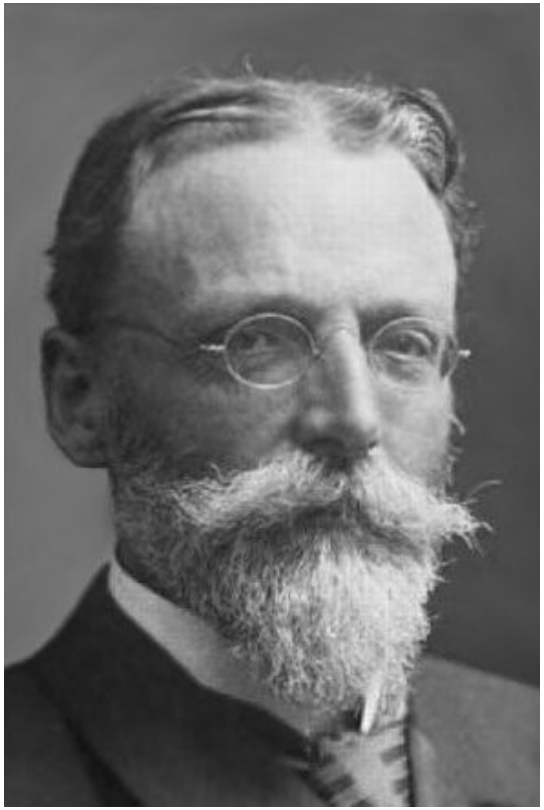
# Therapeutischer Effekt von Laktobacillus

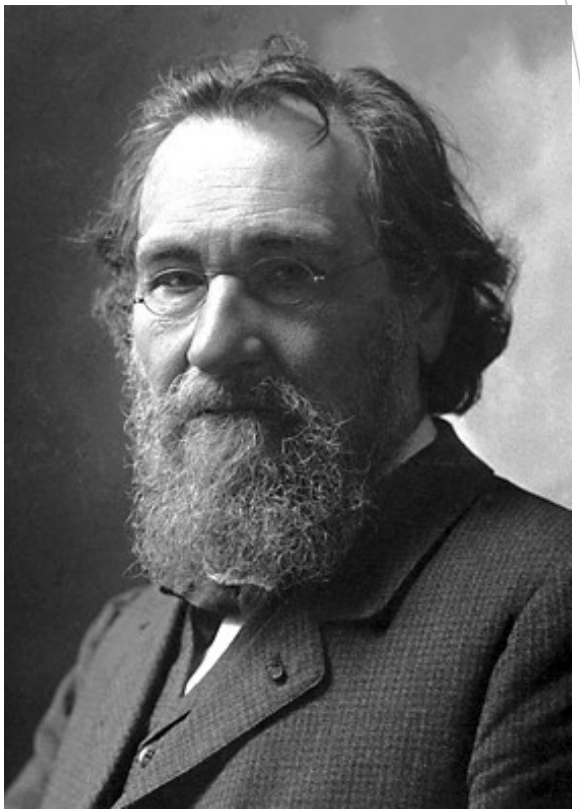
Babak Bahadori

# Historischer Rückblick

- Abraham verdankte seine Langlebigkeit dem Konsum von angesäuerter Milch.
  Genesis 18:8
- Abraham starb im Alter von 175 Jahren
- Sein 1. Sohn Ismael wurde geboren, als er 86 Jahre alt war.
- Bei der Geburt seines 2. Sohnes Isaak war Abraham 100 Jahre alt.



Escherich, Theodor



Ilya Mechnikov

# Laktobazillus hat bakterizide und entzündungshemmende Eigenschaften

- Produktion von Milchsäure H2O2 etc.
- Verbesserung der Mucosabarriere des Darms (Mucinbildung)
- Hemmung der Adhärenz der Bakterien
- Regulation der antiinflammatorischen Cytokine

# Laktobacillus in der Prävention und Therapie

## Erkrankungen, bei denen die Wirksamkeit von Laktobacillus belegt ist

- Behandlung von akuter infektiöser Diarrhö bei Kindern
- Prävention von antibiotikaassoziierter Diarrhö
- Prävention der nekrotisierenden Enterokolitis

# Grazer Modell

- Prävention der nekrotisierenden Entereocolitis (NEC) bei Neu- und Frühgeborenen
- Muttermilch, Gentamycin, Nystatin und LCR35
- 1993 bis 2012
- 11252 Neugeborene
- davon 5631 Frühgeborene
- ca. 182.500 Behandlungstage
- Die NEC Inzidenz bei FG mit einem Geburtsgewicht <1501g lag in Graz mit ca 1% pro Jahr immer sehr niedrig im Vergleich zu internationalen Daten (4-8%).

Schmolzer G, Urlesberger B et al.: Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. Ped Surgery Int (2006) 22:573–580

| Erkrankung | Wirkung von Probiotika | | |
|---|---|---|---|
| | gesichert | möglich | fraglich |
| Adipositas | | | x |
| adjuvante Helicobacter-pylori-Therapie | | x | |
| akute infektiöse Diarrhö (Kinder) | x | | |
| antibiotikaassoziierte Diarrhö (Prävention) | x | | |
| atopische Dermatitis (Prävention) | | x | |
| Colitis ulcerosa und Pouchitis (Rezidivprophylaxe) | x | | |
| Kolonkrebs | | | x |
| Laktosemalabsorption | | | x |
| nekrotisierende Enterokolitis (Prävention) | x | | |
| postoperative infektiöse Komplikationen (Prävention) | | x | |
| Reisediarrhö (Prävention) | | x | |
| Reizdarmsyndrom (Therapie) | x | | |
| Infektionen des Respirations- und Urogenitaltrakts (Prävention) | | x | |

Lactobacillus (Lb)

Lb rhamnosus (Florea, Antibiophilus)
Sacharomycis boulardi (Yomogi)

??

E. coli nissle (1917) (Mutaflor)

??

??

Lb rhamnosus (Florea, Antibiophilus)

??

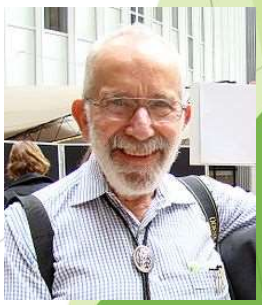
Lb rhamnosus (Florea, Antibiophilus)
Sacharomycis boulardi (Yomogi)

??

