

5. Interdisziplinäres Symposium Online
der Alfred-Nissle-Gesellschaft
Mainz, 15./16. Feb. 2011

Probiotika = Probiotika ?

Stephan C. Bischoff
Institut für Ernährungsmethodik und Prävention
Universität Hohenheim
Stuttgart



20'

Probiotika = Probiotika ?

Themen



1. Definitionen und Abgrenzung
2. Rolle der Matrix (Joghurt vs. Lyophilisat)
3. Welches Probiotikum wann und wofür?
4. Wichtige Indikationsfelder: Probiotika bei akuten und chronischen Darmerkrankungen
5. Sicherheitsaspekte



Definition

Probiotika

"Ein lebender mikrobieller Zusatz, der für die Gesundheit von Vorteil ist" (*Salminen et al. 1998*)

"Live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host"

(*FAO/WHO Joint Expert Report, Cordoba, Argentina, 2001*)



Präbiotika



□ Definition

„Durch körpereigene Enzyme nicht abbaubarer Nahrungsbestandteil, dessen Verzehr vorteilhaft für den Anwender ist, da er selektiv das Wachstum und/oder die Aktivität einer einzigen oder weniger Bakterienspezies im Kolon stimuliert“ (*Gibson & Roberfroid, 1995*)

□ Unlösliche Ballaststoffe

- z.B. Stärke (in Kartoffel, Getreide)

□ Lösliche Ballaststoffe

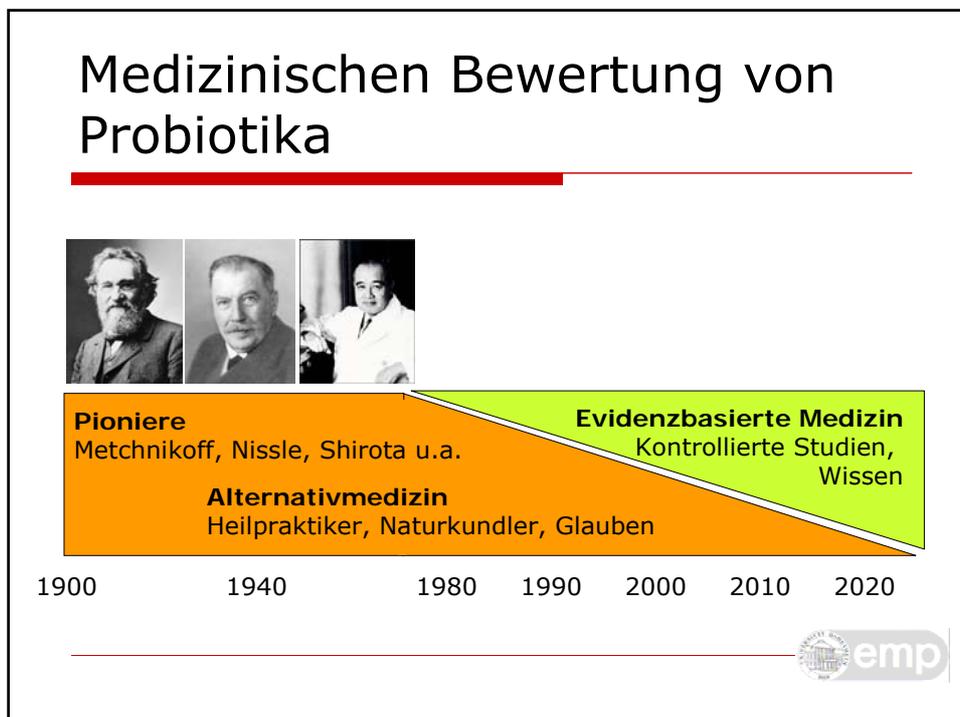
- Pectin (Obst, Gemüse), Agar, Guar
- Oligosaccharide (Inulin, FOS, GOS): Gemüse



5. Interdisziplinäres Symposium Darmflora in Symbiose und Pathogenität
zum 100. Todestag von Theodor Escherich - Online-Symposium vom 15. bis 16. Februar 2011

