

Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children

Abstract

Treatment of functional bowel disorders of irritable bowel-type (IBS) in children remains a difficult task because of a lack of drugs with low adverse event profile. We here report the results of a treatment study in 203 children (66 boys and 137 girls) age 4 to 18 years (mean: 10.5 ± 4.5 years) with typical IBS symptoms with abdominal pain and either predominant diarrhea ($n=50$), constipation ($n=56$), alternating stool frequency ($n=28$) or unspecific pain ($n=69$). The average duration of symptoms prior to therapy was 175 days. Most (95%) patients up to age 11 were treated with a daily dose of 10 drops of Symbioflor 2 (SF2) (SymbioPharm, Herborn) (cells and autolysate of $1.5\text{--}4.5 \times 10^7$ CFU of bacteria of *Escherichia coli* type), in the elder children 77% received this dosage, while the remaining received a higher dose up to 30 drops/day. Treatment lasted 43 days on average. Results: All patients tolerated the treatment well and without adverse events. The key IBS symptoms (abdominal pain, stool frequency) as well as the other symptoms (bloating, mucous and blood in stool, need for straining at stools, urge to defecate) improved significantly during treatment. Global assessment of therapy by parents and doctors was altogether positive. In summary these data confirm efficacy and tolerability of this probiotic compound in children and adolescents and supplement published data of probiotic IBS therapy in adults.

Introduction

The irritable bowel syndrome (IBS) is a functional bowel disorder and characterized by a number of symptoms including abdominal pain or discomfort and disturbed bowel habits. Other typical IBS symptoms are diffuse abdominal pain, bloating, excessive passing of gas, irregular bowel movements with improvement of symptoms after defecation, and/or the feeling of incomplete evacuation. Morphological abnormalities are missing that sufficiently could explain the symptoms, as are diagnostic criteria and proven pathophysiological concepts; hence a therapeutic concept based on such findings is lacking as well. The diagnosis is usually based of the recording of the typical symptom pattern, the absence of alarm symptoms, and the exclusion of a number of differential diagnoses. In the present observational study, the recently published diagnostic criteria of the Rome III consensus for IBS have been applied [1], [2], (Table 1). This classification was meanwhile also applied to childhood functional bowel disorders [3] and has replaced the older terminology that used “recurrent abdominal pain” as diagnostic label [4]. IBS is a frequent disease in the general population. The worldwide prevalence ranged between 10 and 20% in the adult and adolescent population, and women are more often affected than men. The disease has substantial consequences on quality-of-life of patients and induces high direct and indirect medical costs [5]. For pediatric patients, very few data are available. The recently published children and adolescent health survey (KIGGS) collected – among others – representative data

on pain in children age 3–17 years in Germany [6]. In children between 3 and 10 years, “belly pain” was the most frequent pain location, while children age 11 to 17 most frequently reported headaches, followed by abdominal and back pains [7].

Non-medicinal general management strategies including exercises, stress reduction, and relaxation techniques may serve as supplementary options in addition to drug therapy of key symptoms, e.g. regulation of stool consistency, against bloating, spasmolytic therapy and modulation of gastrointestinal motility. Only a few new drug developments have found their way into clinical routine in the last years [8], but most have never been tested in children.

Since a number of years, prebiotic and probiotic therapies have seen a renaissance [9] in clinical use and are most often used in functional gastrointestinal disorders [10]. Their low adverse event profile [11] also supports their use in childhood functional bowel disorders but respective studies are rather scarce [12] – they are mostly used with dermatological and allergic diseases [13].

Symbioflor® 2 (SF2) (SymbioPharm GmbH, Herborn, Germany) contains both living as well as non-living *Escherichia coli* bacteria (cells and autolysate of $1.5\text{--}4.5 \times 10^7$ bacteria) and is – based on current knowledge – effective in the therapy of functional bowel disorders [14]. We here report the open label use of SF2 in 203 children age 4 to 18 with IBS symptoms according to Rome-III criteria.

U. Martens¹

P. Enck¹

E. Zieseniß²

1 Department of Internal Medicine, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Tübingen, Germany

2 inpharm consulting, Bielefeld, Germany

Table 1: Rome III criteria for irritable bowel syndrome (IBS) in children and adults

At least 1 x per week for at least 2 months abdominal discomfort or pain with 2 or more of the following characteristics:

- Improved with a bowel movement
- Begin is associated with a change in stool frequency
- Begin is associated with a change in stool consistency
- No signs of inflammatory, anatomical, metabolic or neoplastic processes that could explain the symptoms

Patients and methods

Type of study

This is an observational study (Anwendungsbeobachtung, AWB) according to §67-6 of the respective law (Arzneimittelgesetz, AMG) in Germany. The study was conducted according to the “Recommendations for planning and conductance of observational studies” (Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen) of the German drug approval authorities (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) as of November 12th, 1998, in accordance with the European guideline E11 of the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (CPMP/ICH/2711/99: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, December, 2000) and in agreement with the guideline CPMP/EWP/462/95 (Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children, March 17th, 1997).

According to the respective rules, the study did not interfere with medical routine in treatment of childhood abdominal pain but left the management up to the doctor's decision; this included also the dosage and the duration of treatment, and eventually needed supplementary therapy. Doctors were asked to document each patient's data (age, gender, height, weight) and treatment with SF2 during the course of the study. Retrospective inclusion of patients was not permitted. Patients that fulfilled inclusion and exclusion criteria (Table 1) but were not treated by SF2 were also documented.

The current observational study did not legally require informed consent of patients and their parents, respectively in addition to what is required with every medical intervention, since patients received a therapy based on the doctors sole decision, and no additional risk was involved, data storage and statistical evaluation is allowed in routine praxis as well. Only anonymous data were used for evaluation that did not interfere with legal requirements regarding handling of personalized data and the medical confidentiality rules of the doctor.

According to §67-6 of the AMG, the conductance of the study was registered with the legal representative of private practitioners in Germany (Kassenärztliche Bundesvereinigung), the German drug approval authorities (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) and the association of health insurances

(Spitzenverbände der Krankenkassen). The study was conducted with an approved medical product. According to AMG, this requires prescription of the drug by a doctor and the usage of regular commercially available products, in addition to individual indication and patient selection.

Doctors and patients

This observational study was conducted between October 8th, 2007 (first inclusion) and August 12th, 2008 (last final examination) in 14 general practitioner and pediatric private practices with altogether 203 children in two age ranges, between 4 and 11 years and between 12 and 18 years.

General course of study, duration, dosage

Children age 4 to 18 with IBS that would receive SF2 anyway were to include into the study. It was required to observe the children until significant improvement of symptoms had occurred but for a maximum of 3 months. SF2 had to be used according to the doctors prescription. The doctor was also asked to document the duration of therapy and the dosage prescribed. The regular dosage in children – as indicated on the patient information sheet – is 1x10 drops/day diluted in water and taken midday, but in adolescents the dosage can be increased up to the adult dosage (30 drops/day).

Because of the non-interfering character of the observational study, neither the type nor the timing of subsequent doctor visits were ruled, and their number and intervals was left up to the individual decision of the treating doctor. However, to be able to estimate the treatment success, it was advised to conduct an intermediate office consultation about 2 weeks after the initial visit, and a final examination after 3 months. The intermediate consultation could also be used to eventually adjust the drug dosage. The investigations to perform at the single visits are listed in Table 2.

