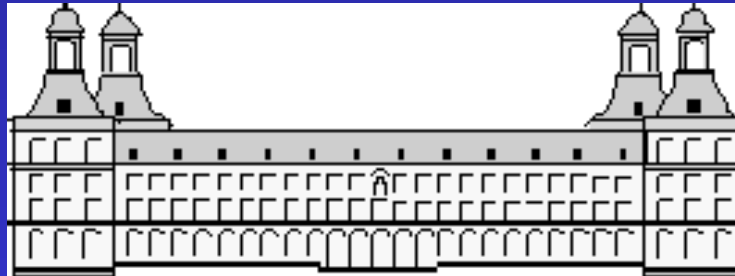


Pro-, Prä- und Synbiotika in Prävention und Therapie

Prof. Dr. Peter Stehle

**Institut für Ernährungswissenschaft,
Universität Bonn**



Beispiele für das Angebot an Pro-/Präbiotischen Lebensmitteln

- Joghurts, Milchmischerzeugnisse, Quarkzubereitungen, Getränke auf Milchbasis, Käse, Müslis, Fruchtdrinks, Wurstwaren
- Weltweit machen diese Produkte ca. 30% des Marktes an sog. „*functional food*“ aus



Food ingredients and Analysis, 1997

Pro- und Präbiotika - Definitionen

- **Probiotika** sind „definierte lebende MO, die nach exogener Zufuhr aktiv und in ausreichender Menge ihren Wirkort (meist das Colon) erreichen und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen“.
- **Präbiotika** sind „spezifische unverdauliche Stoffe (Lebensmittelbestandteile), die selektiv Bifidobakterien und möglicherweise andere Mikroorganismen in ihrem Wachstum fördern und dadurch positive gesundheitliche Wirkungen erzielen“.

Modifiziert nach FAO/WHO 2001, DGE Ernährungsbericht 2000

Synbiotika - Definition

- ***Kombinierte Anwendung*** von Probiotikum und einem für das Probiotikum als Substrat dienendes spezifisches Präbiotikum (z.B. Bifidusbacterium und Fructose-OS)
- ***Vorteile***
 - Bessere Überlebensrate des Probiotikums
 - Höhere Wachstumsraten

Probiotika - Beispiele

Gattungen probiotischer Mikroorganismen:

- **Lactobacillus, Bifidobacterium** (Milchsäurebakterien)
- Escherichia, Enterococcus, Bacillus, Saccharomyces

Voraussetzung zur Benennung „probiotisch“:

- **Wirksamkeit und Sicherheit unter den empfohlenen Zufuhrbedingungen (Dosis, Art der Zufuhr) und Zielgruppen belegt**

Präbiotika - Beispiele

Unverdauliche Oligosaccharide (OS):

- Raffinose (Trisaccharid, Pflanzen)
 - Fructo-OS (Tri- bis Pentasaccharid, Pflanzen) und Inulin
 - Galakto-OS (Tri- bis Pentasaccharid, Milch)
 - Sojabohnen-OS (Sucrose, Stachyose, Raffinose)
 - Lactosucrose (Trisaccharid, synthetisch)
-
- **Unverdauliche Polysaccharide** stimulieren **unspezifisch** die Vermehrung aller MO im Colon ⇒ keine Präbiotika

Präbiotika - Stoffwechsel

- Spaltung der Oligosaccharide im Dickdarm bzw. Enddarm zu Monomeren
- Fermentation zu kurzkettigen Fettsäuren (SCFA; ca. 300 mmol/d)
 - Formiat, Acetat, Propionat, N-Butyrat, Lactat, Succinat
- 90% der SCFA werden im Colon absorbiert
(Butyrat: Energiesubstrat; Acetat/Propionat ⇒ Pfortaderblut)

Pro-/Präbiotika in Prävention und Therapie - Hintergrund

- **Zusammensetzung der Mikroflora hat einen weitgehenden Einfluss auf die Gesundheit**



- **Modifikation der Darmflora durch Ernährung wird als eine wichtige präventive und therapeutische Maßnahme angesehen**

Steer et al, 2000; Gibson & Roberfroid, 1995; Hammes und Hertel, 2002

Pro-/Präbiotika in Prävention und Therapie - Hintergrund

Durch die Mikroflora beeinflusste Vorgänge:

- Bereitstellung von Energie für Epithelzellen (Zellwachstum und Differenzierung)
- Bereitstellung von Energie für Muskel, Herz, Niere, Gehirn
- Freisetzung von antibakteriellen Metaboliten (H_2O_2 , Bacteriocine)
- Modulation von Enzymen, die toxische/kanzerogene Stoffe freisetzen (z.B. Glucuronidasen/Glucosidasen ↓)
- Bindung reaktiver Karzinogene an Bakterienwand
- Modulation der Chol-Synthese ?