Einsatzgebiete von Probiotika		
Einsatzgebiete	Art der Anwendung	überwiegend verwendete Mikroorganismen
Lebensmittel-Produktion	probiotische, fermentierte Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel, diätetische Lebensmittel	Milchsäurebakterien wie Laktobazillen, Laktokokken, Bifidobakterien und Streptokokken
Nutztieraufzucht	Futtermittelzusatzstoffe (als Wachstumsförderer: Alternative zu Low-Dose-Antibiotika)	Milchsäurebakterien, <i>Bacillus spp.</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , Hefen (<i>Saccharomyces</i> , <i>Torulopsis</i> , <i>Candida spp.</i>), <i>Aspergillus oryzae</i>
Veterinärmedizin	Mittel zur Prophylaxe und Behandlung gastro-intestinaler Infektionen	Enterokokken (z.B. <i>E. faecium</i> Stamm SF68), <i>E. coli</i> Stamm Nissle 1917
Humanmedizin	Arzneimittel/Lebensmittel für GI Erkrankungen und andere Indikationen	Milchsäurebakterien, Enterokokken, <i>E. coli</i> Nissle 1917, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Stamm CBS5926 (" <i>S. boulardii</i> ")

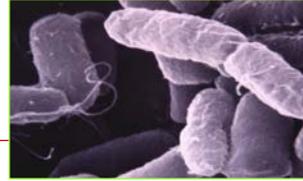
(nach J. Schulze et al. Probiotika. Hippokrates Verlag, Stuttgart, S. 102, 2008)



Vortrag von Prof. Stephan C. Bischoff, Stuttgart-Hohenheim
Bereitgestellt von der Alfred-Nissle-Gesellschaft e.V.

Probiotika = Probiotika ?

Themen



1. Definitionen und Abgrenzung
- 2. Rolle der Matrix (Joghurt vs. Lyophilisat)**
3. Welches Probiotikum wann und wofür?
4. Wichtige Indikationsfelder: Probiotika bei akuten und chronischen Darmerkrankungen
5. Sicherheitsaspekte



„Yoghurt versus Reinform“

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Probiotischer Keim kann Fermentationskeim oder Zusatz sein | <input type="checkbox"/> Probiotischer Keim hat keine Produktfunktion oder Assoziation |
| <input type="checkbox"/> Keim lebt (→ variable Keimzahl!) | <input type="checkbox"/> Probiotischer Keim ist lyophilisiert (→ weitgehend stabile Keimzahl) |
| <input type="checkbox"/> Keim ist durch die Matrix „geschützt“ (→ niedrigere Dosis notwendig?) | <input type="checkbox"/> Produkt sollte verkapselt sein |



Int J Food Microbiol. 2010;144:293-300.

**Persistence of probiotic strains in the gastrointestinal tract
when administered as capsules, yoghurt, or cheese**

Saxelin M, Lassig A, Karjalainen H, et al.

Valio Ltd, Research and Development, P.O. Box 30, FI-00039 Valio, Helsinki, Finland. maijasaxelin@gmail.com

- Vergleich von
3 Darreichungsformen (Kapsel, Yoghurt, Käse)
eines Gemischs von 4 probiotischen Stämmen (10^{10} cfu)
hinsichtlich Recoveri in Speichel und Feces mittels PCR

- Ergebnisse (Feces)

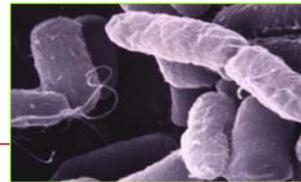
	Kapsel	Yoghurt	Käse
LGG:	++	++	++
LC705:	++	++	++
Prop. f.:	(+)	++	+
Bb12:	(+)	++	+

- Schlussfolgerung
Matrix beeinflusst die fäkale Keimzahl (und damit die
erforderliche Dosis), wobei der Matrixeffekt vom
Bakterienstamm abhängig ist



Probiotika = Probiotika ?