# Helicobacter pylori Eradikation

Ein neuer (?) therapeutischer Ansatz

# Helicobacter pylori

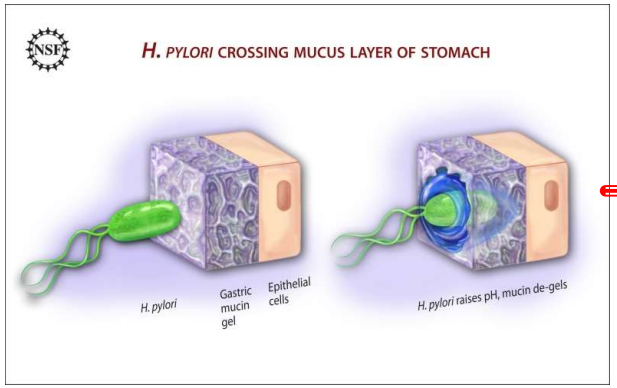


- **1905 Walter Krienitz** (dt. Internist 1876-1943) beschrieb, dass der Magen mit Bakterien besiedelt sein kann.
- Trotzdem war state of the art; Ursache von gastroduodenalen Ulkuskrankheiten ist die „Übersäuerung des Magens“
- Gastroduodenale Ulkuskrankheiten wurden auch lange als typische psychosomatische Erkrankungen angesehen
  (Stress -> Übersäuerung des Magens -> Ulkus) und neben Antacida auch mit psychotherapeutischen Maßnahmen behandelt.
- **1983 Barry Marshall und John Robin Warren** aus Perth, Western Australia, entdeckten, dass H. pylori im Magen bis zu einem pH von 1-1.4 überleben können
- **1989 Selbstversuch Marshalls**
  - HP-Kultur geschluckt, nach einer Woche Gastritis, HP-Nachweis durch Biopsie und anschließende Eradikation mit Wismut und Antibiotika
- **2005 Nobelpreis für Physiologie**

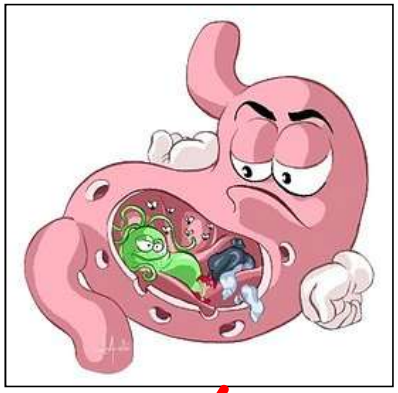
# Helicobacter pylori

- 1983 Barry Marshall und John Robin Warren als Campylobacter pyloridis beschrieben.
- Aerobes, gramnegatives , helixartig gedrehtes, Stabbakterium
- Kann im Magen bis zu einem pH-Wert von 1.0 existieren, muss sich aber gegen die Magensäure und –enzyme schützen.
- Daher nistet er sich unter der Magenschleimhautbarriere ein und hebt den pH-Wert der unmittelbaren Umgebung durch Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid an („Ammoniakmantel“)
- Diese Reaktion wird durch das von H. pylori produzierte Enzym Urease katalysiert, welches auch dem diagnostischen Nachweis dient (Helicobacter-Urease-Test).
- Durch Stoffwechselprodukte entsteht eine lokale Entzündung, die eine vermehrte Gastrin-Produktion zur Folge hat, die wiederum die Magensäureproduktion anhebt -> Gastritis

# HP-assoziierte Erkrankungen




**Chronische Gastritis**



Ohne Symptome
ca. 80%

Peptische Ulkuskrankheit
Ulcus duodeni
98% Infektionsrate

Magenneoplasien
Adenokarzinom
2-3fach höheres Risiko
MALT-Lymphom
92% Infektionsrate

Kofaktor für NSAR-Induzierte Läsionen

W. Fischbach et al. S2k-Leitlinie Helicobacter pylori… Z Gastroenterol 2016; 54: 327–363
Malfertheiner, P. et al.: Helicobacter pylori: perspectives and time trends. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014;

# Weitere HP assotiierte Krankheiten

- ITP
- Eisenmangel
- Vit. B12 Mangel

# Prävalenz HP-Infektionen

- Erwachsene Weltbevölkerung ca. 50%,
- mit altersabhängiger Zunahme (ca. 1 % pro Lebensjahr in den Industrienationen)

- Westeuropa
  - 32% (Niederlande) - 84% (Portugal) bei Erwachsenen
  - 11% (Belgien) – 66% (Portugal) bei Kindern
  - 48% (Deutschland) bei Erwachsenen, 3% bei Kindern

- Nordeuropa ca. 30%
- Nordamerika ca. 30%

- Die Übertragung von H. pylori erfolgt von Mensch zu Mensch. Der genaue Übertragungsmodus (oral-oral, gastral-oral, fäkaloral bzw. deren Kombination) ist unklar.
- Es existieren keine anerkannten Präventionsstrategien zur Verhinderung einer H. pylori-Infektion.
- Eine wirksame Impfung steht zurzeit nicht zur Verfügung.

Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2014;19 Suppl 1:1-5.
W. Fischbach et al. S2k-Leitlinie Helicobacter pylori… Z Gastroenterol 2016; 54: 327–363

# Diagnose einer HP-Infektion

| | | Sensitivität (%) | Spezifität (%) |
|---|---|---|---|
| Invasiv<br>Biopsie bei Gastroskopie | Kultur | 70-90 | 100 |
| | Histologie | 80 – 98 | 90 - 98 |
| | Urease-Schnelltest | 90 – 95 | 90 - 95 |
| | PCR | 90 – 95 | 90 - 95 |
| Nicht invasiv | Harnstoff-Atemtest | 85 – 95 | 85 - 95 |
| | Stuhl-Antigentest | 85 – 95 | 85 - 95 |
| | IgG-Antikörper im Serum | 70 – 90 | 70 - 90 |

