

SYMBIOPHARM

**SCIENTIFIC
INSIGHTS**

#02

DAS REIZDARM- SYNDROM

*Aktuelle Erkenntnisse und die
Mikrobiom-basierte Therapie*

Definition des Reizdarmsyndroms	Seite 03
Diagnose per Ausschlussverfahren	Seite 04
Neue Erkenntnis: Beim Reizdarmsyndrom sind Biofilme häufig	Seite 04
Dysbiose begleitet Biofilme.....	Seite 05
Steigende Reizdarm-Zahlen	Seite 05
Ursachen für das Reizdarmsyndrom	Seite 06
Stress als Auslöser nimmt stark zu	Seite 07
Beteiligung der Darm-Hirn-Achse	Seite 07
Serotonin beeinflusst Schmerz und Peristaltik	Seite 08
Stress fördert das Reizdarmsyndrom über mehrere Kanäle.....	Seite 09
Postinfektiöses Reizdarmsyndrom nach Covid-19-Erkrankung	Seite 09
Mastzellen als Schlüsselfaktoren	Seite 10
Wer und was hilft Reizdarmpatienten?	Seite 12
Milchsäurebakterien bieten sinnvolle Unterstützung.....	Seite 13
E. coli-haltige Arzneimittel bei Reizdarmsyndrom einsetzen	Seite 14
Studie: Mit Symbio E. coli gegen das Reizdarmsyndrom	Seite 15
Reizdarm ist nicht gleich Reizdarm	Seite 15
Wie wirken probiotische E. coli-Bakterien gegen Reizdarm?	Seite 16
Auch Mastzell-Stabilisierung kann zur Wirkung beitragen.....	Seite 17
Fazit	Seite 18
Literaturnachweise	Seite 19
Über die SymbioPharm GmbH	Seite 22

IMPRESSUM

Herausgeber/v.i.S.d.P.: SymbioPharm GmbH, Auf den Luppen 10, D-35745 Herbord
 Tel.: 02772 981-300; Fax: 02772 981-301; info@symbio.de; www.symbiopharm.de
 Redaktion: Angelika Hecht
 Gestaltung: Felix Bittmann / layoutdeluxe
 Druck: wir-machen-druck.de

Vervielfältigung, Speicherung und Nachdruck,
 auch auszugsweise, nur mit schriftlicher
 Genehmigung der SymbioPharm GmbH.
 Änderungen und Irrtümer vorbehalten.
 Stand: Xxxx 2023.

DER AKTUELLE BLICK AUF DAS REIZDARMSYNDROM

Dysbiosen, Biofilme und Therapie mit probiotischen E. coli

Die Anzahl der Reizdarmpatienten nimmt seit längerem zu, wobei besonders in den letzten Jahren ein starker Anstieg zu beobachten ist. Geschätzt leben in Deutschland 11 Millionen Betroffene; allein 2017 kamen mehr als eine Million Reizdarmpatienten dazu [1].

Aufgrund der Corona-Pandemie haben sich Reizdarmbeschwerden zum Teil verschlimmert – sei es durch die medikamentöse Covid-19-Behandlung oder durch die Covid-19-Erkrankung selbst. Eine erhöhte Stresslage kann ebenso Ursache sein, denn Angst- und Stresssituationen sind bekannte Auslöser und Verstärker des Reizdarmsyndroms [2].

Die Therapie des Reizdarmsyndroms gestaltet sich oft schwierig. Zu den Gründen dafür zählen multikausale Ursachen, individuell sehr unterschiedliche Symptome und das Fehlen einer gezielten Diagnostik.

Die intestinale Bakteriengemeinschaft ist beim Reizdarmsyndrom gestört [3]. Daher ist es eine vielversprechende Strategie, die Darmmikrobiota therapeutisch anzusprechen.

Verschiedene Probiotika können bei Reizdarmbeschwerden hilfreich sein [4, 5, 6]. Insbesondere Arzneimittel mit probiotischen E. coli-Bakterien sind gut geeignet und untersucht. Die Daten reichen von tierexperimentellen Wirkmodellen bis zu einer klinischen randomisierten doppelblinden Studie an Patientinnen und Patienten mit Reizdarmsyndrom [7].



DEFINITION DES REIZDARMSYNDROMS

Gastroenterologen haben in einem wissenschaftlichen Verfahren – dem Delphi-Prozess – versucht, das Krankheitsbild des Reizdarmsyndroms zu beschreiben und zu definieren. 1992 veröffentlichten sie unter dem Namen *ROM I-Kriterien* den ersten wissenschaftlichen Konsensus dazu [8]. In den Folgejahren gab es mehrere Revisionen; seit 2016 gelten die **ROM IV-Kriterien** [8].

Die ROM IV-Kriterien definieren das Reizdarmsyndrom wie folgt [8]:

Beim **Reizdarmsyndrom** handelt es sich um wiederkehrende abdominale Schmerzen, die durchschnittlich mindestens einmal pro Woche innerhalb der letzten drei Monate aufgetreten sind, wobei der Beginn sechs Monate zurückliegt – verbunden mit zwei der drei folgenden Faktoren:

- Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung
- Veränderung der Stuhlhäufigkeit
- Veränderung der Stuhlkonsistenz

Nicht immer sind es Diarrhoe oder Obstipation, die viele Patienten belasten, sondern sie klagen vorwiegend über Bauchschmerzen und Blähungen. Vielfach typisch für das Reizdarmsyndrom: Oft bessern sich die Symptome nach der Defäkation.

Das spiegelt die **Definition der S3-Leitlinie** [9] wider, die neben den ROM-Kriterien besteht:

Die Krankheit des Reizdarmsyndroms (RDS; Irritable Bowel Syndrome/IBS) liegt vor, wenn alle drei Punkte erfüllt sind:

1. Es bestehen chronische, d. h. länger als 3 Monate anhaltende oder rezidivierende Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patienten und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
2. Die Beschwerden sollen begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt und so stark sein, dass die Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird.
3. Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

Die S3-Leitlinie der DGVS und DGNM hat ein **Update** erfahren und wurde im Juni 2021 neu veröffentlicht [9].



Diagnose per Ausschlussverfahren

Da die genannten Symptome nicht exklusiv für das Reizdarmsyndrom gelten und dafür geeignete Biomarker sich noch in der Entwicklung befinden, sind zahlreiche – teilweise vital bedeutende – andere Erkrankungen und Störungen auszuschließen wie [9]:

- Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (Overgrowth-Syndrom; engl. SIBO = small intestinal bowel overgrowth)
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Mikroskopische Kolitis)
- Enteropathogene Erreger
- Gallensäuren-Malabsorption
- Gynäkologische Ursachen wie Ovarialzysten
- Intestinale Ischämien
- Krebserkrankungen (Kolorektales Karzinom; Ovarialkarzinom)
- Laktose- oder Fruktose-Malabsorption
- Motilitätsstörungen
- Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität
- Symptomatische unkomplizierte Divertikelkrankheit (engl. SUDD = symptomatic uncomplicated diverticular disease)
- Zöliakie

Neben akuten und chronisch-entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen und den wichtigsten Nahrungsmittel-Intoleranzen auf Laktose, Fruktose, Sorbit und Histamin gehören eine Zöliakie und eine Dünndarmfehlbesiedlung zu wichtigen Differentialdiagnosen. Notwendig sind daher eine ausführliche Anamnese und umfangreiche Untersuchungen wie Atemgastests, Blut- und Stuhl Diagnostik, Gastroskopie und Koloskopie sowie Ultraschall.

Neue Erkenntnis: Beim Reizdarmsyndrom sind Biofilme häufig

Kaum war die neue S3-Leitlinie veröffentlicht, stellten Wiener Forscher ihre Untersuchungsergebnisse vor [10]: Sie hatten mehr als 1.000 Probanden endoskopisch untersucht. Dabei entdeckten sie bei 57 Prozent der Reizdarmsyndrom-Patienten, bei 34 Prozent der Patienten mit Colitis ulcerosa und 22 Prozent der Patienten mit Morbus Crohn bakterielle Biofilme im Darm, die vorwiegend im Ileum oder im rechtsseitigen Kolon lokalisiert waren. Dagegen wiesen nur 6 Prozent der gesunden Kontrollpersonen einen Biofilm auf. Ansonsten siedelten die Bakterien bei Gesunden als verstreute Mikrokolonien auf der Darmschleimhaut.

