

49

Neue Wege zur
Gesundheit

Probiotika

in der praktischen Anwendung

Stephen Olmstead, MD · David Wolfson, ND
Dennis Meiss, PhD · Janet Ralston, BS



nutritional science
and home
economics holding

49
Neue Wege zur
Gesundheit

Probiotika

in der praktischen Anwendung


nutritional science
and home
economics holding

Hinweis

Diese Veröffentlichung dient der Information über Nähr- und Vitalstoffe und möchte zum eigenverantwortlichen Umgang mit Gesundheitsfragen anregen. Es ist nicht als Ersatz für medizinische Beratung, Diagnosen oder Behandlungen gedacht.

Wie jede Wissenschaft ist die Nährstoffwissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in diesem Buch Dosierungen und Anwendungen erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autor und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung des Buches entsprechen. Für Angaben über Dosierungen einzelner Substanzen und Anwendungsformen sowie etwaige inhaltliche Unrichtigkeiten kann vom Autor und Verlag jedoch keine Haftung übernommen werden. Jede Anwendung erfolgt in eigener Verantwortung des Benutzers.

Geschützte Warenzeichen wurden nicht kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

1. Auflage 2017

© 2017

Nutritional Science and Home Economics Holding B.V.

Autoren: Stephen Olmstead, MD · David Wolfson, ND

Dennis Meiss, PhD · Janet Ralston, BS

www.NWzG.de / info@nwzg.de

Inhalt

Einleitung Probiotika	6
Probiotika: Definitionen und Arten	6
Milchsäure produzierende Probiotika.....	8
Probiotische Hefen.....	12
Probiotika – Wichtige Arten und deren Eigenschaften.....	12
Probiotika: Gesundheitliche Wirkung	17
Häufige Fragen zu Probiotika.....	33
Probiotika: Außergewöhnlich sicher in der Anwendung	45
Forschung und Sicherheit	45
Fallberichte.....	49
Sicherheit während der Schwangerschaft, Stillzeit und in der frühen Kindheit	50
Obere Sicherheitsgrenzen	60
Schlussfolgerung.....	61

Einleitung Probiotika

Stellen Sie sich einmal vor, dass der menschliche Darm 10 Mal mehr Bakterien enthält, als der gesamte Körper Zellen hat, nämlich mehr als 100.000.000.000.000 (100 Billionen) Mikroorganismen.

Zu dieser enormen Biomasse gehören geschätzte 1.800 Gattungen und 15.000 bis 36.000 verschiedene Bakterienarten, die eine starke Stoffwechselaktivität entfalten und für die menschliche Gesundheit von wesentlicher Bedeutung sind. Neben der Förderung normaler Magen-Darm-Funktionen und dem Schutz gegenüber Infektionen hat die Darmmikroflora auch wichtige Wirkungen auf den systemischen Stoffwechsel und die Immunfunktion. Zwar ist die genaue Rolle für viele dieser Organismen noch nicht bekannt, aber sowohl die wissenschaftliche Grundlagenforschung als auch die klinische Forschung haben erste Erkenntnisse zu den vielfältigen Funktionen gesunder intestinaler Mikrobiota erbracht. Probiotika sind entweder Arten, die zu den essenziellen Darmmikrobiota gehören, oder es sind transiente Arten, die bei ihrer Passage des Magen-Darm-Trakts einen Nutzen entfalten. Dieser Artikel fasst das aktuelle Wissen zu Probiotika zusammen, erörtert deren Gebrauch und gesundheitsfördernde Anwendungen und beantwortet häufige Fragen zu Probiotika.

Probiotika: Definitionen und Arten

In den ersten Jahren des 20. Jahrhunderts berichtete der Nobelpreisträger Ilja Iljitsch Metschnikow über die gesundheitsfördernde und lebensverlängernde Wirkung des Verzehrs fermentierter Milchprodukte.

Er postulierte, dass die Aufnahme lebender Milchsäurebakterien das Gleichgewicht der gastrointestinalen Mikrobiota verbessert. 1965 führten dann Lilly und Stillwell die Bezeichnung „Probiotika“ für die von Mikroorganismen produzierten wachstumsfördernden Faktoren ein.

Fuller machte das Wort „Probiotika“ 1989 größeren Kreisen bekannt und beschrieb Probiotika als lebende mikrobielle Futtermittelergänzungen, die durch Verbesserung des mikrobiellen Gleichgewichts im Darm einen Nutzen für den Wirt haben.

Ein Konsens-Dokument des International Life Sciences Institute Europe schlug 2001 eine einfache und inzwischen weitverbreitete Definition von Probiotika vor: „lebensfähige mikrobielle Nahrungsergänzungsmittel, die einen günstigen Einfluss auf die menschliche Gesundheit haben“.

Die Probiotika untergliedern sich in Milchsäure produzierende Bakterien, keine Milchsäure produzierende Bakterienarten und nicht pathogene Hefen. In den vergangenen Jahren wurden Techniken zur molekularen Typisierung entwickelt, die eine korrekte Identifizierung probiotischer Organismen bis auf Stammebene erlauben. Die leistungstärksten dieser Methoden können selbst winzige Abweichungen der DNA- und RNA-Muster erkennen und so einen gentechnischen „Fingerabdruck“ eines Organismus erstellen. Instrumente zur Stammidentifizierung werden immer häufiger eingesetzt, um Vorliegen, Verbleib und Leistung von Probiotika im Magen-Darm-Trakt zu analysieren.

Milchsäure produzierende Probiotika

Lactobacillus

Die Gattung Lactobacillus stellt nur einen kleinen Anteil der menschlichen Mikrobiota des Darms dar; im Dünndarm ist sie in der Regel zahlreicher vertreten als im Dickdarm. Lactobacillus-Arten sind fakultativ anaerob, wobei manche Arten wie *L. plantarum* auch Sauerstoff veratmen und in Wasserstoffperoxid umwandeln können. Von den über 100 Lactobacillus-Arten werden die folgenden am häufigsten als Probiotika eingesetzt:

<i>L. acidophilus</i>	<i>L. plantarum</i>	<i>L. jensenii</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>L. bulgaricus</i>	<i>L. rhamnosus</i>
<i>L. paracasei</i>	<i>L. helveticus</i>	<i>L. crispatus</i>
<i>L. brevis</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>L. johnsonii</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>L. casei</i>	<i>L. salivarius</i>

Bifidobacterium

Eine weitere gut beschriebene Gattung der Milchsäure produzierenden Bakterien ist Bifidobacterium. Bifidobakterien sind streng anaerob und normalerweise im Dickdarm zahlreich vertreten. Von den über 30 Bifidobacterium-Arten werden die folgenden 8 häufig als Probiotika eingesetzt:

<i>B. adolescentis</i>	<i>B. animalis</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>B. breve</i>	<i>B. infantis</i>	<i>B. lactis</i>
<i>B. longum</i>	<i>B. thermophilum</i>	

Streptococcus

Streptococcus-Arten werden in der Regel nicht mit einer gesundheitsfördernden Wirkung in Verbindung gebracht und viele von ihnen sind hoch pathogen. Eine fakultativ anaerobe Art, *Streptococcus thermophilus*, ist jedoch als gesundheitsfördernd bekannt und ist eine der beiden wichtigsten Arten in Joghurtkulturen. Die andere ist *L. bulgaricus*.

Enterococcus

Das in einer Reihe probiotischer Produkte enthaltene fakultativ anaerobe Bakterium *Enterococcus faecium* verfügt über eine Reihe nützlicher Eigenschaften. Allerdings hat sich *E. faecium* von einem relativ nicht pathogenen Begleitbakterium zur dritthäufigsten Ursache nosokomialer Infektionen entwickelt und macht jetzt mehr als 10 % der klinischen Isolate von Enterokokken aus. Es hat auch eine ausgedehnte Resistenz gegen Antibiotika entwickelt.

Pediococcus

Pediococcus ist eine phylogenetisch mit *Lactobacillus* verwandte Gattung Milchsäure produzierender Bakterien. *Pediokokken* werden häufig in der Fermentierung von Nahrungsmitteln verwendet, weil sie geschmacksverleihende Eigenschaften haben und antimikrobielle Bakteriozine (oder *Pediozine*) freisetzen. Bakteriozine produzierende *Pediokokken* sind aus dem menschlichen Darm isoliert worden und manche Arten wie *P. acidilactici* weisen besonders nützliche probiotische Eigenschaften auf. *P. acidilactici* produziert mehrere Arten von *Pediozin* und bildet große Mengen antimikrobiellen Wasserstoffperoxids. Der Organismus verträgt Säure und Galle besser als viele häufig verwendete *Lactobacillus*-Arten und ist gegenüber vielen Antibiotika resistent.

Bei Tieren konnte gezeigt werden, dass *P. acidilactici* das Wachstum fördert, trophisch auf die Darmschleimhaut wirkt und die Translokation enterotoxischer *Escherichia coli* aus dem Darmlumen in die Mesenteriallymphknoten signifikant hemmt. Studien deuten darauf hin, dass

P. acidilactici durch das Heraufregulieren der Produktion regulatorischer T-Zellen auch an der Unterdrückung autoimmuner Pathologien beteiligt sein kann.

P. acidilactici wurde bisher nur in wenigen Studien mit Menschen untersucht, aber eine dieser Studien ergab, dass eine kurzfristige intravaginale Verabreichung des Organismus zusammen mit mehreren *Lactobacillus*-Arten die Heilungsraten und klinischen Ergebnisse bei Frauen verbesserten, die aufgrund einer bakteriellen Vaginose oder vulvovaginalen Candidiasis behandelt wurden.

Bacillus

Bacillus-Arten sind ubiquitäre fakultative oder obligat anaerobe sporenbildende Organismen, die im Boden und Wasser zu finden sind. Früher wurden sie zwar als transiente, nicht kolonisierende Mitglieder der Darmmikrobiota angesehen, jedoch deuten neuere Forschungsarbeiten darauf hin, dass sich manche Bacillus-Arten wie *B. subtilis* an das Leben im menschlichen Magen-Darm-Trakt angepasst haben, häufig daraus isoliert werden und als kommensale Mikroorganismen betrachtet werden sollten.

Die Sporen einer Reihe von Bacillus-Arten werden als Probiotika eingesetzt und oft als bodenbasierte Probiotika bezeichnet. Bacillus-Arten wie *Bacillus subtilis*, *B. coagulans*, *B. licheniformis* und *B. cereus* haben einen Nutzen gezeigt. In Tierstudien wurde nachgewiesen, dass Bacillus-Probiotika diverse antimikrobielle Stoffe produzieren, die gegen Pathogene wirken und das Immunsystem in günstiger Weise stimulieren. Allerdings sind auch Toxizitäten für Bacillus-Arten gut belegt, darunter die mögliche Produktion von Enterotoxinen. Bei Probiotika-Produkten mit Bacillus gab es Probleme mit falschen Kennzeichnungen und sie leiden unter der Assoziation mit Gastroenteritis und Diarrhö. Daher ist es wichtig, nur gut beschriebene Bacillus-Probiotika von renommierten Herstellern zu verwenden.

Propionibacterium

Propionibacterium-Arten sind grampositive, keine Sporen bildende pleomorphe Stäbchen, die im Jahr 1906 erstmals beschrieben wurden. Sie leben in der Regel anaerob, jedoch vertragen einige Stämme sehr geringe Mengen an Luft (Mikroaerophilie). Hauptprodukte ihrer Gärprozesse sind Propionsäure, Essigsäure und Kohlendioxid. Propionibacterium-Arten sind oft auf der Haut zu finden. Propionibakterien stimulieren das Wachstum von Bifidobakterien, dämpfen pathogene Populationen fäkaler Staphylococcus- und Enterobacteriaceae-Arten ein, senken die Konzentration karzinogener Enzyme und modulieren das Immunsystem in günstiger Weise. Ausgewählte Propionibacterium-Arten weisen ein probiotisches Potenzial auf.

Escherichia

Escherichia coli Nissle 1917 ist ein nützlicher *Escherichia*-Stamm, dem die Virulenzfaktoren fehlen, für die andere *E.-coli*-Serotypen bekannt sind. Es konnte gezeigt werden, dass *E. coli* Nissle 1917 gegen enteropathogene Mikroorganismen wirkt, entzündungshemmend ist, die zelluläre und humorale Immunreaktion verbessert und die Integrität der Darmbarriere stärkt. Es hat sich bei einer Reihe gastrointestinaler Erkrankungen klinisch bewährt, beispielsweise bei unspezifischer Diarrhö und entzündlichen Darmerkrankungen.

Probiotische Hefen

Saccharomyces

Die Hefegattung *Saccharomyces* umfasst zahlreiche Arten und Unterarten (oder Stämme), von denen nur *S. boulardii* als Probiotikum verwendet wird. Dieser von Magensäure und Gallenflüssigkeit unbeeinträchtigte Organismus vermehrt sich entlang des gesamten Magen-Darm-Trakts. Er ist allein und in Kombination mit anderen Probiotika eingesetzt worden, um eine Reihe gastrointestinaler Erkrankungen erfolgreich zu behandeln, insbesondere Diarrhö und durch *Clostridium difficile* hervorgerufene Krankheiten.

Probiotika – Wichtige Arten und deren Eigenschaften

Lactobacillus

Die *Lactobacillus*-Arten sind fakultativ anaerobe, grampositive, keine Sporen bildenden Stäbchen oder Kokkobazillen (länglich-ovale Bazillen). Sie werden entweder als homofermentativ eingestuft, was bedeutet, dass Milchsäure das wichtigste Endprodukt ihrer Gärprozesse ist, oder als heterofermentativ mit Milchsäure, Kohlendioxid, Ethanol und Essigsäure als wichtigsten Endprodukten der Fermentation. Seit der Einführung der genetischen Typisierungs- und Hybridisierungstechnologien hat sich die *Lactobacillus*-Klassifizierung rasant entwickelt. Aktuell sind mehr als 100 Arten anerkannt. Laktobazillen verfügen über viele wichtige Merkmale, die sie als Probiotika wertvoll machen. Dazu zählen die Produktion von Enzymen, die Proteine und Kohlehydrate verdauen und metabolisieren, die Synthese von B-Vitaminen und Vitamin K, der Abbau von Gallensalzen, die Stärkung der angeborenen und der erworbenen Immunität sowie die Hemmung entzündungsfördernder Mediatoren. *Lactobacillus*-Arten zeigen antimikrobielle Wirkung gegen eine Reihe von Pathogenen wie *Pseudomonas*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Candida* und *Helicobacter pylori*.

Am besten untersucht ist zweifellos *L. acidophilus*. Über mehrere Jahrzehnte wurde eine Reihe von Laktobazillen fälschlich als *L. acidophilus* klassifiziert und erst in jüngster Zeit hat sich gezeigt, dass es sich dabei um eigene Arten mit unterscheidbaren und einzigartigen möglichen gesundheitsfördernden Eigenschaften sind. Als Nebenwirkung hat diese Neuklassifizierung zu einiger Verwirrung geführt, da viele der gesundheitsfördernden Wirkungen, die ehemals „*L. acidophilus*“ zugeschrieben wurden, heute anderen *Lactobacillus*-Arten zugeordnet werden. Eine dieser Arten, *L. rhamnosus*, wird derzeit als besonders nützlich erachtet, obwohl dieser Organismus erst 1989 als eigenständige Art erkannt wurde und lange nicht als besonders nützlich galt. Die Fortschritte bei der Neuklassifizierung von ehemals als „*L. acidophilus*“ eingestuft Arten waren wesentlich verantwortlich für die Ergebnisse der 1990 von Hughes veröffentlichten Studie zu Probiotika: Praktisch keine der untersuchten „*L.-acidophilus*“-Probiotika enthielten tatsächlich *L. acidophilus*. Als häufigste Art in dieser Studie wurde *L. rhamnosus* identifiziert.