Themen



1. Definitionen und Abgrenzung
2. Rolle der Matrix (Joghurt vs. Lyophilisat)
3. **Welches Probiotikum wann und wofür?**
4. Wichtige Indikationsfelder: Probiotika bei
akuten und chronischen Darmerkrankungen
5. Sicherheitsaspekte



Ausgewählte Probiotikastämme, die in Deutschland verfügbar sind und für die kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit vorliegen

- Lactobacillus Stämme
 - *L. rhamnosus* GG (**LGG**) = Infectodiarrstop®, Emmifit®, LGG®
 - *L. casei* Shirota (**LcS**) = Yakult®
 - *L. casei* *defensis* (**Lcd**) = Actimel®
 - *L. johnsonii* La1 (**La1**) = Nestle LC1®
 - u.a. Lactobacillusstämme
- Bifidobacterien = Activia® u.a.
- *E. coli* Nissle 1917 (**EcN**) = Mutaflor®
- *Saccharomyces boulardii* (**SAB**) = Perenterol®
- Gemisch aus *Lactobacillus casei*,
L. plantarum, *L. acidophilus*,
L. delbrueckii subsp., *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*
und *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* (**VSL#3**)
= VSL#3



Probiotika – EBM ?

- Primärprävention in der Allgemeinbevölkerung
 - Yoghurts u.ä.
 - Prävention gegen was?
 - Viele Hinweise, wenig Evidenzen
 - → mehr Studien nötig !!!
- Therapie (und Prophylaxe) von Erkrankungen
 - Reinkulturen (Pillen, Sachets u.ä.)
 - Definierte Indikation
 - Inzwischen gute Evidenzen
 - → mehr Marketing nötig !!!



Einfluss von Probiotika auf die Inzidenz von Erkältungskrankheiten

- ❑ RCT, Testsubstanz: Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 (5×10^7 cfu/tablet) über > 3 Monate im Winter
- ❑ 479 Patienten (18-67 J.)
- ❑ Total symptom score ↓
- ❑ Dauer der Erkältungssymptome ↓
- ❑ Tage mit Fieber ↓

De Vreese M, et al. Clinical Nutrition (2005) 24, 481-491



Anwendungsgebiete für Probiotika in der Allgemeinbevölkerung (Primärprävention)

- ❑ Prävention von Erkältungserkrankungen
- ❑ Verbesserung von Impfwirkungen
- ❑ Steigerung der angeborenen Immunität
(→ „Stärkung des Immunsystems“)
- ❑ Reduktion von Blähungen
- ❑ Förderung der Darmmotilität
(→ „Verbesserung des Darmwohlbefindens“)
- ❑ Reduktion von Allergien
(→ „Verbesserung der immunolog. Toleranz“)



Probiotika = Probiotika ?

Themen



1. Definitionen und Abgrenzung
2. Rolle der Matrix (Joghurt vs. Lyophilisat)
3. Welches Probiotikum wann und wofür?
4. **Wichtige Indikationsfelder:
Probiotika bei akuten und chronischen
Darmerkrankungen**
5. Sicherheitsaspekte

