

Milchsäurebildende Probiotika

als Therapieoption bei Infektanfälligkeit

Eine Anwendungsbeobachtung im Design einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 107 Patienten belegt die Wirksamkeit oral verabreichter Bakterienkulturen.

Der Darm und seine Bakterienflora stellen in der ganzheitlichen Betrachtung unterschiedlicher Krankheitsbilder zentrale Schaltstellen pathophysiologischer Zusammenhänge dar. Insbesondere Fragestellungen, die das Immunsystem mit seinen diversen Störungen, wie Allergien, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, aber auch Infektanfälligkeiten betreffen, spielen eine herausragende Bedeutung.

Interessant ist, dass das im enteralen System befindliche Immunsystem eine Bedeutung für den gesamten Organismus hat. Es wurden in den vergangenen Jahrzehnten bei allen möglichen immungekoppelten Störungen Darmsanierungen durchgeführt, die unter anderem eine Wiederherstellung einer physiologischen Darmflora anvisierten.

Diese, mit Unterstützung einiger Absolventen der Hessischen Heilpraktikerschule Rhein-Main in Hochheim/Main durchgeführte Untersuchung hatte zum Ziel, den Einfluss eines milchsäurebildenden probiotischen Nahrungsergänzungsmittels* auf die Infektanfälligkeit beim Menschen mittels anerkannter Erhebungsverfahren zu verifizieren.

Methodik

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Zeitungsannoncen und über persönliche Gespräche, teilweise aus dem Umfeld von Heilpraktiker- und Ärztenpraxen bundesweit.

Das Hauptkriterium der Untersuchung war eine subjektive bzw. semiobjektive Einschätzung der Infektanfälligkeit, die durch anschließende Befragung der Probanden validiert wurde.

Die Teilnehmer mussten verschie-

dene Einschlusskriterien erfüllen bzw. es galten folgende Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Mindestalter 18 Jahre
- Infektfreiheit zu Beginn der Untersuchung
- mindestens vierwöchige Karenz für die Einnahme probiotischer Präparate vor Untersuchungsbeginn
- Abgabe einer Einverständniserklärung für die Teilnahme

Ausschlusskriterien:

- Major-Infektionen (z.B. Pneumonien, Sepsis, Meningitiden, Empyeme, Viszeralabszesse) innerhalb der letzten drei Jahre
- Hinweise auf erworbene oder angeborene Immundefekte
- schwere organische Erkrankungen der oberen Atemwege und ihrer benachbarten Organe (z.B.: ösophago-tracheale Fisteln, bronchopulmonale Dysplasien, zystische Fibrosen)
- Nichteinnahme des Prüfpräparates an mehr als sechs Tagen oder an mehr als zwei aufeinander folgenden Tagen
- Hinweise auf Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenmissbrauch
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Einnahme immunstimulierender Präparate während der Beobachtungsdauer
- Behandlungen mit immunsupprimierenden Mitteln wie Chemotherapie oder Glukocortikoiden oder auch antibiotische Therapien

Durchgeführt wurde die Beobachtung als prospektive, placebokontrollierte Doppelblinduntersuchung, wobei die Randomisierung, also die Zuteilung der Probanden in Verum- bzw. Placebogruppe, computergene-

riert erfolgte.

Als Testpräparat (Verum) kam ein Probiotikum* zum Einsatz, als Placebo ein optisch und geschmacklich nicht unterscheidbares Maisstärke/Malto-dextrin-Gemisch (ebenfalls à 2 g). Die Entblindung erfolgte erst nach Abschluss der Beobachtung.

Die Probanden sollten täglich, möglichst nüchtern, über einen Zeitraum von vier Monaten (Nov. 2009 bis März 2010) ihre Testsubstanz bzw. Placebo mit ca. 100 ml Wasser einnehmen.