Die Biofilme bestanden aus einer gelbgrünen, klebrigen Matrix, die – trotz vorbereitender Darmreinigung - flächig oder netzartig an der Darmwand anheftete und mehrere Dezimeter der Darmschleimhaut oder sogar den ganzen Darm bedeckte. Früher hielten die Wissenschaftler den schwer entfernbaren Film für Nahrungsrückstände, also für Anzeichen einer ungenügenden Darmreinigung. Jetzt identifizierten sie den Belag als bakteriellen Biofilm. Damit wäre – zumindest für einen Teil der Reizdarmsyndrom-Patienten – eine stützende Diagnose per Endoskop möglich [10].

Bei etwa 100 Probanden entnahmen die Wissenschaftler Biopsien [10]. Mikroskopisch erkannten sie dichte bakterielle Beläge – in direktem Kontakt mit dem Epithel. Das passt zu den erhöhten Calprotectin-Werten, die Probanden mit Biofilm hatten. Dagegen war bei Probanden ohne Biofilm die Mukusschicht intakt. Lag ein Biofilm vor, war die Bakterienbesiedlung um den Faktor 10 erhöht.

Dysbiose begleitet Biofilme

Bisher rät die Reizdarm-Leitlinie nur zu einer Analyse pathogener Bakterien, während sie eine Analytik der kommensalen Darmmikrobiota ablehnt – obwohl sie vorliegende Dysbiosen beim Reizdarmsyndrom anerkennt [9]. Immerhin haben zahlreiche Studien ein Ungleichgewicht der Darmmikrobiota von Reizdarmsyndrom-Patienten beschrieben: Oft sind Bakterien aus der Gruppe der *Bacteroidetes* vermindert, aus der Gruppe der *Firmicutes* vermehrt vorhanden. Besonders die Familie der *Enterobacteriaceae* aus der Gruppe der Proteobakterien tritt verstärkt auf, während schützende Bifidobakterien und der Buttersäure-Produzent *Faecalibacterium prausnitzii* meist deutlich verringert sind [3].

Im Fall der Biofilme identifizierten die Wiener Wissenschaftler unter anderem *Ruminococcus gnavus* (neu: *Mediterraneibacter gnavus*), die für die Überwucherungen verantwortlich waren [10]. Die isolierten *R. gnavus* bildeten auch spontan in vitro Biofilme. In 2019 beschrieb eine Arbeitsgruppe aus Boston *Ruminococcus gnavus* als eng assoziiert mit Morbus Crohn [11], insbesondere bei entzündlichen Prozessen. Das Bakterium besiedelt den Darm von fast 90 Prozent aller Menschen, macht aber normalerweise weniger als 0,1 Prozent der Mikrobiota aus. Bei Morbus Crohn-Patienten fällt seine deutliche Vermehrung mit Krankheitsschüben zusammen [11].

Ruminococcus gnavus trägt ein Polysaccharid (Glucorhamnan), das eine inflammatorische Antwort des angeborenen Immunsystems auslöst, indem es die Ausschüttung von TNF- α triggert [11]. Außerdem kann das Bakterium Sialinsäure aus Mucin-Glykanen als Kohlenstoffquelle verwerten [11]. Im Darm von Babys ist er als Antagonist der Buttersäureproduktion aufgefallen [12]. Schon eine irische Arbeitsgruppe hatte *Ruminococcus gnavus* und Lachnospiraceae-Arten als häufig bei Patienten mit Reizdarmsyndrom – unabhängig vom Reizdarm-Typ – beschrieben [13].

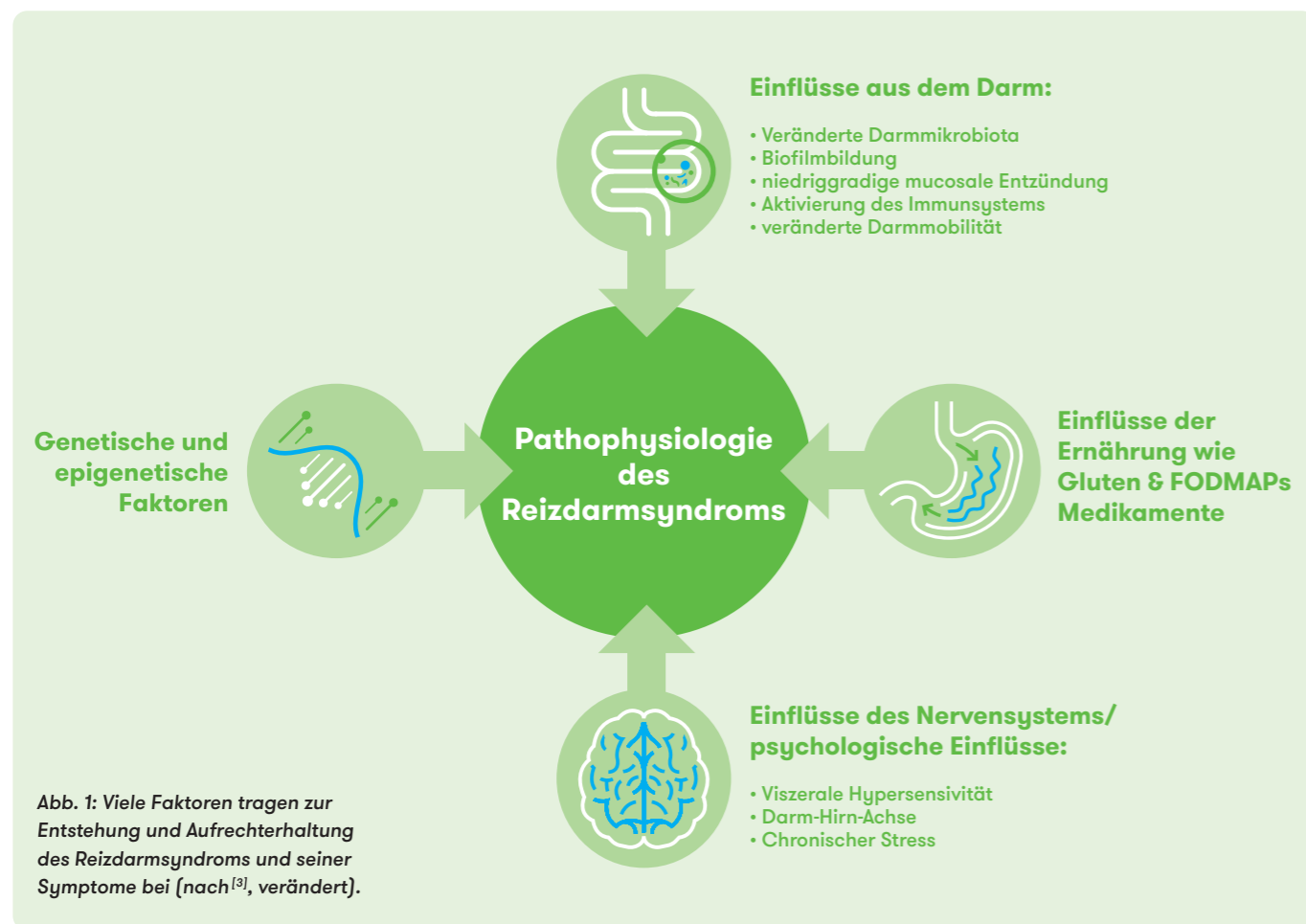


Steigende Reizdarm-Zahlen

12.000.000

Trotz der zahlreichen Ausschlussdiagnosen weisen die Daten der Krankenkassen eine erschreckende Anzahl an Reizdarmsyndrom-Patienten auf: So lebten in Deutschland 2017 etwa 11 Millionen Menschen mit einem Reizdarmsyndrom; allein in dem Jahr sind 1,1 Millionen dazu gekommen. Besonders in jüngeren Altersgruppen zwischen 20 und 30 Jahren stiegen die Zahlen der Reizdarmsyndrom-Patienten deutlich an [1]. In 2020 gab es laut Techniker Krankenkasse in Deutschland rund 12 Millionen Betroffene [14] – allerdings ist die Dunkelziffer groß.

Insgesamt sind in Deutschland Frauen doppelt so häufig von einem Reizdarm betroffen wie Männer [1].



Ursachen für das Reizdarmsyndrom

Erklärungsversuche über negative Einflüsse der westlichen Ernährung als Ursache für die zunehmende Zahl an Reizdarpatienten greifen zu kurz. Denn das Phänomen ist global verbreitet, wie die Zahlen vom **World IBS Day** – jeweils am 19. April – zeigen: Demnach sind weltweit rund 700 Millionen Menschen betroffen, also etwa 10 Prozent der Weltbevölkerung [15].

