

# Wirksamkeitsnachweis durch klinische Studien

## Probiotika bei Reizdarmsyndrom

HEINER KRAMMER | MARKUS BLUHM

Das Reizdarmsyndrom (RDS) zählt zu den häufigsten gastroenterologischen Krankheitsbildern mit einer Prävalenz in Deutschland von ca. 12,5 % [1]. Charakterisiert wird das RDS durch abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Flatulenz, sowie eine veränderte Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz.

Darüber hinaus existieren bisher weder spezifische strukturelle noch biochemische Marker, die unter Verwendung routinemäßiger Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden konnten [2]. In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselstörungen (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) wird das Reizdarmsyndrom wie folgt definiert:

- Chronische, d.h. länger als drei Monate anhaltende Beschwerden wie Bauchschmerzen und Blähungen, die

von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und die in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.

- Die Beschwerden sollen nachvollziehbar begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt, und so stark sein, dass die Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird.
- Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

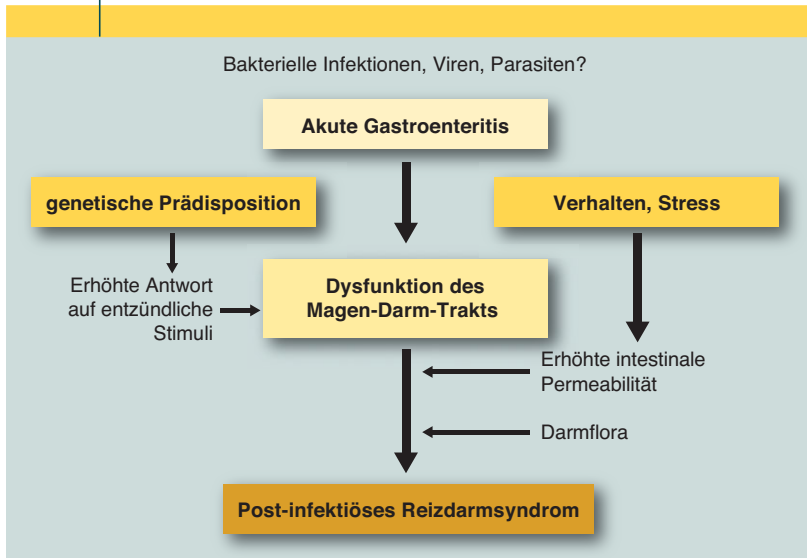
Befunde aus den letzten Jahren deuten darauf hin, dass entzündliche Prozesse, die ihrerseits vor allem durch Bakterien verursacht sind, an der Pathogenese des RDS beteiligt sein könnten. Das so genannte „post-infektiöse Reizdarmsyndrom“ (RDS-PI) stellt daher zur Zeit die einzige klinische Subpopulation des RDS dar, bei der eine spezifische Pathogenese gezeigt worden ist und bei der daher vermutet werden kann, dass zukünftig auch eine spezifische und gezielte Therapie zu erwarten ist.

### Rolle der Darmflora in der Ätiopathogenese

Die grundsätzliche Pathogenese des Reizdarmsyndroms ist jedoch nach wie vor ungeklärt. Als mögliche Pathomechanismen diskutiert werden diverse molekulare und zelluläre Mechanismen, wie eine viszerale Hypersensitivität als exzessive Antwort auf Reize, verringerte intestinale Barrierefunktion, Veränderungen der Darmflora sowie Infektionen, Immunaktivierung und Dysmotilität, die sowohl einzeln als auch in Kombination vorliegen können und deren Häufigkeiten und Spezifität zum Teil ungeklärt sind. Auch psychische Störungen und psychosoziale Stressoren spielen bei der Pathogenese des RDS eine Rolle (Abb. 1).

Beim post-infektiösen RDS wird die Symptomatik durch einen enteralen Infekt ausgelöst und kann über Wochen, Monate und Jahre persistieren. Hier gilt der Zusammenhang zwischen Infekt und RDS als gesichert. Rodriguez et al. [3] stellten in ihrer Analyse fest, dass 4,4 % der Gastroenteritis-Patienten gegenüber 0,3 % in der Kontrollgruppe hinterher ein RDS entwickelten. Gwee et al. [4] konstatierten, dass von 70 Patienten, die mit akuter Gastroenteritis stationär aufgenommen wurden, 22 später Symptome eines RDS entwickelten, bei 20 Patienten hielten diese länger als sechs

**ABB. 1** THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG DER DARMFLORA BEIM REIZDARMSYNDROM



Monate an. Als Risikofaktoren für das post-infektiöse Reizdarmsyndrom (RDS-PI) gelten die Dauer und Schwere der Infektion, weibliches Geschlecht, jüngerer Alter und das gleichzeitige Vorliegen psychometrischer Auffälligkeiten [5]. Auch bakterielle Infektionen ohne direkte Darmbeteiligung können zum Reizdarmsyndrom führen.

Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom konnte auch eine veränderte oder instabile Zusammensetzung der Darmflora festgestellt werden. Eine veränderte intestinale Mikroflora, in der potentiell pathogene Bakterien quantitativ überwiegen, kann das Auftreten von Darminfektionen sowie anderer gastrointestinaler Beschwerden (Flatulenz, Meteorismus u.a.) begünstigen [6]. Potentiell pathogene gasbildende Bakterien können beispielsweise mengenmäßig stark ansteigen. Im Rahmen einer placebokontrollierten Anwendungsbeobachtung bei Reizdarmsyndrom-Patienten unter westlicher Standardernährung zeigte sich bei einer erhöhten Gasexkretion, vor allem Wasserstoff und Methan. In einer weiteren Studie mit Diarrhö-dominanten Reizdarmsyndrom-Patienten zeigte sich eine niedrigere fäkale Konzentration an kurzkettigen Fettsäuren im Vergleich zur Kontrollgruppe [7]. Kurzkettige Fettsäuren entstehen bei der Verstoffwechslung von Ballaststoffen durch Bakterien und regen beispielsweise die Darmperistaltik an. Ebenfalls konnte bei Reizdarmpatienten eine Darmflora arm an den physiologisch „nützlichen“ Bakterien Coliforme, Laktobazillen und Bifidobakterien und reich an potentiell schädlichen Anaerobiern, Bacterioides-Spezies und *Escherichia-coli*-Bakterien nachgewiesen werden [8].

### Therapeutische Beeinflussung der Darmflora beim Reizdarmsyndrom

#### Antibiotika

Neomycin [9] und Rifaximin [9, 10] haben in placebokontrollierten Studien zur Therapie des Reizdarmsyndroms, in denen auch RDS-O-Patienten (Reizdarmsyndrom, Obstipations-prädominant) eingeschlossen wurden, positive Ergebnisse erbracht. Eine Subanalyse der RDS-Studie mit Neomycin zeigte einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwesenheit Methan-produzierender Darmbakterien und dem Vorliegen eines RDS-O [9]. Die Effektivität von Neomycin war bei dieser Patientengruppe erhöht. Doch bedeutet der Nachweis einer bakteriellen Fehlbesiedlung nicht, dass Antibiotika beim RDS eine wirksame Behandlungsoption sind [9]. Trotz der erwähnten positiven Studienergebnisse sollen Antibiotika laut Konsensus-Konferenz in der Therapie des RDS daher nur äußerst zurückhaltend eingesetzt werden [11].

**TAB. 1 | UNKONTROLLIERTE STUDIEN ZUR BEHANDLUNG DES REIZDARM-SYNDROMS**

Autor	Jahr	Stamm	N	Dauer	Ergebnis
Krammer	2006	<i>E. coli</i> Nissle	3807	12 W	positiv
Colecchia	2006	<i>B. longum</i>	636	> 36 T	positiv
Fan	2006	<i>Lactobacillus</i> -, <i>Bifidobacterium</i> - und <i>Enterococcus</i> -Mix	85	4 W	positiv
Fanigliulo	2006	Rifaximin ± <i>B. longum</i>	70	2 M	positiv
Bittner	2007	Pro- und Präbiotika*	25	1 J	positiv

\* keine Angabe, welche Stämme in der Mixtur enthalten sind

#### Probiotika

Speziell für das post-infektiöse Reizdarmsyndrom, für das pathogenetische Veränderungen des enterischen Nervensystems, der viszeralen Sensibilität sowie der Darmmotilität angenommen werden, sprechen die in vorklinischen Untersuchungen gezeigten modulierenden Effekte auf die Darmflora, immunologische Vorgänge im Darm und antagonistisch wirkende Bakterien [12] für den therapeutischen Einsatz von Probiotika. Generell lässt sich anhand der Studienlage feststellen, dass eine wirksame Probiotika-Therapie stark vom RDS-Subtyp sowie einer veränderten Darmflora abhängig ist, die die Beschwerden des RDS beeinflusst. Für das Reizdarmsyndrom gibt es positive Effekte mit Bifidobakterien- und Laktobazillen-Stämmen, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* sowie dem Gemisch VSL#3 [13]. Einen Überblick über die Studienlage geben Tabelle 1 (unkontrollierte Studien) und Tabelle 2 (kontrollierte Studien).

Für Probiotika liegen mehrere positive Metaanalysen zur RDS-Therapie vor [14–18] (Tab. 3). Die Probiotika Activia®

**TAB. 2 | KONTROLLIERTE STUDIEN ZUR BEHANDLUNG DES REIZDARM-SYNDROMS (1989–2007)**

Autor	Jahr	Stamm	Typ	N	Dauer	Ergebnis
Gade	1989	<i>S. faecium</i>	RDBPK	54	4 W	positiv
Halpern	1996	<i>L. acidophilus</i>	RDBPK	18	4 W	positiv
O` Sullivan	2000	L. GG	RDBPK	25	8 W	negativ
Noebaek	2000	<i>L. plantarum</i>	RDBPK	60	4 W	negativ
Niedzielin	2001	<i>L. plantarum</i>	RDBPK	40	4 W	positiv
Sen	2002	<i>L. plantarum</i>	RDBPK	12	4 W	negativ
Kim	2003	VSL#3	RDBPK	25	8 W	positiv
Saggiaro	2004	<i>L. plantarum</i> + <i>B. breve</i>	RPK	50	4 W	positiv
Tsuchiya	2004	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>Bifidobacterium</i>	EBPK	68	12 W	positiv
Niv	2005	<i>L. reuteri</i>	RDBPK	39	6 M	negativ
Bittner	2005	Pro- und Präbiotika*	RDBPK	25	2 W	positiv
Kim	2006	VSL# 3	RDBPK	48	8 W	positiv
O`Mahony	2005	<i>L. salivarius</i> oder <i>B. infantis</i>	RDBPK	70	8 W	positiv, nur bifido
Kajande	2005	<i>L.-rhamnosus</i> -, <i>B.-breve</i> -Mix	RDBPK	103	6 M	positiv
Whorwell	2006	<i>B. infantis</i>	RDBPK	363	4 W	positiv
Guyonnet	2007	<i>B. animalis</i>	RDBPK	267	6 W	positiv

