

Persönliche PDF-Datei für

Heiner Krammer, Martin Storr, Ahmed Madisch, Julia Riffel

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Reizdarmbehandlung mit
Lactobacillus plantarum 299v:
Längere Einnahme verstärkt
Behandlungserfolg – Ergebnisse
einer nichtinterventionellen
Studie

Z Gastroenterol 2021; 59: 125–134

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:

© 2021 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0044-2771

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Reizdarmbehandlung mit *Lactobacillus plantarum* 299v: Längere Einnahme verstärkt Behandlungserfolg – Ergebnisse einer nichtinterventionellen Studie

Treatment of IBS with *Lactobacillus plantarum* 299v: Therapeutic success increases with length of treatment – real-life data of a non-interventional study in Germany

Autoren

Heiner Krammer¹, Martin Storr², Ahmed Madisch³, Julia Riffel⁴

Institute

- 1 Gastroenterologie und Ernährungsmedizin, End- und Dickdarmzentrum Mannheim, Germany
- 2 Zentrum für Endoskopie, MVZ Gauting-Starnberg, Germany
- 3 Klinik für Gastroenterologie, interventionelle Endoskopie, Diabetologie und Akutgeriatrie, KRH Klinikum Siloah, Hannover, Germany
- 4 Institut für Radiologie, Universitätsmedizin Mannheim, Germany

Schlüsselwörter

Reizdarmsyndrom, RDS, Langzeittherapie, Probiotika, Mikrobiom

Key words

irritable bowel syndrome, IBS, therapy, probiotics, microbiome

eingereicht 04.09.2020

akzeptiert 16.12.2020

Bibliografie

Z Gastroenterol 2021; 59: 125–134

DOI 10.1055/a-1340-0204

ISSN 0044-2771

© 2021, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Heiner Krammer
Praxis für Gastroenterologie, Bismarckplatz 1,
68165 Mannheim, Germany
Tel.: +49/6 21/40 10 11
Fax: +49/6 21/40 10 12
krammer@magendarm-zentrum.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Die Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS) ist in der Praxis oft eine Herausforderung. Als Therapieoption gewinnt die Modulation des Darmmikrobioms dabei immer

mehr an Bedeutung. Die Wirksamkeit des Bakterienstamms *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299V) wurde bei Reizdarmpatienten bereits in mehreren placebokontrollierten Studien über 4 Wochen gezeigt. Ziel der im Folgenden beschriebenen nichtinterventionellen Studie war es, die Verträglichkeit und Wirksamkeit von LP299V unter Praxisbedingungen zu untersuchen und neue Erkenntnisse über einen längeren Einnahmezeitraum zu gewinnen.

Methodik In 25 Zentren wurden prospektiv Daten von 221 RDS-Patienten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von LP299V (1 Kapsel/Tag; 1×10^{10} KBE) über eine maximale Beobachtungsdauer von 12 Wochen erhoben. Die Erhebung erfolgte mittels Reizdarmtagebüchern und ärztlicher Dokumentation bei den Studienvisiten. Die Veränderung von Häufigkeit und Schweregrad der Beschwerden gegenüber der Baseline wurde als primärer Endpunkt festgelegt.

Ergebnisse Im Verlauf der 12-wöchigen Behandlung kam es zu einer signifikanten und kontinuierlichen Reduktion der Gesamtsymptomatik ($p < 0,05$). Darüber hinaus kam es zu einer signifikanten Reduktion von Schwere (S) und Häufigkeit (H) einzelner Symptome, wie Abdominalschmerz (S: – 67 %, H: – 51 %), Flatulenz (S: – 61 %, H: – 63 %), Diarrhoe (S: – 70 %, H: – 32 %) und Obstipation (S: – 79 %, H: – 6 %). Das Gefühl der dringlichen und unvollständigen Entleerung sank ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Die Lebensqualität der Patienten stieg signifikant an (seelisches Wohlbefinden: + 110 %, negativer Einfluss auf den Alltag: – 67 %, $p < 0,01$). Die Langzeitbehandlung mit LP299V wurde von 94 % der Patienten als gut verträglich bewertet.

Diskussion LP299V konnte die Gesamtbeschwerden von RDS-Patienten unter deutschen Alltagsbedingungen signifikant bessern. Um einen größeren Effekt zu erzielen, ist eine längerfristige Einnahme von LP299V (hier 12 Wochen) sinnvoll; die Verträglichkeit ist in diesem Zeitraum gut.

ABSTRACT

Introduction The treatment of irritable bowel syndrome (IBS) in clinical practice is frequently challenging. Modulation of the intestinal microbiome as a treatment option is becoming more and more important. The effectiveness of a bacterial

strain, *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299V), was previously investigated in placebo-controlled clinical trials in patients with IBS over 4 weeks. The aims of the present non-interventional study were therefore to investigate tolerability and effectiveness of LP299V under everyday conditions and to gain information on long-term treatment.

Methods Data on tolerability and effectiveness of LP299V (1 capsule/day; 1×10^{10} CFU) were prospectively collected in 25 centers in 221 patients with IBS. The maximal treatment duration was 12 weeks. The survey was carried out using symptom diaries and medical assessments. Changes in frequency and severity of symptoms were compared to baseline and defined the primary endpoint.

Results During the 12-week treatment, a significant and continuous reduction of overall symptom score ($p < 0.05$) was

observed. In addition, a significant reduction of severity (S) and frequency (H) of individual symptoms, such as abdominal pain (S: -67 %, H: -51 %), flatulence (S: -61 %, H: -63 %), diarrhea (S: -70 %, H: -32 %) and constipation (S: -79 %, H: -6 %) was observed. Urgency and feeling of incomplete evacuation were significantly decreased ($p < 0.001$). Additionally, quality of life increased significantly (mental well-being: +110 %, influence on everyday life: -67 %, $p < 0.01$). Self-assessment identified that long-term treatment with LP299V was tolerated well by 94 % of patients.

Conclusion In real life, LP299V significantly alleviates the global symptoms of IBS in patients. In order to achieve the maximum effect, long-term use of LP299V (as here 12 weeks) appears to be indicated and is well tolerated.

Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland, so schätzt man, leidet etwa jeder Fünfte (Prävalenz 10 bis 24 %) am Reizdarmsyndrom (RDS), wovon alle Altersklassen betroffen sein können [1]. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer; es wird vermutet, dass dieses Ungleichgewicht bei den unter 50-jährigen Patienten noch deutlicher ist [2]. Die Dunkelziffer dieser Erkrankung ist vermutlich recht hoch, da nur ca. 5 % der Betroffenen einen Arzt aufsuchen. Dennoch sind bis zu 25 % aller ambulanten gastroenterologischen Patienten von einem Reizdarm betroffen [1]. Damit ist diese chronische Erkrankung einer der häufigsten Gründe, warum Patienten den Arzt aufsuchen. Betroffene leiden unter ständigen oder immer wiederkehrenden Darmbeschwerden ohne Nachweis einer organischen Kausalität. Charakteristische Beschwerden sind vor allem Abdominalschmerzen mit Druckgefühl im Unterbauch, Flatulenzen oder Meteorismus und Änderungen in der Stuhlfrequenz und -konsistenz. Die unterschiedlichen Symptome können getrennt voneinander, aber auch in Kombination oder im Wechsel auftreten. Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbilds und der herausfordernden Behandlung stellt das Reizdarmsyndrom mit den direkten (Arztbesuche, Medikamente, Diagnostik, Krankenhausaufenthalte, Begleiterkrankungen) und indirekten Kosten (Arbeitsausfälle, verminderte Produktivität während der Arbeit) eine erhebliche sozioökonomische Belastung dar [3].