W. Fischbach et al. S2k-Leitlinie Helicobacter pylori… Z Gastroenterol 2016; 54: 327–363

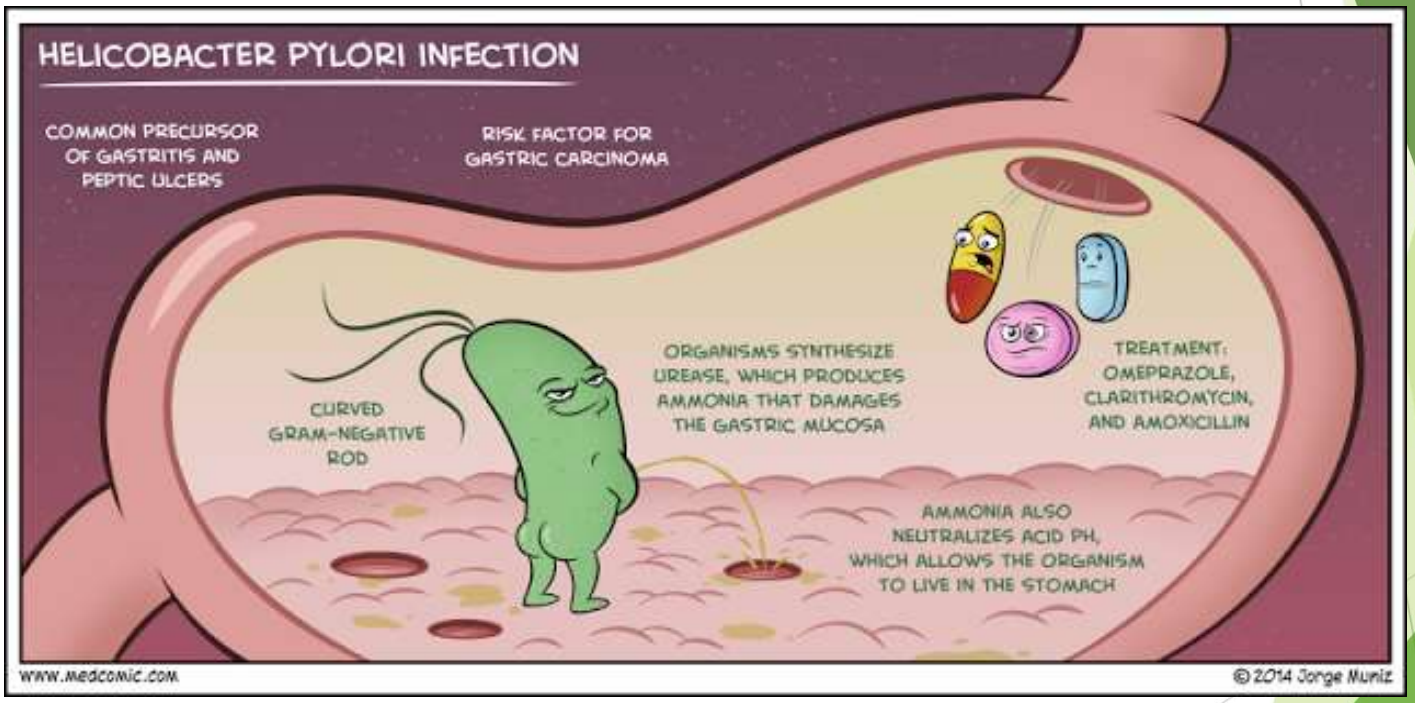
# Indikationen zur *HP*-Eradikation

- **Gesicherte Indikationen**
  - Peptisches Ulcus (ventriculi oder duodeni)
  - Anamnestisch gesichertes peptisches Ulcus (nicht zuvor behandelt)
  - MALT Lymphom des Magens
  - Resektion eines Magenkarzinoms mit Restmagen
  - Dyspepsie in Populationen mit hoher *H. pylori* Inzidenz
  - Atrophe Gastritis
  - Erstgradig Verwandte von Patienten mit Magenkarzinom

- **Optionale Indikationen**
  - Dyspepsie ohne peptischem Ulcus
  - Therapie mit NSAR oder ASS
  - PPI-Langzeittherapie
  - Idiopathische thrombozytopenische Purpura
  - Eisenmangelanämie unklarer Genese
  - Populationen mit hohem Risiko für Magenkarzinom

Högenauer C, Steininger C, Gschwantler M. : Helicobacter pylori - ÖGGH-Guidelines 2014.

# HP-Eradikation



# HP-Eradikation

| Therapieschema | Dauer (Tage) | Kommentar |
|---|---|---|
| **Sequenzielle Therapie** | | |
| PPI 2x1 + Amoxicillin 2x1g; danach: PPI + Clarithromycin 2x500mg + Metronidazol 2x500mg | 5<br>5 | Bei Clarithromycin-Resistenz bessere Eradikationsraten |
| PPI 2x1 + Amoxicillin 2x1g; danach: PPI + Levofloxacin 2x500mg + Metronidazol 2x500mg | 5<br>5 | Sequenzielle Therapie mit Levofloxacin |
| **Quadrupeltherapie (Vierfachtherapie)** | | |
| PPI 2x1, Clarithromycin 2x500mg, Amoxicillin 2x1g, Metronidazol 2x500mg (Concomitant Therapy) | 5–7 (bis zu 14) | Bei Clarithromycin-Resistenz bessere Eradikationsraten |
| PPI 2x1, Levofloxacin 2x500mg, Amoxicillin 2x1g, Metronidazol 2x500mg | 5–7 | Concomitant Therapy mit Levofloxacin |
| PPI, Doxycyclin§ 2x100mg, Bismutsalz$, Metronidazol 3x500mg (Bismut-Quadrupeltherapie) | 7 | Kostengünstig, viele Tabletten, häufig milde Nebenwirkungen, Bismutsalze in Österreich nur über internationale Apotheke verfügbar |
| **Tripeltherapie** | | |
| PPI 2x1, Clarithromycin 2x500mg, Amoxicillin 2x1g (French Triple) | 7–14 | Patienten, die zuvor kein Makrolid erhielten* |
| PPI 2x1, Clarithromycin 2x500mg, Metronidazol 2x500mg (Italian Triple) | 7–14 | Patienten mit Penicillinallergie ohne vorherige Makrolid-Exposition* |
| PPI 2x1, Amoxicillin 2x1g, Levofloxacin 2x500mg | 7–14 | Erfolg abhängig von der Rate an Chinolonresistenzen |

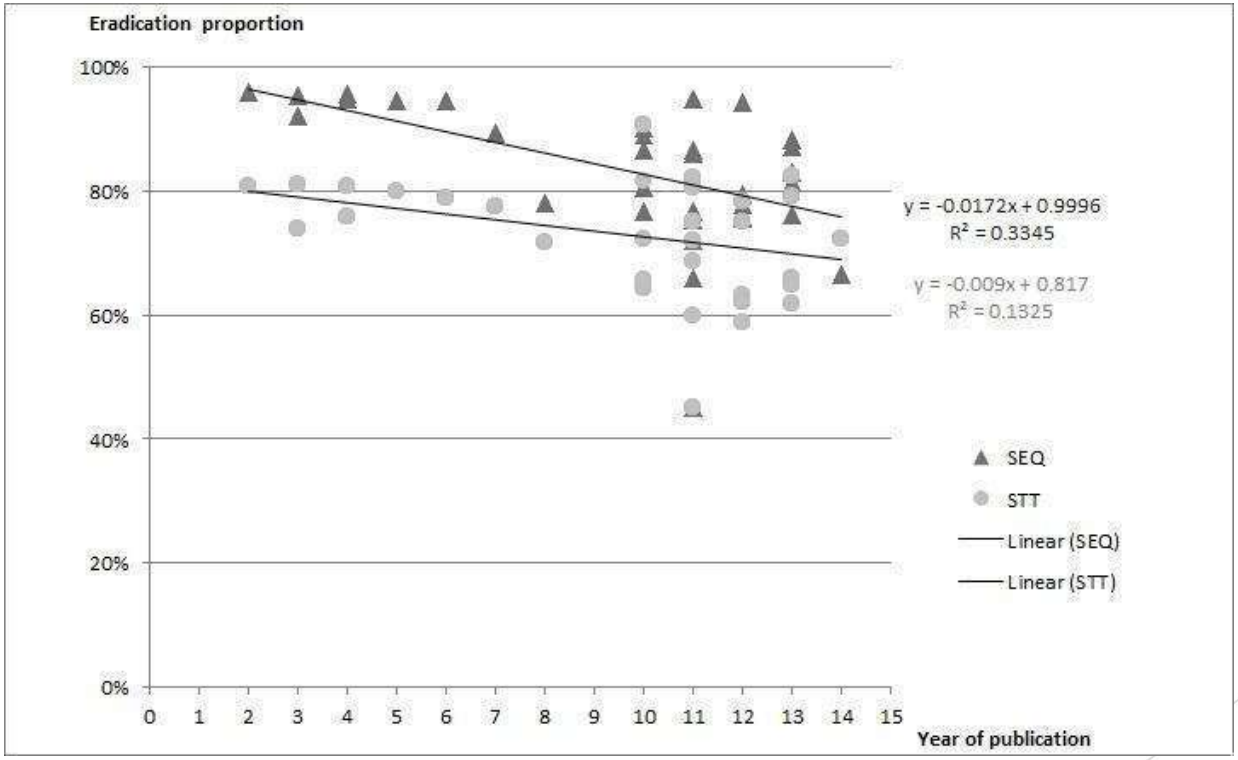
C. Högenauer: Eradikation von Helicobacter pylori: österreichische Empfehlungen; Jatros Infektiologie & Gastro. 3 2013