Pro-/Präbiotika in Prävention und Therapie - Hintergrund

Physiologische Effekte erfordern eine ausreichende Dosierung:

- Probiotika: 10^8 - 10^{10} cfu (colony forming units) /d
 - abhängig von Überlebensrate (Säuretoleranz)
- Präbiotika:
1-3 g/d bei Kindern; 5-15 g/d bei Erwachsenen
 - abhängig von Zusammensetzung (Kettenlänge)

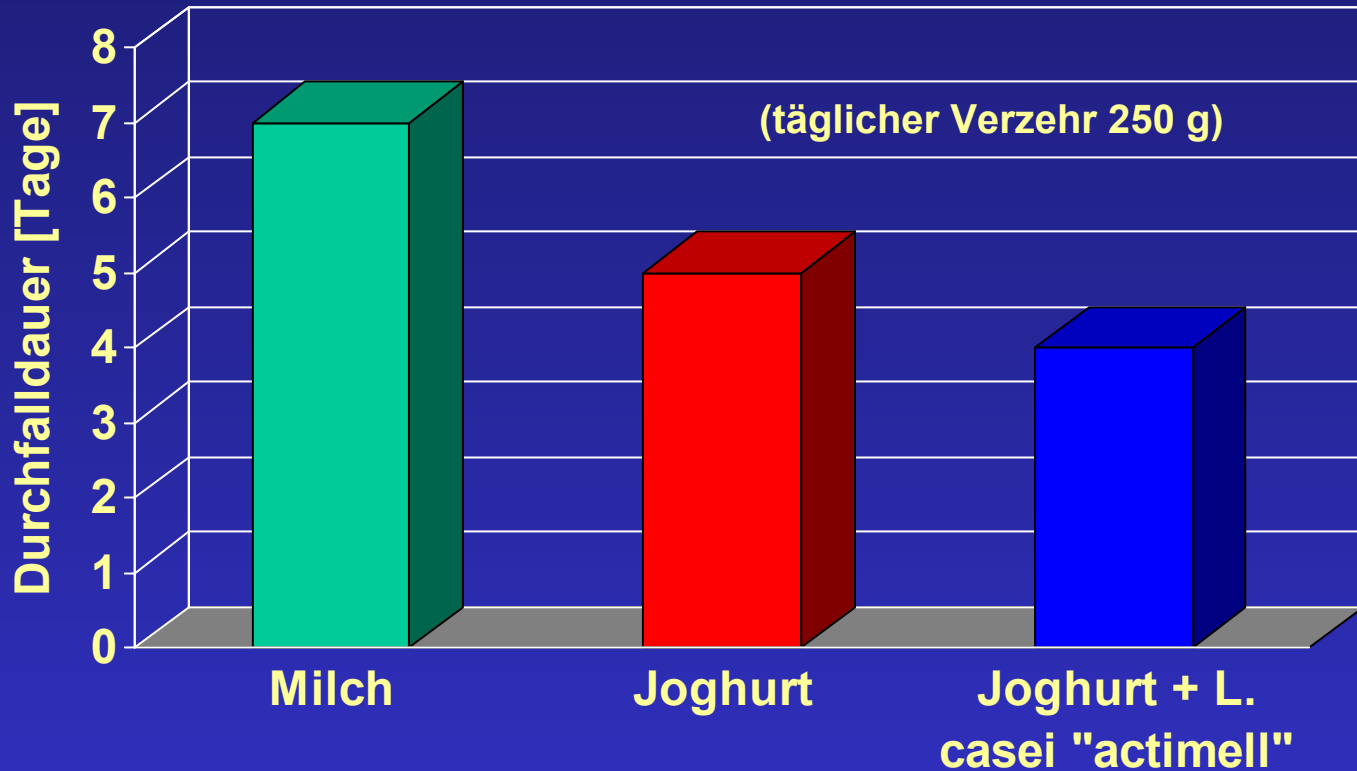
Reid et al, 2003

Pro-/Präbiotika in der Prävention

- ***Mögliche gesundheitsrelevante Aspekte***
 - Verhinderung von Durchfällen (Kinder; Reisediarrhoe)
 - Steigerung der Darmmotilität (Risiko Obstipation↓)
 - Förderung der Laktoseverdauung
 - Hypcholesterolämischer Effekt
 - Krebsprävention (Dickdarm)

Verhinderung von Durchfällen

(Untersuchung von 258 Hortkindern
zwischen 1.5 und 2 Jahren)