So komplex, wie die Symptome des Reizdarms sind, sind auch die Ursachen. Die Konsultationsfassung der aktualisierten S3-Leitlinie (2020) hat erstmals eine pathophysiologisch definierte Beschreibung eingeführt [4]. Danach wird ein Reizdarm als Störung der Darm-Hirn-Achse angesehen und mit multifaktoriellen Pathomechanismen assoziiert, u. a. verringerter intestinaler Barrierefunktion, Dysregulation des enterischen Nervensystems, gestörtem Gallensäure-Metabolismus sowie vorausgehenden Infektionen und chronischer Immunaktivierung. Es wird vermutet, dass eine Dysbiose des intestinalen Mikrobioms mit zugrunde liegen kann, die die Störungen des Immun- und Nervensystems begünstigt und vermutlich zur Symptomatik des Reizdarms beiträgt [4, 5]. Psychische Belastung wie Stress, Angst oder Depres-

sionen verstärken häufig die Symptome. Umgekehrt kann auch die Belastung durch die chronischen gastrointestinalen Beschwerden wiederum Angststörungen oder Depressionen begünstigen [1, 4].

Bei V. a. ein Reizdarmsyndrom ist der deutschen S3-Leitlinie folgend eine fundierte und zielgerichtete Diagnostik zweckmäßig. Entsprechend der Diagnostik werden Patienten zur weiteren Behandlung anhand des vorherrschenden Leitsymptoms in 3 klinische Subtypen eingeteilt: RDS-O („obstipationsprädominant“), RDS-D („diarrhoeprädominant“), RDS-M („gemischt/alternierend“) [1, 4].

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher pathophysiologischer Störungen erfordert das äußerst heterogene Krankheitsbild ein breites Spektrum an potenziell wirksamen Behandlungsoptionen [1, 4]. Die Standardtherapie erfolgte bislang meist symptomatisch. Aufgrund der häufig wechselnden Symptomatik ist es jedoch schwierig, eine dauerhafte Beschwerdefreiheit des Patienten zu erreichen, da bei Behandlung eines einzelnen Symptoms ein anderes in den Vordergrund rücken kann. Die Krankheitsursache wird außerdem durch diesen Ansatz nicht bedacht, sodass der Behandlungserfolg meist sehr begrenzt ist. In der Folge des oben genannten Paradigmenwechsels fließt heutzutage, abseits von rein symptomorientierten medikamentösen Therapien, ein multimodales Behandlungskonzept, das Aspekte der Ernährung, des Mikrobioms und der Psyche umfasst, in die überarbeiteten Leitlinienempfehlungen als Konsultationsfassung (2020) mit ein und bietet so womöglich einen mehr kausalen Therapieansatz [4].

Im Rahmen der Mikrobiommodulation zur Behandlung des Reizdarms wird in unterschiedlichen Leitlinien darauf verwiesen, dass die stammspezifische Wirksamkeit von Probiotika bei den verschiedenen Reizdarmsymptomen zu beachten ist und dass mindestens für 4 Wochen behandelt werden sollte [6, 7]. Es werden daher verschiedene Bakterienstämme mit jeweils belegter Wirksamkeit für den Einsatz bei Reizdarmpatienten vorgeschlagen [1, 4]. Der Bakterienstamm *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299V) wird u. a. bereits in der deutschen Reizdarm-Leitlinie aus dem Jahr 2011 empfohlen [1], da mehrere klinische placebo-kontrollierte Studien zeigen konnten, dass seine Einnahme zu

einer signifikanten Verbesserung der Reizdarmsymptome Abdominalschmerzen, Blähungen, Stuhlgangfrequenz und Gefühl der unvollständigen Entleerung führte [8–11].

Viele Faktoren, die in der Praxisroutine eine Rolle spielen, wie Begleiterkrankungen, gleichzeitige Einnahme weiterer Arzneimittel, Selbstmedikation oder Adhärenz werden in klinischen Studien aufgrund der strengen Studienbedingungen häufig nicht berücksichtigt. Ziel der vorliegenden nichtinterventionellen Studie (NIS) ist es daher, die Verträglichkeit und Wirksamkeit von LP299V unter Praxisbedingungen in Deutschland zu untersuchen und darüber hinaus einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn zum Wirkeffekt des Probiotikums über einen über 4 Wochen hinausgehenden Zeitraum zu erlangen.

Material und Methodik

Studiendesign und Datenerhebung

Die vorliegende multizentrische, nichtinterventionelle Studie zum Diätmanagement bei Reizdarmpatienten mit dem probiotischen Bakterienstamm *Lactobacillus plantarum* 299v (Innovall RDS; Microbiotica GmbH) wurde an 24 deutschen Zentren (niedergelassene Gastroenterologen oder Allgemeinmediziner) zwischen November 2017 und Dezember 2019 durchgeführt. Da es sich um eine nichtinterventionelle Studie handelt, wurden Daten nur dokumentiert, wenn sie gemäß der klinischen Routine generiert wurden. Speziell für diese Studie wurden keine Untersuchungen durchgeführt. Die Studie untersuchte einen mindestens 4-wöchigen, maximal 12-wöchigen Behandlungszeitraum, in dem der Therapieerfolg im Rahmen der klinischen Routine, je nach Therapiedauer, möglichst alle 4 Wochen überprüft wurde. Die Datenerfassung erfolgte zu jeder Visite (pseud)anonymisiert auf einheitlichen Erhebungsbogen durch den Arzt sowie in einem Patienten-Reizdarm-Tagebuch mit validiertem Reizdarm-Fragebogen (VAS-IBS Questionnaire [12]). Die Patienten dokumentierten wöchentlich den Schweregrad (VAS-Skala: 0 = „Beschwerdefrei“ bis 70 = „sehr starke Beschwerden“) und die Häufigkeit (5-stufige: 1 = „mehrmals täglich“; 2 = „täglich“; 3 = „4–6 × pro Woche“; 4 = „1–3 × pro Woche“; 5 = „nie“) der Symptome sowie die Lebensqualität, die Verbesserung der Gesamtsymptomatik anhand der wissenschaftlich validierten „IBS Global Assessment of Improvement Scale“ (IBS-GAI auf einer 7-stufigen Likert-Skala: 1 = „wesentlich verbessert“; 2 = „mäßig verbessert“; 3 = „geringfügig besser“; 4 = „unverändert“; 5 = „geringfügig schlechter“; 6 = „mäßig schlechter“; 7 = „wesentlich schlechter“) [13] sowie die Zahl der unverbrauchten Kapseln jeweils nach 4 Wochen. Die Dosierungsempfehlungen von *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299V) bei diagnostizierter Indikation lautete 1 Kapsel/Tag [1×10^{10} koloniebildende Einheiten (KBE) LP299V]. Alle Teilnehmer gaben vor Beginn der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Studienteilnehmer

Die Entscheidung, einen Patienten mit LP299V zu behandeln, wurde vor der Aufnahme in die Datenerfassung im Rahmen der klinischen Routine ausschließlich vom behandelnden Arzt getro-

fen. Um in die studienbegleitende Dokumentation aufgenommen zu werden, reichte es aus, mindestens 18 Jahre alt zu sein und vom behandelnden Arzt nach den Kriterien der Leitlinie aus dem Jahr 2011 die Diagnose Reizdarmsyndrom erhalten zu haben. Patienten, die zum Studienstart angaben, gleichzeitig andere probiotische Präparate einzunehmen, wurden für die Analyse dieser Studie nicht berücksichtigt. Die Teilnehmer konnten ihre Einwilligungserklärung jederzeit widerrufen und aus der Studie ausscheiden.