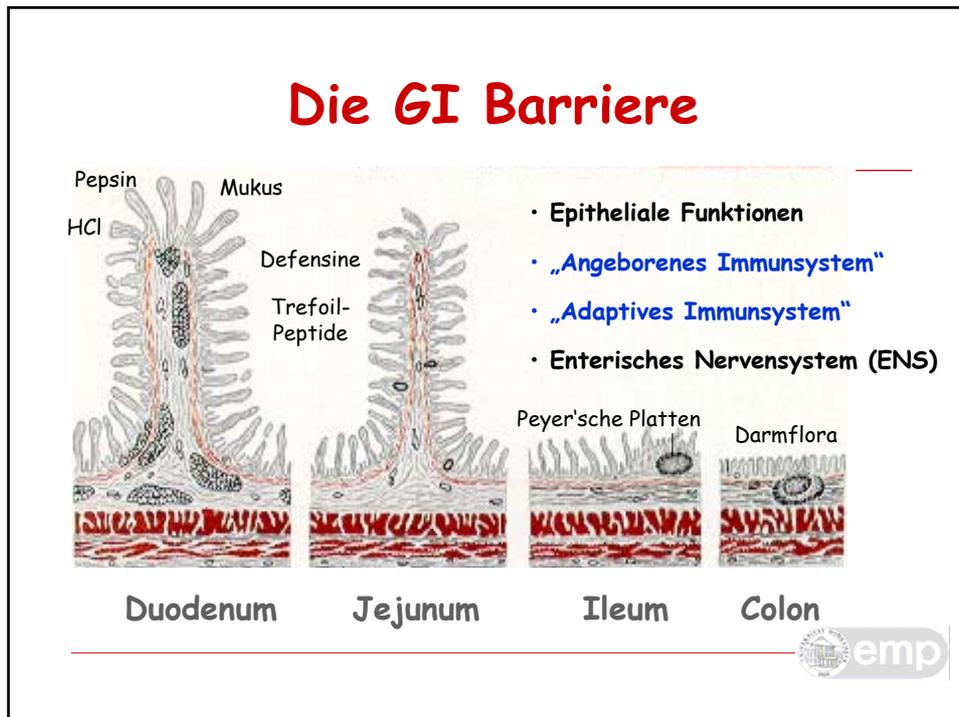


Systematic reviews (>1000 patients) of RCTs that included probiotics for the treatment of GI diseases

Indication	Patient population	N	Species	Result	Reference
1 Acute Gastroenteritis	Adults & children	1917	L. spp., S. spp. E. faecium "S. boulardii"	↓Risk of diarrhea at 3 days (RR 0.66) ↓Duration by 30 h	Allen et al, 2004
	Children < 5 years	1917	idem	↓Duration by 0.8 days	Huang et al, 2002
2 C. difficile- assoc. diarrhea or colitis	Children <18 years	1986	L. spp., B. spp. S. thermophilus "S. boulardii"	Per-protocol: ↓Risk of AAD (RR 0.49) Intention-to-treat: no benefit (RR 0.90)	Johnston et al, 2007
	Children and adults	1214	L. spp., B.longum E. faecium "S. boulardii"	↓Risk of AAD (OR 0.37)	D'Souza et al, 2002
3 Irritable bowel Syndrome	Children and adults	1011	L. spp., B. spp. VSL#3 Prop. Freudenr.	Improved clinical outcomes (RR 1.22)	Nikfar et al, 2008
	Children and adults	1404	idem a.o.	↓Global IBS symptoms (RR 0.77)	McFarland & Dublin 2008
4 Necrotizing Enterocolitis	Preterm infants >2.5 kg	1425	L. Spp., B. spp. S. thermophilus "S. boulardii"	↓Risk of severe NEC (RR 0.32) ↓Risk of death (RR 0.43)	Alfaleh & Bassler 2008
	Preterm neonates <1.5 kg	1393	idem	↓Risk of severe NEC (RR 0.36) ↓Risk of death (RR 0.47)	Barclay et al. 2007

Preidis GA, Versalovic J. Gastro 136:2015-31, 2009





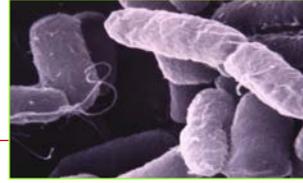
Erkrankungen, bei denen die Darmbarriere eine Rolle spielt

<p>Intestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Infektiöse Diarrhöen <input type="checkbox"/> CED (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) <input type="checkbox"/> RDS/CO = Reizdarmsyndrom und Chronische Obstipation <input type="checkbox"/> CRC = Colorektales Carcinom 	<p>Extraintestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Allergien <input type="checkbox"/> Infektionen (z.B. Lunge) <input type="checkbox"/> Chronische Entzündungen (z.B. Arthritis) <input type="checkbox"/> Lebererkrankungen (z.B. NASH, Hepatitis, LTx)
---	--

emp

Probiotika = Probiotika ?

