INFORMATION NUR FÜR FACHKREISE

EINE EINFACH-BLIND VERLAUFSSTUDIE ZUR WIRKSAMKEIT EINES SYMBIOTISCHEN PRÄPARATES BEIM REIZDARMSYNDROM

[1,2]J. Tsuchya, [1]R. Barreto, , [1]R. Okura, [1]S. Kawakita, [3]E. Fesce, [3]F. Marotta,

[1]TMC hospital and [2]Biokenkyujo Res. Lab., Shizuoka, Japan; [3]Hepato-GI Dept., S. Giuseppe Hosp., Milano, Italy;

Kurztitel: Behandlung des Reizdarmsyndroms mit einem Symbiotikum
Schlüsselwörter: Symbiotikum, Reizdarmsyndrom (RDS), SCM-III

Korrespondenzadresse: Prof. F. Marotta, MD, PhD,via Pisanello 4,20146 Mailand, Italien,
e-mail: fmarchimede@libero.it
In Auftrag gegeben durch: Named srl, Italien
In Deutschland veröffentlicht durch und Copyright bei: Medilyn Literaturverlag, Postfach, 86946 Vilgertshofen,
www.medilyn.de, info@medilyn.de
weitere Studien auf Anfrage oder unter www.medilyn.de

Zusammenfassung
Wir konnten kürzlich in einem experimentellen klinischen Rahmen zeigen, dass ein neuartiges Symbiotikum, das SCM-III, auf die Darmveränderung und lokalen und systemischen Entzündungsparameter sowie die mikrobiellen Stoffwechselprodukte signifikant auf günstige Weise einwirken konnte. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher, in einer vorläufigen Studie die Wirksamkeit eines solchen Symbiotikum Präparates bei einer RDS Patientengruppe zu überprüfen. Eine Gesamtzahl von 68 erwachsenen Patienten mit RDS, die keine Laktoseunverträglichkeit aufwiesen, keine Unterleibsoperation hatten, bei denen keine offenkundigen psychiatrischen Erkrankungen, oder ein Missbrauch von Psychopharmaka oder Alkohol vorlag, wurde nacheinander untersucht. Sie wurden in zwei Gruppen zu je 34 Personen geteilt, jede vergleichbar im Alter, Geschlecht, Größe, Bildung und Muster der vorhandenen Symptome. Den zwei Gruppen wurde nach dem Zufallsprinzip 12 Wochen lang veabreicht: entweder A: SCM-III 10 ml Tagesgesamtdosis oder B) gleiche Dosis des hitzeinaktivierten Symbiotikum Präparates. Die Behandlung mit SCM-III wurde bei über 80 % der Patienten als wirksam oder als sehr wirksam betrachtet (p<0.01 versus Nulllinie und Kontrolle). Weniger als 5 % beurteilten die Behandlung abschließend mit „nicht wirksam" verglichen mit über 40 % der Patienten in der Kontrollgruppe. Nach 6 Wochen Behandlung wurde in der mit SCM-III behandelten Gruppe eine signifikante Besserung der Schmerzen und Blähungen berichtet, verglichen mit der Kontrolle und der Nulllinie. Ein früherer Erfolg wurde bei den Darmgewohnheiten erzielt, meist bei Patienten mit Obstipation und wechselhaften Stuhlgewohnheiten. Es wurden keine offenkundigen nachteiligen Nebenwirkungen klinischer oder biochemischer Art beschrieben. Die mikrobiologische Untersuchung zeigte, dass verglichen mit der Nulllinie und der Gruppe, die mit hitzeinaktiviertem Symbiotikum behandelt wurde, SCM-III einen signifikanten Anstieg in der Zusammensetzung der Laktobazillen, Eubakteriales und der Bifidobakterien bewirkte. Das würde darauf hinweisen, dass einige ausgewählte RDS Patienten einen erheblichen Nutzen aus einer Symbiotika Behandlung ziehen könnten, welche vorläufig zyklisch verabreicht werden müssten aufgrund ihrer nur vorübergehenden Wirkung auf die Veränderung der fäkalen Flora.

Einführung

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist ein vielfältiges, aber häufiges Syndrom, und es sind über 50% der Patienten, die einen Gastroenterologen konsultieren. Das klinische Bild basiert auf Symptomen wie Bauchschmerzen und unregelmäßigen Darmfunktionen mit Diarrhoe und/oder abwechselnd Obstipation, Blähungen und unangenehmen Spannungsgefühlen, die mindestens drei Monate bestehen. Solche Syndrome zeigen eine ubiquitäre Verteilung, und es wird geschätzt, dass davon mindestens 20% der Menschen der westlichen Bevölkerung betroffen sind, und wobei Frauen anscheinend häufiger betroffen sind (1, 2). Obwohl während der letzten zwei Jahrzehnte eine Reihe von sensorisch-motorischen Anomalien vorgeschlagen wurde (3-5), und von einigen kürzlich entwickelten Medikamenten heilende Wirkungen berichtet wurden (6-9), bleibt das Gesamtverständnis und, folglich die bewährte Behandlung dieser Erkrankung, eher schwer fassbar. In Anbetracht des komplexen Zusammenspiels zwischen dem Ökosystem Darm und der gastrointestinalen Funktion, wurde die versuchsweise Beeinflussung der Darmflora durch Verabreichung von lebenden Bakterien als eine weitere sinnvolle therapeutische Möglichkeit vorgeschlagen (10-12). Probiotika wurden als lebensfähige Mikroorganismen definiert, die durch Aufnahme bei der Vorbeugung und Behandlung von spezifischen pathologischen Zuständen wie Anbiotika-assoziierte Diarrhoe, Reisediarrhoe und einer Reihe von viralen Darmentzündungen sich günstig auswirken könnten (13-17). Obwohl jede dieser Studien unter erheblichen methodologischen Beschränkungen leidet, gibt es einige wenige gut konzipierte Studien, in denen der Einsatz von Probiotika eine deutliche Besserung der Symptome des RDS zur Folge hat (18,19). Eine weitere Möglichkeit bei der