\* keine Angabe, welche Stämme in der Mixtur enthalten sind

**TAB. 3 | EMPFEHLUNGSGRADUE UNTERSCHIEDLICHER PROBIOTIKA-STÄMME IN ABHÄNGIGKEIT DES PRÄDOMINANTEN RDS-SYMPTOMS [11]**

Probiotika-Stamm	RDS Schmerz-/Bläh-Typ	RDS Schmerztyp	RDS Obstipationstyp
<i>B. infantis</i> 35624	B		
<i>B. animalis</i> DN173010	B		C
<i>L. casei</i> Shirota	B		B
<i>L. plantarum</i>	C		
<i>L. rhamnosus</i> GG		B <sup>1</sup>	
<i>E. coli</i> Nissle 1917			C
Kombinationspräparate (z.B. VSL#3 u.a.)		C	

<sup>1</sup> nur an Kindern gezeigt; B: Einzelne Kohortenstudien oder system. Übersichten; C: Fallserien oder Fallserien/Kohortenstudien

(*Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* DN-173010), Yakult® (*Lactobacillus casei* Shirota) und Mutaflor® (*E. coli*-Stamm Nissle 1917) können bei Patienten des Obstipationstyps eingesetzt werden. Auch bei Blähungen, abdomineller Distension, Meteorismus und/oder Flatulenz gibt es positive Studienergebnisse [14, 15]. Von den in Deutschland erhältlichen Probiotika gilt dies für [18–21]:

- ProSymbioflor® (Autolysat und Zellfragmente von *E. coli* und *E. faecalis*),
- Mutaflor® (*E. coli* Nissle; nur retrospektive Daten),
- VSL#3® (*B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*) und
- Activia® (*B. animalis* ssp. *lactis* DN-173 010).

*B. infantis* 35624, *B. animalis* ssp. *lactis* DN-173 010, *L. casei* Shirota und *L. plantarum* können zum Symptom-Management des RDS vom Schmerz/Bläh-Typ eingesetzt werden.

#### ***Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* DN-173 010**

Auch der Einfluss von *B. animalis* ssp. *lactis* DN-173 010 in einem fermentierten Milchprodukt (Activia®) auf verschiedene Reizdarmsyndrom-assoziierte Beschwerden wurde untersucht. Ein häufig auftretendes Symptom dabei ist eine verstärkte Bauchdehnung, die bei RDS-Patienten im Verlauf des Tages eine Zunahme von 6 cm und mehr bedeuten kann [22]. Agrawal et al. [22] untersuchten 2009 mittels eines speziellen Gürtels, der Veränderungen eines induzierten elektrischen Feldes registriert, den Einfluss von *B. animalis* ssp. *lactis* DN-173 010 auf die Bauchdehnung von Frauen mit obstipationsdominiertem RDS. Der probiotische Joghurt verminderte die Bauchdehnung nach vierwöchigem täglichen Verzehr signifikant um durchschnittlich 4,1 cm gegenüber 2,5 cm in der Kontrollgruppe (p=0,05), ebenso verminderte sich die Transitzeit (p=0,026) und die allgemeine Symptomschwere (p=0,032), was zu einer Verbesserung des gastrointestinalen Wohlbefindens führte.

In einer weiteren multizentrischen, randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studie prüften Guyonnet et al.

[23] in einer Studie die Auswirkungen von *B. animalis* ssp. *lactis* DN-173 010 auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verbesserung der Symptomatik von 267 Erwachsenen mit RDS vom obstipationsdominierten Typ. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mithilfe eines validierten Fragebogens (FDDQL, *functional digestive disorders quality of life*) erhoben wurde, verbesserte sich sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe signifikant. Die Anzahl der Patienten, deren Verdauungsbeschwerden sich nach drei Wochen um mindestens 10 % verbessert hatten, war in der Activia®-Gruppe signifikant höher (p<0,005). Außerdem verminderte sich ein aufgeblähtes Gefühl signifikant (p=0,03). Insbesondere Personen mit < 3 Stühlen/Woche profitierten von den positiven Effekten des Produkts mit der probiotischen Bifiduskultur. 78 % dieser Personen berichteten auf Basis der Ergebnisse des FDDQL-Fragebogens über eine Verbesserung ihrer Verdauungsbeschwerden um mind. 10 % im Vergleich zum Ausgangswert im Gegensatz zu nur 30 % in der Kontrollgruppe (p=0,02), die Stuhlfrequenz erhöhte sich in dieser Gruppe bereits nach einer Woche signifikant (p<0,001).