Die Stämme von *L. rhamnosus* sind wahrscheinlich die am eingehendsten untersuchten Probiotika. Viele Studien haben wiederholt gezeigt, dass *L. rhamnosus* GG eine rotavirusbedingte Diarrhö behandeln und verhindern kann, eine antibiotikumbedingte Diarrhö vermeiden und durch *Clostridium difficile* verursachte Diarrhö behandeln kann. *L. rhamnosus* verfügt über wesentliche immunmodulatorische Eigenschaften. Die Wirkung von *L. rhamnosus* GG wurde bei Säuglingen und Kleinkindern mit Kuhmilchallergie und Neurodermitis untersucht und war im Vergleich zu einem Placebo mit wesentlichen Verbesserungen verbunden. Das Probiotikum senkte mehrere intestinale Entzündungsmarker bei den Kindern, was möglicherweise auf eine verbesserte Darmbarrierefunktion und so auf eine reduzierte Antigenstranslokation zurückzuführen ist. Zwei jüngere Studien haben darüber hinaus den Nutzen von *L. rhamnosus* GG bei der Vorbeugung und Behandlung von Neurodermitis und Ekzemen bei Säuglingen und Kleinkindern nachgewiesen.

Früher ging man davon aus, dass *L. acidophilus* im menschlichen Magen-Darm-Trakt heimisch ist und dass der Verzehr von *L. acidophilus* die normale Mikrobiota wieder aufbaut. Heute weiß man jedoch, dass nicht *L. acidophilus* im Darm beheimatet ist, sondern andere Arten, die früher fälschlich unter dieser Bezeichnung geführt wurden und heute beispielsweise als *L. gasseri*, *E. crispatus* und *L. johnsonii* bekannt sind. Die meisten Lactobacillus-Probiotika kommen nicht ursprünglich im menschlichen Magen-Darm-Trakt vor, besiedeln den Darm jedoch, wenn sie regelmäßig verzehrt werden. Vegetarisch lebende Menschen und Menschen mit einer traditionellen pflanzlichen Ernährungsweise zeigen hohe Besiedlungsraten bestimmter Laktobazillen wie *L. plantarum*, *L. rhamnosus* und *L. acidophilus*. Menschen, die sich mit den stark verarbeiteten Lebensmitteln der Industrieländer ernähren, zeigen dagegen nur geringe Besiedlungsraten mit diesen wichtigen Mikroorganismen. Inzwischen ist klar, dass Probiotika regelmäßig verzehrt werden müssen, um das normale Gleichgewicht essenzieller Mikroorganismen im Darm aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen.

Bifidobacterium

Am Ende des 19. Jahrhunderts wurden Bifidobakterien als unregelmäßige Y-förmige Bakterien beschrieben und als *Bacillus bifidus* bezeichnet. Im 20. Jahrhundert wurden sie lange als zur Gattung *Lactobacillus* gehörig klassifiziert, weil sie Milchsäure produzieren. Zahlreiche Studien, aus denen sich eine einzigartige Physiologie und spezifische Nährstoffansprüche ergaben, führten 1960 dann zur Schaffung der eigenen Gattung *Bifidobacterium*, die heute mehr als 30 Arten umfasst. Bifidobakterien sind fast immer streng anaerobe Stäbchen, die keine Sporen bilden. Sie gehören zu den häufigeren Milchsäure produzierenden Bakterien im menschlichen Darm und konkurrieren im Dickdarm mit *Bacteroides*-Arten um die Vorherrschaft. Bei gesunden, gestillten Säuglingen machen sie 95 % der Bakterienpopulation im Darm aus. Im Darm von Erwachsenen bleiben *Bifidobacterium*-Populationen in der Regel stabil, können jedoch mit zunehmendem Alter abnehmen, was möglicherweise sogar zur Alterung beiträgt. Durch Antibiotika und andere Umweltgifte

können sie zahlenmäßig stark reduziert werden. Das Vorhandensein von *Bifidobacterium* im Darm ist mit zahlreichen gesundheitsförderlichen Faktoren verbunden.

Für das Probiotikum *Bifidobacterium* liegt eine lange Liste gesundheitsfördernder Wirkungen vor. Aus ernährungstechnischer Sicht ist es günstig, dass sie Laktose verstoffwechseln, die L(+)-Form der Milchsäure erzeugen, bestimmte Vitamine synthetisieren, unverdauliche Kohlehydrate fermentieren und die günstigen kurzkettigen Fettsäuren produzieren. Sowohl *B. bifidum* als auch *B. breve* und *B. lactis* schützen gegen akute Diarrhö. Für *B. longum* und *B. bifidum* konnte nachgewiesen werden, dass sie Häufigkeit und Dauer von antibiotikabedingter Diarrhö und von Reisedurchfällen verringern. Sie hemmen Pathogene in erster Linie durch die Produktion von organischen Säuren und Wasserstoffperoxid sowie durch die Stimulation des Immunsystems des Wirts. Für *Bifidobacterium*-Arten wurde gezeigt, dass sie gegen Verstopfung helfen, entzündliche Darmerkrankungen lindern, die Darmpermeabilität reduzieren und den Serumcholesterinspiegel senken. In Tiermodellen haben *B. longum* und *B. breve* DNA-Schäden verhindert, was darauf hindeutet, dass Probiotika das Auftreten bestimmter Krebsarten verhindern oder verzögern können.

Saccharomyces boulardii

S. boulardii, früher als *S. cerevisiae* Variante *boulardii* Hansen CBS 5926 bezeichnet, ist eine nicht kolonisierende, Milchsäure bildende Hefe. Sie wird weltweit als nützliches Probiotikum eingesetzt. Klinische Studien haben gezeigt, dass *S. boulardii*, viele Darmerkrankungen behandelt, darunter antibiotikabedingte Diarrhö, durch *C. difficile* bedingte Erkrankungen, akute Diarrhö, Reisedurchfälle und Diarrhö bei Patienten mit Sondenernährung. Bei Erwachsenen wurde *S. boulardii* erfolgreich zur Behandlung AIDS-bedingter Diarrhö und zur Vermeidung von Rezidiven von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa eingesetzt. *S. boulardii* hat eine direkte Schutzwirkung gegen die Darm-pathogene *Vibrio cholerae* und *E. coli*. Die günstige Wirkung dieser Hefe auf den Magen-Darm-Trakt des

Wirts beruht auf verschiedenen Wirkmechanismen. In vivo setzt *S. bouardii* Proteasen und andere Substanzen frei, die bakterielle Enterotoxine abbauen und deren Bindung an Rezeptoren im Darm verhindern. *S. bouardii* stimuliert die Immunabwehr des Wirts, verringert Darmsekrete, hemmt durch Enterotoxine ausgelöste Entzündungsantworten, reduziert die Darmpermeabilität und fördert die Produktion trophischer Faktoren im Darm wie Enzyme der Bürstensaummembran und Nährstofftransporter.

Streptococcus thermophilus und Lactobacillus bulgaricus

Diese beiden Arten Milchsäure produzierender Bakterien sind die wichtigsten in der Joghurtproduktion eingesetzten Kulturen. Zwar sind beide Arten transient und besiedeln den Darmtrakt nicht, haben aber dennoch einen erheblichen Nutzen für die Gesundheit. Sie verstoffwechseln Laktose und reduzieren so die Laktoseintoleranz. Aus In-vitro-Studien ist bekannt, dass diese Arten eine starke antimikrobielle Wirkung gegen *Pseudomonas*, *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella* und *Shigella* haben. In manchen Untersuchungen wurde diese Wirkung mit der von *L. acidophilus* verglichen und als stärker befunden. In vitro zeigt *L. bulgaricus* auch Wirkung gegen *H. pylori*. Beide Joghurtkulturbakterien werden seit Jahrtausenden zur Förderung von Gesundheit und langer Lebensdauer eingesetzt und werden zweifellos auch weiterhin eine wichtige Rolle als probiotische Nahrungsergänzungsmittel spielen.

Enterococcus faecium

Das früher als *Streptococcus faecium* bezeichnete Bakterium *E. faecium* ist ein ubiquitärer Organismus, der in vielen Nahrungsmitteln, im Boden und in Pflanzen vorkommt. Es besiedelt Haut, Darm und Genitalien des Menschen. *E. faecium* ist robust und kann höheren Temperaturen und niedrigeren pH-Werten widerstehen als andere Probiotika. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass *E. faecium* einer antibiotikabedingten Diarrhö wirksam vorbeugt und sie bekämpft. Es wurde auch zur Behandlung einer akuten Gastroenteritis eingesetzt. Studien haben sowohl in vivo

als auch in vitro eine Hemmwirkung gegenüber mehreren Pathogenen gezeigt, darunter *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella*, *Clostridium* und *Listeria*. Allerdings ist *E. faecium* kein nicht pathogenes kommensales Bakterium mehr, sondern kann immer häufiger schwere, oft lebensbedrohliche Infektionen auslösen. Der Erwerb von Antibiotikaresistenzen durch Enterokokkenarten ist ein wachsendes klinisches Problem. Derzeit ist etwa die Hälfte aller klinischen Isolate von *E. faecium* resistent gegen das äußerst wichtige Antibiotikum Vancomycin. So überwiegen die Risiken des Gebrauchs von *E. faecium* als Probiotikum zunehmend dessen möglichen Nutzen.

Probiotika: Gesundheitliche Wirkung

Für probiotische Organismen ist nachgewiesen, dass sie bei einer Vielzahl gastrointestinaler und extraintestinaler Erkrankungen auf eine Weise wirken, die über die Modulation der Darmmikroflora und den Erhalt eines normalen bakteriellen Gleichgewichts kommensaler Bakterien im Darm hinausgeht.

Diarrhö

Für vier Formen der Diarrhö ist der Nutzen von Probiotika klar belegt, nämlich für Diarrhö, die durch Antibiotika, *C. difficile*, Rotaviren oder Infektionen bedingt ist. Für durch Antibiotika und *C. difficile* bedingte Diarrhö ist diese schützende oder heilende Wirkung am besten belegt. Eine Metaanalyse von 25 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 2.810 Patienten kam zu dem Schluss, dass Probiotika das relative Risiko einer Antibiotika bedingten Diarrhö signifikant um 57 % senken. Drei Arten von Probiotika erwiesen sich dabei als am günstigsten: *S. bouardii*, *L. rhamnosus* GG sowie Probiotika, die mehrere Arten kombinieren. Eine Metaanalyse von 23 randomisierten, kontrollierten Studien durch die United Kingdom West Midlands Health Technology Assessment Group

ergab, dass Probiotika das relative Risiko einer durch *C. difficile* bedingten Diarrhö signifikant um 46 % senken. Immer wieder zeigte sich, dass *S. boulardii* das Risiko neuer und rezidivierender Fälle von durch *C. difficile* bedingter Diarrhö senkt. Besonders hilfreich ist *S. boulardii* bei Erwachsenen, die mehr als eine Episode dieser Durchfallerkrankung durchgemacht haben. Der durch Rotaviren bedingten Diarrhö, die ein häufiges Problem bei stationär behandelten Kindern ist, lässt sich nachweislich durch *L. rhamnosus*, *L. casei*, *S. thermophilus* und *B. bifidum* vorbeugen. *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. casei* und *S. boulardii* haben sich als wirksam entweder zur Prävention oder Behandlung nosokomialer infektiöser Diarrhö bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern erwiesen.

Vaginale Dysbiose

Von einer Dysbiose spricht man, wenn die normalen mikrobiellen Ökosysteme von Körpergewebe so gestört sind, dass es zu klinischen Symptomen und Erkrankungen kommt. Wie die Mikroflora des Darmtrakts kann auch die gesunde vaginale Mikroflora so gestört werden, dass sich unerwünschte Mikroorganismen vermehren, und zwar insbesondere während und nach einer antibiotischen Behandlung. Da die häufigsten Infektionen des Urogenitaltrakts mit einer gestörten vaginalen Mikroflora einhergehen, ist die Wiederherstellung eines gesunden, resilienten Mikrobioms im Vaginaltrakt ein geeignetes Mittel zur Verringerung des Risikos opportunistischer Infektionen. Traditionell wurden Präparate mit Milchsäure bildenden Bakterien entweder als in Joghurt getränkte Tampons oder Spülungen oder als eingekapselte probiotische Suppositorien eingesetzt und erwiesen sich als klinisch günstig für die Eindämmung des Pathogenwachstums. Später wurde offensichtlich, dass auch oral verabreichte probiotische Organismen in der Lage sein sollten, den Vaginaltrakt zu besiedeln und urogenitale Infektionen zu verhindern, da aus dem Darm stammende Pathogene ebenfalls in der Lage sind, den Vulvovaginalbereich zu infizieren. Diese Hypothese konnte in einigen klinischen Studien bestätigt werden. Es wurde gezeigt, dass die orale Verabreichung von Probiotika wie *L. acidophilus*, *L. fermentum* und *L. rhamnosus* in der Lage sind, eine von *Lactobacillus* dominierte vaginale Mikroflora

wiederherzustellen und die Häufigkeit einer bakteriellen Vaginose und vulvovaginalen Candidiasis zu senken. Probiotika können außerdem die Wirksamkeit konventioneller antimikrobieller Therapien ergänzen. In zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien mit Frauen mit diagnostizierter bakterieller Vaginose führte die ergänzende orale Gabe von *L. rhamnosus* und *L. reuteri* zusätzlich zu den Antibiotika Metronidazol oder Tinidazol zu einer signifikant höheren Heilungsrate als die Behandlung mit den Antibiotika und einem Placebo.

Wirkung gegen Pathogene

Der Einsatz von Probiotika zur Behandlung intestinaler und vaginaler Erkrankungen stützt sich auf die Fähigkeit bestimmter Stämme, das Wachstum von Krankheitserregern einzudämmen. Im Darmtrakt muss jederzeit ein empfindliches Gleichgewicht zwischen nützlichen und schädlichen Organismen aufrechterhalten werden und viele Faktoren können dieses Gleichgewicht zugunsten der Pathogene verschieben. Zu diesen Faktoren gehören der Gebrauch von Antibiotika, Stress, Alter, schlechte Ernährung, übermäßiger Alkoholkonsum und die Belastung durch Umweltkontaminanten.

Frühgeburt, Kaiserschnittentbindung und Flaschenernährung können bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern ebenfalls die Dysbiose der Darmflora begünstigen.

Viele Studien haben bestätigt, dass Probiotika ein günstigeres Gleichgewicht der Darmmikroflora fördern, indem sie Populationen schädlicher Mikroorganismen reduzieren. Das erreichen sie in erster Linie durch die Produktion von für Pathogene toxischen Substanzen wie Milchsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Wasserstoffperoxid und Bakteriozinen. Die Datenlage spricht dafür, dass Bifidobakterien auch in der Lage sind, überschüssiges Eisen aus dem Darm aufzunehmen und so die Pathogene eines wesentlichen Nährstoffs zu berauben, den diese für Wachstum und Virulenz benötigen.