# HP-Resistenzen in Ö

- Daten von europäischer Multicenterstudie:
  - Clarithromycinresistenz: 37%
  - Levofloxacinresistent: 23%
    - Megraud F et al. Gut 2013;62:34-42
- Daten bei pädiatrischen Patienten (Wien und Graz):
  - Clarithromycinresistenz: 25-34%
  - Metronidazolresistenz: 23-31%
    - Vecsei A et al. Helicobacter 2010; 15:214-20
    - Prechtl J. et al. Pediatric Infectious Disease Journal 2012; 31:312-4

Hogenauer C, Steininger C, Gschwantler M.: Helicobacter pylori: ÖGGH 2014

# HP-Eradikationsraten 2002 - 2015

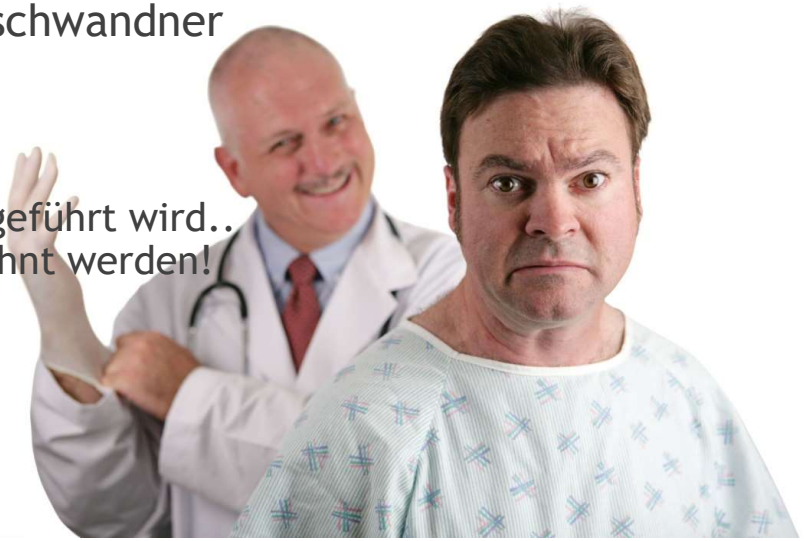



Nyssen OP et al.: Sequential versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication - Review, 2016 The Cochrane Collaboration.

Cochrane Library
Cochrane Database of Systematic Reviews

# HP-Eradikation 2017 – 20..

- **Kommentar** aus der Praxis. Prof. Dr. J. Labenz
  - Dtsch Med Wochenschr 2016; 141: 1518–1527.
  - Die moderne HP-Therapie erfolgt heute im Regelfall mit einer Bismuth-Quatrupel-Therapie (Omeprazol, Bismuth, Tetrazyclin, Metronidazol)
  - oder einer konkomomittierenden Therapie (PPI, Amoxizillin, Claritromycin, Metronidazol)
  - oder bei günstiger Resistenzlage 14 Tage Tripel-Therapie
- **Kommentar** Prim. Doz. Dr. M. Gschwandner
  - Clinicum 5/2017; 20-21
  - Die Tripeltherapie ist out!
  - Wenn eine Tripeltherapie durchgeführt wird..
    … sollte sie auf 14 Tage ausgedehnt werden!



# HP-Eradikation
# S2k-Leitlinie HP

- Es sollten solche Therapieschemata angewendet werden, die … eine Eradikationsrate von mindestens 80 % erreicht haben.
- Die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen … sollte unter 5 % liegen.
- Bei hoher Wahrscheinlichkeit für eine primäre Clarithromycin-Resistenz sollten in der Erstlinientherapie eine Bismuthhaltige Quadrupeltherapie oder eine kombinierte („konkomittierende“) Vierfachtherapie eingesetzt werden.
- Bei niedriger Wahrscheinlichkeit für eine primäre Clarithromycin-Resistenz können in der Erstlinientherapie eine Standard-Triple-Therapie oder eine Bismuth-basierte Quadrupeltherapie eingesetzt werden.
- Nach erfolgloser primärer Standard-Triple-Therapie sollte eine Bismuth-basierte Quadrupeltherapie erfolgen.

W. Fischbach1, P. Malfertheine : S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Z Gastroenterol 2016; 54: 327–363

# S2K-Leitlinien 2016

- Eine zusätzliche Probiotikagabe zu einer wirksamen H. pylori Therapie kann erfolgen, um die Verträglichkeit der Eradikationsbehandlung zu verbessern.

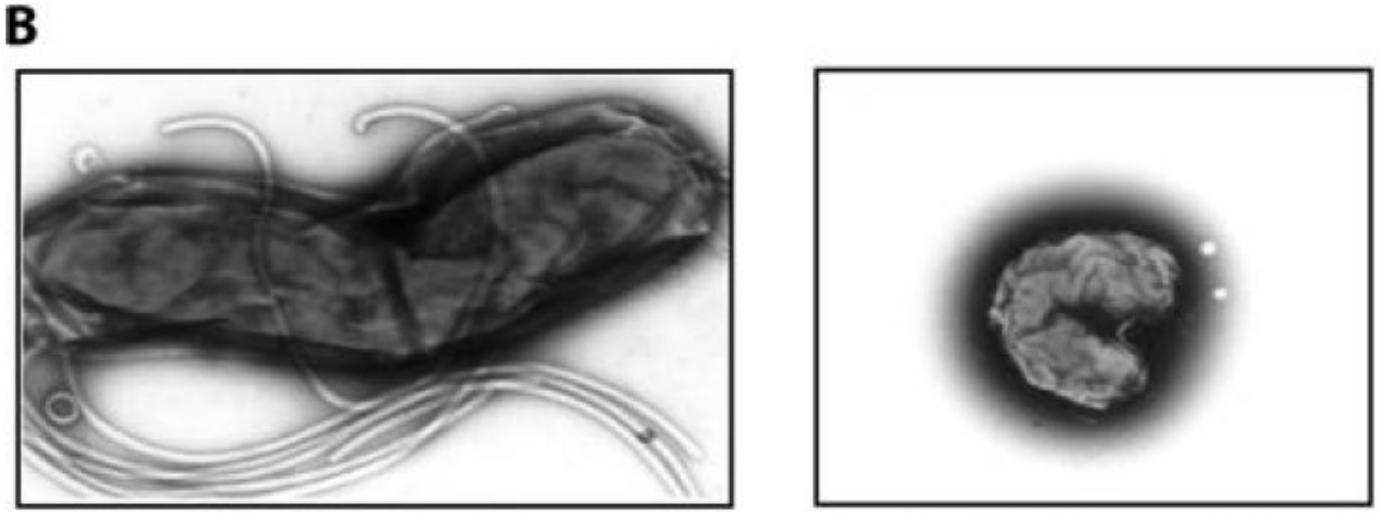
- Probiotika können neben einer Verminderung der H. pylori-Kolonisation die Nebenwirkungsrate der Eradikationstherapie senken und dadurch die Compliance verbessern.