Die Pathophysiologie ist nicht restlos geklärt, aber zahlreiche Faktoren sind an der Entwicklung und Aufrechterhaltung eines Reizdarmsyndroms und seiner Symptome beteiligt:

- Genetische und epigenetische (= Faktoren, die vorhandene Gene aktivieren oder ausschalten) Faktoren [3].
- Ernährungseinflüsse: Beispielsweise kann eine Gluten- und FODMAP-reiche Ernährung Reizdarmsymptome verschlimmern [3].
- Eine Dysbiose der Darmmikrobiota – zum Beispiel durch Antibiose [16].
- Ein übermäßiges Candida-Wachstum als mögliche Folge einer Antibiose zählt ebenfalls zu den diskutierten Auslösern [16, 17].
- Vorangegangene Darminfektionen: Zum Beispiel können Salmonellen-Infektionen ein *postinfektiöses Reizdarmsyndrom* hervorrufen [55]. Möglicherweise kann auch das Coronavirus SARS-CoV-2 den Darm infizieren und so ein postinfektiöses Reizdarmsyndrom auslösen (siehe Seite 9).
- Eine epitheliale Hyperpermeabilität (= Leaky Gut) [18] und Inflammation der Darmmukosa – oft Resultat einer vorhergehenden Infektion (postinfektiöses Reizdarmsyndrom) [3].
- Dysfunktion des angeborenen Immunsystems und Aktivierung – vermutlich aufgrund beeinträchtigter Integrität der Schleimhautbarriere [3].
- Einflüsse des Nervensystems wie veränderte ZNS-Darm-Interaktionen (= gestörte Darm-Hirn-Achse) oder eine viszerale Überempfindlichkeit [3].
- Psychologische Einflüsse wie Stress oder Traumata beziehungsweise psychologische Vorerkrankungen [19].

Stress als Auslöser nimmt stark zu

Angst- und Stresssituationen sind bekannte Auslöser und Verstärker des Reizdarmsyndroms [19]. Für Deutschland berichtet die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (baua) in ihrem Stressreport von 2019, dass sich die Arbeitsintensität auf hohem Niveau befindet und daher oft als belastend wahrgenommen wird [20]. Daneben können belastende Lebensumstände – wie beispielsweise Existenzängste oder starke Belastungen durch Homeoffice und Homeschooling während der Corona-Pandemie, aber auch aus anderen Gründen – zu einer anhaltenden starken

Stress-Situation führen. Daher ist eine therapeutische Möglichkeit, an der Psyche anzusetzen. In einer Metaanalyse von 2010 waren psychotherapeutische Ansätze bei Reizdarpatienten erfolgreich [6].

Ebenfalls effizient waren Pfefferminzöl – und Probiotika. Der Einsatz von Darmbakterien ist logisch. Denn über die Hirn-Darm-Achse und verschiedene Stresshormone kann eine Dysbiose ausgelöst oder aufrechterhalten werden – dem können probiotische Bakterien entgegenwirken. Eine Studie beschreibt den Zusammenhang zwischen Stress, Depressionen und der Darmmikrobiota sehr klar und schlägt auch die Brücke zum Leaky Gut [21]. Dabei zeigt sich immer wieder auch der Einfluss der Ernährung auf die Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaft.

Einer Dysbiose können probiotische Bakterien entgegenwirken.



Beteiligung der Darm-Hirn-Achse

Mittlerweile ist eine gegenseitige Beeinflussung von Gehirn und Vorgängen im Darm anerkannt und mit dem Begriff der Darm-Hirn-Achse beschrieben [beispielsweise 22, 23]. Viele kennen den Zusammenhang zwischen Kopf und Bauch aus eigener Erfahrung, wenn sie vor einer wichtigen Prüfung ein flausches Gefühl im Magen verspüren oder vermehrt die Toilette aufsuchen müssen.

Die Verbindung geschieht zum einen über den Vagus-Nerv, der zu 80 Prozent Informationen aus dem Bauch ins Gehirn leitet und nur 20 Prozent in umgekehrter Richtung [24]. Immerhin sind im Magen-Darm-Trakt mehr als 100 Millionen Nervenzellen angesiedelt, die das enterische Nervensystem ausmachen. Forschende des Kölner Max-Planck-Instituts für Stoffwechselforschung, der Universität zu Köln und der Uniklinik Köln haben kürzlich festgestellt: Verschiedene Nervenzellen im Nodose Ganglion – der Schaltzentrale des Vagusnervs – steuern unterschiedliche Organe an und reagieren auf unterschiedliche Reize während der Nahrungsaufnahme [25].

Zudem übertragen Darmbakterien Informationen über bakterielle Vesikel an das Gehirn [27, 28]. Aber

auch über den Blutweg übermitteln zum Beispiel Neurotransmitter wie GABA (γ-Aminobuttersäure) [26], aber auch pro- und anti-inflammatorische Zytokine und bakterielle Metaboliten wie kurzkettige Fettsäuren Informationen zwischen dem Bauchhirn und dem zentralen Kopfhirn. Da wahrscheinlich nur geringe GABA-Mengen die Blut-Hirnschranke überqueren können [56], erreicht auf diesem Weg vermutlich nur wenig GABA das Gehirn. Um Reizdarmschmerzen zu lindern, ist das aber auch nicht nötig. Denn enterales GABA blockiert die Schmerzweiterleitung vom Darm zum Gehirn direkt am Entstehungsort – dem gereizten Darm.

GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im menschlichen zentralen und peripheren Nervensystems [57]. Enterales GABA wirkt über die direkte Bindung an die Nozizeptoren des enterischen Nervensystems schmerzlindernd. Dafür bilden die Darmepithelzellen spezielle GABA-Transportsysteme aus, die luminales GABA über das Darmepithel zu den darunter liegenden Nozizeptoren transportieren. Dort blockt GABA die Weiterleitung des intestinalen Schmerzreizes zum Gehirn. Bemerkenswert ist dabei die Abhängigkeit vom pH-Wert: Bereits ab einem pH-Wert von 6,5 nimmt die Fähigkeit der Darmepithelzellen, GABA aus dem Lumen aufzunehmen, stark ab. Bei pH-Werten von 7,7 und 8 gelangt kaum noch GABA über die epitheliale Barriere. Ein physiologisch saurer pH-Wert im Darm ist somit wahrscheinlich Voraussetzung für die schmerzlindernde Wirkung von enteralem GABA [56, 58, 59].



Serotonin beeinflusst Schmerz und Peristaltik

Im Darm vieler Reizdarmpatienten finden sich veränderte Spiegel des Neurotransmitters Serotonin (=5-Hydroxytryptamin, 5-HT) [9]. Oftmals sind sie erhöht [60], allerdings können auch zu niedrige Serotonin-Spiegel im Darm der betroffenen Patienten auftreten [3].

Erhöhte Serotoninspiegel

Die Ursachen für erhöhte Serotoninspiegel im Reizdarmgeschehen sind unterschiedlich. Bei einem postinfektiösen Reizdarmsyndrom sind mehr enterochromaffine Zellen im Darmepithel vorhanden, die damit insgesamt mehr Serotonin freisetzen [9]. Bei vielen Reizdarmpatienten ist auch die Expression des Serotonin-Transporters (=SERT) verringert, der Serotonin in die Zellen aufnimmt. In Folge steigt die Menge des freien Serotonins an [61, 62].

Hohe Serotoninlevel begünstigen über die Bindung an den 5-HT3-Rezeptor viszerale Schmerzen [9, 61, 62] und Übelkeit [62]. Auch Diarrhoen sind eine häufige Folge erhöhter enteraler Serotoninspiegel, da Serotonin über Bindung an die Serotonin-Rezeptoren 3 und 4 (=5-HT3- und 5-HT4-Rezeptor) die Darmperistaltik und damit Diarrhoen fördern kann [61, 62].

Allerdings kann die dauerhafte Serotonin-Exposition enteraler Neurone auch zu einer neuronalen Hemmung führen [60], was möglicherweise auch die Bewegungsaktivierung der Darmmuskulatur hemmt. Auf diesem Weg wäre der Körper zwar vor andauernden Diarrhoen geschützt, aber auch der Gefahr einer möglichen Obstipation ausgesetzt. Bekannt ist: Enterische Nerven von Reizdarmpatienten können Phasen von Sensibilisierung und Desensibilisierung durchlaufen [9].