Behandlung der Mikroflora ist der Einsatz von Symbiotika, wobei lebende Mikrobenarten benutzt werden in Kombination mit spezifischen Substraten (Prebiotika) für Wachstum und ein verbessertes Überleben (20). Wir haben kürzlich in einem experimentellen und klinischen Ansatz gezeigt, dass ein neuartiges Symbiotikum, das SCM-III (Microflorana-F, NAMED, Lesmo, Italien) einen signifikant günstigen Effekt auf die Darmveränderung, sowie die lokalen und systemischen Entzündungsparameter und mikrobiellen Stoffwechselprodukte ausüben konnte (21-24). Somit war das Ziel der vorliegenden Untersuchungen, eine vorläufige Studie durchzuführen, in Hinsicht auf den Nutzen eines solchen Symbiotikums in einer RDS Gruppe.

Material und Methoden

Versuchspersonen: Insgesamt wurden 68 erwachsene Probanden, Patienten mit RDS (20 Männer und 48 Frauen, Durchschnittsalter 46 Jahre, Altersspanne: 36-65 Jahre), voruntersucht und in 2 Gruppen von je 34 Personen unterteilt, die hinsichtlich Alter, Geschlecht, Körpergröße, Bildung und Muster der vorhandenen Symptome miteinander vergleichbar waren. Offenkundige gleichzeitige oder vergangene psychiatrische Erkrankungen oder häufige Benutzung (≥3 Mal/Woche) irgendwelcher psychotropischer Drogen wurden als Ausschlusskriterium betrachtet. Bei der Erstellung der Diagnose des Reizdarmsyndroms wurden die ROM II Diagnostik Kriterien benutzt (25). Aufgrund der Aufnahmekriterien, die in dieser Studie verwendet wurden, konnte die Genauigkeit der RDS Diagnose nachträglich und blind durch eine dritte Partei bewertet und für 94 % ermittelt werden. Nur Patienten mit dem signifikanten Wert einer definierten Diagnose wurden in diese Studie aufgenommen. Die Erstdiagnose war im Mittel vor 6,1 Jahren, mit wechselnden Stuhlgewohnheiten, d. h. Wechsel zwischen Durchfall und Verstopfung, gemäß den standardisierten Richtlinien (1). Alle Patienten durchliefen in der Vergangenheit mehrere Behandlungen (krampflösende Medikamente, Ausschluss-Diät, Antibiotika für den Darm, pflanzliche Heilmittel) ohne signifikanten und dauerhaften Erfolg.
Aufgrund der sich häufig überschneidenden (26) oder subjektiv berichteten Laktoseunverträglichkei (27, 28), die ähnliche Symptome aufweist, wurden alle Patienten anfangs mit dem Laktose-H_2-Atemtest überprüft und für negativ befunden. Es gab keine Begleiterkrankungen und alle Patienten hatten ein normales Blutbild, normale biochemische Parameter und normalen Urinstatus, zusammen mit einer unauffälligen Darmspiegelung oder radiologischen Untersuchung mit Barium (für Patienten älter als 50 Jahre), die innerhalb der letzten 18 Monate durchgeführt wurde. Keiner der Patienten hatte in der Krankheitsgeschichte eine Unterleibsoperation, was als Ausschlusskriterium betrachtet worden wäre. Weibliche Probanden wurden ausgeschlossen, wenn sie schwanger waren oder stillten. Sie wurden während der ersten Phase des Menstruationszyklus oder während der Einnahme von Östrogen/Progesteronhaltigen Kontrazeptiva untersucht. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung symptomatisch; die Hauptursachen, einen Arzt zu konsultieren, waren Beschwerden oder Schmerzen im unteren Abdomen zusammen mit einer gestörten Stuhlgewohnheit. Keiner der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Auswertung und bei Studienbeginn wegen RDS in irgendeiner Weise behandelt. Es gab in der vergangenen oder aktuellen Krankheitsgeschichte keinen schweren Alkohol-, Medikamenten/Drogen- oder Zigarettenmissbrauch. Elf Patienten (6 Männer und 5 Frauen) waren mäßige Raucher (weniger als 10 Zigaretten/Tag). 35 Patienten waren mäßige Kaffee- oder Teetrinker (weniger als 3 Tassen pro Tag).