- Dies kann in einer Steigerung der Eradikationsrate resultieren. Insbesondere bei Patienten mit vorangegangenem Eradikationsversagen können Probiotika die Wirksamkeit einer erneuten Therapie verbessern.

W. Fischbach1, P. Malfertheine : **S2k-Leitlinie Helicobacter pylori** und gastroduodenale Ulkuskrankheit. Z Gastroenterol 2016; 54: 327–363

# Antibakterielle Wirkung von Lactobacillus ssp

- Untersuchungen mit cell-free spent culture supernatants (CFCSs)

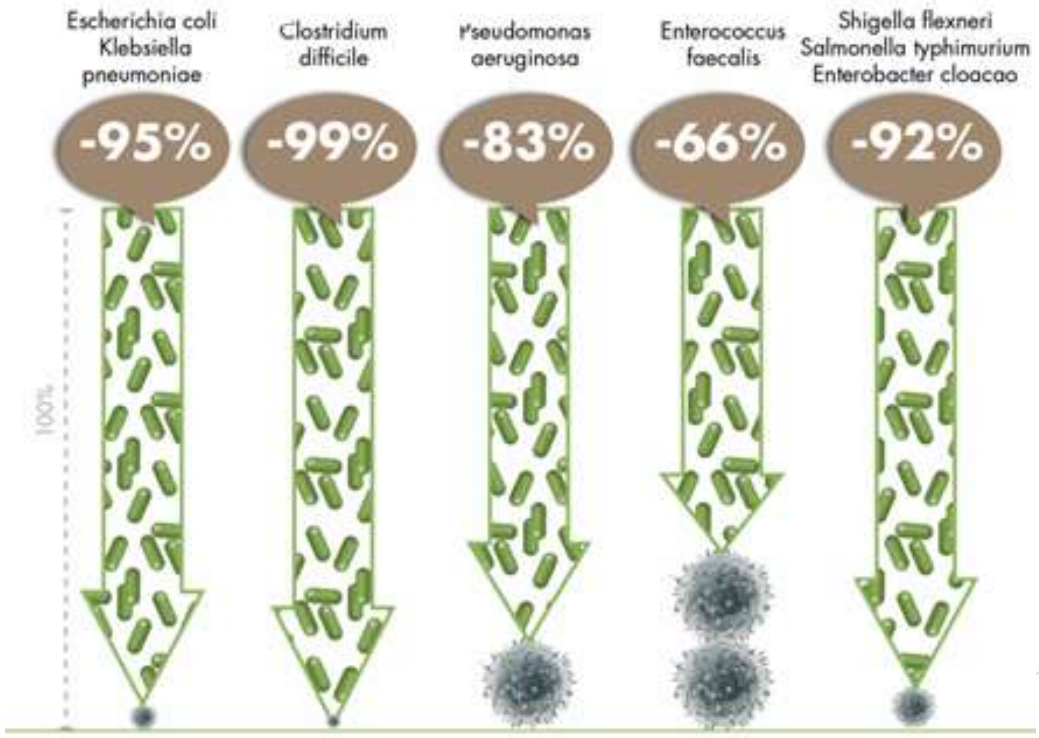



Scanning electron microscopy micrographs showing the transformation of the helical form of H. pylori to the U-shaped form after treatment with L. acidophilus strain LB.

V Liévin-LeMoal, AL Servina: Anti-Infective Activities of Lactobacillus Strains in the Human Intestinal Microbiota
Clinical Microbiology Reviews 2014: Vol 27/2

# Antibakterielle Wirkung von LCR 35

## Hemmung des Wachstums pathogener Keime




C. Forestier et al. "Probiotic activities of Lactobacillus casei rhamnosus: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties" Res Microbiol 2001; 152

# Wirkung von Probiotika bei HP-Eradikation

- Metaanalyse von 45 RCTs mit 6997 Patienten (PubMed, EMBASE, Ovid, The Cochrane Library & 3 Chinesische Datenbanken)
- Zeigt die Überlegenheit der HP-Eradiktion, ergänzt durch Probiotika:
- Overall-Eradikation: 83,3% Probiotika-Gruppe vs. 72,1% Kontrollgruppe $p<0,001$ sowohl nach PP- als auch ITT-Analyse
- Inzidenz von Nebenwirkungen: 21,4% Probiotika-Gruppe vs. 36,3 % Kontrollgruppe $p<0,001$
- CONCLUSION: The use of probiotics plus standard therapy was associated with an increase in the H. pylori eradication rate, and a reduction in adverse events resulting from treatment in the general population.

Zhang M. et al.: Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis.
World J Gastroenterol 2015 : 4345-4357

# Wirkung von Probiotika bei HP-Eradikation

| Eradikationsraten | RTCs | Patienten | Probiotika-Gruppe (%) | Kontroll-Gruppe (%) | P-Wert |
|---|---|---|---|---|---|
| Erwachsene | 23 | 4116 | 81,8 | 73,2 | <0,001 |
| Kinder | 7 | 498 | 76,9 | 64,8 | 0,002 |
| Therapiedauer ≥ 15 Tage | 17 | 3411 | 81,2 | 71,4 | <o,001 |
| Therapiedauer < 15 Tage | 24 | 2585 | 82,3 | 71,3 | <0,001 |
| First-line Therapie | 16 | 3474 | 81,0 | 71,0 | <0,001 |
| Second-line Therapie | 3 | 435 | 88,6 | 81,1 | 0,058 |

Zhang M. et al.: Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis.
World J Gastroenterol 2015 : 4345-4357

