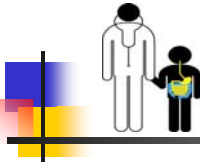


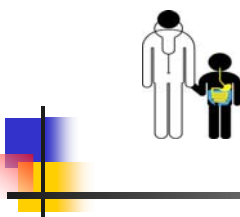
Probiotika in der Kinderheilkunde



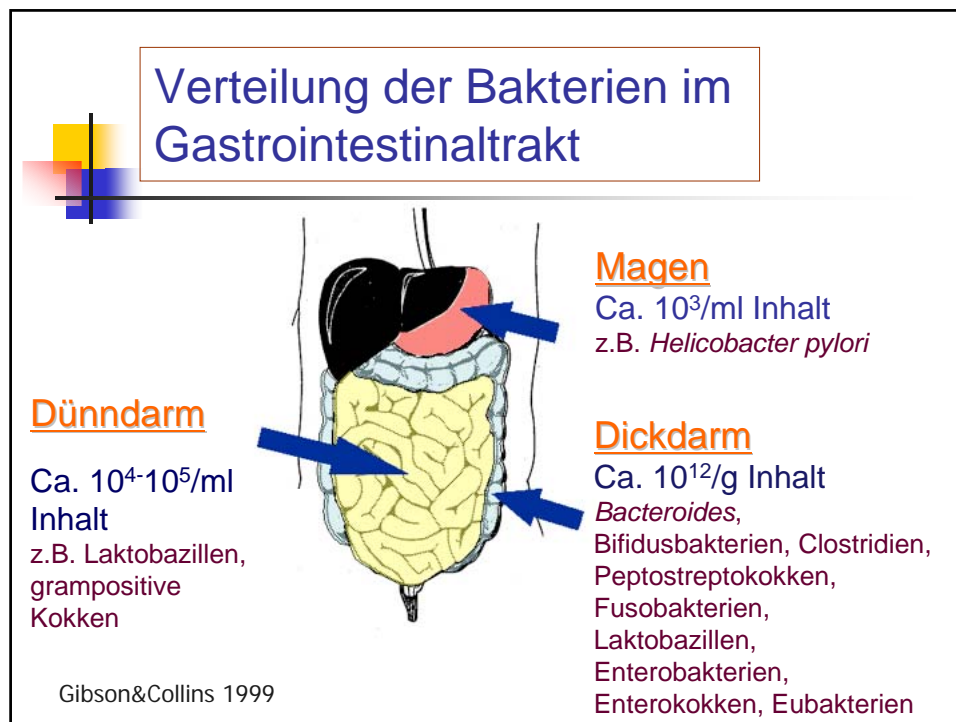
5. Interdisziplinäres Symposium Darmflora in Symbiose und
Pathogenität - 16. Februar 2011

PD Dr. Anjona Schmidt-Choudhury
Pädiatrische Gastroenterologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der
Ruhr-Universität Bochum

Probiotika in der Kinderheilkunde



- Übersicht über (evidenz-basierte) Studien
- Indikationsgebiete / Leitlinienempfehlungen
- Ausblick

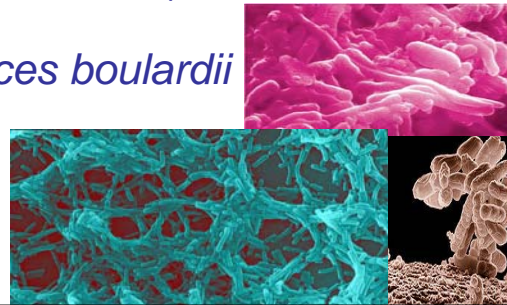


Wann sollen Probiotika bei Kindern eingesetzt werden?

- > Prophylaktisch?
Zur Prophylaxe welcher Erkrankungen?
- > Therapeutisch?
Zur Therapie welcher Erkrankungen?

Welche Probiotika wurden/werden in der Pädiatrie eingesetzt?

- Milchsäurebakterien
(Bsp. *Lactobacillus bifidus*, *L. acidophilus*,
L. reuteri, *L. rhamnosus* GG)
- Hefe: *Saccharomyces boulardii*
- *E. coli* Nissle



Probiotikatherapie - Indikationen

- Atopische Dermatitis-Prophylaxe
- Akute Diarrhoe
- Chronische Diarrhoe
- Pseudomembranöse Antibiotika-assoziierte Colitis
- Colitis ulcerosa
- Obstipation
- Reizdarmsyndrom



Probiotikatherapie - Indikationen

- Atopische Dermatitis-Prophylaxe
- **Akute Diarrhoe**
- Chronische Diarrhoe
- Pseudomembranöse Antibiotika-assoziierte Colitis
- **Colitis ulcerosa**
- Obstipation
- Reizdarmsyndrom



Studien zur Wirkung von Probiotika bei der akuten Diarrhoe

Cochrane Collaboration Review:

„**Probiotics for treating acute infectious diarrhoea**“

The Cochrane Library 2010. Wiley & Sons Ltd.