Studiengestaltung

Den zuvor gebildeten Gruppen wurde 12 Wochen lang blind verabreicht entweder: A) SCM-III 10 ml Tagesgesamtdosis (Microflorana, NAMED, Lesmo, Italien. Zusammensetzung für 100 ml: L. acidophilus 1.25 x 10^6, L. helveticus 1.3 x 10^9, bifidobacterium 4.95 x 10^9 in einem mit Vitaminen und Pflanzenauszügen angereichertem Medium) oder B) die gleiche Dosis des hitzeinaktivierten Symbiotikum Präparates. Beurteilung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Compliance wurde vor und nach der Behandlungsdauer mit Placebos und nach 3, 6, und 12 Wochen nach Behandlung erfasst. Die Patienten wurden angewiesen, die unten aufgeführten Parameter auf Tagebuchkarten einzuschätzen. Bei jedem Besuch wurde der allgemeine klinische Status (AKS) willkürlich wie folgt ermittelt: 1: keine Symptome, 2: gelinde Beschwerden, 3: leichte Beschwerden, 4: schwerwiegende Beschwerden, 5: behindernde Bauchschmerzen. Die allgemeine klinische Besserung (AKB) wurde bei jedem Besuch erfasst, indem eine 3-Punkte-Skala benutzt wurde (1: Besserung, 2: unverändert, 3: Verschlechterung). Am Ende des Behandlungszeitraums wurde die Behandlung sowohl vom Patienten als auch vom Arzt beurteilt (-1: Verschlechterung, 0: nicht wirksam, 1: leicht wirksam, 2: wirksam, 3: hochwirksam). Die wichtigsten Parameter für die Wirksamkeit waren die Beurteilung der Wirksamkeit durch den Patienten und durch den Arzt sowie der AKS und die AKB nach 6 und 12 Wochen. Spezifische Symptome wie Bauchschmerzen oder das Vorhandensein/Fehlen von Blähungen und deren Intensität wurden zum Zeitpunkt Null und bei 3, 6 und 12 Wochen ebenfalls erfasst (0: keine Symptome, 1: Wahrnehmung der Symptome ohne Unbehagen, 2: Unbehagen beeinträchtigt nicht die normalen täglichen Aktivitäten, 3: beeinträchtigt die täglichen Aktivitäten, 4: hindernd, unfähig, normale tägliche Aktivitäten auszuüben). Die Häufigkeit der Defäkation/Tag und Stuhlkonsistenz wurden ermittelt und unter der Bezeichnung „Stuhlgewohnheiten" zusammengefasst, was wie oben beschrieben gewertet wurde. Die Verträglichkeit wurde auf der Basis der klinischen Vorgeschichte, der klinischen Untersuchung und der biochemischen Routineuntersuchungen evaluiert. Für die Patienten und Ärzte wurde ein spezifischer Fragebogen für Nebenwirkungen erstellt.

Die Beurteilung der Darmflora. Bei Beginn und am Ende der Studie wurde innerhalb von 12 Stunden nach Probenentnahme in den Stuhlproben die Bakterienflora, wie bei Mitsouka et al. (30) beschrieben, bestimmt. 1g Stuhlprobe wurde in 9 ml Lösung aufgenommen und die Mischung kräftig geschüttelt; von den Suspensionen wurden zehnfache Verdünnungsreihen erstellt. Von jeder Verdünnungsstufe wurde ein 0,05 ml Aliquot auf eine Agarplatte mit dem geeigneten Medium für die Zielorganismen aufgebracht. Nach einer Inkubation für 48h bei 35°C für Aerobier und

für 72h bei 35°C für Anaerobier in einem anaeroben Röhrchen wurden die Keime, die gewachsen waren, bestimmt und gezählt. Die Identifizierung der Bakterien erfolgte aufgrund der Morphologie der Kolonien, der mikroskopischen Untersuchung der Gram gefärbten Objektträger, der Wachstumstests unter aeroben Bedingungen und den entsprechenden biochemischen Tests. Um die Bifidus-Faktoren aus Nicht-Kohlenstoff Quellen zu untersuchen, wurde eine Lösung aus Pepton-Hefe-Extrakt benutzt. Die gezüchteten Bakterienzellen wurden 10 min bei 3000 Upm sedimentiert, drei Mal mit je 5ml steriler physiologischer Salzlösung gewaschen (0.85% NaCl, 0.1% L-Cystein-HCl und 0.1% Natriumthioglykolat) und schließlich in 5ml reduzierter physiologischer Salzlösung suspendiert. Die Keimzahl pro Gramm Stuhl wurde berechnet; die untere Nachweisgrenze lag dabei bei 2 x 10^2 Kolonie bildende Einheiten/g für jedes Isolat.

Auch von gesunden asymptomatischen Probanden, abgestimmt auf den Patientenpool hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ernährungsgewohnheiten sowie das Fehlen einer offenkundigen Lebensmittelunverträglichkeit, wurde die Stuhlflora untersucht.

