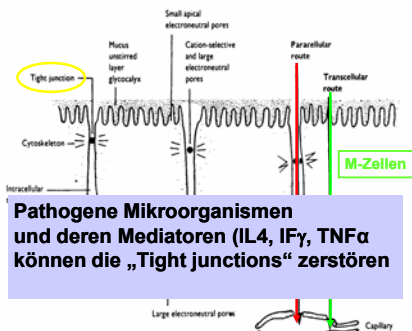
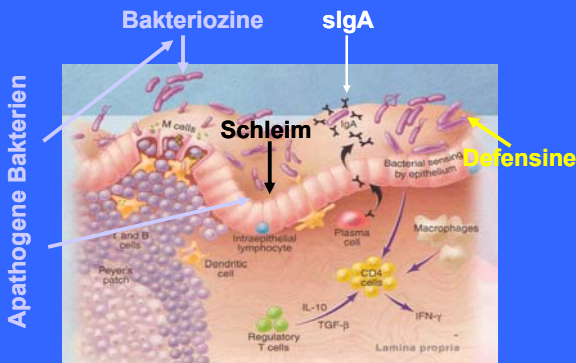


Fig. 1. Intestinal epithelial barrier: routes of non-mediated permeation. Larger molecules, including lactulose, cellobiose, raffinose and 3 Co-EDTA, are thought to pass through the paracellular pathway, whereas smaller molecules (mannitol, D-thiamine) mainly permeate through the transcellular pathway.

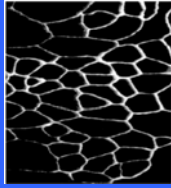
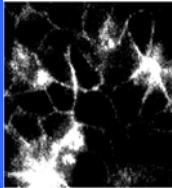
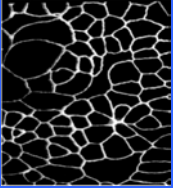
Travis et al, CI Science 1992

Bakterien und Tight junctions

Kontrolle

S. Dublin

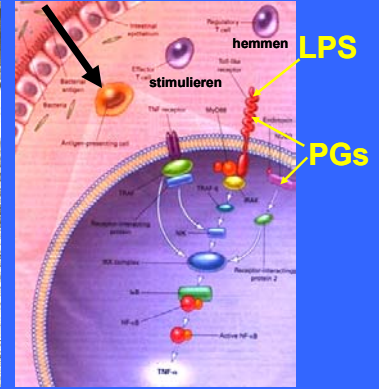
Prävention mit E. Coli Nissle



Otte et al, AJP 2004



Bakterielle Adhärenz und Translokation



Söderholm et. al. Gastro 2002

Prä- und Probiotika

- Werden heute in sehr



therapeutisch wirksam

Präbiotika (Fasern)

- Nichtlösliche Fasern
- Lösliche Fasern
 - Pectin
 - Agar
 - Guar
 - Oligosaccharide (Präbiotika)



Präbiotika

Definition



Sind spezielle Fasern die unverändert in den Dickdarm gelangen und dort von den Bakterien vergärt werden und das Wachstum von nützlichen Bakterien stimulieren

- Inulin } Chicorée, Artischocken, Lauch, Knoblauch,
- FOS } Zwiebeln, Weizen, Roggen, Bananen
- GOS } Muttermilch

Präbiotika: Nützliche Effekte

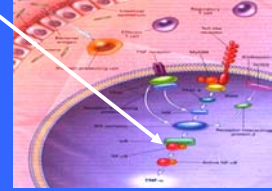
- Durch die Vergärung werden kurzkettige Fettsäuren gebildet
 - KKFS haben im Darm antientzündliche Effekte
 - Nährstoffe für die Darmzellen
 - Kontrollieren den Wassergehalt im Darm
- Stimulieren das Wachstum von nützlichen Darmbakterien

Antientzündliche Effekte der KKFS

- Regulation der Genexpression für ICAM-1 und E-Selectin in Endothelzellen
 - Reduktion der Entzündung
- Reduktion der COX-2 Expression
 - Reduktion der inflammatorischer PG [PGE₂]
- Reduktion der NF-κB Expression
 - Reduktion pro-inflammatorischer Zytokine
- Radikalfänger
 - Antioxidative Kapazität