→ CAVE: FRUKTOSE-INTOLERANZ MINDERT VERFÜGBARES TRYPTOPHAN ALS AUSGANGSSUBSTANZ FÜR DIE SEROTONIN-BILDUNG

Die Fruktose-Malabsorption, auch als intestinale Fruktose-Intoleranz bezeichnet, tritt häufig bei Erwachsenen auf. Dabei führt eine verminderte Aktivität des Transportproteins GLUT-5 zur unvollständigen Fruktose-Aufnahme über die Dünndarm-Mukosa in das Blut. Damit bleiben unphysiologisch hohe Fruktose-Mengen im Darm zurück, die vermehrt Komplexe mit der Aminosäure Tryptophan bilden. In Folge steht weniger Tryptophan für die Serotoninsynthese im Darm zur Verfügung. Ebenso gelangt weniger Tryptophan aus dem Darm in das Blut und damit auch in das Gehirn. Die zerebrale Serotonin-Produktion ist dadurch gestört und Depressionen können entstehen [64]. Die Abklärung einer Fruktose-Intoleranz kann also insbesondere bei Reizdarmpatienten mit depressiver Symptomatik sinnvoll sein.



bilisierung durchlaufen [9], was insbesondere den gemischten Reizdarmtyp RDS-M erklären kann, bei dem Durchfälle und Obstipation immer abwechselnd auftreten können.

In bestimmten Fällen kann erhöhtes Serotonin auch durch Bindung an den Serotonin-Rezeptor 1 (=5-HT1-Rezeptor) eine Obstipation fördern, denn die Aktivierung des 5-HT1-Rezeptors hemmt die Darmperistaltik [61].

Erniedrigte Serotoninspiegel:

Auch erniedrigte Serotoninspiegel können im Darm von Reizdarmpatienten auftreten und begünstigen dann eine Obstipation [3]. Als eine der möglichen Ursachen für den Serotonin-Mangel beschreiben Wissenschaftler eine erhöhte Expression des Serotonin-Transporters (=SERT) [63].

Fazit:

Erhöhte Serotoninlevel führen meist zu Diarrhoe. Aber auch wechselnde Stuhlkonsistenzen und Obstipation sind unter hohen Serotoninspiegeln möglich. Niedrige Serotoninspiegel begünstigen eine Obstipation.

Stress fördert das Reizdarmsyndrom über mehrere Kanäle

Stress wirkt sich mehrfach nachteilig auf das Reizdarmsyndrom aus: Er wirkt einerseits direkt auf die Darmbakterien und verändert die Zusammensetzung der Mikrobiota (unten mehr dazu), andererseits beeinflusst er über Serotonin die Darmmotilität, bewirkt eine Hypersensitivität des enterischen Nervensystems und eine Hyperpermeabilität der Mukosa – also ein Leaky Gut.

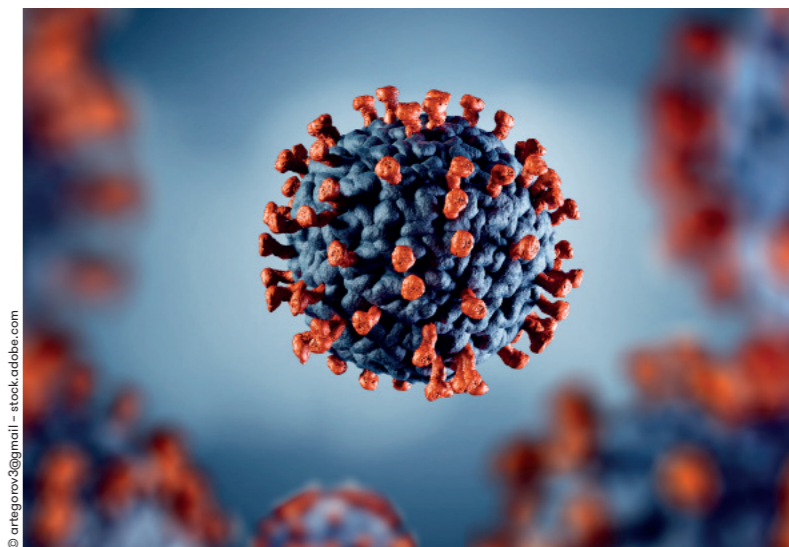
Während Stress-Phasen vermittelt der Sympathikus eine stärkere Aktivierung von Herz und Muskeln. Gleichzeitig drosselt er aber die Durchblutung der Verdauungsorgane, was bei längerer Andauer Verdauungsstörungen verursacht.

Außerdem fördert Stress die Ausschüttung des Hormons CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon). CRH triggert die Degranulation von Mastzellen [29, 66].

Postinfektiöses Reizdarmsyndrom nach Covid-19-Erkrankung

COVID-19 ist mehr als nur eine Erkrankung der Atemwege: Das SARS-CoV-2-Virus kann direkt den Intestinaltrakt infizieren [38, 39]. Wissenschaftler fanden das Virus in Enterozyten und in Stuhlproben infizierter Patienten – sogar in Stuhlproben von Personen mit negativem Nasopharyngeal-Abstrich [38]. Etwa 18 Prozent der Covid-19-Patienten hatten Magen-Darm-Symptome in Form von Durchfall, Erbrechen und Bauchschmerzen [40]. Dabei hängen die gastrointestinalen Manifestationen anscheinend mit den ACE (Angiotensin-Converting-Enzym)-2-Rezeptoren zusammen, die sich im gesamten Gastrointestinaltrakt finden [41].

Viele Menschen leiden nach überstandener Corona-Infektion noch lange an hartnäckigen Symptomen wie Atemnot schon bei kleinsten Anstrengungen, schneller Erschöpfbarkeit und auch an psychischen Beeinträchtigungen. Inwieweit das Reizdarmsyndrom zu den dauerhaften Folgen gehört, darüber gibt es noch keine verlässlichen Angaben – obwohl es durchaus zu erwarten ist [38]. Dafür gibt es mehrere Gründe: Zum einen können Medikamente wie Breitband-Antibiotika, Kortikoide oder Hydroxychloroquin, die zur Behandlung schwerwiegender Covid-19-Fällen eingesetzt werden, die Darmmikrobiota beeinträchtigen [38]. Zum anderen sind vorausgegangene Magen-Darm-Infektionen – wie beispielsweise eine Reisediarrhoe [42] – in etwa 11,5 Prozent aller Reizdarmfälle Auslöser der Beschwerden [43]. Dabei gibt es zahlreiche Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für ein post-



infektiöses Reizdarmsyndrom nach einer akuten Gastroenteritis einhergehen: der Schweregrad der vorausgegangenen Infektion, Antibiosen, Nikotingenuss, aber auch weibliches Geschlecht, Angstzustände, Depressionen und Stress [43].

Eine Online-Befragung von Patienten, die an einem Reizdarmsyndrom und einer begleitenden Angststörungen oder Depressionen litten, ergab: Sowohl die psychischen Belastungen als auch die gastrointestinalen Symptome nahmen während der Covid-19-Pandemie zu [44].

Auch bei einer Studie in England füllten 122 Patienten einen Online-Fragebogen zu Krankheitssymptomen aus. Die Teilnehmer waren an einem Klinikum in London positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden. Den Follow-up-Fragebogen nach 6 Monaten beantworteten nur 48 Personen, von denen allerdings fast die Hälfte von neu aufgetretenen und anhaltenden gastrointestinalen Beschwerden berichteten [41].