Akute Diarrhoe-Definition (WHO)

- 3 oder mehr breiige oder wässrige Stühle in 24 Stunden
- (Neugeborene unter Muttermilch sind von dieser Definition ausgenommen, hier wird die Angabe der Mutter über die Stuhlkonsistenzveränderung beim Kind zugrunde gelegt)
- Akut: wenn die Erkrankung höchstens 14 Tage vorher begann
- Chronisch: wenn die Symptomatik länger als 14 Tage andauert

Akute Diarrhoe - Ursachen

- Viren, Bakterien, Parasiten
- Rotaviren
- Astroviren, Caliciviren (Noro- /Sapovirus)
- Enteropathogene Adenoviren
- Enteropathogene *E. coli*, Salmonellen, Shigellen, Yersinien, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae*
- Cryptosporidien, *Giardia lamblia*



Akute Diarrhoe-Therapie

- Verhinderung oder Beseitigung von Dehydration
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Reduktion der Infektiositätsdauer
- Dies kann erreicht werden durch:
 - Orale Rehydrationslösung
 - Antibiotika
 - Substanzen, die die Motilität beeinflussen



Rationale der Probiotikatherapie bei Akuter Gastroenteritis

- Sie wirken gegen darmpathogene Keime in dem sie um Nährstoffe und Bindungsstellen konkurrieren
- Sie erniedrigen den Darm-pH
- Sie induzieren eine Reihe biochemischer Reaktionen
- Sie steigern die direkte und indirekte Immunantwort



Design der Cochrane - Analyse

Hintergrund/Hypothese:

Probiotika bieten die Möglichkeit einer Intervention zur Reduktion der Dauer und des Schweregrades bei akuter infektiöser Diarrhoe

Ziel:

Beurteilung der Effekte von Probiotika bei nachgewiesener oder vermuteter infektiöser Diarrhoe



Vorgehensweise bei der Cochrane - Analyse

➤ Suchstrategie:

- MEDLINE 1966-Juli 2010
- EMBASE 1988-Juli 2010
- Cochrane Infectious Disease Group Trial Register Juli 2010
- Referenzliste der Studien und Reviews
- Kontakt zu Fachleuten und Pharmazeutischen Firmen, die mit Probiotika arbeiten, bzw. sie herstellen

➤ Auswahlkriterien:

- Randomisierte und Quasi-randomisierte kontrollierte Studien, in denen ein spezifisches Probiotikum versus Plazebo oder nicht-Probiotikum zur Behandlung der akuten vermuteten oder nachgewiesenen infektiösen Diarrhoe eingesetzt wurde



Vorgehensweise bei der Cochrane - Analyse

- Datensammlung und -analyse:
 - 2 Reviewer beurteilten unabhängig voneinander die methodische Qualität der Studien und die daraus extrahierten Daten
 - Die outcome-Parameter waren:
 - Mittlere Diarrhoe-Dauer
 - Stuhlfrequenz am Tag 2 nach Beginn der Intervention
 - Andauer der Diarrhoe an Tag 4



Ergebnisse der Cochrane - Analyse

- 63 Studien konnten eingeschlossen werden
- Dies entsprach 8014 Teilnehmern
- 56 der 63 Studien wurden an Säuglingen und Klein-/Schulkindern durchgeführt (!)
- Die Definition der akuten Diarrhoe und des Endes der Diarrhoe variierten z.T. sehr



Ergebnisse der Cochrane - Analyse

- Zusätzlich zeigten sich große Unterschiede hinsichtlich des Untersuchungsdesigns, der verwendeten Organismen, der Dosierung und der Patientencharakteristika
- Probiotika reduzierten signifikant die Dauer der Diarrhoe (um ca. 24 Std), ebenso verringerte sich die Stuhlfrequenz an Tag 2 der Behandlung signifikant, allerdings variierte das Ausmaß dieses Effekts zwischen den verschiedenen Studien erheblich