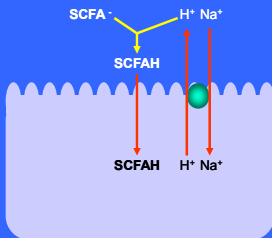
Butyrat hemmt NF-κB

- TNFα ↓ IL₁₂ ↓
- IL₁₀ ↑



- Reduktion der LPS stimulierten TNFα-Sekretion

Absorption von KKFS



KKFS sind entscheidend für die Flüssigkeitsbilanz im Dickdarm

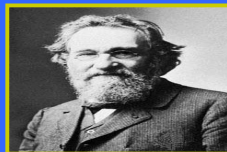
E. Cabré, Fibre Consensus

Probiotika



Definition

Lebende apathogene, [menschliche] Mikroorganismen, die nach ihrer Einnahme spezifische gesundheitsfördernde Effekte ausüben



Ilya Metschnikoff
1908 Nobelpreis

“Beschaffenheit der Darmflora”

Prolongation of life by fermentable dairy products

Probiotika Wirkungsmechanismen I



- Hemmen das Wachstum pathogener intestinaler Keime
 - Luminaler pH ↓
 - Stimulieren bakterizide Proteine
 - Stimulieren Defensine
- Blockieren das epitheliale Anhaften und die Invasion von Keimen
 - Stimulieren die Schleimbildung durch Induktion von MUC-2
 - Hemmen die epitheliale Bakterieninvasion
- Eliminieren pathogene Toxine
 - Proteolyse,
 - Bindung

Adapted from Sartor: Curr Opin in Gastro 2005,21;44-50, Yan: Curr Opin in Gastro 2004, 20:565-571

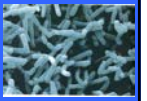
Probiotika Wirkungsmechanismen II



- Stärken die epitheliale and mukosale Barriere
 - Stimulieren die Bildung von KKFS
 - Erhalten eine normale Motilität
 - Stimulieren den mukosalen Blutfluss
 - Stimulieren NO

Adapted from Sartor: Curr Opin in Gastro 2005,21;44-50,
Yan: Curr Opin in Gastro 2004, 20:565-571

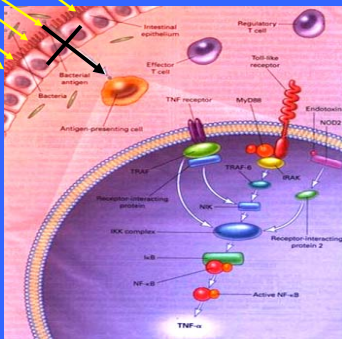
Antientzündliche Effekte von Probiotika



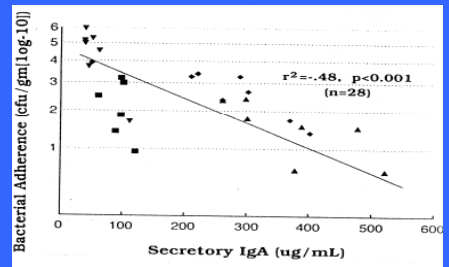
- Stimulieren IgA Sekretion
- Stimulieren die Phagozytose
- Stimulieren die Apoptose
- Reduzieren TNF α , IFN γ und NF- κ B
- Stimulieren IL $_{10}$ und TGF β
- Stimulieren Hitze Schock Protein

Adapted from Sartor: Curr Opin in Gastro 2005,21;44-50,
Yan: Curr Opin in Gastro 2004, 20:565-571