Mastzellen als Schlüsselfaktoren

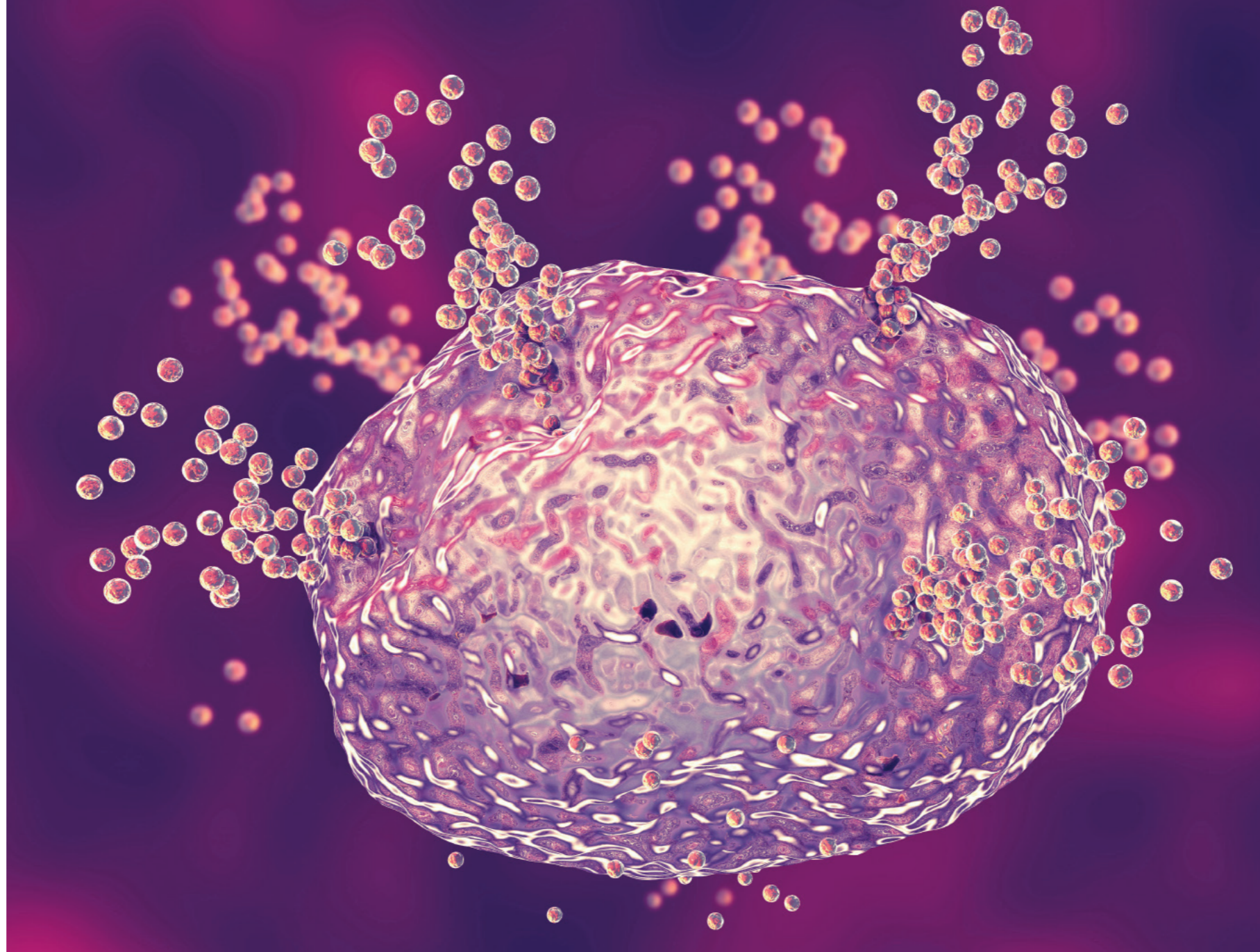
Mastzellen gehören zur Gruppe der Leukozyten. Sie sind gewebeständige Wächterzellen, die auf Gewebsschäden und Krankheitserreger reagieren und zusätzliche Immunzellen herbeirufen. Damit sind sie Wächter und schnelle Boten in der Immunabwehr^[66]. Im Darm sind Mastzellen in allen Gewebsschichten vorhanden: In der Darmmukosa, der Lamina propria, der Submukosa, der glatten Muskulatur und in der Tunica serosa sind Mastzellen präsent^[66]. Verschiedene Reize wie Allergene, Infektionen und Neurotransmitter wie die schmerzauslösende Substanz P lassen sie degranulieren. Dabei entlassen die Mastzellen proinflammatorische und schmerzauslösende Mediatoren wie Histamin, Proteasen und Prostaglandin E2 in das Gewebe. Mastzell-Mediatoren sind bei Reizdarmpatienten grundsätzlich in erhöhten Mengen vorhanden^[66].

Wissenschaftler betrachten Mastzellen als Schlüsselfaktoren im Reizdarmgeschehen. Zwar kommen sie bereits natürlicherweise vermehrt im Verdauungstrakt vor. Sie umlagern dort Blutgefäße, Neurone und Nervenfasern und unterstützen den Schutz der einzelligen Darmbarriere. Im Darm von Reizdarmpatienten jedoch finden sich pathologische Mastzell-Strukturen^[18, 30].

Mastzell-Proteasen fördern Reizdarm-Schmerz

Mastzellen enthalten viele unterschiedlicher Substanzen, vor allem Histamin und Proteasen. Beide können viszerale Hypersensitivität und Schmerzen induzieren^[30, 66].

Proteasen sind in großer Menge in den Granula der Mastzellen enthalten. Die Serin-Protease Trypsin – die häufigste Mastzellprotease – aktiviert über PARs (Protease-aktivierte-Rezeptoren) auf Nozizeptoren viszerale Schmerzen über die Darm-Hirnachse^[31]. Die sensorischen Neurone schütten als Antwort die Neurotransmitter CGRP (calcitonin gene-related peptide) sowie Substanz P aus, die beide den Nervenschmerz auslösen^[66]. Da Substanz P wiederum Mastzellen degranulieren lässt^[66], entsteht ein Teufelskreis aus Mastzelldegranulation und Schmerz. Insbesondere bei IBS-D – Reizdarm vom Diarrhoe-



Veränderte Mastzellen im Darm von Reizdarm-Patienten^[18, 30, 66]

Reizdarm-Patienten zeigen laut wissenschaftlicher Studien

- mehr Mastzellen; Mastzellen in höherer Dichte, zum Beispiel an enterischen Nervenenden
- Mastzellen näher an Nerven des enterischen Nervensystem
- Mastzellen mit erhöhter Degranulationsbereitschaft



Typ – spielen Serin-Proteasen wie Trypsin eine Rolle. Sie kommen in erhöhter Menge im Stuhl erkrankter Personen vor. Bei IBS-C – Reizdarm vom Obstipations-Typ (C für Constipation) – sind hingegen Cystein-Proteasen stark erhöht^[18, 30]. Ebenso verursachen die proinflammatorischen Mastzell-Mediatoren IL-1 β , TNF- α und auch Prostaglandin E2 viszerale Schmerzen^[66].

Wissenschaftler vermuten eine genetische Ursache für die Dysregulation der Mastzellen bei Reizdarmpatienten. Denn 13 von 19 untersuchten Reizdarmpatienten zeigen Mutationen in Genen, die für die Regulation der Mastzellfunktion zuständig sind^[66].

Mastzell-Proteasen fördern Leaky Gut

Die von den Mastzellen freigesetzten Proteasen fördern nicht nur viszerale Schmerzen. Sie greifen auch Proteine an, die zur Dichtigkeit des Darmepithels beitragen. In vitro- und in vivo-Experimenten zeigen: Die Mastzell-Serinprotease Trypsin baut

das sogenannte „junctional adhesion molecule“ (kurz JAM) und weitere Proteine wie Claudin-1 ab^[66]. JAMs und Claudin-1 sind Bestandteile der Tight Junctions, die den Interzellularraum zwischen den Darmepithelzellen selektiv abdichten. Der Angriff auf diese Schlüsselproteine der Tight Junctions erhöht die Permeabilität der Darmbarriere und damit auch die Entzündungsbereitschaft des Darmepithels. Damit wird das Reizdarmgeschehen aufrechterhalten^[18, 30, 66]. Auch proinflammatorische Zytokine der Mastzellen wie TNF- α zerstören die Tight Junctions, da sie das Zytoskelett der Zelle beeinflussen und bestimmte Tight-Junction-Proteine umorganisieren^[66].

Mastzell-Proteasen sind als mögliche neue Biomarker für das Reizdarmsyndrom im Gespräch^[32]. Somit wird es vielleicht in Zukunft möglich sein, Reizdarm gezielt zu diagnostizieren, statt über eine Ausschlussdiagnostik arbeiten zu müssen.

Stresshormone wie die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin begünstigen das Wachstum vieler Gram-negativer proteolytischer Bakterien^[33, 34], die normalerweise nur einen kleinen Teil der Darmmikrobiota ausmachen. Zudem steigern sie auch die Virulenz vieler pathogener Darmbakterien wie *Campylobacter jejuni*^[33, 34, 35].

Gesundheitsfördernde Bakterien wie *Faecalibacterium prausnitzii*, die Schmerzen, Entzündungen und einem Leaky Gut-Syndrom entgegenwirken, nehmen unter chronischem Stress hingegen ab^[36].