Statistische Methoden

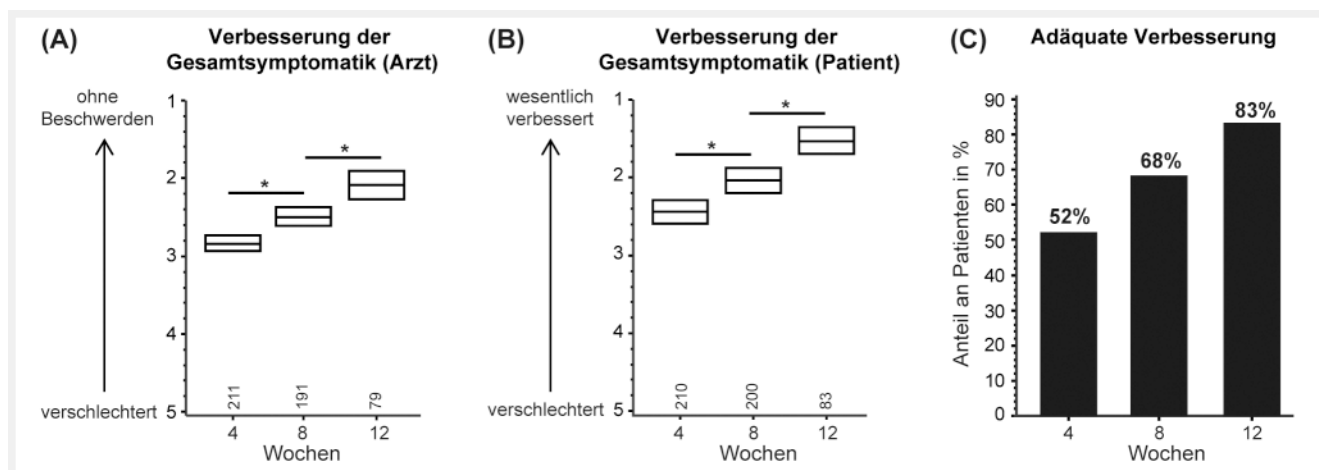
Die Auswertung der Daten zum Zeitpunkt 0 und nach 4, 8, und 12 Wochen wurde für alle Teilnehmer der Kohorte durchgeführt, die Daten für den jeweiligen Zeitpunkt angegeben hatten. Für die statistische Auswertung der Parameter Schweregrad und Häufigkeit der Reizdarmsymptome, Einfluss auf den Alltag, seelisches Wohlbefinden sowie Gesamtsymptomatik wurde der Kruskal-Wallis-Test (Post-Comparison Dunn's Test) für nicht normalverteilte Daten und unterschiedliche Gruppengrößen verwendet. Damit ist ein statistischer Vergleich innerhalb des Patientenkollektivs, unabhängig von der individuellen Behandlungsdauer, zwischen den Analysezeitpunkten (Woche 0, 4, 8 und 12) möglich. Für die Auswertung des Auftretens der Beschwerden „dringliche Entleerung“ und „unvollständige Entleerung“ wurde der McNemar's Test für dichotome Binärdaten herangezogen, um die Häufigkeitsverteilung der Antworten „Ja“ und „Nein“ zwischen verschiedenen Zeitpunkten zu bewerten. Als statistisch signifikant galten Werte unter 0,05 (Signifikanzlevel 5%).

Ergebnisse

Demografische und patientenbezogene Daten

243 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 22 Patienten konnten nicht mit in die Auswertung einfließen, da das Tagebuch nicht vorhanden oder nicht ausgefüllt war (n = 18), der Erhebungsbogen des Arztes fehlte (n = 1), die Einnahme von anderen Probiotika dokumentiert wurde (n = 1) oder der Patient schon vor Beendigung der zweiten Woche die Einnahme des Präparats gestoppt hatte (n = 2). Es lagen somit von 221 Patienten auswertbare Beobachtungsdaten für eine Einnahme von LP299V für 4 Wochen vor. 95 % dieser Patienten nahmen das Präparat für 8 Wochen (n = 209) und 39 % für 12 Wochen (n = 87) ein.

Von den eingeschlossenen Patienten waren 76 % weiblich, das Durchschnittsalter betrug 46,8 Jahre (19 bis 82 Jahre). Neben den charakteristischen Stuhlgangveränderungen wurden vom Arzt zu Beginn des Beobachtungszeitraums für 92 % der Patienten zusätzlich Abdominalschmerzen und/oder Flatulenzen als dominantes Symptom dokumentiert. Die Analyse der verschiedenen Reizdarmtypen anhand der Stuhlgangveränderungen ergab, dass 48 % der Patienten dem diarrhoeprädominanten (RDS-D), 19 % dem obstipationsprädominanten (RDS-O) und 30 % dem Reizdarmsyndrom mit wechselnden Stuhlgewohnheiten (RDS-M) zugeordnet werden konnten. Die Ärzte empfahlen bei 31 % der Patienten (n = 68) eine Ernährungsberatung oder einen Diätplan. 23 % der Patienten (n = 50) haben zu irgendeinem Zeitpunkt des



► **Abb. 1** Einfluss auf die Gesamtsymptomatik. Verbesserung der Gesamtsymptomatik **A** aus Sicht der Ärzte auf einer Punkteskala von 1 bis 5 (1 = „ohne Beschwerden“; 2 = „deutliche Besserung“; 3 = „mäßige Besserung“; 4 = „unverändert“; 5 = „verschlechtert“). **B** Aus Sicht der Patienten auf einer Punkteskala von 1 bis 7 (IBS-GAI) (1 = „wesentlich verbessert“; 2 = „mäßig verbessert“; 3 = „geringfügig besser“; 4 = „unverändert“; 5 = „geringfügig schlechter“; 6 = „mäßig schlechter“; 7 = „wesentlich schlechter“). **C** Prozentualer Anteil an Patienten mit einer adäquaten Verbesserung der Gesamtsymptomatik. Mittelwerte \pm 95 %-KI; * < 0,05; ** < 0,01; n-Zahlen wie unter jeweiliger Box angegeben. Kruskal-Wallis-Test (Post-Comparison Dunn's Test) für nicht normalverteilte Daten.

Beobachtungszeitraums zur Akutmedikation (unzumutbare akute Schweregrade der Symptome oder Komorbiditäten) weitere Therapieempfehlungen erhalten. Dazu zählten Quellmittel (z. B. Flohsamenschalen) (n = 13), Spasmolytika (n = 13), Phytotherapeutika (n = 9), Laxanzien (n = 8), Antidiarrhoika (n = 4), Protonenpumpeninhibitoren (n = 5), Antidepressiva (n = 4), Mesalazin (n = 1), Entschäumer (n = 1).

Entwicklung der Gesamtsymptomatik aus Sicht der Ärzte und Patienten

Die Gesamtbeschwerden der Patienten besserten sich nach Einschätzung der behandelnden Ärzte mit der Dauer der LP299V-Behandlung (► **Abb. 1A**) signifikant. Nach 4 Wochen wurde die Therapie im Durchschnitt mit „mäßiger Verbesserung“ (2,8) beurteilt; diese Einschätzung änderte sich nach 12 Wochen signifikant auf eine „deutliche Verbesserung“ (2,1; $p < 0,05$).

Aus Patientensicht verbesserte sich die Gesamtsymptomatik signifikant von Woche 4 auf Woche 8 (2,4 \rightarrow 2,0; $p < 0,05$) und von Woche 8 auf Woche 12 (2,0 \rightarrow 1,5; $p < 0,05$), sodass die Patienten am Ende der Studie den Therapieerfolg als „mäßige bis wesentliche Verbesserung“ der Beschwerden beschrieben (► **Abb. 1B**). Der prozentuale Anteil der Patienten, die eine adäquate Verbesserung der Gesamtsymptomatik angaben (definiert als wesentliche bis mäßige Verbesserung), stieg von 52 % in Woche 4 über 68 % in Woche 8 auf 83 % in Woche 12 an (► **Abb. 1C**).

Zusätzlich ergab die Auswertung der erhobenen Daten, dass alle Reizarmtypen (RDS-D, RDS-O, RDS-M) in gleichem Maße von einer Behandlung mit LP299V profitiert haben (Daten nicht gezeigt).