TABELLE 1: Probiotische Wirkung gegen Pathogene

PROBIOTIKUM	BEKÄMPFTE PATHOGENE
Lactobacillus acidophilus	Bacillus cereus, Campylobacter jejuni, Candida albicans, Candida spp., Clostridium difficile, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Helicobacter pylori, Klebsiella pneumoniae, Listeria innocua, Listeria monocytogenes, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Pseudomonas aeruginosa, rotavirus, Salmonella enterica, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Staphylococcus aureus, Vibrio cholerae
L. bulgaricus	C. difficile, E. coli, L. monocytogenes, rotavirus, Salmonella enteritidis, S. typhimurium, S. aureus, Streptococcus mutans
L. casei	C. albicans, C. difficile, E. faecalis, E. coli, H. pylori, L. innocua, L. monocytogenes, P. aeruginosa, rotavirus, S. typhimurium, S. flexneri, S. aureus, Streptococcus pneumoniae, V. cholerae
L. gasseri	C. difficile, Cronobacter sakazakii, E. coli, Gardnerella vaginalis, L. monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, P. gingivalis, Prevotella bivia, P. intermedia, S. typhimurium, S. aureus
L. paracasei	Actinomyces viscosus, B. cereus, C. albicans, Candida glabrata, Candida tropicalis, C. difficile, E. faecalis, E. coli, H. pylori, P. gingivalis, P. intermedia, P. aeruginosa, S. enterica, Salmonella spp., S. aureus, S. mutans, S. pneumoniae, Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguinis
L. plantarum	Aspergillus spp., B. cereus, C. albicans, C. difficile, Clostridium sporogenes, E. faecalis, E. coli, H. pylori, L. innocua, L. monocytogenes, R. gingivalis, P. intermedia, P. aeruginosa, Pseudomonas spp., S. enterica, S. mutans
L. rhamnosus	A. viscosus, B. cereus, C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. difficile, Clostridium perfringens, Enterobacter cloacae, E. faecalis, E. coli, H. pylori, K. pneumoniae, L. monocytogenes, R. gingivalis, P. intermedia, P. aeruginosa, rotavirus, S. enterica, S. typhimurium, S. flexneri, S. aureus, S. mutans, S. salivarius, S. sanguinis
L. salivarius	C. difficile, E. faecalis, Enterococcus faecium, E. coli, H. pylori, L. monocytogenes, N. gonorrhoeae, P. gingivalis, R. intermedia, S. enterica, S. enteritidis, S. aureus, Staphylococcus epidermidis, S. mutans
Bifidobacterium bifidum	Bacteroides vulgatus, Campylobacter spp., C. difficile, C. perfringens, E. faecalis, E. coli, G. vaginalis, H. pylori, Klebsiella ozaenae, L. monocytogenes, P. aeruginosa, rotavirus, Salmonella spp., Shigella dysenteriae, Shigella sonnei, S. aureus, V. cholerae
B. breve	Bacteroides fragilis, B. vulgatus, C. jejuni, Campylobacter spp., C. perfringens, E. faecalis, E. coli, G. vaginalis, Influenza-Virus, K. ozaenae, L. monocytogenes, R. aeruginosa, rotavirus, Salmonella spp., S. sonnei, S. aureus, V. cholerae
B. infantis	B. cereus, B. vulgatus, Campylobacter spp., C. albicans, C. difficile, C. perfringens, E. coli, L. monocytogenes, Proteus vulgaris, rotavirus, Salmonella spp., Salmonella typhi, S. sonnei, S. aureus, V. cholerae, Yersinia enterocolitica
B. longum	B. vulgatus, Campylobacter spp., C. albicans, C. difficile, C. perfringens, Enterobacter sakazakii, E. faecalis, E. coli, G. vaginalis, H. pylori, K. ozaenae, L. monocytogenes, P. gingivalis, P. aeruginosa, S. enterica, Salmonella spp., S. sonnei, S. aureus, S. mutans, V. cholerae
Pediococcus acidilactici	E. faecalis, E. coli, C. perfringens, L. innocua, L. monocytogenes, S. aureus
Streptococcus thermophilus	B. fragilis, C. difficile, C. perfringens, E. coli, H. pylori, L. monocytogenes, Rotavirus, S. enteritidis, S. typhimurium, S. aureus, S. mutans
Saccharomyces boulardii	Hämolytische Aeromonas-Arten, Blastocystis hominis, C. albicans, C. difficile, Entamoeba histolytica, E. coli, Giardia lamblia, H. pylori, S. typhimurium, V. cholerae, Y. enterocolitica

Außerdem konkurrieren probiotische Bakterien mit Pathogenen um Nährstoffe und Lebensraum im Darm und stören die Bildung pathogener Biofilme. Für die meisten Probiotika konnte gezeigt werden, dass sie gegen eine Vielzahl von Pathogenen wirksam sind, darunter Bakterien, Viren und Pilze (siehe Tabelle 1). Klinisch kann sich die Wiederherstellung eines günstigen Gleichgewichts der Darmmikroflora kurzfristig als das Abklingen von Diarrhö und anderen Magen-Darm-Beschwerden bemerkbar machen. Langfristig kann ein wiederhergestelltes gesundes Gleichgewicht das Risiko einer Vielzahl chronischer degenerativer oder immunologisch vermittelter Erkrankungen senken.

Verbesserung der Immunfunktion

Der Darmtrakt ist das primäre Immunorgan des Körpers. Das mit dem Darm verbundene Immunsystem umfasst die größte Lymphgewebemasse im menschlichen Körper, die einen wesentlichen Teil des Gesamtimmunsystems darstellt. Die Darmschleimhaut und das mit dem Darm eng verbundene lymphatische Gewebe sind immunologisch eng mit der gastrointestinalen Mikroflora verknüpft. Zahlreiche Daten bringen probiotische Bakterien mit der Modulation der wirtsvermittelten Immunantwort in Verbindung. Für probiotische Bakterien konnte gezeigt werden, dass sie sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunreaktion stärken, indem sie die Konzentration der zirkulierenden Lymphozyten erhöhen, die Phagozytose und Aktivität natürlicher Killerzellen steigern, die Freisetzung von Immunglobulin A (IgA) und antigenspezifischen Antikörpern stimulieren sowie die Produktion von Interferon-gamma und anderen Zytokinen erhöhen. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass Probiotika die Impfantwort verstärken und die Häufigkeit von Atemwegs- und anderen Infekten deutlich verringern. Am besten dokumentiert sind diese immunstärkenden Eigenschaften für *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *B. bifidum* und *B. breve*. Zwar sind diese Arten mit ziemlicher Sicherheit nicht die einzigen Probiotika mit immunmodulierender Wirkung, jedoch sollten sie unbedingt Teil jedes Therapieplans zur Unterstützung des Immunsystems sein.

Verdauungsförderung

Die Mikrobiota des Dickdarms baut viele Nahrungsbestandteile ab, die der Verdauung im oberen Darmabschnitt entgehen. Die meisten probiotischen Bakterien sind in der Lage, vielfältige Kohlehydrate zu metabolisieren, darunter auch Laktose. Der Verstoffwechslung von Laktose durch Milchsäure bildende Bakterien verdanken es viele Laktoseintolerante, dass sie Joghurt problemlos vertragen, jedoch keine anderen Molke-reiprodukte. Milchsäure produzierende Bakterien vergären Kohlehydrate zu anderen kurz- und mittelkettigen organischen Säuren sowie zu Milchsäure. Manche Arten setzen auch proteolytische und lipolytische Enzyme frei, die die Verdauung von Proteinen und Fetten erleichtern. Menschen mit zu wenig Magensäure, die das proteolytische Enzym Pepsin nicht aktivieren können, und Personen mit Pankreasinsuffizienz profitieren von einer Nahrungsergänzung mit Probiotika.

Von einer verbesserten Proteinverdauung können auch Personen mit Allergien profitieren, da diese die Wahrscheinlichkeit dafür senkt, dass große Proteine die Darmschranke passieren, ins Blut gelangen und dann eine Immunreaktion auslösen. Probiotische Arten wie *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. casei* und *L. rhamnosus* setzen nachweislich Enzyme frei, die Kasein und Gluten (allergene Proteine in Milchprodukten bzw. Weizen) abbauen. Manche Probiotika erzeugen auch Enzyme, die toxische Nahrungsbestandteile wie Oxalsäure abbauen können. Oxalat ist eine organische Säure, die in verschiedenen Nahrungsmitteln enthalten ist und bei übermäßigem Verzehr eine Kalzium-Oxalat-Urolithiasis verschlimmern kann. Unter Laborbedingungen produzieren sowohl *Lactobacillus* als auch *Bifidobacterium* die oxalatabbauenden Enzyme Formyl-CoA-Transferase und Oxalyl-CoA-Decarboxylase.

Produktion kurzkettiger Fettsäuren

Probiotika, insbesondere die Bifidobakterien, sind in der Lage, unverdauliche Kohlehydrate wie Ballaststoffe abzubauen und zu metabolisieren. Die wichtigsten Nebenprodukte dieses Stoffwechsels sind kurzkettige

Fettsäuren wie Laktat, Acetat, Propionat und Butyrat. Diese kurzkettigen Fettsäuren senken den pH-Wert im Darm und schaffen so ein feindliches Milieu für pathogene Bakterien wie E. coli und Salmonella-Arten. Kurzkettige Fettsäuren ernähren auch die Zellen der Dickdarmschleimhaut und decken 60 bis 70 % des Energiebedarfs der Dickdarmzellen, wobei Butyrat die bevorzugte Energiequelle ist. Studien mit Tieren und Menschen haben gezeigt, dass kurzkettige Fettsäuren die Kalzium-, Magnesium- und Kalium-Resorption im Dickdarm direkt stimulieren, die Durchblutung des Dickdarms verstärken, die Sauerstoffversorgung des Gewebes erhöhen sowie den Nährstofftransport verbessern und daher von therapeutischem Nutzen bei verschiedenen Darmerkrankungen sein können.

Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Mineralien

Die Mineralstoffresorption erfordert ein saures Milieu, insbesondere wenn die Mineralstoffe als anorganische Salze vorliegen. In der Regel ist die Magensäure ausreichend für deren Auflösung; falls es jedoch an Magensäure mangelt, dissoziieren Mineralsalze möglicherweise nicht vollständig. Milchsäure produzierende Bakterien fördern die Mineralstoffresorption über die Schaffung eines sauren Mikromilieus im Bereich der Darmschleimhaut und indem sie kurzkettige Fettsäuren bilden, die die für die Resorption erforderlichen Protonen abgeben. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Milchsäure produzierende Bakterien insbesondere in Gegenwart eines probiotischen Wachstumsfaktors wie Inulin die Resorption von Kalzium, Magnesium, Kalium und Zink im Darm steigern.

Vitaminproduktion

Milchsäure produzierende Bakterien erzeugen kleine Mengen bestimmter B-Vitamine wie Folat und Vitamin B12. Bei den meisten Tierarten scheint die mikrobielle Vitamin-K-Synthese im Darm von Bedeutung für die Ernährung zu sein. Bifidobakterien, Streptokokken und Enterokokken produzieren nachweislich Vitamin K.

Cholesterinsenkung

Forschungsarbeiten deuten darauf hin, dass manche Probiotika den Cholesterinspiegel im Blut senken können. In Kulturstudien entfernen L. casei und L. acidophilus Cholesterin effektiv aus dem Kulturmedium. In Tiermodellen zeigen L. acidophilus, B. bifidum, B. breve und S. thermophilus cholesterinsenkende Wirkung. Untersuchungen am Menschen zur Wirkung von Probiotika auf den Cholesterinspiegel haben weniger eindeutige Ergebnisse erbracht, was wahrscheinlich auf unerkannte Störvariablen und methodologische Unterschiede zurückzuführen ist. Dennoch haben mehrere klinische Prüfungen gezeigt, dass eine Nahrungsergänzung durch Probiotika zu signifikanten Reduktionen des Gesamtcholesterinspiegels und/oder des LDL-Cholesterinspiegels führt. In der Wissenschaft wird postuliert, dass Probiotika den Serumcholesterinspiegel über verschiedene Wirkmechanismen senken können, darunter die Assimilation des Cholesterins im Darm, eine vermehrte Dekonjugation und fäkale Eliminierung von aus dem Cholesterin abgeleiteten Gallensäuren und die Produktion kurzkettiger Fettsäuren, die die Cholesterinsynthese in der Leber stören.

Management entzündlicher Darmerkrankungen

Als entzündliche Darmerkrankungen gelten zwei chronische oder rezidivierende Krankheiten unbekannter Ursache: Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Beide weisen Gemeinsamkeiten, aber auch wichtige Unterschiede auf. Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Dickdarms, von der häufig das Rektum am stärksten betroffen ist. Die Dickdarmschleimhaut entzündet sich und bildet Geschwüre. Betroffene haben dann Diarrhö, wobei sich häufig Schleim und Blut im Stuhl finden. Morbus Crohn betrifft meistens den distalen Teil des Dünndarms, das terminale Ileum sowie Teile des Dickdarms, kann aber sämtliche Teile des Verdauungstrakts befallen. Beim Morbus Crohn ist meist die gesamte Darmwand entzündet, bei der Colitis ulcerosa nur die Auskleidung des Darms. Die Pouchitis ist eine Komplikation der chirurgisch behandelten Colitis ulcerosa, bei der der gesamte Dickdarm entfernt und aus dem Ile-

um ein Reservoir geformt und mit dem Anus verbunden wird. Entzündet sich dieses Reservoir, spricht man von einer Pouchitis. Es gibt Daten, die darauf hindeuten, dass entzündliche Darmerkrankungen auf eine anomale Aktivierung des Immunsystems in der Schleimhaut gegenüber der Darmflora zurückzuführen sind, durch die entzündliche Mediatoren freigesetzt werden. Für *L. rhamnosus* (GG) konnte gezeigt werden, dass der Organismus die Integrität der Darmschleimhautbarriere bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen verbessert, indem er die IgA-Immunreaktion im Darm verstärkt. Die Gabe von *B. longum*, Inulin und Oligofruktose verringert entzündliche Zytokine und bremst die Dickdarmentzündung bei Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn. VSL#3 ist eine kommerziell erhältliche Kombination aus *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* und *S. thermophilus*, die sich bei der Vermeidung einer Pouchitis als wirksam erwiesen hat und sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen eine Remission entzündlicher Darmerkrankungen bewirkte. Auch die Gabe von *L. rhamnosus* allein kann das Auftreten einer Pouchitis nachweislich verzögern und *S. boulardii* senkt die Rückfallrate bei Patienten mit Morbus Crohn signifikant. In der Gastroenterologie besteht ein erhebliches Interesse am Einsatz von Probiotika für die Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen.

Linderung von Nahrungsmittelallergien

Nahrungsmittelallergien sind häufige Krankheiten, deren Symptome von leichten Magen-Darm-Beschwerden bis zu schwerer Atemnot und Anaphylaxie reichen. Bereits vor mehr als 20 Jahren wurde festgestellt, dass Probiotika die Symptome einer Nahrungsmittelallergie lindern können. Seither haben einige gut aufgebaute Studien darauf hingewiesen, dass eine Nahrungsergänzung mit bestimmten probiotischen Stämmen allergische Reaktionen wirksam abschwächen kann. Bei Säuglingen und Kleinkindern mit Neurodermitis und Kuhmilchallergie verbesserte eine mit *L. rhamnosus* GG angereicherte Molkeproteinmahlung signifikant die klinischen Symptome und Marker der Darmentzündung. Bei Kindern mit Neurodermitis erwies sich eine Kombination aus *L. rhamno-*

sus und *L. reuteri* als günstig. Eine langfristige Studie bei Kindern mit allergischem Asthma und/oder Schnupfen verglich die Wirkung nicht fermentierter Milch mit der von fermentierter Milch, die *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* und *L. casei* enthielt. Nach einem Jahr traten bei den Kindern, die die probiotisch fermentierte Milch erhalten hatten, signifikant weniger Schnupfenepisoden auf und es war ein Trend hin zu längeren Phasen ohne Asthma und Schnupfen zu beobachten. Probiotika mildern allergische Symptome, indem sie eine Immuntoleranz induzieren und den Kontakt mit Antigenen verringern. Es konnte gezeigt werden, dass Probiotika ein Gleichgewicht zwischen den Zellantworten der T-Helferzellen vom Typ 1 (Th1) und vom Typ 2 (Th2) herstellen und ein gesundes Verhältnis von T-Helferzellen zu regulatorischen T-Zellen fördern. Wie bereits erwähnt können Probiotika außerdem Allergene in der Nahrung enzymatisch abbauen und die Darmbarrierefunktion verbessern, was die Wahrscheinlichkeit verringert, dass Allergene ins Blut gelangen.