Statistische Analyse

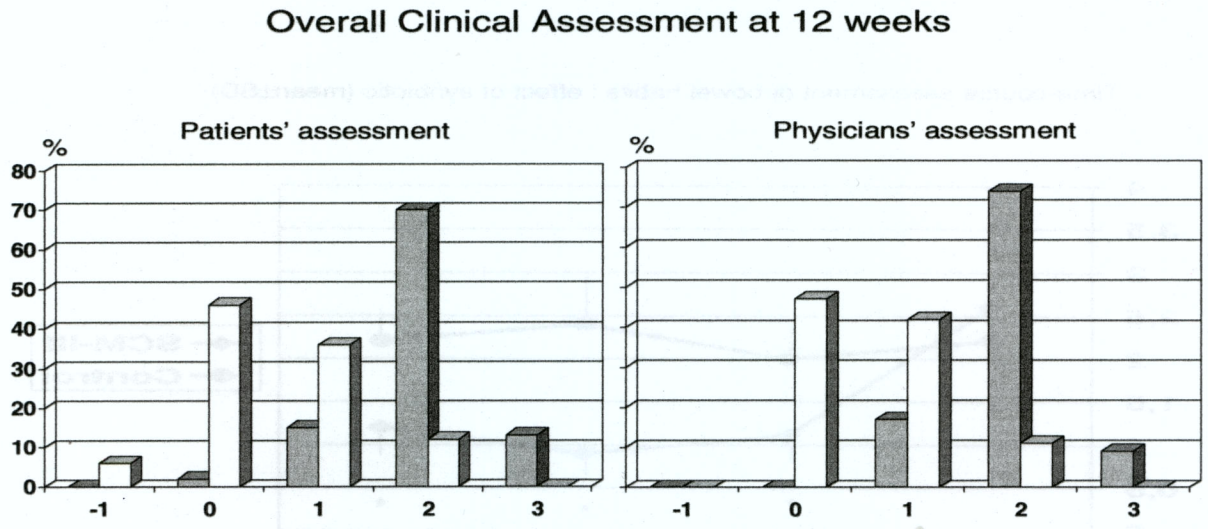
Alle statistischen Tests waren zweiseitig, das Signifikanzniveau lag bei 5%. Anschauliche Statistik wurde für die demografischen Eigenschaften bei der Auswahl der Patienten ermittelt. Werte für die Wirksamkeit, AKS, AKB, die Intensität und Häufigkeit der Symptome wurden bei 3 und 6 Wochen ermittelt und mit der Nulllinie und den Kontrollen im Mann-Whitney-Wilcoxon-Rangtest verglichen.

Ergebnisse

Nach 6 und 12 Wochen Behandlungsdauer wurde durch den Patienten die allgemeine Wirksamkeit der Behandlung beurteilt. Die Ergebnisse der abschließenden 12-Wochen-Beurteilung sind, als Prozentsatz dargestellt, in Abb. 1 gezeigt. Behandlung mit SCM-III wurde von über 80% der Patienten als „wirksam" oder „hochwirksam" beurteilt ($p<0.01$ versus Nulllinie und Kontrolle). Als Abschlussbeurteilung zum Endpunkt der Untersuchung wurde keine Verschlechterung gemeldet und weniger als 5% gaben in der Abschlussbeurteilung „nicht wirksam" an, verglichen mit über 40% Patienten in der Kontrollgruppe. Ähnliche Ergebnisse wurden aufgrund der Beurteilung durch die Ärzte verzeichnet.

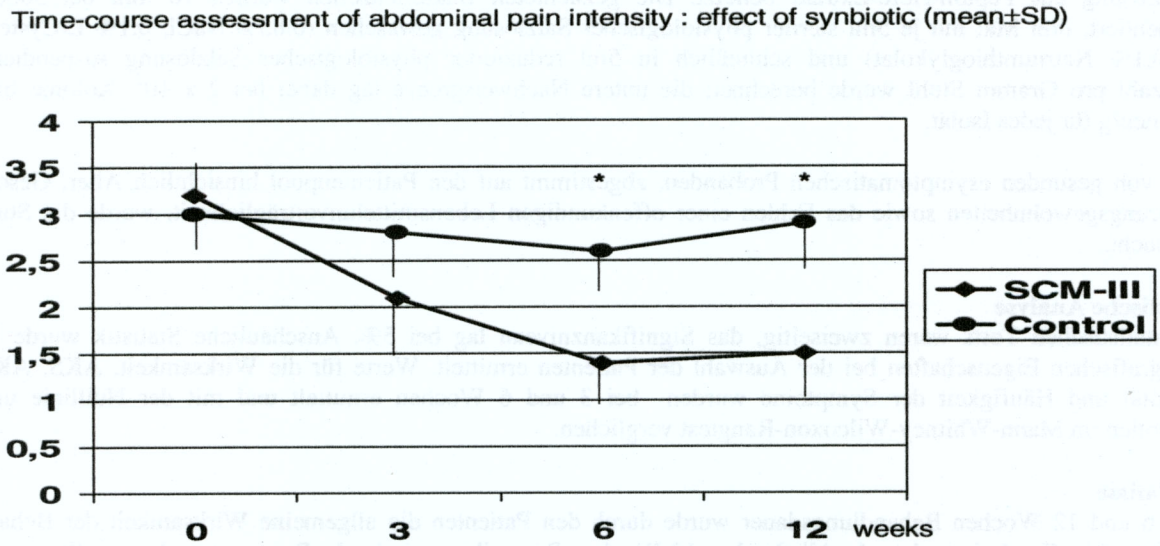
Abb.1: Allgemeine Klinische Bewertung nach 12 Wochen

