

**SMP Symposium**

**18. September 2014**

# **Pro- und Präbiotika bei Reizdarmsyndrom**

**Beatrice Schilling**

Dipl. Ernährungsberaterin FH

Praxis Ernährungsberatung

Bruggerstrasse 37, 5400 Baden

[info@beatrice-schilling.ch](mailto:info@beatrice-schilling.ch)

# Definition Pro-/Präbiotika

## Probiotika

Lebende Mikroorganismen, welche -wenn in ausreichender Menge verabreicht- dem Wirtorganismus einen gesundheitlichen Nutzen bringen.

FAO/WHO 2001

## Präbiotika

Nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die das Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten im Dickdarm gezielt anregen und ihren Wirt günstig beeinflussen.

Gibson und Roberfroid, Journal of Nutrition 1995.

# Definition

## Reizdarmsyndrom/RDS/IBS

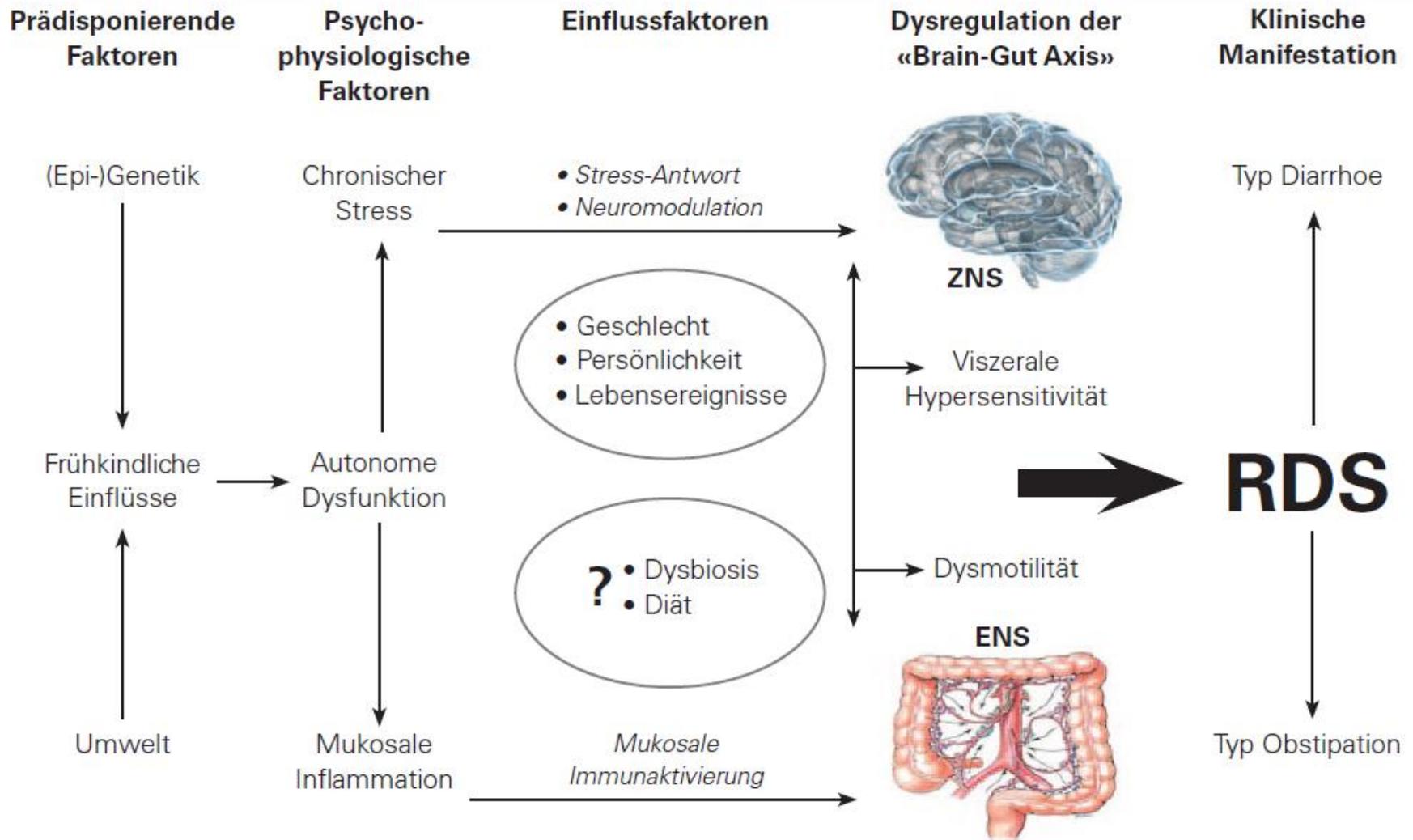
### Rome 3 Kriterien

- Beginn mindestens 6 Monate vor Diagnose
- Wiederkehrende Abdominal-Schmerzen oder -Unwohlsein über mindestens 3 Tage/Monat in den letzten 3 Monaten.
- Mindestens einer der folgenden Zustände:
  - Verbesserung nach Stuhlgang
  - Zusammenhang mit Stuhlkonsistenz oder Stuhlf orm.

# Definition Reizdarmsyndrom

## **S3-Leitlinien Reizdarmsyndrom** DGVS/DGNM Z Gastroenterol 2011;49:237-293

1. Es bestehen chronische, d. h. länger als 3 Monate anhaltende **Beschwerden** (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), **die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden** und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
2. Die Beschwerden sollen begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt und so stark sein, dass die **Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird**.
3. Voraussetzung ist, dass **keine für andere Krankheitsbilder** charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.“



Nora Schaub, Schweiz Med Forum 2012;12(25):505–513

