

OMNi
BiOTic
AAD

10



FACHINFORMATION

Das Probiotikum zum Antibiotikum

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke
(Bilanzierte Diät)

Zur Behandlung der antibiotika-assoziierten Diarrhoe.

Ergänzend bilanzierte Diät.

Institut
AllergoSan

OMNi-BiOTiC® 10 AAD

Zur Behandlung der antibiotika-assoziierten Diarrhoe

Über Diarrhoe

Unter Diarrhoe versteht man normalerweise eine Erkrankung mit vermehrten Darmbewegungen und weichem oder wässrigem Stuhl öfter als zwei Mal am Tag für eine Dauer von mehr als zwei Tagen. Sie kann auch mit weiteren Problemen wie zum Beispiel einem Darmgrimmen, Magenschmerzen oder Krämpfen und Blähungen verbunden sein, und andere Symptome wie Übelkeit und Erbrechen sind häufig. In schwerwiegenden Fällen kann es zu Fieber kommen [1].

Eine Diarrhoe kann akut, rezidivierend oder chronisch sein. Die akute Form kann durch verschiedene Faktoren verursacht werden, wie zum Beispiel Nahrungsmittelallergien, Behandlung mit bestimmten Antibiotika, Lebensmittelvergiftung sowie Infektionen des Magen-Darm-Trakts (Gastroenteritis).

Eine chronische Diarrhoe kann durch eine Entzündung des Darms, chronische Darmentzündungen, den Verzehr von Milch bei Laktasemangel, eine mangelhafte Nahrungsmittelabsorption, hormonelle Veränderungen und den Einsatz von Antibiotika [1] verursacht werden.

Wie können Antibiotika Diarrhoe verursachen?

AAD (antibiotika-assoziierte Diarrhoe) kann durch direkte toxische Wirkungen von Antibiotika auf den Darm, durch eine veränderte Verdauungsfunktion infolge eingeschränkter Stoffwechselfunktionen der Mikroflora des Darms verursacht werden. Das führt zu einer Veränderung bei der Produktion kurzkettiger Fettsäuren (SCFA) – Brennstoff für die Epithelzellen – und Veränderungen beim Kohlenhydrat- und Gallensäurestoffwechsel. Dies verursacht eine funktionelle Diarrhoe.

Antibiotika werden zwar gegen Infektionen eingesetzt, aber eine unerwünschte Nebenwirkung bei oraler Einnahme kann eine Destabilisierung der Mikroflora sein. Infolgedessen bricht ein wichtiger Baustein („gesunde“ Mikroflora) der Besiedlungsresistenz zusammen und es kann zu einem übermäßigen Wachstum von pathogenen Keimen kommen. Dies bereitet außerdem den Weg für die Translokation von pathogenen Keimen und ihrer Toxine und die Entwicklung einer infektiösen Diarrhoe. Der Mechanismus wird in Abb. 1 veranschaulicht.

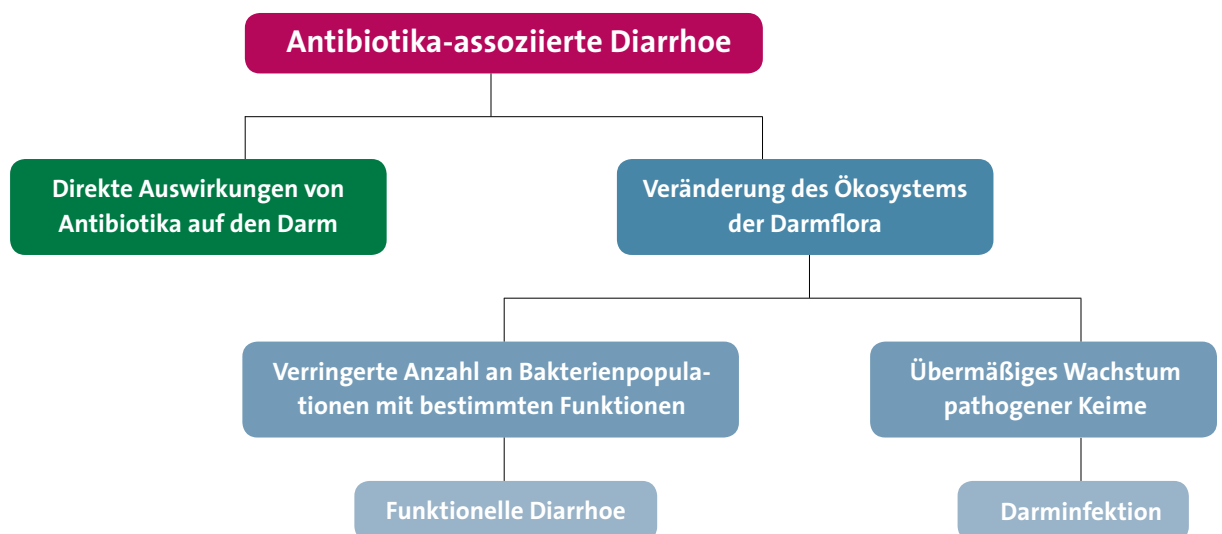


Abbildung 1 Mechanismen der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe

Ein oft mit AAD assoziierter pathogener Keim ist *Clostridium difficile*. Das Wachstum von *Clostridium* kann durch das Verschwinden der „gesunden“ Flora induziert werden.

Abb. 2a/b zeigt den Effekt eines *Clostridium difficile* Overgrowths im Dünndarm

+ übermäßiges Wachstum von pathogenen Keimen bei Antibiotikagabe

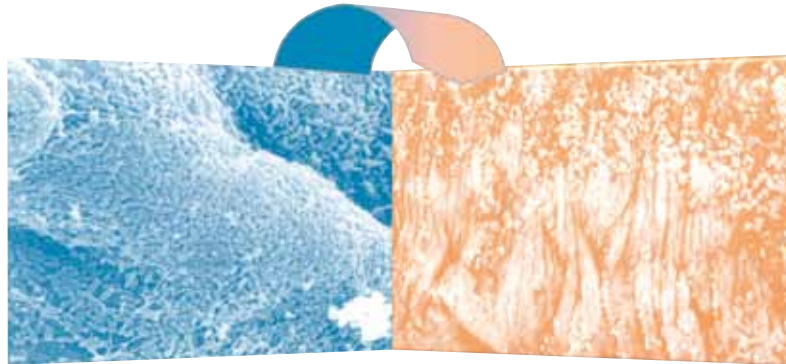


Abbildung 2a Mikroskopisches Bild von Lactobazillen im Dünndarm

Abbildung 2b Colon mit *Clostridium difficile* mit charakteristischen gelben Plaques, die sich aneinanderketten und große Areale der Mucosa bedecken können.

Eine antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) tritt laut Literatur bei 5 bis 50 % der mit Antibiotika behandelten Patienten auf [5]. Die Symptome reichen von leichten Störungen bis zu einer schwerwiegenden pseudomembranösen Kolitis. Sie kann zu einem längeren Krankenhausaufenthalt oder einer erneuten stationären Behandlung aufgrund des erneuten Auftretens der Diarrhoe und lebensbedrohlichen Komplikationen bei postoperativen Patienten führen [6]. Ersteres tritt in 15 bis 25 % der Fälle auf [7; 8]. Viele Patienten, bei denen sich eine Diarrhoe entwickelt, werden mit einem anderen Antibiotikum behandelt, was zu einer verstärkten Resistenz gegen Antibiotika führen kann. Neben den Risiken und Beschwerden für den Patienten führt dies zu einem beträchtlichen Anstieg der Kosten im Gesundheitswesen [9].

