

H. J. Krammer<sup>1</sup>  
H. Kämper<sup>2</sup>  
R. von Büнау<sup>3</sup>  
E. Zieseniß<sup>4</sup>  
C. Stange<sup>3</sup>  
F. Schlieger<sup>5</sup>  
I. Clever<sup>3</sup>  
J. Schulze<sup>3</sup>

## Probiotische Arzneimitteltherapie mit *E. coli* Stamm Nissle 1917 (EcN): Ergebnisse einer prospektiven Datenerhebung mit 3807 Patienten

*Probiotic Drug Therapy with E. coli Strain Nissle 1917 (EcN): Results of a Prospective Study of the Records of 3807 Patients*

### Zusammenfassung

**Einleitung:** Lebende Mikroorganismen, die in aktiver Form in den Darm gelangen und einen positiven Einfluss auf den Wirtsorganismus ausüben, werden als Probiotika bezeichnet. Zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen aus jüngster Zeit belegen die Wirksamkeit und die Wirkmechanismen probiotischer Arzneimittel. **Patienten und Methoden:** In einer Anwendungsbeobachtung (AWB) mit dem probiotischen *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 (EcN) wurden in 446 Zentren prospektiv Daten zum Indikationsspektrum sowie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit erhoben. Als maximale Behandlungsdauer waren 12 Wochen vorgesehen. **Ergebnisse:** EcN wurde bei 3807 Patienten in über 20 verschiedenen Indikationen angewendet, davon bei n = 3511 wegen gastrointestinalen Beschwerden: U.a. waren es 1067 Patienten mit chronisch rezidivierender (n = 728) oder protrahierter Diarrhö (n = 339), 415 mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, 679 mit Reizdarmsyndrom und 253 mit chronischer Obstipation. Die globale Wirksamkeit wurde im Mittel von 81,4% der Therapeuten als gut bis sehr gut bewertet. Bei sehr vielen Patienten verbesserten sich die Stuhlfrequenz und die Stuhlkonsistenz sowie die Symptome Meteorismus und abdominaler Schmerz. Nur bei 2,8% der Patienten wurden Verdachtsfälle von Nebenwirkungen dokumentiert. **Fazit:** EcN wird in der Praxis häufig zur Behandlung verschiedener, meist gastrointestinaler Beschwerden eingesetzt und gut vertragen.

### Abstract

**Introduction:** Living microorganisms that enter the gut in an active state and exert a positive influence on the host are called probiotics. Numerous experimental and clinical studies were performed recently and confirm both the efficacy and modes of action of probiotic drugs. **Patients and Methods:** In a post-marketing-surveillance study with the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) data on the range of indications as well as on efficacy and tolerance were gathered prospectively in 446 centres. The intended treatment duration was limited to a maximum of 12 weeks. **Results:** EcN was used in 3807 patients with more than 20 different indications, n = 3511 of whom had gastrointestinal complaints: Among others, 1067 patients presented with chronically recurring (n = 728) or protracted diarrhoea (n = 339), 415 with inflammatory bowel disease, 679 with irritable bowel syndrome, and 253 with chronic constipation. The overall efficacy was assessed as good to very good by an average of 81.4% of the therapists. The stool frequency and consistency as well as the symptoms of meteorism and abdominal pain were improved in very many patients. Suspected cases of side effects were documented in only 2.8% of the patients. **Conclusion:** EcN is frequently used in practice for the treatment of various, mostly gastrointestinal, complaints and is well tolerated.

### affiliation

<sup>1</sup> Praxis für Gastroenterologie am Enddarmzentrum Mannheim

<sup>2</sup> Allgemeinmedizinische Praxis, Gelsenkirchen

<sup>3</sup> Ardeypharm GmbH, Herdecke

<sup>4</sup> Inpharm Consulting, Institut für klinische Arzneimittelforschung, Bielefeld

<sup>5</sup> Universitätsklinikum Mannheim – II. Medizinische Klinik, Mannheim

### correspondence

Prof. Dr. med. H. J. Krammer · Praxis für Gastroenterologie am Enddarmzentrum Mannheim · 68135 Mannheim · Tel.: ++49/06 21/40 10 11 · Fax: ++49/06 21/40 10 12

manuscript received: 16.5.2006 · manuscript accepted: 8.6.2006

### bibliography

Z Gastroenterol 2006; 44: 651 – 656 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2006-926909  
ISSN 0044-2771

## Schlüsselwörter

Chronisch entzündliche Darmerkrankung · Diarrhö · *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 (EcN) · Obstipation · Reizdarmsyndrom · Mutaflor · Probiotika

## Key words

Chronic inflammatory bowel disease · Diarrhoea · *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN) · Constipation · IBS · Mutaflor · probiotic

## Einleitung

Probiotika sind lebende, physiologische Mikroorganismen, die einen positiven Einfluss auf den Wirtsorganismus ausüben, indem sie die Balance seines intestinalen mikroökologischen Systems verbessern [1]. In den letzten Jahren wurden immer häufiger solche Probiotika zur Behandlung verschiedener, meist gastrointestinaler Erkrankungen eingesetzt, deren Wirksamkeit in klinischen Studien belegt wurde [2–5]. Probiotika sind als Arzneimittel und als Lebensmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel im Handel.