Wirkung der mikrobiotischen Behandlung auf die Reizdarmbeschwerden

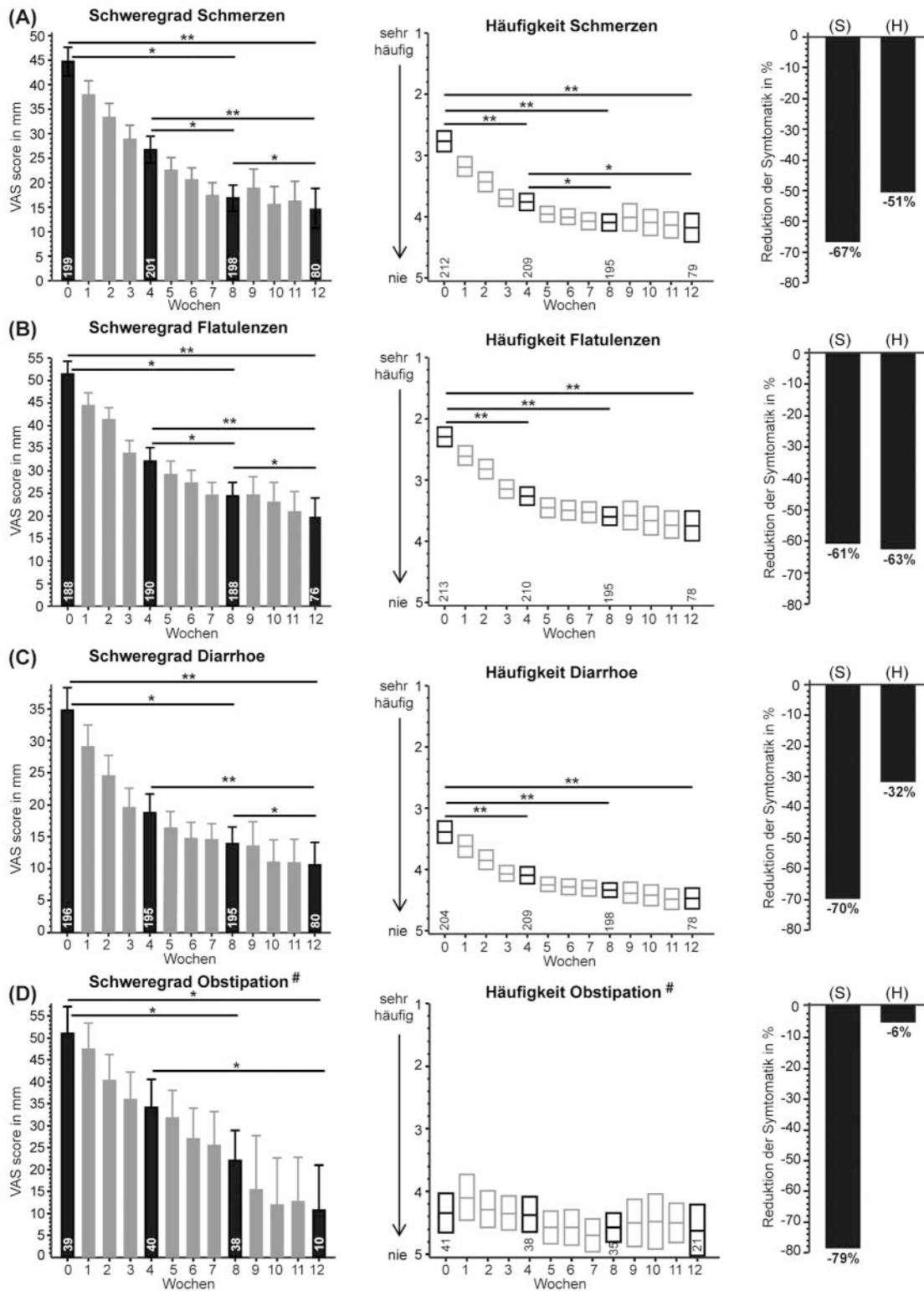
Die Analyse der Daten des evaluierten VAS-IBS aus den Patiententagebüchern ergab, dass sich sowohl der Schweregrad als auch

die Häufigkeit der Abdominalschmerzen kontinuierlich und signifikant mit der Dauer der LP299V-Behandlung reduzierten (► **Abb. 2A**). Nach 12 Wochen wurde eine mittlere Reduktion der Schmerzstärke um 67 % (44,8 \rightarrow 14,8; $p < 0,01$) und der Häufigkeit um 51 % (2,8 \rightarrow 4,2; $p < 0,01$) erreicht.

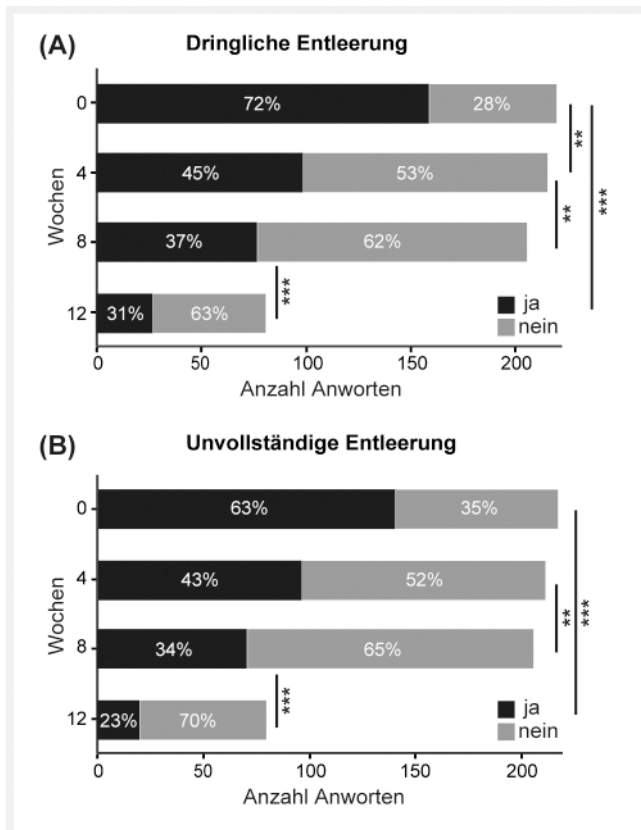
Die Daten dieser Studie zeigen, dass die LP299V-Behandlung Schwere und Häufigkeit von Flatulenz und Meteorismus signifikant reduziert (► **Abb. 2B**). Die Einnahme über 8 oder 12 Wochen führte zu einer zunehmenden und signifikanten Verbesserung der Symptomstärke im Vergleich zu der Einnahme über 4 Wochen. Nach 12 Wochen ergab sich eine Reduktion der Symptomstärke um durchschnittlich 61 % (51,5 \rightarrow 19,8; $p < 0,01$) und der Häufigkeit des Auftretens um 63 % (2,3 \rightarrow 3,7; $p < 0,01$).

Im Verlauf der 12-wöchigen Behandlung mit LP299V nahmen Schweregrad und Häufigkeit von Diarrhoe kontinuierlich und signifikant ab (► **Abb. 2C**). Hervorzuheben ist, dass die Symptomstärke auch noch nach Woche 4 weiterhin signifikant abnahm, sodass nach 12 Wochen Einnahme im Mittel eine Reduktion der Symptomstärke um 70 % (34,8 \rightarrow 10,6; $p < 0,01$) und der Symptommhäufigkeit um 32 % (3,4 \rightarrow 4,5; $p < 0,01$) festzustellen war.

Die Auswertung der Daten der gesamten Patientenkohorte zeigte einen klaren Trend zur Reduktion des Schweregrads und der Häufigkeit der Obstipation. Im Vergleich zum Studienbeginn sanken die Schwere der Beschwerden um 61 % (19,7 \rightarrow 7,6) und die Häufigkeit um 8 % (4,3 \rightarrow 4,6) (Daten nicht gezeigt). Um detaillierter zu ermitteln, ob und wie sehr die Patienten, die tatsächlich von Obstipation betroffen waren (RDS-O: 19 %), von der Behandlung profitierten, wurde für diese Gruppe eine Subgruppenanalyse durchgeführt (► **Abb. 2D**). Der Schweregrad der Obstipation reduzierte sich in der RDS-O-Subgruppe signifikant. Die Behandlung mit LP299V führte nach 12 Wochen zu einer Reduktion des Obstipationsschweregrads um 79 % (51,1 \rightarrow 10,7; $p < 0,05$).



► **Abb. 2** Entwicklung der Reizdarmsymptome Abdominalschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe und Obstipation. **A** Abdominalschmerzen; **B** Flatulenz/Meteorismus; **C** Diarrhoe und **D** Obstipation, # Subgruppenanalyse RDS-O. Schweregrad der Beschwerden (links); Häufigkeit der Beschwerden (Mitte); Reduktion der Beschwerden nach 12 Wochen Behandlung (rechts). Der Schweregrad ist anhand einer visuellen Analogskala (VAS) von 0–70 mm dargestellt: 0 = „Beschwerdefrei“, 70 = „sehr starke Beschwerden“. Die Häufigkeit der Beschwerden ist in einer Punkteskala von 1 bis 5 dargestellt. Bedeutung der Punkte: 1 = „mehrmals täglich“; 2 = „täglich“; 3 = „4–6 × pro Woche“; 4 = „1–3 × pro Woche“; 5 = „nie“. Dargestellt sind Mittelwerte ± 95 %-KI; * < 0,05; ** < 0,01; n-Zahlen wie in jeweiligen Balken, oder unter Box angegeben. Kruskal-Wallis-Test (Post-Comparison Dunn’s Test) für nicht normalverteilte Daten.



