

10. Zimmerberg-Symposium 


Sinn und Unsinn von Probiotika

PD Dr. med. Stephan Vavricka
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich



stephan.vavricka@usz.ch 

ZH, 19.3.2009

Die bakterielle Flora im Magendarmtrakt 

Magendarmtrakt mit 1-2 kg Bakterien

10^{14} - 10^{15} Bakterien

- Mehr als total aller Zellen im menschlichen Körper
- Mehr als Anzahl aller Menschen, welche jemals gelebt haben

Mindestens 17 Familien und über 50 Arten

400-500 verschiedene Bakterienarten in jeder Person

80-90% können nicht kultiviert werden

Einfluss von Darmbakterien auf Adipositas 

Dünne Menschen haben \uparrow Bacteroidetes und \downarrow Firmicutes (Eubacterium rectale) im Stuhl


- dieses Verhältnis wird durch eine Diät verändert

Dickmachende Bakterien: höhere Kapazität Energie aus der Nahrung aufzunehmen



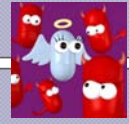
Turnbaugh et al. Nature 2006
Ley et al. Nature 2006
Di. Baize et al. Mayo Clin Proc 2008
Bläckhed et al. PNAS 2004

/ 3

Definitionen 

Probiotika


- Wirksamkeit und Sicherheit unter den empfohlenen Zufuhrbedingungen (Dosis, Art der Zufuhr) und Zielgruppen belegt
- Beinhalten eine oder mehrere Kulturen eines lebenden Organismus
 - Typischerweise Bakterien oder Hefen
- Modifizieren die endogene intestinale Flora
- Haben einen positiven Effekt auf den Wirt



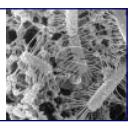
Prebiotika

- Nichtverdaubare Nahrungsbestandteile
 - Zum Beispiel Fructo-oligosaccharide (wie Inulin) oder Lactulose
- Positiver Effekt auf die endogene Flora
- Stimulieren das selektive Wachstum von Bakterien
 - Fructo-oligosaccharide \Rightarrow Bifidobacteria
 - Lactulose \Rightarrow Lactobacilli


/ 4

Wirkung von Probiotika 

- Günstige Beeinflussung der Zusammensetzung der Darmflora
- Beeinflussung des Zytokinprofils
- Wiederherstellung der Darmwand-Barriere
- Verminderung der Anhaftung pathogener Keime an de Darmwand Immunologische Regulation
- Förderung von Defensinen

Lactobazillen im Joghurt 

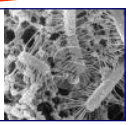
/ 5

Wirkung von Probiotika 

- Günstige Beeinflussung der Zusammensetzung der Darmflora
- Beeinflussung des Zytokinprofils
- Wiederherstellung der Darmwand-Barriere

Apathogene Bakterien mit gesundheitsfördernder Wirkung (Probiotika) sind von entscheidender Bedeutung für eine normale Epithelfunktion

Förderung von Defensinen

Lactobazillen im Joghurt 

/ 6

Probiotische Keime in Lebensmitteln

Lactobacillus

- rhamnosus Gorbach-Goldin (LGG) ★
- reuteri ★
- planatarum ★
- casei ★
- acidophilus
- paracasei
- johnsonii ★

In Joghurts und anderen Milchprodukten


Streptococcus


- bulgaricus
- thermophilus


Starterkulturen in Joghurts

University of Zurich

Probiotische Keime, die in klinischen Studien geprüft wurden und in der CH erhältlich sind

Escherichia coli Nissle 1917 (Mutaflor ®) ★ 

Enterococcus faecium SF68 (Bioflorin ®) ★ 

Saccharomyces boulardii (Perenterol ®) ★ 

Gemisch aus acht verschiedenen Probiotika

- Lactobacillus acidophilus
- Lactobacillus plantarum 299v
- Lactobacillus casei
- Lactobacillus bulgaricus (VSL#3 ®)
- Bifidobacterium breve
- Bifidobacterium longum
- Bifidobacterium infantis
- Streptococcus thermophilus