#### ***Bifidobacterium infantis* 35624**

In der bislang größten Studie bei 362 Frauen mit RDS zeigte sich, dass *B. infantis* 35624 in einer spezifischen Dosis von 1x10<sup>8</sup> cfu/mL den anderen Dosen (1x10<sup>6</sup>, 1x10<sup>8</sup>, 1x10<sup>10</sup> cfu) und der Gabe von Placebo nach insgesamt vierwöchiger Einnahme signifikant überlegen war in Bezug auf die beobachteten Symptome wie abdominelle Schmerzen, Flatulenz, Meteorismus und bei den Stuhlproblemen. Betrachtet man die verschiedenen Subtypen des Reizdarmsyndroms getrennt voneinander, so zeigen sich die stärksten Verbesserungen in der Gruppe des Diarrhötyps, insbesondere im Punkt der Zufriedenheit mit den Stuhlgewohnheiten [24].

#### ***Enterococcus faecalis* – *Escherichia coli***

In einer bereits 1988/1989 durchgeführten, aber erst 2008 veröffentlichten doppelblinden, randomisierten Placebo-kontrollierten Studie [25] wurde bei 297 RDS-Patienten eine Mischung aus inaktivierten *E. coli* und *E. faecalis*-Zellen und Zellfragmenten oder Placebo verabreicht. Nach acht Wochen hatten signifikant mehr Patienten unter Verum eine Symptombesserung (68,5 %) als unter Placebo (37,8 %) und die Symptombesserung trat unter Verum signifikant früher als unter Placebo ein (nach 5,4 bzw. > 9 Wochen). Die NNT (*number needed to treat* = Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, damit im Verum-Arm einer mehr als gebessert bezeichnet werden kann als im Placebo-Arm der Studie) war mit 3,27 (95% CI: 2,41 bis 5,05) sehr gering.

In einer bislang nur als Abstract veröffentlichten Studie mit vitalen *E. coli*-Zellen [19] erhielten 298 Patienten mit Reizdarmsyndrom doppelblind entweder das Probiotikum oder Placebo; auch in dieser Studie war die Wirksamkeit der Behandlung hoch. Die Tatsache, dass sowohl aktive wie inaktive Bakterienstämme klinisch vergleichbar wirksam sind,

deutet darauf hin, dass die klinische Wirksamkeit nicht über die Interaktion der „neuen“ Bakterien mit der vorhandenen Darmflora erfolgt, sondern über eine induzierte, vermutlich immunologische Reaktion des Wirtes.

**Lactobacillus acidophilus**

*L. acidophilus* wurde in einer Studie mit RDS-Patienten bescheinigt, abdominelle Schmerzen, Meteorismus und die Stuhlqualität positiv zu beeinflussen, wobei die Autoren der Studie den Placeboeffekt hervorheben und auf die Bedeutung der Psyche bei Reizdarmpatienten verweisen [26].

**Lactobacillus GG**

*Lactobacillus* GG ist mehreren Studien zufolge therapeutisch effektiv bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhö, Rotavirus-Infekten, Reisediarrhö und Kurzdarmsyndrom. Bei RDS-Patienten führte *Lactobacillus* GG nur zu einer Verringerung von ungeformten Stühlen. Weitere Symptome (Schmerzen, Flatulenz, u.a.) wurden nicht positiv beeinflusst [27].

**Lactobacillus plantarum**

*L. plantarum* konnte in einer Studie besonders Flatulenz-Symptome (50 % gegenüber 18 % in der Placebogruppe) sowie abdominelle Schmerzen bessern [28]. In einer weiteren randomisierten Studie besserten sich die Beschwerden in der Verumgruppe gegenüber Placebo signifikant [29]. Der gleiche Stamm konnte dagegen in einer anderen Studie keine Veränderungen bezüglich Schmerz, Meteorismus, Flatulenz oder Stuhlfrequenz bewirken. Lediglich die H<sub>2</sub>-Produktion sank statistisch signifikant, jedoch ohne klinische Auswirkung [30].

**Lactobacillus reuteri ATCC 55730**

Die sechsmonatige Gabe einer täglichen Kapsel mit *L. reuteri* ATCC 55730 erbrachte keinen signifikanten Vorteil bezogen auf typische RDS-Symptome und die Lebensqualität gegenüber Placebo bei 39 RDS-Patienten. Die Autoren folgern, dass der starke Placeboeffekt und die heterogene Patientenauswahl ein klareres Ergebnis verhinderten [31].

**Lactobacillus salivarius UCC4331 versus Bifidobacterium infantis 35624**

RDS-Patienten erhielten über acht Wochen entweder eine fermentierte Milch angereichert mit *L. salivarius* UCC4331, *B. infantis* 35624 oder Placebo. Lediglich *B. infantis* 35624 bewirkte eine signifikante Reduktion abdomineller Symptome (Schmerz, Meteorismus, Flatulenz) im Vergleich zu Placebo. Die Stuhlfrequenz und -konsistenz blieb in allen drei Gruppen unverändert.

Zusätzlich wurde vor und nach der Intervention anhand von Blutproben das Verhältnis zwischen den Zytokinen IL-10 und IL-12 gemessen. Vor Intervention wiesen die RDS-Patienten

im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein abnormales IL-10/IL-12-Verhältnis auf, welches auf einen proinflammatorischen T<sub>H</sub>1-Zustand hindeutet. Nach Intervention mit *B. infantis* 35624 erreichten die Patienten ein IL-10/IL-12-Verhältnis, das mit demjenigen der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar war. Dieses Ergebnis legt einen immun-modulierenden Effekt von *B. infantis* 35624 beim Reizdarmsyndrom nahe. In den anderen beiden Therapiegruppen wurde kein signifikanter Effekt beobachtet [32].

