

Probiotika

Die Bedeutung der intestinalen Flora für die Genese und Therapie gastrointestinaler Erkrankungen

Rémy Meier

Abteilung für Gastroenterologie, Medizinische Universitätsklinik Liestal

Quintessenz

- Die intestinale bakterielle Flora ist ein wesentliches Element der normalen Darmfunktion. Sie beeinflusst metabolische, trophische und immunologische Funktionen. Solange apathogene und pathogene Bakterien in einem ausgewogenen Gleichgewicht vorhanden sind, ist der Darm gesund.
- Die intestinale bakterielle Flora ist an der Pathogenese mehrerer Darmerkrankungen beteiligt.
- Probiotika sind apathogene Keime, die spezifische positive Effekte im Magen-Darm-Trakt ausüben.
- Probiotika, die klinisch eingesetzt werden, sind Laktobazillen, Bifidobakterien, Enterokokken, *Escherichia coli* Nissle 1917 und *Saccharomyces boulardii*.
- Probiotika zeigen positive klinische Effekte bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (v.a. bei Colitis ulcerosa und Pouchitis, weniger beim Morbus Crohn), bei verschiedenen akuten Durchfallerkrankungen, bei der Prävention Antibiotika assoziierter Durchfälle, dem Reizdarm und bei *Helicobacter-pylori*-Infektionen.
- Neue Indikationen bei grossen chirurgischen Eingriffen, der akuten schweren Pankreatitis und zum Verhindern einer Strahlenkolitis sind erfolversprechend.
- In der nächsten Zeit muss gezeigt werden, welche Probiotika (einzelne oder Kombinationen) die beste Wirkung bei den einzelnen Erkrankungen haben. Grössere kontrollierte Studien sind weiterhin nötig, die Rolle der Probiotika in der Prävention und der Therapie bei den verschiedenen Erkrankungen aufzuzeigen.

Summary

Probiotics. The role of the intestinal flora in the pathogenesis and the treatment of gastrointestinal diseases

- *The intestinal flora is crucial for a normal bowel function. The intestinal flora influences metabolic, trophic and immunological functions. As long there is a homeostasis between the pathogenic and the protective bacterial species, the gut is healthy.*
- *The intestinal flora is involved in the pathogenesis of different gastrointestinal diseases.*
- *Probiotics are apathogen human bacteria, which are able to produce specific positive effects in the gastrointestinal tract.*
- *For prevention and treatment of gastrointestinal diseases Lactobacilli, Bifidobacteria, Enterococcus, Escherichia coli Nissle 1917 and Saccharomyces boulardii are most often used.*
- *Positive clinical effects were shown for inflammatory bowel disease (mainly in ulcerative colitis and Pouchitis, less in Crohn's disease), different acute diarrhoeal diseases, antibiotic induced diarrhoea, irritable bowel syndrome and Helicobacter pylori infections.*
- *New interesting indications are major abdominal surgery, severe acute pancreatitis and radiation colitis.*
- *In the near future, well designed, randomised clinical trials are still required to further define the role of probiotics (single species or a combination) as preventive and therapeutic agents.*

Einleitung

Der Magen-Darm-Trakt beherbergt gegen 1 kg Bakterien, was zahlenmässig etwa dem Zehnfachen sämtlicher Zellen des menschlichen Körpers entspricht. Im distalen Ileum und im Dickdarm finden sich mehr als 500 verschiedene aerobe- und anaerobe Bakterienarten. Einige dieser Keime haben protektive und andere pathogene Eigenschaften [1]. Im Darm findet eine konstante und komplexe Interaktion zwischen diesen Bakterien, den Epithelzellen und dem intestinalen Immunsystem statt. Bei einem gesunden Individuum besteht eine einmalige Homöostase zwischen den potentiell pathogenen und den apathogenen Keimen. Ist dieses Gleichgewicht gestört, kann es zu einer Veränderung der intestinalen Barriere kommen, welche bestimmte Krankheiten im Magen-Darm-Trakt begünstigt.

Der Darm hat hochspezifische Mechanismen zum Schutz des Individuums gegen pathogene Bakterien entwickelt. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die apathogenen Bakterien von entscheidender Bedeutung für eine normale Epithelfunktion sind. Das Darmepithel bildet eine wichtige Barriere zwischen den luminalen Bakterien und dem intestinalen Immunsystem. Ein komplexes System garantiert, dass das Epithel für den Substrataustausch permeabel ist und das Eindringen pathogener Keime und Toxine in die Mukosa verhindert, woran die Bildung von sekretorischem Immunglobulin A (sIgA) und Schleim wesentlich beteiligt ist.

Im Darm befinden sich die meisten immunkompetenten Zellen des Körpers [2]. Das intestinale Immunsystem ist wichtig für die Diskriminierung zwischen pathogenen und apathogenen Keimen, wofür spezifische Zellrezeptoren wie die Toll-like- (TLR) und die NOD-Rezeptoren vorhanden sind. Das Darmepithel moduliert zusammen mit dem intestinalen Immunsystem über die der Bildung von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren die Immunantwort.

Es ist bekannt, dass die apathogenen Keime ebenfalls dabei helfen, den Kontakt von pathogenen Keimen an das Darmepithel zu verhindern [3]. Ein Gleichgewicht zwischen den pathogenen und apathogenen Keimen ist die Voraussetzung für einen gesunden Darm. Ein Ungleichgewicht hingegen hat negative Folgen für die Gesundheit.

Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass Probiotika einen positiven Effekt auf die Prävention und die Therapie gastrointestinaler Erkrankungen haben.

Probiotika

Probiotika sind apathogene Mikroorganismen, die nach ihrer Einnahme eine gesundheitsfördernde Wirkung zeigen, die über das Mass der grundgegebenen ernährungsphysiologischen Effekte hinausgeht. Probiotika müssen verschiedene Anforderungen erfüllen. Sie müssen apathogene Keime der intestinalen Flora sein. Bei der Passage des Magen-Darm-Traktes dürfen sie nicht verändert werden und müssen eine hohe Anhaftungsfähigkeit an das Darmepithel aufweisen.

Die meistverwendeten Probiotika sind diverse Laktobazillen, Bifidobakterien, Enterokokken, *Escherichia coli Nissle 1917*, Streptokokken sowie der Hefepilz *Saccharomyces boulardii*. Letzterer wirkt probiotisch, ist als Hefepilz aber gemäss Definition kein wirkliches Probiotikum.