Das probiotische Arzneimittel Mutaflor enthält als Wirkstoff den apathogenen *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 (EcN) in lebensfähiger Form. Seine Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde in klinischen Studien und AWB u. a. bei Colitis ulcerosa [6–8], Morbus Crohn [9], Pouchitis [10], kollagener Kolitis [11], Diarrhö [12–14], chronischer Obstipation [15, 16], Divertikulose [17], pseudomembranöser Kolitis [18], Halitosis [19] und polymorpher Lichtdermatose [20, 21] belegt.

Ziel der vorliegenden Anwendungsbeobachtung war es, das Indikationsspektrum und die Behandlungsergebnisse der Therapie mit EcN in der täglichen Praxis zu dokumentieren sowie Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zu sammeln. Außerdem sollten die Indikationen ermittelt werden, bei denen in Zukunft mittels „GCP“ (good clinical practise) – konformen Studien die Wirksamkeit von EcN näher zu erforschen ist.

## Patienten und Methoden

Die vorliegende AWB wurde an 446 Zentren in Deutschland und Österreich in der Zeit von Oktober 2003 bis Oktober 2004 durchgeführt. Als maximale Behandlungsdauer war ein Zeitraum von 12 Wochen vorgesehen. Ein Follow-up war gegebenenfalls möglich. Folgende Dosierungsempfehlungen wurden gegeben: a) Erwachsene je 1 Kapsel Mutaflor<sup>1</sup> ( $2,5–25 \times 10^9$  koloniebildende

Einheiten (KBE)/Kapsel) an Tag 1–4, danach 2 Kapseln Mutaflor täglich; b) Kinder 1–3 ml Mutaflor Suspension oder jeweils 1 Kapsel Mutaflor mite<sup>1</sup> ( $0,5–5 \times 10^9$  KBE/Kapsel) an Tag 1–4, danach 2 Kapseln Mutaflor mite; c) Säuglinge 1 ml Mutaflor Suspension ( $1 \times 10^8$  KBE/ml) täglich. Die gesamte Tagesdosis sollte mit ausreichend Flüssigkeit zum Frühstück eingenommen werden.

Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert auf einheitlichen Beobachtungsbögen. Neben demografischen und anamnestischen Daten wurden Angaben zur Erkrankung, der durchgeführten Diagnostik und Therapie sowie der gastrointestinalen Symptomatik erhoben. Am Ende der Behandlung erfolgte die globale Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch den Patienten und den Therapeuten, die Erfassung unerwünschter Ereignisse und gastrointestinaler Symptome. Für letzteres wurden die folgenden Parameter dokumentiert: Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz (7-teiliger Score: 1 = fest, 2 = fest bis geformt, 3 = geformt, 4 = geformt bis breiig, 5 = breiig, 6 = breiig bis flüssig, 7 = flüssig) sowie das Vorhandensein von Stuhlbeimengungen (Blut oder Schleim), Bauchschmerzen, Meteorismus oder Flatulenz.

Die dokumentierten Variablen wurden mit Kennzahlen der deskriptiven Statistik (z. B. arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median) dargestellt. Bei den qualitativen Merkmalen wurden Häufigkeitstabellen erstellt.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 3807 Patienten ausgewertet, 2382 (62,6%) waren weiblich und 1413 männlich (37,1%). Bei 12 Patienten (0,3%) fehlte die Angabe bezüglich des Geschlechtes. Alle weiteren demografischen Daten sind in Tab. 1 dargestellt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde EcN in über 20 verschiedenen Indikationen eingesetzt. In Abb. 1 sind diese mit der entsprechenden Anzahl Patienten dargestellt. Erkrankungen bzw. Beschwerden im Bereich des Gastrointestinaltrakts sind der deutliche Indikationsschwerpunkt von EcN, sie wurden bei 92,2% der Patienten (n = 3511) als Therapiegrund genannt. Zu den häufigsten Indikationen gehörten verschiedene Formen der Diarrhö

<sup>1</sup> Seit dem 1.12.2004 sind Mutaflor 100 mg als Mutaflor und Mutaflor 20 mg als Mutaflor mite im Handel erhältlich. Die Mutaflor Suspension blieb in der Bezeichnung unverändert.

		Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder		Kinder		Jugendliche		Erwachsene	
		n = 163 (4,3%)	n = 505 (13,3%)	n = 132 (3,5%)	n = 3007 (79,0%)	MW	Median	MW	Median
Alter	[Jahre]	0,9	1,0	5,1	4,0	14,4	14,0	49,2	48,0
Größe	[m]	0,74	0,75	1,12	1,10	1,64	1,64	1,71	1,70
Gewicht	[kg]	9,0	9,0	21,6	19,0	56,4	55,0	71,5	70,0
BMI	[kg/m <sup>2</sup> ]	16,3	16,3	16,6	16,0	20,8	20,1	24,5	24,2

Tab. 1 Demografische Daten, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen, Anzahl Patienten und Anteil an der Gesamtstudienpopulation, Mittelwerte [MW] und Median der Parameter Alter, Größe, Gewicht und Body-mass-Index (BMI)

sowie das Reizdarmsyndrom und die chronische Obstipation (Definitionen siehe Tab. 2). Extraintestinale Indikationen wie z. B. Infektanfälligkeit, Neurodermitis oder Harnwegsinfektionen waren nur bei 7,8% der Patienten (n = 296) Anlass für die Behandlung mit EcN.

Die globale Wirksamkeit der Therapie mit EcN wurde im Mittel von 77,8% aller Patienten und 81,4% der Therapeuten mit gut bis sehr gut bewertet. Bei allen Indikationen fand sich eine deutliche Besserung der Stuhlfrequenz und der Stuhlkonsistenz sowie weiterer gastrointestinaler Symptome wie z. B. Bauchschmerzen, Meteorismus und Flatulenz. Von den einzelnen Subgruppen wird im Folgenden die intestinale Symptomatik vor und nach der Behandlung für Patienten mit chronisch rezidivierender oder protrahierter Diarrhö, Reizdarmsyndrom und chronischer Obstipation näher analysiert. Auf die 415 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird nicht im Detail eingegangen, weil die Resultate den aus mehreren kontrollierten Doppelblindstudien vorliegenden Ergebnissen entsprachen [6–9]. Die Therapeuten schätzten die Wirksamkeit von EcN in der AWB bei den CED-Patienten in 76,1% als gut bis sehr gut ein.

Die Patienten mit chronisch rezidivierender oder protrahierter Diarrhö mit einer Dauer von mehr als 7 Tagen (insgesamt n = 1067) wurden zusammen ausgewertet, da sie sich bezüglich der gastrointestinalen Symptomatik sehr ähnlich verhielten. Bei dieser Patientengruppe normalisierte sich die mittlere Anzahl der Stühle

pro Tag unter Anwendung von EcN signifikant ( $p < 0,001$ , Abb. 2). Ausgelöst wurde die Diarrhö bei 209 Patienten durch eine gastrointestinale Infektion und bei 252 Patienten durch eine Antibiotikatherapie.

Die Patienten mit Reizdarmsyndrom (n = 679) wurden bezüglich der gastrointestinalen Symptome Bauchschmerzen, Meteorismus, Flatulenz und Stuhlbeimengungen gemeinsam ausgewertet (Abb. 3). Für die Auswertung der Stuhlkonsistenz und Stuhlfrequenz erfolgte eine Aufteilung nach dem jeweiligen Leitsymptom Diarrhö, Obstipation, Meteorismus/Schmerz bzw. bei wechselnder Symptomatik eine Einstufung als „Alternater“. Die Stuhlkonsistenz und die Stuhlfrequenz normalisierten sich in allen Subgruppen, unabhängig davon, ob zu Beginn ein pathologisch erhöhter oder erniedrigter Wert vorlag.

Bei den Patienten mit chronischer Obstipation (n = 253) verdoppelte sich die mittlere Anzahl der Stühle pro Woche (Abb. 4,  $p < 0,001$ ). Gleichzeitig verbesserte sich die Konsistenz der Stühle. Das galt auch für die übrigen gastrointestinalen Symptome wie z. B. Bauchschmerzen, Meteorismus und Flatulenz.