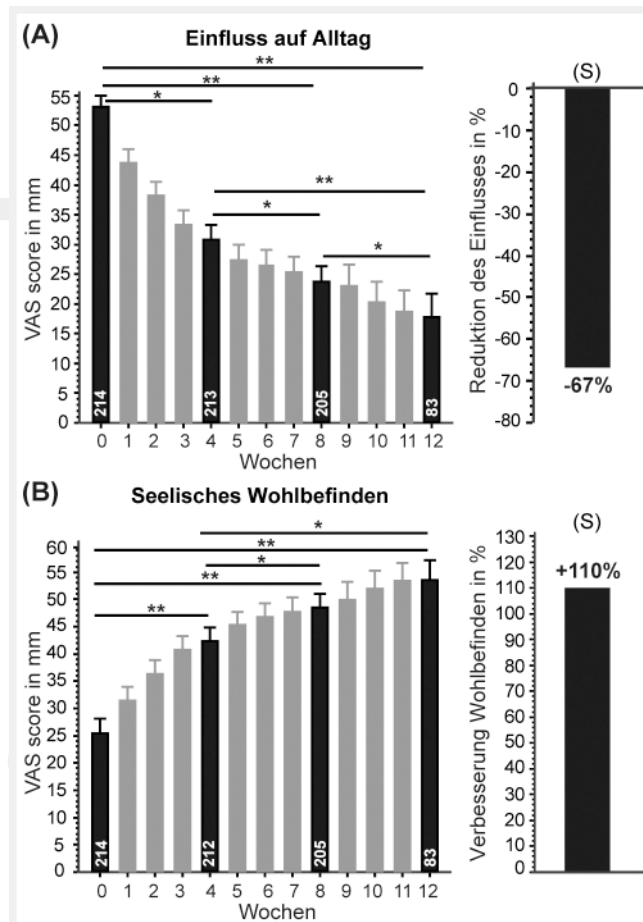
► **Abb. 3** Entwicklung der Reizdarmbeschwerden „Dringliche Entleerung“ und „Unvollständige Entleerung“. **A** Dringliche Entleerung; **B** Unvollständige Entleerung. Dargestellt sind die Zahl der Antworten „ja“ und „Nein“ sowie die sich daraus ergebende prozentuale Verteilung zum jeweiligen Zeitpunkt. ** < 0,01; *** < 0,001; McNemar's Test für dichotome Binärdaten.

In dieser Studie dokumentierten die Patienten, dass Übelkeit und Erbrechen nach 8 Wochen LP299V-Einnahme signifikant weniger häufig auftraten (Reduktion der Häufigkeit um 8%; 4,5 → 4,8; $p < 0,05$). Der Schweregrad von Übelkeit/Erbrechen sank signifikant nach 12 Wochen um durchschnittlich 61% (13,7 → 5,5; $p < 0,05$; Daten nicht gezeigt).

Die Auswertung der Daten aus den Patiententagebüchern vor Beginn der Einnahme von LP299V (Woche 0) ergab, dass ca. $\frac{2}{3}$ der Reizdarmpatienten an dem Gefühl der dringlichen Entleerung (DE, 72%) und/oder der unvollständigen Entleerung (UE; 63%) litten (► **Abb. 3**, Woche 0). Im Verlauf der Studie nahm der prozentuale Anteil der Patienten mit diesen Beschwerden signifikant ab. Nach 12 Wochen litten nur noch 31% an DE und 23% an UE ($p < 0,001$).

Einfluss der Behandlung auf die Lebensqualität

Zu Beginn der Behandlung mit LP299V beeinflussten die Beschwerden der Reizdarmpatienten deren Alltag und das seelische Wohlbefinden stark. Die Auswertung der wöchentlichen Abfrage dazu ergab, dass die Behandlung mit LP299V signifikante Auswirkungen darauf hatte. Der Einfluss der Erkrankung auf den Alltag der Betroffenen nahm kontinuierlich und signifikant ab (► **Abb. 4A**). Dies ent-



► **Abb. 4** Entwicklung der Lebensqualität **A** Einfluss auf Alltag, Darstellung der visuellen Analogskala (VAS) von 0–70 mm (0 = „kein Einfluss“, 70 = „sehr starke Beeinträchtigung“); **B** Seelisches Wohlbefinden, Darstellung der visuellen Analogskala (VAS) von 0–70 mm (0 = „sehr schlechtes Wohlbefinden“, 70 = „sehr gutes Wohlbefinden“). Mittelwerte \pm 95 %-KI; * < 0,05; ** < 0,01; n-Zahlen wie in jeweiligen Balken angegeben. Kruskal-Wallis-Test (Post-Comparison Dunn's Test) für nicht normalverteilte Daten.

spricht einer Reduktion nach 12 Wochen um 67% (53 → 17,7; $p < 0,01$). Das seelische Wohlbefinden der Patienten stieg hingegen signifikant über die Dauer der Einnahme an (► **Abb. 4B**). Am Ende der Studie hatte das Wohlbefinden im Mittel um 110% zugenommen (25,4 → 53,5; $p < 0,01$).

Verträglichkeit, Compliance, Weiterempfehlung

Im Durchschnitt nahmen die Patienten pro Monat 98% der 28 Kapseln der mikrobiotischen Formulierung mit LP299V ein. Laut eigener Angabe wurde die Behandlung von 94% der Patienten gut vertragen (Mittelwert über 12 Wochen). Die restlichen Patienten machten keine Angaben (5%) oder gaben an, die Behandlung nicht gut vertragen zu haben (1%). Die Ärzte bewerteten die Verträglichkeit von LP299V mit sehr gut (60%) oder gut (27%), mittelmäßig (3%), schlecht (1%) oder machten keine Angaben dazu (9%). Bei 9 Patienten kam es in den ersten Wochen der Einnahme zu leichten unerwünschten Wirkungen wie vermehrter Flatulenz, Abdominalschmerz, Diarrhoe oder Übelkeit.

Bei 8 Patienten wurde die Behandlung aufgrund dieser Missempfindungen nach 4 Wochen beendet (o. g. unerwünschte Wirkungen: 4; mangelnde Wirksamkeit: 4). Ein Zusammenhang mit der Behandlung konnte weder gänzlich ausgeschlossen noch bestätigt werden, da diese Beschwerden Teil der Reizdarmsymptomatik sind.

Die Patienten wurden nach 4 Wochen befragt, ob sie das Präparat weiterempfehlen würden. Die mittlere Weiterempfehlungsrate lag bei 70 %, wobei ein prozentualer Zuwachs mit der Dauer der Behandlung zu beobachten war. Nach 4 Wochen Behandlung hätten 59 % die Behandlung mit LP299V weiterempfohlen, nach 8 Wochen 68 % und nach 12 Wochen waren es 83 % der Patienten.