Linderung des Reizdarmsyndroms

Das Reizdarmsyndrom ist eine häufige multifaktorielle Magen-Darm-Erkrankung, die durch Blähungen, Diarrhö, Verstopfung und Bauchschmerzen gekennzeichnet ist. Aufgrund der sehr heterogenen Patientengruppen ist diese Erkrankung nicht leicht zu untersuchen, aber klinische Prüfungen mit den Arten *B. infantis* und *L. plantarum* haben gezeigt, dass diese Probiotika Symptome des Reizdarmsyndroms wie Bauchschmerzen, Blähungen und Verdauungsbeschwerden lindern konnten. In einer kleinen Pilotstudie zum Reizdarmsyndrom führte eine Ausschlussdiät mit anschließender Behandlung mit dem Präparat Vital-10® Pulver, das *B. bifidum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. brevis* und *S. thermophilus* enthielt, zu Verbesserung bei Schmerzen, Stuhlhäufigkeit und Bewertung der Lebensqualität. Die Wirksamkeit mehrere Arten enthaltender Präparate bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms wurde durch die Ergebnisse einer doppelblinden, placebokontrollierten Prüfung bestätigt, bei der eine Kombination aus zwei Stämmen von *L. rhamnosus*, *B. breve* und *Propionibacterium freudenreichii* spp. *shermanii* die Symptome Schmerzen, Blähungen und Borborygmus um mehr als 40 % minderte.

Antikarzinogene Wirkung

Es mehren sich die Belege dafür, dass Probiotika im Dickdarm antimutagen und antikarzinogen wirken können. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Probiotika die Bildung von aberranten Krypten (Präkanzerosen) und Tumoren hemmen. Antikarzinogene Wirkungen können probiotische Bakterien über eine Vielzahl von Mechanismen entfalten. Milchsäure produzierende Bakterien erzeugen organische Säuren und senken so den pH-Wert im Darm, was stark mit einer geringeren Inzidenz von Dickdarmkrebs assoziiert ist. Milchsäure produzierende Bakterien können an mutagene Substanzen aus der Nahrung binden und diese abbauen, sodass sich die Belastung des Wirts verringert. Durch die Stimulation der Immunabwehrmechanismen des Wirts können Probiotika eine Tumorsuppression vermitteln. Probiotische Bakterien verbessern die Zytokinproduktion, die T- und B-Zellproliferation, die Antikörperantworten und die Aktivierung von Makrophagen und Lymphozyten. In Tiermodellen mit zuvor implantierten Tumorzellen wurden Belege für die gegen Tumoren gerichtete Wirkung von Milchsäure produzierenden Bakterien gefunden. Auch für die Verfütterung von Kulturen Milchsäure produzierender Bakterien an Mäuse konnte gezeigt werden, dass sie das Wachstum injizierter Tumorzellen hemmen.

Entgiftung

Probiotika spielen eine wesentliche Rolle bei den körpereigenen Entgiftungsprozessen. Sie begrenzen den systemischen und intestinalen Kontakt mit aufgenommenen Toxinen, indem sie die Darmbarrierefunktion verbessern, Toxine im Darm binden und einschließen und die Toxinproduktion pathogener Arten verringern. Studien zeigen immer wieder, dass Probiotika die Durchlässigkeit des Darms, insbesondere bei Personen mit beeinträchtigter Magen-Darm-Funktion, verringern und es der Auskleidung des Darms so ermöglichen, den Übertritt schädlicher Substanzen ins Blut zu verhindern. Probiotika binden auch Toxine im Darmlumen, was deren Resorption weiter einschränkt. In-vitro-Studien zeigen, dass Milchsäure produzierende Bakterien direkt an eine Gruppe von Toxinen binden, die als heterozyklische Amine bezeichnet werden und in gear-

tem Fleisch, Geflügel und Fisch vorkommen. Durch die Bindung wird die Mutagenität dieser Substanzen eingeschränkt und sie werden vermehrt mit dem Stuhl ausgeschieden. Darüber hinaus binden Probiotika schädliche Nahrungsbestandteile wie Schwermetalle und Aflatoxine. Schwermetalle sind eine bedeutende Klasse von Umweltschadstoffen, die zahlreiche Gesundheitsprobleme verursachen. Das Probiotikum *L. rhamnosus* bindet unter physiologisch relevanten Bedingungen nachweislich effizient Kadmium und Blei.

Beide Schwermetalle sind in der Umwelt weit verbreitet und tragen zu einer Reihe von pathologischen Zuständen bei, wie Knochen- und Nierentoxizität, kognitive Defizite und Neuroverhaltensstörungen. Daten deuten auch darauf hin, dass eine von Probiotika dominierte Mikrobiota die Produktion des toxischen Methylquecksilbers durch Darmpathogene reduzieren kann. Aflatoxine sind giftige Stoffwechselprodukte von Pilzen, die natürlicherweise in Lebensmitteln wie Zerealien, Nüssen und Samen vorkommen. Sie sind ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten des Leberzellkarzinoms. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass in eine Zwölffingerdarmschleife injizierte Stämme von *L. rhamnosus* in der Lage waren, bis zu 54 % einer injizierten Dosis Aflatoxin B₁ nach nur einer Minute zu beseitigen. Nach 60-minütiger Inkubation war die Aflatoxin-B₁-Menge um mehr als 90 % reduziert. Besonders hilfreich beim Umgang mit von Darmpathogenen produzierten Toxinen ist die probiotische Art *S. boulardii*. Diese probiotische Hefe produziert ein proteolytisches Enzym, das durch Lyse der A- und B-Toxine von *C. difficile* dessen enterotoxische und zytotoxische Wirkung mindert. Außerdem hemmt *S. boulardii* signifikant die Fähigkeit dieser Toxine, an das Darmepithel zu binden. In einer Studie, in der mit *C. difficile* infizierte Mäuse untersucht wurden, führte eine Vorbehandlung mit *S. boulardii* zu einer 1000-fachen Reduktion des Toxins im Stuhl.

Es konnte auch gezeigt werden, dass *S. boulardii* die Enterotoxizität der Toxine von *E. coli* und *V. cholerae* neutralisiert. Diese Wirkungen sind wahrscheinlich wesentlich dafür verantwortlich, dass *S. boulardii* die antibiotikabedingte und *C. difficile*-bedingte Diarrhö lindern kann.

Nutzen bei Autismus-Spektrum-Störungen

Autismus-Spektrum-Störungen sind neurologische Entwicklungsstörungen, die durch soziale Zurückgezogenheit, wiederholte oder eingeschränkte Verhaltensmuster und Kommunikationsstörungen gekennzeichnet sind. Personen im Autismus-Spektrum weisen häufig eine ganze Palette gastrointestinaler Anomalitäten wie eine dysbiotische Mikrobiota, gastrointestinale Entzündung, anomale Dickdarmmotilität, mangelhafte Enzymproduktion und erhöhte Darmdurchlässigkeit auf. Diese Störungen, die oft durch starken Antibiotika-Einsatz verschlimmert werden, führen zu sehr häufigen Symptomen wie Verstopfung, Diarrhö, Bauchschmerzen, Blähungen, gastroösophagealem Reflux und übel riechenden Stühlen bei Menschen, die von Autismus-Spektrum-Störungen betroffen sind. Viele glauben, dass die bei diesen Störungen beobachtete gastrointestinale Pathologie zur Krankheitsprogression beiträgt. So kann eine Dysbiose beispielsweise zur pathogenen Produktion von Neurotoxinen beitragen, die ins Blut gelangen und die Symptome der Autismus-Spektrum-Störung verstärken. Auch können eine eingeschränkte Verdauungsfähigkeit und gestörte Darmbarrierefunktion die Resorption von Antigenen aus der Nahrung ermöglichen, die zu neurologischen Verhaltensanomalien führen. Die Häufigkeit gastrointestinaler Dysfunktion in dieser Patientengruppe hat dazu geführt, dass viele medizinische Fachkräfte auf Probiotika zurückgreifen, um die gastrointestinalen und neurologischen Verhaltenssymptome autistischer Patienten zu behandeln. Probiotika tragen zur Beseitigung pathogener Mikroben bei, bauen Antigene aus der Nahrung ab, fördern die Entgiftung, reduzieren Entzündungen, verbessern die Darmbarrierefunktion und stellen eine gesunde Darmmikroflora wieder her. Zwar liegen noch keine klinischen Studien dazu vor, doch erste Daten zeigen neuropsychologische Verbesserungen bei Versuchspersonen nach dem Verzehr von Lactobacillus-Präparaten, was darauf schließen lässt, dass Probiotika eine wirksame nahrungsbasierte Intervention bei Patienten mit Autismus-Spektrum-Störungen sein können.

Mundgesundheit

In jüngerer Zeit sind Probiotika als förderlich für die Mundgesundheit erkannt worden. Die Mundhöhle bildet ein Reservoir für Probiotika, insbesondere Laktobazillen und Daten sprechen dafür, dass diese nützlichen Organismen Pathogenen entgegen wirken, die an Karies und Periodontitis beteiligt sind. In Kulturstudien hemmen die Probiotika *L. rhamnosus*, *L. paracasei* und *B. longum* das Wachstum vieler oraler Pathogene wie *Streptococcus mutans*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. aureus*, *Porphyromonas gingivalis* und *Prevotella intermedia*.

Darüber hinaus zeigen klinische Studien mit Kindern und Erwachsenen, dass die Gabe von Probiotika die Häufigkeit von Zahnkaries und Zahnfleischerkrankungen wirksam reduziert. In einer Studie erhielten Personen mit einer periodontitisbedingten Halitose täglich 2 Milliarden koloniebildende Einheiten (kbE) des Probiotikums *Lactobacillus salivarius* in einer sich langsam auflösenden Tablette. Nach vier Wochen war eine deutliche Reduktion sowohl des Mundgeruchs als auch der beim Sondieren des Zahnfleisches hervorgerufenen Blutung zu beobachten. In einer weiteren Studie verringerte die Anwendung einer topischen Auflage aus Kollagen und *L. casei* auf dem Zahnfleisch von Personen mit chronischer Periodontitis die Populationen periodontaler Pathogene signifikant und führte zu einer langfristigen Remission der Erkrankung.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit fast 600 Kindern ergab außerdem, dass der Verzehr von mit *L. rhamnosus* fermentierter Milch nach 7 Monaten im Vergleich zum Verzehr normaler Milch zu einem signifikanten Rückgang der Häufigkeit von Zahnkaries führte. Probiotische Präparate zur Förderung der Mundgesundheit werden am besten in sich langsam auflösenden Tabletten oder in Kautabletten verabreicht, die den Kontakt der Organismen mit den Geweben der Mundhöhle verlängern.

Modulation von Biofilmen

Biofilme sind komplexe Zusammensetzungen von Mikroorganismen, die in einer Matrix aus extrazellulären polymeren Substanzen eingeschlossen sind. Die Mikroorganismen erzeugen den Biofilm selbst, um sich an Oberflächen anzuheften, sich zu schützen und ihren Fortbestand zu sichern. Im Darm treten Bakterien allgemein frei lebend (planktonisch) oder eingebettet in Biofilmgemeinschaften (sessil) auf. Auch in der Mundhöhle leben die meisten Bakterien in Biofilmgemeinschaften, die als Plaque bezeichnet werden. Biofilme sind heterogen aufgebaut und bestehen sowohl aus nützlichen als auch aus schädlichen Mikroorganismen. Unter Idealbedingungen bilden Biofilme eine symbiotische Beziehung zum Wirt und erlauben gleichzeitig die gesundheitsfördernden Wirkungen der nützlichen Organismen, während sie die Aktivität von Pathogenen einschränken. Störungen im Wirtsmilieu können jedoch zu Änderungen der Biofilmgemeinschaften führen, die Wachstum und Virulenz schädlicher Organismen begünstigen und das Erkrankungsrisiko erhöhen. Die Nahrungsergänzung durch Probiotika ist vielleicht das direkteste und wirksamste Mittel zum Erhalt gesunder Biofilmgemeinschaften. Zahlreiche Studien zeigen, dass Probiotika in der Lage sind, entweder die Bildung pathogener Biofilme zu stören oder das Wachstum von Pathogenen in Biofilmen zu behindern. Diese Wirkungen sind für *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *S. boulardii* und *S. thermophilus* gegenüber einer Reihe von Biofilme bildenden Pathogenen wie *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *E. coli*, *G. vaginalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* und *S. mutans* beschrieben worden. Die Modulation von Biofilmen wird immer stärker als ein Hauptweg erkannt, über den Probiotika ihre günstige Wirkung sowohl im Magen-Darm-Trakt als auch in der Mundhöhle entfalten.

Häufige Fragen zu Probiotika

Woher weiß ich, dass ich ein Probiotikum brauche?

Probiotika können dazu dienen, eine gesunde, ausgeglichene Darmmikroflora zu erhalten. Die heutige Ernährung besteht oft aus sehr stark verarbeiteten, sterilisierten Lebensmitteln, denen es an wichtigen Mikroorganismen wie *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. casei* und *L. acidophilus* fehlt. Diese Organismen müssen verzehrt werden, um dauerhaft im Magen-Darm-Trakt vorhanden zu sein. Durch Kaiserschnittentbindung geborene Säuglinge und solche, die nicht gestillt werden, weisen eine gestörte Darmmikroflora auf, die sich kurz- und langfristig ungünstig auf die Gesundheit auswirken kann, weshalb sie möglicherweise von Probiotika profitieren. Durch die Alterung verändert sich auch die Mikroflora und insbesondere die Zahl der Bifidobakterien nimmt ab. Probiotika können die altersbedingten Verschiebungen im Gleichgewicht der Darmmikroflora möglicherweise umkehren. Probiotika können auch parallel zu Antibiotika, Immunsuppressiva und anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die das Gleichgewicht der Mikroflora stören. Zu den gut untersuchten Symptomen, die sich durch Probiotika lindern lassen, zählen die antibiotikabedingte Diarrhö sowie andere Formen der Diarrhö, Vaginitis, Laktoseintoleranz, intestinale und vaginale Dysbiose, Blähungen, Flatulenz und Verstopfung. Es konnte auch gezeigt werden, dass manche Probiotika Nahrungsmittelallergien abmildern und das Immunsystem modulieren. Wenn bei Ihnen solche Symptome bestehen, ist es am besten, sich mit medizinischen Fachleuten zu beraten, die in der Anwendung von Probiotika erfahren sind.

Welche Probiotika sollte ich einnehmen?

Um diese Frage bestmöglich zu beantworten, sollten Sie sich mit medizinischen Fachleuten beraten, die sich mit der Anwendung von Probiotika auskennen und abschätzen können, welche Probiotika Ihnen am ehesten helfen können. Dabei sollten diese sich von klinischen Berichten und in der medizinischen Fachliteratur veröffentlichten Studienergebnissen leiten lassen. So wurde beispielsweise gezeigt, dass *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. longum* und *S. thermophilus* das Risiko einer antibiotikabeding-

ten Diarrhö senken. In mindestens sechs gründlichen klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass *S. boulardii* das Risiko einer antibiotikainduzierten Diarrhö senkt und vor *C. difficile* schützt. Einer durch Rotaviren hervorgerufenen Gastroenteritis bei Kindern lässt sich durch *L. rhamnosus*, *L. casei*, *S. thermophilus* und *B. bifidum* vorbeugen. *L. rhamnosus* kann nachweislich die Symptome von Lebensmittelallergien mildern. Eine Reihe von Laktobazillen wie *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. helveticus* und *L. acidophilus* sowie Bifidobacterium sind wirksam gegen *H. pylori*, einen Organismus, der mit peptischen Ulzera in Verbindung gebracht wird. Personen mit Reizdarmsyndrom (RDS) scheint eine Kombination aus Laktobazillen und Bifidobakterien am besten zu helfen. Wer seine Darmmikroflora günstig beeinflussen möchte, nutzt dazu am besten eine umfassende Kombination aus Lactobacillus- und Bifidobacterium-Arten.

Woher weiß ich, ob das Probiotikum mir geholfen hat?

Wenn Symptome vorliegen, ist deren Abklingen oder Verschwinden das beste Zeichen für die Wirkung der Probiotika. Je nach individuellem Ansprechen auf die Probiotika und die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung kann es Tage oder sogar Wochen dauern, bis sich eine solche Verbesserung bemerkbar macht. Werden Probiotika als allgemeine gesundheitsfördernde Maßnahme angewendet, ohne dass Beschwerden vorliegen, ist deren Nutzen wahrscheinlich nicht offensichtlich.

Haben Probiotika Nebenwirkungen?