# Darmflora

- 1,5 – 2 kg schwer, «Biofilm» auf Darmschleimhaut
- Über 100 Billionen Bakterien
- Über 1000 verschiedene Bakterienstämme  
> hohe Biodiversität
- 3,3 Mio. verschiedene Gene > Mikrobiom
- Bekannte probiotische Keime: Bifidobakterien, Laktobazillen, spezielle E. Coli (Nissle), Hefen (Saccharomyces boulardii)

# Reizdarmsyndrom und Darmflora

- ca. 10 % postinfektiöse RDS, z.T. mit AB-Therapie  
Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2009;136:1979e88.
- Personen mit Reizdarmsyndrom haben eine andere Darmflora als Gesunde  
Kassinen et al The fecal microbiota if IBS differs significantly fro that of healthy subjects Gastolenterology 2007
- (Nicht-systemische) Antibiotika können Symptome des Reizdarmsyndroms verbessern (v.a. bei Vd. auf SIBO)  
Frissora et al: Rewiev. The role of antibiotics vs conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowle syndrom Aliment Pharmacol Ther 2007 und Rifaximin zeigte eine Wirkung in IBS-D-Patienten (30% vs. 20% placebo) N=1260, NEJM 2012;364:22-32

## Box 2 Relevance of studies showing changes in microbiota in irritable bowel syndrome

- ▶ The relevance of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome (IBS) remains unclear due to methodological problems, influence of confounding factors and large differences between studies.
  - ▶ Heterogeneity of IBS and variation in methods used to study the faecal microbiota have resulted in conflicting reports of differences from healthy controls.
  - ▶ The microbiome may contribute to IBS symptoms by altering gut neuromotor-sensory function, barrier function and/or the brain–gut axis.
- 
- ▶ Prebiotics and synbiotics should theoretically have the potential in treating functional gastrointestinal disorders but there are as yet no reliable data to support this view.