Die Auswertung der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigt, dass EcN sehr gut vertragen wurde. Im Verlauf der AWB wurden nur 131 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (unerwünschtes Ereignis mit gesichertem, wahrscheinlichem oder möglichem ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe von EcN) bei 2,8% der Studienteilnehmer (108 Patienten) beobachtet. 129 Fälle (98,5%) betrafen den Gastrointestinaltrakt und 2 Fälle die Haut (Tab. 3). Diese Verdachtsfälle sind als Nebenwirkungen bekannt und bereits beschrieben. Die Verträglichkeit der Therapie mit Mutaflor wurde am Ende der Untersuchung von 91,1% der Patienten und 94,5% der Therapeuten mit gut bis sehr gut bewertet. Nur bei 7,8 bzw. 4,9% war das Urteil befriedigend und bei 0,7 bzw. 0,3% mangelhaft. Die Compliance war sehr gut, nur 4,7% der Patienten beendeten die Therapie mit EcN vorzeitig.

Tab. 2 Definitionen gemäß Dokumentationsbogen der AWB

Indikation	Definition
protrahierte Diarrhö	Diarrhödauer mindestens 7 Tage
chronische Diarrhö	länger als 3 Wochen bestehende Diarrhö, z. B. bei Gastroenteritis, nach Einnahme von Antibiotika, Sulfonamiden, anderen Arzneimitteln oder nach Operationen
chronische Obstipation	weniger als drei Stühle pro Woche
Reizdarmsyndrom	Diagnose entsprechend den Rom-II-Kriterien; Unterscheidung in die Typen diarrhö- bzw. obstipationsdominant, Meteorismus/Schmerz oder Alternater

#### Gastrointestinale Indikationen (n = 3511)

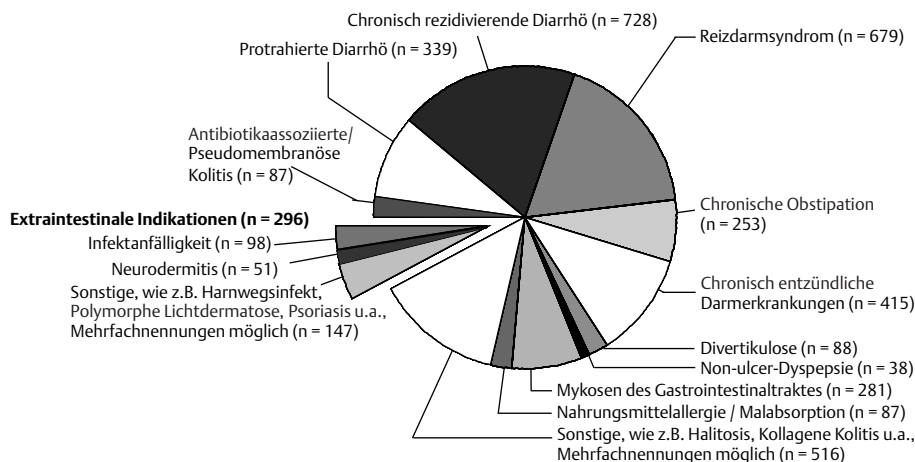


Abb. 1 Gastrointestinale und extraintestinale Indikationen, bei denen EcN eingesetzt wurde (insgesamt n = 3807).

## Diarrhöen (n=1067): Chronisch rezidivierende (n=728) und Protrahierte Diarrhö (N=339)

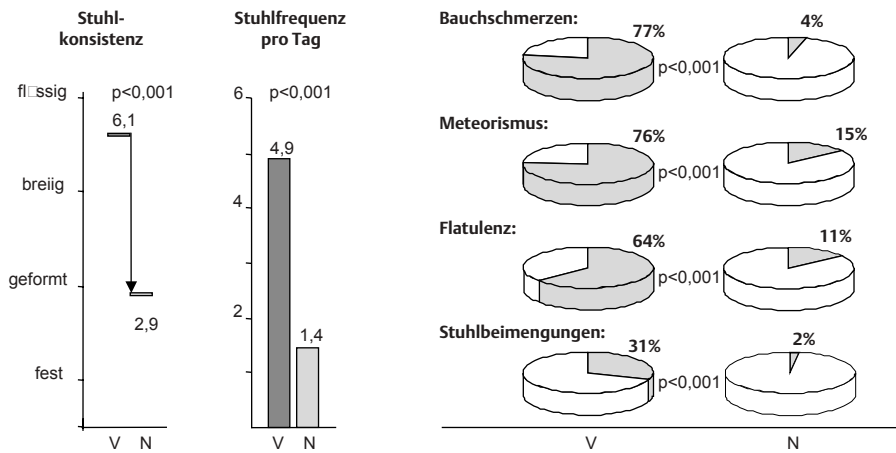


Abb. 2 Chronisch rezidivierende und protrahierte Diarrhö, Vergleich der intestinalen Symptomatik vor (V) und nach (N) der Therapie mit EcN. Mittelwerte der Stuhlkonsistenz und Anzahl der Stühle je Tag sowie Anteil der Patienten mit Bauchschmerzen, Meteorismus, Flatulenz oder Stuhlbeimengungen.