**Streptococcus faecium**

Eine *S.-faecium*-Kultur bewirkte bei 54 Patienten mit einem Reizdarmsyndrom vom Obstipations-, Diarrhö-, Schmerz- oder Meteorismus-Typ einen signifikanten klinischen Effekt. Dieser Effekt wurde gemessen anhand der Häufigkeit von abdominalen Symptomen, spezifischen Fragebögen und der allgemeinen Beurteilung der betreuenden Ärzte vor der Intervention sowie nach zwei und nach vier Wochen der Interventionsphase [33].

**VSL#3**

VSL#3 zeigte in zwei kontrollierten Studien aus der gleichen Arbeitsgruppe [21, 34] bei RDS-Patienten eine begrenzte Wirksamkeit durch die Gabe eines probiotischen Mischpräparates („VSL#3“), bestehend aus *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *S. thermophilus*: Mit Ausnahme einer signifikanten Reduktion von Meteorismus bewirkte VSL#3 keine positiven Veränderungen auf weitere untersuchte gastrointestinale Symptome (abdominale Schmerzen, Stuhldrang) [21]. In der zweiten Studie wurde der Effekt von VSL#3 auf das RDS vom Meteorismustyp untersucht. Die Einnahme von VSL#3 führte zu einer Verringerung der Flatulenz, wiederum wurden die anderen gastrointestinalen Symptome (Aufgeblähtsein, abdominelle Schmerzen und stuhlgangbezogene Beschwerden) nicht beeinflusst. Szintigraphisch konnte gezeigt werden, dass VSL#3 die Kolontransitzeit signifikant gegenüber Placebo verbessert hat, ohne allerdings die Darmfunktion zu beeinflussen [34].

**Probiotische Beeinflussung der Darmflora bei chronischer Obstipation**

Weitere kontrollierte klinische Studien [22, 35-37] bei chronischer Obstipation weisen darauf hin, dass eine Linderung oder Beseitigung der Beschwerden durch bestimmte Pro-

**TAB. 4 | STUDIEN ZUR PROBIOTISCHEN BEHANDLUNG DER OBSTIPATION**

Autor	Jahr	Stamm	Typ	N	Dauer	Ergebnis
Möllenbrink	1994	<i>E. coli</i> Nissle	RDBPK	70	8 W	positiv
Bruckschen	1994	<i>E. coli</i> Nissle	unkontrolliert	108	12 W	positiv
Koebnick	2003	<i>L. casei</i> Shirota	RDBPK	70	4 W	positiv
Marteau	2002	<i>B. animalis</i> DN-173 010	RDBK	44	10 T	positiv
Meance	2003	<i>B. animalis</i> DN-173 010	RDBK	50	2 W	positiv
Krammer	2011	<i>L. casei</i> Shirota	RDBK	22	4 W	positiv



biotikastämme wie Activia® (*B. animalis* ssp. *lactis* DN-173010), Yakult® (*L. casei* Shirota) und Mutaflor® (*E.-coli*-Stamm Nissle 1917) möglich ist (Tab. 4).

### Escherichia coli

In einer neunwöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie konnte die Wirksamkeit lebensfähiger Bakterien eines *E.-coli*-Stammes, Nissle 1917, auf Stuhlfrequenz, -konsistenz und Verträglichkeit bei chronisch Obstipierten belegt werden [35]. Im Rahmen einer randomisierten, offenen, vergleichenden Therapiestudie zeigte sich *E.-coli*-Stamm Nissle 1917 bei Patienten mit chronischer Obstipation im Hinblick auf Stuhlfrequenz, -konsistenz, Leichtigkeit des Absetzens sowie Verträglichkeit und Allgemeinbefinden überlegen gegenüber der Standardbehandlung mit Lactulose [38]. Die Autoren beider Studien spekulieren, dass Stoffwechsellösungen (Produktion kurzkettiger Fettsäuren, Gallensäure-Metabolismus, Gasbildung), welche auch für *E.-coli*-Stamm Nissle 1917 nachgewiesen sind, die unter der mikrobiologischen Therapie festgestellte erhöhte Stuhlfrequenz erklären könnten.

In Rahmen einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung mit *E.-coli*-Stamm Nissle 1917 wurden auch 679 Patienten mit Reizdarmsyndrom behandelt. Die gastrointestinalen Symptome Bauchschmerzen, Meteorismus, Flatulenz und Stuhlbeimengungen verbesserten sich signifikant im Laufe der bis zu zwölfwöchigen Einnahme. Unabhängig davon, welches Symptom dominierte, normalisierte sich die Stuhlfrequenz und die Stuhlkonsistenz [39].

### Bifidobacterium animalis DN-173 010

Mit dem Bakterienstamm *B. animalis* DN-173 010 konnten in zwei klinischen Studien signifikante Ergebnisse bezüglich der Reduktion der Kolontransitzeit erzielt werden. In einer randomisierten, doppelblinden *Cross-over*-Untersuchung wurde die Transitzeit im Kolon von gesunden Frauen signifikant reduziert [40]. Dieser Effekt konnte auch in einer

weiteren randomisierten und kontrollierten Studie mit älteren Probanden bestätigt werden [41]. In beiden Studien traten signifikante Verkürzungen der Kolontransitzeiten im Vergleich zu den Kontrollgruppen auf, wobei der positive Effekt bei weiblichen Probanden mit langer Ausgangstransitzeit stärker ausgeprägt war.