Einschätzung der Infektanfälligkeit

Eingangs erfolgte zur Objektivierung der Infektanfälligkeitseinschätzung ein Interview durch unsere Mitarbeiterinnen. Danach erhielten die Probanden per Post jeweils für den Zeitraum von einem Monat die erforderlichen Materialien, das Präparat und ein täglich zu führendes Tagebuch zur Erfassung des Symptomenstatus.

Es wurden alle Symptome täglich abgefragt und in drei Stufen unterteilt:

- nicht vorhanden
- leicht/mild vorhanden
- schwer/stark vorhanden

Am Tag 0, Tag 60 und Tag 120 erfolgte eine Untersuchung der Stuhlflora.

Um die Compliance hoch zu halten, fanden einmal monatlich telefonische (protokollierte) Befragungen zur Verträglichkeit und zum Einnahmeverhalten statt.

Alle Analysen wurden auf der Basis der Intention-to-Treat (ITT)-Analyse durchgeführt, nach der alle in den Versuch eingeschlossenen, randomisierten Patienten in die Analyse eingehen müssen und zwar in der Gruppe, zu der sie randomisiert wurden, unabhängig davon, was nach der Randomisierung mit ihnen geschieht.

Die Berechnungen und Analysen wurden mit handelsüblicher Software

* *Probiotik® Pur, Fa. Nutrimmun, Zusammensetzung: Bakterienstämme: insgesamt 2×10^9 KBE (koloniebildende Einheiten) pro Beutel je 2 g: Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactococcus lactis, Lactobacillus salivarius, Maisstärke, Maltodextrin*

und online-Kalkulatoren durchgeführt.

Untersuchte Zielgrößen

Als **primäre Zielgröße** wurde die Anzahl der Infekttage während der Beobachtungsdauer registriert. Das Maß der Veränderung dieser Zielgröße stellte demnach das Hauptkriterium der Untersuchung dar. Als Infekttage wurden alle Tage klassifiziert, an denen aus den u.g. zwei Gruppen das Auftreten von mindestens einem Symptom von dem Teilnehmer protokolliert wurde:

Gruppe 1:

Hauptsymptome: Fieber, Husten/Hustenreiz, Halsschmerzen, Schnupfen (Fließ- oder Stock-), Kopfschmerzen, Gliederschmerzen

Gruppe 2:

Nebensymptome: Halskratzen, Frösteln, Schluckbeschwerden, Brennen/Kitzeln in der Nase, Schleimbildung, Niesreiz, Kopfdruck, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit

Als **sekundäre Zielgrößen** wurden folgende Beobachtungsmerkmale registriert: Das Auftreten

- eines leichten oder schweren Hauptsymptoms an einem Tag
- eines leichten oder schweren Nebensymptoms an einem Tag
- eines pH-Wertes des Stuhls unterhalb der Norm, in der Norm oder oberhalb der Norm (Normwert: 6,0-6,5)
- einer Konzentration (Keime pro g Faeces) von E.coli, Enterococcus species, Bacteroides species, Bifidobacterium species, Lactobacillus species, Clostridium species, Candida albicans im Stuhl unterhalb der Norm, in der Norm oder oberhalb der Norm.

Es konnten 107 Personen für die Untersuchung gewonnen werden. In Bezug auf Alter, Geschlecht, Häufigkeit und Dauer von Infekten sowie den Zustand der Darmflora gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 1). 54 Personen erhielten das Probiotikum, 53 das Placebopräparat.

Ergebnisse

Die primäre Zielgröße – die Zahl der Infekttage – konnte unter Einfluss des Probiotikums hochsignifikant reduziert werden. Teilnehmer der Verumgruppe verringerten den Anteil ihrer Infekttage auf 26,4% gegenüber 31,5% in der Placebogruppe. (**s. Abb. 1**)

Auch bei den sekundären Zielgrößen zeichneten sich bei fünf von sechs Hauptsymptomen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ab. Bei den Symptomen Fieber und Halsschmerzen konnte zwar eine statistisch signifikante, allerdings nur sehr geringe Reduzierung des Beschwerdebildes bei Schnupfen, Kopf- und Gliederschmerzen, aber sowohl signifikante als auch im Ausmaß relevante Ergebnisse erreicht werden. Das Symptom Husten/Hustenreiz konnte nicht nennenswert beeinflusst werden.