Heute werden vermehrt auch Gemische verschiedener Probiotika eingesetzt. Eine interessante Kombination enthält das Produkt VSL#3 mit vier Stämmen Laktobazillen, drei Stämmen Bifidobakterien und einem Stamm *Streptococcus thermophilus*.

Die verschiedenen positiven Wirkungen der Probiotika sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Probiotika entfalten ihre Effekte durch eine Senkung des intestinalen pH-Wertes sowie durch eine Reduktion der Anhaftung pathogener Bakterien ans Darmepithel. Sie stimulieren die Phagozytoseaktivität, die Bildung von sIgA und von Bakteriozinen [4, 5]. Dadurch werden pathogene Keime in ihrer Vermehrung gehemmt. Die Probiotika beeinflussen auch die Darmbarriere und verhindern die Translokation von Bakterien und Toxinen ins Darmepithel. Ferner können sie die durch pathogene Keime zerstörten intrazellulären Bindungsstellen (tight junctions) reparieren [6] und modulieren ebenfalls die intestinale Immunantwort. Sowohl die Probiotika als auch ihre DNA allein hemmen den intrazellulären Transkriptionsfaktor NF-κB, der eine zentrale Bedeutung bei entzündlichen Veränderungen hat [7, 8]. Für *Lactobacillus rhamnosus* wurde ebenfalls eine Hemmung der durch die Lipopolysaccharide (pathogene Zellwandbestandteile) stimulierten TNF-α-Produktion in den Makrophagen nachgewiesen [9]. Halle et al. haben gezeigt, dass apathogene *Escherichia coli* und Laktobazillen in Monozyten die proinflammatorische Zytokinexpression hemmen und die antiinflammatorische Zytokinproduktion stimulieren [10].

Probiotika sind heute in grosser Zahl zum generellen Verzehr, meist in Form von Milchprodukten (Joghurt, Milchdrinks) (Tab. 2) sowie als spezifische Präparate zur Prophylaxe und The-

rapie diverser Krankheiten (Tab. 3), erhältlich. Beim Einsatz von Probiotika muss grundsätzlich zwischen zwei verschiedenen Anwendungen unterschieden werden:

1. dem Gebrauch von Probiotika in Form supplementierter Lebensmittel mit dem Ziel, spezifische gesundheitsfördernde Effekte zu erzielen;
2. medizinisch gesicherten Anwendungen von Probiotika zur Prävention oder zur Therapie von Erkrankungen.

Aufgrund der verschiedenen Interaktionen der Probiotika mit der intestinalen Flora sowie den in vitro und in vivo bekannten positiven Mechanismen ist es durchaus denkbar, dass aus dem regelmässigen Verzehr dieser Produkte eine ge-

Tabelle 1. Probiotische Wirkungsmechanismen.

Senkung des intestinalen pH-Wertes
Reduktion der Anhaftung von pathogenen Bakterien an die Mukosa
Produktion von Bakteriozinen
Hemmung der Translokation von Bakterien und Toxinen
Hemmung von proinflammatorischen Zytokinen (z.B. TNF-α, IL-1, IL-6)
Stimulation von antiinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-10)

Tabelle 2. Probiotische Keime in Lebensmitteln.

<i>Lactobacillus acidophilus</i>	In Joghurts und anderen Milchprodukten
<i>casei defensis</i> ¹	
<i>johnsonii</i> ²	
<i>paracasei</i>	
<i>rhamnosus Gorbach-Goldin</i> (LGG) ³	
<i>bulgaricus</i>	Starterkulturen in Joghurts
<i>Streptococcus thermophilus</i>	

¹ In der Schweiz unter dem Namen Actimel® (Danone) erhältlich.

² In der Schweiz unter dem Namen LC1® (Nestlé) erhältlich.

³ In der Schweiz unter dem Namen Aktivit® (Emmi) erhältlich.

Tabelle 3. Probiotische Keime, die in klinischen Studien geprüft wurden und in der Schweiz erhältlich sind.

<i>Escherichia coli Nissle 1917</i> (Mutaflor®) ⁴
<i>Enterococcus faecium SF68</i> (Bioflorin®) ⁴
<i>Saccharomyces boulardii</i> (Perentero®) ⁴
Gemisch aus acht verschiedenen Probiotika (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum 299v</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>) (VSL#3®)

⁴ Kosten von den Krankenkassen übernommen.

sundheitsfördernde Wirkung resultiert. Leider werden von der Lebensmittelindustrie meistens nur Analogieschlüsse aufgrund wissenschaftlicher Daten aus In-vitro-Studien in Zellkulturen angestellt, die sich ausschliesslich auf mögliche gesundheitsfördernde Effekte beziehen. Gute klinische Studien, welche belegen, dass die Einnahme von Probiotika durch Gesunde grundsätzlich sinnvoll ist, fehlen bisher. Die wichtigsten Probiotika, die in Lebensmitteln zu finden sind, werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Im folgenden werden nur jene Probiotika näher beschrieben, für welche klinische Studien zur Prävention oder Therapie gastrointestinaler Erkrankungen vorliegen.

Bedingung für eine solche Studie ist der Nachweis, dass ein bestimmtes Probiotikum oder eine speziell festgelegte Kombination von Probiotika im Zusammenhang mit einer definierten Krankheit eine positive Auswirkung hat. In diesem Kontext ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass keine Analogieschlüsse von einem Probiotikum auf ein anderes gezogen werden dürfen. Jedes Probiotikum muss für jede Indikation separat geprüft werden. Wenn man die klinischen Indikationen für Probiotika kritisch betrachtet, bleibt nur eine geringe Anzahl von klinisch einsetzbaren Probiotika, für die in klinischen Studien eine Wirkung gezeigt werden konnte. Die wesentlichen Gebiete, auf denen heute verschiedene Probiotika eingesetzt werden, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sind eine genetische Prädisposition, Umweltfaktoren sowie die intestinale Mikroflora beteiligt. Kürzlich publizierte Studien fanden eine Beziehung zwischen NOD2-Mutationen beim Morbus Crohn [11–13] sowie Veränderungen auf den Chromosomen 3, 7 und 12 bei der Colitis ulcerosa [14]. In verschiedenen Tiermodellen und beim Menschen konnte die Wichtigkeit der intestinalen Flora bei diesen Erkrankungen nachweisen werden. In Mausmodellen mit induzierter Kolitis wurden die Tiere nur krank, wenn sie unter normalen Bedingungen aufgezogen worden waren. Unter steriler Aufzucht blieben sie gesund [15–17].