Reduktion des Darmkrebsrisikos

Hypothese:

- Pro-/Präbiotika modulieren metabolische, immunologische und physiologische Prozesse

Epidemiologie:

- Ergebnisse (Korrelation zwischen Konsum von fermentierten Milchprodukten und Krebsrisiko) nicht konsistent

☺ Kampmann et al, 1994; Kearney et al, 1996

☹ Yong & Wolf, 1988; Peters et al, 1992

Interventionsstudien:

- Aktivität von Prokancerogen-aktivierenden Enzymen ↓
- Ausscheidung von mutagenen/genotoxischen Substanzen in Urin und Faeces ↑

Ernährungsbericht 2000; Oberreuther et al, 1998; Ballongue et al, 1997

Pro-/Präbiotika in der Prävention

- Nur einzelne prospektive Studien verfügbar; langfristig angelegte, kontrollierte Interventionsstudien fehlen
 - Unterschiede zu „traditionellen“ fermentierten Milchprodukten nicht eindeutig belegbar
- ⇒ endgültige Schlussfolgerungen nicht möglich !

deVrese & Schrezenmeir, 1998; Ernährungsbericht 2000

Pro-/Präbiotika in der Therapie

Potentielle Einsatzgebiete:

- Entzündliche Darmerkrankungen
- Krebserkrankungen
- Kritisch Kranke
(akute Pankreatitis, große Operationen, Organtransplantationen)
- Diarrhöen (Pädiatrie, Antibiotika-assoziiert)
- Infektionen
- Atopische Dermatitis

Probiotische Therapie bei Pouchitis

Mimura et al, 2004

- 36 Patienten mit **Pouchitis** (PDAI >7; mind. 2mal/Jahr bzw. kontinuierliche Antibiotika-Gabe) nach medikamentöser Remission (4 w)
 - **Verum:** probiotische Therapie über 12 Monate
 - VSL#3: Mischung aus 4 Lactobacillus-, 3 Bifidus- und 1 Streptococcus-Stamm; 6g/d \equiv ca. $2 \cdot 10^{10}$ Bakterien
 - **Kontrolle:** Maispulver
- **Primärer Endpunkt:** kumulative Remissionsrate nach 12 mo (Anstieg PDAI score: klinische Symptome, endoskopische und histologische Untersuchungen in Biopsien)

Probiotische Therapie bei Pouchitis

Mimura et al, 2004

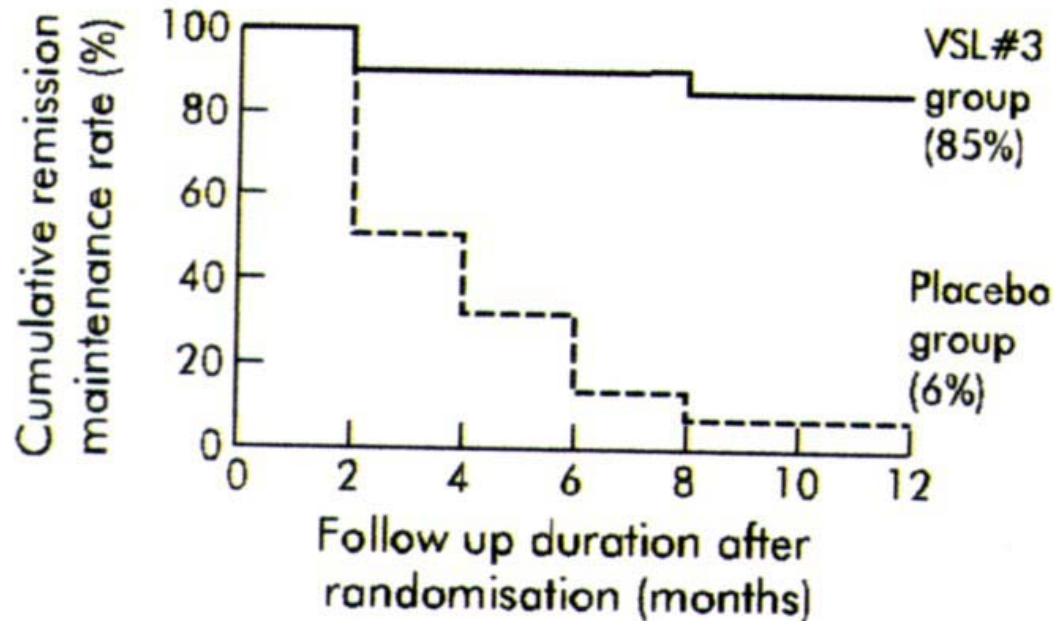


Figure 3 Cumulative remission maintenance rate in the VSL#3 and placebo groups (Kaplan-Meier method). The cumulative remission maintenance rate after 12 months of follow up was significantly higher in the VSL#3 group (85%) than in the placebo group (6%) ($p < 0.0001$, log rank test).