Symptom documentation

At any office visit, the presence and severity of the following IBS symptoms were registered: number of stools (per day or per week), stool consistency (hard/lumpy, formed, soft/mushy, liquid, alternating), mucus with stool (yes/no),

Table 2: Clinical investigations during the observational study

<p>Initial investigation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demographic information (initial, sex, age, height, weight) - Confirmation of the diagnosis IBS according to the Rome III criteria for children - Documentation of the type of IBS - Exclusion of colonic polyps, lactose malabsorption, and sprue - Start of symptoms - Supplementary treatment of IBS - Start of SF2 treatment (date) - Prescribed dosage of SF2 - Documentation of gastrointestinal symptoms <p>Intermediate investigation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Documentation of gastrointestinal symptoms - Adjustment of SF2 dosage if needed - Time of investigation (date) - Documentation of adverse events <p>Final investigation at the end of study</p> <ul style="list-style-type: none"> - Documentation of gastrointestinal symptoms - Time of investigation (date) - Documentation of adverse events - Global assessment of efficacy by doctor and parents/patients - Global assessment of tolerability by doctor and parents/patients - Comparative assessment of efficacy of a comparator drug by patients/parents

abdominal pain (yes/no), bloating (yes/no), passing of gas (yes/no), passage of stools (yes/no).

Doctors were also asked to overall estimate the treatment success between “very good” and “poor”, and parents and adolescent patients were asked to compare SF2 treatment with previous therapies used and to evaluate SF between “much better” and “much worse”. Doctors and parents/patients were also asked to evaluate the overall tolerability and any adverse event between “very good” and “unacceptable”.

Statistical evaluation

For the analysis, all documented evaluation sheets were used, and all patients were included (intent-to-treat analysis, ITT). Documented variables are presented with their descriptive values (mean, standard deviation), or as distribution tables in case of qualitative variables. Inference statistics must be regarded as exploratory and non-confirmatory.

Results

Demographics and diagnoses

A total of 203 children and adolescents in two age groups (4 to 11 years and 12 to 18 years) participated in the study and were distributed unequally among the four clinical subtypes of IBS: pain and diarrhea (n=50), pain and constipation (n=56), pain and alternating bowel habits (n=28) and unspecified pain (n=68). All children

suffered from IBS according to the Rome III classification (Table 3).

Table 3 shows the key demographic variables gender, age, height and weight of all patients grouped by age and clinical IBS type. There were no differences noted between the four IBS subtypes with respect to gender, age, and height and weight (age-adjusted).

An IBS diagnosis according to the Rome III classification requires at least 2 months of symptom persistence; accordingly, the doctors participating in this study started treating IBS in the patients after an average 80 days. However, substantial differences occurred depending on the type of IBS symptoms: in general, diarrhea-predominant and constipation-predominant IBS were treated relatively early (median less than 100 days) while IBS alternating and unspecified IBS were started being treated after more than 100 days (Table 3).

Dosage of SF2, other medication

In 77.4% of cases, patients received the standard children dosage of 1x10 drops per days of SF2, and change of dosing was rare (5% of cases). Only 6 patients received other medication in addition to SF2, and usually for a few days only: 4 x lactulose, 1 x Gastrosil[®], 1 x Iberogast[®].

Duration of treatment

Mean treatment duration with SF2 ranged between 40 and 50 days in both age groups and all types of IBS (Table 3), with the exception of “unspecified IBS”: these patients were treated an average of 34.2 days. Differences

Table 3: Sociographic and clinical information

IBS Type [#]	N	Age	Gender m:f	height cm	weight kg	duration days*	therapy days ⁺
<i>4 to 11 years</i>							
pain + diarrhea	25	7.0	8:17	125	27.5	160	41.6
pain + constipation	27	6.4	9:18	124	24.4	108	40.8
pain + alternating	19	7.3	7:12	126	27.1	180	47.5
unspec. pain	36	7.3	17:19	122	26.6	186	40.3
total	107	7.0	41:66	124	26.3	158	42.0
<i>12 to 18 years</i>							
pain + diarrhea	25	14.9	8:17	162	55.7	180	45.9
pain + constipation	29	14.6	3:26	161	56.1	101	52.4
pain + alternating	9	13.7	4:5	157	52.0	464	47.8
unspec. pain	33	14.2	10:23	160	55.4	236	34.2
total	96	14.5	25:71	160	55.4	195	44.0

[#] according to Rome III classification

* duration of complaints (days) until begin of therapy (mean)

⁺ duration of therapy with SF2 (days) (mean)

Table 4: Efficacy of SF2 treatment for key IBS symptoms

IBS Type [#]	N	Pain				Stool frequency stools/day	
		frequent		occasional		pre	post
		pre	post	pre	post		
<i>4 to 11 years</i>							
pain + diarrhea	25	15	9	2	8	3.32	1.35
pain + constipation	27	11	14	1	5	0.39	0.85
pain + alternating	19	15	4	2	7	1.77	1.17
unspec. pain	36	25	11	2	18	1.48	1.11
total	107	66	38	7	38	1.69	1.11
<i>12 to 18 years</i>							
pain + diarrhea	25	14	11	1	6	3.37	1.18
pain + constipation	29	20	9	1	9	0.38	0.82
pain + alternating	9	7	2	1	3	2.17	1.00
unspec. pain	33	22	11	3	10	1.06	1.02
total	96	63	33	6	28	1.56	1.00

[#] according to Rome III classification

between age groups and IBS types were not significant ($p=0.1919$).

Efficacy of therapy

Table 4 summarizes the efficacy of SFG2 treatment for the core IBS symptoms abdominal pain and stool frequency (see above) between initial and final examination, broken down by age groups and IBS types. All changes are significant ($p<.001$).

Also, other IBS associated symptoms such as bloating, passage of gas, mucus in stools and altered stool passage (urge, need for straining) were significantly improved with SF2 ($p<.001$) (Table 5).

Global assessment of efficacy

Table 5 also summarizes the global assessment of treatment efficacy by the doctor. In the majority of cases (81.8%) the therapy was judged as "very good" or "good". This is valid for all age groups and all clinical IBS types, with the exception of the IBS alternators age 12 to 18, where doctors evaluated only 55.5% of therapies as "good" or better. However this refers only to a very small number of patients ($n=9$).

Table 5: Efficacy of SF2 treatment for other IBS symptoms (absolute numbers)

Symptoms		4 to 11 years (n=107)		12 to 18 years (n=96)		Statistics
		pre	post	pre	post	
Bloating	frequent	47	2	40	2	<.0001
Passing gas	frequent	19	0	20	0	<.0001
Mucus in stool	yes	25	0	31	0	---
Imperative urge	yes	53	68*	50	67*	.0002
Straining	yes	50	35	43	25	

* Increase by children that had constipation and had need for straining before

Comparison with previously used medication

Only about 40% patients/parents made respective evaluations thus had experience with other IBS therapies. SF2 was judged as better in 77% of cases, and in only a very few instances, SF2 was regarded as “rather worse” or “much worse” than the comparator drug, with no differences between IBS subtypes and age groups. Previously given drugs were besides diet (1 times), herbal preparations (Iberogast®, 15x), yeast preparations (Par-enterol®, 11x) and chemically defined laxatives (lactulose, 10x).