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurde gegenüber Gesunden eine Veränderung der intestinalen Flora gezeigt. Während eines akuten Schubes findet man vermehrt an das Darmepithel anhaftende und translozierte Bakterien [18]. Ein Verlust der immunologischen Toleranz auf die intestinale Mikroflora scheint somit von Bedeutung zu sein. Bei der Entstehung der CED sind die TLR- und die NOD2-Rezeptoren beteiligt. Beide Rezeptoren erkennen bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) und Peptidoglykane (PDG). Bei einer genetischen Disposition fällt die Schutzwirkung der anhaftenden apathogenen Keime auf die Mukosa weg, und der Kontakt mit pathogenen Keimen führt über die Bindung an die Rezeptoren zu einer unkontrollierten Stimulation des intrazellulären Transkriptionsfaktors NF-κB, was mit einer verstärkten Bildung proinflammatorischer Zytokine (TNF-α, INF-γ, IL-1, IL-6 und IL-12) einhergeht.

Beim Morbus Crohn mit einer Mutation der NOD2-Proteine können in Epithelzellen und Makrophagen die intrazellulären Bakterien nicht mehr eliminiert werden, was zu einer vermehrten Stimulation von NF-κB sowie zu einer Hemmung der Apoptose und der antiinflammatorischen Mediatoren (transforming growth factor-β, TGF-β; IL-10) führt. Generell kommt es bei den CED zu einer überschüssigen Aktivität von zytotoxischen Lymphozyten in der Darmwand. Die Immunantwort ist aber beim Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa verschieden. Beim Morbus Crohn liegt vor allem eine T-Helfer-Lymphozyten-1-Antwort (Th1), bei der Colitis ulcerosa eine veränderte T-Helfer-Lymphozyten-2-Antwort (Th2) vor [19].

In Tiermodellen mit induzierter Kolitis wurde gezeigt, dass sich mit *Lactobacillus reuteri* und *Lactobacillus plantarum 299v* die Entzündung verhindern lässt [20]. Im IL-10-Knockout-Mäusemodell entwickelte sich eine Morbus-Crohn-ähnliche Entzündung, wenn die Tiere unter normalen Bedingungen aufgezogen worden waren. Zudem war die Menge an Laktobazillen vermin-

Tabelle 4. Probiotische Keime, die in klinischen Studien geprüft wurden.

Keime	Durchfall			Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen			Andere Indikationen ⁵
	Akut	Prävention	Antibiotika	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Pouchitis	
<i>Lactobacillus</i>							
<i>rhamnosus GG</i>	✓	✓	✓		✓		
<i>casei Shiroto</i>	✓	✓					✓ ^b
<i>reuteri</i>	✓						
<i>plantarum 299v</i>	✓						✓ ^{a, d}
<i>salivarius</i>					✓		
<i>johnsonii</i>							✓ ^b
<i>acidophilus</i>			✓				✓ ^{a, b}
<i>Bifidobacterium</i>							
<i>bifidum</i>	✓	✓		✓			
<i>longum</i>			✓				✓ ^a
<i>infantis</i>		✓					✓ ^a
<i>Escherichia coli Nissle 917</i>	✓		✓	✓	✓		
<i>Enterococcus faecium SF68</i>	✓	✓	✓				✓ ^a
<i>Saccharomyces boulardii</i>		✓	✓	✓	✓		
VSL#3 ⁶				✓	✓	✓	✓ ^{a, c}

⁵ a) Reizdarmsyndrom, b) *Helicobacter pylori*, c) Strahlentherapie, d) Abdominalchirurgie, Lebertransplantation, akute Pankreatitis

⁶ Gemisch aus acht verschiedenen Probiotika

Diese Liste ist nicht vollständig, sondern umfasst nur die wesentlichsten der geprüften Keime.

dert, und es fanden sich vermehrt translozierte Bakterien in der Mukosa. Wurden die Tiere hingegen unter sterilen Bedingungen aufgezogen oder mit *Lactobacillus plantarum 299v* gefüttert, dann blieben sie gesund [17]. Dies konnte mit dem Probiotikagemisch VSL#3 bestätigt werden. In diesem Versuch liess sich ebenfalls eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine (TNF- α , IFN- γ) zeigen [21].

Morbus Crohn

Der Einsatz von Probiotika führte in kleineren Studien auch beim Morbus Crohn zu positiven Resultaten. *Saccharomyces boulardii* bewirkte bei Kindern in einer doppelblinden plazebokontrollierten Studie über sieben Wochen zu einer signifikanten Reduktion der Stuhlfrequenz und der Entzündungsaktivität [22]. In mehreren kontrollierten Studien führte die Probiotikagabe zu einer Verminderung von Rezidiven. Die Rezidivrate war mit *Escherichia coli Nissle 1917* nach einem Jahr 33%, mit Plazebo 66% [23]. Die Kombination von 5-ASA und *Saccharomyces boulardii* zeigte nach sechs Monaten eine Rezidivrate von 7%, mit 5-ASA allein war sie 38% [24]. Im Vergleich zwischen VSL#3 und 5-ASA betrug die Rezidivrate 20 bzw. 40% [25].

Bei der postoperativen Rezidivprophylaxe sind die Resultate widersprüchlich. Eine Studie verglich VSL#3 mit Mesalazin [26], und in beiden Gruppen waren die Rezidivrate gleich. Die Gabe von *Lactobacillus rhamosus GG* zeigte aber gegenüber Plazebo keinen Nutzen [27].

