



Probiotika: Auf die Qualität kommt es an

Paolo Pellegrino, MD, und Dr. Marcos Perez III.

Probiotika sind im Allgemeinen eine sichere Behandlungsmöglichkeit und wurden von der Cochrane Collaboration bei mehreren Erkrankungen positiv beurteilt. Sie müssen jedoch entsprechend qualitativ hochwertig zusammengesetzt sein und im Darm überleben, um wirksam und sicher zu sein.

Probiotika sind Bakterien mit positiven gesundheitlichen Wirkungen. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit wurden von der Cochrane Collaboration für mehrere Indikationen wie die akute infektiöse Diarrhö positiv bewertet [1]. Die Cochrane Collaboration merkte jedoch an, dass einzelne Präparate abweichen können und „weitere Untersuchungen erforderlich sind, um bestimmte probiotische Behandlungsschemata zu etablieren“. Wie in zwei aktuellen Review-Artikeln dargelegt [2, 3], hängen Wirksamkeit und Sicherheit von Probiotika nicht nur von den biologischen Eigenschaften der jeweiligen Bakterienarten und ihrer Stämme ab, sondern auch von der Qualität der Zusammensetzung der Präparate und ihrer Überlebensfähigkeit im Darm.

Pharmazeutisch zugelassene Arzneimittel unterliegen strengen Qualitätskontrollen. Dies gilt nicht nur für kleine Moleküle und Antikörper, sondern auch für Probiotika. Für Präparate, die als Nahrungsergänzungsmittel oder funktionelle Lebensmittel eingestuft sind, gelten jedoch weniger strenge Regelungen. In einem aktuellen Review [2] auf der Grundlage von 38 Evaluationen von 31 im Handel erhältlichen Probiotika wurde festgestellt, dass bei 37 % (14/38) der Evaluationen auch andere Mikroorganismen enthalten waren als in der Etikettierung aufgeführt. Bei 18 % (7/38) wurden Kontaminanten festgestellt. Ferner wurden bei nur 29 Produkten die voraussichtlichen Mengen auf den Etiketten angegeben. Bei 48 % (14/29) hiervon wurden andere Bakterienmengen festgestellt als angegeben. Insgesamt erfüllten nur 29 % (9/31) der Arzneimittelprodukte konstant alle drei Kriterien in allen Studien (**Tab. 1**). Am häufigsten wurde ein Produkt mit *Bacillus clausii* (Enterogermina®) getestet, das konstant alle drei Kriterien in fünf unterschiedlichen Studien erfüllte.

Ein entscheidender Faktor bei der oralen Gabe von Probiotika ist, dass diese die Passage durch das feindliche (stark saure) Milieu des Magens überleben und den Darm in

ausreichender Zahl erreichen müssen, um biologisch aktiv werden zu können. Dies wird durch eine experimentelle Untersuchung dargelegt, bei der das Überleben von mehreren handelsüblichen Präparaten unter drei verschiedenen, simulierten Bedingungen getestet wurde (zwei Mal Magen- und einmal Darmsaft) [4]. Von den 10 getesteten Präparaten blieb nur bei drei die ursprüngliche Anzahl an Mikroorganismen in zwei unterschiedlichen simulierten Magensäften und nur bei zwei in simulierten Darmsäften erhalten. Das Produkt Enterogermina® mit *B. clausii* war das einzige Produkt, bei dem die biologische Aktivität in allen drei Tests erhalten blieb (**Abb. 1**), was auf die sporenbildende Fähigkeit zurückzuführen sein kann [4].

In einem aktuellen systematischen Review wurde die Überlebensrate von oral verabreichten probiotischen Bakterien bei der gastrointestinalen Passage auf der Grundlage von klinischen Studien (17 Studien mit Präparaten mit einzelnen Stämmen und 13 Studien mit Präparaten mit mehreren Stämmen) untersucht [3]. Wenn die verabreichte Dosis mehr als 10¹⁰ koloniebildende Einheiten/Tag enthielt, konnte das Probiotikum unabhängig vom verwendeten Stamm und von der Behandlungsdauer im Stuhl nachgewiesen werden.