Probiotika

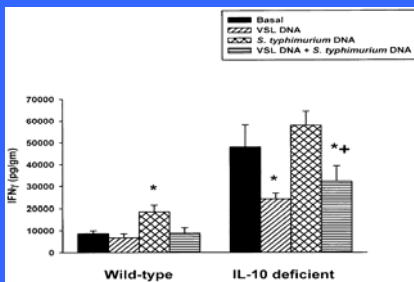


IgA und bakterielle Adhäsion



Spitz et al, Crit Care Med, 1996

Hemmung der IFN- γ Sekretion durch bakterielle DNA im Dickdarm



Jijon et al, Gastroenterology, 2004

Indikationen für Prä- und Probiotika

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
 - Colitis ulcerosa, Pouchitis
- Reizdarm
- Durchfallserkrankungen
 - Akuter Durchfall
 - Verhindern von Durchfall (v.a. Antibiotika)
- Verstopfung
- Laktoseintoleranz
- Intensiv-Medizin
- Chirurgie

Colitis ulcerosa

Rezidivprophylaxe

Plantago ovata Samen vs Mesalazin

N = 105	Rezidive 12 Monate	
Plantago ovata 2 x 10 g / Tag	40%	(14/35)
Mesalazin 3 x 500 g / Tag	35%	(13/37)
PO + Mesalazin	30%	(9/30)

Fernandez-Banares, Am. J. Gastroenterol, 1999

Colitis ulcerosa

E. coli Nissle vs Mesalazin

Rezidivprophylaxe

N = 327	Rezidive 12 Monate	
Mesalazin (N=165)	40/110	(36%)
E.coli Nissle (N=162)	38/112	(34%)

Kruis et al, Gut, 2004

Colitis ulcerosa

Lb GG vs Mesalazin

Rezidivprophylaxe

N = 187	Remission	
	6 Monate	12 Monate
Mesalazin (N=60)	87%	80%
Mesalazin & Lb GG (N=62)	94%	84%
Lb GG (N=65)	91%	85%

Zocco et al, Aliment Pharmacol & Ther, 2007

Chronische rezidivierende Pouchitis

VSL#3 vs Plazebo

Db, Plazebo-kontrollierte Studie (9 Monate)

N=40	N	Rezidive 9 Monate
VSL#3	20	3 (15%)*
Plazebo	20	20 (100%)

* p<0.01

Gionchetti et al, Gastroenterology, 2000

Prophylaxe der akuten Pouchitis

VSL#3 vs Plazebo

Db, Plazebo-kontrollierte Studie (1 Jahr)

N=40	N	Akute Pouchitis
VSL#3	20	2 (10%)*
Plazebo	20	8 (40%)

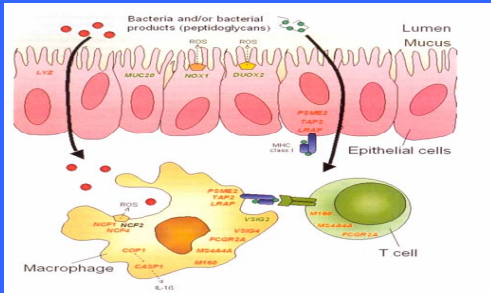
* p<0.05

Gionchetti et al, Gastroenterology, 2003

Bakterielle Flora und Reizdarm

- Postinfektiöser Reizdarm [PI-IBS] (7-30%)
- Ueberwucherung des Dünndarms
- (+ Laktulose Atemtest Test)
- Reduzierte Aktivität zur Kontrolle einer entzündlichen Antwort auf bakterielle Komponenten
- Inflammatorische Zytokine und enterochromaffine Zellen sind vermehrt
- Antibiotika zeigen bei einzelnen Patienten eine Wirkung

Entzündung beim Reizdarm



Aerseeens et al, Clin Gastroenterology and Hepatology 2008

Probiotika und Blähungen

Signifikante Verbesserung mit LGG¹ oder VSL#3² gegenüber Placebo

¹ Di Stefano et al, J Clin Gastroenterol, 2004
² Kim et al, Aliment, Pharmacol Ther, 2003

Probiotika und Reizdarm

Placebo-kontr., doppel-blinde Studie (4 Wochen), L. plantarum und B. breve

	Lp+Bb	Placebo	
2 Wo	Schmerz-Score↓ 38%*	18%	*P<0,05
	Schweregrad↓ 50%*	10%	
4 Wo	Schmerz-Score↓ 52%**	11%	**P<0.001
	Schweregrad↓ 44%**	8%	