# Wirkung von Probiotika bei HP-Eradikation

| Nebenwirkungen | RTCs | Patienten | Probiotika-Gruppe (%) | Kontroll-Gruppe (%) | P-Wert |
|---|---|---|---|---|---|
| Diarrhoe | 26 | 4935 | 5,7 | 13,7 | <0,001 |
| Übelkeit | 23 | 4067 | 7,0 | 12,8 | <0,001 |
| Epigastrische Schmerzen | 8 | 1806 | 6,1 | 14,1 | <o,001 |
| Abdominale Blähungen | 13 | 1516 | 10,8 | 14,5 | 0,005 |
| Abdominale Schmerzen | 10 | 1373 | 8,4 | 13,1 | 0,005 |
| Verstopfung | 13 | 2021 | 4 | 6,7 | 0,002 |
| Geschmacks-Störungen | 19 | 3611 | 11,8 | 18,8 | <0,001 |

Zhang M. et al.: Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis.
World J Gastroenterol 2015 : 4345-4357

# Wirkung von Lactobazillus ssp bei HP-Eradikation

| Eradikationsraten | RTCs | Patienten | Therapie | Verbesserung |
|---|---|---|---|---|
| L. Rhamnosus GG | 4 | 293 | Tripel-T | keine |
| L. Johnsonii NCC 533 | 1 | 20 | PPI | Atemtest besser |
| L. Johnsonii NCC 533 | 1 | 53 | Clarithromycin | HP-Zahl geringer |
| L. Johnsonii NCC 533 | 4 | 298 | Keine | Atemtest besser |
| L. Casei Shirota | 1 | 14 | Keine | Atemtest besser |
| L. Casei Shirota | 1 | 64 | Tripel-T | Eradikationszahl höher |
| L. Casei DN-114 | 1 | 84 | Tripel-T | keine |
| L. Reuterii DSM 17938 | 1 | 40 | Quadrupel-T | keine |
| Acidiphilus LB | 1 | 120 | Tripel-T | Eradikationszahl höher |
| Acidiphilus LB | 1 | 84 | PPI & Amoxicillin | keine |
| Acidiphilus LB | 1 | 120 | Keine | Keine |

V Liévin-LeMoal, AL Servina: Anti-Infective Activities of Lactobacillus Strains in the Human Intestinal Microbiota
Clinical Microbiology Reviews 2014: Vol 27/2

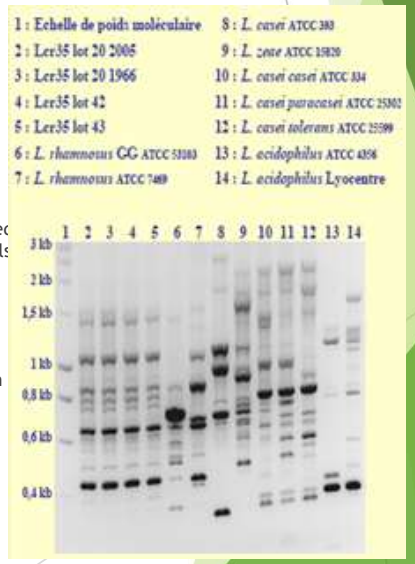
# Antibiophilus®
## Pulver zum Einnehmen (Beutel)

- Über 50 Jahre in Verwendung
- Arzneimittel seit 1999 (Z.Nr.: 1-23449)
- Wirkstoff: Lactobacillus casei rhamnosus (LCR35) 1.5 x $10^8$ CFU
- Indikation: Behandlung von Durchfällen unterschiedlicher Genese, insbesondere auch von Antibiotika- oder Strahlentherapie-bedingten Durchfällen.
  Bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern, Säuglingen, Neugeborenen und Frühgeborenen ab einem Geburtsgewicht von 1000 g.
- Keine Einschränkungen (Alter, Immunstatus, Komorbiditäten, Schwangerschaft …)
- Keine bekannten Nebenwirkungen
- Preis: 10 Beutel € 4,80 (Kassenpreis) bzw. 6,90 (Privatverkaufspreis)

Austria Codex
Fachinformation

# Antibiophilus®
## weitere Eigenschaften

- Gentisch Stabil seit 1966
  - S. Coudeyras et al. "Taxonomic and Strain-Specific Identification of the Probiotic Strain Lactobacillus rhamnosus 35. within the Lactobacillus casei Group" Appl. Environm. Microbiol 2008; 74 (9): 2679 – 89
- Hemmt das Wachstum pathogner Keime
  (u.a. E.Coli, Klebsiella, Clostridium, Pseudomonas, Salmonella ..)
  - C. Forestier et al.: Probiotic activities of Lactobacillus casei rhamnosus: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. Res Microbiol 2001; 152: 167 - 73
- Verbessert die Wirkung von Antibiotika um durchschnittlich 21%
  - Probiotics, Antimicrob. Proteins 2016 Nov 10. Influence of Hydrogen Peroxide, Lactic Acid, and Surfactants from Vaginal Lactobacilli on the Antibiotic Sensitivity of Opportunistic Bacteria. Sgibnev A., Kremleva E.
- Stärkung der Epithel-Barriere gegen Pathogene
  - Fang H-W. et al.: Inhibitory effects of Lactobacillus casei subsp. Rhamnosus on Salmonella lipopolysaccharide-induced inflamation and epithelial barrier dysfunction in a co-culture model using Caco-2/peripherial blood mononuclear cells J Med. Microbiology 59:573-579;2010
- Nachgewiesene Wirkung bei Diarrhoe und zur Prävention der NEC
  - Urbancsek et al. : Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of antibiophilus in patients with radiation-induced diarrhoea. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13:391-396
  - Schmolzer G et al. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis: clinical report and review of literature. Pediatr Surg Int. 2006
- Überlebensfähig ab pH 3
  - Data on file beim Hersteller



# LCR 35 (Antibiophilus®) zur Prävention der AAD bei HP-Eradikation

- Geeignter Kandidat aufgrund seiner Eigenschaften
- Gute Erfahrungen mit > 40 Patienten, die durch eine systematische Erfassung verifiziert werden sollten.

- Nicht-Interventionellen Studie (NIS) nach §2 AMG (AGES - NIS004525)
- Durchgeführt in drei niedergelassenen Praxen
  - Dr. E. Uitz, Mariazell
  - Dr. K. Tonninger-Bahadori, Wien
  - PD. Dr. B. Bahadori, Schladming
- Mit 112 Patienten, die lege artis diagnostitziert und therapiert wurden (Übliche Ein- und Ausschlußkriterien für eine HP-Eradikationstherapie)

# LCR 35 zur Prävention der AAD bei HP-Eradikation
## Methode

- 112 Patienten mit klinisch relevanter und histologisch gesicherter HP-Infektion
  - Magenbiosie mit anschließender Histologie durch ein externes Labor
- HP-Eradikationstherapie nach folgenden Schemata:
  - Sequential Standard Triple Therapie (SST):
    - 5 Tage PPI  2x1 & Amoxicillin 2x1 g, Antibiophilus 1-2 Beutel
    - 5 Tage PPI 2x1, Levofloxacin 2x500 mg, Metronidazole 2x500 mg, Antibiophilus 1-2 Beutel
  - Standard Triple Therapie (ST):
    - PPI 2x1, Clarithromycin 2x500 mg, Levofloxacin 2x500 mg, oder Amoxicillin 2x1 g, Antibiophilus 2 Beutel
  - Nach 7 – 14 Tagen Zwischenkontrolle
    - Compliance, Nebenwirkungen der Therapie
  - Nach ca. 28 Tagen Endkontrolle
    - Compliance, Nebenwirkungen der Therapie,
    - HP-Stuhl-Antigentest durch ein externes Labor