Probiotische Therapie bei Pouchitis

Mimura et al, 2004

Diskutierte Mechanismen:

- **Modifikation der Mikroflora**
- **Normalisierung von Mukosa-Integrität und Funktion**
- **Beeinflussung der Cytokin-Biosynthese:**
 - **TNF α , Interferon γ : ↓**
 - **iNOS, Matrix-Metalloproteinasen: ↓**

Gionchetti et al, 2000; Ulisse et al, 2001; Madsen et al, 2001

Probiotische Therapie bei Crohn-Patienten nach operativem Eingriff

Prantera et al, 2002

- 45 **Crohn-Patienten** nach kurativer Resektion und Aufnahme einer oralen Ernährung innerhalb 10 d; Therapiedauer 12 Monate
 - **Verum:** Lactobacillus GG; 2 x 2.5 g/d \equiv ca. $1.2 \cdot 10^{12}$ Bakterien
 - **Kontrolle:** Maltodextrine, Sorbit, Siliciumdioxid
- **Endpunkte:**
Endoskopische und klinische Rezidivrate

Probiotische Therapie bei Crohn-Patienten nach operativem Eingriff

Prantera et al, 2002

Table 2 Clinical and endoscopic remission in the *Lactobacillus* GG (LGG) and placebo groups

	LGG (n=23)	Placebo (n=22)	p Value
Non-compliance (%)	2 (8.7)	1 (4.5)	0.968
Protocol violation (%)	3 (13.0)	2 (9.0)	1.000
Clinical remission* (%)	15 (83.3)	17 (89.4)	0.948
Endoscopic remission† (%)	6 (40.0)	11 (64.7)	0.243
Score 0	1	9	
1	5	2	
Endoscopic recurrence† (%)	9 (60.0)	6 (35.3)	0.297
Score 2	3	3	
3	2	0	
4	4	3	

*Crohn's disease activity index \leq 150 after 52 weeks of therapy.

†Rutgeerts score: 0–1=remission; 2–4=recurrence.

There were no statistically significant differences.

Probiotische Therapie bei Crohn-Patienten nach operativem Eingriff

Prantera et al, 2002

Mögliche Erklärungen:

- Geringe Patientenzahl
- Generell niedrige Rezidivrate

wichtig: Wirkung der probiotischen Therapie
möglicherweise abhängig

- vom eingesetzten Stamm
- von der eingesetzten Menge an cfu
- von der Vielfalt an zugeführten MO