## Reizdarmsyndrom (n=679)

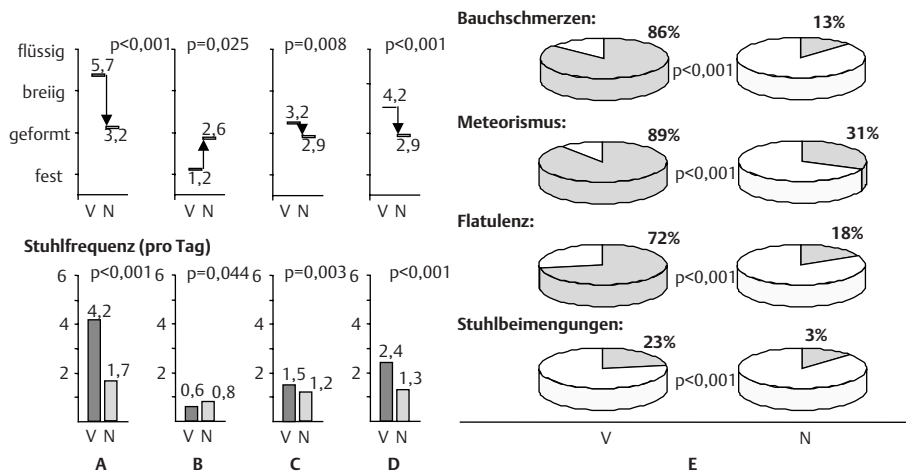


Abb. 3 Reizdarmsyndrom, Vergleich der gastrointestinalen Symptomatik vor (V) und nach (N) der Therapie mit EcN. Mittelwerte der Stuhlkonsistenz und Anzahl der Stühle je Tag bei den einzelnen Reizdarmsyndromtypen. A: Typ Diarrhö (n = 115), B: Typ Obstipation (n = 30), C: Typ Meteorismus/Schmerz (n = 95) und D: Typ Wechselsymptomatik (n = 233), E: Gesamtgruppe Reizdarmsyndrom (n = 679) inklusive der Patienten, die nicht eindeutig einem Reizdarmsyndrom zuzurechnen waren: Anteil der Patienten mit Bauchschmerzen, Meteorismus, Flatulenz oder Stuhlbeimengungen.

## Chronische Obstipation (n=253)

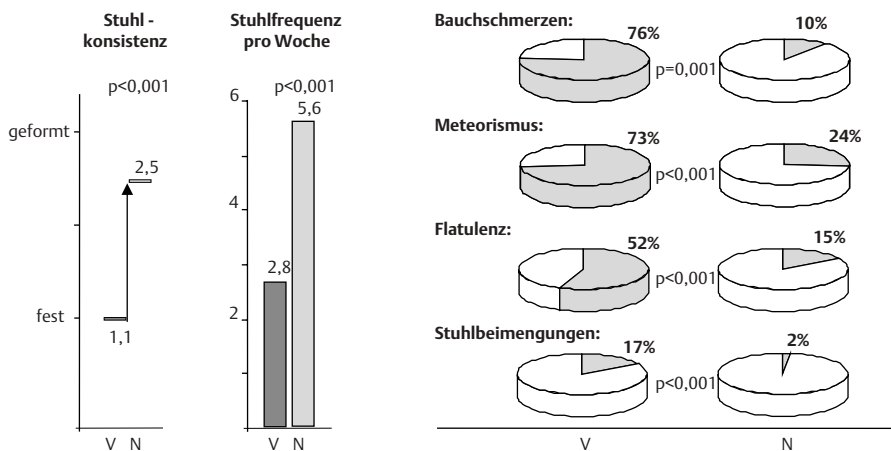


Abb. 4 Chronische Obstipation, Vergleich der intestinalen Symptomatik vor (V) und nach (N) der Therapie mit EcN. Mittelwerte der Stuhlkonsistenz und Anzahl der Stühle pro Woche sowie Anteil der Patienten mit Bauchschmerzen, Meteorismus, Flatulenz oder Stuhlbeimengungen.

sind gastroenterologische Indikationen. Kürzlich erschienene Übersichten [2–5] fassen die Erfahrungen in der Behandlung der infektiösen bzw. Antibiotika-assoziierten Diarrhö, der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, der Neurodermitis und des Reizdarmsyndroms zusammen.