### Lactobacillus casei Shirota

Im Rahmen einer weiteren Anwendungsbeobachtung wurde der Effekt eines probiotischen Getränks mit *L. casei* Shirota (LcS) bei 70 Personen mit Symptomen einer Obstipation doppelblind, placebokontrolliert und randomisiert in einem Zeitraum von vier Wochen getestet. Ab der zweiten Untersuchungswoche führte die Aufnahme des Probiotikums zu signifikanten Verbesserungen des Schweregrades der Verstopfung, der Stuhlfrequenz sowie -konsistenz. Nach Beendigung der Untersuchungswochen berichteten 89 % der Personen in der Verum-Gruppe von einer Verbesserung der Obstipationssymptome [37].

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 22 Patienten mit verlängerter Kolontransitzeit (*Slow-Transit* Obstipation) konnten Krammer et al. [42] zeigen, dass *L. casei* Shirota  $6,5 \times 10^9$  cfu die Kolontransitzeit signifikant verkürzt.

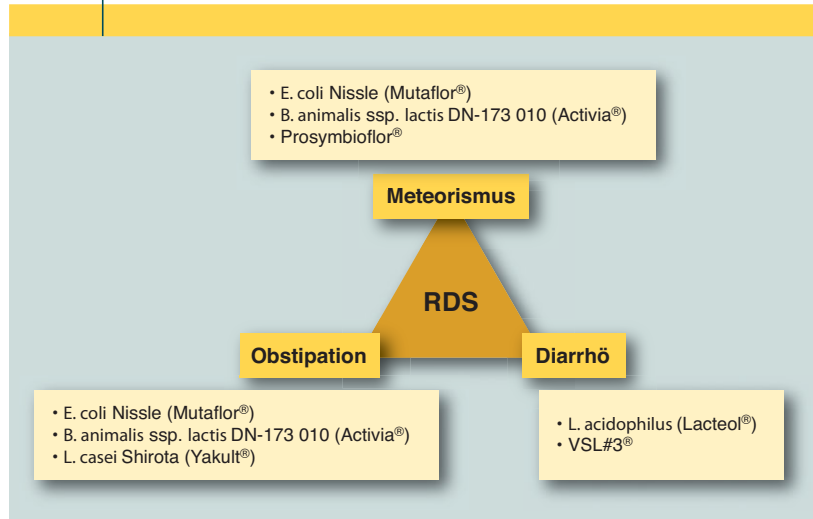
Die Autoren gehen davon aus, dass der verstärkten Darmmotilität mehrere Ursachen zugrunde liegen: Zum einen bewirkt LcS durch eine gesteigerte Fermentation unverdaulicher Kohlenhydrate im Kolon die Bildung organischer Säuren (Butyrat, Propionat, Lactat u.a.). Es konnte gezeigt werden, dass diese Säuren die Motilität im Ileum anregen [43]. Ferner können sie die Darmmotilität über eine Beeinflussung der Wasser- und Elektrolytaborption stimulieren [44].

In einer Placebo-kontrollierten Studie an 19 gesunden Freiwilligen konnte in der Altersgruppe zwischen 30 und 45 Jahren eine signifikante Erhöhung der NK-Zellaktivität nach 1 und 3 Wochen Einnahme von LcS festgestellt werden. In der Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Anstieg. Vor allem diejenigen Versuchspersonen mit besonders niedriger NK-Zellaktivität vor Einnahme hatten die größten Steigerungsraten. Einschränkend für die Aussagekraft der Studie ist jedoch die geringe Fallzahl sowie die fehlende Angabe der Anzahl an Placebokontrollen pro Gruppe. Zudem fand keine Verblindung der Untersucher statt [45].

### Schlussfolgerung

In umfangreichen kontrollierten klinischen Studien konnte belegt werden, dass mithilfe von Probiotika bei funktionellen Darmerkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom und der Obstipation relevante therapeutische Effekte erzielt werden können [46]. In der neuen S3-Leitlinie der DGVS zum Reizdarmsyndrom findet man folgende Empfehlung: „Ausgewählte Probiotika können in der Behandlung des RDS eingesetzt werden, wobei die Wahl des Stammes nach der Symptomatik erfolgt“.

ABB. 2 | RREIZDARMSYNDROM-PROBIOTIKA IN DER PRAXIS



Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage sowie der praktischen Verfügbarkeit in Deutschland können für die tägliche Praxis folgende Probiotika zusätzlich zu der üblichen symptomatischen Therapie empfohlen werden (Abb. 2):

- **Beim Reizdarm vom Obstipationstyp:** *L. casei Shirota* (Yakult®), *B. animalis ssp. lactis* DN-173010 (Activia®) und *E. coli*-Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®).
- **Beim Reizdarm vom Meteorismustyp:** *B. animalis ssp. lactis* DN-173010 (Activia®) und *E. coli*-Stamm Nissle 1917 (Mutaflor®). Autolysat und Zellfragmente von *E. coli* und *E. faecalis* (ProSymbioflor®) und VSL#3® (*B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*).
- **Beim Reizdarmsyndrom vom Diarrhötyp:** *L. acidophilus* (Lacteol®).