Bei den Nebensymptomen konnten die Symptome Kopfdruck und Abgeschlagenheit mit relevantem Effekt reduziert werden. Andere Nebensymptome blieben weitestgehend von der Einnahme unberührt. (**Tabelle 2**)

Eine weitere Frage der Untersuchung war die nach dem Einfluss des Probiotikums auf die physiologische Darmflora. Hierbei konnte sehr signifikant eine Normalisierung der Lactobakterien-Werte in der Verumgruppe festgestellt werden. Allerdings war die Größenordnung des Einflusses nur gering. Keine Signifikanz bestand hinsichtlich der Veränderung bestand hingegen bei allen anderen Bakterienstämmen. (**Tabelle 3**)

Kommentar

Nach den Ergebnissen der Untersuchung kann man klar sagen, dass die Einnahme des Probiotikums die Infektanfälligkeit nachweislich positiv beeinflusst. Die Ergebnisse sind sowohl statistisch signifikant als auch für den Patienten relevant. Durch das Probiotikum gab es bei den Teilnehmern der Verumgruppe während der Erkältungssaison November bis März deutlich weniger Tage, an denen sie durch die typischen Symptome Schnupfen, Kopfschmerzen und Gliederschmerzen

p-Wert:

p-Wert größer als 0,05: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

p-Wert \leq 0,05: Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant.

p-Wert \leq 0,01: Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch sehr signifikant.

p-Wert \leq 0,001: Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch hoch signifikant.

Tabelle 1: Ausgangswerte/Unterschiede zwischen den Gruppen

Variable	Verumgruppe (N = 54)	Placebogruppe (N = 53)	Signifikanzniveau (p-Wert)
Alter (Jahre)	39,6 +/-13,9	42,7 +/-11,3	0,10
Weibliche Teilnehmer	74,1%	69,8%	0,67
Anzahl Infekte/Jahr	3,9 +/-1,8	4,1 +/-1,7	0,70
Infektdauer (Tage)	8,1 +/-4,2	8,4 +/-4,7	0,39
Anzahl der Stuhlwerte im Normbereich:			
pH-Wert	34 (65,4%)	43 (81,1%)	0,08
E. coli	31 (59,6%)	26 (49,1%)	0,33
Enterococcus spec.	29 (55,8%)	22 (41,5%)	0,17
Bacteroides spec.	41 (78,8%)	48 (90,6%)	0,11
Bifidobacterium spec.	41 (78,8%)	46 (86,8%)	0,31
Lactobacillus spec.	15 (28,8%)	12 (22,6%)	0,51
Clostridium spec.	19 (36,5%)	24 (45,3%)	0,43
Candida albicans	51 (98,1%)	52 (98,1%)	1,00

Tabelle 2: Sekundäre Zielgröße »Hauptsymptome«/»Nebensymptome« – Unterschiede zwischen den Beobachtungsgruppen

Variable	Verumgruppe (N ₁ = 5990)	Placebogruppe (N ₂ = 5612)	p-Wert
Tage mit Hauptsymptom:			
Fieber	23 (0,4%)	44 (0,8%)	0,005
Husten/Hustenreiz	718 (12%)	732 (13%)	0,09
Halsschmerzen	471 (7,9%)	553 (9,9%)	<0,001
Schnupfen	1145 (19,1%)	1467 (26,1%)	<0,001
Kopfschmerzen	490 (8,2%)	874 (15,6%)	<0,001
Gliederschmerzen	238 (4%)	352 (6,3%)	<0,001
Tage mit Nebensymptom:			
Halskratzen	660 (11%)	760 (13,5%)	<0,001
Schluckbeschwerden	370 (6,2%)	349 (6,2%)	0,94
Frösteln	426 (7,1%)	519 (9,2%)	<0,001
Brennen/Kitzeln in der Nase	804 (13,4%)	717 (12,8%)	0,31
Schleimbildung	1599 (26,7%)	1548 (27,6%)	0,29
Niesreiz	807 (13,5%)	834 (14,9%)	0,03
Kopfdruck	619 (10,3%)	872 (15,5%)	<0,001
Abgeschlagenheit	720 (12%)	1091 (19,4%)	<0,001
Appetitlosigkeit	111 (1,9%)	134 (2,4%)	0,05