Tolerability, adverse events

Except for two out of 203 cases, patients and parents rated the overall tolerability of SF2 as good or better (98.6%). This is in nearly total agreement with the doctors rating of tolerability: except for two cases 98.5% of treatments were judged as good or better by the treating physician. No adverse events were noted.

Discussion

The irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder that is characterized by a typical symptom constellation, i.e. abdominal pain or complaints associated with disturbed defecation. The diagnosis is based of confirmation of this typical symptom pattern, the missing of alarm symptoms (such as fever, weight loss, and blood with stools), and the exclusion of relevant differential diagnoses.

This observational study used the recently published Rome III diagnostic criteria that have been adjusted to childhood functional bowel disorders [3]. It was investigated whether efficacy and tolerability of a probiotic preparation (SF2) can be found under routine conditions in private practice with children and whether this extends previous studies with the same or similar compounds in adults.

Both physicians as well as parents and (adolescent) patients found the efficacy of the probiotic as good or better in the majority of cases (82% of physicians and 83% of patients) irrespective of the age group and the type of

IBS. SF2 was regarded as better than previously used medication (acting on motility or as laxatives) for IBS in all but a few cases.

Therefore, this observational study supplements the increasing number of previously conducted randomized double-blinded and placebo controlled treatment trials in IBS [10] using probiotic preparations that seem to be equivalent or even superior to newly developed chemical compounds for IBS treatment in recent years [14], [15], [16], [17]. This is also confirmed by respective meta-analyses [18], [19], [20], [21].

However, most of these studies have been conducted in adults with IBS. In comparison, only a few studies are available on probiotic treatment of childhood IBS [12], [22], [23].

Henker et al. [12] treated 113 children with acute diarrhea with an E. coli probiotic (Mutaflor®) in a placebo-controlled study and confirmed significant efficacy with respect to response rate, therapy goals and duration to achieve these goals. Bausserman et al. [22] treated 64 children with a lactobacillus GG preparation in comparison to placebo for 6 weeks and found that LGG improved bloating symptoms but not abdominal pain. Gawronska et al. [23] treated 103 children with a similar compound and found moderate therapy efficacy for IBS, but none for pure abdominal pain and functional upper gastrointestinal symptoms. A recent summary [24] of the respective published literature in children concluded that probiotics are not effective in constipation, and a Cochrane meta-analysis summarized that the data base for treatment of childhood IBS is altogether rather insufficient for a final conclusion [25].

Beyond lactobacillus preparations that are confirmed to be effective in adult treatment of IBS [20], [21], other bacterial strains have less frequently been used, and so far only one study has investigated the effects of an inactive E. coli bacterial preparation [26], and another study successfully used a formula of non-living E. coli and Enterococcus faecalis bacteria [14] for therapy of IBS, in addition to the above discussed E. coli treatment of acute childhood diarrhea [12].

The relative homogeneous efficacy of different bacterial strains in the rather heterogeneous gastrointestinal disorder IBS in children and adults [10] calls for an answer to the questions of the underlying mechanism of action of prebiotics and probiotics [26]: It appears unlikely that this will be based on a temporary change of the commens-

al colonic bacterial flora by new bacterial strains, as was often assumed previously, but instead relies on the stimulation of the innate intestinal immune system through novel bacteria that initiate long-lasting changes in intestinal function. This will have to be studied in the future.

The limitations of the current study are obvious: as this is an observational study, it did not include a control group with either no treatment, or with a placebo treatment. Hence, the data are not controlled for spontaneous variation of symptoms and for a placebo response. Both are, however, known and effective factors contributing to the clinical appearance of symptoms in IBS [27], [28]. Therefore, the efficacy data have to be interpreted with care. A comparison to "treatment as usual" (TAU) in childhood IBS may have allowed to overcome some of the study limitations without randomization into treatment arms as is would have allowed the doctor's decision to be based on clinical criteria only. Finally, while the study applied current diagnostic criteria for childhood IBS, it did not adopt the current standards for efficacy assessment in clinical trials based on "subjective global assessment" (SGA) in IBS, i.e. at least 50% improvement in SGA [29] and therefore may overrate the degree of clinical improvement. Final proof of the efficacy of probiotic treatment in childhood irritable bowel syndromes still requires a double-blinded, randomized and placebo controlled trial.

Notes

Conflicts of interest

The first author (UM) has no conflict of interest, the second author (PE) has a consulting contract with the sponsor (SymbioPharm), the third author (EZ) has performed the statistical evaluation of the study as contract work for the sponsor.

References

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061
- Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-37. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.063
- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiou J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1519-26. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.065
- Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*. 1958;33(168):165-70. DOI: 10.1136/adc.33.168.165
- Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stöven H, Schwarzenberger J, Schmucker P. Pain among children and adolescents: restrictions in daily living and triggering factors. *Pediatrics*. 2005;115(2):e152-62. DOI: 10.1542/peds.2004-0682
- Ellert U, Neuhauser H, Roth-Isigkeit A. Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Prävalenz und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen Ergebnisse des Kinder- und Jugend-gesundheitssurveys (KiGGS) [Pain in children and adolescents in Germany: the prevalence and usage of medical services. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz*. 2007;50(5-6):711-7. DOI: 10.1007/s00103-007-0232-8
- Schwille IJ, Giel KE, Ellert U, Zipfel S, Enck P. A community-based survey of abdominal pain prevalence, characteristics, and health care use among children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1062-8. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.002
- Hammerle CW, Surawicz CM. Updates on treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2639-49. DOI: 10.3748/wjg.14.2639
- Caramia G. Metchnikoff and the centenary of probiotics: an update of their use in gastroenteric pathology during the age of development. *Minerva Pediatr*. 2008;60(6):1417-35.
- Krammer H, Neumer F, Enck P. Beeinflussung des Reizdarmsyndroms und der Obstipation durch Pro- und Präbiotika. In: Bischoff SC, editor. *Probiotika, Präbiotika, Synbiotika*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. p. 232-42.
- Vlieger AM, Robroch A, van Buuren S, Kiers J, Rijkers G, Benninga MA, te Biesebeke R. Tolerance and safety of *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* in combination with *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* in a prebiotic-containing infant formula: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2009;102(6):869-75. DOI: 10.1017/S0007114509289069
- Henker J, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG. Akute Diarrhö bei Säuglingen und Kleinkindern. Erfolgreiche adjuvante Therapie mit dem Probiotikum Mutaflor. *Pädiat Prax*. 2007/2008;71:605-610.
- Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006475. DOI: 10.1002/14651858.CD006475.pub2
- Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E.-coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol*. 2009;47(2):209-14. DOI: 10.1055/s-2008-1027702
- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1581-90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x
- Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, Matuchansky C. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):475-86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x
- Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009. In press.
- Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(12):1775-80. DOI: 10.1007/s10350-008-9335-z

19. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2650-61. DOI: 10.3748/wjg.14.2650
20. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15. DOI: 10.1186/1471-230X-9-15
21. Haller D, Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Lenoir-Wijnkoop I, Antoine JM. Guidance for substantiating the evidence of the probiotics beneficial effects: Probiotics in chronic intestinal inflammatory and functional disorders. *J Nutrition*. In press.
22. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr*. 2005;147(2):197-201. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.05.015
23. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):177-84. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03175.x
24. Vandenplas Y, Benninga M. Probiotics and functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(Suppl 2):S107-9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a1603a
25. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003019. DOI: 10.1002/14651858.CD003019.pub3
26. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Müller-Lissner S, Martens U, Klosterhalfen S. A mixture of *E.coli* (DSM17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM16440) for treatment of the irritable bowel syndrome - a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20:1103-9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01156.x
27. Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34(2):189-204. DOI: 10.1016/j.gtc.2005.02.008
28. Enck P, Klosterhalfen S. The placebo response in functional bowel disorders: perspectives and putative mechanisms. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(3):325-31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00676.x
29. Design of Treatment Trials Committee, Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1538-51. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.058

Corresponding author:

Prof. Dr. P. Enck
Department of Internal Medicine, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Tübingen, Frönsbergstr. 23, 72076 Tübingen, Germany, Tel. 07071/29-89118, Fax 07071/29-4382
paul.enck@uni-tuebingen.de

Please cite as

Martens U, Enck P, Zieseniß E. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children. *GMS Ger Med Sci*. 2010;8:Doc07. DOI: 10.3205/000096, URN: urn:nbn:de:0183-000096

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/gms/2010-8/000096.shtml>

Received: 2009-12-24

Revised: 2010-02-09

Published: 2010-03-02

Copyright

©2010 Martens et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Probiotische Behandlung des kindlichen Reizdarmsyndroms

Zusammenfassung

Die Behandlung des kindlichen Reizdarmsyndroms (RDS) ist schwierig, da bislang wenige nebenwirkungsarme Medikamente vorliegen. Wir berichten hier die Ergebnisse einer offenen Anwendungsbeobachtung bei 203 Kindern (66 Jungen und 137 Mädchen) im Alter von 4 bis 18 Jahren (mittleres Alter: 10,5±4,5 Jahre), die die typischen Symptome eines RDS vom Typ „Schmerzen und Diarrhöe“ (n=50), „Schmerzen und Obstipation“ (n=56), „Schmerzen und alternierende Stuhlfrequenz“ (n=28) und „unspezifische Schmerzen“ (n=69) gemäß Rom-III-Kriterien hatten. Die durchschnittliche Dauer der Beschwerden bis zum Therapiebeginn waren 175 Tage. Die Patienten bis 11 Jahre wurden in der Regel (95%) mit 10 Tropfen Symbioflor-2 (SF2) (SymbioPharm, Herborn) (Zellen und Autolysat von 1,5–4,5×10⁷ Bakterien vom Typ Escherichia coli) behandelt, bei den älteren Kindern erhielten 77% diese Dosierung, die übrigen eine höhere Dosierung bis zu 30 Tropfen/Tag. Die Behandlung dauerte im Mittel 43 Tage. Ergebnisse: Alle Patienten vertrugen die Behandlung ohne Nebenwirkungen. Die Kernsymptome des RDS (Bauchschmerzen, Stuhlfrequenz) wie auch die weiteren Symptome (Meteorismus, Stuhlbeimengungen von Schleim, Notwendigkeit starken Pressens, imperativer Stuhl drang) besserten sich alle signifikant im Verlauf der Behandlung. Die globale Bewertung der Therapie durch Eltern und Ärzte war positiv. Insgesamt bestätigen die in der vorliegenden Anwendungsbeobachtung dokumentierte Wirksamkeit und Verträglichkeit die bisherigen Erfahrungen mit SF2 bei Kindern und Jugendlichen und die publizierten Daten der Behandlung von Erwachsenen mit RDS.

Einleitung

Das Reizdarmsyndrom (RDS) gehört in die Gruppe der funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen und ist durch eine charakteristische Symptomkonstellation gekennzeichnet, d.h. abdominale Schmerzen oder Beschwerden, verbunden mit einer gestörten Defäkation. Typisch für das RDS sind diffuse Leibscherzen, Meteorismus/Blähungen, Flatulenz, Stuhlnunregelmäßigkeiten mit Erleichterung nach dem Stuhlgang oder ein Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung. Es fehlen allerdings sowohl morphologische Abnormitäten, die die Symptome hinreichend erklären könnten, objektive Diagnosekriterien, sowie gesicherte Kenntnisse der Pathogenese, und demzufolge pathophysiologisch begründete Therapiemaßnahmen.

Die Diagnose beruht auf der Erfassung des typischen Symptomusters, dem Fehlen von Alarmsymptomen und dem Ausschluss wesentlicher Differentialdiagnosen. In dieser Anwendungsbeobachtung wird das Reizdarmsyndrom durch die kürzlich publizierten, neugefassten Diagnosekriterien des Rom-Konsensus III definiert [1], [2], (Tabelle 1). Diese Klassifikation wurde inzwischen auch für die kindlichen Formen des Reizdarmsyndroms verwen-

det [3] und hat in der gegenwärtigen Diskussion die ältere Nomenklatur, die von „wiederkehrenden Bauchschmerzen“ (engl.: recurrent abdominal pain) spricht, abgelöst [4].

Das RDS ist eine häufige Erkrankung. Weltweit liegt die Prävalenz bei Erwachsenen und Jugendlichen etwa zwischen 10% und 20%, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind [1]. Die Erkrankung hat erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen und verursacht hohe direkte und indirekte Kosten, z.B. durch häufige Krankschreibung [5].

Für pädiatrische Patienten liegen relativ wenige Daten vor. Im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) wurden repräsentative Daten zu Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3–17 Jahren in Deutschland erhoben [6]. Bei den 3- bis 10-Jährigen war der Bauch die häufigste Schmerzlokalisation. Kinder und Jugendliche im Alter von 11–17 Jahren berichteten am häufigsten über Kopfschmerzen, gefolgt von Bauch- und Rückenschmerzen [7].

Neben nichtmedikamentösen Allgemeinmaßnahmen wie z.B. körperlicher Bewegung, Stressabbau, Entspannungsübungen (autogenes Training) kann eine Arzneitherapie als flankierende Maßnahme in Frage kommen, die sich an dem vorherrschenden Leitsymptom orientiert, z.B. stuhlregulierende, entblähende, spasmolytische oder

U. Martens¹

P. Enck¹

E. Zieseniß²

1 Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland

2 inpharm consulting, Bielefeld, Deutschland

Tabelle 1: Rom-Kriterien für das Reizdarmsyndrom bei Kindern und Erwachsenen

Mindestens 1 x wöchentlich über mindestens 2 Monate auftretende abdominelle Beschwerden oder Schmerzen, die zwei oder mehr der folgenden Merkmale haben:

- Verbesserung beim Stuhlgang
- Beginn ist mit einer Veränderung der Stuhlfrequenz verbunden
- Beginn ist mit einer Veränderung der Stuhlkonsistenz verbunden
- Kein Hinweis auf einen entzündlichen, anatomischen, metabolischen oder neoplastischen Prozess, der die Symptome erklären könnte

motilitätsregulierende Arzneimittel. Nur wenige der Medikamentenentwicklungen der letzten Jahre [8] haben den Weg in die medizinische Routine gefunden, kaum eines der neueren Medikamente war dabei auf seine Wirksamkeit bei Kindern überprüft worden.