Diskussion

Die multifaktorielle chronische Erkrankung des Reizdarmsyndroms (RDS) gehört in der primärärztlichen Versorgung zu den häufigsten funktionellen Störungen des Gastrointestinaltrakts und stellt immer noch eine große Herausforderung für den Praxisalltag dar [14]. Da die chronischen Reizdarmbeschwerden für die Betroffenen zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, die kausalen Zusammenhänge jedoch oft komplex sind, folgen in der Regel zahlreiche zeitintensive Arztkonsultationen, bei denen an die Ärzte oft hohe Erwartungen herangetragen werden [14]. Das in der Konsultationsfassung der aktualisierten Reizdarm-Leitlinie beschriebene allgemeine Therapieziel ist es, anhand eines multimodalen, langfristigen Therapieschemas und mit möglichst geringen Einschränkungen für den Patienten eine akzeptable Verbesserung der Gesamtbeschwerden zu erreichen und die Lebensqualität dauerhaft zu erhöhen [4]. Schon in der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung des Reizdarmsyndroms aus dem Jahr 2011 wird u. a. der Bakterienstamm *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299V) empfohlen, da dieser bereits in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien (RTC) zeigen konnte, dass seine Einnahme zu einer signifikanten Verbesserung aller Reizdarmsymptome führt [1, 8–11]. Mit der hier beschriebenen nichtinterventionellen Studie zur Einnahme von LP299V wurden die Verträglichkeit und die stammspezifische Effektivität dieses Probiotikums bei der Behandlung von Reizdarmbeschwerden nun in der Praxis bestätigt. Zusätzlich konnten neue Erkenntnisse über die Wirkung bei einer 12-wöchigen Behandlungsdauer generiert werden. Es wurde gezeigt, dass diese längerfristige Einnahme größere Vorteile für die Patienten in Bezug auf die Verbesserung der Gesamtsymptomatik und der Lebensqualität mitbringt.

Patientenkollektiv

Charakteristischerweise treten die unterschiedlichen Reizdarmsymptome getrennt voneinander, aber auch in Kombination oder im Wechsel auf. Dies hat ein sehr heterogenes Patientenkollektiv zur Folge. Dieses Bild zeigte sich auch in der Patientenkohorte der vorliegenden Studie aus dem Praxisalltag. Symptome (abdominelle Schmerzen, Meteorismus, Flatulenz sowie Stuhlgangveränderungen [1]), Geschlechterverteilung (deutlich mehr betroffene Frauen) und die betroffenen Altersklassen (Peak < 50 Jahre) entsprechen damit den epidemiologischen Daten von Reizdarpatienten in Deutschland [1, 4]. Etwa 92 % der Patienten zeigten

außerdem 2 oder 3 unterschiedliche prädominierende Symptome. Diese Daten bestätigen eine kürzlich durchgeführte bundesweite Befragung unter behandelnden Allgemeinmedizinern. Darin wurde angegeben, dass die Patienten häufig an 2 oder 3 typischen Reizdarmsymptomen leiden und dass dies für die Behandlung eine große Herausforderung darstellt [14].

Verbesserung der Reizdarmsymptomatik

Der direkte Vergleich der Endpunkte der vorliegenden Studie mit placebokontrollierten (RCT-)Studien, die mit LP299V über 4 Wochen durchgeführt wurden [8, 10, 11], oder aktuellen RCT-Studien, die andere probiotische Stämme einsetzten [15, 16], ist aufgrund von unterschiedlichen Parametern, Skalen und Definitionen schwierig.

In der vorliegenden nichtinterventionellen Studie konnte anhand des IBS-GAI-Fragebogens gezeigt werden, dass der prozentuale Anteil der Reizdarpatienten mit einer angemessenen Verbesserung der Gesamtsymptomatik im Laufe der Behandlung steigt (W4: 52 %, W8: 68 %, W12: 83 %). Als eine angemessene Verbesserung ist gemäß der Literatur die „wesentliche“ und „mäßige“ Verbesserung definiert [13, 17, 18]. Zwei RCT-Studien, die die gleiche Fragestellung mittels IBS-GAI untersuchten, konnten nach 4 Wochen Behandlung bei 42 % [15] bzw. nach 8 Wochen bei 60 % der Patienten [16] eine adäquate Verbesserung feststellen. Allerdings wurden in der aktuelleren Studie, abweichend von der Definition [13, 17, 18], auch Patienten mit berücksichtigt, die eine „geringfügige“ Verbesserung angaben. Würde diese Patientengruppe in der vorliegenden NIS ebenfalls mit einbezogen, würden 92 % der Patienten eine adäquate Verbesserung der Gesamtsymptomatik zeigen.

Betrachtet man die Verbesserung der typischen Reizdarmsymptome einzeln, z. B. die Entwicklung der Schwere der Abdominalschmerzen, konnten Nobaek et al., Niedzielin et al. und Ducrotte et al. in RCT-Studien zeigen, dass eine Behandlung mit LP299V zu einer Verbesserung der Abdominalschmerzen von 29 %, 79 % und 26 % führte [8, 10, 11]. In einer aktuellen RCT-Studie mit einem hitzeinaktivierten Bifidobakterium konnten die Abdominalbeschwerden nach 8 Wochen um 32 % gesenkt werden [16]. Verglichen damit zeigen die hier erhobenen Daten aus der Praxis eine signifikante Verbesserung der Abdominalschmerzen nach 4 Wochen um 40 %, nach 8 Wochen um 62 % und nach 12 Wochen um 67 %. Somit richtete sich der Therapieeffekt nach der Länge der Behandlung mit LP299V.

Flatulenz und Meteorismus belasteten viele der Reizdarpatienten sehr stark. Dies korreliert mit Angaben aus der Literatur, in der beschrieben ist, dass 60–90 % der Reizdarpatienten unter Blähungen leiden und dies als das lästigste Symptom empfinden [19]. Die Schwere der Flatulenzen konnte durch die 4-wöchige Behandlung mit LP299V bei Nobaek et al. signifikant um 44 % [10] bzw. bei Ducrotte et al. um 54 % [8] gesenkt werden. Die hier erfassten Daten aus der Praxis zeigen nach 4 Wochen eine Verbesserung von Flatulenzen/Meteorismus um 37 %, nach 8 Wochen um 53 % und nach 12 Wochen um 61 % und reihen sich somit in die Ergebnisse der bisherigen Studien ein. Die Studie von Guglielmetti et al. mit einem Bifidobakterium dokumentierte nach 4 Wochen eine ca. 30 %ige Verbesserung dieser Beschwerden [15]. Mit der

Studie von Andresen et al. konnte aufgrund von fehlenden Baseline-Daten kein direkter prozentualer Vergleich hergestellt werden [16].

Ein weiterer Parameter, der auch in anderen Studien untersucht wurde, ist das Gefühl der unvollständigen und der dringlichen Stuhlentleerung. In der hier vorliegenden NIS verbesserten sich diese Beschwerden nach 12 Wochen signifikant um 63 % bzw. 56 %. Ducrotté et al. stellten in der RCT-Studie mit LP299V beim Gefühl der unvollständigen Entleerung nach 4 Wochen eine Verbesserung um 50 % fest [8]. In zwei vergleichbaren RCT-Studien zeigten andere Bakterienstämme zwar eine signifikante Reduktion der Dringlichkeit; auf das Gefühl der unvollständigen Entleerung hatte die Behandlung mit diesen Stämmen allerdings keinen Effekt [15, 16].

Insgesamt bestätigt diese NIS also unter Alltagsbedingungen bereits vorliegende Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen eine Modulation des Mikrobioms zu einer deutlichen Symptomverbesserung beim Reizdarmsyndrom führte. Hervorzuheben ist, dass der Beobachtungszeitraum in der vorliegenden NIS länger ist als in den meisten randomisierten, kontrollierten Studien. Die Symptomverbesserungen verstärkten sich bei einer Einnahmedauer von 8 oder 12 Wochen deutlich. Gerade aufgrund dieses langen Behandlungszeitraums von 12 Wochen lässt diese Studie die Hypothese zu, dass die beobachteten Verbesserungen auf die Wirksamkeit von LP299V zurückzuführen sind und nicht auf die häufig fluktuierende Reizdarmsymptomatik.

Die aktuelle Forschung fokussiert sich vermehrt auf die Untersuchung verschiedener Behandlungsoptionen je nach Reizdarmtyp und darauf, ob eine probiotische Behandlung je nach Typ unterschiedlich sein sollte [20]. In dieser Untersuchung wurden die Reizdarmpatienten daher zu Beginn der Studie nach ihren vorherrschenden Symptomen klassifiziert. Die Auswertung ergab, dass bei einer Behandlung mit LP299V alle Reizdarmtypen (RDS-D, RDS-O, RDS-M) in gleichem Maße von der Behandlung profitieren. Dafür wurden in dieser NIS direkt die Parameter Schwere und Häufigkeit von Diarrhoe und Obstipation erfasst. In vergangenen Studien zu LP299V oder anderen probiotischen Bakterienstämmen wurden Stuhlgangveränderungen anhand der Stuhlgangfrequenz/Anzahl der Stuhlgänge und der Stuhlkonsistenz analysiert [8, 10, 11, 15, 16].