★ Kosten von der KK übernommen








University of Zurich

Uebersicht Einsatz von Probiotika

Clinical Condition	Effectiveness	Organism
Diarrhea		
Infectious adult—treatment	A	Saccharomyces boulardii, LGG
Infectious childhood—treatment	A	LGG, Lactobacillus reuteri
Prevention of infection	B	S. boulardii, LGG
Prevention of AAD	A	S. boulardii, LGG, L. casei, L. bulgaricus, S. thermophilus
Treatment of recurrent CDAD	B	S. boulardii, LGG
Prevention of CDAD	B	LGG, S. boulardii
IBD		
Pouchitis		
Preventing and maintaining remission	A	VSL#3
Induce remission	C	VSL#3
Ulcerative colitis		
Inducing remission	C	Escherichia coli Nissle, VSL#3
Maintenance	C	E. coli Nissle, VSL#3
Crohn's	C	E. coli Nissle, S. boulardii, LGG
IBS		
	B	Bifidobacterium infantis
	C	Bifidobacterium animalis, VSL#3, Lactobacillus plantarum
Immune response	A	LGG, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus johnsonii
Allergy		
Atopic eczema associated with cow's milk allergy		
Treatment	A	LGG, B. lactis
Prevention	A	LGG, B. lactis
Radiation enteritis	C	VSL#3, L. acidophilus
Vaginosis and vaginitis	C	L. acidophilus, LGG, L. reuteri

AA: antibiotic-associated diarrhea CDAD: Clostridium difficile-associated diarrhea Floch et al. J Clin Gastroenterol 2008

Durchfall und Probiotika

	Akut	Prävention	Antibiotika
 E. Coli Nissle 1917	✓	—	✓
 Enterococcus faecium	✓	✓	✓
 Saccharomyces boulardii	—	✓	✓
 Lactobacilli (4), Bifidobacterium (3) Streptococcus (1)	—	—	—
 Lactobacillus LGG	✓	✓	✓
 Lactobacillus casei	✓	✓	—
 Lactobacillus reuteri	✓	—	—

University of Zurich

Probiotika bei akuten Durchfallerkrankungen

Randomisierte kontrollierte Studie
571 Kleinkinder
6 verschiedene Regimes wurden verwendet

- Orale Rehydratation
- Lactobacillus casei subsp rhamnosus GG
- Saccharomyces boulardii
- Bacillus clausii
- L delbrueckii var bulgaricus, L acidophilus, Streptococcus thermophilus, B bifidum
- Enterococcus faecium SF 68

Canani et al, BMJ 2007

University of Zurich

Probiotika bei akuten Durchfallerkrankungen

Behandlung	Median Dauer (Std)	Geschätzte Diff. (95% CI)	P-Wert
1. Oral rehydration solution alone	115.5 (95.2-127)	-----	-----
2. Lactobacillus casei subsp rhamnosus GG	78.5 (56.5-104.5)	-32 (-41 to -23)	<0.001
3. Saccharomyces boulardii	105.0 (90-104.5)	-5 (-13 to 5)	0.38
4. Bacillus clausii	118.0 (95.2-128.7)	1 (-7 to 8)	0.76
5. L delbrueckii var bulgaricus L acidophilus, Streptococcus thermophilus B bifidum	70.0 (49-101)	-37 (-47 to -25)	<0.001
6. Enterococcus faecium SF 68	115.0 (89-144)	2 (-5 to 11)	0.61