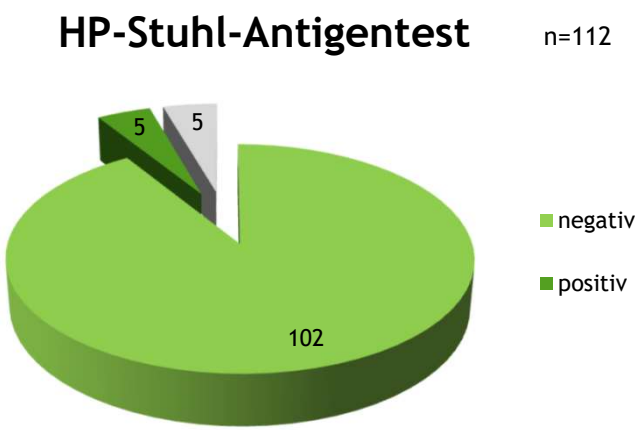
# LCR 35 zur Prävention der AAD bei HP-Eradikation
# Ergebnisse

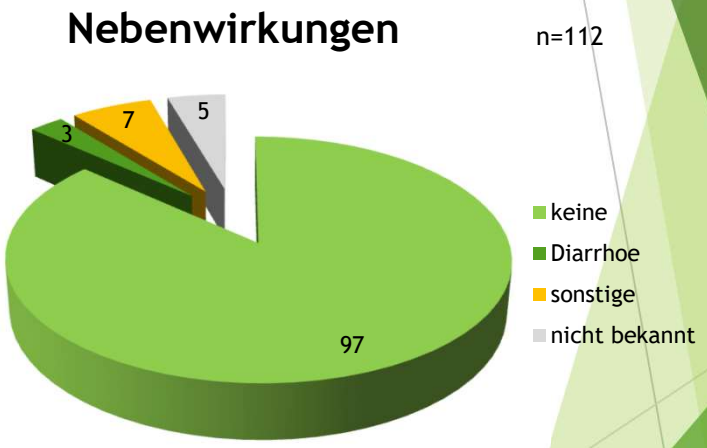
- Adherence:
  - Von 112 Patienten kamen 107 (95,5%) zur Endkontrolle,

- Nebenwirkungen der Therapie:
  - 3 Patienten berichteten über eine Diarrhoe (> 3 weicher bis wässriger Stuhl pro Tag)
    (7,1% ITT-Analyse bzw. 2,8% PP-Analyse)
  - 7 Patienten hatten gastrointestinale Nebenwirkungen
  - keine schweren Nebenwirkungen gemäß AMG

- Wirkung:
  - 102 Patienten mit negativem HP-Stuhl-Antigentest (91,1% ITT-Analyse, 98,1% PP-Analyse)
  - 5 Patienten mit positivem HP-Stuhl-Antigentest

# LCR 35 zur Prävention der AAD bei HP-Eradikation
## Ergebnisse



# LCR 35 zur Prävention der AAD bei HP-Eradikation

## Diskussion

- Eine NIS ist nur deskriptiv, es gibt keine Studienhypothese und keine Vergleichsgruppe
- Die Angaben zu Nebenwirkungen beruhen auf Patientenangaben („weiche Daten“)
- Die Einschlussdiagnose und die Eradikationsraten beruhen auf den Ergebnissen externer Labors („harte Daten“)
- Forderung des Cochrane-Reviews und der S2k-Leitlinien nach Eradikationsrraten >90% bzw. >80% konnte erfüllt werden.
- Nebenwirkungsrate von 20% des Cochrane-Reviews klar unterschritten
- Kein zusätzliches Risiko für den Patienten
- Zusätzliche Therapikosten < 1€ pro Tag

- **Große Multicenter-Studie mit einem Kontrollarm ist unbedingt notwendig**

# Analysis of the Antibacterial Effect of *Lactobacillus casei rhamnosus* (LCR 35) Supernatant on *Helicobacter pylori*

Zobia Hameed and Christine Moissl-Eichinger
Department of Internal Medicine, Center for Microbiome Research
Medical University Graz, Austria

## INTRODUCTION

- *Helicobacter pylori (H. pylori )* is a Gram-negative, spiral-shaped, microaerophilic pathogen that colonizes the mucus layer of human gastric epithelium. *H. pylori* is the major causative factor for peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma, and chronic gastritis in humans. The International Agency for Research on Cancer has designated *H.pylori* under type 1 cancer causative.
- *H. pylori* eradication therapy is losing efficiency due to increasing microbial antibiotic resistance worldwide. It is revealed from previous studies that probiotics have potential to cure several gastric diseases. Among various microorganisms, *Lactobacillus* is a potential probiotic to treat *H.pylori* infection.

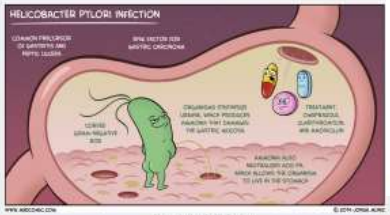
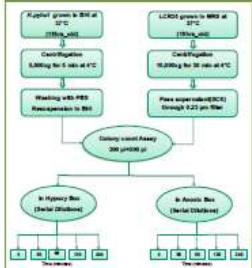


Figure 1: *H. pylori* infection

## HYPOTHESIS

*Lactobacillus casei rhamnosus* LCR 35 supernatant exhibits antagonistic properties against *H. pylori*.

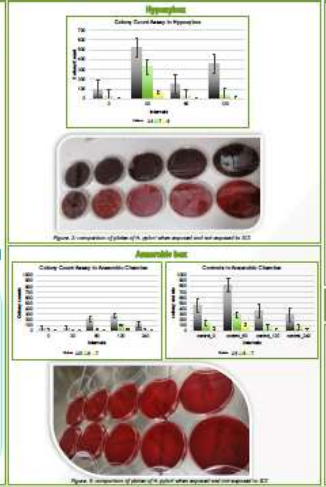
## METHODS



- The assay was performed under two different conditions: under hypoxic conditions (5% $O_2$, 10% $CO_2$ and 85% $N_2$) and completely anoxic conditions (80% $N_2$, 10% $CO_2$, 10% $H_2$) as no specifications were given in the relevant literature.

- After exposure, dilution and plating, plates were incubated under microaerophilic conditions to optimally support the growth of *H. pylori*. Colony count was performed after 24 hours.