Colitis ulcerosa

Bei der Colitis ulcerosa wurden Probiotika hauptsächlich im Zusammenhang mit der Rezidivprophylaxe untersucht [28–32]. *Saccharomyces boulardii*, *Escherichia coli Nissle 1917* sowie Bifidobakterien zeigten einen positiven Effekt. Cui et al. [31] verglichen eine Kombination aus drei verschiedenen Bifidobakterien mit Plazebo, nachdem die Patienten mit Sulfasalazin in Remission waren. Die probiotische Therapie wies gegenüber Plazebo eine signifikant tiefere Rezidivrate auf (20 vs. 93%; $p = 0,01$). Der positive Effekt verlief parallel zu einer Reduktion von IL-1 und TNF- α sowie zu einer Erhöhung von IL-10. In der bis heute grössten Untersuchung von Kruis et al. [32] mit 327 Patienten wurde in einer kontrollierten Studie während zwölf Monaten *Escherichia coli Nissle 1917* in Kombination mit Mesalazin analysiert. Die Rezidivrate war in beiden Gruppen gleich hoch (36,4 vs. 33,9%).

In zwei Studien, entweder mit *Escherichia coli Nissle 1917* [28] oder VSL#3 [33], wurde ebenfalls ein Nutzen bei der Therapie einer akuten Colitis ulcerosa beschrieben.

Aufgrund dieser Resultate eröffnen einige Probiotika (*Escherichia coli Nissle 1917* und VSL#3) eine interessante Option für eine alternative oder begleitende Therapie bei chronisch-entzünd-

lichen Darmerkrankungen. Die am besten dokumentierte Indikation ist dabei sicher *Escherichia coli Nissle 1917* zur Remissionserhaltung bei der Colitis ulcerosa. Bei der akuten Kolitis und beim Morbus Crohn ist die Datenlage zurzeit weniger überzeugend. Als begleitende Massnahme könnten auch Probiotika enthaltende Milchprodukte empfohlen werden. Es existieren dazu aber noch keine klinischen Studien.

Pouchitis

Nach einer totalen Kolektomie mit ileoanaler Pouchanastomose im Rahmen einer Colitis ulcerosa entwickeln bis zu 30% der Patienten eine chronisch rezidivierende Entzündung im Pouch (Pouchitis).

Verschiedene klinische Studien bestätigten die Wirksamkeit des probiotischen Gemisches VSL#3 bei der Pouchitis. In der ersten Studie verglichen Gionchetti et al. oral verabreichtes VSL#3 mit Plazebo [34]. Nach einer antibiotisch induzierten Remission hatten lediglich 15% mit VSL#3 ein Rezidiv erlitten, während in der Plazebogruppe sämtliche Patienten betroffen waren ($p = 0,01$). Mimura et al. [35] bestätigten diese Resultate. Nach einer antibiotisch induzierten Remission mit Metronidazol und Ciprofloxacin lag die Remissionsrate in der VSL#3-Gruppe bei 85%, während jene in der Plazebogruppe 6% betrug ($p = 0,01$).

In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie wurde 40 Patienten nach der Operation zur Prophylaxe einer Pouchitis VSL#3 oder Plazebo verabreicht. Während eines Jahres entwickelten lediglich 10% der Patienten aus der VSL#3-Gruppe eine Pouchitis, in der Plazebogruppe waren es hingegen 40% ($p = 0,001$) [36]. In der VSL#3-Gruppe fanden sich ein Abfall der proinflammatorischen Zytokine (IL-1, TNF- α und INF- γ) sowie ein Anstieg des antiinflammatorischen Zytokins (IL-10) [36]. Gosselink et al. [37] verabreichten *Lactobacillus rhamnosus GG* oder Plazebo während dreier Jahre. Das Auftreten einer Pouchitis lag in der Probiotikagruppe mit 7% wesentlich tiefer als in der Plazebogruppe mit 29% ($p = 0,01$).

Die Prävention und die Remissionsprophylaxe der Pouchitis mit VSL#3 ist somit sehr erfolgversprechend. VSL#3 ist heute in der Schweiz erhältlich. Die Kosten dieser Therapie sind aber zu beachten und werden von den meisten Kassen nicht übernommen.

Intestinale Infektionen

Akute Durchfallerkrankungen

Durchfallerkrankungen sind häufig und stellen ein weltweites Problem dar. Besonders bei Kindern ist Durchfall mit einer signifikanten Erhöhung der Morbidität und Mortalität assoziiert. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass Lak-

tobazillen, Bifidobakterien, Streptokokken, Enterokokken sowie der Hefepilz *Saccharomyces boulardii* in der Prävention und Therapie wirksam sind. Positive Effekte wurden bei der akuten infektiösen, bei der mit Antibiotika assoziierten und der durch *Clostridium difficile* bedingten Diarrhoe sowie beim Reisedurchfall beschrieben [38, 39].

Zwei vor kurzem veröffentlichte Studien von Rosenfeld et al. [40, 41] bestätigten die Wirksamkeit beim akuten Durchfall bei Kindern. Ein Gemisch von *Lactobacillus reuteri* und *Lactobacillus rhamnosus GG* zeigte gegenüber Placebo bei hospitalisierten Kindern eine Verkürzung des Durchfalls von 101 auf 82 Stunden. Der Effekt war am ausgeprägtesten, wenn die Probiotika früh eingesetzt wurden. Die Hospitalisationszeit war in dieser Gruppe um 48% kürzer. Die zweite Untersuchung bei nicht hospitalisierten Kindern reduzierte die Durchfalldauer mit der Probiotikatherapie auf 76 Stunden gegenüber 106 Stunden mit Placebo ($p = 0,05$).

Drei bis heute publizierte Metaanalysen konnten mit Probiotika einen positiven Effekt bei Durchfallerkrankungen dokumentieren. Huang et al. analysierten 18 Studien mit verschiedenen Probiotika [42]. Zehn Studien waren doppelblind und plazebokontrolliert. Die Gabe von Probiotika zusammen mit einer oralen Rehydrationslösung reduzierte die Diarrhoedauer signifikant um einen Tag. Van Niel et al. schlossen in ihrer Analyse nur neun randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Studien ein, die mit *Lactobacillus* spp. durchgeführt wurden [43]. Die Durchfalldauer war ebenfalls signifikant um 0,7 Tage kürzer, und auch die Stuhlfrequenz nahm am zweiten Tag signifikant um 1,6 Stuhlentleerungen ab. Die 2004 publizierte «Cochrane-Analyse» bestätigte diese Resultate. Eingeschlossen waren 23 randomisierte plazebokontrollierte Studien mit über 1900 Patienten mit einer akuten Durchfallerkrankung [44]. Die mittlere Durchfalldauer wurde um 30,5 Stunden (95%; CI 18,5–42,5 h) reduziert. Alle Studien wiesen bei einer probiotischen Therapie einen positiven Effekt nach. Die Resultate in den einzelnen Studien variierten aber stark. Es liess sich keine Abhängigkeit zwischen dem verabreichten Probiotikum, dem Alter des Patienten und der Ätiologie des Durchfalls finden. In der nächsten Zeit werden für diese Indikation verschiedene probiotische Produkte eingeführt.