Seit einigen Jahren erleben die probiotischen und prebiotischen Medikamente eine Renaissance [9] und werden vermehrt bei funktionellen Magen-Darm-Beschwerden eingesetzt [10]. Ihr geringes Nebenwirkungsprofil [11] lässt sie auch als denkbare Mittel zur Behandlung der kindlichen gastrointestinalen Funktionsstörungen erscheinen, aber entsprechende Studien sind bei diesen Krankheitsbildern eher selten [12] – sie finden in der Pädiatrie vor allem Anwendung bei dermatologischen und allergischen Erkrankungen [13].

Symbioflor® 2 (SF2) (SymbioPharm GmbH, Herborn) enthält sowohl lebende als auch abgetötete *Escherichia coli*-Bakterien (Zellen und Autolysat von $1,5-4,5 \times 10^7$ Bakterien) und ist nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen zur Therapie bei funktionellen Störungen des Magen-Darmtraktes wie z.B. bei Reizdarm gut wirksam [14]. Wir berichten hier die Daten einer offenen Anwendungsbeobachtung mit SF2 bei 203 Kindern im Alter von 4 bis 18 Jahren mit RDS-Syndrom gemäß den Diagnosekriterien des Rom-Konsensus III.

Patienten und Methoden

Art der Untersuchung

Es handelte sich um eine Anwendungsbeobachtung (AWB) nach § 67 Abs. 6 Arzneimittelgesetz (AMG). Diese AWB wurde durchgeführt nach den „Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen“ des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 12. November 1998, nach der ICH-Guideline E11 (CPMP/ICH/2711/99): „Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population“ (Dezember 2000) und nach der Guideline CPMP/EWP/462/95 „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children“ (17. März 1997).

Es erfolgte kein Eingriff in den Routineablauf der ärztlichen Therapiemaßnahmen. Insbesondere wurden von den behandelnden Ärzten keine Maßnahmen vorgenommen, die nicht auch außerhalb der Studie aufgrund der medizinischen Erfordernisse der einzelnen Patienten mit dem hier verwendeten Arzneimittel angewandt worden

wären. Dies galt auch für eventuell notwendige Begleittherapien. Die teilnehmenden Ärzte waren daher in der Wahl etwaiger Begleittherapien frei. Art und Umfang einer eventuellen Begleittherapie und eventuell vorliegender Begleiterkrankungen wurden von den teilnehmenden Ärzten jedoch dokumentiert.

In der vorliegenden AWB war eine spezielle Aufklärung und Einwilligung der Patienten bzw. deren Eltern über den bei jeder ärztlichen Behandlung ohnehin erforderlichen Umfang hinaus nicht notwendig, da keine entsprechende gesetzliche Verpflichtung besteht, die Patienten nach der Behandlungsentscheidung des behandelnden Arztes die für sie erforderliche Therapie erhielten, und darüber hinaus keine studienbedingte Gefährdung bestand, und die Speicherung der bei einer AWB oder einer klinischen Prüfung ermittelten Patientendaten beim Arzt – auch unter Einbeziehung der Patientennamen – regelmäßig zulässig ist. Ausschließlich anonymisierte Daten wurden zur Auswertung weitergegeben wurden, die damit datenschutzrechtlich und im Rahmen der ärztlichen Schweigepflicht nicht als personengebunden gelten.

Gemäß § 67 Abs. 6 AMG wurde die Durchführung der vorliegenden AWB vom Sponsor (SymbioPharm, Herborn) der AWB der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und den Spitzenverbänden der Krankenkassen angezeigt.

Die vorliegende AWB wurde mit einem zugelassenen Arzneimittel durchgeführt. Gemäß AMG verlangte dies neben einer individuellen ärztlichen Indikationsstellung und Patientenauswahl die Verordnung des Arzneimittels und Verwendung von Handelsware.

Ärzte und Patienten

Die vorliegende AWB wurde zwischen dem 08.10.2007 (erste Aufnahmeuntersuchung) und dem 12.08.2008 (letzte Abschlussuntersuchung) in 14 pädiatrischen und allgemeinärztlichen Praxen mit insgesamt 203 Kindern der Altersklassen 4–11 Jahre und 12–18 Jahre durchgeführt.

Allgemeiner Ablauf, Dauer, Dosierung

Kinder im Alter von 4–11 Jahre und 12–18 Jahren mit Reizdarmsyndrom, die ohnehin mit Symbioflor-2 (SF2) (SymbioPharm, Herborn) behandelt wurden, sollten in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen werden. Die

Tabelle 2: Untersuchungen im Verlauf der Anwendungsbeobachtung

Aufnahmeuntersuchung

- Demographische Informationen (Initialen, Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht)
- Bestätigung der Diagnose RDS entsprechend den Rom III-Kriterien für Kinder
- Dokumentation des klinischen Typs des Reizdarmsyndroms
- Ausschluss von Dickdarm-Polypen, Laktoseintoleranz und Sprue
- Beginn der Erkrankung
- adjuvante Behandlung zur Therapie mit SF2
- Beginn der Behandlung mit SF2
- Verordnete Dosierung von SF2
- Dokumentation der gastrointestinalen Symptomatik

Zwischenuntersuchung

- Dokumentation der gastrointestinalen Symptomatik
- ggf. Dosisanpassung
- Zeitpunkt der Untersuchung
- ggf. Dokumentation von Nebenwirkungen (spezieller Bogen)
- ggf. Dokumentation der Abschlussuntersuchung

Abschlussuntersuchung bei Beobachtungsende

- Dokumentation der gastrointestinalen Symptomatik
- Zeitpunkt der Untersuchung
- ggf. Dokumentation von Nebenwirkungen
- Globale Beurteilung der Wirksamkeit durch Arzt und Patient/Eltern
- Globale Beurteilung der Verträglichkeit durch Arzt und Patient/Eltern
- ggf. vergleichende Bewertung der Wirksamkeit mit einem Vergleichspräparat durch Patient/Eltern

Patienten sollten bis zur deutlichen Linderung bzw. zum Verschwinden der Beschwerden, maximal aber 3 Monate beobachtet werden.

SF2 sollte nach ärztlicher Anweisung angewendet werden. Der behandelnde Arzt sollte neben der Therapiedauer die von ihm verordnete Dosierung dokumentieren (Empfehlung der Gebrauchsinformation oder andere Dosierung). Die in der Gebrauchsinformation empfohlene Dosierung für Kinder beträgt: 1 mal täglich 10 Tropfen in etwas Wasser gelöst zur Mittagsmahlzeit, bei Jugendlichen kann die Dosierung auf die Dosis für Erwachsene (bis auf 30 Tropfen/Tag) erhöht werden.

Entsprechend dem nicht-intervenierenden Charakter der Beobachtungsmaßnahme waren weder die Art noch die Zeitpunkte etwaiger Verlaufsuntersuchungen im Behandlungszeitraum vorgegeben. Die Anzahl und die Abstände der einzelnen Besuchstermine wurden vom behandelnden Arzt individuell bestimmt.