Ein übermäßiges Wachstum von pathogenen Keimen, die Toxine oder Enzyme ausscheiden, kann zu einer Zerstörung der Schleimschicht führen. Danach sind die Schleimhautzellen anfällig für Infektionen. Die Infektion von Epithelzelllinien im Darm durch invasive pathogene Keime führt zu einer verstärkten basalen und stimulierten Chloridsekretion und führt durch einen Umbau von zytoskeletalen Proteinen und Tight Junction Proteinen zu einer herabgesetzten Barrierefunktion [2].

Die am häufigsten beteiligten pathogenen Keime, die Krankenhausinfektionen verursachen, sind *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp*, *Salmonella spp* und *Klebsiella spp*. Von diesen pathogenen Keimen findet man *Clostridium difficile* bei 12 bis 25 % der Patienten mit AAD [3; 4; 5;]. Vor kurzem verursachte dieser pathogene Keim in kanadischen Krankenhäusern nosokomiale Infektionen, an denen mehr als 100 Personen starben. Auch in den Niederlanden starben 2 Menschen an diesem pathogenen Keim. Man weiß wenig über die Mechanismen nichtinfektiöser AAD-Fälle.

Was die Lage noch komplizierter macht, ist die Tatsache, dass die Resistenz gegen Antibiotika einen wachsenden Risikofaktor darstellt, für den kein gutes medikamentöses Heilmittel zur Verfügung steht. Besonders gegen Vancomycin resistente *Enterokokken* (VRE) und MRSA (multiresistenter *Staphylococcus aureus*) führen vermehrt zu Problemen.

Gegenwärtig gibt es keine Behandlung für AAD. Zu den heute angewendeten Strategien gehört ein Einstellen der Behandlung mit dem auslösenden Antibiotikum, ein beschränkter Einsatz von Hochrisikoantibiotika und eine Behandlung mit bestimmten Antibiotika bei bekannter Ätiologie. 80 % sprechen gut auf eine Behandlung mit Vancomycin oder Metronidazol an. Bei den restlichen 20 % können jedoch anschließende CDD-Episoden auftreten, die trotz wiederholter Behandlung mit Antibiotika mehrere Jahre lang persistieren können. Aufgrund der guten Verfügbarkeit und dem Problem mit den kürzlich aufgetretenen Ausbrüchen in Kanada und Großbritannien wächst das Interesse an Probiotika.

Was sind Probiotika und welche Vorteile können Sie erzielen?

Probiotika werden bezeichnet als „Nahrungsmittelergänzung mit lebenden Mikroorganismen, die durch Verbesserung des mikrobiellen Gleichgewichts eine positive Wirkung auf den Wirt haben“ [8]. Eine Definition, die heute im Allgemeinen verwendet wird, wurde von der FAO/WHO 2002 vorgeschlagen: „lebende Mikroorganismen, die dem Wirt einen gesundheitlichen Vorteil bringen, wenn sie in einer entsprechenden Menge verabreicht werden“ [9].

Die Eigenschaften eines wirksamen Probiotikums wurden von Saavedra [10] wie folgt definiert:

- Beständigkeit gegen die Verdauung durch Darm- oder Pankreasenzyme, Magensäure und Gallenflüssigkeit.
- Fähigkeit, das Anhaften, das Festsetzen bzw. die Replikation von pathogenen Keimen im Magen-Darm-Trakt zu verhindern.

Es wurde ein neues probiotisches Produkt entwickelt, um zu versuchen, die Häufigkeit des Auftretens von AAD zu verringern. Dieses Produkt ist **OMNi-BiOTiC® 10 AAD**. Es ist vorzugsweise 3 bis 6 Stunden nach der ersten und nach jeder folgenden Einnahme von Antibiotika zu verabreichen. So lange braucht das Antibiotikum, um in den unteren Bereich des Darms zu gelangen (siehe auch Abbildung 4). Die Einnahme während eines Behandlungszyklus mit Antibiotika kann die Gefahr des Ausbruchs einer Diarrhoe reduzieren.

Probiotika können als Mittel zum Bekämpfen von Diarrhoe eingesetzt werden und damit die folgenden Vorteile für die Patienten aufweisen [6; 12]:

- Raschere Erholung von einer Diarrhoe
- Weniger Komplikationen
- Geringere Morbidität
- Geringe Mortalität
- Mehr Lebenskomfort/Lebensqualität

Andererseits können auch Krankenhäuser von Probiotika profitieren:

- Kürzere Dauer der Krankenhausaufenthalte mit geringeren Kosten/Tag
- Geringere Arbeitsbelastung des Pflegepersonals
- Verschreibung von wesentlich weniger Antibiotika
- Selteneres Schließen von Abteilungen zu Desinfektionszwecken
- Weniger Bettentage gehen durch Infektionskontrollvorschriften verloren

Was sind die Funktionen und Wirkungsweisen von OMNi-BiOTiC® 10 AAD?

Probiotika können das Gleichgewicht der Mikroflora wiederherstellen, unter anderem aufgrund ihrer Fähigkeit, sich an Schleimhautzellen anzuheften. Dies hemmt das Wachstum pathogener Keime durch eine Konkurrenz um Rezeptoren an den Epithelzellen und um Nährstoffe. Infolgedessen kann sich die normale Mikroflora wieder erholen.

Außerdem können Probiotika die nichtimmunologischen Abwehrmechanismen des Magen-Darm-Trakts [13] stärken durch

- Produktion von antimikrobiellen Substanzen
- Stimulieren der Schleimsekretion
- Stärken der Barrierefunktion des Darms (Erhalten der Darmintegrität)
- Verbessern der Darmmotilität

Außerdem wird vermutet, dass Probiotika durch immunologische Abwehrmechanismen vor enteropathogenen Keimen schützen [13]:

- Stimulieren der Cytokinproduktion
- Stärken der phagozytischen Kapazität von polymorphkernigen Zellen und Makrophagen
- Verstärken der Aktivität von Natural-Killer-Zellen und Helferzellen (NKH)
- Verstärken der spezifischen Antikörperreaktionen auf pathogene Organismen

Diese Abwehrmechanismen können dazu beitragen, den „unerwünschten“ Situationen vorzubeugen und sie zu beseitigen und die „normale“ Situation im Darm wiederherzustellen.

Wie wurden die Stämme für OMNi-BiOTiC® 10 AAD ausgewählt?

Um die vorstehend genannten Wirkungen zu erzielen, wurde **OMNi-BiOTiC® 10 AAD** aus 10 verschiedenen probiotischen Stämmen zusammengesetzt. Diese wurden auf der Grundlage von folgendem ausgewählt:

- Fähigkeit, eine antagonistische Wirkung auf die meisten häufig vorkommenden pathogenen Keime auszuüben
- Keine Übertragung einer möglichen Resistenz gegen Antibiotika
- Verträglichkeit mit den anderen Stämmen, die für das Produkt verwendet werden
- Fähigkeit, die Passage des Magen-Darm-Trakts unbeschadet zu überstehen (in vitro)

Es wurde ein Multispezies-Produkt ausgewählt, da dies wie in Tabelle 1 gezeigt eindeutige Vorteile gegenüber Einzelstammprodukten hat [14].