Probiotische Arzneimittel sollten definierte, lebensfähige und apathogene Mikroorganismen als Wirkstoffe enthalten, die den Darm in ausreichender Quantität siedlungsfähig und stoffwechselaktiv erreichen. Sie dürfen weder Toxine bilden noch pathogene Adhäsionsmerkmale oder invasive Eigenschaften haben und auch keine

Ort und Art der Manifestation			Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder n = 163	Kinder n = 505	Jugendliche n = 132	Erwachsene n = 3007	alle n = 3807
Gastrointestinaltrakt	Blähungen	[n]	1	3	1	58	63
	Flatulenz	[n]	3	8	–	20	31
	Bauchschmerzen, Übelkeit, Aufstoßen usw.	[n]	–	5	2	28	35
Haut	Rötungen/Juckreiz	[n]	–	–	–	2	2

Tab. 3 Anzahl der Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in den vier Altersgruppen nach System Organ Class

transferablen Plasmide besitzen. Außerdem sollte die Wirksamkeit für definierte Indikationen durch konfirmatorische Studien nachgewiesen sein. EcN erfüllt diese Anforderungen.

Die hier vorgestellte umfangreiche Untersuchung zum Einsatz von EcN wurde ganz bewusst nicht als Studie, sondern als Anwendungsbeobachtung (AWB) geplant und durchgeführt. Nur so ist es möglich, das Anwendungsspektrum inklusive des „Off-label-use“ zusammen mit etwaigen Sicherheitsaspekten zu erfassen. Gemäß den allgemeinen Vorgaben zur Durchführung einer AWB wurde weder eine Verblindung der Medikation vorgenommen noch ein Vergleich mit einer Placebogruppe durchgeführt. Die Wirksamkeit wurde daher über eine individuelle Verlaufskontrolle der klinisch dokumentierten Beschwerden erfasst. Dazu zählten objektive Parameter wie z. B. die Stuhlfrequenz und -konsistenz sowie die subjektive Befindlichkeit des jeweiligen Patienten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie von EcN bestätigen frühere Untersuchungen, allerdings bei einem sehr viel größeren Patientenkollektiv (über 3800 Patienten). Verordnungsschwerpunkt von EcN unter Praxisbedingungen sind gastrointestinale Indikationen. Über die Hälfte aller dokumentierten Anwendungen erfolgte aufgrund von Diarrhöen, Reizdarmsyndrom oder Obstipation.

Bei Vorliegen einer Diarrhö können nach Abklärung der Ätiologie mit dem Patienten Allgemeinmaßnahmen (z. B. Diät oder Nahrungskarenz sowie Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution) besprochen oder eine spezifische Therapie (z. B. mit Antibiotika oder Probiotika) eingeleitet werden. Dadurch sollte die Diarrhö gemildert und verkürzt werden, sichtbar als Normalisierung der Stuhlkonsistenz und -frequenz. Bei den 1067 Patienten mit chronisch rezidivierender und protrahierter Diarrhö (Abb. 2) wurde eine deutliche Verbesserung dieser Parameter im Verlauf der Behandlung beobachtet. Dies bedeutet meist mehr als nur einen Gewinn an Lebensqualität. In klinischen Studien bei Erwachsenen [12] und Kindern [13, 14] konnte die Wirksamkeit von EcN bei verschiedenen Formen der Diarrhö bereits gezeigt werden. Bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern verkürzte EcN die akute Diarrhö um 2,5 Tage und die protrahierte Diarrhö sogar um 3,3 Tage. Positive Effekte bei der Diarrhö wurden zuvor auch für Laktobazillen beschrieben. Mehrere Metaanalysen zeigten, dass ihre Gabe die Diarrhödauer um 0,3 bis 1,2 Tage verkürzen kann und z. B. auch bei der Antibiotika-assoziierten Diarrhö oft hilfreich ist [22–27].

Zur Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS) wurden verschiedene Probiotika mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt [2, 28, 29]. In der vorliegenden AWB wurden die 679 RDS-Patienten entsprechend ihrer Leitsymptome (Diarrhö, Obstipation, Meteoris-

mus/Schmerz oder Wechselsymptomatik) differenziert betrachtet (Abb. 3). Unabhängig davon, ob zuvor eine Diarrhö oder eine Obstipation dominierte, normalisierten sich bei vielen Patienten die Stuhlfrequenz und die Stuhlkonsistenz. Auch die Parameter Bauchschmerzen, Meteorismus, Flatulenz und Stuhlbeimengungen zeigten eine deutliche Verbesserung unter der Behandlung mit EcN. Bereits frühere Untersuchungen zur Behandlung des Reizdarmsyndroms (n = 120) deuteten darauf hin, dass Patienten mit postinfektiösem/Antibiotika-assoziiertem Reizdarmsyndrom offenbar besonders gut auf die Behandlung mit EcN ansprechen [30]. Dieser Hinweis ergab sich aus einem Therapieerfolg unter EcN in 60 vs. 14% bei Placebo. Diese positiven Effekte sollten Anlass sein, die Wirksamkeit von EcN bei Patienten mit Reizdarmsyndrom in einer GCP konformen, placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studie zu untersuchen.