In seltenen Fällen bemerken manche Personen eine Verschlechterung ihrer klinischen Beschwerden nach Beginn der Einnahme von Probiotika. Manche schreiben dieses Phänomen einem Absterben der pathogenen Bakterien zu, die dadurch toxische Zellprodukte freisetzen. Der genaue Mechanismus einer solchen vorübergehenden Verschlechterung von Symptomen ist nicht bekannt, aber er kann auftreten. Die anhaltende Einnahme von Probiotika wird aber meistens durch eine Symptomlinderung belohnt. Bei manchen Personen kommt es zu Blähungen, Bauchschmerzen und sogar Diarrhö, die aber in der Regel mit der Zeit verschwinden. In sehr seltenen Fällen waren Probiotika auch die Ursache opportunistischer Infektionen.

Lässt sich mein Ansprechen auf Probiotika mit Tests überprüfen?

Abgesehen von bestimmten Ausnahmen wie dem Vorhandensein von *C.-difficile*-Toxin oder pathogenen Mikroorganismen im Stuhl gibt es keine leicht zugänglichen, zuverlässigen klinischen Laboruntersuchungen, mit denen sich ein Ansprechen auf Probiotika überprüfen lässt. Oft werden aufgrund der Überlegung, dass sich Probiotika im Darm auch im Stuhl zeigen müssten, Stuhlkulturen angefordert. Die meisten Probiotika sind jedoch hinsichtlich ihrer Nährstoffanforderungen wählerisch und lassen sich nicht leicht aus routinemäßigen Stuhlproben kultivieren. Zum Nachweis einer probiotischen Besiedlung des Darms werden aktuell Darmbiopsien und DNA-Amplifikationsverfahren verwendet. Eine negative Stuhlkultur für Probiotika-Arten zeigt nicht an, dass keine Besiedlung erfolgt oder dass die Organismen nicht vorhanden sind oder keinen Nutzen entfalten.

Sollte ich ein Probiotikum kaufen, das Präbiotika enthält?

Präbiotika sind Kohlehydrate, die vom menschlichen Darm nicht verdaut werden können und die selektiv die Aktivität und das Wachstum bestimmter Bakterien im Dickdarm fördern. Die meisten Präbiotika sind verdauungsresistente Ketten von zwei bis neun Zuckermolekülen (Oligosaccharide). Sie finden sich allgemein in Chicorée, Spargel, Artischocken, Zwiebeln, Knoblauch, Porree und Sojabohnen sowie in Kuhmilch und Muttermilch. Präbiotika haben viel Aufmerksamkeit als Mittel zur Vermehrung der Zahl gesunder, nützlicher kommensaler Bakterien im Darm erhalten. Zu den am weitesten verbreiteten Präbiotika gehören Laktulose, Oligofruktose, Galakto-Oligosaccharide, Soja-Oligosaccharide und das aus Chicorée abgeleitete Inulin. Manche Präbiotika wie Laktulose werden synthetisch hergestellt, wohingegen die meisten anderen Oligosaccharide natürliche Bestandteile von Nahrungsmitteln sind.

Nach dem Verzehr passieren Präbiotika den Dünndarm und gelangen in den Dickdarm, wo sie selektiv von nützlichen Milchsäure produzierenden Bakterien verwertet werden. Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass

Bifidobakterien kurzkettige Oligosaccharide bevorzugen und jüngere Studien lassen vermuten, dass Oligofruktose, Soja-Oligosaccharide und Galakto-Oligosaccharide am günstigsten für deren Entwicklung sind. Präbiotika können die Zahl der Bifidobakterien im Dickdarm wesentlich steigern und die Population von pathogenen Bakterien wie Klostridien, Fusobakterien und grampositiven Kokken verringern. Inulin ist ein weitverbreitetes Präbiotikum, das nicht mit den Blähungen und Flatulenzen assoziiert ist, die für andere Präbiotika manchmal beschrieben werden. Inulin ist für Pathogene schwerer zu metabolisieren und dient – anders als manche stark verarbeiteten kurzkettigen Frukt-Oligosaccharide – eher weniger als Nahrungsquelle für pathogene Bakterien. Allgemein sind Probiotika, die mit Präbiotika kombiniert sind und dann als Synbiotika bezeichnet werden, eine gute Wahl.

Wann und wie sollte ich ein Probiotikum anwenden?

Auf diese Frage werden oft widersprüchliche Antworten gegeben. Selbst die Produktkennzeichnungen verschiedener Probiotika-Hersteller können sich direkt widersprechen. Manche empfehlen, Probiotika mit den Mahlzeiten einzunehmen, andere dazwischen. Auch die medizinische Fachwelt ist sich in diesem Punkt nicht einig. Diejenigen, die für die Einnahme von Probiotika mit den Mahlzeiten plädieren, begründen dies damit, dass die Nahrung die Magensäure puffert und so die Mikroorganismen schützt. Diejenigen, die empfehlen, Probiotika ohne Nahrung einzunehmen, raten in der Regel dazu, viel Wasser dazu zu trinken. Das Wasser verdünnt die Magensäure und kann den Mikroorganismen helfen, schnell in den Darm zu gelangen und so den Kontakt mit Magensäure und Gallenflüssigkeit zu minimieren. Nur wenige Untersuchungen stützen einen der beiden Ansätze direkt. Allerdings sind in zahlreichen Studien Probiotika mit den Mahlzeiten verabreicht und wesentliche Wirkungen beschrieben worden. Am vernünftigsten ist es wahrscheinlich, Probiotika mit einer mäßigen Menge von Speisen einzunehmen, die nicht wärmer als Raumtemperatur sein sollten.

Wann sollte ich ein Probiotikum anwenden, wenn ich Antibiotika nehme?

Früher wurde oft davon abgeraten, Probiotika gleichzeitig mit Antibiotika einzunehmen, da man davon ausging, dass die Antibiotika die aufgenommenen Probiotika abtöten würden. Aber dieser Ansatz erlaubt pathogenen Bakterien eine nicht durch nützliche Bakterien begrenzte Vermehrung, die häufig zu antibiotikabedingter Diarrhö und anderen Problemen führt. Probiotika sollten während der antibiotischen Behandlung eingenommen werden, und zwar mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Einnahme des Antibiotikums.

Wie viel sollte ich vom Probiotikum einnehmen?

Die Antwort hängt davon ab, ob das Probiotikum therapeutisch oder einfach zur Bewahrung eines gesunden Gleichgewichts der Darmmikroflora eingesetzt wird. Allgemein ist eine Dosis von 1 Milliarde koloniebildender Einheiten (kbE) erforderlich, um signifikante Mengen lebensfähiger Probiotika bis in den Darm zu bringen. Der Trend geht zu höheren Dosierungen. Das kommerzielle Kombi-Probiotika-Präparat VSL#3 wird in Packungen zu je 450 Milliarden Organismen geliefert und ist problemlos in Dosen von bis zu 3,6 Billionen kbE/Tag bei Patienten mit Colitis ulcerosa eingesetzt worden. In einer klinischen Studie, in der täglich 200 Milliarden Organismen von Klaira Labs® Ther-Biotic® Factor 6 (kommerzielles Gemisch aus sechs probiotischen Arten) an Nierentransplantierte verabreicht wurden, verringerten die Probiotika die Häufigkeit der durch die Immunsuppression bedingten Diarrhö um 73 %. Man beachte, dass die Dosis von 200 Milliarden kbE/Tag auch in dieser immunsupprimierten Population unbedenklich war.

Überstehen probiotische Organismen den Kontakt mit Magensäure und Gallenflüssigkeit?

Verschiedene probiotische Organismen sind unterschiedlich empfindlich gegenüber Magensäure und Gallenflüssigkeit. Keinen Einfluss hat Magensäure auf *S. boulardii*. Milchsäure produzierende Bakterien sind

empfindlicher und gedeihen in übermäßig sauren oder alkalischen Milieus nicht gut. Manche Milchsäure produzierende Bakterien wie *L. rhamnosus* sind empfindlicher als andere. Die Hersteller von Probiotika haben eine Reihe von Methoden entwickelt, um das Überleben der Probiotika bei oraler Verabreichung zu begünstigen. Manche bieten einen magensaftresistenten Überzug aus Zellulose oder häufig auch aus synthetischen plastifizierten Polymeren an. Letztere werden von empfindlichen Personen häufig nicht vertragen.

Ein Hersteller überzieht die probiotischen Mikroorganismen in einem innovativen Prozess mit gemüsebasierten Fettsäuren. Diese Mikroenkapselung schützt die Probiotika nicht nur gegen Magensäure, sondern auch gegen Luft und Feuchtigkeit und erhält sie auch bei Raumtemperatur am Leben. Klaira Labs® nutzt einen hoch gereinigten Extrakt aus Meerespflanzen in einer säurestabilen Technologie. Der Extrakt wird mit den Probiotika vermischt, und wenn dieses Gemisch in Kontakt mit Magensäure kommt, bildet es eine gelartige Matrix um die Mikroorganismen, die diese vor der Magensäure schützt. Bei der Anwendung von Probiotika im Mundrachen, in der Speiseröhre und im Magen ist es angeraten, Probiotika zu wählen, die nicht magensaftresistent gemacht wurden.

Müssen Probiotika dem Darm anhaften, um wirken zu können?

Die Anhaftung an der Darmschleimhaut ist nur eines von vielen Merkmalen, die darüber entscheiden, ob ein Organismus als Probiotikum nützlich sein kann. Diese Anhaftung lässt sich unter Laborbedingungen beobachten. Es gibt Hinweise darauf, dass die normale Darmmikroflora häufig nicht an den Darmepithelzellen anhaftet, sondern in der Regel im Darminhalt suspendiert lebt oder sich in einem Biofilm befindet, der auf der Schleimschicht liegt. Die Anhaftung ist sicherlich nicht nötig, damit ein Probiotikum wirken kann. Es gibt zahlreiche wissenschaftliche und anekdotische Berichte zum therapeutischen Nutzen von Joghurt, obwohl die wichtigsten Bakterien in Joghurtkulturen, *S. thermophilus* und *L. bulgaricus*, transiente Mikroorganismen sind, die nicht an der Schleimhaut anhaften. Die Modulation der Immunfunktion ist ein Nutzen von Probio-

tika, der offensichtlich nicht auf eine Anhaftung an der Schleimhaut oder die Besiedlung des Darms angewiesen ist. Probiotika werden leicht von spezialisierten Lymphknoten in der Dünndarmwand, den Peyer'schen Plaques, aufgenommen, wo sie die Produktion von IgA, Zytokinen und anderen Mediatoren der Immunfunktion stimulieren. Selbst die Verabreichung abgetöteter Probiotika verbessert nachweislich die Immunfunktion.

Eine Schleimhautbesiedlung wurde in vivo nur für wenige probiotische Stämme belegt. Nach oraler Verabreichung ließ sich *L. rhamnosus* GG in Kulturen aus rektalen Biopsien bis zu 12 Tage lang nachweisen. Trotz sofortiger Verarbeitung war die Empfindlichkeit von Stuhlkulturen eher schlecht. In einer Teilgruppe wurde *L. rhamnosus* nur in 20 % der letzten Stuhlkulturen, aber noch in 88 % der rektalen Biopsiekulturen nachgewiesen. In einer zweiten Studie ließen sich Probiotika, die oral an schwerstkranken Patienten unter starker Antibiose verabreicht worden waren, in rektalen Biopsien nachweisen. Eine Gabe von *L. plantarum* reduzierte die Populationen pathogener Enterobacteriaceae und sulfitreduzierender Klostridien. In-vivo-Studien zur Darmbesiedlung durch Probiotika haben zwei wichtige Erkenntnisse hervorgebracht. Die erste Erkenntnis ist, dass routinemäßige Stuhlkulturen zur Beurteilung einer probiotischen Therapie wenig bis gar nicht geeignet sind. Die zweite Erkenntnis ist, dass zur Aufrechterhaltung der Besiedlung und des Nutzens eine anhaltende Aufnahme der Probiotika erforderlich ist.

Schadet die Gefriertrocknung Probiotika?

Die Gefriertrocknung oder Lyophilisierung schadet Probiotika nicht, sofern strenge Vorgaben eingehalten werden. Mit diesem anerkannten Verfahren lässt sich die Lebensfähigkeit der mikrobiellen Probiotika langfristig gewährleisten. Routinemäßige Überlebensstudien prüfen, ob die Probiotika auch nach der Gefriertrocknung noch lebensfähig sind. Nicht gefriergetrocknete Probiotika, beispielsweise in flüssiger Form, sind selbst gekühlt viel kürzer haltbar. Diese kurze Haltbarkeit ist durch die Endprodukte von Gärprozessen bedingt, die für die Mikroorganismen

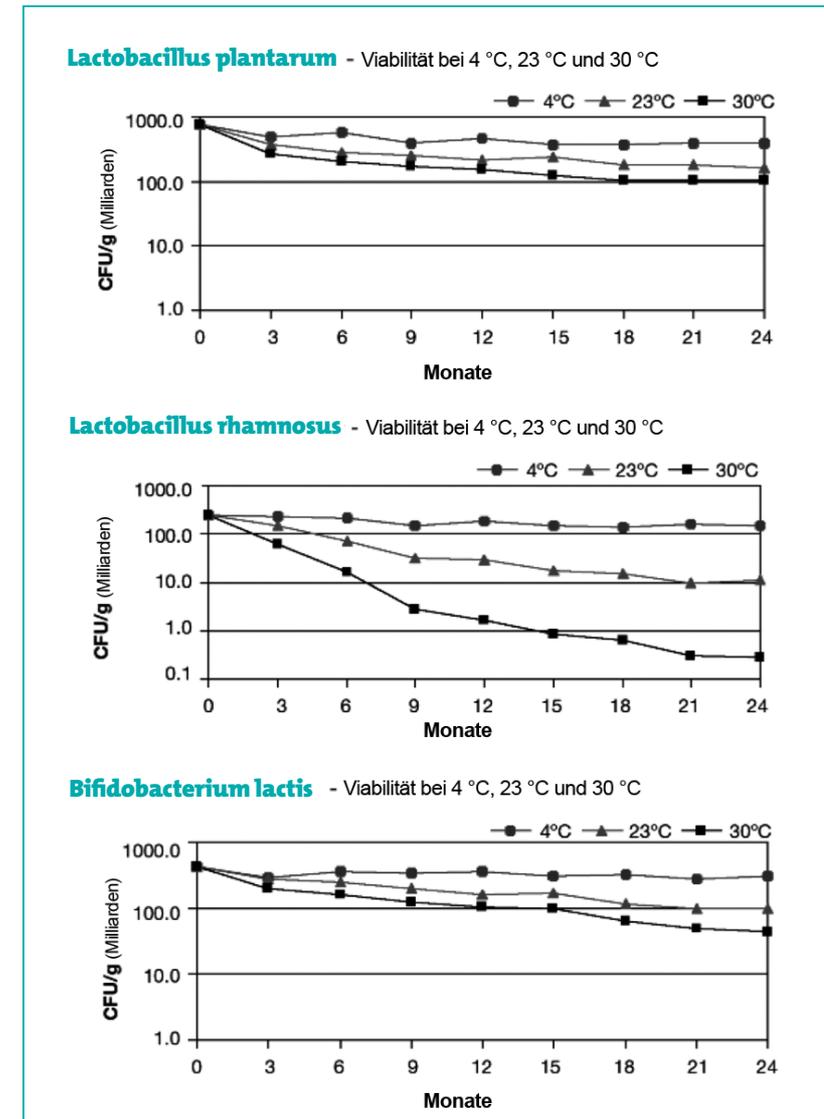
toxisch sind. Ein bekanntes Beispiel ist das Absterben von Hefen bei der Produktion von Bier und Wein. Die Gefriertrocknung unterbindet die Fermentation und verbessert so die Lebensfähigkeit der Mikroorganismen.

Müssen alle Probiotika kühl gelagert werden?

Allgemein sollten Probiotika gekühlt werden, um ihre Lebensfähigkeit möglichst lange zu erhalten. Die einzige Ausnahme sind mit Fettsäuren mikroverkapselte Probiotika, die keine Kühlung benötigen. Im Einzelhandel erhältliche Probiotika sind oft nicht gekühlt, weshalb es nicht überrascht, dass Branchen- und Verbraucherstudien solcher Produkte gezeigt haben, dass 30 bis 50 % davon deutlich weniger lebensfähige Mikroorganismen enthalten, als auf dem Etikett angegeben.