Um den Behandlungserfolg beurteilen zu können, empfahl sich jedoch die Durchführung einer Zwischenuntersuchung etwa 14 Tage nach der Aufnahmeuntersuchung, gefolgt von einer Abschlussuntersuchung nach etwa 3 Monaten Behandlung. Bei der Zwischenuntersuchung war auch Gelegenheit für eine eventuelle Anpassung der Dosis. Die Untersuchungen bei den einzelnen Terminen sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Zu dokumentierende Symptomatik

Zu jedem Termin wurden das Vorhandensein und die Ausprägung folgender RDS-Symptome erhoben. Anzahl der Stühle (pro Tag oder pro Woche), Stuhlkonsistenz (hart/klumpig, geformt, breiig, flüssig, wechselnd), Stuhlbeimengung von Schleim (nein/ja), Bauchschmerzen (nein/ja), Meteorismus (nein/ja), Flatulenz (nein/ja), Stuhlpassage.

Biometrische Planung und Auswertung

Für die Auswertung wurden alle eingegangenen Erhebungsbogen herangezogen. Alle dokumentierten Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen („intent-to-treat“ Analyse). Die dokumentierten Variablen wurden mit Kennzahlen der deskriptiven Statistik (arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median) dargestellt. Bei den qualitativen Merkmalen wurden Häufigkeitstabellen erstellt. Die inferenzstatistischen Methoden dienten ausschließlich der explorativen Analyse und sind nicht als konfirmatorische Beweise anwendbar.

Tabelle 3: Soziographische und klinisch-anamnestische Informationen

Klinischer Typ [#]	N	Alter	Geschl. m:w	Größe cm	Gewicht kg	Dauer Tage*	Therapie Tage ⁺
<i>4–11 Jahre</i>							
Schmerz + Diarrhö	25	7,0	8:17	125	27,5	160	41,6
Schmerz + Obstipation	27	6,4	9:18	124	24,4	108	40,8
alternierend	19	7,3	7:12	126	27,1	180	47,5
unspez. Schmerz	36	7,3	17:19	122	26,6	186	40,3
gesamt	107	7,0	41:66	124	26,3	158	42,0
<i>12–18 Jahre</i>							
Schmerz + Diarrhö	25	14,9	8:17	162	55,7	180	45,9
Schmerz + Obstipation	29	14,6	3:26	161	56,1	101	52,4
alternierend	9	13,7	4:5	157	52,0	464	47,8
unspez. Schmerz	33	14,2	10:23	160	55,4	236	34,2
gesamt	96	14,5	25:71	160	55,4	195	44,0

[#] Einteilung der Reizdarmentypen gemäß Rom-Konsensus

* Dauer der Beschwerden (Tage) bis Therapiebeginn (Mittelwert)

⁺ Dauer der Behandlung mit SF2 (Tage)

Ergebnisse

Demographische Daten/Diagnose

An der AWB nahmen 203 Kinder und Jugendliche der Altersgruppen 4–11 Jahre und 12–18 Jahre mit einem der vier klinischen Typen des Reizdarmsyndroms „Schmerz + Diarrhö“, „Schmerz + Obstipation“, „Schmerz + alternierend Diarrhö/Obstipation“ und „Schmerz unspezifiziert“ teil. Alle Patienten litten unter einem Reizdarmsyndrom entsprechend den ROM-III-Kriterien (Tabelle 3). Tabelle 3 zeigt deskriptive Kenngrößen des Geschlecht, Alters, der Größe und des Gewichts sämtlicher Patienten getrennt nach Altersgruppe und klinischem Typ des Reizdarmsyndroms. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den vier klinischen Typen des Reizdarmsyndroms hinsichtlich des Geschlechtes, des Alters ($p=0.4318$), des Gewichts ($p=0.9256$, adjustiert bzgl. Alter) sowie der Größe der Patienten ($p=0.5218$, adjustiert bzgl. Alter).

Die Diagnose eines RDS gemäß den ROM-III-Kriterien kann erst nach Beobachtung der Beschwerden über einen Mindestzeitraum von 2 Monaten gestellt werden. Entsprechend begannen die an dieser AWB teilnehmenden Ärzte in beiden Altersgruppen auch nach etwa 80 Tagen mit der Behandlung des Reizdarmsyndroms. Dabei bestanden relativ große Unterschiede zwischen den vier klinischen Typen: Generell wurden die Typen „Schmerz + Diarrhö“ und „Schmerz + Obstipation“ relativ frühzeitig therapiert, d.h. im Median nach weniger als 100 Tagen. Die klinischen Typen „Schmerz + alternierend Diarrhö/Obstipation“ und „Schmerz unspezifiziert“ wurden dagegen im Median erst nach mehr als 100 Tagen therapiert (Tabelle 3).

Dosierung von SF2, andere Arzneimittel

Weit überwiegend verordneten die Prüfarzte mit 1-mal täglich 10 Tropfen die für Kinder empfohlene SF2-Standarddosierung: 77,4% aller Patienten erhielten diese Dosierung. Generell wurden selten (5% der Fälle) Dosisänderungen vorgenommen.

Es haben insgesamt nur 6 Patienten andere Arzneimittel zur Behandlung des Reizdarmsyndroms parallel zur der Therapie mit SF2 erhalten, zumeist nur für wenige Tage: 4 x Lactulose, 1 x Gastrosil, 1 x Iberogast.

Dauer der Behandlung

Die mittlere Dauer der Therapie mit SF2 lag in beiden Altersgruppen und bei jedem klinischen Typ des Reizdarmsyndroms im Durchschnitt bei ca. 40–50 Tagen (Tabelle 3). Dabei stellt der klinische Typ „Schmerz unspezifiziert“ in der Altersgruppe der 12–18-jährigen Patienten eine Ausnahme dar, die im Durchschnitt nur 34,2 Tage therapiert wurden. Die Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen und den vier klinischen Typen des Reizdarmsyndroms sind allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0.1919$).

Wirksamkeit der Behandlung

Tabelle 4 zeigt die Wirksamkeit der SF2-Behandlung für die klinischen Kernparameter des Reizdarmsyndroms „Bauchschmerzen“ und „Stuhlfrequenz“ (s. oben) zwischen Eingangsuntersuchung und Abschlussuntersuchung, getrennt nach Altersgruppen und Symptomen. Die Änderungen sind signifikant ($p<.001$)

Auch die Symptome „Meteorismus“, „Flatulenz“, Beimengung von Schleim im Stuhl, und veränderte Stuhlpassage (imperativer Stuhl drang, Notwendigkeit starken Pressens)

Tabelle 4: Wirksamkeit der SF2-Behandlung für die Kernsymptome des RDS

Klinischer Typ [#]	N	Schmerzen				Stuhlfrequenz Stühle/Tag	
		häufig		gelegentlich		vor	nach
		vor	nach	vor	nach		
4–11 Jahre							
Schmerz + Diarrhö	25	15	9	2	8	3,32	1,35
Schmerz + Obstipation	27	11	14	1	5	0,39	0,85
alternierend	19	15	4	2	7	1,77	1,17
unspez. Schmerz	36	25	11	2	18	1,48	1,11
gesamt	107	66	38	7	38	1,69	1,11
12–18 Jahre							
Schmerz + Diarrhö	25	14	11	1	6	3,37	1,18
Schmerz + Obstipation	29	20	9	1	9	0,38	0,82
alternierend	9	7	2	1	3	2,17	1,00
unspez. Schmerz	33	22	11	3	10	1,06	1,02
gesamt	96	63	33	6	28	1,56	1,00

[#] Einteilung der Reizdarmentypen gemäß Rom-Konsensus

Tabelle 5: Wirksamkeit der SF2-Behandlung die anderen RDS-Symptome (absolute Zahlen)

Symptome		4 bis 11 Jahre (n=107)		12 bis 18 Jahre (n=96)		Statistik
		vor	nach	vor	nach	
Meteorismus	häufig	47	2	40	2	<.0001
Flatulenz	häufig	19	0	20	0	<.0001
Stuhlbeimengung	ja/nein	25	0	31	0	---
Imperativer Drang	ja/nein	53	68*	50	67*	.0002
Starkes Pressen	ja/nein	50	35	43	25	

* Zunahme durch Kinder, die zuvor Obstipation hatten und stark pressen mussten

waren unter SF2 signifikant ($p < .001$) gebessert (Tabelle 5).