Die Auswertung der Daten der Gesamtkohorte zur Obstipation zeigte in der vorliegenden Studie zunächst nur einen Trend hinsichtlich einer Verbesserung des Schweregrads. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die Gruppe der RDS-O-Patienten mit 19 % nur einen kleinen Teil der Gesamtkohorte ausmachte und dieses Reizdarmsymptom folglich etwas unterrepräsentiert war [21, 22]. In der RDS-O-Subgruppenanalyse zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Obstipationsschwere nach 8 und 12 Wochen Behandlung. Ein Grund, warum die RDS-O-Patienten möglicherweise seltener in der Praxis diagnostiziert werden, könnten die Überschneidungen der Symptomatik des obstipationsprädominanten Reizdarms und der funktionellen chronischen Obstipation (FO) sein [23]. In beiden Fällen liegen eine verlangsamte Darmmotilität, eine viszerale Hypersensitivität, psychische Stressoren und eine veränderte intestinale Mikrobiota vor [24]. Als Unterscheidungskriterium zugunsten eines Reizdarmsyndroms werden oft lediglich das Vorhandensein von Abdo-

minalschmerzen und ein deutlich höherer Leidensdruck herangezogen [25–27]. Dies könnte in dieser Praxisstudie womöglich dazu beigetragen haben, dass einige RDS-O-Patienten gar nicht als Reizdarmpatienten erkannt und somit nicht mit eingeschlossen werden konnten [28].

Einnahmedauer erhöht Wirkeffekt

Da sich bisherige klinische Studien mit LP299V auf einen Einnahmezeitraum von 4 Wochen beschränkten, wurde mit dieser NIS unter deutschen Praxisbedingungen untersucht, ob eine längerfristige Behandlung über 8 bzw. 12 Wochen zu weiteren Verbesserungen der Reizdarmsymptome führen kann. Eine weitere bekannte langfristige Interventionsmöglichkeit, die als ein Modulator des Darmmikrobioms wirkt, ist die Ernährung. Spezielle Ernährungsformen wie die FODMAP-Diät können die Darmbeschwerden nachweislich verbessern [29]. Diese langfristig angestrebte Intervention lässt sich auf die Mikrobiommodulation mit probiotischen Bakterienstämmen übertragen. Die aktuelle NICE-Guideline (National Institute for Health and Care Excellence, UK) empfiehlt, probiotische Präparate mindestens 4 Wochen lang einzusetzen, um eine individuelle Wirksamkeit zu evaluieren [7]. Diese Therapieadhärenz ist, wie für die meisten chronisch kranken Patienten, auch für Reizdarmpatienten oft eine Herausforderung, sofern kein rascher Therapieerfolg erzielt wird. Generell sind die Adhärenzraten bei chronischen Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom mit 11–21 % relativ niedrig [30]. In einer Umfrage gaben z. B. nur 47 % der Reizdarmpatienten an, dass sie den Behandlungsempfehlungen ihres Arztes „meistens“ folgten [30, 31]. Im Gegensatz dazu ergab die Analyse zur Therapieadhärenz in der Praxis der LP299V-Behandlung, dass 95 % der Patienten die Therapie für 8 Wochen befolgten und sogar 39 % für 12 Wochen – mit einer sehr hohen Complierate bezüglich der täglichen Einnahme. Die Patienten in dieser Studie konnten selbst entscheiden, wie lange die Behandlung mit LP299V fortgesetzt werden sollte. Laut Analyse (Vergleich der Schwere und Häufigkeit von Abdominalschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe und Obstipation sowie des seelischen Wohlbefindens, des Einflusses auf den Alltag und der Gesamtsymptomatik) war die Höhe des Therapieeffekts nach 8 Wochen kein Kriterium dafür, die Therapie fortzusetzen oder zu beenden (Daten nicht gezeigt). Dies lässt vermuten, dass individuelle Aufklärung und Motivation durch den Arzt (z. B. durch Infobroschüren, Kontrolle der Symptomtagebücher) entscheidend für die Therapieadhärenz der Patienten waren.

Einschränkungen und Vorteile dieser NIS

LP299V war bereits in klinischen Studien bezüglich einer Reduktion der globalen Reizdarmsymptome gegenüber Placebo überlegen und gut verträglich. Die Placeboraten in den RCT-Studien zu LP299V (13 % bis 26 %) [8, 10, 11] lagen unter dem zu erwartenden Durchschnitt von 40 %. Dieser Wert wurde für Reizdarmstudien unabhängig vom untersuchten Verum ermittelt [21, 32]. Da die Aspekte der Mikrobiommodulation zur Behandlung des Reizdarmsyndroms in der Patientenversorgung derzeit immer mehr an Bedeutung gewinnen, ist ein Blick auf die klinischen Vorteile in der Praxis von großem Nutzen. Im Gegensatz zu dem selektierten Patientenkollektiv in klinischen Studien werden in der alltäglichen

chen Praxisroutine häufig Reizdarmpatienten betreut, die u. U. Begleiterkrankungen haben, parallel andere Medikamente einnehmen oder unkontrollierte Selbstmedikation praktizieren [28, 33]. In dieser NIS bekamen 23 % der Patienten zu Beginn der Studie weitere Präparate verschrieben, die bei Bedarf akut oder zur ergänzenden Behandlung eingesetzt werden konnten. Es wurde nicht dokumentiert, ob diese Präparate tatsächlich zum Einsatz kamen. Der Einfluss auf das Studienergebnis wird jedoch als gering eingeschätzt, da es sich bei den Verschreibungen in der Regel um Akutpräparate handelte oder um Präparate, die vermutlich zur Behandlung von Begleiterkrankungen eingesetzt wurden (z. B. PPI) [24]. Individuelle ergänzende Selbstmedikation der Patienten kann bei einer NIS nicht ausgeschlossen werden. Dieser Umstand spiegelt jedoch auch die Bedingungen im Praxisalltag wider [34]. Weitere Einflussparameter aus der Praxis können Ernährungs- und Lebensstiländerungen sein, die im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts bei Reizdarmsyndrom empfohlen werden [6, 14]. In der vorliegenden NIS erhielten nur 31 % der Patienten zu Beginn der Studie eine begleitende Ernährungsempfehlung. Dies könnte neben evtl. fehlender Expertise auch dadurch erklärbar sein, dass nach eigenen Angaben der behandelnden Ärzte der Zeitdruck im Praxisalltag oft zu wenig Raum für ausführlichere Patientengespräche lässt [14]. Die Umsetzung dieser Empfehlungen obliegt zudem der Verantwortung der Patienten und kann nicht mit Sicherheit überprüft werden, daher wurden die Ergebnisse dieser Studie wahrscheinlich nicht allzu stark von diesen Parametern beeinflusst.

Eine Verzerrung der Ergebnisse, die durch ein unkontrolliertes Patientenkollektiv entstehen kann, wird möglicherweise nicht vollständig verhindert; ihr Einfluss ist bei einer prospektiven, nichtinterventionellen Studie im Vergleich zu retrospektiven Studien jedoch eher gering [35]. Trotz der Einschränkungen, dass keine Placebokontrolle oder Verblindung stattgefunden hat, lässt die vorliegende Studie unter Praxisbedingungen aufgrund der äußerst positiven Effekte auf eine sehr gute Wirkung von LP299V auf die Gesamtsymptomatik bei Reizdarmpatienten schließen. Zusätzlich zeigt diese NIS, dass es nicht nur im kontrollierten Setting, sondern auch in der alltäglichen klinischen Praxis, trotz eventueller Störfaktoren, zu einer Verbesserung der Reizdarmsymptome durch LP299V kommen kann.