Canani et al, BMJ 2007

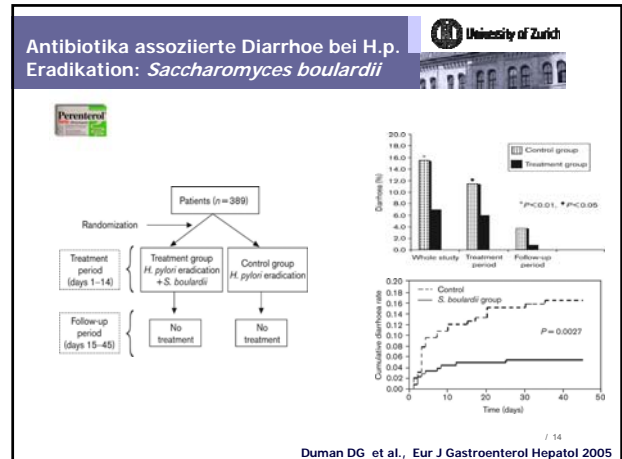
University of Zurich

Probiotika bei akuten Durchfallerkrankungen

Behandlung	Median Dauer (Std)	Geschätzte Diff.	P-Wert
1. Oral rehydration solution alone	115.5 (95.2-127)	-----	-----
2. Lactobacillus casei subsp rhamnosus GG	78.5 (56.5-104.5)	-32 (-41 to -23)	0.01
3. Saccharomyces boulardii			0.88
4. Bacillus pasteurii			0.76
5. Lactobacillus rhamnosus GG + Streptococcus thermophilus	70.0 (49-101)	-37 (-47 to -25)	<0.001
6. Enterococcus faecium SF 68	115.0 (89-144)	2 (-5 to 11)	0.61

Canani et al, BMJ 2007

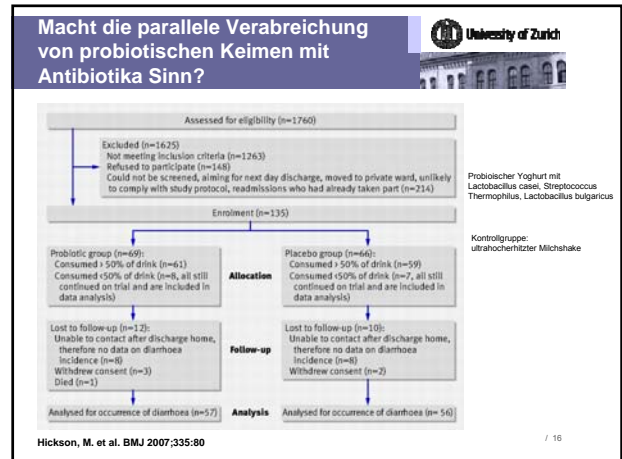
LGG und Probiotikamischung haben einen positiven Effekt auf die akute Diarrhoe bei Kindern



Macht die parallele Verabreichung von probiotischen Keimen mit Antibiotika Sinn?

Prophylaktische und parallele Verabreichung von Saccharomyces-Hefen senken das Risiko der antibiotika-induzierten Diarrhoe

Laktobazillen sind bei akuter Diarrhoe (v.a. bei Kindern) effektiv.



Macht die parallele Verabreichung von probiotischen Keimen mit Antibiotika Sinn?

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Diarrhoea	Probiotic	Control	P value*
Yes	7 (12%)	19 (34%)	0.007
No	50 (88%)	37 (86%)	
No of patients	57 †	56 ‡	

C difficile toxin	Probiotic	Control	P value*
Positive	0	9 (17%)	0.001
Negative	56 (100%)	44 (83%)	
No of patients	56 †	53 ‡	

*Fisher's exact test
 †22/135 patients lost to follow-up or withdrew.
 ‡4/113 patients not tested for C. difficile.

Hickson, M. et al. BMJ 2007;335:80

Macht die parallele Verabreichung von probiotischen Keimen mit Antibiotika Sinn?

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Diarrhoea	Probiotic	Control	P value*
Yes	7 (12%)	19 (34%)	0.007
No	50 (88%)	37 (86%)	
No of patients	57 †	56 ‡	

C difficile toxin	Probiotic	Control	P value*
Positive	0	9 (17%)	0.001
Negative	56 (100%)	44 (83%)	
No of patients	56 †	53 ‡	

*Fisher's exact test
 †22/135 patients lost to follow-up or withdrew.
 ‡4/113 patients not tested for C. difficile.

Hickson, M. et al. BMJ 2007;335:80

Parallele Verabreichung von Probiotika mit Antibiotika macht bei akuter Diarrhoe Sinn

Übersicht Einsatz von Probiotika

Clinical Condition	Effectiveness	Organism
Diarrhea		
Infectious adult—treatment	A	Saccharomyces boulardii, LGG
Infectious childhood—treatment	A	LGG, Lactobacillus reuteri
Prevention of infection	B	S. boulardii, LGG
Prevention of AAD	A	S. boulardii, LGG, L. casei, L. bulgaricus, S. thermophilus
Treatment of recurrent CDAD	B	S. boulardii, LGG
Prevention of CDAD	B	LGG, S. boulardii
IBD		
Pouchitis		
Preventing and maintaining remission	A	VSL#3
Induce remission	C	VSL#3
Ulcerative colitis		
Inducing remission	C	Escherichia coli Nissle, VSL#3
Maintenance	C	E. coli Nissle, VSL#3
Crohn's		
	C	E. coli Nissle, S. boulardii, LGG
IBS		
	B	Bifidobacterium infantis
	C	Bifidobacterium animalis, VSL#3, Lactobacillus plantarum
Immune response	A	LGG, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus johnsonii
Allergy		
Atopic eczema associated with cow's milk allergy		
Treatment	A	LGG, B. lactis
Prevention	A	LGG, B. lactis
Radiation enteritis	C	VSL#3, L. acidophilus
Vaginosis and vaginitis	C	L. acidophilus, LGG, L. reuteri