### Zitierte Literatur

- [1] Icks, A., Haasters, B., Enck, P., Rathmann, W., Giani, G.: Prevalence of functional bowel disorders and related health care seeking behaviour. *Z. Gastroenterol.* 40 (2002), 177–183.
- [2] Hotz, J., Enck, P., Goebell, H., Heymann-Monnikes, I., Holtmann, G., Layer, P.: Konsensusbericht: Reizdarmsyndrom – Definition, Diagnosesicherung, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten. *Z. Gastroenterol.* 37 (1999), 685–700.
- [3] Rodriguez, L.A., Ruigomez, A.: Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 318 (1999), 565–566.
- [4] Gwee, K.A., Wee, S., Wong, M.L., Png, D.J.: The prevalence, symptom characteristics, and impact of irritable bowel syndrome in an asian urban community. *Am. J. Gastroenterol.* 99 (2004), 924–931.
- [5] Gwee, K.A., Graham, J.C., McKendrick, M.W., Collins, S.M., Marshall, J.S., et al.: Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* 347 (1996), 150–153.
- [6] King, T.S., Elia, M., Hunter, J.O.: Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 352 (1998), 1187–1189.
- [7] Treem, W.R., Naheed, A., Kastoff, G., Hyams, J.S.: Fecal short-chain fatty acids in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: in vitro studies of carbohydrate fermentation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 23 (1996), 280–286.
- [8] Swidinski, A., Khilkin, M., Ortner, M., et al.: Alteration of bacterial concentration in colonic biopsies from patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 116 (1999), A1.
- [9] Pimentel, M., Chatterjee, S., Chow, E.J., Park, S., Kong, Y.: Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig. Dis. Sci.* 51 (2006), 1297–1301.
- [10] Sharara, A.I., Aoun, E., Abdul-Baki, H., Mounzer, R., Sidani, S., Elhajj, I.: A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am. J. Gastroenterol.* 101 (2006), 326–333.
- [11] Layer, P., Andresen, V., Pehl, C., Allescher, H., Bischoff, S.C., et al.: S3-Leitlinien der DGVS und DGNM zur Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms, AWMF-Registrierungsnummer: 021/016.
- [12] Eutamene, H., Bueno, L.: Role of probiotics in correcting abnormalities of colonic flora induced by stress. *Gut* 56 (2007), 1495–1497.
- [13] Haller, D., Antoine, J.M., Bengmark, S., Enck, P., Rijkers, G.T., Lenoir-Wijnkoop, I.: Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *J. Nutr.* 140 (2010), 690S–697S.
- [14] Brenner, D.M., Moeller, M.J., Chey, W.D., Schoenfeld, P.S.: The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 104 (2009), 1033–1049.
- [15] Hoveyda, N., Heneghan, C., Mahtani, K.R., Perera, R., Roberts, N., Glasziou, P.: A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 9 (2009), 15.
- [16] McFarland, L.V., Dublin, S.: Meta-Analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 14 (2008), 2650–2661.
- [17] Nikfar, S., Rahimi, R., Rahimi, F., Derakhshani, S., Abdollahi, M.: Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis. Colon Rectum* 51 (2008), 1775–1780.
- [18] Guyonnet, D., Chassany, O., Ducrotte, P., Picard, C., Mouret, M., et al.: Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26 (2007), 475–486.
- [19] Enck, P., Menke, G., Zimmermann, K., Martens, U., Klosterhalfen, S.: A multi-center clinical trial of probiotic therapy in irritable bowel syndrome (IBS). *Gut* 56 (2007), A51.
- [20] Plassmann, D., Schulte-Witte, H.: [Treatment of irritable bowel syndrome with *Escherichia coli* strain Nissle 1917 (EcN): A retrospective survey.]. *Med. Klin. (Munich)* 102 (2007), 888–892.
- [21] Kim, H.J., Camilleri, M., McKinzie, S., Lempke, M.B., Burton, D.D., et al.: A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17 (2003), 895–904.
- [22] Agrawal, A., Whorwell, P.J.: Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders—epidemiology and exploration of possible mechanisms. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 27 (2008), 2–10.
- [23] Guyonnet, D., Chassany, O., Ducrotte, P., Picard, C., Mouret, M., et al.: Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adult in primary care: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26 (2007), 475–486.
- [24] Whorwell, P.J., Altringer, L., Morel, J., Bond, Y., Charbonneau, D., et al.: Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 101 (2006), 1581–1590.
- [25] Enck, P., Zimmermann, K., Menke, G., Müller-Lissner, S., Martens, U., Klosterhalfen, S.: A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome – A randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroent. Motil.* 20 (2008), 1103–1109.
- [26] Halpern, G.M., Prindiville, T., Blankenburg, M., Hsia, T., Gershwin, M.E.: Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am. J. Gastroenterol.* 91 (1996), 1579–1585.
- [27] O’Sullivan, M.A., O’Morain, C.A.: Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Dig. Liver Dis.* 32 (2000), 294–301.
- [28] Nobaek, S., Johansson, M.-L., Molin, G., Ahrné, S., Jeppson, B.: Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 95 (2000), 1231–1238.
- [29] Niedzielin, K., Kordecki, H., Birkenfeld, B.: A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 13 (2001), 1143–1147.