Bewertung des Patienten **Bewertung des Arztes**



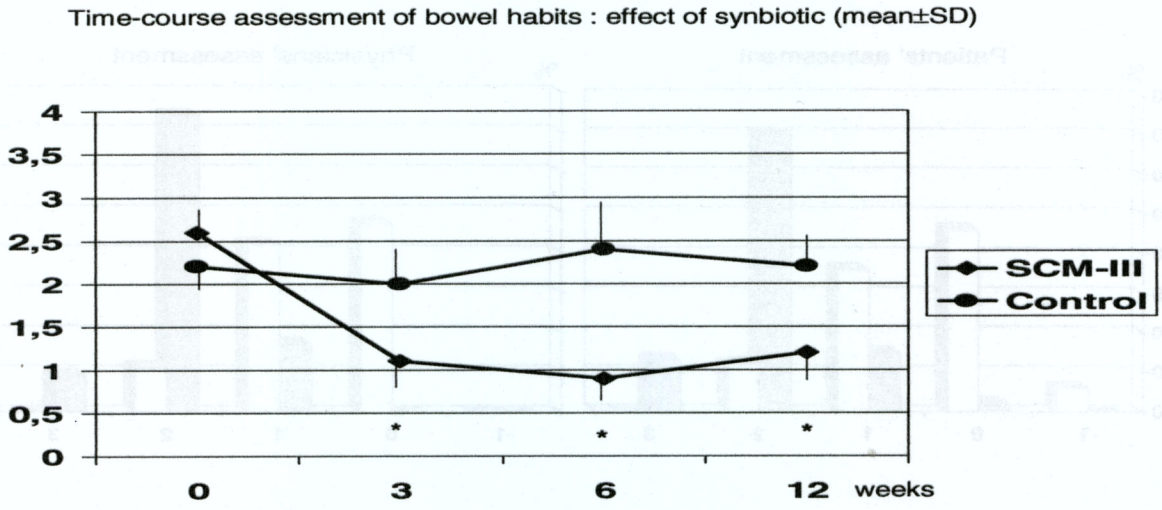
Nach einer weiteren Analyse zeigte sich, dass zwei Drittel der Patienten, die immer noch von einem leichten Unwohlsein berichteten, überwiegend Schmerzen hatten, dass aber ihre Stuhlgewohnheiten sich normalisiert hatten (Daten nicht gezeigt). Abb. 2 zeigt die Beurteilung der Intensität der Abdomenschmerzen durch die Patienten. Nach 6 Wochen Behandlung wurde in der mit SCM-III behandelten Gruppe von einer signifikanten Verbesserung berichtet verglichen mit der Kontrolle und der Nulllinie ($p<0.05$).

Abb. 2: Zeitverlaufskurve zur Bewertung der Intensität der Bauchschmerzen: Wirkung des Symbiotikums (Mittelwert±Standardabweichung)



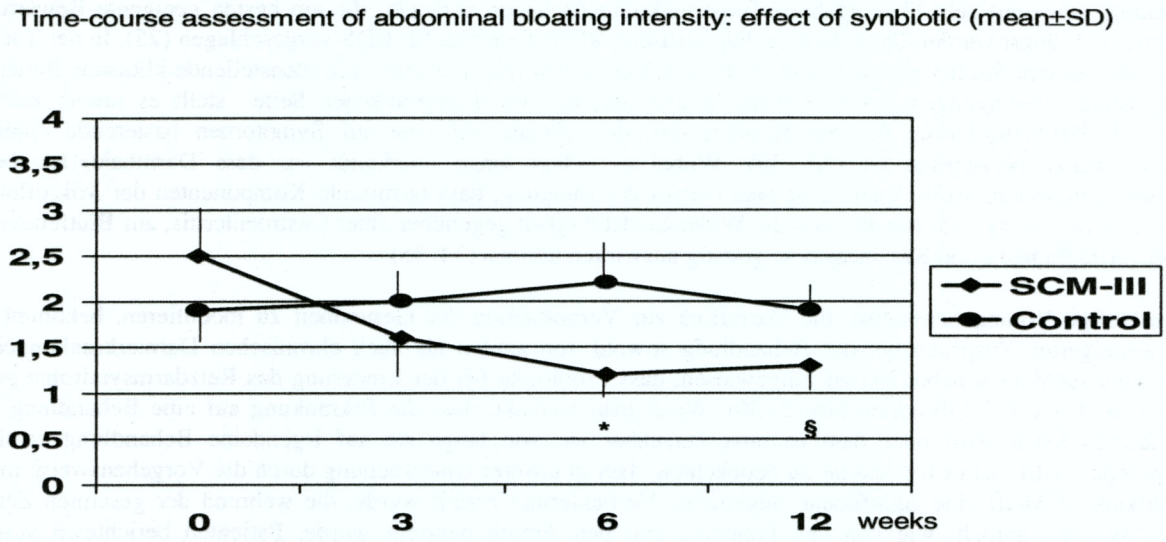
Ähnliche Ergebnisse wurden für die Stuhlgewohnheiten erzielt. In der Gruppe, die mit aktiven Symbiotika behandelt wurde, war ein Erfolg bereits nach 3 Wochen zu beobachten (Abb.3).

Abb. 3: Zeitverlaufskurve der Bewertung der Stuhlgewohnheiten: Wirkung des Symbiotikums (Mittelwert ± Standardabweichung)



Was das Blähungsgefühl angeht, erbrachte die Behandlung mit dem Symbiotikum eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Nulllinie und zur Kontrolle zum Zeitpunkt der sechswöchigen Beobachtung. (Abb.4). Nach einer Untersuchungsdauer von 12 Wochen behauptete sich diese Signifkanz jedoch nur noch gegenüber der Nulllinie innerhalb der Gruppe, und überschnitt sich mit der mit Placebos behandelten Gruppe.