Auch wenn die meisten Probiotika gekühlt gelagert werden sollten, verderben oder sterben sie bei Raumtemperatur nicht gleich ab. Sie können ohne wesentliche Minderungen der Lebensfähigkeit tage- oder sogar wochenlang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Allerdings sollten sie nicht länger höheren Temperaturen ausgesetzt werden. Diagramm 1 zeigt die Lebensfähigkeit ausgewählter Stämme von Probiotika bei 4 °C, 23 °C und 30 °C, woraus ersichtlich ist, dass diese bei niedrigen Temperaturen besser überleben als bei hohen. Bei Raumtemperatur (23 °C) nehmen die Koloniezahlen nach ein bis zwei Monaten ab, was erklärt, warum so viele verschreibungsfreie Probiotika-Produkte aus dem Einzelhandel weniger als die angegebene Menge lebensfähiger Organismen enthalten. Das Diagramm zeigt auch, dass manche Stämme wie *L. rhamnosus* stärker temperaturempfindlich sind als andere. Die Aufbewahrung von Probiotika bei Raumtemperatur oder sogar bei höheren Temperaturen für ein paar Stunden oder sogar Tage führt jedoch nur zu einem geringfügigen Verlust an Organismen. Zwar sollten Probiotika mit Kühlpacks versandt werden, aber es besteht kein Grund zur Sorge, wenn diese zum Lieferzeitpunkt geschmolzen oder nicht mehr kalt sind.

DIAGRAMM 1: Überlebensfähigkeit ausgewählter Probiotika bei verschiedenen Temperaturverhältnissen.



Ist es wichtig, ob ein Probiotikum in einer Glas- oder einer Kunststoffflasche geliefert wird?

Die meisten Probiotika sind anaerobe Organismen, was bedeutet, dass sie ohne Sauerstoff leben. Ein Kontakt mit Luft ist daher nicht erwünscht oder sogar toxisch für sie. Für gefriergetrocknete Probiotika ist Feuchtigkeit potenziell noch schädlicher als Luftkontakt. Es gibt das Argument, dass Probiotika in Glasflaschen verpackt werden sollten, um den Kontakt mit Luft und Feuchtigkeit zu minimieren. Allerdings ist der Unterschied in der Durchlässigkeit zwischen Glas und hoch dichtem Polyethylen (HDPE), einem häufig für Flaschen verwendeten Kunststoff, vernachlässigbar. Außerdem gelangen nach dem Öffnen in jedem Fall Luft und Feuchtigkeit in die Flasche, wodurch die relativen Unterschiede in der Durchlässigkeit zwischen Glas und HDPE irrelevant werden. Unabhängig vom Material kann die Zugabe von Trocknungsmitteln zu Behältern mit Probiotika den Feuchtigkeitsgehalt darin minimieren. Die Verpackung von Probiotika in Glas- und HDPE-Behältern ist gleichermaßen akzeptabel.

Ist es günstig, wenn der Kulturüberstand mit dem Probiotikum kombiniert wird?

Der Kulturüberstand ist das transformierte Kulturmedium, das bei der Vermehrung von Bakterien entsteht und in das die Bakterien eine Vielzahl von Substanzen abgegeben haben. Milch ist beispielsweise ein Kulturmedium, Joghurt ist ein Kulturüberstand. Mindestens ein Unternehmen gibt an, dass die Vermengung des Kulturüberstands mit den Bakterien zu weiteren gesundheitsfördernden Eigenschaften beiträgt. Dieser Zusatznutzen ist zwar denkbar, aber nicht gut durch Daten belegt. Die Beibehaltung des Kulturüberstands während der Produktion könnte dagegen das Überleben der Probiotika beeinträchtigen, wenn die Nebenprodukte der Fermentation für diese toxisch sind. Der hypothetische Nutzen des Einschlusses des Kulturüberstands scheint der negativen Auswirkung auf die Lebensfähigkeit der Probiotika unterlegen zu sein.

Darf man Probiotika bei Säuglingen und Kleinkindern anwenden?

Probiotika sind problemlos und mit nützlicher Wirkung bei Säuglingen und Kleinkindern eingesetzt worden. Die traditionelle Lehrmeinung ist, dass der Darm Neugeborener steril ist und keine Mikroorganismen beherbergt. Seine Besiedelung beginnt also mit der Geburt. Während der ersten Lebenswoche ringen dabei Streptococcus, Clostridium, Bifidobacterium und Lactobacillus um die Vorherrschaft. Am Ende der ersten Woche haben sich üblicherweise Bifidobakterien als dominante Gattung durchgesetzt. Gestillte Säuglinge weisen in der Regel viel höhere Zahlen von Bifidobakterien im Darm auf als nicht gestillte, die höhere Konzentrationen von E. coli und anderen pathogenen koliformen Bakterien haben. Zum Teil ist dies auf das Vorhandensein bifidogener Substanzen in der Muttermilch zurückzuführen.

Auch wenn der Darm der Neugeborenen rasch besiedelt wird, ist er noch nicht voll entwickelt. So können Säuglinge die als D(-) bezeichnete isomere Form der Milchsäure nicht verstoffwechseln. Theoretisch könnte daher ein Kontakt mit D(-)-Milchsäure zu einer D(-)-Milchsäure-Azidose führen, die einen bedrohlichen Zustand darstellt. Zwar liegen keine Berichte über eine D(-)-Milchsäure-Azidose bei Säuglingen aufgrund von Probiotika vor und D(-)-Milchsäure produzierende Probiotika wie L. acidophilus und L. plantarum sind ohne Probleme bei Säuglingen angewendet worden, dennoch sollten für Säuglinge vorgesehene Probiotika nur Arten enthalten, die primär oder ausschließlich das L(+)-Isomer der Milchsäure produzieren.

Der Nutzen und die Unbedenklichkeit von Probiotika bei Säuglingen wurden in klinischen Studien belegt. In einer kontrollierten Studie erhielten Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 3 bis 24 Monaten über 7 Monate hinweg täglich durchschnittlich je 41 Millionen kbE oder 3,7 Millionen kbE B. lactis und S. thermophilus pro Kilogramm in einer normalen milchbasierten Nahrung. Die Probiotika wurden gut vertragen. Die damit behandelten Säuglinge und Kleinkinder zeigten ein angemessenes Wachstum,

hatten weniger Koliken oder Darmreizungen und brauchten weniger häufig Antibiotika. In einer weiteren Studie senkten 190 Millionen kbE *B. bifidum* und 14 Millionen kbE *S. thermophilus* pro Gramm Nahrung die Häufigkeit akuter Diarrhö und der Ausscheidung von Rotaviren während Krankenhausaufenthalten. Mindestens drei Studien haben gezeigt, dass eine frühzeitige Gabe von Milchsäure produzierenden Bakterien wie *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. breve*, *B. infantis* und *S. thermophilus* die Häufigkeit und Schwere einer nekrotisierenden Enterokolitis bei Säuglingen mit normalem und niedrigem Geburtsgewicht signifikant reduziert. Darüber hinaus haben mehrere klinische Studien gezeigt, dass eine Nahrungsergänzung durch Probiotika bei Säuglingen und Kleinkindern hoch wirksam zur Vorbeugung oder Behandlung allergischer Ekzeme ist.

Schlussfolgerung

Probiotika werden seit Jahrtausenden, nämlich seit dem ersten Verzehr fermentierter Milchprodukte, vom Menschen genutzt. Probiotika können für die normale Verdauungsfunktion sowie die endokrine und immunologische Funktion des Darms unerlässlich sein. Sie hemmen pathogene Mikroorganismen und sind therapeutisch zur Behandlung einer Vielzahl gastrointestinaler und sogar systemischer Störungen eingesetzt worden. Probiotika besiedeln den Darm nur vorübergehend und müssen, sofern sie nicht der Behandlung einer akuten Erkrankung dienen, regelmäßig verzehrt werden, um ihren Nutzen aufrechtzuerhalten. Die Auswahl geeigneter Probiotika, die einzeln oder in Kombination angewendet werden können, erfolgt am besten in der Beratung durch erfahrene medizinische Fachleute.

Probiotika: Außergewöhnlich sicher in der Anwendung

Hintergrund

Menschen verzehrten mikrobiell fermentierte Nahrung bereits vor Beginn der Geschichtsschreibung und tun dies auch heute noch ohne Probleme. Lebende Bakterien- oder Hefekulturen werden seit langem zur Herstellung von Lebensmitteln wie Joghurt, Kefir, Sauerkraut, Kimchi und Miso eingesetzt. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts beobachteten Wissenschaftler, dass der Verzehr fermentierter Nahrungsmittel sich günstig auf die Gesundheit auswirkte, und entwickelten das Konzept der Probiotika: lebende Mikroorganismen, die bei regelmäßigem Verzehr einen gesundheitlichen Nutzen haben. Seit der Einführung dieses Konzepts sind zahlreiche Arbeiten zum Nachweis der gesundheitsfördernden Wirkung von Probiotika erschienen, die von der Verbesserung des gastrointestinalen Wohlbefindens bis zu einer Stärkung der systemischen Immunfunktion reichen. Heute sind gut untersuchte Probiotika wie Organismen der Gattungen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* und *Saccharomyces* als funktionelle Inhaltsstoffe von Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln weit verbreitet und haben ein ausgezeichnetes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil.

Forschung und Sicherheit

Epidemiologische und klinische Daten

Studien haben gezeigt, dass Probiotika nicht nur gesundheitsförderlich, sondern auch außergewöhnlich sicher in der Anwendung sind. In Toxizitätsstudien an Tieren konnten keine unerwünschten Ereignisse als Folge der Anwendung von Probiotika nachgewiesen werden, und die Ergebnisse der Forschung am Menschen fallen ähnlich aus. Die größte Befürchtung beim Verzehr lebender Mikroorganismen ist die Entstehung einer

Sepsis, aber Bakteriämien aufgrund von Lactobacillus- oder Bifidobacterium-Organismen sind extrem selten. Epidemiologische und klinische Forschungsarbeiten sprechen dafür, dass der Gebrauch von Probiotika nicht zu einem häufigeren Auftreten opportunistischer Infektionen führt. Eine zwischen 1989 und 1992 in Finnland durchgeführte bevölkerungsbasierte Studie stellte fest, dass in Fällen von Bakteriämie nur 8 von 3.317 (0,2 %) Blutkulturen Laktobazillen als verursachende Organismen enthielten. Sequenzanalysen des 16S-rRNA-Gens ergaben, dass die nachgewiesenen Laktobazillen nicht der kurz zuvor eingeführten probiotischen Art Lactobacillus rhamnosus ähnelten, was darauf schließen lässt, dass endogene Darmbakterien die Quelle für die Bakteriämie waren. Eine wesentlich größere Nachfolgestudie konnte für die Jahre von 1995 bis 2000 in Finnland trotz des dort rasch ansteigenden Gebrauchs von L. rhamnosus keinen Anstieg der lactobacillus-assoziierten Infektionen beobachten. Das Hintergrundniveau der Lactobacillus-Bakteriämien blieb stabil und lag weiterhin bei etwa 0,2 % der positiven Blutkulturen.

In drei veröffentlichten Sicherheitsstudien ergaben sich keine Belege für Infektionen infolge der Einnahme von Probiotika. In einer dieser Studien wurde entweder Lactobacillus reuteri oder ein Placebo an 39 Personen mit einer HIV-Infektion verabreicht. Nach drei Wochen wurden als einzige Nebenwirkungen gastrointestinale Beschwerden wie Blähungen und Übelkeit angegeben, die in etwa gleich häufig in der Probiotikum- und der Kontrollgruppe auftraten. In zwei weiteren Sicherheitsstudien wurden Bifidobacterium- und Lactobacillus-Probiotika an Säuglinge mit extrem geringem Geburtsgewicht und an stationär behandelte Kinder verabreicht. Nur bei 2 der 94 im Rahmen dieser Studien Behandelten kam es zu leichten gastrointestinalen Störungen, die sich auf die Maisstärke in den Probiotikapräparaten zurückführen ließen, nicht auf die probiotischen Organismen selbst.

Eine große Übersichtsarbeit untersuchte 1999 die Daten aus 143 klinischen Studien, in denen Probiotika an insgesamt 7.526 Personen verabreicht wurden. Unter den Behandelten waren alle Altersgruppen von frühgeborenen Säuglingen bis hin zu älteren Erwachsenen vertreten,

sowie gesunde und chronisch erkrankte Personen. In keiner der Studien, die sich insgesamt über vier Jahrzehnte erstreckten, wurde auch nur ein einziges unerwünschtes Ereignis gemeldet. In einer 2010 veröffentlichten Übersichtsarbeit wurden die Ergebnisse einer anderen Reihe klinischer Prüfungen untersucht, in denen Probiotika an Personen mit Gesundheitsbeeinträchtigungen verabreicht wurden, die eine enterale oder parenterale Ernährung erhielten. Von den 53 betrachteten Studien berichtete keine über eine Zunahme der infektiösen Komplikationen. Nur 2 Studien meldeten ein höheres Niveau nicht infektiöser Ereignisse nach dem Einsatz von Probiotika. Die Ergebnisse dieser beiden Studien muss man näher betrachten: In der ersten Studie, in der Personen mit akuter Pankreatitis behandelt wurden, führte ein Randomisierungsfehler dazu, dass mehr Personen mit schwererer Erkrankung Probiotika erhielten. Die Studiendaten zeigen, dass in der Probiotikagruppe 9 Personen vor der Randomisierung bereits ein Organversagen erlebt hatten, wohin gegen das nur bei 5 Personen in der Kontrollgruppe der Fall war. Auch war es bei 5 Personen in der Probiotikagruppe bereits vor der Randomisierung zu einem Multiorganversagen gekommen, in der Kontrollgruppe dagegen nur bei 1 Person. In einer Zwischenanalyse stellte eine unabhängige Sicherheitskommission fest, dass dieser Randomisierungsfehler die Mortalitätsdaten verzerrt hatte, sodass scheinbar mehr Personen in der Probiotikagruppe verstorben waren, aber die Studie wurde dennoch fortgesetzt. Die Autoren schreiben, dass eine logistische Regression durchgeführt wurde, um den Randomisierungsfehler rechnerisch zu korrigieren, aber sie geben die entsprechenden Daten in der Veröffentlichung nicht an.

Studien haben gezeigt, dass Probiotika nicht nur gesundheitsförderlich, sondern auch außergewöhnlich sicher in der Anwendung sind.

In der zweiten Studie wurden Lebertransplantierte untersucht, die 14 Tage lang entweder Probiotika und Ballaststoffe (Interventionsarm) oder nur Ballaststoffe (Kontrollarm) erhielten. Am Ende des Studienzeitraums war es in der Probiotikagruppe zu einer deutlichen und signifi-

kanten Abnahme der Häufigkeit postoperativer Infektionen gekommen. Obwohl mehr Personen in der Probiotikagruppe nicht infektiöse Komplikationen wie Gallengangstenosen meldeten, stellen die Autoren nicht klar, ob die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse in dieser Gruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. Angesichts der methodologischen Fehler der ersten Studie und der uneindeutigen Angaben der zweiten Studie ist es wahrscheinlich, dass die beobachteten Zunahmen unerwünschter Ereignisse zufällige Anomalien waren. Schließt man diese Studien als Ausreißer aus, zeigen die zusammengefassten Ergebnisse der Meta-Analysen von 1999 und 2010, dass die Verabreichung von Probiotika in insgesamt 194 klinischen Prüfungen nicht zu unerwünschten Ereignissen führte.