Themen



1. Definitionen und Abgrenzung
2. Rolle der Matrix (Joghurt vs. Lyophilisat)
3. Welches Probiotikum wann und wofür?
4. Wichtige Indikationsfelder: Probiotika bei akuten und chronischen Darmerkrankungen
5. **Sicherheitsaspekte**



Sicherheit und Verbraucherschutz

- **Kein eindeutiger Nachweis von unerwünschten Wirkungen, aber ...**
- Isolation probiotischer Stämme aus infektiösen Geweben oder Blutproben von schwerkranken Patienten
- Sicherheit abhängig vom probiotischen Stamm
 - Z.B. Milchsäurebakterien, die traditionell als Starterkulturen für Milchprodukte verwendet werden (Bifidobakterien, Streptococcus thermophilus und bestimmte Lactobacillusstämme) werden generell als unbedenklich eingestuft werden
- Dies kann nicht pauschal auf andere Stämme übertragen werden und muss besonders vor Einsatz bei Schwerkranken in geeigneter Form geprüft werden



5. Interdisziplinäres Symposium Darmflora in Symbiose und Pathogenität
zum 100. Todestag von Theodor Escherich - Online-Symposium vom 15. bis 16. Februar 2011

TAG, 24. JANUAR 2008 · NR. 20 · SEITE 9

Seite 18 / Süddeutsche Zeitung Nr. 21 25.1.08

Riskante Bakterienkur

Unklare Todesfälle nach Studie mit Probiotika

Bakterien, die eigentlich einen guten Ruf haben, haben in den Niederlanden womöglich einige Patienten das Leben gekostet. Unter Kranken, die an einer Studie mit sogenannten Probiotika teilnahmen, kam es zu ungewöhnlich vielen Todesfällen, wie Ärzte nun aus dem

der Fall ist, kann die Sterblichkeit leicht bis zu 20 Prozent betragen.“ Unter Gesundheitsbewussten träten dagegen kaum Todesfälle auf. International seien Probiotika bereits in mehreren Studien an Patienten mit akuter Entzündung der

Bei Bakterientest 24 Todesopfer in den Niederlanden

now. BRÜSSEL, 23. Januar. Bei einem Großversuch mit Darmbakterien zur Behandlung akuter Bauchspeicheldrüsenentzündungen sind in den Niederlanden offenbar 24 Patienten ums Leben gekommen. Diesen erschreckenden Befund einer Testreihe im Zeitraum 2004 bis 2007 mit knapp 300 beteiligten Patienten hat das federführend zuständige Medizinische Zentrum der Universität Utrecht am Mittwoch bekanntgegeben. Während die Hälfte der Patienten mit herkömmlichen Arzneimitteln behandelt worden sei, habe die andere Hälfte Probiotika – der Nahrung beigefügte Mikroorganismen – erhalten. In dieser Gruppe seien 24 Patienten gestorben, während nur neun Patienten der anderen Gruppe die herkömmliche Behandlung nicht überlebt hätten. Nach Angaben des Medizinischen Zentrums in Utrecht könnte ein Teil der mit den Pro-

Articles

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

Marc G H Besselink, Hjalmar C van Santvoort, Erik Buskens, Marja A Boermeester, Harry van Goor, Harro M Timmerman, Vincent B Nieuwenhuijs, Thomas L Bollen, Bert van Ramshorst, Ben J M Witteman, Camiel Rosman, Rutger J Ploeg, Menno A Brink, Alexander F M Schaapherder, Cornelis H C Dejong, Peter J Wahab, Cees J H M van Laarhoven, Erwin van der Harst, Casper H J van Eijk, Miguel A Coesta, Louis M A Akkermans, Hein G Gooszen, for the Dutch Acute Pancreatitis Study Group

Summary
Background Infectious complications and associated mortality are a major concern in acute pancreatitis. Enteral administration of probiotics could prevent infectious complications, but convincing evidence is scarce. Our aim was to assess the effects of probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis.