Ergebnisse der Cochrane - Analyse

- Diese Unterschiede ließen sich nicht durch Studienqualität, Probiotika-Stamm, Probiotika-Dosierung, Überlebensrate der Organismen, Ursache oder Schwere der Durchfallerkrankung oder durch Durchführung der Untersuchungen an verschiedenen Orten (z.B. 3.-Welt-Länder) erklären
- Es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf, für die ein Zusammenhang mit der Probiotika-Gabe gesehen wurde

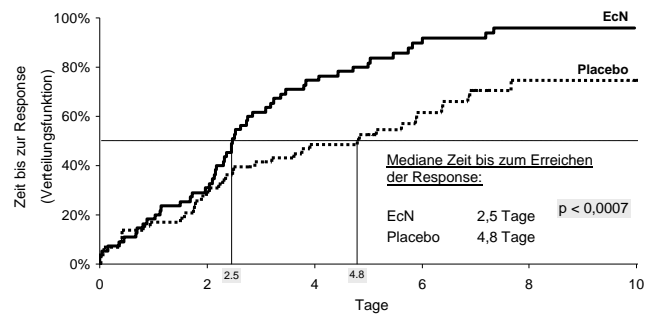
Ergebnisse der Cochrane-Analyse

- Zusammenfassende Beurteilung der Autoren:
 - Parallel zur üblichen Rehydrations-Therapie scheinen Probiotika sicher zu sein
 - Zusätzlich haben sie einen positiven Effekt bezogen auf die Dauer der Diarrhoe und auf die Stuhlfrequenz
 - Zur Untersuchung, welche Probiotika-Regime für welche Patientengruppen am meisten geeignet sind, müssen weitere Studien durchgeführt werden, dies gilt auch für Kosten-Effektivitätsstudien

Einzelne wichtige Arbeiten aus der Cochrane-Analyse

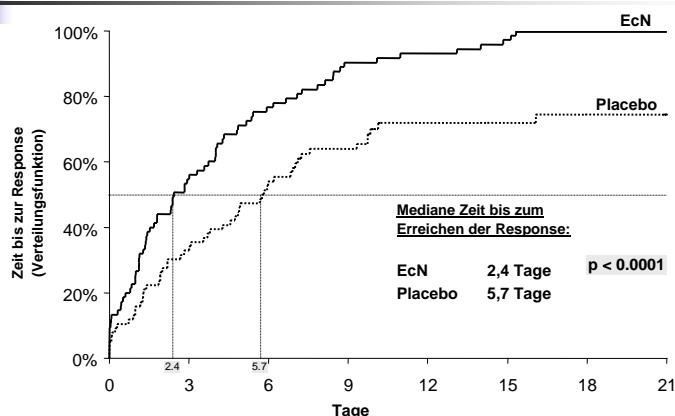
- Szajekwska 2007 *Saccharomyces boulardii* (Aliment Pharmacol 25, 257-64):
 - Metaanalyse, 619 Patienten , 4 Studien,
 - *S. boulardii* senkte die Diarrhoedauer signifikant !

Einzelne wichtige Arbeiten aus der Cochrane-Analyse



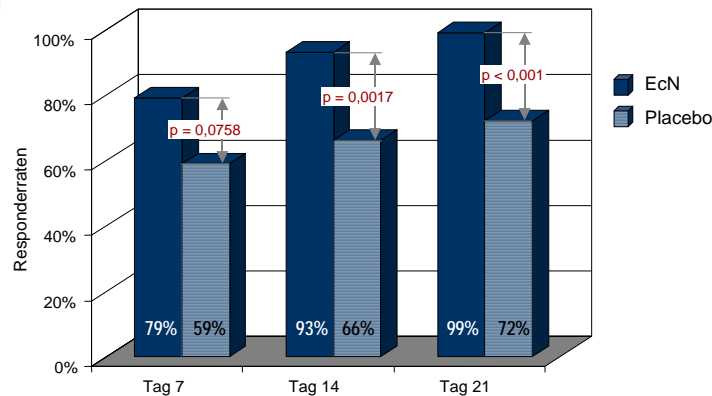
Henker J, et al.:
E. coli Nissle 1917 stops acute diarrhoea in infants and toddlers.
Eur J Paediatrics. 2007;166:311-318.