Einzelstamm-Probiotika	Multispezies-Probiotika
<p>Erfolgreiche Besiedlung</p> <p>Das unbeschadete Überstehen hängt von den Eigenschaften eines bestimmten Stamms ab.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dieser Stamm muss alleine alle Barrieren überwinden, die der Wirt und seine endogene Mikroflora aufbieten 	<p>Verschiedene Stämme mit verschiedenen Eigenschaften haben bessere Besiedlungschancen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Größere Vielfalt der Stärken; größere Überlebenschance für mindestens einen oder mehrere Stämme ■ Schaffung einer probiotischen Nische; Verbesserung der Chancen auf eine erfolgreiche Ansiedlung anderer Stämme, zum Beispiel durch: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Verringerung der antagonistischen Aktivität der endogenen Mikroflora gegen andere empfindliche probiotische Stämme ◆ Einstellung eines optimalen pH-Werts ◆ Verbesserte Adhäsion
<p>Wirkung des probiotischen Präparats auf die Gesundheit</p> <p>Aufgrund der für den Stamm spezifischen Eigenschaften begrenzt</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Additionseffekt spezifischer Eigenschaften der Stämme, wie zum Beispiel Besiedlung verschiedener Nischen ■ Synergistische Effekte verschiedener Stämme mit spezifischen Eigenschaften; der gesamte probiotische Effekt kann mehr sein als die Summe der einzelnen gesundheitsfördernden Eigenschaften <p>Positive Wechselbeziehungen zwischen den Stämmen, die ihre biologische Aktivität fördert</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Symbiosen zwischen verschiedenen Stämmen, z.B. aufgrund eines Austauschs verschiedener Metaboliten.

Tabelle 1: Überblick über die Unterschiede zwischen Einzelstamm-Probiotika und Multispezies-Probiotika in Bezug auf ihre erfolgreiche Ansiedlung und die sich daraus ergebenden positiven gesundheitlichen Auswirkungen [14].

Die **OMNi-BiOTiC® 10 AAD** Stämme wurden auf die Hemmung von *Clostridium* spp., *E. coli*, *Bacillus subtilis* und *Enterococcus faecalis* hin getestet. Die meisten Stämme sprechen auf Antibiotika an. Stämme, die nicht auf gewisse Antibiotika ansprechen, waren intrinsisch resistent oder sprachen zumindest auf Vancomycin, Erythromycin und Linezolid an.

OMNi-BiOTiC® 10 AAD enthält folgende Stämme:

Lactobacillus acidophilus W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus paracasei* W72, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactobacillus plantarum* W62, *Lactobacillus rhamnosus* W71, *Enterococcus faecium* W54, *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W18, *Bifidobacterium longum* W51

Das Produkt selbst enthält mindestens $1 \cdot 10^9$ Bakterien (CFU) pro Gramm, um zur Eindämmung des Wachstums pathogener Keime beizutragen.

Genauere Angaben zur Zusammensetzung von OMNI-BiOTiC® 10 AAD finden Sie im Produktdatenblatt.

Neben lebenden probiotischen Mikroorganismen enthält OMNI-BiOTiC® 10 AAD eine Matrix von (Poly) Sacchariden und Enzymen. Diese liefern nicht nur Nährstoffe für die Bakterien, sondern schaffen auch eine stabile Umgebung, die die Stabilität und Aktivität der Bakterien gewährleistet. Die Enzyme, die für diese Zusammensetzung verwendet werden, sind hauptsächlich Amylasen, die auch in der Lebensmittelindustrie eingesetzt werden. Diese Amylasen machen die Nährstoffe aus der Matrix für die Bakterien verfügbar, damit sie rasch anfangen können zu wachsen. OMNI-BiOTiC® 10 AAD enthält Ballaststoffe (FOS), die sowohl aus kurz- als auch langkettigen Polysacchariden bestehen. FOS werden als prebiotischer Bestandteil zugesetzt, der sowohl das Wachstum der Bakterien in OMNI-BiOTiC® als auch der in der Darmflora fördert. Eine spezielle Mineralmischung wird der Zusammensetzung des Produkts hinzugefügt. In-vitro-Experimente haben gezeigt, dass diese Mineralmischung die Aktivität der OMNI-BiOTiC® Bakterien nach der Magenpassage steigert.

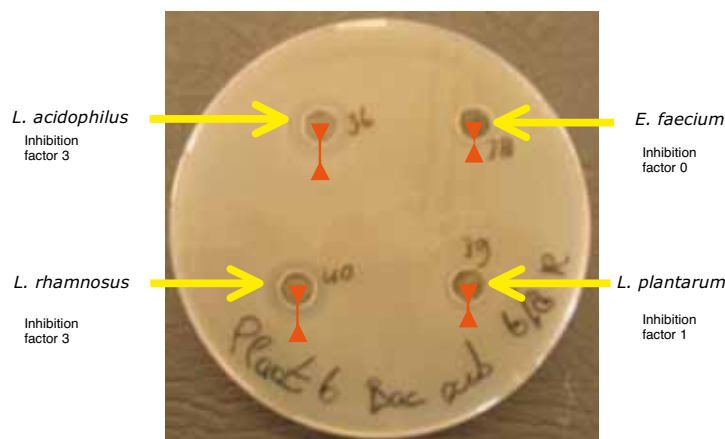


Abbildung 3 Typisches Resultat eines Pathogen-Inhibitions-Tests, in dem das Wachstum pathogener Keime durch probiotische Bakterien eingeschränkt wird.

Übersteht OMNI-BiOTiC® 10 AAD die Passage durch den Dünndarm unbeschadet?

Winlove Bio Industries entwickelte in Zusammenarbeit mit dem Akademischen Krankenhaus Maastricht (azM) ein stationäres In-vitro-Modell zum Simulieren des menschlichen Verdauungsprozesses. Das Weiterleben von OMNI-BiOTiC® 10 AAD wurde in der handelsüblichen Formulierung (Granulat) im Vergleich mit einer Kapsel, die das Produkt enthält, getestet. Granuliertes OMNI-BiOTiC® 10 AAD wurde zuerst in Wasser aufgelöst und 15 Minuten zum Einweichen stehen gelassen, bevor es getestet wurde. In dieser Zeit nehmen die Bakterien ihre metabolische Aktivität wieder auf. Dann wurde OMNI-BiOTiC® 10 AAD dem Modell so verabreicht, als würde es oral durch den Mund aufgenommen (Abbildung 3a). Anschließend wurde der pH-Wert durch Zusatz von HCl rasch gesenkt und Pepsin wurde nach und nach zudosiert (Abbildung 3b). Es wird angenommen, dass die Probiotika durchschnittlich eine Stunde brauchen, um in den Dünndarm zu gelangen. Dann wurden Pankreatin und Galle zugegeben. Drei Stunden nach dem Eingeben in das Modell wurde die Galle neutralisiert und der Verdauungsprozess für weitere drei Stunden fortgesetzt. Proben für die Zellzählung wurden nach 1/4, 1 1/4 und 6 Stunden genommen.