Methods In this multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial, 298 patients with predicted severe acute pancreatitis (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE II] score ≥ 8 , Imrie score ≥ 3 , or C-reactive protein >150 mg/L) were randomly assigned within 72 h of onset of symptoms to receive a multispecies probiotic preparation (n=153) or placebo (n=145), administered enterally twice daily for 28 days. The primary endpoint was the composite of infectious complications—ie, infected pancreatic necrosis, bacteraemia, pneumonia, urosepsis, or infected ascites—during admission and 90-day follow-up. Analyses were by intention to treat. This study is

Published Online
February 14, 2008
DOI:10.1016/S0140-6736(08)60207-X

Department of Surgery
(M G H Besselink MD, H C van Santvoort MD, H M Timmerman PhD, Prof L M A Akkermans PhD, Prof H G Gooszen MD) and Julius Center for Health Sciences and Primary Care (E Buskens MD).



Vortrag von Prof. Stephan C. Bischoff, Stuttgart-Hohenheim
Bereitgestellt von der Alfred-Nissle-Gesellschaft e. V.

Propatria - Schlussfolgerung

„In patients with predicted severe acute pancreatitis, probiotic prophylaxis with this combination of probiotic strains did not reduce the risk of infectious complications and was associated with an increased risk of mortality. Probiotic prophylaxis should therefore not be administered in this category of patients.“

Besselink MG, et al. Lancet. 2008;371:651-9.



Propatria - Methoden

- Multicenter Studie (RCT)
- 298 Patienten mit **schwerer** akuter Pankreatitis (APACHE II \geq 8, Imrie \geq 3, or CRP >150 mg/L)
- Verum: **„Multispecies Probiotikum“** (n=153), oder Placebo (n=145), **enterale Verabreichung über Pumpe** 2x/Tag über 28 Tage
- Primärer Endpunkt: Infektiöse Komplikationen innerhalb von 90 Tagen (ITT Analyse)

Besselink MG, et al. Lancet. 2008;371:651-9.



Zusammenfassung: Propatria

- Die "Propatria-Studie" bestätigt, dass eine vermeintliche "Probiotika-Prophylaxe" die Infektionsrate bei Kritisch Kranken mit schwerer akuter Pankreatitis nicht reduziert (*stattdessen sollten Beta-Lactam Antibiotika eingesetzt werden, deren Wirksamkeit belegt ist, Villatoro E, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4):CD002941.*)
- Die Studie zeigt, dass "Probiotika" hinsichtlich Bakterienstamm, Zielgruppe, Krankheitsphase; Applikationsweg UND Sicherheit besonders bei Kritisch Kranken sorgfältig geprüft werden müssen
- Die Studie zeigt nicht, dass Probiotika generell "gefährlich" sind



„Positive Studien“

Synbiotikum zur Prävention von Infektionen nach Leber-Tx

	SDD	Syn	Prä
Pat mit Infektionen	15* (48%)	4* (13%)	11 (34%)
Cholangitis	10 (EF)	2 (EF)	8 (EF)
Pneumonie	6 (EC)	1	4 (EC)
Sepsis	3 (EF)	0	0
Harnwege	0	0 (EF)	3
Wunde	1 (SA)	0	0
andere	3	1	2

Rayes et al, Transplantation 2002; 74: 123



Zweite Studie: Pro-/Präbiotika bei LTx

- orale Gabe einer synbiotischen Kombination von vier versch. Prä- und Probiotika bereits einen Tag peräoperativ (Verum/Kontrolle):

	Verum	Kontrolle
□ Pat mit Infektionen	1/33 (3%)	16/33 (48%)
Antibiotikatherapie	0,1* ± 0,1	3,8* ± 0,9 Tage

Rayes N et al. *Am J Transplantation* 2005; 5: 125-130



Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial

N = 80
Group A: 4 LAB and 4 fibers for 8d
Group B: Placebo (fibers only)
Monitoring: 30 d