Intestinal microbiota in functional bowel disorder:  
a Rome foundation report

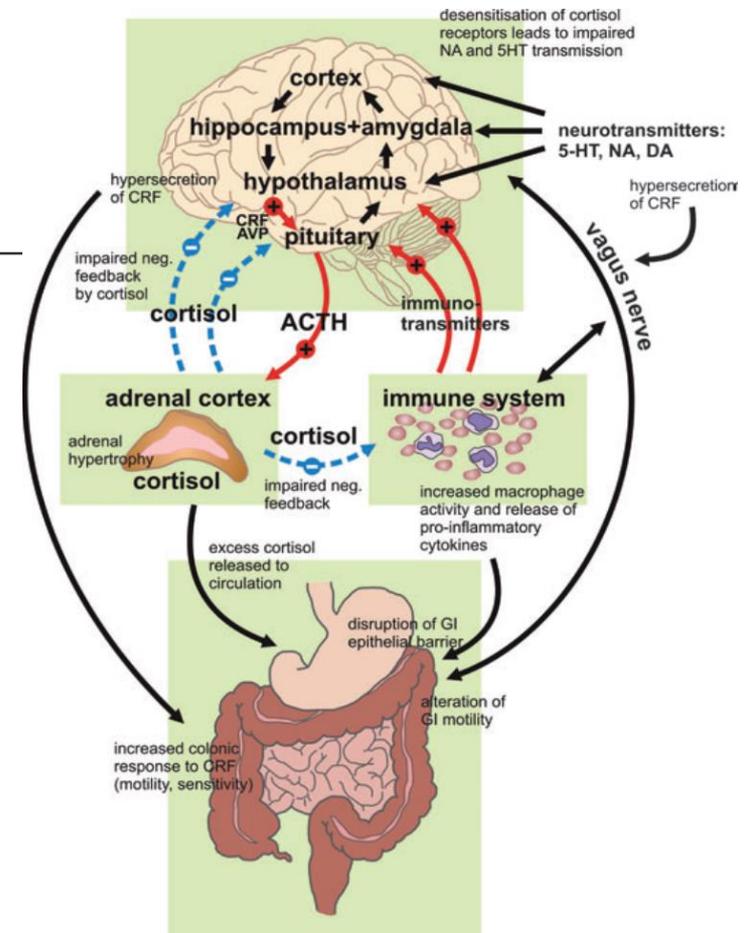
Gut 2013;62:159–176. doi:10.1136/gutjnl-2012-302167

## VIEWPOINT

# Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression?

T. G. DINAN & J. F. CRYAN

Alimentary Pharmabiotic Centre, University College Cork, Cork, Ireland



# Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve

Javier A. Bravo<sup>a,1</sup>, Paul Forsythe<sup>b,c,1</sup>, Marianne V. Chew<sup>b</sup>, Emily Escaravage<sup>b</sup>, H el ene M. Savignac<sup>a,d</sup>, Timothy G. Dinan<sup>a,e</sup>, John Bienenstock<sup>b,f,2</sup>, and John F. Cryan<sup>a,d,g,2</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of NeuroGastroenterology, Alimentary Pharmabiotic Centre, <sup>d</sup>School of Pharmacy, and Departments of <sup>e</sup>Psychiatry and <sup>g</sup>Anatomy, University College Cork, Cork, Ireland; <sup>b</sup>The McMaster Brain-Body Institute, St. Joseph's Healthcare, Hamilton, ON, Canada L8N 4A6; and Departments of <sup>c</sup>Medicine and <sup>f</sup>Pathology and Molecular Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada L8S 4L8

Edited by Todd R. Klaenhammer, North Carolina State University, Raleigh, NC, and approved July 27, 2011 (received for review February 27, 2011)

There is increasing, but largely indirect, evidence pointing to an effect of commensal gut microbiota on the central nervous system (CNS). However, it is unknown whether lactic acid bacteria such as *Lactobacillus rhamnosus* could have a direct effect on neurotransmit-

tant pharmacological targets for clinically relevant antianxiety agents (e.g., benzodiazepines acting on GABA<sub>A</sub> receptors), and alterations in the GABAergic system have important roles in the development of stress-related psychiatric conditions.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep 20;108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108.

Bravo JA1, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF.

# Reizdarmsyndrom und Darmflora

Table 1. Intrinsic and extrinsic factors that can affect the gut microbiota<sup>3</sup>.

Intrinsic Factors	Extrinsic Factors
Antimicrobial peptides	Antibiotics
Gastric acid	Diet
Gastrointestinal secretions	Histamine H <sub>2</sub> receptor blockers
Motility	Laxatives
Mucus	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Immunity	Prebiotics
Oxygen levels	Probiotics
	Prokinetics
	Proton pump inhibitors
	Opioids

Adapted from Simrén *et al.*<sup>3</sup>



Darmflora hat Einfluss auf RDS.