Abb. 4: Zeitverlaufskurve zur Bewertung der Intensität der Blähungen: Wirkung des Symbiotikums (Mittelwert±Standardabweichung)



Es wurden keine offenkundigen klinischen oder biochemischen nachteiligen Nebenwirkungen verzeichnet, obwohl einige wenige Patienten, die sich mit durchfallähnlichen Symptomen vorgestellt hatten, von einer vorübergehenden Verschlechterung ihrer Beschwerden berichtet hatten. Bei all diesen Patienten klangen die Symptome jedoch innerhalb von 4-5 Tagen ab und beeinflussten nicht ihren abschließenden Bericht zur Wirksamkeit. Etwa 12 % klagten über den Geschmack des Symbiotikums.

Die mikrobiologische Untersuchung (Tabelle 1) ergab, dass das lebende Präparat, verglichen mit der Nulllinie und der Gruppe, die mit dem hitzeinaktivierten Sybiotikum behandelt wurde, einen signifikanten Anstieg ($p<0.05$) der Laktobazillen-, Eubakterien- und Bifidobakterienzusammensetzung bewirkte. Die Zusammensetzung der Stuhlflora bei RDS Patienten war vergleichbar mit der von gesunden Probanden.

Tabelle 1

Die Bewertung der Stuhlflora bei RDS: Wirkung von SCM-III und hitzeinaktiviertem Symbiotikum

Bakterienspezies (log no./g nasser Stuhl) (gesunde Kontrolle)	**hitzeinaktiviertes Symbiotikum**	**SCM-III**
Gesamt Aerobier (8.15 ± 0.31)	(8.21 ± 0.20) 8.14 ± 0.24	(8.19 ± 0.18) 8.26 ± 0.27
Gesamt Anaerobier (9.80 ± 0.24)	(9.89 ± 0.19) 10.03 ± 0.13	(9.43 ± 0.19) 11.26 ± 0.16*
Lactobacillus (8.10 ± 0.21)	(8.17 ± 0.16) 8. 20 ± 0.17	(8.08 ± 0.18) 8. 53 ± 0.11*
Eubacterium (8.31 ± 0.21)	(8.27 ± 0.27) 8.48 ± 0.15	(8.36 ± 0.15) 9.23 ± 0.21*
Bifidobacterium (9.46 ± 0.26)	(9.36 ± 0.19) 9.19 ± 0.24	(9.59 ± 0.23) 12.33 ± 0.32*

Werte vor der Behandlung sind in Klammern dargestellt

$p<0.05$ vs Werte vor Behandlung

Diskussion

RDS ist eine weltweit verbreitete, chronische funktionale Erkrankung mit vielfältiger Ätiologie, die 10-20% aller Menschen irgendwann betrifft. Psychische Faktoren, veränderte Motilität (30) und Wahrnehmungsstörungen des Darms aufgrund herabgesetzter visceraler Wahrnehmungsreizschwelle können auf unterschiedliche Weise mit dieser Erkrankung assoziiert sein (31). Mehrere Expertenkomiteen haben versucht, die am besten geeignete Bewertung zu ermitteln, und jüngst wurden überarbeitete diagnostische ROM-Kriterien für RDS vorgeschlagen (25). In der Tat zeigte es sich, dass unsere Studienpopulation strikt diese Kriterien befolgte. Für eine zufriedenstellende klinische Behandlung bleiben solche Bedingungen jedoch schwer fassbar und auf der therapeutischen Seite stellt es immer noch eine beachtliche Herausforderung für den Kliniker dar, der oftmals auf eine auf Symptomen basierende empirische Vorgehensweise angewiesen ist (32, 33). Wobei es schon lange anerkannt ist, dass Darmbakterien bei der Wirtspathogenese eine Rolle spielen, ist man derzeit der Meinung, dass bestimmte Komponenten der Mikroflora sich auf die gastrointestinale Immunität und die Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Gastroenteritis, auf Blutfette, auf die Laktoseverträglichkeit und Karzinogenese günstig auswirken können (34, 35).