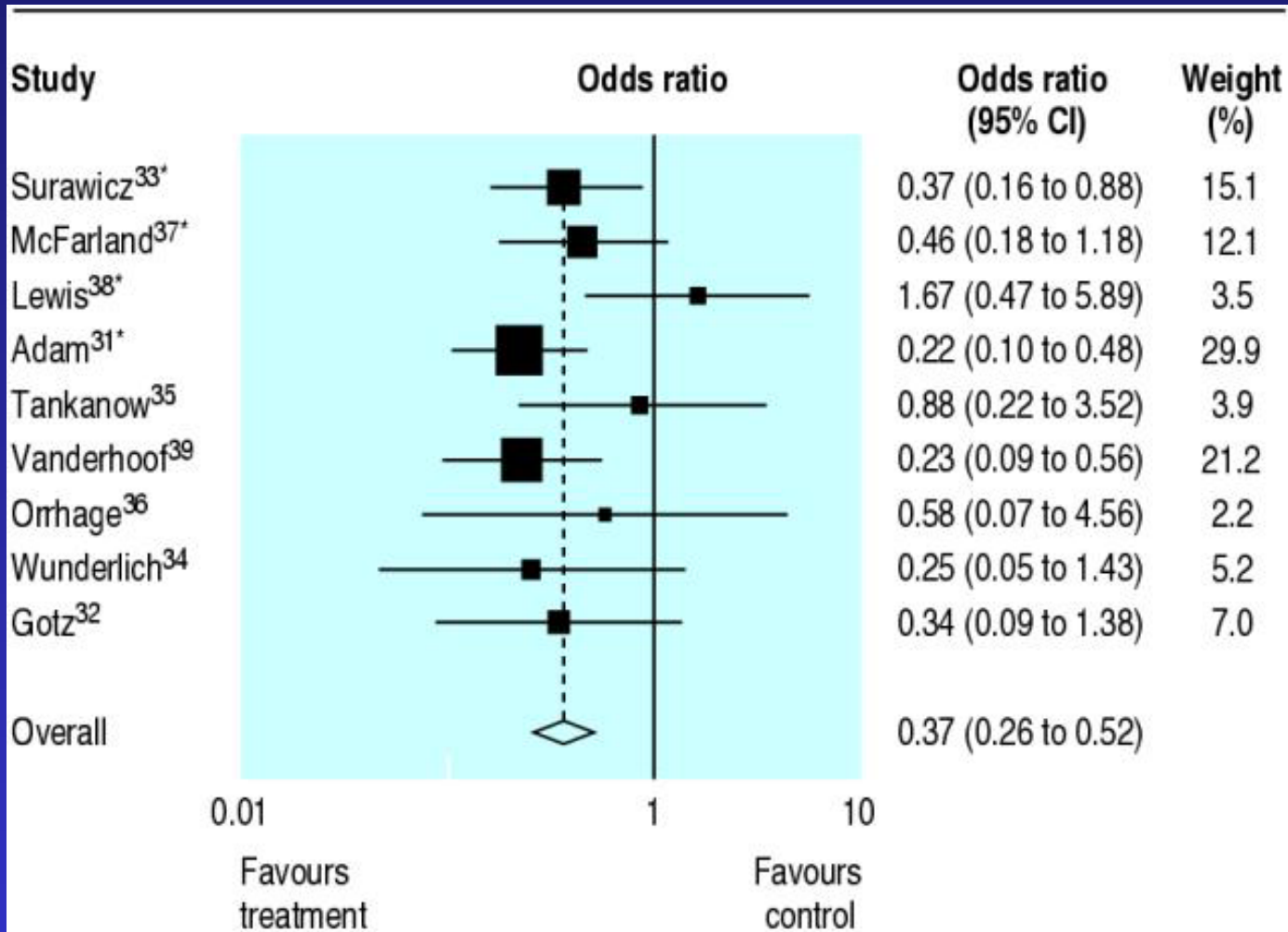
Probiotische Therapie bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe – Meta-Analyse

D'Souza et al, 2002

- **Ziel:** Evaluation der Wirkung von Probiotika (in Kombination mit Antibiotika) hinsichtlich der Häufigkeit von Diarrhoe
- **Ergebnis Literaturrecherche:** 9 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien (1996-2000)

Probiotische Therapie bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe – Meta-Analyse

D'Souza et al, 2002



Patients free of diarrhoea: treatment vs. control

Probiotische Therapie nach viszeralchirurgischen Eingriffen

Rayes et al, 2002

- **172 Patienten** (Magen-, Leber-, Pankreassekretion; Lebertransplantation), **randomisiert in 3 Gruppen:**
 - **Gruppe I (konventionell):** parenterale/enterale Ernährung
 - **Gruppe II (Verum):** frühe enterale Ernährung mit ***L. plantarum 299*** und Ballaststoffen
 - **Gruppe III (Placebo):** enterale Ernährung mit hitzeinaktiviertem ***L. plantarum 299***
- **Endpunkte:** Inzidenz postoperativer bakterieller Infektionen

Probiotische Therapie nach viszeralchirurgischen Eingriffen

Rayes et al, 2002

- In der Verum-Gruppe lag die Infektionsrate (13%) signifikant niedriger als bei den konventionell ernährten Patienten; zudem war die mittlere Dauer der Antibiotikatherapie kürzer.

Schlussfolgerung:

- Frühe enterale Ernährung mit Zusatz von Ballaststoffen und Probiotika reduziert Anzahl der Infektionen und spart Kosten.

Pro-/Präbiotika - Zukunft

- **Entwicklung neuer Präbiotika (Hydrolyse, Neusynthese) mit „zielgerichteten“ Eigenschaften:**
 - **spezies-spezifische Präbiotika (Synbiotika)**
 - **anti-adhäsiv wirkende Präbiotika**
 - **spezielle Produkte für Kinder, Ältere**
 - **„individuelle“ Präbiotika (ausgerichtet an vorhandener Mikroflora)**

Zusammenfassung

- Pro-/Präbiotika sind viel versprechende Substrate für einen Einsatz in der *Therapie* bestimmter Erkrankungen
- Endgültige Aussagen hinsichtlich eines positiven Effekts in der *Prävention* sind aufgrund unzureichender Datenlage schwierig bzw. nicht möglich
- Neuartige Produkte mit mehr „individueller“ Ausrichtung könnten die erhofften Wirkungen weiter verstärken