Chronischer Stress bringt daher die Bakteriengemeinschaft aus dem Gleichgewicht, wobei die Bakterien ihrerseits nachteilige Wirkungen auf den Gemütszustand und die Resilienz gegenüber Stress haben können. Das erklärt, warum das Reizdarmsyndrom sehr oft mit Ängstlichkeit und Depressionen einhergeht und Personen mit Depressionen ein erhöhtes Risiko für ein post-infektiöses Reizdarmsyndrom haben^[37]. So zeigt sich die bidirektionale Wirkung der Darm-Hirn-Achse.

Chronischer Stress bringt die Bakteriengemeinschaft aus dem Gleichgewicht.





© New Africa - stock.adobe.com

Wer und was hilft Reizdarmpatienten?

Wenn keine klaren Ursachen erkennbar sind, dann sind allgemeine Therapie-Strategien schwierig. Deshalb steht bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms in der Regel die Linderung der Symptome im Vordergrund. Generell sind viele Faktoren und Lebensumstände in die individuelle Behandlungsstrategie einzubeziehen. Dabei benötigen Reizdarmpatienten einen kompetenten Ansprechpartner, der sie ernst nimmt und Zeit aufwendet, die Hintergründe zu erfragen und den zeitlichen Verlauf der Erkrankung nachzuvollziehen. Auch die S3-Leitlinie^[9] empfiehlt eine ausführliche Anamnese.

Der Einsatz von Medikamenten richtet sich nach dem Beschwerdebild des Patienten: analgetische oder spasmolytische Medikamente, Mittel gegen Diarrhoe oder gegen Obstipation. Verschiedene Quellen wie die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom^[9] und wissenschaftliche Veröffentlichungen zeigen viele therapeutische Optionen auf.

Die Übersicht in der Tabelle rechts zeigt verschiedene Therapieansätze für einzelne Reizdarm-Symptome (Beispiele).

Das Besondere an Symbio *E. coli* DSM 17252: Die Bakterien helfen bei mehr als einem Symptom^[5,7]. Zwar weisen trizyklische Antidepressiva und Pfefferminzöl eine etwas geringere NNT als Symbioflor[®] 2 auf. Allerdings wirken beide nur bei einem

SYMPTOME	BEHANDLUNG MIT	NNT*
mehrere Symptome ^[5,7]	<i>E. coli</i> DSM 17252 =Symbioflor [®] 2	4,9 ^[6,7]
Schmerz ^[4,6]	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	5
	Trizyklische Antidepressiva	4
	Antispasmodika	5
	Pfefferminzöl	4
Obstipation ^[4,6]	Linaclotid	6
Diarrhoe ^[4,6]	Eluxadolin	12
Mikrobiota ^[4,6]	Rifaximin (Antibiotikum)	10,5

* Number needed to treat: Anzahl Patienten in der Medikamentengruppe, die behandelt werden müssen, damit 1 Patient mehr als in der Placebogruppe die Response-Definition erfüllt. Gemittelt über alle Studien dieser Therapiekategorie.

einzigem Reizdarm-Symptom, nämlich Schmerz. Symbioflor[®] 2 kann hingegen bei allen Reizdarm-beschwerden eingesetzt werden. Zudem können trizyklische Antidepressiva unerwünschte Wirkungen wie Schläfrigkeit, Verstopfung und Mundtrockenheit haben, die die Lebensqualität des Reizdarmpatienten weiter verschlechtern.

Reizdarmpatienten erwarten in der Regel eine schnelle Linderung ihrer Symptome – und Phytopharmaka können in vielen akuten Situationen hilfreich sein. Ein nachhaltiger Effekt oder gar der Aspekt einer Ausheilung der Erkrankung werden jedoch nicht erzielt. Dagegen ist eine langfristige Wiederherstellung der Darmgesundheit mit einem intakten Darmepithel und einer Eubiose anzustreben.

Milchsäurebakterien bieten sinnvolle Unterstützung



© Lumenb - stock.adobe.com

Bei vielen Reizdarmpatienten sind die schützenden milchsäurebildenden Bakterien in zu geringen Zellzahlen vorhanden.



Nachhaltige und vielleicht sogar ursächliche Therapie – genau an dieser Stelle liegt die Bedeutung der Darmbakterien. Zahlreiche Studien berichten über eine veränderte Zusammensetzung der intestinalen Bakteriengemeinschaft bei Reizdarmpatienten oder eine Hyperpermeabilität und niedriggradige Inflammation, die ebenfalls von den Darmbakterien beeinflusst wird. Hier setzen probiotische Arzneimittel an – und sie können nachhaltige Erfolge erzielen.

Das Thema Probiotika beim Reizdarmsyndrom ist ein weites Feld. In der S3-Leitlinie^[9] und einem – englischsprachigen – Leitfaden zum Einsatz bakterieller Präparate bei Beschwerden im unteren Magen-Darm-Trakt^[5] sind zahlreiche Milchsäurebakterien aufgeführt, für die eine Vielzahl von Publikationen – in sehr unterschiedlichen Qualitäten und mit unterschiedlichen Ergebnissen – vorliegen. In der Mehrheit sind Präparate mit Milchsäurebakterien Nahrungsergänzungsmittel, die Therapiebegleitend eingesetzt werden können. Da basiert Vieles auf persönlicher ärztlicher Erfahrung.

Unterstützende Produkte in diesem Sinne sind seit vielen Jahrzehnten am Markt und haben sich bewährt. Denn bei vielen Reizdarmpatienten sind die schützenden milchsäurebildenden Bakterien – Laktobazillen und Bifidobakterien – in zu geringen Zellzahlen vorhanden. Präparate mit Milchsäurebakterien sollten daher eine hohe Keimzahl (KBE = Kolonien bildende Einheiten) aufweisen. Mit der namensgebenden Milchsäure fördern die Bakterien das saure Milieu im Darm, das viele potentielle Pathogene an ihrer Vermehrung hindert. Auch können sie unerwünschte Mikroorganismen teilweise mit antimikrobiell wirkenden Substanzen wie Bakteriozinen oder Wasserstoffperoxid direkt bekämpfen und außerdem einem Leaky Gut entgegenwirken^[46,47].



E. coli-haltige Arzneimittel bei Reizdarmsyndrom einsetzen

Die starke Präsenz der zahlreichen Nahrungsergänzungsmittel mit Milchsäurebakterien hat allerdings den Blick auf die wirksamen probiotischen Arzneimittel mit der Indikation Reizdarmsyndrom etwas verstellt.

Zwar trägt auch die aktualisierte S3-Leitlinie für das Reizdarmsyndrom^[9] den Probiotika Rechnung – insofern, dass sie erstmals Probiotika empfiehlt und eine längere Erläuterung der Nennung unterschiedlicher probiotischer Stämme voranstellt. Sie selbst nimmt keine Wertung der einzelnen Studien vor. Nach diversen Milchsäurebakterien ist auch *Escherichia coli* Symbio DSM 17252 genannt – leider ohne auf die Sonderstellung der Bakterien als Wirkstoff in einem Arzneimittel für das Reizdarmsyndrom einzugehen.

Dabei gibt es gerade für das Arzneimittel mit dem speziellen E. coli-Stamm eine Reihe von Daten, die seine Wirksamkeit beim Reizdarmsyndrom untermauern. Es existieren mehrere therapeutische Ansatzpunkte, die bei unterschiedlicher Ätiologie der Erkrankung hilfreich sind. Zudem liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) für Symbio E. coli DSM 17252 vor, die die Wirkung der lebenden probiotischen E. coli beim Reizdarmsyndrom dokumentiert^[7].