Die vorläufige Vorangehensweise, die Darmflora zur Verbesserung der Gesundheit zu modulieren, bekommt somit einen gesteigerten Zuspruch bei der Behandlung sowohl von akuten als auch chronischen Darmerkrankungen, und einige Untersuchungen haben darauf hingewiesen, dass Probiotika bei der Linderung des Reizdarmsyndroms genauso wirksam sind wie krampflösende Mittel (36). Wenn man bedenkt, dass die Erkrankung auf eine Behandlung häufig nicht angesprochen wird oder dass es unvorhersehbar ist, wie lange sie auf irgendeine Behandlung erfolgreich angesprochen wird , ist es interessant zu beobachten, dass in unserer Untersuchung durch die Vorgehensweise mit dem Probiotikum SCM-III eine signifikante allgemeine Verbesserung erzielt wurde, die während der gesamten Zeitdauer von 12 Wochen anhielt, wie von den Patienten und den Ärzten beurteilt wurde. Patienten berichteten von einer statistisch signifikanten Verbesserung der Schmerzen im Laufe der Zeit, beginnend zum Zeitpunkt der 6-Wochen Beobachtung, obwohl bei keinem von ihnen eine völlige Abhilfe eintrat. Eine weitere Analyse ergab, dass Patienten, die sich mit einem hauptsächlich „schmerz-orientiertem" RDS Symptom vorgestellt hatten, über zwei Drittel der Fälle ausmachten, die die Behandlung abschließend als „nicht wirksam" bewerteten. Ein ähnliches Muster konnte, was Blähungen betrifft, beobachtet werden, wo solche Beschwerden durch SCM-III nur zum Zeitpunkt der 6. Woche signifikant verbessert waren, zum Studienende jedoch war der ermittelte Wert von dem der Gruppe, die mit inaktiviertem Symbiotikum behandelt, die wurde, nicht zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu wurde bei den Fällen, die sich mit Obstipation vorgestellt hatten, frühzeitig eine signifikante Verbesserung bei den Stuhlgewohnheiten verzeichnet; diese waren diejenigen, die am meisten von der Behandlung profitierten. Am meisten bewerten die Patienten, die sich mit Obstipation oder wechselnden Bewegungsabläufen im Darm als hauptsächlich störende Symptome vorgestellt hatten, das Endergebnis der Behandlung als „sehr wirksam/wirksam". Obwohl es einige wenige Berichte darüber gibt, dass RDS-Patienten eine gestörte Zusammensetzung der Stuhlflora haben, mit verminderten Colibakterien, Laktobazillen und Bifidobakterien (37), konnten solche Befunde in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Trotzdem erwies sich SCM-III im Vergleich zu hitzeinaktivierten Symbiotika in der Lage, durch einen Anstieg der Populationen von Laktobazillen, Eubakterien und Bifidabakteria das Ökosystem Darm signifikant zu beeinflussen. Diese Daten stimmen mit den neuesten Befunden über diese Patientengruppe überein, wo durch eine Beeinflussung mit Probiotika die enzymatische Aktivität der Stuhlflora signifikant verändert werden konnte (38). Obwohl wir in der vorliegenden Untersuchung keine enzymatischen Analysen durchgeführt haben, konnten wir kürzlich zeigen, dass dieses Symbiotikum die Darmflora und deren Stoffwechselaktivität bei Patienten mit Leberzirrhose (24) günstig beeinflussen kann, was auch die Fähigkeit von SCM-III, Ammoniak, Endotoxinen und benzodiazepinartige Substanzen zu reduzieren, in diesem aufwendigen Versuchsaufbau erklären könnte (39). Ebenso wurde keine molekularbiologische Analyse durchgeführt, um das Überleben und die Persistenz der eingesetzten Symbiotika zu bestätigen, was von einem wirkungsvollen Präparat erwartet werden würde (40). Vorläufige laborinterne Untersuchungen hatten jedoch die Viabilität dieses Symbiotika-Präparates den Darm hindurch bestätigt (Marotta F, unveröffentlichte Daten, Manuskript in Vorbereitung).

Alles in allem und mit der Einschränkung einer jeden Untersuchung, die das Problem in Angriff nimmt, diese heterogene RDS Population zu betrachten, scheint es, dass SCM-III auf dieses Befinden sich signifikant günstig auswirkt und zwar bei solchen Patienten, die sich mit Obstipation und wechselhaften Stuhlgewohnheiten vorgestellt hatten. Verglichen mit anderen ähnlichen Untersuchungen (41) wurde unsere Studie nach einer strengeren klinischen Auswahl, die eine gleichzeitige Laktoseunverträglichkeit ausschloss, sowie über einen längeren Zeitraum durchgeführt. Das würde schließlich darauf hinweisen, dass einige ausgewählte RDS-Patienten von Symbiotika, die aufgrund der befristeten Wirksamkeit hinsichtlich der Veränderung der Stuhlflora zunächst nach einem zyklischen Zeitplan verabreicht werden müssten, erheblich profitieren könnten (42, 43).