AAD: antibiotic-associated diarrhea CDAD: Clostridium difficile-associated diarrhea Floch et al. J Clin Gastroenterol 2008

Bakterien und IBD

Evidenz für eine relevante Rolle

- Diversionskolitis**
 - Heilung kann operativ durch Kolo- oder Ileostomie erreicht werden
 - Die Entzündung tritt nach Wiederherstellung der Passage wieder auf
- Antibiotika**
 - bestimmte Antibiotika sind bei IBD therapeutisch wirksam
- IBD Risikogene (Nod2)**
 - wichtig für die Erkennung in die Mukosa eindringender Bakterien

/ 20

Helfen Probiotika bei aktiver IBD?

/ 21

VSL#3 bei aktiver Colitis ulcerosa

VSL#3 Sachets enthalten 900 Milliarden lebensfähige, gefriergetrocknete Bakterien:
 4 Stämme Lactobazillen (L. casei, L. plantarum, L. acidophilus und L. delbrueckii)
 3 Stämme Bifidobakterien (B. longum, B. breve und B. infantis)
 1 Stamm Streptococcus salivarius subsp. thermophilus.

2 x 2 Sachets VSL#3 pro Tag über 6 Wochen, 34 Patienten, "open label"; 32 beendeten die Studie)

Outcome	Percentage	n
Remission	53%	18
Ansprechten	24%	8
kein Ansprechen	9%	
Verschlechterung	9%	

Bibiloni et al., Am J Gastroenterol. 2005;100:1539-46

/ 22

Helfen Probiotika bei aktiver IBD?

bei Colitis ulcerosa: vermutlich JA
 bei Morbus Crohn: vermutlich NEIN

/ 23

Helfen Probiotika bei der Remissionserhaltung/ Schubprophylaxe?

/ 24

University of Zurich

Remissionserhaltung mit E.coli Nissle bei Colitis ulcerosa

222 Patienten

E. coli Nissle (Mutaflo) 200 mg

5-ASA 1.5 g

Akuter Schub innerhalb von 12 Monaten

36 % E. coli Nissle

33 % 5-ASA

Kruis et al. GUT, Nov 2004

University of Zurich

Helfen Probiotika bei der Remissionserhaltung/ Schubprophylaxe?

bei Colitis ulcerosa: **JA**

bei Morbus Crohn: vermutlich **NEIN**

/ 28

University of Zurich

Colitis ulcerosa

Remissionserhaltung E. coli Nissle (Mutaflo) gleich gut wie 5-ASA (Asacol, Salofalk, Claversal, Pentasa, Mesazin)

aber

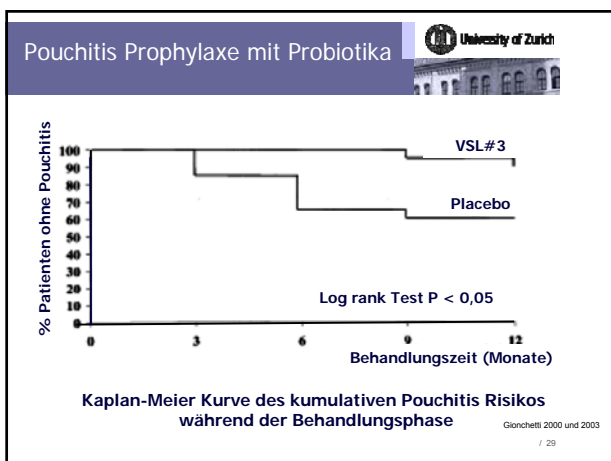
5-ASA wahrscheinlich auch vorbeugend gegenüber der Entwicklung eines Kolonkarzinoms (Probiotika ?)