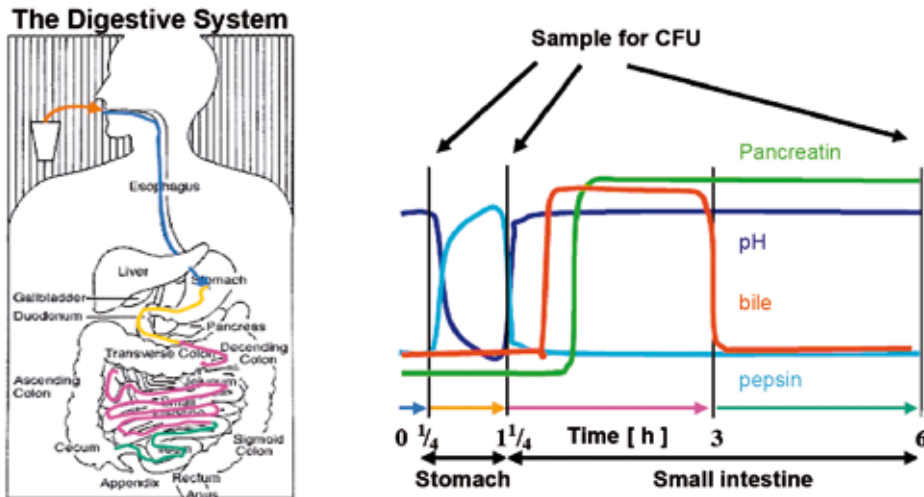


Abbildung 4a/b Modell, um das Überleben im gastrointestinalen Trakt zu simulieren.

Je neutraler das Milieu für die Aktivierung der Bakterien ist, umso größer ist auch deren Überlebenschance. Tests haben gezeigt, dass die besten Ergebnisse erzielt werden konnten, wenn die Bakterien in lauwarmem Wasser angerührt und für eine Dauer von 10-15 Minuten stehen gelassen werden.

Ein besonders interessanter Vergleich ist durch die Untersuchung der Aktivität und Überlebensfähigkeit dann gegeben, wenn man dasselbe Produkt einmal als Pulvermischung direkt in lauwarmem Wasser löst und dann nach 15 Minuten den Untersuchungsprozess durchlaufen lässt oder wenn man diese Mischung in magensaft-resistente Kapseln abfüllt und in dieser Form durch die genormte In vitro Untersuchung des AZM Maastricht beurteilt.

Selbst wenn sich die meisten qualitativ hochwertigen Kapseln im Magen nicht öffnen, so geschieht dies doch spätestens im Duodenum. Das heißt, dass die Bakterien nun zwar nicht in der Magensäure rehydrieren, jedoch in einer Mischung aus Gallen- und Bauchspeicheldrüsensekret, was natürlich keiner idealen Umwelt entspricht. Die Bakterien, die vor der oralen Aufnahme in Wasser gelöst und aktiviert wurden, sind weit eher in der Lage, die verschiedenen Säuren des GIT zu tolerieren.

Zusammenfassend kann empfohlen werden, Probiotika ausschließlich in Pulverform anzubieten. Sollten Kapseln bevorzugt werden, so ist es ratsam, diese vor dem Verzehr zu öffnen und den Inhalt in Wasser aufzulösen. Voraussetzung für diese Vorgangsweise ist die Verwendung von möglichst widerstandsfähigen Bakterienstämmen.

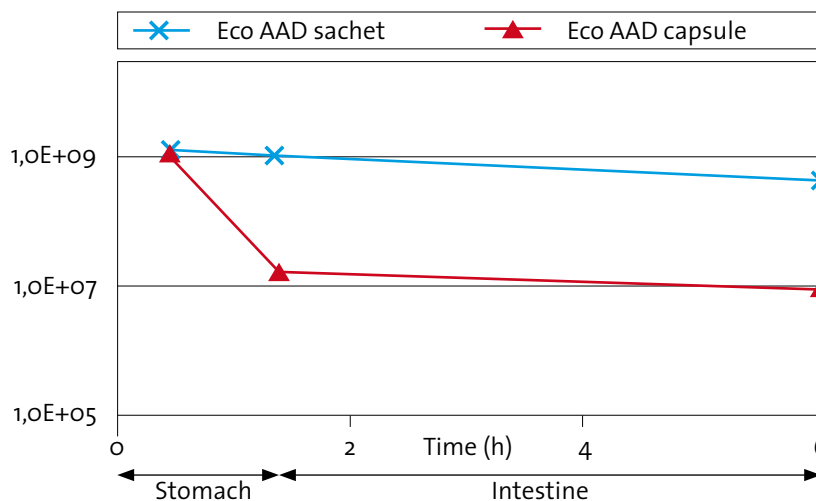


Abbildung 5 OMNI-BiOTiC® 10 AAD im Sacht hat eine weit höhere Überlebensrate als eine Formulierung in Kapseln.

Kann OMNi-BiOTiC® 10 AAD gefahrlos verwendet werden?

Erfahrungsgemäß geht man davon aus, dass Laktobazillen und Bifidobakterien in Verbindung mit Nahrungsmitteln sicher sind [15]. Ihr Vorkommen als normale Kommensalen der Säugetierflora und der bekannte sichere Einsatz in einer Vielzahl von Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln weltweit stützen diese Schlussfolgerung. Es gibt nur wenige dokumentierte Wechselbeziehungen zwischen systemischen Infektionen und dem Verzehr von Probiotika und sie traten alle bei Patienten auf, bei denen bereits ein medizinisches Problem vorhanden war [16].

Manche *Enterokokkenstämme* werden mit Virulenz in Zusammenhang gebracht, da sie gegen Antibiotika resistent sind oder einen Virulenzfaktor in sich tragen. Idealerweise sollten solche Stämme keine Virulenzdeterminanten aufweisen und auf klinisch relevante Antibiotika ansprechen. Im Allgemeinen scheint *E. faecium* in Bezug auf die Verwendung in Nahrungsmitteln ein geringeres Risiko aufzuweisen, da dieser Stamm allgemein weniger bekannte Virulenzdeterminanten als *E. faecalis* trägt und das Vorkommen dieser Virulenzdeterminanten bei diesen Stämmen selten ist [17]. Der Stamm, der für **OMNi-BiOTiC® 10 AAD** verwendet wird, weist keinen Virulenzfaktor auf, er hat kein auf Pheromone reagierendes konjugatives Plasmid, das für die Aggregationssubstanz kodiert [18], und spricht auf Vancomycin an.

Wie wirksam ist OMNi-BiOTiC® 10 AAD?

Bei mit probiotischen Bakterien durchgeführten Studien wurden die positiven Auswirkungen von Probiotika in Bezug auf das Verhindern und Behandeln einer antibiotika-assoziierten Diarrhoe untersucht. D'Souza *et al.* [12] führten eine Meta-Analyse von neun randomisierten Doppelblindstudien durch, wobei Probiotika und Placebo in Bezug auf die Verhinderung einer antibiotika-assoziierten Diarrhoe verglichen wurden. Sie stellten ein kombiniertes relatives Risiko von 0,37 ($p < 0,001$) fest. Ihre Ergebnisse weisen darauf hin, dass Probiotika für die Prävention von Diarrhoe nützlich sind.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Für die Entwicklung einer probiotischen Formulierung mit einem optimalen positiven Effekt sollte man sich die speziellen Eigenschaften ansehen, die probiotische Bakterien aufweisen müssen, um bei der betreffenden Anwendung wirksam zu sein. Außerdem gibt es klare Nachweise darauf, dass ein Multispezies-Probiotikum verglichen mit Einzelstamm- oder Monospezies-Probiotika viele Vorteile hat

Die spezielle probiotische Multispezies-Formulierung, die am Akademischen Krankenhaus Maastricht entwickelt und getestet wurde, wurde anhand verschiedener Kriterien ausgewählt und hat sich bereits als wirksame Formulierung für die Reduzierung des Risikos einer antibiotika-assoziierten Diarrhoe erwiesen. Wenn die geplante Patientenstudie ähnliche Ergebnisse bringt, wird dieses Produkt sowohl den Patienten als auch den Krankenhäusern große Vorteile bringen.