## RESULTS




## CONCLUSION

- The results of our experiments are promising as *LCR 35* supernatant drastically reduces cell viability of *H. pylori.*
- The decrease of *H. pylori* over exposure time is rather minor. It appears the effect of *LCR 35* on *H. pylori* is an immediate effect (probably bacteriolytic) in both anoxic and hypoxybox.
- *LCR 35* SCS has an effect on the viability of *H. pylori*, acting differently than previously described mechanisms. We assume that the activity of probiotic microorganisms against *H. pylori* is strain-specific.

## FUTURE WORK

In future we may further investigate the following:

- Impact of probiotic dosage on the rate of *H. pylori* eradication.
- Action mechanism of *LCR 35* on *H.pylori*.
- Testing the effect of probiotics in combination with conventional *H. pylori* treatment.

## REFERENCES


- M. H. Coconnier, V. Lievin, M. F. Bernet-Camard, S. Hudault, and A. L. Servin, "Antibacterial effect of the adhering human Lactobacillus acidophilus strain LB," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 41, no. 5, pp. 1046–52, May 1997.
- G. Dunne, S. Dolan, and M. Clyne, "Factors that mediate colonization of the human stomach by Helicobacter pylori," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 19, pp. 5610–24, May 2014.
- P. Sipponen and H. Hyvärinen, "Role of Helicobacter pylori in the Pathogenesis of Gastritis, Peptic Ulcer and Gastric Cancer," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 28, no. sup196, pp. 3–6, Jan. 1993.
- T. L. Testerman and J. Morris, "Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 36, pp. 12781–808, Sep. 2014.
- J.-Y. Wu, Y.-C. Lee, and D. Y. Graham, "The eradication of *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a critical appraisal," *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 1, pp. 17–24, Jan. 2019.
- C. A. Falone, S. F. Moss, and P. Malfertheiner, "Reconciliation of Recent Helicobacter pylori Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics," *Gastroenterology*, vol. 157, no. 1, pp. 44–53, Jul. 2019.
- N. Qureshi, P. Li, and C. Gu, "Probiotic therapy in Helicobacter pylori infection: a potential strategy against a serious pathogen?," *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 103, no. 4. Springer Verlag, pp. 1573–1588, 15-Feb-2019.
- Y.-H. Chen *et al.*, "Probiotic Lactobacillus spp. act Against Helicobacter pylori-induced Inflammation," *J. Clin. Med.*, vol. 8, no. 1, p. 90, Jan. 2019.


CONTACT
Zobia Hameed, MSc
zobia.hameed@stud.medizin.uni-graz.at

This study is sponsored by GERMANIA PHARMAZEUTIKA

Figure. 2: comparison of plates of H. pylori when exposed and not-exposed to SCS

## CONCLUSION

- **The results of our experiments are promising as *LCR 35* supernatant drastically reduces cell viability of *H. pylori.***
- **The decrease of *H. pylori* over exposure time is rather minor. It appears the effect of *LCR 35* on *H. pylori* is an immediate effect (probably bacteriolytic) in both anoxic and hypoxybox.**
- ***LCR 35* SCS has an effect on the viability of *H. pylori*, acting differently than previously described mechanisms. We assume that the activity of probiotic microorganisms against *H. pylori* is strain-specific.**

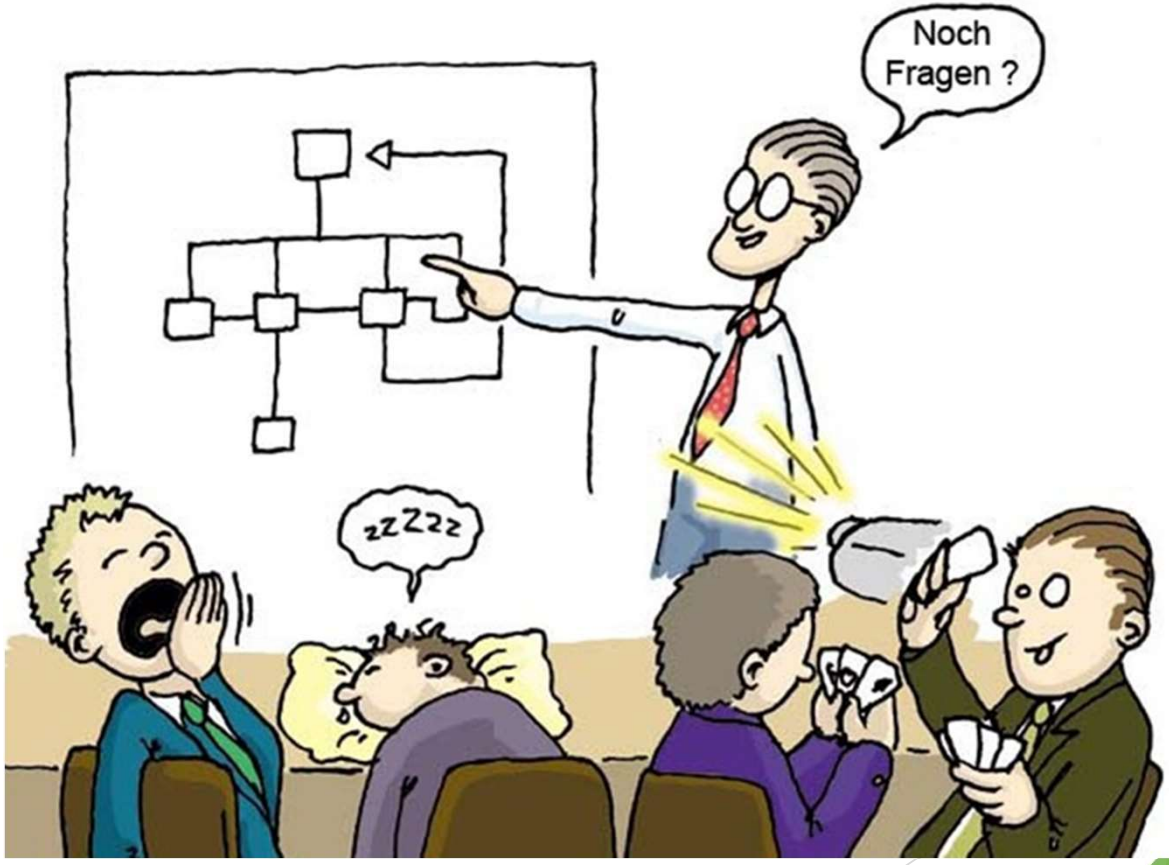
# Kann man HP antibiotikafrei eradizieren?

- The Probiotic Lactobacillus rhamnosus for Alleviation of Helicobacter pylori-Associated Gastric Pathology in East Africa

  Nieke Westerik, Gregor Reid, Wilbert Sybesma and Remco Kort

# Die Zukunft von Laktobacillus als Therapeuthikum

- Lactic Acid Bacteria for Delivery of Endogenous or Engineered Therapeutic Molecules

  Peter A. Bron and Michiel Kleerebezem

# Danke für Ihre Aufmerksamkeit