/ 27

University of Zurich

Pouchitis

/ 28



University of Zurich

Zusammenfassung: Randomisierte, doppelblinde Probiotika-Studien bei IBD

Autor	Probiotikum	Klinische Situation	Ergebnis
Crohn's disease			
Platt, Holtz (1993) ^{1,2}	Saccharomyces boulardii	Maintenance of remission	↓ diarrhea vs. placebo
Malchow (1997) ^{3,4}	E. coli Nissle 1917	Maintenance of remission	↓ relapse vs. placebo
Gustafson (2000) ^{5,6}	S. boulardii	Maintenance of remission (probiotic + mesalamine vs. mesalamine alone)	↓ relapse vs. mesalamine alone
Prantero (2002) ^{7,8}	Lactobacillus GG	Postoperative prevention	No benefit
Ulcerative colitis			
Kruis (1997) ⁹	E. coli Nissle 1917	Maintain remission	Equal to mesalamine (1.6 g)
Rembacken (1999) ¹⁰	E. coli Nissle 1917	Maintain remission	Equal to mesalamine
Kruis (2003) ¹¹	E. coli Nissle 1917	Maintain remission	Equal to mesalamine
Ishikawa (2003) ¹²	Bifidobacteria-fermented milk	Maintain remission	Superior to placebo
Pouchitis			
Gionchetti (2000) ¹³	VSL#3	Maintain remission chronic pouchitis	Superior to placebo
Mimura (2002) ¹⁴	VSL#3	Maintain remission chronic pouchitis	Superior to placebo
Gionchetti (2003) ¹⁵	VSL#3	Prevention after ileostomy closure	Superior to placebo

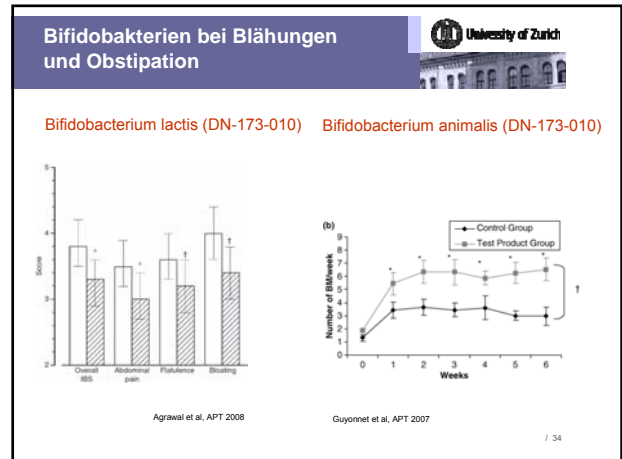
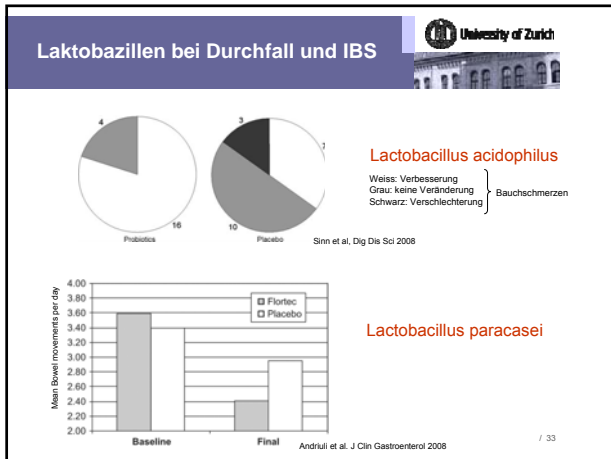
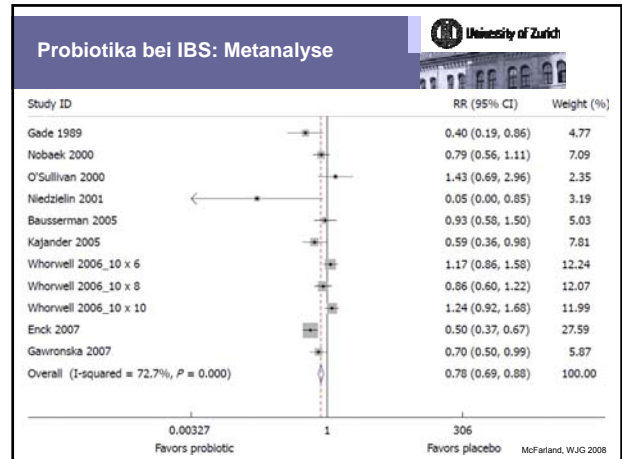
Sartor B, Gastroenterology, Mai 2004