Saggiro, J Clin Gastroenterol, 2004

Probiotika und Reizdarm

Placebo-kontrollierte, doppel-blinde Studie (8 Wo)

	Lb sal.	Bifi inf.	Placebo
Abd. Schmerz	8.9	7.8*	12.2
Blähungen	12.6	10.1*	14.4
Stuhl Freq.	15.6	7.8*	16.8
Stuhl Kons.	22.2	25.5	22.9
Gesamt Score	34.6	24.6*	40.5

* p< 0.05

O' Mahony et al, Gastroenterology, 2005

• Basal:

Abnormale IL-10/IL-12 ratio (PBMC)

→ Inflammatorischer Zustand

• Nach 8 Wochen:

Normalisierung der IL-10/IL-12 ratio mit Bifidobacterium infantis aber nicht mit Lactobacillus salivarius oder Placebo

O' Mahony et al, Gastroenterology, 2005

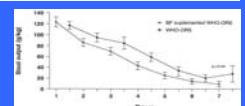
Präbiotika bei akuter Diarrhö

Prosp, db, Placebo-kontrollierte Studie

	ORS + PHGG (N = 75)	ORS + Placebo (N = 75)
• Alle		
- Diarrhödauer (h)	74	90*
- Stuhl output g/kg KG	369 ± 38	437 ± 46
• Kinder < 10 Monate		
- Diarrhödauer (h)	70	97**
- Stuhl output g/kg KG	370 ± 46	507 ± 64*

* p = 0.03; ** p = 0.004

Alam, Meier et al, J Pediatr Gastro Nutr 2001



Präbiotika bei chronischer Diarrhö

Prosp, db, Plazebo-kontrollierte Studie

	Hühnerfleisch Diät + PHGG (N = 57)	Hühnerfleisch Diät + Plazebo (N = 59)
• Diarrhödauer (h)	60 ± 39	81 ± 48*
• Anzahl (%) Kinder ohne Diarrhö innert 7 Tagen	46 (84)	36 (62) **

* p = 0.03; ** p = 0.009

Alam, Meier et al, Arch Childhood Dis, 2005



PHGG in Cholera

Prosp, offen randomisierte-kontrollierte Studie

N=195	ORS + 25g PHGG (N = 65)	ORS + 50g PHGG (N=65)	ORS alleine (N=65)
Stuhlgewicht 1st 24h	5.9kg ± 2.9kg *	6.5kg ± 2.2kg *	7.9kg ± 15kg

* p = 0.001

Alam, Meier et al, Digestion in press

Probiotika und akute Diarrhö bei Kindern (< 5 Jahre) - Meta-Analyse-

18 Studien mit verschiedenen Probiotika
10 db, Plazebo-kontrollierte Studien

→ Probiotika und ORS reduzieren die Dauer der akuten Diarrhö um **1 Tag** (p<0.01)

Huang et al, Dig Dis Sci, 2002

Probiotika zur Prävention eines Antibiotika induzierten Durchfalls bei Kindern

Lactobacillus rhamnosus GG reduziert das Risiko einer Diarrhö

- Arvola et al, 1999 (N = 119):
RR 0.32 (95%: 0.08-1.15)
- Vanderhoof et al, 1999 (N = 188):
RR 0.28 (95%:0.13-0.62)

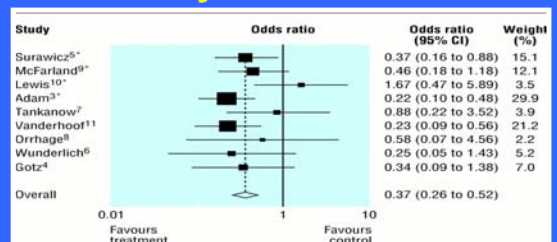
Probiotika zur Prävention eines Antibiotika induzierten Durchfalls bei Kindern

Rand, db, Plazebo-kontrollierte Studie mit Saccharomyces boulardii (N=269)