# Probiotika Wirkung

- hemmen konkurrierend das Anhaften pathogener Keime an der Darmschleimhaut
- stärken die Darmbarriere
- produzieren Bakteriozine und stimulieren Defensine  
> hemmen pathogene Keime
- hemmen die Bildung pro-entzündlicher Zytokine
- modulieren das angeborene und erworbene intestinale Immunsystem

# Probiotika bei IBS

- unzählige mögliche Keime bzw. Kombination von Keimen plus
- mehrere Hauptsymptome bei IBS (Durchfall, Verstopfung, Schmerzen, Blähungen, Flatulenz)
- Bisherige Studien z.T. mangelhaft und nicht vergleichbar
- Probiotika gelten allgemein als sicher. Vorsicht bei akuter Pankreatitis, Zentralvenenkatheter oder Immunsuppression.

# Probiotika bei IBS

## Nice Guideline 2008 Empfehlung

Personen mit IBS, welche Probiotika nehmen wollen, sollten empfohlen werden, das Produkte für mindestens 4 Wochen zu nehmen und die Wirkung zu überwachen.

People with IBS who choose to try probiotics should be advised to take the product for at least 4 weeks while monitoring the effect.

Probiotika sollten in der vom Hersteller empfohlenen Dosis eingenommen werden.

Probiotics should be taken at the dose recommended by the manufacturer.

# Probiotika bei IBS

Guideline IBS World Gastroenterology Organization 2009

Der mögliche Nutzen ist bezogen auf einen speziellen Keim und kann nicht auf die ganze Gruppe (z.B. eine Bakterienfamilie) oder andere Probiotika übertragen werden.

Keime wirken nicht auf alle RDS-Symptome gleich gut:

# Probiotika bei IBS

**Pain: Bifidobacterium infantis 35624** > reduce pain, bloating, and defecatory difficulty and to normalize stool habit.

**Constipation: Bifidobacterium lactis DN-173 010** > to accelerate gastrointestinal transit and to increase stool frequency.

**Diarrhea: Bifidobacterium lactis DN-173 010** and the probiotic cocktail **VSL#3** > have clinical trial evidence of efficacy for bloating, distension, and flatulence. Others, such as **Bifidobacterium infantis 35624**, reduce bloating as well as the other cardinal symptoms of IBS.

#### 4.0 Probiotics

Probiotics can be considered, ideally, after assessing the effectiveness of restricting intake of fermentable carbohydrates. Advise individuals choosing to try probiotics to select one product at a time and monitor the effects.

B

They should try it for a minimum of 4 weeks at the dose recommended by the manufacturer

There is considered to be no associated harm in taking probiotics for individuals with IBS

B



Journal of Human Nutrition and Dietetics

### DIETETIC PROFESSIONAL PRACTICE

## **British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults**

Y. A. McKenzie,\* A. Alder,† W. Anderson,‡ A. Wills,§ L. Goddard,¶ P. Gulia,\*\* E. Jankovich,†† P. Mutch,‡‡ L. B. Reeves,§§ A. Singer¶¶ & M. C. E. Lomer\*\*\* on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association

# Probiotika bei IBS

## III. Spezielle diätetische Interventionen: Probiotika, Ballaststoffe und Nahrungsergänzungsmittel

### Statement 5-1-7

Ausgewählte Probiotika können in der Behandlung des RDS eingesetzt werden, wobei die Wahl des Stammes nach der Symptomatik erfolgt.

*[Evidenzgrad A<sup>4</sup>, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]*

Einzelheiten zum Evidenzgrad bestimmter Probiotika ▶ **Tab. 5-1.**

# Probiotika bei IBS

Probiotika-Stamm	RDS Schmerz/ Bläh-Typ	RDS Schmerztyp	RDS Obsti- pationstyp
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	B		
<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> DN-173 010	B		C
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	B		B
<i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>	C		
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG		B <sup>1</sup>	
<i>E. coli</i> Nissle 1917			C
Kombinationspräparate		C	

<sup>1</sup> Nur an Kindern gezeigt.

# Probiotika bei IBS

Intestinal microbiota in functional bowel disorder: a Rome foundation report  
Gut 2013;62:159–176. doi:10.1136/gutjnl-2012-302167

<b>Overall symptoms</b>	Bifidobacterium bifidum MIMBb75 B. longum subsp. infantis 35624	<b>Kijimea</b> <b>Bifantis/Align</b>
	B. bifidum MIMBb75 B. longum subsp. Infantis 35624 Escherichia coli DSM17252 investigative combinations (BIFIDO, SDC, Valio Bb9958 L. reuteri DSM17938 (Reuterin) Marketed combinations (AB100 Jianneng, Lactibiane26)	<b>Kijimea</b> <b>Bifantis/Align</b> <b>Symbioflor-2</b>

«At present the strongest evidence is for  
**Bifidobacterium infantis 35624**  
at a dose of  $1 \times 10^8$  cfu/day taken  
for at least 4 weeks.»

**Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets**

Durchfall?  
Obstipation?

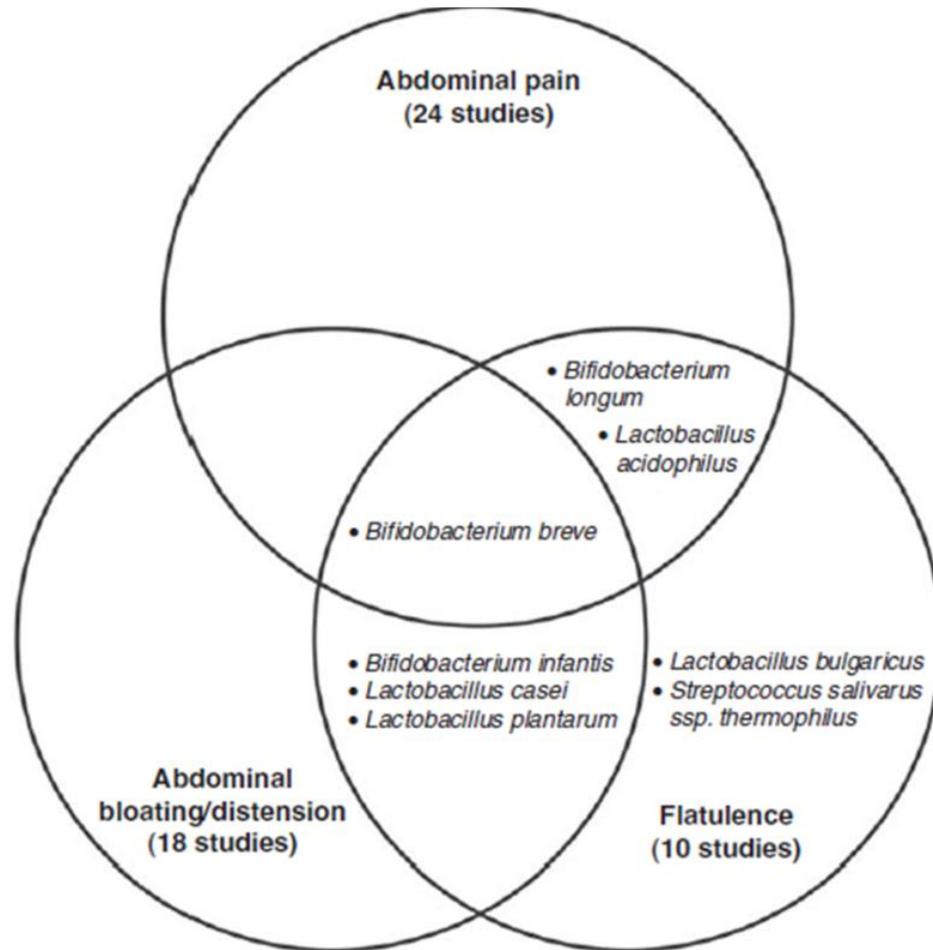


Figure 1. Species of probiotics with efficacy for individual irritable bowel syndrome symptoms<sup>43</sup>. Data from: Ortiz-Lucas *et al.*<sup>43</sup>.

Study or Subcategory	Treatment n/N	Control n/N	RR (Random) 95% CI	Weight (%)	RR (Random) 95% CI
<b>Combination</b>					
Kim 2003 <sup>46</sup>	8/12	8/13		7.51	1.08 (0.60–1.95)
Tsuchiya 2004 <sup>47</sup>	7/34	30/34		6.44	0.23 (0.12–0.46)
Kajander 2005 <sup>48</sup>	21/52	34/51		10.91	0.61 (0.41–0.89)
Drouault-Holowacz 2008 <sup>40</sup>	33/53	31/53		12.37	1.06 (0.78–1.45)
<b>Total</b>	<b>69/151</b>	<b>103/151</b>		<b>37.23</b>	<b>0.66 (0.36–1.20)</b>
Test for heterogeneity: $\chi^2=20.92$ , $df=3$ ( $P=0.0001$ ), $I^2=85.7\%$ Test for overall effect: $Z=1.36$ ( $P=0.17$ )					
<b>Lactobacillus</b>					
Mohak 2007 <sup>50</sup>	21/30	25/30		12.86	0.84 (0.63–1.12)

Bei besserer Studienqualität bescheidenerere Effekte!