Vergleicht man die 30 Patienten mit Obstipations-dominantem Reizdarmsyndrom mit den 253 Patienten mit chronischer Obstipation hinsichtlich Stuhlfrequenz bzw. Stuhlkonsistenz vor und nach der EcN-Therapie, so zeigt sich in beiden Gruppen eine ähnliche Besserung der Beschwerden bei fast gleicher Ausgangssituation (Abb. 3 u. 4). Der Wirksamkeitsnachweis von EcN bei Patienten mit chronischer Obstipation wurde bereits in zwei klinischen Studien geführt [15, 16]. Bei 108 Patienten erwies sich EcN mindestens als gleichwertig wirksam wie Lactulose [16] und bei 70 Patienten war es signifikant besser als Placebo [15]. Auch andere Probiotika, z. B. *Lactobacillus casei* Shirota, linderten Beschwerden einer chronischen Obstipation [31].

Die meisten Erkenntnisse zum klinischen Einsatz von EcN wurden in den vergangenen Jahren in der Gastroenterologie und Pädiatrie gewonnen. Der Stellenwert von EcN zeigt sich u. a. auch darin, dass es Bestandteil der aktuellen Leitlinien zur Erhaltung der Remission bei Patienten mit Colitis ulcerosa ist [32] und außerdem als einziges probiotisches Arzneimittel auf der so genannten Ausnahmeliste der nicht verschreibungspflichtigen Medikamente steht (SGB V, §34, 16.4.13). Bezüglich Wirkmechanismen und Stammspezifität/Genomanalyse von EcN wird auf aktuelle Untersuchungen verwiesen [33–41].

Die gewonnenen umfangreichen Daten zeigen, dass EcN eine nebenwirkungsarme und häufig genutzte Therapieoption in der täglichen Praxis darstellt. Dabei wird EcN auch bei Indikationen eingesetzt, für die bislang die Wirksamkeit nur in Pilot- und noch nicht in „GCP“ konformen Studien nachgewiesen werden konnte. Für die Auswahl geeigneter Indikationen zur Durchführung solcher Studien wurden in dieser Arbeit wichtige Erkenntnisse gewonnen.