Literaturverzeichnis

1. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999; 45(suppl):43-47.
2. Agreus L, Svardsudd K, Nuren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. Gastroenterology 1995; 109:671-680.
3. Narducci F, Bassotti G, Granata MT. Colonic motilità and gastric emptying in patients with irritable sindrome. Effect of pre-treatment with octylonium bromide. Dig Dis Sci 1986; 31:241-246.
4. Sullivan MA, Cohen S, Snape WJ. Colonic myolelectrical activity in irritable bowel syndrome. Effect of eating and anticholinergics. N Engl J Med 1978; 298:878-883.
5. Simren M, Abrahamson H, Bjornsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. Gut 2001; 48:20-27.
6. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT3 receptor antagonist. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13:1149-1159.
7. Humphrey PP, Bountra C, Clayton N, Kozlowski K. Review article: the therapeutic potential of 5-TH3 receptor antagonists in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(suppl. 2):31-38.
8. Delvaux M, Louvel D, Mamet JP, Campos-Oriola R, Frexinos J. Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12:849-855.
9. Thumshirn M, Coulie B, camilleri M. Effect of alosetron on gastrointestinal transit time and rectal sensation in patients with irritable bowel syndrome. Alimet Pharmacol Ther 2000; 14:869-878.
10. Floch MH. Probiotics, Irritable Bowel Syndrome, and Inflammatory Bowel Disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2003; 6:283-288.
11. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, Amadini C, Campieri Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. Dig Liver Dis. 2002; 34(suppl 2):S48-53.
12. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrne S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2000; 95:1231-1238.
13. Colombel JF, Cortot A, Neut C, Romond C. Yoghurt with Bifidobacterium longum reduces erythromycin induced gastrointestinal effects. Lancet 1987; ii: 43-44.
14. Siitonen S, Vapaatalo H, Salminen S, Gordin A, Saxelin M, Wikberg R, et al. Effect of Lactobacillus GG yoghurt in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. Ann Med 1990; 22: 57-59
15. Katelaris PH, Salam I. Lactobacilli to prevent traveller's diarrhoea. N Engl J Med 1995; 333: 1360-1361
16. Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, Hamalainen P, Ihantola-Vormisto A, Muurasniemi-Isoviita L, et al. Prevention of traveller's diarrhoea by Lactobacillus GG. Ann Med 1990; 22: 53-56
17. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, Silanaukee P, Koivula T. A human Lactobacillus strain (L casei GG) promotes recovery from acute diarrhoea in children. Pediatrics 1991; 88: 90-97.
18. Niedzielin K., Kordecki H. Therapeutic usefulness of "ProViva" solution in the treatment of irritable bowel syndrome and hemorrhoids 1996. Symposium of Gastroenterology Heiligenstadt, Germany, 1996.
19. Xiao SD, Zhang DZ, Lu H, Hang SH, Liu HY, Wang GS, Xu GM, Zhang ZB, Lin GI, Wang GL. Multicenter randomized controlled trial of heat-killed Lactobacillus acidophilus LB in patients with chronic diarrhea. Chin J Dig. Dis 2002; 3:167-171.
20. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995;125:1401–1412.
21. Barreto R, Naito Y, Marotta F, Idéo GM, Mondazzi L, Yoshioka M, Idéo G. Gut flora manipulation mitigates ethanol-induced liver damage and endotoxinemia: experimental comparison between a novel probiotic and metronidazole. Intern Med J 2000; 7:121-128.
22. Marotta F, Naito Y, Minelli E, Tajiri H, Bertuccelli J, Wu CC, Min CH, Hotten P, Fesce E. Chemopreventive effect of a probiotic preparation on the development of preneoplastic and neoplastic colonic lesions: an experimental study. Hepatogastroenterol, 2004 (in press).
23. Marotta F, Y Naito, H Tajiri, Lighthouse J , Yoshioka M, Ogliari C, Bozzani A, Fuji H. Fesce E. Disrupted mucosal barrier in quiescent ulcerative colitis: the role of metronidazole and of a symbiotic preparation in a pilot cross-over study. Chin J Dig Dis 2003; 4:180-185.
24. Hotten P, Marotta F, Naito Y, Minelli E, Helmy A, Lighthouse J, Fuji H, Fesce E. Effects of probiotics, lactitol and rifaximine on intestinal flora and faecal excretion of organic acids in cirrhotics. Chin J Dig Dis 2003; 4:13-18.
25. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Gut 1999; 45(suppl 1)1-5.
26. Mascolo R, Saltzman JR. Lactose intolerance and irritable bowel syndrome. Nutr Rev. 1998; 56:306-8.
27. Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP, Northcutt AR, Heath AT, Kapke GF, Hunt CM, Mangel AW.Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome criteria. Am J Gastroenterol. 1999; 94:1279-82.
28. Vesa TH, Seppo LM, Marteau PR, Sahi T, Korpela R. Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance. Am J Clin Nutr. 1998; 67:710-715.
29. Mitsuoka T, Ohno K, Benno Y, Suzuki K, Namba K. The fecal flora of man. Comparison of the newly developed method with the old conventional method for the analysis of intestinal flora. Zentralb Bakteriol 1976; 234:219-233 (in german language).
30. Camilleri M. Motor function in irritable bowel syndrome. Can J Gastroenterol 1999;13(Suppl A): 8A-11A.
31. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:1407-1430.
32. Akerhurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome. A review of randomised controlled trials. Gut 2001; 48:272-282.
33. Jones J, Boorman J, Cann P et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. Gut 2000; 47(suppl 2):ii1-19.
34. McFarland LV, Elmer GW. Biotherapeutic agents: past, present and future. Microecol Ther 1995; 23: 46-73.
35. Rastall RA, Maitin V. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation. Curr Opin Biotechnol 2002; 13:490-496.
36. Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. Br J Nutr. 2002 Sep;88 Suppl 1:S39-49.
37. Balsari A, ceccarelli A, Dubini F, Fesce E, Poli G. The fecal microbial population in the irritable bowel sindrome. Microbiologica 1982; 5:185-194.
38. Brigidi P, Vitali B, Swennen E, Mazzocchi G, Matteuzzi D. Effects of probiotic admninistration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel sindrome of functional diarrhea. Res Microbiol 2001; 152:735-741.
39. Lighthouse J, Naito Y, Helmy A, Hotten P, Fuji H, Min CH, Yoshioka M, Marotta F. Endotoxinemia and benzodiazepine-like substances in compensated cirrhotic patients: a randomized study comparing the effect of rifaximine alone and in association with a symbiotic preparation. Hepatol Res 2004; (in press).
40. Collins JK, Thronton G, O' Sullivan GO. Selection of probiotics strains for human applications. Int Dairy J 1998; 8:487-490.
41. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerighi PF, Amadini C, Campieri M. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel sindrome. Dig Liv Dis 2002; 34:48-53.
42. Venturi A, Giochetti P, Rizzello F. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13:1103-1108.
43. Gionchetti P. Rizzello F, Venturi A. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000; 119:305-309.