Das Produkt Enterogermina® mit *B. clausii* war unter den Produkten mit der höchsten nachgewiesenen Menge, obwohl es nur nach einer einzigen Gabe mit niedrigerer Dosierung (6 Milliarden CFU [koloniebildende Einheiten] im Gegensatz zu anderen Probiotika, die bis zu 100 Milliarden CFU enthielten) untersucht wurde [3]. Dieses Ergebnis bestätigt offenbar in einer klinischen Situation die Ergebnisse des präklinischen Modells [4] und legt nahe, dass Sporen sehr resistent gegenüber den rauen Bedingungen während der gastrointestinalen Passage sind.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die allgemeinen

Tab. 1. Übereinstimmung mit den Aussagen auf den Etikettierungen der weltweit vermarkteten Probiotika mit besonderem Augenmerk auf der mikrobiellen Zusammensetzung, der Menge an lebenden Zellen und der Kontamination durch andere Mikroorganismen. Wiedergabe mit Genehmigung von [2].

Product	Manufacturer	Country	Compliance (composition)	Compliance (amount)	Contaminants	Reference
Benegut	Abbott	Indien	Nein	Nein	Ja	Kesavelu et al., 2020
Bifilac	Tablets India Ltd	Indien	Nein	Ja	Ja	Kesavelu et al., 2020
Bifilac GG	Tablets India Ltd	Indien	Ja	Ja	Nein	Kesavelu et al., 2020
Biogermin	Union Health S.r.l.	Italien	Ja	Ja	Nein	Celandroni et al., 2019
Codex	Zambon	Italien	Ja	Ja	Nein	De Vecchi et al., 2008
			Ja	Ja	Nein	Vecchione et al., 2018
Combiflora	Medopharm	Indien	Nein	Nein	Nein	Kesavelu et al., 2020
Cyfolac	Karnataka Antib & Pharm Ltd	Indien	Ja	Ja	Nein	Kesavelu et al., 2020
Darolac	Aristo Pharmaceuticals Pvt Ltd	Indien	Nein	Nein	Nein	Kesavelu et al., 2020
Ecogro	Akum Drugs & Pharma	Indien	Nein	Ja	Ja	Patrone et al., 2016
Econorm	Dr. Reddy's Laboratories Ltd	Indien	Ja	-	Nein	Kesavelu et al., 2020
Entero Plus	Glaxo India Ltd	Indien	Ja	Ja	Nein	Kesavelu et al., 2020
Enterogermina	Sanofi	Italien Indien	Ja	Ja	Nein	De Vecchi et al., 2008
			Ja	Ja	Nein	Vecchione et al., 2018
			Ja	Ja	Nein	Celandroni et al., 2019
			Ja	Ja	Nein	Patrone et al., 2016
			Ja	Ja	Nein	Kesavelu et al., 2020
Enterol capsules	Biodiphar	Belgien	Ja	Ja	Nein	Vanhee et al., 2010
Enterol sachets	Biodiphar	Belgien	Ja	Ja	Nein	Vanhee et al., 2010
Entromax	Mankind Pharma	Indien	Nein	Ja	Nein	Patrone et al., 2016
GNorm	Nouveau Medicament	Indien	Ja	-	Nein	Kesavelu et al., 2020
GutPro	Riata Life Sciences Pvt Ltd	Indien	Ja	Nein	Nein	Kesavelu et al., 2020
Infloran	BERNA	Italien	Ja	Nein	Nein	Fasoli et al., 2003
Lacidofil	Merck	Polen	Nein	Ja	Nein	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Ja	Ja	Nein	Korona-Glowniak et al., 2019
Lakcid	Biomed	Polen	Ja	Ja	Nein	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Ja	Ja	Nein	Korona-Glowniak et al., 2019
Ospor	Matrix Pharma	Pakistan	Ja	Nein	Nein	Patrone et al., 2016
Pre Pro Kid	Fourrts India Laboratories	Indien	Nein	Nein	Nein	Kesavelu et al., 2020
Pre Pro Kid L	Fourrts India Laboratories	Indien	Nein	Nein	Ja	Kesavelu et al., 2020
Reflora Z	Sundyota Numandis	Indien	Nein	Nein	Nein	Kesavelu et al., 2020
Regutol	Alembic Pharmaceuticals Ltd	Indien	Nein	Ja	Ja	Kesavelu et al., 2020
Remune AI	Sundyota Numandis	Indien	Nein	Nein	Nein	Kesavelu et al., 2020
SPORLAC	Sanzyme Ltd	Indien	Ja	Nein	Nein	Kesavelu et al., 2020
Super Flora GG	Sundyota Numandis	Indien	Ja	Nein	Nein	Kesavelu et al., 2020
Tufpro	Virchow Biotech Pvt. Ltd.	Indien	Nein	Nein	Ja	Patrone et al., 2016
ViBact	USV	Indien	Nein	Ja	Ja	Kesavelu et al., 2020
Vizylac	Torrent Pharmaceuticals Ltd	Indien	Ja	Nein	Nein	Kesavelu et al., 2020