Diese außerordentliche Produktsicherheit wird auch durch einen Bericht gestützt, den die Agency for Healthcare Research und Quality (AHRQ, Abteilung für Forschung und Qualität im Gesundheitswesen der US-Gesundheitsbehörde Department of Health and Human Services) 2011 veröffentlichte. In dem umfassenden Bericht werden Daten aus mehr als 600 veröffentlichten Artikeln zu Probiotika aus einem Dutzend medizinischer und gesundheitsbezogener Datenbanken ausgewertet. Von den ursprünglich in diese Übersichtsarbeit aufgenommenen Artikeln schlossen die Forscher 235 aus, da sie nur allgemeine Aussagen zur Sicherheit enthielten wie „die Intervention wurde gut vertragen“. Bei den verbleibenden Arbeiten handelte es sich um kontrollierte, randomisierte, klinische Prüfungen, die bestimmte Sicherheitsparameter untersuchten und Angaben zu spezifischen unerwünschten Ereignissen machten. In allen diesen Prüfungen zusammen gab es laut Bericht keine Belege für eine Zunahme unerwünschter Ereignisse in den Probiotikagruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen, und zwar weder hinsichtlich der Zahl der Teilnehmenden mit unerwünschten Ereignissen (121 klinische Prüfungen) noch hinsichtlich der in den Behandlungsgruppen gemeldeten Zahlen von unerwünschten Ereignissen (208 klinische Prüfungen). Weiterhin gibt der Bericht für die untersuchten klinischen Prüfungen an, dass

„... es keine Hinweise darauf gab, dass es bei den Teilnehmenden, die probiotische Organismen verwendeten, zu statistisch signifikant mehr gastrointestinalen ... Infektionen ... oder anderen unerwünschten Ereignissen kam ... als bei den Teilnehmenden in den Kontrollgruppen.“

Eine weitere wichtige Beobachtung:

„Über alle Studien hinweg gab es keine Hinweise darauf, dass es bei ernsthaft Erkrankten und Teilnehmenden mit hohem Risiko mit größerer Wahrscheinlichkeit zu unerwünschten Ereignissen kam, als bei Teilnehmenden in den Kontrollgruppen mit vergleichbarem Gesundheitszustand ...“

Die Ergebnisse des AHRQ-Berichts bestätigen die Ergebnisse der epidemiologischen Untersuchungen aus Finnland, der drei veröffentlichten Sicherheitsstudien und der Metaanalysen von 1999 und 2010. Zusammengekommen stellen diese wissenschaftlichen Dokumente eine äußerst umfangreiche, fast unwiderlegbare Beweislage zugunsten der Unbedenklichkeit der Anwendung von Probiotika in der klinischen Umgebung zur Gesundheitsförderung oder Krankheitsbehandlung dar.

Fallberichte

Trotz des ausgezeichneten Sicherheitsprofils in epidemiologischen und klinischen Studien finden sich in der medizinischen Literatur mehrere Fallberichte zu unerwünschten Ereignissen nach der Verabreichung von Probiotika. Die meisten dieser Ereignisse standen im Zusammenhang mit der Anwendung des pilzlichen Probiotikums *Saccharomyces boulardii* bei schwer erkrankten Personen mit zentralen oder peripheren Venenkathetern. Das wichtigste gemeldete unerwünschte Ereignis war eine Fungämie. Verweilkatheter sind bekannte Risikofaktoren für Infektionen, da deren Besiedlung durch indigene Mikrobiota oder Umweltkontaminanten dazu führen kann, dass Mikroorganismen (und zwar sowohl pathogene als auch probiotische) in den Blutkreislauf gelangen. Obwohl *S. boulardii* seit mehr als 60 Jahren über ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und eine bemerkenswerte belegte Wirksamkeit für die Behand-

lung verschiedener Formen der Diarrhö verfügt, lassen Beobachtungen aus den Fallberichten vermuten, dass dieses spezielle Probiotikum nicht an Personen verabreicht werden sollte, bei denen zentrale oder periphere Venenkatheter oder andere Gefäßzugänge liegen. Einige wenige Fallberichte bringen auch das Probiotikum *L. rhamnosus* GG mit bakteriämischen Komplikationen bei Personen mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen in Verbindung. Auch hier waren in den meisten Fällen zentrale Venenkatheter vorhanden, die wahrscheinlich zur Ausbreitung der Infektion beitrugen. Zwar ist eine Bakteriämie eine extrem seltene Komplikation des Probiotikagebrauchs, aber medizinische Fachkräfte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie *L. rhamnosus* an Personen verabreichen, die einen zentralen oder peripheren Venenkatheter benötigen.

Sicherheit während der Schwangerschaft, Stillzeit und in der frühen Kindheit

Schwangerschaft

Medikamentöse Behandlungen jeglicher Art können in der Schwangerschaft aufgrund der möglichen Schädigung des sich entwickelnden Fötus problematisch sein. Auch wenn Nahrungsergänzungsmittel wie Probiotika allgemein viel unbedenklicher sind als Medikamente, sollten deren schwangerschaftsbezogene Sicherheitsdaten untersucht werden. Probiotika können Schwangeren vaginal oder oral verabreicht werden. Eine Cochrane-Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2007 kam zu dem Schluss, dass die vaginale Anwendung probiotisch fermentierten Joghurts während der Schwangerschaft die Inzidenz genitaler Infektionen um 80 Prozent verringert. Infektionen im Genitalbereich sind eine Hauptursache für Frühgeburten, die für über 70 % der neonatalen und postnatalen Morbidität und Mortalität verantwortlich sind. Eine neuere Studie fand heraus, dass Schwangere, die täglich etwa 85 Gramm eines probiotikahaltigen Joghurts verzehren, ein signifikant geringeres Risiko sponta-

ner Frühgeburten haben. Diese Daten sind zwar nur vorläufig, deuten aber darauf hin, dass die vaginale und orale Verabreichung von Probiotika in der Schwangerschaft nicht nur unbedenklich ist, sondern eine therapeutische Strategie zur Vermeidung von vorzeitigen Wehen und Frühgeburten darstellen kann.

Auch andere Gesundheitsnutzen für Schwangere durch Probiotika sind bereits beschrieben worden. Eine im Jahr 2008 im *British Journal of Nutrition* veröffentlichte Studie kam zu dem Schluss, dass der Beginn einer probiotischen Nahrungsergänzung und Ernährungsberatung im ersten Schwangerschaftsdrittel zu einer wesentlich besseren Einstellung des mütterlichen Blutzuckerspiegels führt als die Ernährungsberatung allein. Eine Studie aus der Zeitschrift *Pediatrics* gab an, dass der Gebrauch von Probiotika während der Schwangerschaft in Kombination mit der Verabreichung von sowohl Probiotika als auch Präbiotika an Säuglinge und Kleinkinder die Inzidenz von Atemwegsinfekten in den ersten beiden Lebensjahren signifikant reduziert. Eine wegweisende klinische Studie untersuchte 2001 die Auswirkungen der Gabe des Probiotikums *L. rhamnosus* sowohl an Schwangere mit einer familiären Vorbelastung für Neurodermitis als auch an deren Säuglinge nach der Geburt.

... der Beginn einer probiotischen Nahrungsergänzung und Ernährungsberatung im ersten Schwangerschaftsdrittel führt zu einer wesentlich besseren Einstellung des mütterlichen Blutzuckerspiegels als die Ernährungsberatung allein.

Nach zwei Jahren war eine Neurodermitis bei Kindern, die das Probiotikum erhalten hatten, nur halb so oft aufgetreten wie bei Kindern, die ein Placebo bekommen hatten. Nachbeobachtungen zu dieser Studie zeigten eine bemerkenswerte Dauerhaftigkeit dieses probiotischen Effekts. Nach vier Jahren war es bei 14 der 53 Kinder in der *L.*-*rhamnosus*-Gruppe zu einer Neurodermatitis gekommen, in der Placebogruppe waren es 25 von 54 Kindern (relatives Risiko 0,57). Nach sieben Jahren war das kumulative Risiko für eine Neurodermitiserkrankung in der *L.*-*rhamno-*

sus-Gruppe immer noch signifikant niedriger als in der Placebogruppe (relatives Risiko 0,64). Wissenschaftler gehen davon aus, dass sich die in dieser und anderen Studien beobachteten günstigen Wirkungen auf die Fähigkeit von Probiotika zurückführen lassen, die Immunfunktion zu regulieren, pathogenen Mikroorganismen entgegenzuwirken, die Darmbarrierefunktion zu stärken und Entzündungsprozesse zu modulieren.

Stillzeit

Auch bei Säuglingen mit Neurodermitis, deren Mütter in der Stillzeit mit der Einnahme von Probiotika beginnen, ist ein klinischer Nutzen feststellbar. Die Einnahme von Probiotika während der Stillzeit fördert möglicherweise die Produktion und Ausscheidung von immunprotektiven Wirkstoffen wie Immunglobulin A (IgA) in den Milchdrüsen, wodurch eine stärkere Immunkompetenz an Säuglinge übertragen werden kann. Eine finnische Studie untersuchte 1997 die Auswirkung der Verabreichung von täglich 40 Milliarden kbE *L. rhamnosus* an stillende Mütter von Säuglingen mit Neurodermitis. Nach einem Monat zeigte sich eine signifikante Abnahme der Entzündungssymptomatik bei den Säuglingen, deren Mütter das Probiotikum *Lactobacillus* erhalten hatten. Eine neuere Studie dokumentierte signifikante Rückgänge der gastrointestinalen Störungen und des Medikamenteneinsatzes bei gesunden gestillten Säuglingen nach der Verabreichung von *Lactobacillus casei* an die stillenden Mütter. In keiner der veröffentlichten Studien zur Verabreichung von Probiotika an stillende Mütter sind unerwünschte Ereignisse bei Mutter oder Kind gemeldet worden.

Säuglings- und Kleinkindzeit

Die direkte Verabreichung von Probiotika an Säuglinge, einschließlich Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht oder sehr niedrigem Geburtsgewicht, scheint nicht nur unbedenklich, sondern sogar sehr förderlich zu sein. Probiotika begünstigen die Besiedlung des kindlichen Darms mit nützlichen Organismen, hemmen Wachstum und Aktivität von Pathogenen, verbessern Funktion und Integrität der Darmschleim-

hautbarriere und modulieren Immunreaktionen auf positive Weise. Eine neuere Studie zeigte, dass die ergänzende Gabe von Probiotika an Säuglinge mit niedrigem Geburtsgewicht signifikant Unverträglichkeiten bei der Nahrungsaufnahme reduziert und die Gewichtszunahme verbessert. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass Probiotika das Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis wirksam senken, die eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Säuglingen mit niedrigem und sehr niedrigem Geburtsgewicht ist. Eine Metaanalyse von 7 randomisierten, kontrollierten, klinischen Prüfungen kam 2007 zu dem Schluss, dass eine frühzeitige Intervention mit Probiotika bei Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht die Häufigkeit der nekrotisierenden Enterokolitis und die Gesamtsterblichkeit signifikant verringert. Eine Aktualisierung dieser Metaanalyse bestätigte und erweiterte 2010 diese Ergebnisse. In dieser Übersichtsarbeit wurden Daten aus 11 klinischen Studien untersucht, die zwischen 1997 und 2009 mit mehr als 2.000 Säuglingen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht durchgeführt worden waren.

Die direkte Verabreichung von Probiotika an Säuglinge, einschließlich Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht oder sehr niedrigem Geburtsgewicht, scheint nicht nur unbedenklich, sondern sogar sehr förderlich zu sein.

Unter Verwendung eines Modells mit fixen Effekten zeigte die Metaanalyse eine Verringerung der Häufigkeit einer nekrotisierenden Enterokolitis nach einer klinischen Intervention mit Probiotika um 65 %. Eine striktere Sequenzanalyse der Prüfungen ergab eine Reduktion um mindestens 30 %. Wichtig hierbei ist auch, dass die Probiotika von allen Säuglingen in den Studien gut vertragen und keine unerwünschten Ereignisse gemeldet wurden.

Resistenz gegenüber antimikrobiellen Substanzen

Das Auftreten von Resistenzen gegenüber antimikrobiellen Substanzen bei pathogenen Organismen ist zu einer wesentlichen Hürde für erfolgreiche antimikrobielle Behandlungen geworden. Diese Resistenzen sind

ein immer weiter um sich greifendes globales Phänomen, das inzwischen die wirksame Behandlung vieler schwerer und weit verbreiteter Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Malaria, HIV, nosokomialen Infektionen, Shigellose und Gonorrhö gefährdet. Der übermäßige oder nicht fachgerechte Gebrauch von Antibiotika und antimikrobiellen Wirkstoffen ist eine Hauptursache für die Entstehung von Resistenzen bei Pathogenen. Außerdem können Mikroorganismen genetisches Material untereinander austauschen, was die Übertragung der Resistenzen von einer Art auf eine andere erleichtert. Da gezeigt werden konnte, dass auch im Magen-Darm-Trakt angesiedelte Mikroorganismen genetisches Material übertragen, sind Bedenken hinsichtlich einer möglichen Ausbildung von Antibiotikaresistenzen bei probiotischen Organismen geäußert worden, die anschließend auf pathogene Mikroben übertragen werden könnten.

Zwar ist die Fähigkeit probiotischer Arten, solche Resistenzen zu erwerben, bisher kaum untersucht worden, jedoch ist bekannt, dass Mikroorganismen der probiotischen Gattungen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* und *Enterococcus* natürlicherweise eine starke Resistenz gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen besitzen. Die inhärente Resistenz bei probiotischen Organismen ist sehr variabel und artabhängig, aber abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen (insbesondere bei den Enterokokken) zeigen Probiotika keine mehrfachen Arzneimittelresistenzen. Einige Tierversuche und In-vitro-Studien deuten auch darauf hin, dass probiotische Organismen in ihrer natürlichen Umgebung (wie dem Magen-Darm-Trakt) Resistenzen entwickeln können, wenn sie regelmäßig mit Antibiotika in Kontakt kommen. Solche erworbenen Resistenzen bei Probiotika scheinen jedoch instabil zu sein und nicht erhalten zu bleiben, wenn der Kontakt mit den Antibiotika endet. Allerdings bedeutet weder eine inhärente noch eine vorübergehende erworbene Resistenz bei Probiotika, dass sie diese Resistenzen auch über Plasmide oder andere mobile genetische Elemente auf pathogene Mikroben übertragen könnten. Bisher deuten nur sehr wenige Daten darauf hin, dass manche Probiotika-Stämme Resistenzgene auf pathogene Mikroben übertragen können. Nur eine Studie beobachtete für einen bestimmten Stamm von *L. reuteri* (DSM 20016), der in gnoto-

biotische (keimfrei aufgezogene) Mäuse implantiert worden war, dass er ein mit Resistenzen gegen antimikrobielle Substanzen assoziiertes Plasmid namens pAM beta 1 an das Pathogen *Enterococcus faecalis* übertragen kann. Eine weitere Studie zeigte, dass *Lactococcus lactis* ebenfalls das Plasmid pAM beta 1 im Magen-Darm-Trakt der Maus auf *E. faecalis* übertragen kann. Im Gegensatz dazu konnte festgestellt werden, dass *L. rhamnosus* nicht in der Lage ist, seine inhärente Vancomycinresistenz auf Enterokokkenarten zu übertragen und auch keine Resistenzen von Enterokokken übernimmt.

Solche präklinischen Daten sind zwar von wissenschaftlichem Interesse, müssen aber vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass die seit mehr als einem Jahrhundert gesammelten Beobachtungsdaten, die epidemiologischen Studien und die klinischen Belege dafür sprechen, dass Probiotika die Virulenz und Infektiosität von Pathogenen eher mindern als steigern. Probiotika konkurrieren mit Pathogenen um Nährstoffe und Lebensraum, produzieren Bakteriozine und andere für Pathogene toxische Substanzen, belegen die für das Pathogenwachstum erforderlichen Nährstoffe und stören die Bildung schützender pathogener Biofilme. In zahlreichen randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien in den vergangenen Jahrzehnten hat sich immer wieder gezeigt, dass sie die Infektionsraten sowohl bei Gesunden als auch bei Personen mit beeinträchtigter Gesundheit wirksam senken. Angesichts dieser überwältigenden Beweislage gibt es keine Hinweise darauf, dass der Erwerb oder die mögliche Übertragung von Resistenzmerkmalen von Probiotika auf Pathogene etwaige Sicherheitsbedenken rechtfertigt.