- [30] Sen, S., Mullan, M.M., Parker, T.J., Woolner, J.T., Tarry, S.A., Hunter, J.O.: Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 47 (2002), 2615–2620.
- [31] Niv, E., Naftali, T., Hallak, R., Vaisman, N.: The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome – a doubleblind, placebo-controlled, randomized study. *Clin. Nutr.* 24 (2005), 925–931.
- [32] O'Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., et al.: *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in Irritable Bowel Syndrome: Symptom Responses and relationship to Cytokine Profiles. *Gastroenterology* 128 (2005), 541–551.
- [33] Gade, J., Thorn, P.: Paragurt for patients with Irritable Bowel Syndrome. *Scand. J. Prim. Health Care* 7 (1989), 23–26.
- [34] Kim, H.J., Vazquez Roque, M.I., Camilleri, M., Stephens, D., Burton, D.D., et al.: A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol. Motil.* 17 (2006), 687–696.
- [35] 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®). *Medizinische Klinik* 89 (1994), 587–593.
- [36] Méance, S., et al.: A fermented milk with *Bifidobacterium* probiotic strain DN 173-010 shortened oro-fecal gut transit time in elderly. *Microb. Ecol. Health Dis.* 13 (2001), 217–222.
- [37] Koebnick, C., Wagner, I., Leitzmann, P., Stern, U., Zunft, H.J.: Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can. J. Gastroenterol.* 17 (2003), 655–659.
- [38] Bruckschen, E., Horosiewicz, H.: Chronische Obstipation. Vergleich von mikrobiologischer Therapie und Lactulose. *Münch. Med. Wochenschr.* 136 (1994), 241–245.
- [39] Krammer, H.J., Kämper, H., von Büнау, R., Zieseniß, E., Stange, C., et al.: Probiotische Arzneimitteltherapie mit *E. coli* Stamm Nissle 1917 (EcN): Ergebnisse einer prospektiven Datenerhebung mit 3807 Patienten. *Z. Gastroenterol.* 44 (2006), 651–656.
- [40] Marteau, P., Cuillier, E., Meance, S., Gerhardt, M.F., Myara, A., et al.: *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16 (2002), 587–593.
- [41] Meance, S., Cayuela, C., Turchet, P., Raimondi, A., Lucas, C., Antoine, J.M.: A fermented milk with a probiotic strain DN-173 010 shortened oro-fecal gut transit time in elderly. *Microbiol Ecol. Health Dis.* 13 (2003), 217–222.
- [42] Krammer, H., von Seggern, H., Schaumburg, J., Neumer, F.: Effect of *Lactobacillus casei* Shirota on colonic transit time in patients with chronic constipation. *Coloproctology* 33 (2011), 109–113.
- [43] Malcolm, A., Kellow, J.E.: Motility. *Cur. Opin. Gastroenterol.* 13 (1997), 117–123.
- [44] Roberfroid, M.: Dietary fiber, inulin, and oligofructose: a review comparing their physiologic effects. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 33 (1993), 103–148.
- [45] Takeda, K., Okumura, K.: Effects of a fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* Shirota on the human NK-cell activity. *J. Nutr.* 137 (2007), 791S–793S.
- [46] Krammer, H.J., Schlieger, F., Harder, H., Franke, A., Singer, M.V.: Probiotika in der Therapie des Reizdarmsyndroms. *Z. Gastroenterol.* 43 (2005), 464–471.

## Die Autoren:



Prof. Dr. Heiner Krammer; Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock; 1989 Promotion; 1990–1994 neurogastroenterologische Grundlagenforschung an der Medizinischen Universität zu Lübeck, an der Universität Antwerpen sowie an der Brown-Universität in Providence, USA; 1994 Habilitation und *venia legendi* für das Fach Anatomie an der Medizinischen Universität zu Lübeck; 1991 Facharzt für Anatomie und Zellbiologie an der Ärztekammer Berlin; 2000 Facharzt für Innere Medizin am Universitätsklinikum Mannheim und „Außerplanmäßiger Professor“ an der Medizinischen Universität zu Lübeck; 2001 *venia legendi* für das Fach Innere Medizin und „Außerplanmäßiger Professor“ an der Universität Heidelberg; Zusatzbezeichnung „Gastroenterologie“ und „Proktologie“ sowie die Zusatzqualifikationen „Ernährungsmedizin (DGEM)“ und „Psychosomatischen Grundversorgung“; seit 2003 Vorsitzender der Kommission für Proktologie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechsellheilkunde; niedergelassener Facharzt die Gastroenterologie und Ernährungsmedizin am End- und Dickdarmzentrum Mannheim; Konsiliararzt an der Universitätsklinik Mannheim und Universitätsprofessor für Innere Medizin an der Universität Heidelberg.



Markus Bluhm (geb. 1986); seit 2006 Studium der Ernährungswissenschaften an der Friedrich-Schiller-Universität Jena; 2009 Vordiplom Ernährungswissenschaften; seit 2010 Diplomand in der Praxis für Gastroenterologie und Ernährungsmedizin am End- und Dickdarmzentrum Mannheim.

### Anschrift:

Prof. Dr. med. Heiner Krammer  
Bismarckplatz 1  
68165 Mannheim?  
krammer@magendarm-zentrum.de