Eine erst kürzlich durchgeführte Studie weist darauf hin, dass es möglicherweise während und nach einer Behandlung mit Antibiotika interessante Wirkungen von Probiotika auf die Gesamtzahl der antibiotikaresistenten Stämme beim erneuten Wachsen der Darmflora gibt¹⁵. Bei dieser Studie mit 162 Patienten stieg die Zahl der Patienten mit antibiotikaresistenten Enterokokken nach der Therapie ab Tag 35 bei der Placebogruppe signifikant an ($p < 0,05$). Es gab keine Veränderung bei der Häufigkeitsrate der Antibiotikaresistenz bei den Patienten in der Probiotikumgruppe.

Die Forschung in diesem Bereich erhält mehr und mehr Aufmerksamkeit, und dies führt in der nahen Zukunft möglicherweise zu einer sehr interessanten Anwendung von Probiotika während und nach einer Behandlung mit Antibiotika.

STUDIEN zu OMNi-BiOTIC® 10 AAD:

Wirkung eines Multispezies-Probiotikums auf die Darmflora und die Darmmotilität bei gesunden, mit Amoxicillin behandelten Testpersonen

C. Koning¹, D. Jonkers^{1,2}, E. Stobberingh², R. Stockbrügger¹

Abteilung für ¹Gastroenterologie und ²Medizinische Mikrobiologie der Universitätsklinik Maastricht, Niederlande

Einführung

Eine der Nebenwirkungen der antibiotischen Therapie ist die Reduktion der gesunden Darmflora, welche zu einer antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) führen kann. Studien mit Monospezies-Probiotika mit Schwerpunkt auf dem klinischen Ergebnis zeigten eine Reduzierung der Dauer der antibiotika-assoziierten Diarrhoe. Es gibt jedoch keine Studien zur Wirkung von Multispezies-Probiotika auf das klinische Ergebnis sowie die Wirkung dieser neuen Probiotika auf die Darmflora selbst.

Ziel der Studie

Es wurde eine placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt, um die Wirkung eines Multispezies-Probiotikums auf die Zusammensetzung der Darmflora und die Darmmotilität nach einer Behandlung mit Amoxicillin zu untersuchen.

Methoden

- Einundvierzig gesunde Testpersonen
- Maßnahme:
 - ◆ 500 mg Amoxicillin zweimal täglich von Tag 1 bis Tag 7.
 - ◆ 5 g Multispezies-Probiotikum (10^9 cfu/gr) oder Placebo zweimal täglich von Tag 1 bis Tag 14.
- Abgabe von Stuhlproben und Fragebögen:
 - ◆ Tag 0 (vor Verabreichung)
 - ◆ Tag 7 (letzter Tag der Einnahme von Amoxicillin)
 - ◆ Tag 14 (letzter Tag der Einnahme von Probiotikum/Placebo)
 - ◆ Tag 63 (8 Wochen nach Abschluss der Behandlung mit Amoxicillin)
- Stuhlproben wurden innerhalb von 12 Stunden nach dem Stuhlgang auf selective Agarplatten durch Beimpfung mit einem Spiral Plater angesetzt:

Blutagar	streng aerob wachsende Bakterien
Eosin-Methylenblau-Agar	Enterobakterien
KF-Streptokokken-Agar	Enterokokken
Agar für streng anaerobe Keime	streng anaerob wachsende Bakterien
Galle-Aesculin-Agar	Bacteroides spp.
Eigelbagar	sporenbildende Clostridien
LAMVAB-Agar	Laktobazillen
Sabouraud GM+C Agar	Hefe
- Der Fragebogen bezüglich Häufigkeit und Konsistenz des Stuhlgangs (gemäß dem Bristol Stool Form Scale), der Compliance, medikamentösen Therapie, Ernährungsweise und Rauchen wurde bis zu Tag 14 täglich und dann wieder am Tag 63 ausgefüllt.

Teilnahme und Compliance

Vierzig Teilnehmer schlossen die Studie ab (19 in der Probiotikumgruppe, 5 Männer und 14 Frauen, medianes Alter 21 (18-49), und 21 in der Placebo-Gruppe, 10 Männer und 11 Frauen, medianes Alter 25 (19-56)), von denen achtunddreißig den ausgefüllten Fragebogen abgaben. Ein Teilnehmer schied aufgrund einer Amoxicillinallergie aus der Studie aus. Die Compliance in Bezug auf die Einnahme von Antibiotikum und Probiotikum betrug in beiden Gruppen mindestens 90 %.

* Unterschied zwischen Gruppen $p < 0,05$

1 = Anstieg innerhalb Gruppe $t = 7$ zu $t = 63$, $p < 0,05$

2 = Anstieg innerhalb Gruppe $t = 7$ zu $t = 14$, $p < 0,05$

3 = Anstieg innerhalb Gruppe $t = 7/14$ zu $t = 0/63$, $p < 0,05$

4 = Anstieg innerhalb Gruppe $t = 14$ zu $t = 0$, $p < 0,05$

5 = Anstieg innerhalb Gruppe $t = 14$ zu $t = 7$ und $t = 63$ zu $t = 0$, $p < 0,05$

6 = Anstieg innerhalb Gruppe $t = 63$ zu $t = 0$, $p < 0,05$

7 = Anstieg innerhalb Gruppe $t = 7$ zu $t = 0/14/63$, $p < 0,05$

Zusammenfassung der Ergebnisse

- Signifikante Vermehrung der fäkalen Enterokokken bei $t=7$ und $t=14$ in der Probiotikum – verglichen mit der Placebogruppe.
- Signifikante Vermehrung der streng anaerob wachsenden Bakterien bei $t=14$ in der Probiotikum – verglichen mit der Placebogruppe.
- Keine Unterschiede bei den Keimzahlen aller anderen angesetzten Bakterien in der Probiotikum – verglichen mit der Placebogruppe.
- Signifikante Veränderungen wurden im zeitlichen Verlauf bei streng aerob wachsenden Bakterien, Enterobakterien, Enterokokken, streng anaerob wachsenden Bakterien und Bacteroides spp. in der Probiotikumgruppe und bei Enterokokken, streng anaerob wachsenden Bakterien und sporenbildenden Clostridien in der Placebogruppe festgestellt.
- Geringere Darmmotilität mit einer Stuhlfrequenz von ≥ 3 über mindestens 2 Tage und/oder einer Stuhlkonsistenz von ≥ 5 (Bristol Stool Form Scale) über mindestens 2 Tage bei der Probiotikum – verglichen mit der Placebogruppe.

Schlussfolgerung

Die Einnahme eines Multispezies-Probiotikums wirkt sich bei gesunden Testpersonen, die mit Amoxicillin behandelt werden, auf die Zusammensetzung der Fäkalflora positiv aus, führt zu einer Verringerung der Anzahl der Darmbewegungen und verbessert die Stuhlkonsistenz.