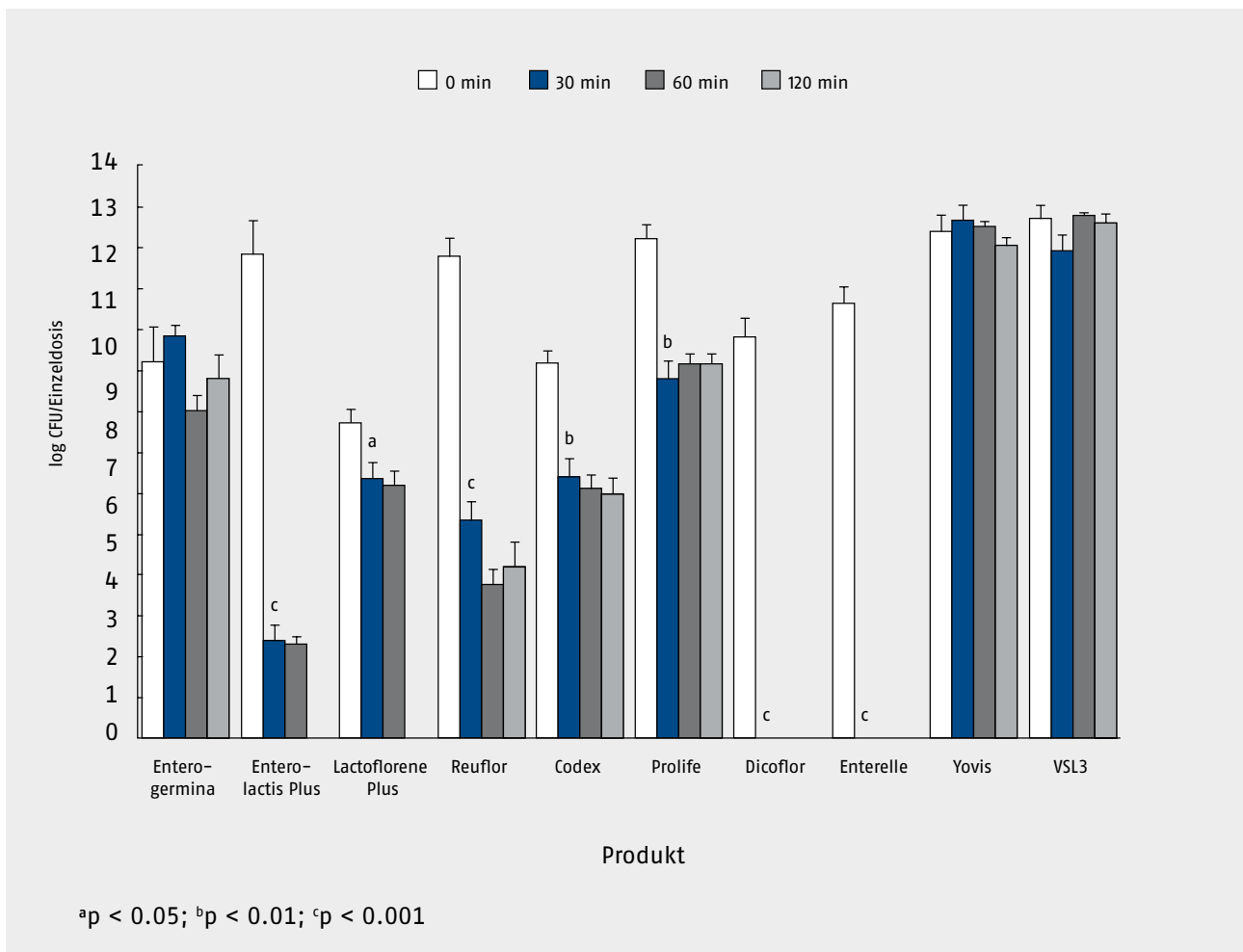


Abb. 1. Überlebensfähigkeit von probiotischen Formulierungen nach Inkubation in einem der beiden simulierten Magensäfte. Die Daten sind als Logarithmus der koloniebildenden Einheiten (CFU) für jedes Produkt dargestellt. Wiedergabe mit Genehmigung von [4].

Dosierungsempfehlungen der Gesundheitsbehörden nicht hoch genug sind, damit ein Stamm im Darm überleben und wirksam bleiben kann. Ferner wurde festgestellt, dass die Überlebensfähigkeit der gastrointestinalen Passage stammspezifisch ist. Die Überlebensfähigkeit und Persistenz ist bei Sporenbildnern größer. Interessant ist, dass von den in der Studie untersuchten Sporenbildnern *B. clausii* im Gastrointestinaltrakt offenbar überlebensfähiger ist [3].

Hieraus folgt, dass die pharmazeutische Qualität der handelsüblichen Probiotika strenger kontrolliert und ebensolches Augenmerk darauf gelegt werden sollte, die Fähigkeit des jeweiligen Stammes vollständig aufzuklären, den Darm zu erreichen, dort zu überleben und sich vermehren zu können. Dies scheint stammspezifisch und unabhängig von der Matrix oder Dosierung zu sein und gilt insbesondere für Probiotika, die in einer Dosierung von unter 10 Milliarden CFU verabreicht werden. Das Produkt Entero-germina® mit *B. clausii* scheint eines der wenigen Präparate zu sein, welche die geforderten Kriterien bezüglich Qualität der Zusammensetzung, Überlebensfähigkeit und Persistenz konstant erfüllen.

Literatur

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;11:CD003048.
2. Mazzantini D, Calvigioni M, Celandroni F, Lupetti A, Ghelardi E. Spotlight on the compositional quality of probiotic formulations marketed worldwide. Frontiers in Microbiology 2021;12.
3. Morelli L, Pellegrino P. A critical evaluation of the factors affecting the survival and persistence of beneficial bacteria in healthy adults. Beneficial Microbes 2021;12:321–31.
4. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, et al. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. Frontiers in Medicine 2018;5.

Interessenkonflikte: P. Pellegrino und M. Perez III. sind Mitarbeiter von Sanofi.

Offenlegung: Medical Writing und Publikation finanziert von Sanofi.

Informationen zum Manuskript

Eingereicht am: 29.10.2021
 Angenommen am: 01.04.2022
 Veröffentlicht am: 12.04.2022