Mit Antibiotika assoziierte Durchfallerkrankungen

Mit Antibiotika assoziierte Durchfallerkrankungen sind häufig. Deshalb wurde untersucht, ob Probiotika auch zur Therapie und Prävention bei der Verabreichung von Antibiotika geeignet sind. Der therapeutische Nutzen bei durch Antibiotika ausgelöstem Durchfall lässt sich jedoch noch nicht endgültig beurteilen, da einige der betref-

fenden Studien nicht den notwendigen Qualitätskriterien genügten.

Die meisten Arbeiten untersuchten den Einsatz von Probiotika bei der Prävention. Man nimmt an, dass Probiotika in diesem Zusammenhang durch die Bildung von Bakteriozinen, der kompetitiven Hemmung der pathogenen Keime an der Schleimhaut sowie der Bildung von Schleim und sIgA einen günstigen Effekt haben. D'Souza et al. führten eine Metaanalyse mit neun randomisierten doppelblinden plazebokontrollierten Studien durch [45]. Es wurden verschiedene Probiotika (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp. und *Enterococcus faecium SF68*) untersucht. Das Auftreten von Durchfall konnte mit *Saccharomyces boulardii* um 61%, mit Laktobazillen um 66% reduziert werden. Weil die untersuchten Studien mit unterschiedlichen Definitionen des Begriffs «Durchfall» arbeiteten, wurde diese Analyse oft kritisiert.

Die Metaanalyse von Cremonini et al. schloss hingegen nur qualitativ hochstehende Studien ein; die Resultate waren aber dieselben [46]. Das relative Risiko für die Entwicklung eines Durchfalls betrug 0,39. Zwei kürzlich veröffentlichte Untersuchungen zur Prävention von antibiotika-induzierten Durchfällen bestätigten diese Effekte erneut. In einer doppelblinden plazebokontrollierten Studie wurden 150 ältere Patienten, die Antibiotika erhielten, mit einer probiotischen Mischung (Laktobazillen und Bifidobakterien) untersucht. In der probiotisch therapierten Gruppe waren die nachgewiesenen Werte von *Clostridium-difficile*-Toxin signifikant tiefer (46 vs. 78%; $p = 0,05$). Bei den Patienten mit Durchfall betrug die Inzidenz der positiven Proben für *Clostridium-difficile*-Toxin in der probiotischen Gruppe 2,9%, in der Placebogruppe lag sie bei 7,25% [47]. Erdeve et al. untersuchten den Effekt von Probiotika während einer antibiotischen Therapie bei Kindern [48]. Bei 465 Kindern im Alter zwischen einem und fünf Jahren wurde während einer antibiotischen Therapie *Saccharomyces boulardii* eingesetzt. Während 42 von 222 Kindern (19%) mit einer antibiotischen Therapie Durchfall entwickelten, waren es im Vergleich dazu in der Gruppe mit einer zusätzlichen Probiotikaverabreichung nur gerade 14 von 244 (6%) ($p = 0,05$).

Interessant sind auch die Daten zur Prävention einer rezidivierenden *Clostridium-difficile*-Kolitits mit *Saccharomyces boulardii* [49].

Erwähnenswert ist ferner die Arbeit von Ahuja und Khamar [50]. Hier wurden 740 Patienten entweder mit einer Kombination von Ampicillin/Cloxacillin und Laktobazillen oder mit Placebo untersucht. In der Probiotikagruppe trat bei keinem der Patienten Durchfall auf, in der Placebogruppe hingegen bei 13 ($p = 0,001$).

Während einer Antibiotikagabe wäre somit eine Verabreichung von Probiotika sinnvoll. Die Daten sprechen eindeutig für einen Einsatz mit Lakto-

bazillen und *Saccharomyces boulardii*. Einfach wäre die Verwendung von Milchprodukten, die Probiotika enthalten. Dies wird heute schon oft praktiziert. Leider fehlen aber entsprechende Studien zum Kosten-Nutzen-Effekt.

Helicobacter pylori

Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* geht mit einer chronischen Gastritis, zum Teil auch mit einem Magen- und/oder Duodenalgeschwür einher. Die Therapie mit zwei verschiedenen Antibiotika und einem Protonenpumpenhemmer ist heute etabliert. Diese Behandlung kann aber mit Nebenwirkungen verbunden sein. In verschiedenen In-vitro-Experimenten wurde gezeigt, dass *Lactobacillus acidophilus* [51–54], *Lactobacillus salivarius* [55] und *Lactobacillus casei* [56] die *Helicobacter*-Infektion hemmen. Klinische Studien ergaben jedoch, dass *Lactobacillus johnsonii* (LA1) oder *Lactobacillus gasseri* den *Helicobacter pylori* nur unterdrücken und nicht eradizieren [57–59]. Sheu et al. zeigten, dass die Gabe von Joghurt mit Laktobazillen und Bifidobakterien die Eradikationsraten von *Helicobacter pylori* verbesserte [60]. Erfolgversprechend sind jene Studien, in denen eine Supplementierung mit Probiotika die Nebenwirkungen während der Eradikationstherapie (Durchfall, Geschmacksstörungen, Übelkeit) reduzierten [60, 62, 63]. Die Gabe von Probiotika ist interessant, weil damit dank der Verminderung der Nebenwirkungen eventuell die Compliance der Eradikationstherapie verbessert werden könnte. Dies ist zurzeit die einzige Indikation, für die sich kommerziell erhältliche LC1-Milchprodukte, die *Lactobacillus johnsonii* (LA1) enthalten, empfehlen lassen.

Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom (IBS) ist eine funktionelle Darmerkrankung mit spezifischen Symptomen, bei der sich keine strukturellen Veränderungen feststellen lassen [63]. Es gibt jedoch Hinweise, dass bei einem Teil der Patienten eine chronisch-entzündliche Veränderung vorliegt und dass die intestinale Flora daran beteiligt ist [64]. Balsari et al. dokumentierten bei einer Patientengruppe mit IBS eine Verminderung von *Escherichia coli*, Laktobazillen und Bifidobakterien [65]. Auch wurde in Biopsien von Patienten mit IBS eine im Vergleich zu Gesunden veränderte bakterielle Zusammensetzung beschrieben [66]. Zudem ist bekannt, dass eine Gruppe von Patienten nach einer akuten Gastroenteritis ein Reizdarmsyndrom entwickelt (postinfektiöses IBS).

Mehrere Untersuchungen zeigten, dass sich mit Probiotika eine Reduktion von verschiedenen IBS-Symptomen erreichen lässt [67–72]. Die Studie von Nobaek et al. fand nach einer vierwöchigen Therapie mit *Lactobacillus plantarum* 299v eine signifikante Linderung der Beschwerden, die bis zu zwölf Monate anhielt [67]. Einzelsym-

ptome konnten durch *Enterococcus faecium* SF68 [69] sowie durch VSL#3 [70–72] positiv beeinflusst werden. In einer Kombination mit *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium infantis* kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität [73]. Kürzlich zeigten O'Mahony et al. in einer Studie mit *Lactobacillus salivarius* und *Bifidobacterium infantis*, dass nur *Bifidobacterium infantis* wirksam war [74]. *Bifidobacterium infantis* hatte auch einen immunmodulierenden Effekt. Bei jenen Patienten, bei welchen die IBS-Symptome abklangen, normalisierte sich ein proinflammatorischer Zustand (ausgedrückt im IL-10/IL-12-Verhältnis). Insgesamt ist bei der Interpretation der Daten beim Reizdarmsyndrom Vorsicht geboten, da die meisten der betreffenden Studien nicht dem allgemein akzeptierten Standard entsprachen. Grössere, kontrollierte Studien sind auch hier nötig. Der Versuch einer Probiotikagabe (in Form von probiotischen Milchprodukten) könnte bei einigen Patienten, insbesondere beim Vorliegen starker Blähungen, lohnenswert sein.

Strahlentherapie

Eine randomisierte offene Studie von Delia et al. zeigte, dass die Gabe von VSL#3 die Nebenwirkung einer Radiotherapie reduziert [75]. Während einer sechs- bis achtwöchigen Strahlenbehandlung erhielten 190 Patienten entweder VSL#3 oder keine zusätzliche Therapie. Keiner der Patienten aus der VSL#3-Gruppe musste die Behandlung abbrechen, in der Kontrollgruppe waren es hingegen zwei. Eine Radiotherapietoxizität gemäss WHO-Definition trat in der Probiotikagruppe bei 30,5% und in der Kontrollgruppe bei 56% der Patienten auf ($p = 0,05$).

Abdominale Chirurgie und Intensivpatienten

Patienten nach einer grossen abdominalen Operation und Patienten auf einer Intensivstation haben ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infekte. Rays et al. untersuchten 172 Patienten nach einer grossen Operation oder einer Lebertransplantation [76]. Die Inzidenz einer bakteriellen Infektion war mit einer Haferfaser- und *Lactobacillus-plantarum*-299v-Supplementierung im Vergleich zu zwei Kontrollgruppen signifikant tiefer. Eine bakterielle Infektion nach einer Leber-, Magen- oder Pankreasresektion trat in der Kontrollgruppe in 31% und in der Probiotikagruppe in 4% der Fälle auf. Der grösste Nutzen wurde nach einer Magen- oder Pankreasresektion gefunden. In einer Analyse von 95 Lebertransplantationen war die Infektionsrate ebenfalls in der probiotischen Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (13 vs.

48%; $p = 0,05$). Diese Resultate stehen etwas im Widerspruch zu zwei neueren Studien. Die Gabe von Probiotika vor einer Operation zeigte postoperativ keinen Effekt auf die bakterielle Translokation, auf systemische Entzündungen und septische Komplikationen [77]. In einer weiteren Untersuchung liess sich durch die Gabe von Probiotika nach einer Operation die Rate der Wundinfektionen nicht reduzieren [78].

Die schwere akute nekrotisierende Pankreatitis geht noch immer mit einer hohen Mortalität einher. Olah et al. untersuchten den Einsatz von löslichen Fasern zusammen mit *Lactobacillus plantarum 299v* [79]. Nur einer von 22 Patienten mit dieser Therapie entwickelte eine septische Komplikation, welche eine Operation nötig machte. In der Kontrollgruppe waren es sieben von 23 Patienten ($p = 0,023$). Die Hospitalisationszeit war ebenfalls deutlich kürzer (13,7 vs. 21,4 Tage; nicht signifikant). In einer zweiten Studie wurden signifikant weniger Pankreasinfektionen oder Abszesse gefunden (4,5 vs. 30%; $p = 0,01$) [80].

In einer Studie wurde Glutamin zusammen mit Probiotika im Vergleich zu Placebo bei 20 Intensivpatienten untersucht. Die Infektionsrate, die Hospitalisationszeit auf der Intensivstation und die Beatmungszeit waren mit dieser Therapie signifikant geringer [81].

Diese Daten sind für die Zukunft äusserst interessant. Verschiedene Projekte prüfen zurzeit, ob enterale Nährlösungen mit Probiotika bei diesen Patienten die zur Verfügung stehenden Daten bestätigen.

Sicherheit, Nebenwirkung und Kosten

Allgemein können Probiotika als sicher beurteilt werden. Einige besitzen den von der FDA vergebenen GRAS-Status (generally regarded as safe). Nebenwirkungen wie Blähungen oder Veränderungen der Stuhlbeschaffenheit sind selten. In einigen wenigen Fällen sind mit *Lactobacillus rhamnosus GG* und *Saccharomyces boulardii* bei Patienten mit wesentlichen Komorbiditäten Bakteriämien, Endokarditiden oder ein Leberabszess beschrieben worden [82]. Die meisten Komplikationen mit *Saccharomyces boulardii* waren Fungiämien bei Intensivpatienten. Bei kritisch kranken Intensivpatienten sollte deshalb *Saccharomyces boulardii* nicht eingesetzt werden.