Globale Beurteilung der Wirksamkeit

Tabelle 5 zeigt ebenfalls die globale Wirksamkeitsbewertung durch den Arzt. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle wurde die Wirksamkeit der Therapie als „sehr gut“ und „gut“ bewertet (gesamt: 81,8%). Dies gilt für jede Altersgruppe und jeden klinischen Typ des Reizdarmsyndroms. Eine gewisse Ausnahme stellen dabei die 12–18-jährigen Patienten mit klinischem Typ „Schmerz + alternierend Diarrhö/Obstipation“ dar, bei denen die Therapie in nur 55,5% der Fälle als „sehr gut“ und „gut“ bewertet wurde. Das Ergebnis relativiert sich allerdings durch die sehr geringe Fallzahl in der entsprechenden Subgruppe (9 Patienten), von denen bei nur 4 Patienten schlechtere Bewertungen abgegeben wurden.

Vergleich mit früher verwendeten Arzneimitteln

Nur ca. 40% der Patienten/Eltern machten hierzu Angaben, hatten also therapeutische Erfahrungen mit anderen

Arzneimitteln zur Behandlung des Reizdarmsyndroms. SF2 wurde in der Mehrzahl der Fälle (77%) als besser bewertet wurde als andere, früher gegebene Arzneimittel, in nur wenigen Fällen wurde SF2 als „eher schlechter“ als das Vergleichspräparat bewertet, nie als „viel schlechter“. Es bestehen dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier klinischen Typen des Reizdarmsyndroms und zwischen beiden Altersgruppen. Die bekannten, früher bereits gegebenen anderen Arzneimittel waren (neben 1 x Diät) im Wesentlichen pflanzliche, die Motilität beeinflussende Mittel (Iberogast: 15x), Hefepreparate (Perenterol: 11x), und chemisch definierte Laxantien (Lactulose: 10x).

Verträglichkeit der Behandlung, Nebenwirkungen

Bis auf zwei Ausnahmen (befriedigend) der insgesamt 203 Fälle wurde die Verträglichkeit von SF2 von den Patienten/Eltern in 98,6% der Fälle als „sehr gut“ und „gut“ bewertet. Die Analyse der Verträglichkeitsbewertung durch die Patienten/Eltern stimmt qualitativ mit denen der ärztlichen Beurteilung überein: Bis auf zwei Ausnahmen der insgesamt 203 Fälle (1 x befriedigend; 1 x ausrei-

chend) wurde die Verträglichkeit von SF2 in 98,5% als „sehr gut“ und „gut“ bewertet. Es wurden keine Nebenwirkungen dokumentiert.

Diskussion

Das Reizdarmsyndrom (RDS) gehört in die Gruppe der funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen und ist durch eine charakteristische Symptomkonstellation gekennzeichnet, d.h. abdominelle Schmerzen oder Beschwerden, verbunden mit einer gestörten Defäkation.

Die Diagnose beruht auf der Erfassung des typischen Symptommusters, dem Fehlen von Alarmsymptomen und dem Ausschluss wesentlicher Differentialdiagnosen organischer Erkrankungen. In dieser AWB wird das Reizdarmsyndrom durch die kürzlich publizierten, neu gefassten Diagnosekriterien des Rom-Konsensus III definiert, insbesondere durch die Rom III-Kriterien für Kinder und Jugendliche im Alter von 4–18 Jahren [3]. In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung sollten deshalb Wirksamkeit und Verträglichkeit von SF2 bei Kindern unter Praxisbedingungen dokumentiert und damit die bisher vorliegenden Erkenntnisse zu diesem Arzneimittel erweitert werden.

Sowohl die behandelnden Ärzte als auch die Patienten/Eltern bewerteten die Wirksamkeit des Probiotikums außerordentlich positiv. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle (ca. 82%) beurteilten die Ärzte die Wirksamkeit der Therapie als sehr gut und gut. Dies gilt für jede Altersgruppe und jeden klinischen Typ des Reizdarmsyndroms. Auch die Patienten bzw. deren Eltern beurteilten die Wirksamkeit in jeder Altersgruppe und bei jedem klinischen Typ des Reizdarmsyndroms in der überwiegenden Mehrheit der Fälle (ca. 83%) als „sehr gut“ und „gut“. SF2 wurde außerdem in der Mehrzahl der Fälle als besser bewertet als andere, früher gegebene Arzneimittel. Die bekannten, früher bereits gegebenen anderen Arzneimittel waren im Wesentlichen pflanzliche, die Motilität beeinflussende Mittel, Hefepreparate, und chemisch definierte Laxantien. Die hier demonstrierte hervorragende Wirksamkeit eines probiotischen Medikamentes in der Behandlung funktioneller Magen-Darm-Störungen vom Typ Reizdarmsyndrom reiht sich damit in die seit einigen Jahren zunehmende Zahl von Studien auch doppelblinder, Placebo-kontrollierter Natur ein [10], die eine Wirksamkeit zeigen, die der neu entwickelter Medikamente gleichwertig oder überlegen ist [14], [15], [16], [17]. Dies wird auch in Metaanalysen [18], [19], [20], [21] bestätigt. Die meisten dieser Studien sind jedoch bei Erwachsenen durchgeführt worden.

Dagegen sind bislang erst einige wenige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit probiotischer Medikamente bei kindlichen funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen berichtet worden [12], [22], [23].

Henker et al. [12] behandelten 113 Kinder mit akuter Diarrhö mit einem E. coli Probiotikum (Mutaflor®) in einer Placebo-kontrollierten Studie und fanden das Probiotikum signifikant überlegen im Hinblick auf Ansprechraten, Errei-

chung des Therapieziels und Dauer bis zur Erreichung des Therapieziels. Bausserman et al. [22] behandelten 64 Kinder mit einem Laktobazillus GG-Präparat im Vergleich zu Placebo für 6 Wochen und berichteten, dass LGG zwar die Blähsymptome, aber nicht die Bauchschmerzen veränderten. Gawronska et al. [23] behandelte 103 Kinder mit einem vergleichbaren Präparat und fand einen moderaten Therapieeffekt für das Reizdarmsyndrom, aber nicht für die reine funktionelle Bauchschmerzsymptomatik oder für funktionelle Oberbauchbeschwerden. Eine kürzliche Zusammenfassung [24] der Literatur bei Kindern kommt allerdings zu dem Schluss, dass Probiotika bei Obstipation wenig wirksam sind, und eine Cochrane-Metaanalyse schlussfolgert, dass die Datenlage zur Behandlung des kindlichen Reizdarmsyndroms insgesamt eher unbefriedigend ist [25].