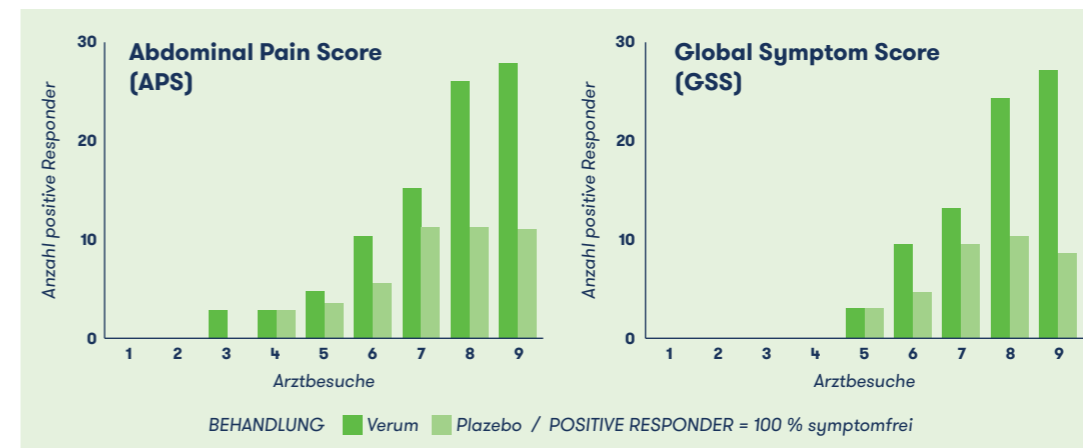
→ WICHTIG ZU WISSEN

Escherichia coli (E. coli) sind vielfach als Krankheitserreger und als Anzeiger fäkaler Verunreinigungen von Trinkwasser und Badegewässern bekannt.

Aber physiologische, apathogene Stämme sind – in geringer Zahl – ein wichtiger Bestandteil einer gesunden Darmmikrobiota. Dabei macht E. coli in der Regel weniger als 0,1 Prozent der Darmmikrobiota aus.

© fuesebulb - stock.adobe.com

Studie: Mit Symbio E. coli gegen das Reizdarmsyndrom



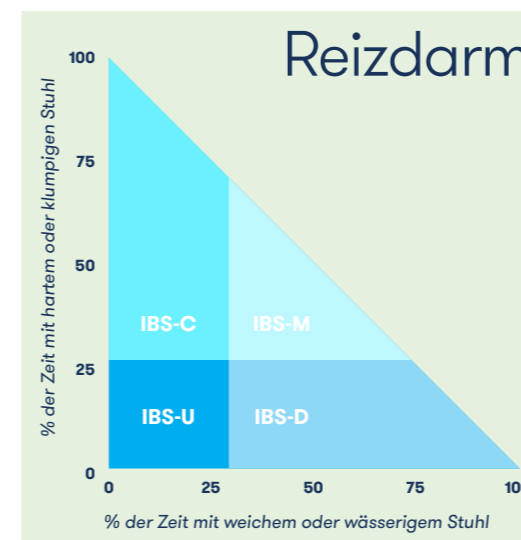
Abdominal Pain Score = additiver Summenscore aus den Symptomen Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen und diffuse Schmerzen

Global Symptom Score = additiver Summenscore aus den Symptomen Oberbauchschmerzen, Unterbauchschmerzen, diffuse Schmerzen, Stuhlkonsistenz und -frequenz, Blähungen.

In der doppelblind-randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, die 2009 veröffentlicht wurde, ist eine signifikante Wirkung des Arzneimittels Symbioflor® 2 beschrieben^[7]: Eingeschlossen waren 298 Patienten, davon 148 in der Verum Gruppe, die für 8 Wochen täglich Symbioflor® 2 einnahmen (1. Woche: 3 × 10 Tropfen/d, danach 3 × 20 Tropfen/d). Dabei wurden alle Patienten wöchentlich nach ihren Beschwerden befragt. Die Antworten wurden zu einem Punktwert für abdominale Schmerzen (abdominal pain score = APS) und zu einem Punktwert für alle Symptome (global symptom score = GSS) zusammengefasst.

Klinischer Outcome: Während der Behandlung mit Symbioflor® 2 besserten sich die Hauptsymptome Bauchschmerzen und erhöhte Stuhlfrequenz, aber auch Völlegefühl, Stuhlkonsistenz, Stuhldrang und die Gesamtsymptomlast^[5, 7]. Dabei war das Response-Kriterium ambitioniert: Nur **völlig symptomfreie** Patienten wurden als **Responder** gezählt. Bei den ersten schlug bereits nach zwei Wochen (APS, 3. Arztbesuch) beziehungsweise nach vier Wochen (GSS; 5. Arztbesuch) die Therapie an. Nach der nur achtwöchigen Therapie (= 9. Arztbesuch) waren unter Symbioflor® 2 am Ende **18 Prozent der Patienten völlig symptomfrei** – unter Placebo nur 5 Prozent (Abb.). Etwas jedem fünften Patienten wurde damit schon nach relativ kurzer Zeit geholfen.

Ergebnisse der Studie für Symbioflor® 2 (dunkelgrüne Balken) gegenüber Placebo (hellgrüne Balken)^[7]: Fast 4-fach höhere Response-Rate beim GSS (18,2 versus 4,67 Prozent) und fast 3-fach höhere Ansprech-Rate beim APS (18,9 versus 6,67 Prozent).



Reizdarm ist nicht gleich Reizdarm

Es gibt vier Reizdarm-Subtypen (engl. *irritable bowel syndrome* = IBS)^[4,5]:

- IBS-D = Reizdarm mit Diarrhoe
- IBS-C = Reizdarm mit Verstopfung (engl. *constipation*)
- IBS-M = Reizdarm mit Diarrhoe und Verstopfung gemischt
- IBS-U = Reizdarm, der sich nicht zu einem der anderen Typen zuordnen lässt und damit unklassifiziert ist.

IBS-D ist der häufigste Subtyp und betrifft etwa 40 Prozent der Patienten^[4,5].

Der Einsatz von probiotischen Bakterien ist bei allen Reizdarmentypen eine grundlegende Therapieoption, wobei manche bei verschiedenen Reizdarmentypen unterschiedlich wirksam sind^[5].

Wie wirken probiotische *E. coli*-Bakterien gegen Reizdarm?

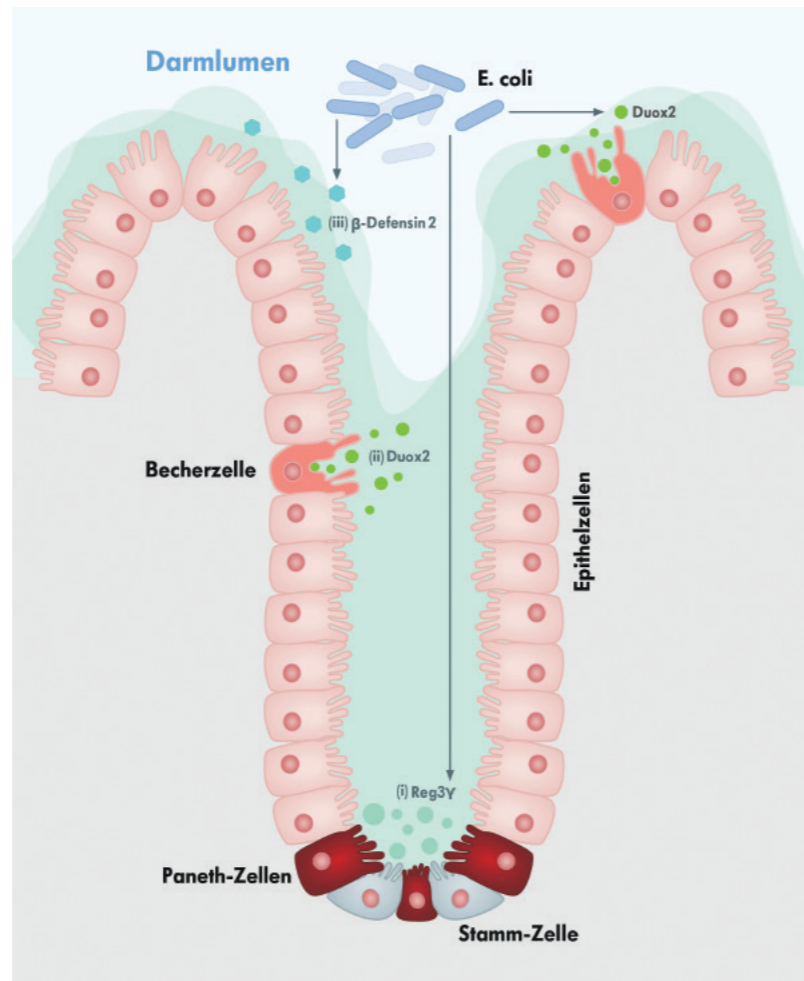
Sybio *E. coli* DSM 17252 kann die Genexpression verschiedener Immun- und Abwehrprozesse im Darm beeinflussen, die für die Darmhomöostase wichtig sind. Das schließt auch die Immunregulation ein, was sich an Genaktivierungen für die Zytokin-Produktion zeigt. Zudem wiesen Wissenschaftler regulatorische Effekte in der Genaktivierung von Proteinen nach, die unter anderem für eine intakte physiologische Barriere zuständig sind^[49].