- <sup>1</sup> Fuller R, Cole CB, Smith SL et al. Factors influencing the acquisition of intestinal lactobacilli by human infants. *Mikroökologie und Therapie* 1989; 19: 111 – 119
- <sup>2</sup> Bischoff SC, Manns MP. Probiotika, Präbiotika und Synbiotika: Stellenwert in Klinik und Praxis. *Dtsch Ärztebl* 2005; 11: 630 – 637
- <sup>3</sup> Fric P. Probiotics in Gastroenterology. *Z Gastroenterol* 2002; 44: 197 – 201
- <sup>4</sup> Sullivan A, Nord CE. Probiotics and Gastrointestinal Diseases. *J Intern Med* 2005; 257: 78 – 92
- <sup>5</sup> Montrose DC, Floch MH. Probiotics Used in Human Studies. *J Clin Gastroenterol* 2005; 6: 469 – 484
- <sup>6</sup> Kruis W, Schütz E, Fric P et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853 – 858
- <sup>7</sup> Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J 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
- <sup>8</sup> Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635 – 639
- <sup>9</sup> 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
- <sup>10</sup> Kuzela L, Kascak M, Vavrecka A. Induction and maintenance of remission with nonpathogenic *Escherichia coli* in patients with pouchitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3218 – 3219
- <sup>11</sup> Tromm A, Niewert U, Khoury M et al. *E. coli* strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: First results of an open-labeled trial. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 365 – 369
- <sup>12</sup> Schütz E. Behandlung von Darmerkrankungen mit Mutaflor. Eine multizentrische retrospektive Erhebung. *Fortschr Med* 1989; 28: 599 – 602
- <sup>13</sup> Henker J, Blokhin BM, Bolbot YK et al. The Probiotic *E. coli* Nissle 1917 Stops Acute Diarrhea in Infants and Toddlers. *Gastroenterology* 2006; 130 (4): A – 315
- <sup>14</sup> Henker J, Blokhin BM, Bolbot YK et al. Successful Therapy of Unspecific Prolonged Diarrhea in Infants and Toddlers with the Probiotic *E. coli* Nissle 1917. *Gastroenterology* 2006; 130 (4): A – 315
- <sup>15</sup> Möllenbrink M, Bruckschen E. Behandlung der chronischen Obstipation mit physiologischen *Escherichia coli*-Bakterien. Ergebnisse einer klinischen Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der mikrobiologischen Therapie mit dem *E. coli*-Stamm Nissle 1917 (Mutaflor). *Med Klin* 1994; 89: 587 – 593
- <sup>16</sup> Bruckschen E, Horosiewicz H. Chronische Obstipation. Vergleich von mikrobiologischer Therapie und Lactulose. *MMW* 1994; 136: 241 – 245
- <sup>17</sup> Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 313 – 315
- <sup>18</sup> Goerg KJ, Schlörer E. Probiotische Therapie einer pseudomembranösen Kolitis. *MMW* 1998; 123: 1274 – 1278
- <sup>19</sup> Henker J, Schuster F, Nissler K. Successful treatment of gut-caused halitosis with a suspension of living non-pathogenic *Escherichia coli* bacteria – a case report. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 592 – 594
- <sup>20</sup> Wurzel R. Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose mit Mutaflor. *Jatros Dermatologie* 1995; 9: 1 – 4
- <sup>21</sup> Wurzel R. Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose. Eine vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit von *E. coli*-Stamm Nissle 1917 und Nicotinamid/Folsäure. *Akt Dermatol* 1999; 25: 329 – 333
- <sup>22</sup> Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36 (1): 112 – 115
- <sup>23</sup> Cremonini F, Di Caro S, Nista EC et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461 – 1467
- <sup>24</sup> Huang JS, Bousvaros A, Lee JW et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (11): 2625 – 2634
- <sup>25</sup> Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM et al. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109 (4): 678 – 684
- <sup>26</sup> Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 (Suppl 2): 17 – 25
- <sup>27</sup> Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs* 2005; 7 (2): 111 – 122
- <sup>28</sup> Krammer HJ, Schlieger F, Harder H et al. Probiotika in der Therapie des Reizdarmsyndroms. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 467 – 471
- <sup>29</sup> O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P et al. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128 (3): 541 – 551
- <sup>30</sup> Kruis W, Chrubasik S, Stange C et al. Therapeutische Wirksamkeit des probiotischen *E. coli*-Stammes Nissle 1917 bei Reizdarm-Subgruppen. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 850
- <sup>31</sup> Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P et al. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (11): 655 – 659
- <sup>32</sup> Kruis W, Schreiber S. Remissionserhaltung. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1011 – 1014
- <sup>33</sup> Blum-Oehler G, Oswald S, Eiteljörge K et al. Development of strain-specific PCR reactions for the detection of the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 in fecal samples. *Res Microbiol* 2003; 154: 59 – 66
- <sup>34</sup> Grozdanov L, Raasch C, Schulze J et al. Analysis of the Genome Structure of the Nonpathogenic Probiotic *Escherichia coli* Strain Nissle 1917. *J Bacteriol* 2004; 186: 5432 – 5441
- <sup>35</sup> Kamada N, Inoue N, Hisamatsu T et al. Nonpathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 prevents murine acute and chronic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 455 – 463
- <sup>36</sup> Liebrechts T, Adam B, Bertel A et al. Effect of *E. coli* Nissle 1917 on post-inflammatory visceral sensory function in a rat model. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 410 – 414
- <sup>37</sup> Nagy G, Dobrindt U, Grozdanov L et al. Transcriptional regulation through RfaH contributes to intestinal colonization by *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Letters* 2005; 244 (1): 173 – 180
- <sup>38</sup> Splichal I, Fagerhol MK, Trebichavsky I et al. The effect of intestinal colonization of germ-free pigs with *Escherichia coli* on calprotectin levels in plasma, intestinal and bronchoalveolar lavages. *Immunobiol* 2005; 209: 681 – 687
- <sup>39</sup> Sturm A, Rilling K, Baumgart DC et al. *Escherichia coli* Nissle 1917 distinctively modulates T-cell cycling and expansion via Toll-like receptor 2 signaling. *Infect Immun* 2005; 73: 1452 – 1465
- <sup>40</sup> Sun J, Gunzer F, Westendorf AM et al. Genomic peculiarity of coding sequences and metabolic potential of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 inferred from raw genome data. *J Biotechnol* 2005; 117 (2): 147 – 161
- <sup>41</sup> Wehkamp J, Harder J, Wehkamp K et al. NF- $\kappa$ B- and AP-1-Mediated Induction of Human Beta Defensin-2 in Intestinal Epithelial Cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a Novel Effect of a Probiotic Bacterium. *Infect Immun* 2004; 72 (10): 5750 – 5758