Einzelne Bakterienarten wurden signifikant vermehrt in jener Patientengruppe gefunden, welche das Probiotikum **OMNi-BiOTiC® 10 AAD** erhalten hatten (DGGE Analyse)

Diese signifikante Vermehrung war auch 2 Monate nach Beendigung der Probiotikagabe noch nachweisbar.

PILOTSTUDIE zu OMNi-BiOTiC® 10 AAD am LK Neunkirchen:

Wirkung eines Multispezies-Probiotikums auf die Antibiotika-Assoziierte Diarrhoe (AAD) bzw. pseudomembranöse Colitis, verursacht durch Clostridium difficile bei mit verschiedenen Antibiotika behandelten Patienten nach einem chirurgischen Eingriff

Friedrich C. Lang, Daniel Gebauer
Abteilung für Chirurgie des LK Thermenregion Neunkirchen, Österreich

Einführung

Eine gravierende Nebenwirkung der antibiotischen Therapie ist die Reduktion der gesunden Darmflora, welche zu einer Antibiotika-Assoziierten Diarrhoe (AAD) oder auch zu einer Clostridium difficile assoziierten Diarrhoe (CDAD) führen kann.

An der Charité in Berlin wurden in den vergangenen Jahren Studien mit Multispezies-Probiotika bei Patienten mit Lebertransplantationen durchgeführt und zeigten eine signifikante Reduktion im Vorkommen der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe. Es gibt jedoch keine Studien zur Wirkung von Multispezies-Probiotika beim großen Spektrum an Patienten, wie dieses an einem Landeskrankenhaus einer österreichischen Bezirksstadt vorhanden ist.

Ziel der Studie

Es wurde 6 Monate lang eine Pilotstudie durchgeführt, in welche sämtliche Patienten inkludiert wurden, welche nach einem chirurgischen Eingriff am LK Neunkirchen eine Antibiotikatherapie verordnet bekamen, um die Wirkung des Multispezies-Probiotikums **OMNi-BiOTiC® 10 AAD** auf die Reduktion des Auftretens einer Antibiotika-Assoziierten Diarrhoe nach einer Behandlung mit sämtlichen normal am Krankenhaus in Verwendung befindlichen Antibiotika zu untersuchen.

Methoden

- 199 Patienten nach chirurgischen Eingriffen
104 Frauen, 95 Männer
durchschnittliches Alter: 68 Jahre
- **Indikationen für die Antibiotikatherapie:**
Enteritis, Colitis, Divertikulitis, Cholecystitis, Peritonitis, Pneumonie, Pankreatitis, Appendizitis phlegmonosa, Pneumonie, Bronchitis, cholangitische Leberabszesse, Erysipel, diabetische Gangrän, helicobacter assoziierte Gastritis, Harnwegsinfekt, infizierte Ulcera cruris, Abszeß, Phlegmone
- **Maßnahme:**
 - ◆ Indikationsgemäße Anwendung folgender Antibiotika:
Amoxicillin, Clarithromycin (Klacid), Metronidazol (Anaerobex), Cefuroxim, Tazobactam (Tazonam), Vancomycin, Rifaximin (Colidimin), Ampicillin (Unasyn), Amoxicillin+Clavulansäure (Augmentin), Fosfomycin, Ciprofloxacin (Ciproxin), Moxifloxacin-Hydrochlorid (Avelox), Ceftriaxon, Linezolid (Zyvoxid), Cefuroxim-Axetil (Zinnat), Gentamycin, Erythromycin, Norfloxacin, Meropenem (Optinem), Penicillin, Refobacin und Sulfamethoxazol Trimethoprim (Cotribene).
 - ◆ 5 g Multispezies-Probiotikum (10⁹ cfu/gr) zweimal täglich ab dem ersten Tag der Antibiotika-Einnahme bis zur Entlassung
- **Länge der Maßnahmen:**
durchschnittliche Verweildauer
 - ◆ Stationärer Aufenthalt 13,9 Tage (2-56 Tage)
 - ◆ Antibiotika Einnahme 9,05 Tage (2 – 33 Tage)
 - ◆ OMNi-BiOTiC Einnahme 10,08 Tage (2 – 33 Tage)

Zusammensetzung des Probiotikums¹:

Lactobacillus acidophilus W37, Lactobacillus acidophilus W55, Lactobacillus paracasei W72, Lactobacillus salivarius W24, Lactobacillus plantarum W62, Lactobacillus rhamnosus W71, Enterococcus faecium W54, Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W18, Bifidobacterium longum W51

Auswahl- und Qualitätskriterien der spezifischen probiotischen Stämme:

- Pathogenhemmung
 - Veränderung der Vermehrungsfähigkeit der pathogenen Stämme durch Senkung des pH Wertes
 - Sicherheit in Bezug auf die Übertragung antibiotischer Resistenzen
 - Überlebensfähigkeit trotz Säurebarriere im Gastrointestinaltrakt
 - Anregung der Cytokin Produktion
 - Starke Aktivität zur Bildung von NK Zellen
 - Synergismusbildungen
- **Methode:**
- ◆ Täglich zweimalige Befragung der Patienten nach möglichen Nebenwirkungen des Antibiotikums
 - ◆ Täglich zweimalige Befragung der Patienten nach unerwünschten Wirkungen des Probiotikums
 - ◆ Fragen bezüglich Häufigkeit und Konsistenz des Stuhlgangs (gemäß dem Bristol Stool Form Scale), der Compliance, der medikamentösen Therapie und der Ernährungsweise wurden täglich gestellt und beantwortet.

Teilnahme und Compliance

Alle 199 Teilnehmer schlossen die Studie ab.

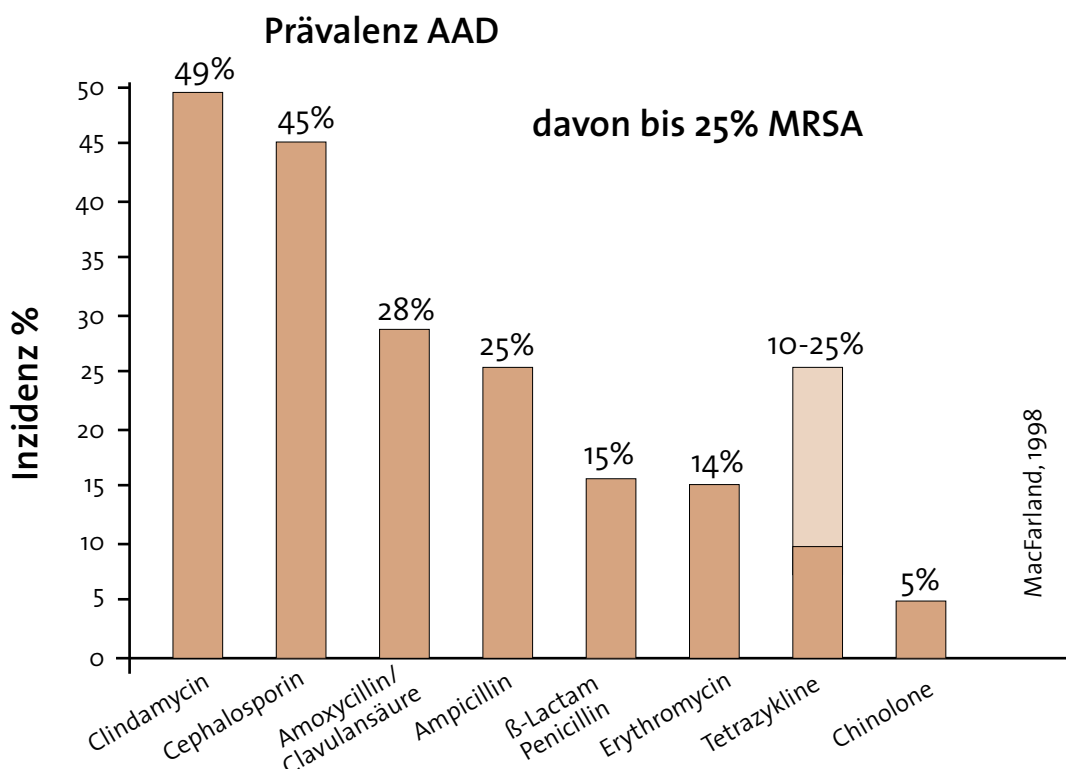
Die Compliance in Bezug auf die Einnahme von Antibiotikum und Probiotikum betrug in beiden Gruppen 100 %. (Überwachung durch das Pflegepersonal)