Ebenfalls sollten beim Einsatz von Probiotika die Kosten berücksichtigt werden. Die Therapiepreise sind bei einer präventiven Dauerverabreichung nicht zu unterschätzen. Zurzeit sind die Kosten einer Probiotikatherapie zum Beispiel im Vergleich zu Mesalazin höher. In der Schweiz werden die Kosten von den Krankenversicherungen nur für *Saccharomyces boulardii* und *Enterococcus faecium SF68* übernommen.

Schlussfolgerung

Die Publikationen der letzten Jahre haben interessante Einsichten in die komplexen Beziehungen zwischen dem gastrointestinalen Epithel, dem intestinalen Immunsystem und der intestinalen Flora eröffnet. Diese Erkenntnisse führten zur Prüfung eines Effektes von Probiotika zur Prävention und Therapie von gastrointestinalen Erkrankungen. Probiotika können heute zur Erhaltung der Remission bei der Colitis ulcerosa, zur Prävention der postoperativen Pouchitis und zur Remissionserhaltung, zur Prävention und Therapie von akuten infektiösen Durchfällen sowie zur Prävention von antibiotikainduzierten Durchfallerkrankungen empfohlen werden. Die noch vorläufigen Resultate beim Reizdarmsyndrom und in der Abdominalchirurgie sowie der schweren nekrotisierenden Pankreatitis müssen in weiteren Studien bestätigt werden (Tab. 5 ☞). Für die Zukunft ist es wichtig zu definieren, welche Probiotika (einzelne oder Kombinationen) die besten Effekte bei den verschiedenen Erkrankungen zeigen. Da die Wirkung bei einer spezifischen Indikation vom verwendeten Keim abhängig ist, darf nicht angenommen werden, dass dieser Effekt mit einem anderen Keim gleich ist.

Tabelle 5. Einsatzmöglichkeiten von Probiotika aufgrund der publizierten Resultate.

Einsatz mit gesicherten Effekten (gute klinische Daten vorhanden)	Untersuchte Probiotika
Rezidivprophylaxe bei Colitis ulcerosa	<i>Escherichia coli Nissle 1917</i>
Pouchitis (Prävention und Rezidivprophylaxe)	VSL#3
Akuter Durchfall	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Enterococcus faecium SF68</i> , <i>Escherichia coli Nissle 1917</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>
Durchfallprävention	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum 299v</i> , <i>Enterococcus faecium SF68</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>
Prävention von durch Antibiotika induziertem Durchfall	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Enterococcus faecium SF68</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>
Rezidivprophylaxe bei <i>Clostridium difficile</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Einsatz mit möglichen Effekten (mehr klinische Studien sind nötig)	
Akuter Schub bei	
Colitis ulcerosa	<i>Escherichia coli Nissle 1917</i> , VSL#3,
Morbus Crohn	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Postoperative Rezidivprophylaxe beim Morbus Crohn	VSL#3
Akute Pouchitis	VSL#3
Reizdarmsyndrom	<i>Lactobacillus plantarum 299v</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , VSL#3, <i>Enterococcus faecium SF68</i>
Abdominale Chirurgie und Intensivpatienten	<i>Lactobacillus plantarum 299v</i>

Somit muss jedes Probiotikum für jede Indikation einzeln geprüft werden. Im weiteren ist zu klären, welche Mengen an Probiotika nötig und wie lange und auf welche Art sie zu applizieren sind. Zur spezifischen Verabreichung bei definierten Krankheiten sollten deshalb nur für diese Indikation geprüfte Probiotika verwendet werden. Der Analogieschluss, dass die heute verfügbaren Milchprodukte mit Probiotika den glei-

chen Effekt haben, darf nicht gezogen werden. Die Einnahme solcher Produkte ist aber wahrscheinlich in verschiedenen Situationen mit durchaus positiven Effekten verbunden. Klinische Studien fehlen zurzeit noch. Weitere grosse randomisierte klinische Studien sind nötig, um die Rolle einer probiotischen Therapie zur Prävention und Therapie gastrointestinaler Erkrankungen weiter zu bestätigen.

Literatur

- 1 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126:1620–33.
- 7 Madsen K, Jijon H, Yeung H, et al. DNA from probiotic bacteria exerts antiinflammatory actions on intestinal epithelial cells by inhibition of NF-kappa B. *Gastroenterology*. 2002;122:A64.
- 11 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:599–603.
- 16 Kuhn R, Lohler J, Rennick D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993;75:263–74.
- 26 Rizzello F, Gionchetti P. Prophylactics of postoperative recurrence of Crohn's disease: Combination of antibiotic and probiotic versus mesalazine. *Gut*. 2000;47:A12.
- 32 Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53:1617–23.
- 34 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:305–9.
- 44 Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD003048.
- 49 Surawicz CM. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:775–83.
- 74 O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541–51.
- 76 Rayes N, Seehofer D, Muller AR, Hansen S, Bengmark S, Neuhaus P. Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery – results of a prospective trial. *Z Gastroenterol*. 2002;40:869–76.
- 79 Olah K, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002;89:1103–7.

Die vollständige Literaturliste [1–82] finden Sie in der Onlineausgabe dieses Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
 PD Dr. med. Rémy Meier
 Abteilung für Gastroenterologie
 Medizinische Universitätsklinik
 Rheinstrasse 26
 CH-4410 Liestal
remy.meier@ksli.ch

Probiotika

Die Bedeutung der intestinalen Flora für die Genese und Therapie gastrointestinaler Erkrankungen