- Sb reduziert das Diarrhörisiko
8% vs 23% (RR 0.3; 0.2-0.7)
- Sb reduziert das Diarrhörisiko für C diff.
3.4% vs 17.3% (RR 0.2; 0.07-0.5)

Kotowaska et al, Aliment Pharmacol Ther, 2005

Probiotika zur Prävention eines Antibiotika induzierten Durchfalls - Meta-Analyse -



D'Souza et al, BMJ, 2002

Probiotika zur Prävention eines Antibiotika induzierten Durchfalls

Rand, db, Plazebo-kontrollierte Studie
Lactobacillus casei vs Plazebo

N=135

	Lb casei	Plazebo
Diarrhea	12%	34%*
Cl difficile	0%	17%*

Risikoreduktion 22%, NT 5

*p=0.001

Hickson et al, BMJ 2007

Probiotika zur Prävention eines Antibiotika induzierten Durchfalls

AB (Ampicillin/Cloxacillin) und Lactobacillus acidophilus vor einer Kataraktoperation

Rand, db, Plazebo-kontrollierte Studie

N = 740

	Diarrhö
AB und Lb a	0%
AB ohne Lb a	13%*

*p = 0.001

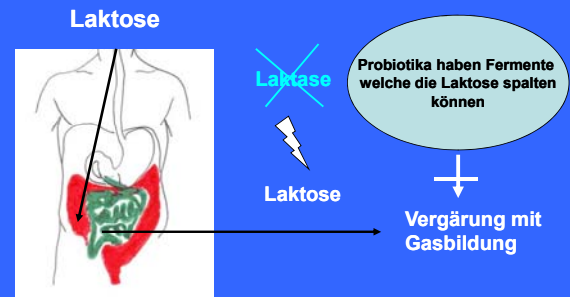
Ahuja und Ichamar, J Ind Med Assoc, 2002

Verstopfung

- Verschiedene Bifidusbakterien verkürzen die Stuhlpassage im Dickdarm
- Es gibt mehrere Untersuchungen, welche einen positiven Effekt bei Verstopften gezeigt haben
- Stuhlfrequenz nahm zu und Beschwerden nahmen ab

→ Verstopfte sollten deshalb vermehrt Bifidusprodukte konsumieren

Laktoseintoleranz



Probiotika und Diarrhö bei Strahlentherapie

Lb acidophilus vs Plazebo
Rand, doppel-blinde-Studie
N = 260

- Reduktion der Diarrhörate (p=0.001)
- Erhöhung der Stuhlkonsistenz (p=0.05)

Urbancsek et al, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001

Probiotika und Strahlenschäden bei Radiotherapie im Beckenbereich

VSL#3
vs keine Therapie
N = 190



	Strahlenschäden
VSL#3	30%
Keine Therapie	56%

Delia et al, Dig Liver Dis, 2002

Sicherheit

- GRAS-Status (FDA)
- Endocarditis mit *Lb rhamnosus*
- Leberabszess mit *Lb GG*
- Positive Blutkulturen mit *Saccharomyces boulardii*

Borriello et al, Clin Infect Dis, 2003
Alvarez-Olmos et al, Clin Infect Dis, 2001
Salminen et al, Clin Infect Dis, 2004

Prä- und Probiotika Facts or Fiction

- Facts
 - Im Labor und in Tierversuchen wurden eine Reihe von positiven Wirkungen gezeigt
 - Bei mehreren Indikationen zeigen sie positive Effekte:
 - Colitis ulcerosa, Pouchitis
 - Reizdarm, Durchfall, Verstopfung
 - akute Pankreatitis?,
 - Grosse Abdominalchirurgie/Lebertransplantation
 - Schutz vor Strahlenschäden

Prä- und Probiotika Facts or Fiction

- Fiction
 - Sind Probiotika gesundheitsfördernd?
 - Probiotika können nicht beliebig bei einer Erkrankung eingesetzt werden
 - Sind Probiotika wirklich so sicher?
 - ?



NUTRITION
2009

Ernährung 2009

Zürich, Schweiz
4.-6. Juni 2009

Forschung-Evidenz-Praxis