Es gab in keinem einzigen Fall eine Unverträglichkeit auf das Probiotikum, es war nicht notwendig, das Probiotikum abzusetzen, es gab keine unerwünschten Wirkungen.

Lediglich der Geschmack des Getränks wurde teilweise kritisiert.

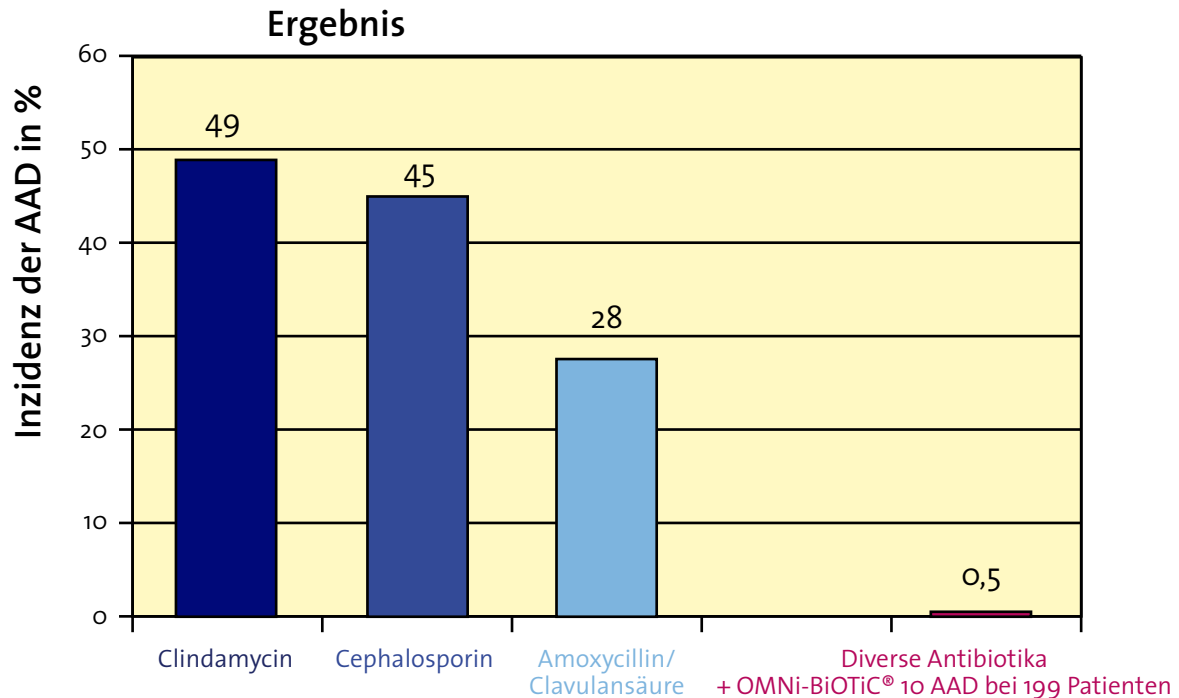
Häufigkeit der AAD vor Einführung der generellen Anwendung von OMNi-BiOTiC[®] 10 AAD parallel zur Antibiotikatherapie:

5 – 50% je nach verwendetem Antibiotikum



Häufigkeit der AAD nach Einführung der generellen Anwendung von OMNi-BiOTiC® 10 AAD parallel zur Antibiotikatherapie

0,5% = 1 Patient klagte am Tag seiner Entlassung über mäßige Diarrhoe



Zusammenfassung der Ergebnisse

- Signifikante Reduktion der Antibiotika-Assoziierten Diarrhoe von 50 auf 0,5%
- Signifikante Reduktion der Medikamentenkosten von durchschnittlich € 430,50 auf € 19,15 pro Woche
- Signifikante Reduktion des Pflegeaufwands
- Signifikante Reduktion der Verweildauer von Patienten mit Einnahme von OMNi-BiOTiC® 10 AAD gegenüber dem Durchschnitt vor Einführung dieses Multispezies-Probiotikums der 3. Generation.

Schlussfolgerung

Die Einnahme von OMNi-BiOTiC® 10 AAD, einem modernen und hochwirksamen Multispezies-Probiotikums der 3. Generation wirkt sich bei chirurgischen Patienten, die mit Antibiotika behandelt werden müssen, auf die Compliance positiv aus, führt zu einer starken Verringerung der Antibiotika-Assoziierten Diarrhoe und reduziert die Medikamentenkosten und den Pflegeaufwand signifikant.

Die dringende Durchführung weiterer, vor allem randomisierter und doppelblinder Studien mit dem indikations-spezifischen Probiotikum OMNi-BiOTiC® 10 AAD wird empfohlen.