Rémy Meier

Abteilung für Gastroenterologie, Medizinische Universitätsklinik Liestal

Literatur

- 1 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126:1620–33.
- 2 Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*. 1989;97:1562–84.
- 3 Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. *Lactobacillus acidophilus* LA1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut*. 1994;35:483–9.
- 4 Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM, Donnet-Hughes A. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci*. 1995;78:491–7.
- 5 Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignot O, Aeschlimann JM. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1994;10:55–64.
- 6 Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut*. 2003;52:988–97.
- 7 Madsen K, Jijon H, Yeung H, et al. DNA from probiotic bacteria exerts antiinflammatory actions on intestinal epithelial cells by inhibition of NF- κ B. *Gastroenterology*. 2002;122:A64.
- 8 Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA. *Nat Immunol*. 2004;5:104–12.
- 9 Pena JA, Versalovic J. *Lactobacillus rhamnosus* GG decreases TNF- α production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages by a contact-independent mechanism. *Cell Microbiol*. 2003;5:277–85.
- 10 Haller D, Serrant P, Peruisseau G, Bode C, Hammes WP, Schiffrin E, et al. IL-10 producing CD14^{low} monocytes inhibit lymphocyte-dependent activation of intestinal epithelial cells by commensal bacteria. *Microbiol Immunol*. 2002;46:195–205.
- 11 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:599–603.
- 12 Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:854–66.
- 13 Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:867–74.
- 14 Satsangi J, Parkes M, Louis E, et al. Two-stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet*. 1996;14:199–202.
- 15 Sadlack B, Merz H, Schorle H, et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell*. 1993;75:253–61.
- 16 Kuhn R, Lohler J, Rennick D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993;75:263–74.
- 17 Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology*. 1999;116:1107–14.
- 18 Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:44–54.
- 19 Mahida YR, Rolfe VE. Host-bacterial interactions in inflammatory bowel disease. *Clin Sci (London)*. 2004;107:331–41.
- 20 Schultz M, Rath HC. The possible role of probiotic therapy in inflammatory bowel disease. In: Tannock GW, ed. *Probiotics and prebiotics. Where are we going?* Wymondham, UK: Caister Academic Press; 2002. p. 175–237.
- 21 Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121:580–91.
- 22 Plein K, Hotz J. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea: a pilot study. *Z Gastroenterol*. 1993;31:129–34.
- 23 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;25:653–8.
- 24 Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1462–4.
- 25 Campieri M, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Ugolini F. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs. mesalazine. *Gastroenterology*. 2000;118:G4179.
- 26 Rizzello F, Gionchetti P. Prophylactics of postoperative recurrence of Crohn's disease: Combination of antibiotic and probiotic versus mesalazine. *Gut*. 2000;47:A12.
- 27 Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut*. 2002;51:405–9.

- 28 Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Nonpathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet*. 1999;354:635-9.
- 29 Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*. 2003;22:56-63.
- 30 Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:697-8.
- 31 Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1521-5.
- 32 Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53:1617-23.
- 33 Fedorak RN, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124:A377.
- 34 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:305-9.
- 35 Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004;53:108-14.
- 36 Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lambers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1202-9.
- 37 Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseeler-van Embden JG. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:876-84.
- 38 Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361:512-9.
- 39 Sullivan A, Nord CE. Probiotics in human infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:625-7.
- 40 Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Pedersen P, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis*. 2002;21:411-6.
- 41 Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis*. 2002;21:417-9.
- 42 Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2625-34.
- 43 Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2002;109:678-84.
- 44 Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD003048.
- 45 D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324:1361-6.
- 46 Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1461-7.
- 47 Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol*. 2004;7:59-62.
- 48 Erdeva O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr*. 2004;50:234-6.
- 49 Surawicz CM. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:775-83.
- 50 Ahuja MC, Khamar B. Antibiotic associated diarrhoea: a controlled study comparing plain antibiotic with those containing protected lactobacilli. *J Indian Med Assoc*. 2002;100:334-5.
- 51 Midolo PD, Lambert JR, Hull R, Luo F, Grayson ML. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol*. 1995;79:475-9.
- 52 Conconner MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol*. 1998;64:4573-8.
- 53 Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysis inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol*. 2001;42:39-44.
- 54 Oh Y, Osato MS, Han X, Bennett G, Hong WK. Folk yogurt kills *Helicobacter pylori*. *J Appl Microbiol*. 2002;93:1083-8.
- 55 Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2097-3101.
- 56 Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert MA, Pot RG, Vandernbroucke-Grauls CM, Kusters JG. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:429-35.
- 57 Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion*. 1999;60:203-9.
- 58 Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL, et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:25-9.
- 59 Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. Suppressing effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:709-10.
- 60 Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1669-75.
- 61 Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:163-9.
- 62 Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2744-9.
- 63 American Gastroenterological Association. Medical position statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1997;112:2118-9.
- 64 Spiller RC. Neuropathology of IBS? *Gastroenterology*. 2002;123:2144-7.

- 65 Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, et al. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica*. 1982;5:185–94.
- 66 Swidsinski A, Khilkin M, Ortner M, et al. Alteration of bacterial concentration in colonic biopsies from patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology*. 1999;116:A1.
- 67 Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrne S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1231–8.
- 68 Niedzielin K, Kordercki H, Birkenfed B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1143–7.
- 69 Hunter JO, Lee AJ, King TS, Barratt MEJ, Longgood MA, Blades JA. *Enterococcus faecium* strain PR88 – an effective probiotic. *Gut*. 1996;38(Suppl):A62.
- 70 Brigidi P, Vitali B, Swennen E, Bazzocchi G, Matteuzzi D. Effects of probiotic administration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome or functional diarrhea. *Res Microbiol*. 2001;152:735–41.
- 71 Bazzocchi G, Almerigi PF, Gionchetti P, Campieri M. Changes in symptoms, distension-stimulated colonic motility and in fecal microbiological features after oral bacteriotherapy in patients with diarrhea-predominant IBS (D-IBS) with functional diarrhea (FD). *Am J Gastroenterol*. 2002;97:A847.
- 72 Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:895–904.
- 73 Faber SM. Irritable bowel syndrome and reinoculation with probiotics. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:A211.
- 74 O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541–51.
- 75 Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Prophylaxis of diarrhoea in patients submitted to radiotherapeutic treatment on pelvic district: personal experience. *Dig Liver Dis*. 2002;34:S84–6.
- 76 Rayes N, Seehofer D, Muller AR, Hansen S, Bengmark S, Neuhaus P. Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery – results of a prospective trial. *Z Gastroenterol*. 2002;40:869–76.
- 77 Anderson AD, McNaught CE, Jain PK, MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut*. 2004;53:241–5.
- 78 Howard JC, Reid G, Gan BS. Probiotics in surgical wound infections: current status. *Clin Invest Med*. 2004;27:274–81.
- 79 Olah K, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002;89:1103–7.
- 80 Kecskes G, Belagyi T, Olah A. Early jejunal nutrition with combined pre- and probiotics in acute pancreatitis – prospective, randomized, double-blind investigations. *Magy Seb*. 2003;56:3–8.
- 81 Falcao de Arruda IS, de Aguiar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clin Sci (London)*. 2004;106:287–92.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Rémy Meier
Abteilung für Gastroenterologie
Medizinische Universitätsklinik
Rheinstrasse 26
CH-4410 Liestal
remy.meier@ksli.ch