Zusammenfassend zeigt diese nichtinterventionelle Studie, dass die Behandlung mit LP299V über die bisher untersuchten 4 Wochen hinaus zu einer zusätzlichen signifikanten Verbesserung der Reizdarmsymptome führt und dass die Patientenzufriedenheit sowie deren Lebensqualität auch nach 4 Wochen noch signifikant ansteigen. Unseren Daten folgend erscheint eine längerfristige Mikrobiotamodulation beim Reizdarmsyndrom sinnvoll. Eine Behandlung mit LP299V über 12 Wochen geht mit besseren Effekten einher, verglichen mit einem 4-wöchigen Therapiezeitraum. Aufgrund der klinischen Implikationen erscheint eine Bestätigung der Ergebnisse in einer placebokontrollierten Studie erstrebenswert.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Es vollzieht sich ein Paradigmenwechsel in der Definition des Reizdarmsyndroms, der Störungen der Darm-Hirn-Achse in den Fokus stellt.
- Abseits von rein medikamentösen symptombezogenen Therapien fließen vermehrt Aspekte der Mikrobiommodulation in die Empfehlungen der überarbeiteten Leitlinie (Konsultationsfassung 2020) mit ein.
- Der Bakterienstamm LP299V linderte bei dem heterogenen Patientenkollektiv unter Praxisbedingungen kontinuierlich und signifikant die Reizdarmsymptome: Abdominalschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation, Gefühl der unvollständigen/dringlichen Stuhlentleerung.
- Die Behandlung zeigte bei den Patienten in der Praxis starke Therapieadhärenz, gute Verträglichkeit und hohe Patientenzufriedenheit.
- Der Wirkeffekt von LP299V erwies sich als abhängig von der Einnahmedauer. Je länger die Behandlung erfolgte, desto größer war der Effekt auf die Gesamtsymptomatik und die Lebensqualität der Patienten.

Finanzielle Unterstützung

Diese Studie wurde finanziell unterstützt von Microbiotica GmbH

Interessenkonflikt

HK: Erhält Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten außerhalb der eingereichten Arbeit von: Falk, Ferring, Luvos Heilerde, Kade, Kreussler, Medical Instrument Corporation, Merckle Recordati, Microbiotica, MSD, Schwabe, Synformulas, Takeda, Tillots.

MS: Erhält Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten außerhalb der eingereichten Arbeit von: Bayer, Cara Care, Falk, Hexal, Medice, Microbiotica, Schär, Schwabe, Synformulas.

AM: Erhält Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten außerhalb der eingereichten Arbeit von: Bayer, Falk, Microbiotica, Nordmark, Sanofi, Schwabe, Synformulas.

JR: Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur

- [1] Layer P, Andresen V, Pehl C et al. [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 237–293. doi:10.1055/s-0029-1245976
- [2] Beckh KKH, Lankisch PG, Mayerle J et al. 4.12 Reizdarmsyndrom (RDS). In: Koop I, ed; *Gastroenterologie compact*. 3 vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. doi:10.1055/b-0034-61728
- [3] Corsetti M, Whorwell P. The global impact of IBS: time to think about IBS-specific models of care? *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 727–736. doi:10.1177/1756283x17718677
- [4] Layer P, Andresen V, Allescher H et al. S3-Leitlinie „Reizdarmsyndrom“ als Konsultationsfassung. Im Internet (Stand 28.06.2020): https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2020/06/Leitlinie-LL-RDS_19.06.20_Konsultationsfassung.pdf

- [5] Distrutti E, Monaldi L, Ricci P et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2219–2241. doi:10.3748/wjg.v22.i7.2219
- [6] Quigley EM, Fried M, Gwee KA et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 704–713. doi:10.1097/mcg.0000000000000653
- [7] National Collaborating Centre for N, Supportive C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright © NICE 2018. 2017
- [8] Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4012–4018. doi:10.3748/wjg.v18.i30.4012
- [9] Johansson ML, Nobaek S, Berggren A et al. Survival of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (299v), and effect on the short-chain fatty acid content of faeces after ingestion of a rose-hip drink with fermented oats. *Int J Food Microbiol* 1998; 42: 29–38. doi:10.1016/s0168-1605(98)00055-5
- [10] Nobaek S, Johansson ML, Molin G et al. 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. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02015.x
- [11] Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143–1147. doi:10.1097/00042737-200110000-00004
- [12] Bengtsson M, Ohlsson B, Ulander K. Development and psychometric testing of the Visual Analogue Scale for Irritable Bowel Syndrome (VAS-IBS). *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 16. doi:10.1186/1471-230x-7-16
- [13] Passos MC, Lembo AJ, Conboy LA et al. Adequate relief in a treatment trial with IBS patients: a prospective assessment. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 912–919. doi:10.1038/ajg.2009.13
- [14] Madisch A, Labenz C, Hollenz M et al. [Therapeutic management of irritable bowel syndrome in the family doctor's practice – probiotics and phytotherapeutics are often used successfully]. *MMW Fortschr Med* 2020; 162: 7–13. doi:10.1007/s15006-020-0658-6
- [15] Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1123–1132. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x
- [16] Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 658–666. doi:10.1016/s2468-1253(20)30056-x
- [17] Miller LE. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 338–345
- [18] Gordon S, Ameen V, Bagby B et al. Validation of irritable bowel syndrome Global Improvement Scale: an integrated symptom end point for assessing treatment efficacy. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1317–1323. doi:10.1023/a:1024159226274
- [19] Pop LL, Mureşan IA, Dumitraşcu DL. How much bloating in the irritable bowel syndrome? *Rom J Intern Med* 2018; 56: 221–226. doi:10.2478/rjim-2018-0017
- [20] Principi N, Cozzali R, Farinelli E et al. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect* 2018; 76: 111–120. doi:10.1016/j.jinf.2017.12.013
- [21] Ford AC, Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 144–158. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04328.x
- [22] Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712–721.e714. doi:10.1016/j.cgh.2012.02.029
- [23] Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.014
- [24] Stöltzing P. Obstipationsprädominanter Reizdarm und chronische Obstipation. *Ars Med* 2012; 21: 1177–1181
- [25] Siah KT, Wong RK, Whitehead WE. Chronic Constipation and Constipation-Predominant IBS: Separate and Distinct Disorders or a Spectrum of Disease? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2016; 12: 171–178
- [26] Chen HD, Bair MJ, Chang WC et al. Similarities and differences between IBS-C and FC with regards to symptomatology, sleep quality and psychological attributes. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 75–80. doi:10.1016/j.jfma.2019.02.017
- [27] Bellini M, Gambaccini D, Usai-Satta P et al. Irritable bowel syndrome and chronic constipation: Fact and fiction. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11362–11370. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11362
- [28] Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J. Barmer-Arztreport 2019 – Das Volksleiden Reizdarmsyndrom wird oft falsch behandelt. Köln: BARMER; 2019
- [29] Sloan TJ, Jalanka J, Major GAD et al. A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PLoS One* 2018; 13: e0201410. doi:10.1371/journal.pone.0201410
- [30] Zia JK, Barney P, Cain KC et al. A Comprehensive Self-Management Irritable Bowel Syndrome Program Produces Sustainable Changes in Behavior After 1 Year. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 212–219. e211-212. doi:10.1016/j.cgh.2015.09.027
- [31] Heitkemper M, Carter E, Ameen V et al. Women with irritable bowel syndrome: differences in patients' and physicians' perceptions. *Gastroenterol Nurs* 2002; 25: 192–200. doi:10.1097/00001610-200209000-00004
- [32] Ballou S, Beath A, Kaptchuk TJ et al. Factors Associated With Response to Placebo in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1738–1744.e1731. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.009
- [33] Brown JP, Wing K, Evans SJ et al. Use of real-world evidence in postmarketing medicines regulation in the European Union: a systematic assessment of European Medicines Agency referrals 2013–2017. *BMJ Open* 2019; 9: e028133. doi:10.1136/bmjopen-2018-028133
- [34] Niknam R, Mousavi S, Safarpour A et al. Self-medication of irritable bowel syndrome and dyspepsia: How appropriate is it? *J Res Pharm Pract* 2016; 5: 121–125. doi:10.4103/2279-042x.179576
- [35] Transplantation ESfBaM. Non-interventional Prospective Studies. *Im Internet (Stand 26.08.2020)*: <https://www.ebmt.org/non-interventional-prospective-studies>