Jenseits der Laktobazillus-Präparationen, die in der Erwachsenenmedizin als gesichert wirksam gelten [20], [21], sind andere bakterielle Stämme selten eingesetzt worden, und es liegt bislang nur eine Studie vor, in der ein Probiotikum aus (abgetöteten) Escherichia coli eingesetzt wurde [26], und eine weitere Studie, in der eine Mischung aus Escherichia coli- und Enterokokkus faecalis-Bakterien erfolgreich beim Reizdarmsyndrom eingesetzt wurde [14], sowie die oben diskutierte Escherichia coli-Behandlung bei kindlichen akuten Diarrhöen [12].

Die relativ homogene Wirksamkeit verschiedener Bakterienstämme bei dem eher heterogenen Krankheitsbild Reizdarmsyndrom bei Kindern und Erwachsenen [10] drängt die Frage nach dem Wirkmechanismus der Pro- und Präbiotika besonders auf [26]: Es ist unwahrscheinlich, dass dieser auf der zeitweiligen Veränderung der darmständigen Flora durch neue Stämme beruht, wie früher oftmals angenommen, sondern stattdessen auf der Stimulation des darmeigenen Immunsystems durch die Bakterien, um darüber eine anhaltende Wirkung zu entfalten. Dies wird Aufgabe zukünftiger Forschung sein. Die Beschränkungen dieser Studie sind offensichtlich: da es sich um eine Anwendungsbeobachtung handelt, wurde keine Kontrollgruppe eingeschlossen, die entweder keine Behandlung oder die ein Placebo erhalten hat. Daher sind die Ergebnisse nicht gegen den Spontanverlauf der Symptome oder gegen Placebowirkungen kontrolliert. Beide Phänomene tragen aber signifikant zu den klinischen Symptomen des RDS bei [27], [28]. Daher müssen die Effizienzdaten mit Vorsicht interpretiert werden. Ein Vergleich mit der „üblichen Behandlung“ (treatment as usual, TAU) des kindlichen Reizdarmsyndroms wäre eine weitere Möglichkeit gewesen, die Studienaussage zu verbessern, ohne dass dazu zwingend eine Randomisierung notwendig gewesen wäre, sondern die ausschließlich auf der Behandlungsentscheidung des Arztes basiert hätte. Schließlich hat die Studie zwar die gegenwärtigen Kriterien zur Diagnose eines kindlichen RDS benutzt, aber nicht die gegenwärtigen Standards zur Beurteilung eines Therapieerfolges nach „subjektiven globalen Kriterien“ („subjective global assessment“, SGA), zum Beispiel eine mindestens 50%ige Besserung der SGA [29]; daher mag diese Studien den Therapieerfolg

überschätzen. Letztendlich kann nur eine randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie den Beweis für die Wirksamkeit probiotischer Behandlung des kindlichen Reizdarmsyndroms antreten.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die Erstautorin (UM) hat keinen Interessenkonflikt, der Zweitautor (PE) hat einen Beratervertrag mit der Sponsor-Firma (SymbioPharm), der Drittautor (EZ) hat die Anwenderbeobachtung im Auftrag der Sponsor-Firma statistisch ausgewertet.

Literatur

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061
- Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-37. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.063
- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1519-26. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.065
- Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*. 1958;33(168):165-70. DOI: 10.1136/adc.33.168.165
- Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stöven H, Schwarzenberger J, Schmucker P. Pain among children and adolescents: restrictions in daily living and triggering factors. *Pediatrics*. 2005;115(2):e152-62. DOI: 10.1542/peds.2004-0682
- Ellert U, Neuhauser H, Roth-Isigkeit A. Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Prävalenz und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen Ergebnisse des Kinder- und Jugend-gesundheitssurveys (KiGGS) [Pain in children and adolescents in Germany: the prevalence and usage of medical services. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):711-7. DOI: 10.1007/s00103-007-0232-8
- Schwille IJ, Giel KE, Ellert U, Zipfel S, Enck P. A community-based survey of abdominal pain prevalence, characteristics, and health care use among children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1062-8. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.002
- Hammerle CW, Surawicz CM. Updates on treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2639-49. DOI: 10.3748/wjg.14.2639
- Caramia G. Metchnikoff and the centenary of probiotics: an update of their use in gastroenteric pathology during the age of development. *Minerva Pediatr*. 2008;60(6):1417-35.
- Krammer H, Neumer F, Enck P. Beeinflussung des Reizdarmsyndroms und der Obstipation durch Pro- und Präbiotika. In: Bischoff SC, editor. *Probiotika, Präbiotika, Synbiotika*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. p. 232-42.
- Vlieger AM, Robroch A, van Buuren S, Kiers J, Rijkers G, Benninga MA, te Biesebeke R. Tolerance and safety of *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* in combination with *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* in a prebiotic-containing infant formula: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2009;102(6):869-75. DOI: 10.1017/S0007114509289069
- Henker J, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG. Akute Diarrhö bei Säuglingen und Kleinkindern. Erfolgreiche adjuvante Therapie mit dem Probiotikum Mutaflor. *Pädiat Prax*. 2007/2008;71:605-610.
- Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006475. DOI: 10.1002/14651858.CD006475.pub2
- Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E. coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol*. 2009;47(2):209-14. DOI: 10.1055/s-2008-1027702
- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1581-90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x
- Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, Matuchansky C. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):475-86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x
- Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009. In press.
- Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(12):1775-80. DOI: 10.1007/s10350-008-9335-z
- McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2650-61. DOI: 10.3748/wjg.14.2650
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15. DOI: 10.1186/1471-230X-9-15
- Haller D, Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Lenoir-Wijnkoop I, Antoine JM. Guidance for substantiating the evidence of the probiotics beneficial effects: Probiotics in chronic intestinal inflammatory and functional disorders. *J Nutrition*. In press.
- Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr*. 2005;147(2):197-201. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.05.015
- Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):177-84. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03175.x
- Vandenplas Y, Benninga M. Probiotics and functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(Suppl 2):S107-9. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a1603a

25. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD003019. DOI: 10.1002/14651858.CD003019.pub3
26. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Müller-Lissner S, Martens U, Klosterhalfen S. A mixture of *E.coli* (DSM17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM16440) for treatment of the irritable bowel syndrome - a randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1103-9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01156.x
27. Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34(2):189-204. DOI: 10.1016/j.gtc.2005.02.008
28. Enck P, Klosterhalfen S. The placebo response in functional bowel disorders: perspectives and putative mechanisms. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(3):325-31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00676.x
29. Design of Treatment Trials Committee, Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1538-51. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.058

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. P. Enck
Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung
Psychosomatische Medizin und Psychotherapie,
Universitätsklinikum Tübingen, Frondsbergstr. 23, 72076
Tübingen, Deutschland, Tel. 07071/29-89118, Fax
07071/29-4382
paul.enck@uni-tuebingen.de

Bitte zitieren als

Martens U, Enck P, Zieseniß E. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children. *GMS Ger Med Sci.* 2010;8:Doc07. DOI: 10.3205/000096, URN: urn:nbn:de:0183-0000965

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/gms/2010-8/000096.shtml>

Eingereicht: 24.12.2009

Überarbeitet: 09.02.2010

Veröffentlicht: 02.03.2010

Copyright

©2010 Martens et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.