Study or Subcategory	Treatment n/N	Control n/N	RR (Random) 95% CI	Weight (%)	RR (Random) 95% CI
Test for overall effect: $Z=1.87$ ( $P=0.06$ )					
<b>Bifidobacterium</b>					
Long 2006 <sup>53</sup>	13/30	21/30		9.31	0.62 (0.39–0.99)
Whorwell 2006 <sup>54</sup>	143/270	54/92		14.35	0.90 (0.74–1.11)
<b>Total</b>	<b>156/300</b>	<b>75/122</b>		<b>23.66</b>	<b>0.80 (0.56–1.13)</b>
Test for heterogeneity: $\chi^2=2.07$ , $df=1$ ( $P=0.15$ ), $I^2=51.7\%$ Test for overall effect: $Z=1.29$ ( $P=0.20$ )					
<b>Streptococcus</b>					
Gade 1989 <sup>25</sup>	20/32	19/22		12.23	0.72 (0.53–0.99)
<b>Total</b>	<b>20/32</b>	<b>19/22</b>		<b>12.23</b>	<b>0.72 (0.53–0.99)</b>
Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: $Z=2.01$ ( $P=0.04$ )					
<b>Overall Total (95% CI)</b>	<b>281/553</b>	<b>252/365</b>		<b>100.00</b>	<b>0.71 (0.57–0.88)</b>
Test for heterogeneity: $\chi^2=28.33$ , $df=9$ ( $P=0.0008$ ), $I^2=68.2\%$ Test for overall effect: $Z=3.12$ ( $P=0.002$ )					

Figure 2. The overall efficacy of probiotics versus placebo in irritable bowel syndrome<sup>45</sup>. CI, confidence interval; RR, relative risk. Reprinted from: Snyed et al.<sup>45</sup>.

Current Medical Research & Opinion Vol. 30, No. 7, 2014, 1405–1415

0300-7995 Article ST-0440.R1/908278

doi:10.1185/03007995.2014.908278

Review article Emerging role of probiotics and antimicrobials in the management of irritable bowel syndrome

# 2014: Fazit Probiotika

- Viele offenen Fragen:
  - Wirksamkeit? Indikation/welches Hauptsymptom?
  - Keim/Substanz? Kombination?
  - Menge? Dauer?
- Keime (-kombination) oft (in CH) nicht erhältlich
- Zubereitung z.T. entscheidend, aber aufwändig
- Kombination mit Milchprodukten z.T. kritisch wegen Laktose



## Fermentiere Lebensmittel

«Super-Probiotika»: Stuhl (von Gesunden)  
viele Säugetiere: Caecotrophie  
Stuhl-Transplantation als Therapie?



# Präbiotika

Stimulieren die Fermentation und bewirken damit

- die Produktion kurzkettiger Fettsäuren
  - > reduzieren pro-entzündliche Zytokine = wirken anti-entzündlich
  - > stimulieren die Natrium- und Wasserresorption im Dickdarm
  - > Stimulieren das Wachstum und die Differenzierung der Dickdarmepithelien
  - > habe anti-proliferativen Effekt

# Präbiotika

Stimulieren die Fermentation und bewirken damit

- die Produktion kurzkettiger Fettsäuren
- die Erhöhung der Biomasse
- die Bereitstellung der Energie der Dickdarmzellen
- das selektive Wachstum der Bifidobakterien und Laktobazillen
- die Hemmung des Wachstums von Clostridien
- die Absenkung des pH-Wertes im Dickdarm

<b>Nahrungsfasern</b>	<b>Unlöslich</b> Lignin, Zellulose, Hemicellulose	<b>Löslich</b> Pektin, Pflanzengummi, Oligos (GOS/FOS, Inulin)	<b>Resistente Stärke</b>
<b>Effekt auf Darm</b>	> gibt dem Stuhl Masse  «unverdaulicher Ballast»	> machen Stuhl weich (Gelbildung)  > Fermentation > kurzkettigen FS  > wirken präbiotisch	wirkt wie lösliche Fasern
<b>Quellen</b>	Vollkorn, Schale von Früchten und Gemüse, Nüsse	Hafer, Gerste, Reis, Hülsenfrüchte, Früchte und Gemüse, Knoblauch, Zwiebeln	gekochte und abgekühlte Getreide und Kartoffeln

# Präbiotika bei IBS

- Fodmaps (FOS und GOS) wirken präbiotisch
  - > eine fodmaps-arme Ernährung reduziert (die Fermentation und somit) die (Bifido-) Bakterien im Kolon.
  - > Folgen noch unklar.