Einzelne wichtige Arbeiten aus der Cochrane-Analyse



Henker J, et al. Placebo Versus Probiotic *E. coli* Nissle 1917 For Treating Diarrhea Of Greater Than 4 Days Duration In Infants And Toddlers, Ped. Inf. Dis.J. 2008, 27 (6): 494-499

Einzelne wichtige Arbeiten aus der Cochrane-Analyse

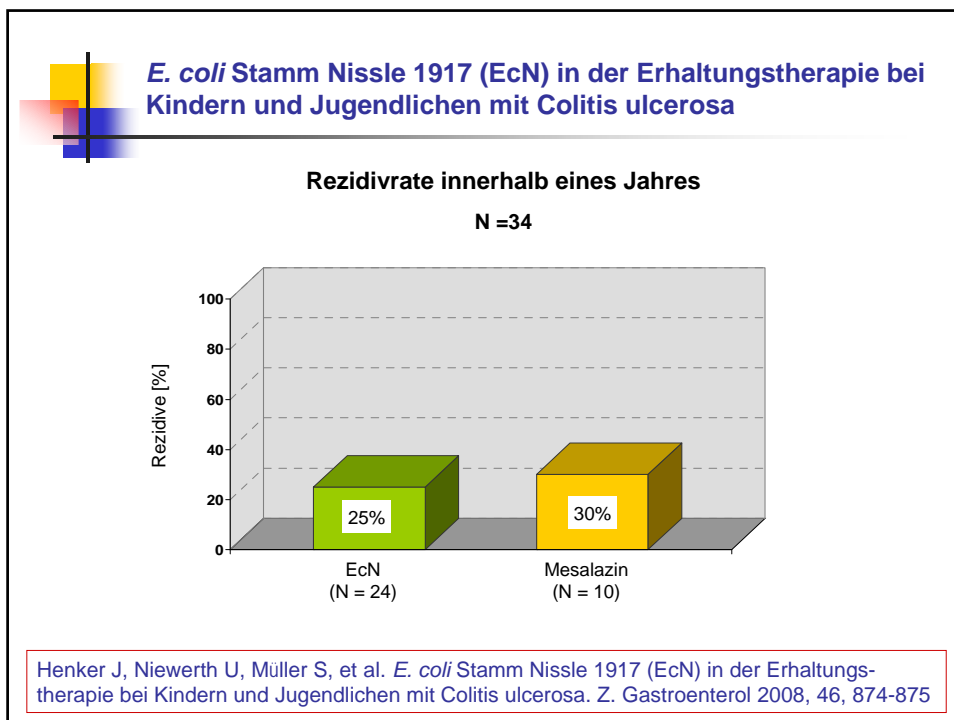
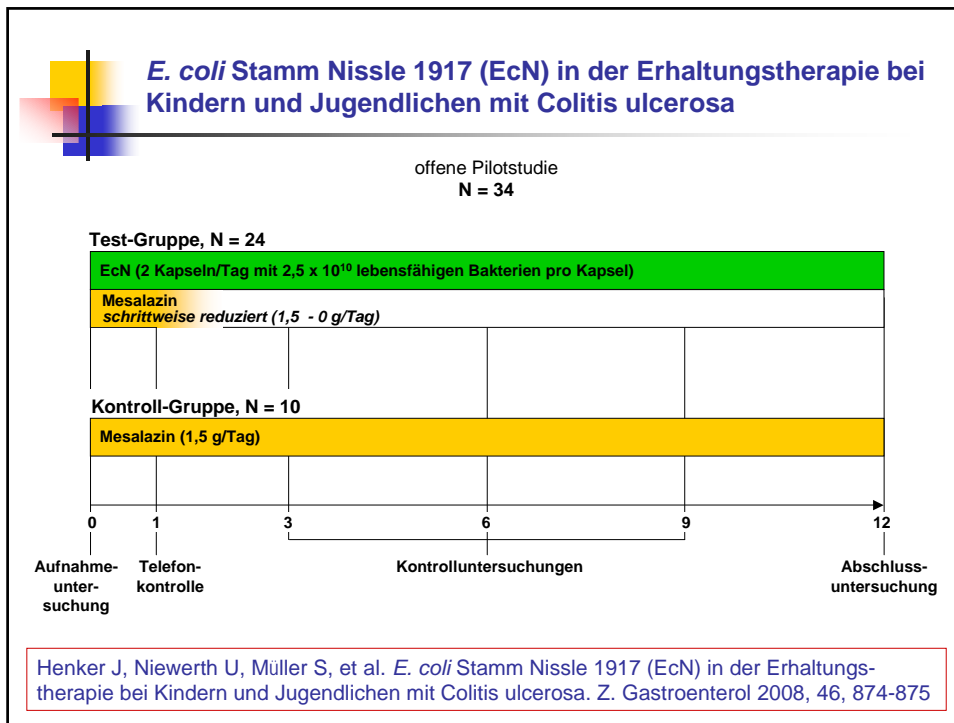