Sicherheit nicht traditioneller Probiotika

Bacillus

Lactobacillus und *Bifidobacterium* sind die am häufigsten eingesetzten und gut untersuchten Gattungen von Probiotika. Auch für etliche andere Bakterien konnten jedoch probiotische Eigenschaften nachgewiesen werden, die in manchen Fällen möglicherweise sogar günstiger sind als die traditioneller Probiotika. Angehörige der Gattung *Bacillus* kommen

üblicherweise in Böden und Wassersäulen der natürlichen Umwelt vor, können aber auch im Darmtrakt von Tieren und Menschen überleben und sich vermehren. Ein möglicher Vorteil der Bacillus-Organismen besteht darin, dass sie Sporen bilden können, die natürlicherweise sehr robust und widerstandsfähig gegen äußere Einwirkungen sind. Unter ungünstigen Bedingungen wie langer Lagerung bei Raumtemperatur und Passage der Magensäurebarriere überleben solche Sporen in der Regel besser als metabolisch aktive Zellen. Präklinische Studien zeigen, dass Sporen der Bacillus-Art *B. subtilis* sehr widerstandsfähig gegenüber künstlichem und natürlichem Magensaft sind. Erste Untersuchungen am Menschen haben ebenfalls gezeigt, dass die Verabreichung von Organismen der Art *B. coagulans* mehrere gesundheitsfördernde Wirkungen wie eine verstärkte Immunantwort auf Virusinfektionen sowie die Linderung der Beschwerden bei rheumatoider Arthritis und Reizdarmsyndrom (RDS) hat. Dem probiotischen Potenzial von Bacillus spp. stehen einige Sicherheitsbedenken entgegen, die hinsichtlich dessen Verwendung in Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln geäußert wurden. Diese Bedenken haben zweierlei Ursprünge: einerseits die frühere falsche Kennzeichnung von Probiotikaprodukten mit Bacillus-Organismen und andererseits die mögliche Toxizität einiger Bacillus-Arten.

... dass Probiotika die Virulenz und Infektiosität von Pathogenen eher mindern als steigern.

Probiotische Produkte, die Bacillus-Organismen enthalten, sind früher häufig falsch gekennzeichnet worden, was möglicherweise auf ein schlechtes Verständnis der taxonomischen Nomenklatur, auf das Fehlen geeigneter analytischer Verfahren, auf uneindeutige Kennzeichnungsvorschriften oder sogar auf absichtliche Täuschungen zurückzuführen war. So wird beispielsweise in den Vereinigten Staaten *B. coagulans* immer noch häufig als *Lactobacillus sporogenes* bezeichnet, was keine gültige Artbezeichnung darstellt.

In Europa und anderen Ländern fanden sich in Produkten, die eine bestimmte Bacillus-Art enthalten sollten, andere Bacillus-Arten. Manche Produkte enthalten Organismen, die als nicht anerkannte Bacillus-Arten gekennzeichnet sind, wie „*B. polyfermenticus*“.

Die Verwirrung, die sich aus der langfristigen und immer noch verbreiteten Fehlbenennung von Bacillus-Probiotika ergibt, hat zu berechtigten Zweifeln hinsichtlich der Unbedenklichkeit dieser Produkte geführt, da es ja durchaus möglich ist, dass ein Produkt, das eine falsch bezeichnete Bakterienart enthält, tatsächlich auch unbekannte, möglicherweise schädliche lebende Organismen enthält. Glücklicherweise erlauben die Fortschritte in den Verfahren zur Gensequenzierung inzwischen die korrekte Identifizierung von Bacillus-Organismen, sodass vertrauenswürdige Hersteller von Bacillus-Probiotika in der Lage sein sollten, ihren Kunden ein Analysezertifikat vorzulegen, das die korrekte Bezeichnung der Art bestätigt.

Eine weitere Quelle für Bedenken ist die nachgewiesene Pathogenität zweier Bacillus-Arten, nämlich *B. anthracis* und *B. cereus*. *B. anthracis* ist der hoch pathogene Verursacher des Milzbrands (auch als Anthrax bekannt), während *B. cereus* eine Reihe opportunistischer Infektionen einschließlich verschiedener Formen der mit Diarrhö und Erbrechen verbundenen Gastroenteritis verursachen kann. Vor 2002 war *B. cereus* in Europa als Probiotikum für Tierfutter weit verbreitet, wurde aber vom Markt genommen, als seine Toxigenität sich verdeutlichte. Beunruhigenderweise ist *B. cereus* auch heute noch in manchen für den Menschen gedachten Probiotika zu finden und sollte gemieden werden. Abgesehen von diesen beiden Organismen weisen andere Bacillus-Arten, darunter auch *B. subtilis* und *B. coagulans*, ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und positive Gesundheitseigenschaften auf. *B. subtilis* wird seit langem in der Fermentation zur Produktion von „Natto“ eingesetzt, einem traditionellen japanischen Sojaprodukt mit hohem Vitamin-K₂-Gehalt, sowie bei der Produktion des fibrinolytischen Enzyms Nattokinase. Studien an Kulturen mit mehreren Arten zeigen, dass *B. subtilis* das Wachstum von Lactobacillus-Arten wie *L. acidophilus* und *L. reuteri* fördert. Außerdem produziert *B. subtilis* eine breite Palette antimikrobieller Substanzen gegen Pathogene wie *Helicobacter pylori*. In mehreren russischen Studien hat sich gezeigt, dass die Gabe von *B. subtilis* die Ausheilung resistenter Harnwegsinfektionen bei stationär behandelten Patienten beschleunigt.

B. subtilis produziert keine Enterotoxine und zeigt auch keine der Virulenzfaktoren, die bei den schädlichen *Bacillus*-Arten zu finden sind. Toxizitätsstudien mit Tieren haben weder bei akuter noch bei chronischer Verabreichung Anzeichen einer Pathogenität ergeben. *B. coagulans* ist umfassend auf seine probiotischen und gesundheitsfördernden Wirkungen beim Menschen untersucht worden. Dieser Organismus produziert bakteriozinähnliche Substanzen wie Koagulin und Laktosporin, die pathogene Wirkungen hemmen können. Wie bereits angemerkt, wurde in klinischen Studien gezeigt, dass *B. coagulans* eine immunfördernde Wirkung hat und die mit Arthritis und RDS einhergehenden Beschwerden lindern kann. In Sicherheitsstudien mit Tieren zeigte *B. coagulans* keine Toxizität und ist aktuell die einzige *Bacillus*-Art, die in den USA mit dem Status GRAS (generally recognized as safe, allgemein als unbedenklich anerkannt) eingestuft ist. Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass die jeweiligen Arten korrekt identifiziert und nur nachgewiesene *Bacillus*-Probiotika verwendet werden.

E. coli Nissle 1917

Escherichia coli Nissle 1917 ist ein einzigartiger nützlicher *Escherichia*-Stamm, dem die Virulenz und Pathogenität fehlen, für die andere *E.-coli*-Serotypen bekannt sind. Berichten zufolge wurde *E. coli* Nissle 1917 aus Proben von einem Soldaten aus dem Ersten Weltkrieg isoliert, der gegen einen Ausbruch ansteckender Diarrhö immun war. Später wurde der Organismus in Europa als Prophylaktikum gegen gastrointestinale Infektionen vermarktet und in jüngerer Zeit wird er immer häufiger als Probiotikum eingesetzt. In vitro schwächt *E. coli* Nissle 1917 die invasiven Fähigkeiten schädlicher Mikroorganismen und unterdrückt die Biofilmbildung durch enterotoxigene und enteropathogene Formen von *E. coli*. In Studien sowohl mit Tieren als auch mit Menschen zeigt *E. coli* Nissle 1917 eine entzündungshemmende Wirkung, stärkt die zelluläre und humorale Immunantwort und verbessert die Integrität der Darmbarriere. Es hat sich bei einer Reihe gastrointestinaler Erkrankungen klinisch bewährt, beispielsweise bei unspezifischer Diarrhö, entzündlichen Darmerkrankungen und dem RDS. Zwar mangelt es an Toxizitätsstudien, doch

die lange Geschichte seines Gebrauchs und das Fehlen von Meldungen unerwünschter Ereignisse in klinischen Studien belegen die Unbedenklichkeit von *E. coli* Nissle 1917.

Enterococcus

Enterococci besiedeln natürlicherweise den menschlichen Darm und stellen in der Regel einen geringen prozentualen Anteil von dessen Mikroflora. Viele Jahre lang galt *Enterococcus faecium* als nützlicher Organismus mit probiotischen Eigenschaften. Tierstudien zeigen, dass *E. faecium* gegen bekannte Pathogene wie *Salmonella enteritidis* und beta-hämolytische *E. coli* wirkt. Beim Menschen wurde gezeigt, dass die Gabe von *E. faecium* eine Reihe klinischer Vorteile hervorruft, wie beispielsweise die Stärkung des Immunsystems, eine Cholesterinsenkung und die Vorbeugung gegenüber antibiotikabedingter Diarrhö. Seit Mitte der 1990er Jahre entpuppte sich *E. faecium* jedoch auch als wichtiger Erreger nosokomialer Infektionen. Dieser Trend hielt an, und inzwischen gilt *E. faecium* seinem Geschwisterpathogen *E. faecalis* als ebenbürtig, was die Auslösung krankenhauserworbenener Infektionen angeht. Noch beunruhigender ist jedoch, dass die meisten Stämme von *E. faecium*, die in solchen Fällen isoliert werden, resistent gegen Ampicillin sowie Vancomycin sind und viele von ihnen mehrfache Arzneimittelresistenzen aufweisen. In der Wissenschaft geht man davon aus, dass ein komplexes Geflecht von Faktoren für die Umwandlung des *E. faecium* von einem harmlosen Begleitmikroorganismus in ein hartnäckiges Pathogen verantwortlich ist. Kurz gesagt verfügen Enterokokken über eine Vielzahl virulenter Merkmale, die ihnen eine Überbevölkerung des Magen-Darm-Trakts erlauben, wenn normale Mikrobiota durch Antibiotika gestört sind. Sie können dann die epitheliale Darmbarriere überwinden, Immunreaktionen des Wirts aushalten und schließlich das Wirtsgewebe infizieren. Diese Virulenzmerkmale scheinen nur bei Enterokokken vorzukommen. Außerdem hat der übermäßige Einsatz von Breitbandantibiotika zur Selektion hoch resistenter Stämme von *E. faecium* geführt. Angesichts dieser Entwicklung und der globalen Verbreitung pathogener Formen von *E. faecium* kann der Einsatz dieses Organismus für probiotische Zwecke nicht länger empfohlen werden.

Obere Sicherheitsgrenzen

Aktuell liegen keine oberen Sicherheitsgrenzwerte für die Einnahme von Probiotika vor, was wahrscheinlich auf ihren jahrzehntelangen Einsatz und die wenigen in Tier- und Menschenstudien gemeldeten unerwünschten Ereignissen zurückzuführen ist. Der gesunde Menschenverstand spricht ebenfalls dafür, dass angesichts der unglaublichen mikrobiellen Besiedlungsdichte im Darm selbst sehr hohe probiotische Dosierungen kaum ungünstige Wirkungen haben können. Außerdem wird die Unbedenklichkeit hoch dosierter Probiotika auch durch wissenschaftliche Studien belegt. In den vergangenen Jahrzehnten zeigte die Dosierung von Probiotika in klinischen Studien einen deutlichen Aufwärtstrend. Aktuell ist es nicht ungewöhnlich, wenn in klinischen Interventionsprüfungen Probiotika in Hunderten von Milliarden kbE/Tag verabreicht werden. Eine von Klaire Labs® durchgeführte Studie zeigte, dass bei Nierentransplantierten auch die Gabe von 200 Milliarden kbE Lactobacillus und Bifidobacterium täglich nicht zu unerwünschten Wirkungen führte.

Diese therapeutische Intervention reduzierte sogar die Häufigkeit von immunsuppressionsbedingter Diarrhö um mehr als 70 Prozent.

... die Unbedenklichkeit hoch dosierter Probiotika wird auch durch wissenschaftliche Studien belegt.

Auch andere klinische Prüfungen, insbesondere solche, in denen ein mehrere Arten enthaltendes Probiotikum namens VSL#3 eingesetzt wurde, berichteten über hohe Dosierungen. In einer neueren Studie war die tägliche Anwendung über 8 Wochen von 2,6 Billionen Organismen pro Person bei entzündlichen Darmerkrankungen genauso sicher wie die eines Placebos und führte zu einem signifikanten Rückgang der Krankheitsaktivität. Angesichts dieser Daten scheint es einfach keine geeigneten Kriterien zu geben, anhand derer sich ein oberer Grenzwert für den sicheren Gebrauch von Probiotika festlegen ließe.

Schlussfolgerung

Probiotika sind Nahrungsergänzungsmittel mit zahlreichen gesundheitsfördernden Wirkungen und sehr wenigen gemeldeten Nebenwirkungen. In den vergangenen Jahrzehnten wurden sie in Wissenschaft und Klinik problemlos zur Behandlung einer ganzen Reihe gastrointestinaler und systemischer Erkrankungen eingesetzt. Neben dem epidemiologischen Nachweis ihrer Sicherheit haben auch veröffentlichte Studien keine Nebenwirkungen von Probiotika gezeigt, selbst wenn diese an empfindliche Patientengruppen wie Frühgeborene verabreicht wurden. Drei umfassende Übersichtsarbeiten, in denen Daten aus hunderten klinischer Prüfungen ausgewertet wurden, fanden keine oder nur wenige Hinweise auf vermehrte unerwünschte Wirkungen in den jeweiligen Probiotika-Interventionsgruppen gegenüber den Kontrollgruppen. Fallberichte unerwünschter Ereignisse liegen praktisch nur für Schwerstkranken mit Verweilkathetern vor, wenn das pilzliche Probiotikum *Saccharomyces boulardii* verabreicht wurde.

Der Einsatz dieses Probiotikums bei katheterisierten Personen sollte vermieden werden oder nur mit entsprechender Vorsicht erfolgen. Klinische Studien haben außerdem gezeigt, dass Probiotika in Schwangerschaft und Stillzeit unbedenklich sind und sogar das Risiko von Frühgeburten senken können. Die ergänzende Gabe von Probiotika an Mütter und Neugeborene scheint die Häufigkeit typischer Erkrankungen des Kindesalters wie Atemwegsinfekte und Neurodermitis zu verringern. Die Beweislage für einen Zusammenhang zwischen Probiotikagabe im Säuglings- und Kleinkindalter und einem geringeren Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis ist gut. Zwar verfügen manche Probiotika natürlicherweise über Resistenzen gegen antimikrobielle Substanzen oder können diese vorübergehend erwerben, aber es gibt kaum Hinweise darauf, dass sie diese Resistenzmerkmale an Pathogene übertragen können. Beobachtungs- und Forschungsdaten deuten darauf hin, dass nicht traditionelle Probiotika wie *Bacillus* spp. und *E. coli* Nissle 1917 unbedenklich sind und bei einer Reihe von Erkrankungen hilfreich sein können. Aktuell gibt es keine Obergrenze für den sicheren Einsatz von Probiotika, aber Studien zeigen, dass Dosierungen von mehreren Hundert Milliarden bis zu mehreren Billionen Organismen pro Tag gut vertragen werden.

KOMPETENZ IN PROBIOTIKA



Probiotika, Prebiotika und Enzyme

Das Klaire Labs® Sortiment bietet ein umfassendes Portfolio an Probiotika, Prebiotika und Enzymen. Die Produktentwicklung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit Ärzten und Forschern, spezialisiert auf den Gebieten Dysbiose, Immunsystem-Dysregulation und Erkrankungen des Nervensystems.

Schwerpunkte des Sortiments bilden die Unterstützung des Verdauungsapparates, des Nervensystems, der körpereigenen Entgiftung und des Immunsystems.



KLAIRE LABS®



www.klairelabs.de

NWzG.de/probiotika



nutritional science
and home
economics holding