The Journal of Nutrition Nutrition and Disease 2012; doi:10.3945/jn.112.159285

**Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome**

Heidi M. Staudacher, et al

Gut. 2014 Jul 12. pii: gutjnl-2014-307264. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307264.

**Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment.** Halmos EP, Christophersen CT, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG.

## Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome

D. B. A. SILK\*, A. DAVIS†, J. VULEVIC‡, G. TZORTZIS§ & G. R. GIBSON‡

2009 Aliment Pharmacol Ther 29, 508–518

44 Pat mit IBS Rom 2-Kriterien,  
12 Wochen Drink: mit  
3,5 g trans-galakto-oligosaccharid oder  
7,0 g trans-galakto-oligosaccharid oder  
oder placebo

>> Bifido-bakterien signifikant erhöht

>> IBS-Symptome reduziert

bei 7 g Drink signifikant verbesserter Subjektives Wohlbefinden (SGA) und Ängstlichkeits-Score

# Präbiotika bei IBS

- Es gibt keine spezielle Empfehlung zur Präbiotika-Zufuhr. (Fodmaps-) Toleranz sehr individuell!

Empfohlene Faser-Zufuhr Erwachsene:

30 g/Tag ( Ø CH: 23 g)

- Mischung aller drei Faserarten ist ideal
- schrittweise steigern
- genügend trinken



# Nahrungsfasermenge 30 g/Tag



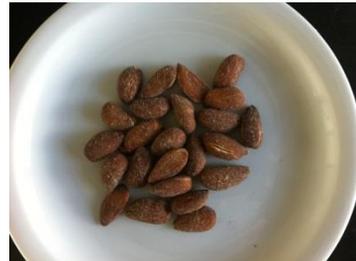
- «5 am Tag»
- Vollkornprodukte bevorzugen

3 Port. Früchte	8.5 g
2 Port. Gemüse/Salat	6.0 g
3 St. Vollkornbrot	9.0 g
1 Port. Vollkornteigwaren	6.8 g
<b>TOTAL</b>	<b>30.3 g</b>

1 Port. Früchte	2.8 g
1 Port. Gemüse/Salat	3.0 g
3 St. Brot weiss	4.8 g
1 Port. Teigwaren weiss	3.0 g
<b>TOTAL</b>	<b>13.6 g</b>

## Nahrungsfaserreiche Nahrungsmittel ergänzen

30 g	Dörrpflaumen	5.3 g
2 EL	Haferkleie	3.0 g
30 g	Mandeln	4.5 g
2 EL	Leinsamen	7.7 g



- Lösliche Fasern bei IBS besser als unlösliche

BMJ 2009;339:b3154 BijkerkCJ et al.

Nach 12 Wochen

Psyllium: 90 % Beschwerden besser

Kleie: 58 % (44 % drop out!)

Reismehl/Plazebo: 49 %

- Lösliche Fasern wirken bei Durchfall und Obstipation

- löslichen Nahrungsfasern in Pulverform

Lösliche Fasern	Häufige Produkte
Sterculia	Colosan mite Normacol
Flohsamen/ Psyllium/ Ispaghula	Laxiplant soft Metamucil Agiolax mite
Guar	Optifibre

# 2014: Fazit Präbiotika

- Viele Fragen beim Einsatz bei RDS:

Art und Menge Empfehlung bei RDS?

individuelle Toleranz?

verträglichere Untergruppen?

...?

# **2014 Fazit**

**Darmflora,**

**Probiotika, Präbiotika und Antibiotika  
spielen eine (grosse? entscheidende?) Rolle  
beim (der Entstehung? Therapie? des)  
Reizdarmsyndroms.**

Fragen?  
Kommentare?