Henker J, et al. Placebo Versus Probiotic *E. coli* Nissle 1917 For Treating Diarrhea Of Greater Than 4 Days Duration In Infants And Toddlers, *Ped. Inf. Dis.J.* 2008, 27 (6): 494-499

Weitere Indikationen für die Gabe von *E. coli* Nissle

- Colitis ulcerosa ?
- In den Leitlinien der DGVS wird *E. coli* Nissle zur Remissionserhaltung einschränkend empfohlen; die Einschränkung beruhte auf der geringen Zahl an Studien zum Erstellungszeitpunkt der LL, diese befindet sich derzeit in Überarbeitung
- Welche Studien gibt es für Kinder?

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





Probiotikatherapie - Indikationen

- Atopische Dermatitis-Prophylaxe
- Akute Diarrhoe
- Chronische Diarrhoe
- Pseudomembranöse Antibiotika-assoziierte Colitis
- Colitis ulcerosa
- Obstipation
- Reizdarmsyndrom



Weitere Indikationen für die Gabe von *E. coli* Nissle

KINDER- UND JUGENDARZT

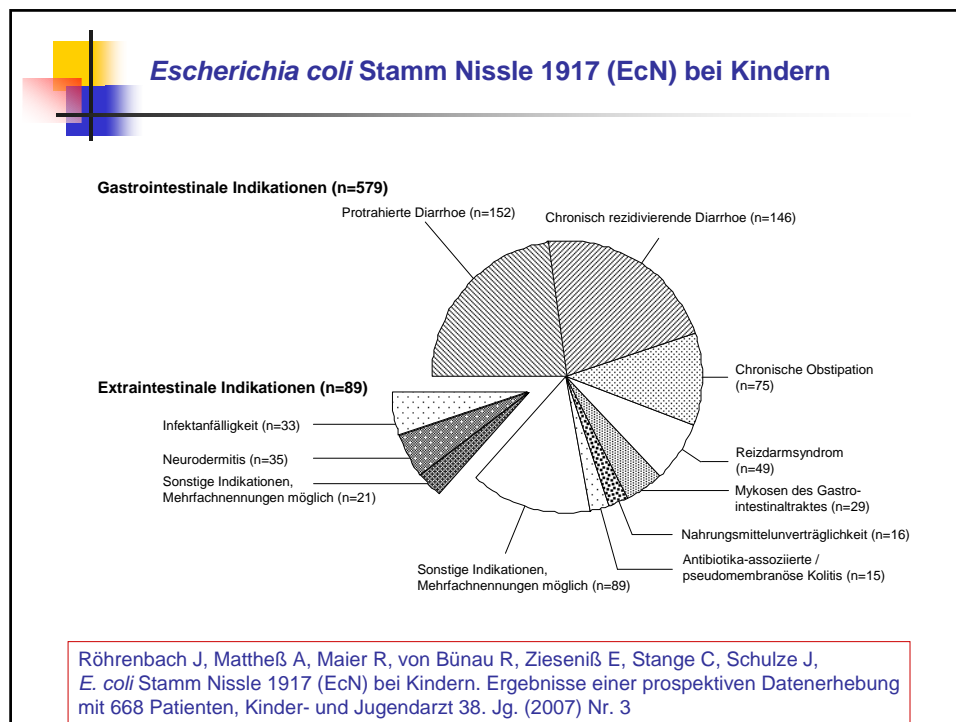
FORTBILDUNG

Escherichia coli Stamm Nissle 1917 (EcN) bei Kindern

Ergebnisse einer prospektiven Datenerhebung mit 668 Patienten

Johannes Röhrenbach¹, Andreas Mattheß¹, Ralf Maier¹, Rudolf von Büнау²,
Egmont Zieseniß³, Christiane Stange² und Jürgen Schulze⁴

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



Schlussfolgerungen

- Probiotika im Kindesalter können erfolgreich zur Verkürzung der Diarrhoedauer und Verminderung der Stuhlfrequenz bei Akuter Gastroenteritis eingesetzt werden
- Allerdings bleibt offen welche Organismen in welcher Dosierung bei welchem Erreger bei welchem Patienten am erfolgreichsten sind



Schlussfolgerungen

- *E. coli* Nissle kann darüber hinaus zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa eingesetzt werden
- Allerdings ist die Zahl der Studien noch gering
- Für weitere intestinale und extraintestinale Indikationen von *E. coli* Nissle und auch von anderen Probiotika gibt es Anhaltspunkte, es müssen jedoch Studien durchgeführt werden.