Tabelle 3: Sekundäre Zielgröße »Stuhlwerte« – Unterschiede zwischen den Beobachtungsgruppen

Variable	Verumgruppe (N ₁ = 46)	Placebogruppe (N ₂ = 44)	p-Wert
Anzahl der Stuhlwerte im Normbereich:			
pH-Wert	29 (63%)	30 (68,2%)	0,66
E. coli	24 (52,2%)	30 (68,2%)	0,14
Enterococcus spec.	20 (43,5%)	19 (43,2%)	0,57
Bacteroides spec.	33 (71,7%)	30 (68,2%)	0,82
Bifidobacterium spec.	27 (58,7%)	30 (68,2%)	0,39
Lactobacillus spec.	27 (58,7%)	13 (29,5%)	0,006
Clostridium spec.	15 (32,6%)	20 (45,5%)	0,28
Candida albicans	45 (97,8%)	42 (95,5%)	0,61

Tabelle 4: Erwartungswerte – Messergebnisse der primären Zielgröße

Anzahl Infekttage	Verumgruppe (N ₁ = 5990)	Placebogruppe (N ₂ = 5612)
Erwartungswerte	519 (8,7%)	528 (9,4%)
Messergebnisse	1582 (26,4%)	1770 (31,5%)

Tabelle 5: Zielgröße »Ein schweres Hauptsymptom« – Unterschiede zwischen den Beobachtungsgruppen

Anzahl Tage mit einem schweren Hauptsymptom		
Verumgruppe (N ₁ =5990):	273	(4,6%)
Placebogruppe (N ₂ =5612):	474	(8,4%)
Signifikanzniveau (p-Wert):	<0,001	

zen sowie durch Kopfdruck oder Abgeschlagenheit beeinträchtigt waren.

Die signifikante Verbesserung des Lactobazillenanteils der Darmflora deutet darauf hin, dass die beobachtete Verringerung der Infektanfälligkeit mit einer Normalisierung der Darmflora korreliert.

Hinsichtlich der Planung und Gestaltung des Studiendesigns ergaben sich allerdings in der rückblickenden Betrachtung und Auswertung systemische Schwierigkeiten, die im Vorfeld nicht ausreichend Berücksichtigung fanden:

Problematisch war die Befragung der Teilnehmer bezüglich ihrer vorangegangenen, subjektiv wahrgenommenen Infekttage über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr. Auf die Frage nach der jährlichen Anzahl und Dauer von Infekten, antworteten die Teilnehmer der Verumgruppe mit durchschnittlich 3,9 Infekten pro Jahr bzw. 8,1 Tagen Dauer der Ereignisse (Placebogruppe: 4,1 Infekte, 8,4 Tage Dauer) (s.a. Tabelle 1).