TABLE 2. Operative Data, Length of Hospital Stay, Days on Intensive Care Unit, and Length of Antibiotic Therapy

Group	Group A (mean ± SEM)	Group B (mean ± SEM)
Operating time (min)	333 ± 61	318 ± 67
EC intraop. to postop. (n)	0.5 ± 1	0.5 ± 1
	1.1 ± 1	2.8 ± 7
FFP intraop. to postop. (n)	0.25 ± 1	0.1 ± 0.4
	1 ± 2	4 ± 10
Hospital stay (days)	17 ± 8	22 ± 16
ICU (days)	2 ± 3	6 ± 12
Antibiotics (days)	2 ± 5	10 ± 14*

*Difference between the groups statistically significant with $P = 0.015$.
EC indicates erythrocyte concentrates; FFP, fresh frozen plasma; ICU, intensive care unit.

TABLE 3. Postoperative Bacterial Infections and Isolated Bacteria

	Group A	Group B
Patients with infection	5/40* (12.5%)	16/40* (40%)
No. infections	5	20
Wound	4	6
Peritonitis	0	5
Pneumonia	0	4
Urinary tract	1	1
Sepsis	0	2
Cholangitis	0	1
Empyema	0	1
Bacteria		
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	8
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>	1	7
<i>Escherichia coli</i>	0	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1

Rayes N, et al. *Ann Surg.* 2007; 246: 36-41



Fazit Sicherheit

- ❑ Probiotika sind generell als sicher einzustufen
- ❑ Einsatz von Probiotika bei Schwerstkranken (Sepsis, Intensivpatienten mit hoher Letalität) ist abzuraten bzw. bedarf strenger Voraussetzungen
- ❑ Die Domäne der Probiotika ist eher die Prävention bzw. Sekundärprävention von Krankheiten als die Akuttherapie

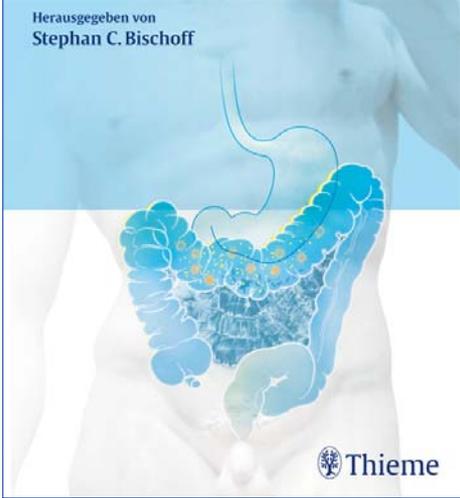


Zusammenfassung: Probiotika = Probiotika ?

- ❑ Probiotika \leftrightarrow Präbiotika
- ❑ Arzneimittel \leftrightarrow Nahrungsergänzungsmittel
- ❑ Yoghurt \leftrightarrow Lyophilisat
- ❑ Prävention \leftrightarrow Therapie
- ❑ Therapie akuter \leftrightarrow chronischer Erkrankungen
- ❑ Sicherheit



5. Interdisziplinäres Symposium Darmflora in Symbiose und Pathogenität
zum 100. Todestag von Theodor Escherich - Online-Symposium vom 15. bis 16. Februar 2011

<p>Probiotika, Präbiotika und Synbiotika</p> <p>Herausgegeben von Stephan C. Bischoff</p>  <p>Thieme</p>	<p>50 Autoren</p>
	
<p>320 S., 26 Abb. ISBN 978 313 144891 0 39,95 €</p>	

 <p>DGMIM Deutsche Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom</p>
<p>DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR MUKOSALE IMMUNOLOGIE UND MIKROBIOM</p>
<p>Gesundheitliche Bedeutung der Interaktion zwischen Mikroflora, Probiotika und Mukosa</p>
<p>www.dgmim.de</p>
<p>32</p>

Vortrag von Prof. Stephan C. Bischoff, Stuttgart-Hohenheim
Bereitgestellt von der Alfred-Nissle-Gesellschaft e.V.