Literatur

1. www.digestivedisorders.org.uk/leaflets/diarrhoe.htm
2. Resta-Lenert S, Barrett KE. (2003). Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut* 57(7): 988-997.
3. Mylonakis E, Edward TR, Calderwood SB. (2001). *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (review). *Arch Intern Med* 161: 525-533.
4. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ. et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. (1998). *Clin Infect Dis* 27: 702-710.
5. Barlett JG. (1996). Management of *Clostridium difficile* infection and other antibiotic associated diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8: 1054-1061.
6. Cleary RK. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 41(11): 1435-1449.
7. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. (1997). Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 24(3):324-333.
8. Moyenuddin M, Williamson JC, Ohl CA. (2002). *Clostridium difficile*-associated diarrhea: current strategies for diagnosis and therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 4(4):279-286.
9. McFarland LV. (1998). Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic associated diarrhea. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 10: 292-307.
10. Fuller R. (1989). Probiotics in man and animals. *Journal of applied bacteriology* 66: 365-378.
11. Havenaar R & Huis In't Veld JHS. (1992). Probiotics; a general view. In Wood BJB (ed.) *The lactic acid bacteria in Health and disease*. Amsterdam; Elsevier, pp 1-200.
12. Poutanen SM, Simor A. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. (2004). *Canadian Medical Association Journal* 171(1): 51-58.
13. Gill H. (2003). Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 17(5): 755-773.
14. Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. (2004). Monostrain, multistain and multispecies probiotics – a comparison of functionality and efficacy. *International Journal of Food Microbiology*.
15. Adams MR, Marteau P. (1995). On the safety of lactic acid bacteria from food. *Int J Food Microbiol* 27(3):263-264.
16. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada. April 30 and May 1 (2002).
17. Franz CMAP, Stiles ME, Schleifer KH, Holzapfel WH. (2003). Enterococci in foods - a conundrum for food safety. *International Journal of Food Microbiology* 88: 105-122.
18. Kayser FH. (2003). Safety aspects of enterococci from the medical point of view. *International Journal of Food Microbiology* 88: 255-262.
19. Borgia M, Sepe N., Brancaro V, Simone P, Borgia R. (1982). A controlled clinical study on *Streptococcus faecium* preparation for the prevention of side reactions during long-term antibiotic treatments. *Curr Ther Res* 31: 265-271.
20. Clements ML, Levine MM, Ristaino PA et al. (1989). Exogenous lactobacilli fed to man-their fate and ability to prevent diarrhoeal disease. *Progress in Food and Nutrition Science* 7:29-37.
21. Wunderlich PF, Braun L. et al. (1989). Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus SF 68* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *Journal of international medical research* 17(4): 333-338.
22. Black F, Einarsson K. et al. (1991). Effect of lactic acid producing bacteria on the human intestinal microflora during ampicillin treatment. *Scandinavian Journal of infectious diseases* 23(2): 247-254.
23. Orrhage K, Brismar B, Nord CE. (1994). Effect of supplements with *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus acidophilus* on the intestinal microbiota during administration of clindamycin. *Microbial Ecology in Health and Disease* 7(17): 17-25
24. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. (2004). *Clostridium difficile* pilot study; effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea.
25. Wullt M, Johansson Hagslätt ML, Odenholt I. (2003). *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double blind, placebo controlled trial. *Scand J Infect Dis* 35: 365-367.
26. Cremonini F, Di Caro S, Bartolli F, Capelli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. (2002). Meta-analysis : the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 16(8): 1461-1467
27. D'Souza AL, Rajkumar C. et al. (2002). Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea : metaanalysis. *BMJ Clinical Research ed.* 324(7350): 1361.
28. Bandolier. Probiotics for antibiotic-associated diarrhoea. *Bandolier volume 9 issue 10: page 1.*
29. Buydens P, Debeuckelaere S. (1996). Efficacy of SF 68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 31(9): 887-891.
30. McFarland LV. (2006). Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* diseases. *American J of Gastroenterology* 101: 812-822.

* OMNi-BiOTiC® 10 AAD is named Ecologic® AAD in some studies

OMNi-BiOTiC® 10 AAD

FAKTEN

Reduziert das Risiko der Antibiotika-Assoziierten Diarrhoe (AAD)

Entwicklung:

Am Academic Hospital Maastricht, seit 2002 in Erprobung, nicht nur bei gesunden Probanden sondern spezifisch auch bei Kindern, älteren Menschen und Patienten nach Operationen, bzw. bei geschwächter Gesamtkonstitution.

Kriterien für die Auswahl der Bakterienstämme (gemäß den Qualitätskriterien der ÖPROM – Österreichischen Gesellschaft für probiotische Medizin):

- nach der Fähigkeit spezifisch jene pathogenen Keime zu bekämpfen, die bei einer AAD zur Wucherung neigen und den Organismus in höchstem Maße schädigen können, bzw. lebensbedrohende Auswirkungen verursachen können (= *Clostridium diff.*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*)
- absolute Sicherheit in Bezug auf die Erzeugung antibiotischer Resistenzen
- die Kompatibilität und Ausbildung von Synergismen innerhalb der 10 verwendeten Stämme
- Ihre Fähigkeit die Passage durch den Gastro-Intestinaltrakt unbeschadet zu überstehen

Zusammensetzung:

10 Bakterienstämme, Prebiotische Ballaststoffe, Matrix aus Enzymen und Mineralstoffen um die Nährstoffversorgung bereits in der Rehydrationsphase gezielt zu stärken und damit die Aktivität der Keime signifikant zu erhöhen. **5 Milliarden Keime pro Sachet !**

Einnahme:

1. 3 – 6 Stunden nach der ersten Antibiotikagabe und in Folge täglich 1 – 2 Beutel, immer im Abstand von mindestens 3 Stunden zur Antibiotika-Einnahme
2. 1 – 2 Wochen nach Beendigung der Antibiotikagabe zur raschen Regeneration der zerstörten Darmflora
3. um die höchstmögliche metabolische Aktivität zu erreichen, ist es indiziert, **OMNi-BiOTiC® 10 AAD** in lauwarmes Wasser einzurühren, 15 Minuten entwickeln zu lassen und erst dann auf möglichst nüchternen Magen zu trinken.

Bereits VOR der Diarrhoe an OMNi-BiOTiC® 10 AAD denken!

Das Wirkprinzip:

Die ausgewählten probiotischen Keime verfügen alle über die Fähigkeit an die mukosalen Zellen anzudocken. Dies verhindert das Wachstum von pathogenen Keimen, da diese im Wettbewerb um Rezeptoren an epithelialen Zellen zurückgedrängt werden. Zusätzlich treten die gesunden Keime in einen erbitterten Wettstreit um Nährstoffe mit den pathogenen, sie senken den pH Wert im Darm und entziehen diesen so die Lebensgrundlage

Das Resultat:

- Die normale Mikroflora findet bessere Lebensbedingungen vor und erholt sich bedeutend schneller (binnen 2 Wochen gegenüber 2-6 Monaten ohne probiotische Unterstützung)
- Die wichtige Mucus Sekretion wird stimuliert und damit die Permeabilität der Darmschleimhaut verhindert (kein leaky gut!)
- Die Motilität des Darms wird normalisiert
- Die Cytokin Produktion wird angeregt
- Verstärkt die phagozytäre Kapazität der Makrophagen
- Erhöht die Aktivität von NK Zellen

Studie:

Eine im November 2005 veröffentlichte Studie des Akademischen Krankenhauses in Maastricht an 40 gesunden Probanden zeigte folgende Ergebnisse:

- Reduktion des Auftretens einer Antibiotika-Assoziierten Diarrhoe um mehr als 50% gegenüber der Placebogruppe
- Signifikante Vermehrung der anaeroben Bakterienflora auch zwei Monate nach Beendigung der Einnahme von **OMNi-BiOTiC® 10 AAD**
- Deutliche Verbesserung des immunologischen Status



Die 10 enthaltenen Bakterienstämme weisen folgende Eigenschaften und Merkmale auf, denen das Produkt seine Zweckbestimmung verdankt:

- Verhindern die Vermehrung von gefährlichen Keimen wie *Clostridium difficile* und stoppen daher die Durchfälle
- Reduzieren die Ausschüttung von Toxinen durch *Clostridium difficile* und verhindern so die Zerstörung der Darmschleimhaut

W i s s e n s c h a f t l i c h g e p r ü f t

APG
AllergoSan
PHARMA

APG Allergosan Pharma GmbH
Kasseler Straße 76
D-34281 Gudensberg

www.allergosan.at

Institut
AllergoSan

Institut Allergosan
Pharmazeutische Produkte Forschungs- und Vertriebs GmbH
A-8042 Graz, Schmiedlstraße 8A
Telefon: +43 (0)316 405 305
E-Mail: info@allergosan.at

www.omnibiotic.at