Dies ließ für die Beobachtung erwarten, dass etwa protokolliert werden: Erwartungswert in der Verumgruppe: 519 Tage, in der Placebogruppe: 528 Tage. Durch die Tagebücher erfasst (Messergebnisse) wurden für den Untersuchungszeitraum ein nahezu dreifacher Wert, nämlich 1582 Infekttage in der Verum- und 1770 Tage in der Placebogruppe. (s. Tabelle 4)

Offensichtlich hatten wir die rückblickende Wahrnehmungsfähigkeit der Patienten hinsichtlich ihrer Infekttage überschätzt. Heute erscheint es uns logisch, dass bei einer rückblickenden Einschätzung über einen so langen Zeitraum nur die Tage in Erinnerung bleiben, an denen man ein echtes Krankheitsgefühl empfand. Tage, an denen zwar ein Hauptsymptom, und ein Nebensymptom auch in schwacher Form (was den Kriterien eines Infekttages in unserer Untersuchung entspricht), bestanden, blieben, wie sich zeigte, nicht in Erinnerung und wurden nicht genannt. Führt man hingegen ein Tagebuch hinsichtlich seines Gesundheitszustandes, werden selbstverständlich alle Störungen erfasst,

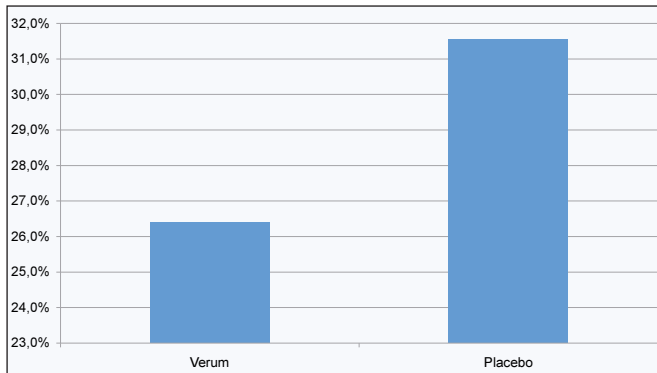


Abb. 1: Anteil der Infekttage (%) im Beobachtungszeitraum

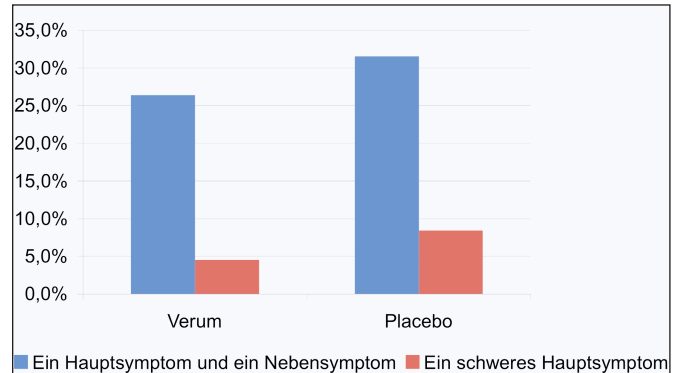


Abb. 2: Anteil der Infekttage (%) im Beobachtungszeitraum
Vergleich der Auswertungsvarianten

wodurch sich die gemessene Zahl der Infekttage (in beiden Gruppen) deutlich von der zu erwartenden unterscheidet.

In einer zweiten, strengeren, parallelen Auswertung wurden daher nur noch die Tage als Infekttage klassifiziert, an denen von den Probanden mindestens ein schweres Hauptsymptom protokolliert worden war. Diese Verschärfung der Kriterien erwies sich als wesentlich realitätsnäher, wie ein Vergleich zwischen den Angaben der Probanden zu ihrer bisherigen Infektanfälligkeit vor der Anwendungsbeobachtung und der nunmehr erhaltenen Anzahl von Infekttagen während der Beobachtungszeit zeigte. (**Tabelle 5**)

Die schon mit den weicheren Kriterien des Beobachtungsplans festgestellte hochsignifikante Verminderung der Infektanfälligkeit (**Abb. 1**) wurde durch die vorgenommene Präzisierung noch einmal klar bestätigt. (**Abb. 2**)

Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz besonders bei den Absolventen der Hessischen Heilpraktikerschule Rhein-Main für die ehrenamtliche Mitarbeit an diesem großen Projekt.



Verfasser:

Daniel Petrak, Hp
Heckerstr. 4
55120 Mainz
www.petrak-abele.de