/ 30

Übersicht Einsatz von Probiotika

Clinical Condition	Effectiveness	Organism
Diarrhea		
Infectious adult—treatment	A	Saccharomyces boulardii, LGG
Infectious childhood—treatment	A	LGG, Lactobacillus reuteri
Prevention of infection	B	S. boulardii, LGG
Prevention of AAD	A	S. boulardii, LGG, L. casei, L. bulgaricus, S. thermophilus
Treatment of recurrent CDAD	B	S. boulardii, LGG
Prevention of CDAD	B	LGG, S. boulardii
IBD		
Pouchitis		
Preventing and maintaining remission	A	VSL#3
Induce remission	C	VSL#3
Ulcerative colitis		
Inducing remission	C	Escherichia coli Nissle, VSL#3
Maintenance	C	E. coli Nissle, VSL#3
Crohn's	C	E. coli Nissle, S. boulardii, LGG
IBS	B	Bifidobacterium infantis
	C	Bifidobacterium animalis, VSL#3, Lactobacillus plantarum
Immune response	A	LGG, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus johnsonii
Allergy		
Atopic eczema associated with cow's milk allergy		
Treatment	A	LGG, B. lactis
Prevention	A	LGG, B. lactis
Radiation enteritis	C	VSL#3, L. acidophilus
Vaginosis and vaginitis	C	L. acidophilus, LGG, L. reuteri

AAD: antibiotic-associated diarrhea CDAD: Clostridium difficile-associated diarrhea Floch et al, J Clin Gastroenterol 2008



- ### Zusammenfassung IBS und Probiotika
- Die globale IBS-Symptomatik nimmt unter Therapie mit Probiotika ab
 - Laktobazillen eher bei Diarrhoe-IBS
 - Bifidobakterien eher bei Obstipation und Blähung
 - Escherichia coli (als Uno- oder Kombinationspräparat) vor allem bei Schmerz-Prädominanz und Obstipation
- / 35

- ### Zusammenfassung IBS und Probiotika
- Die globale IBS-Symptomatik nimmt unter Therapie mit Probiotika ab
 - Laktobazillen eher bei Diarrhoe-IBS
 - Bifidobakterien eher bei Obstipation und Blähung
 - Escherichia coli (als Uno- oder Kombinationspräparat) vor allem bei Schmerz-Prädominanz und Obstipation
- Grössere Studien mit einheitlichen Präparaten sind gefordert**
- / 36

University of Zurich

Wenig Erfahrung – Keine systematischen Untersuchungen

Mögliche Komplikationen:

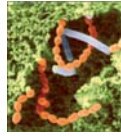
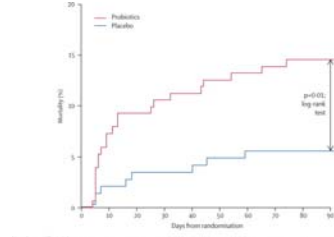
- Bakteriämie
- Multiresistenz
- Immunogenität

/ 37

University of Zurich

Probiotika bei akuter Pankreatitis

Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial


Besselink MG et al, Lancet 2008

/ 38

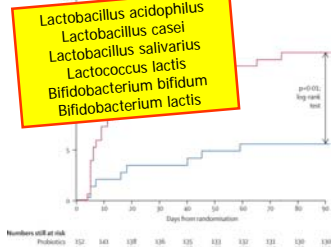
University of Zurich

Probiotika bei akuter Pankreatitis

Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus casei
Lactobacillus salivarius
Lactococcus lactis
Bifidobacterium bifidum
Bifidobacterium lactis



Besselink MG et al, Lancet 2008

/ 39

University of Zurich

„Trendarzneimittel Probiotika?“

- Oft falsche Verabreichung
- Unübersichtliche Studienlage
- Einige gesicherte Indikationen
- Nebenwirkungen nicht ausreichend geprüft

/ 40

www.medcast.ch

University of Zurich