Wissenschaftler belegten für Symbio *E. coli* DSM 17252 die Induktion von antimikrobiellen Peptiden (kurz: AMPs) wie β -Defensinen^[50] sowie von Reg3 β und Reg3 γ (regenerating islet-derived 3 beta and gamma)^[49]. Auch das die Darmbarriere schützende Duox2 (dual oxidase 2) steigt an^[49]. Dabei handelt es sich um wichtige Bestandteile der angeborenen Immunabwehr, die von den Darmepithelzellen gebildet werden. Die Produktion von β -Defensinen durch *E. coli*-Stämme ist dabei keine Selbstverständlichkeit. Wie wissenschaftliche Studien zeigten, konnten 40 andere getestete *E. coli*-Stämme das nicht^[50].

Zusätzlich steigert Symbio *E. coli* DSM 17252 die Expressionen von Genen, die für das Tight-Junction Protein Claudin-4 und das Darm-Enzym ALPI (alkalische Phosphatase, intestinal) codieren^[49]. Durch Claudin-4 nimmt die Stabilität der Darmbarriere zu^[51]. ALPI unterstützt die Symbiose zwischen Mensch und seiner Mikrobiota und wirkt zusätzlich antientzündlich. Denn es fördert die Entgiftung der proinflammatorischen Endotoxine, wie tierexperimentelle Studien zeigten^[49].

Zusätzlich produzieren die *E. coli*-Bakterien aus Symbioflor® 2 selbst ein antimikrobielles Peptid, das Microzin S, das in vitro die Adhärenz eines EPEC (= Enteropathogene *E. coli*)-Stammes an Darmschleimhautzellen signifikant reduzieren kann^[52, 53].

Zusammenfassend lässt sich sagen: Symbio *E. coli* DSM 17252 fördert die Abwehr an der Mukosa.



Die probiotischen *E. coli* aus Symbioflor® 2 veranlassen Zellen der Darmschleimhaut, verschiedene antimikrobiell wirkende Stoffe (β -Defensin 2, Reg3 γ) und Duox2 zur produzieren. Das verbessert die Immunabwehr und den Schutz der Schleimhaut. Zusätzlich fördern die probiotischen Symbio *E. coli* die Bildung von Claudin-4 und ALPI (nicht dargestellt). ©SymbioPharm

→ WICHTIG ZU WISSEN

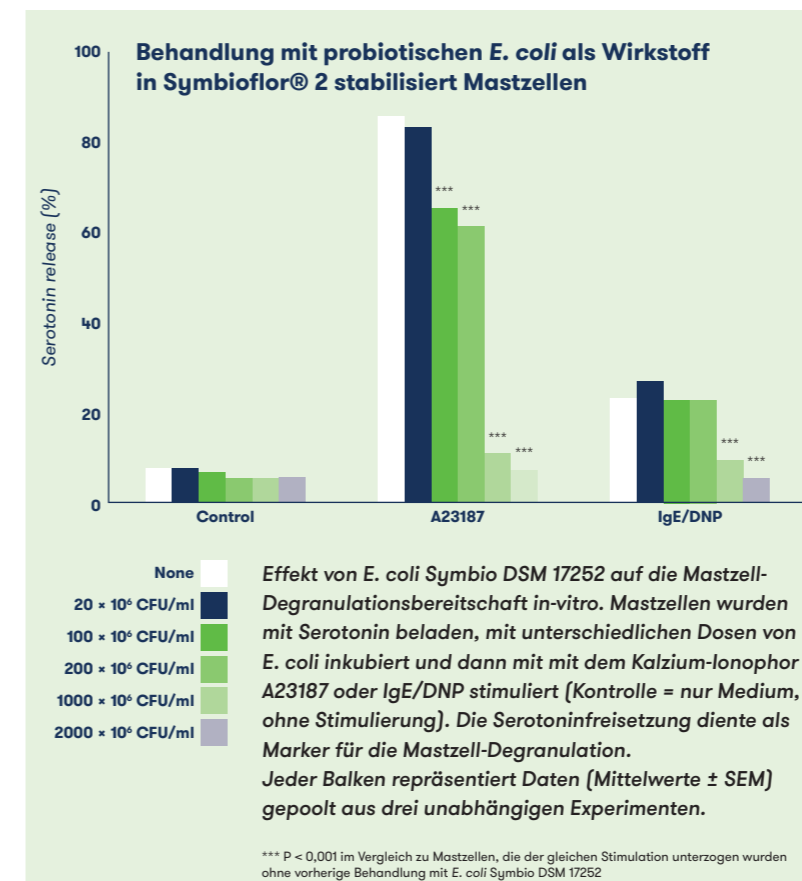
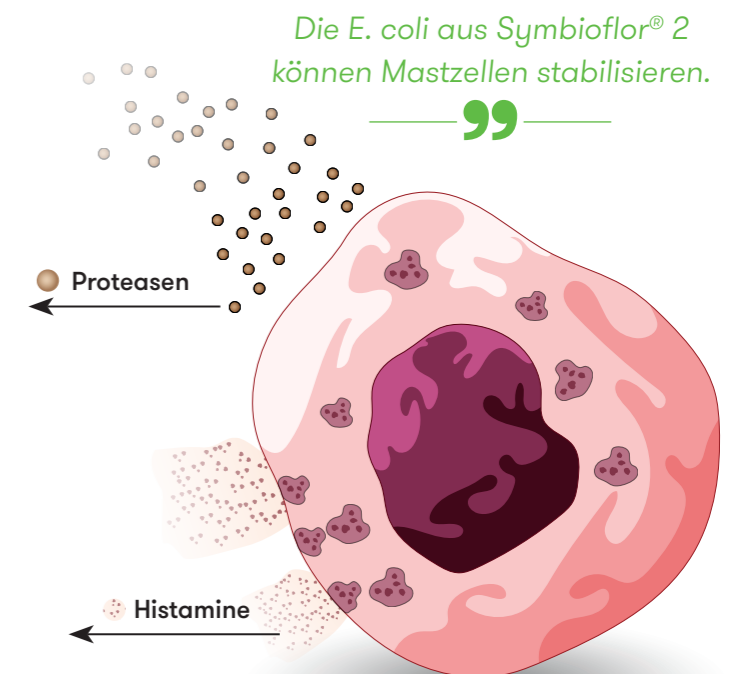
Es gibt nur ein Produkt am Markt, das probiotische *Escherichia coli* als Wirkstoff nutzt und als Arzneimittel mit der Indikation Reizdarmsyndrom zugelassen ist: Symbioflor® 2 mit dem Stamm Symbio *E. coli* DSM 17252.

Fachinformation nach Doc-Check-Login unter www.symbiopharm.de/fachkreise

Auch Mastzell-Stabilisierung kann zur Wirkung beitragen

Obwohl die genauen Mechanismen aller Ansatzpunkte noch nicht in allen Einzelheiten verstanden sind, sind die Auswirkungen der probiotischen Symbio *E. coli* auf den Darm positiv, wie es die klinische Studie mit Reizdarmpatienten zeigt^[7].

Die oben beschriebene Induktion und regulierte Freisetzung der antimikrobiellen Peptide (AMPs) und anderer Substanzen trägt zur Stabilisierung der epithelialen Darmbarriere und wahrscheinlich auch zu einer Stabilisierung der intestinalen Bakteriengemeinschaft bei. Genau diese stabile Darmbarriere und Eubiose sind bei Reizdarmpatienten nicht gegeben. Alle therapeutischen Maßnahmen, die auf die Wiederherstellung und den Erhalt einer gesunden Darmbarriere und Darmmikrobiota abzielen, sind daher ein wichtiger Schritt zu einer dauerhaften Beschwerdefreiheit bei Reizdarmpatienten.



Eine andere Studie aus 2008 zeigte einen weiteren Mechanismus der Symbio *E. coli* DSM 17252, der wahrscheinlich zu deren guter Wirkung beim Reizdarm beiträgt: Die *E. coli* aus Symbioflor® 2 können – in ausreichender Konzentration – Mastzellen stabilisieren^[54]. Wenn die Mastzellen nicht degranulieren, setzen sie auch ihre Inhaltsstoffe wie die oben genannten Proteasen nicht frei. Damit fallen alle damit verbundenen Mechanismen weg, die das Reizdarm-Geschehen befeuern.

Fazit

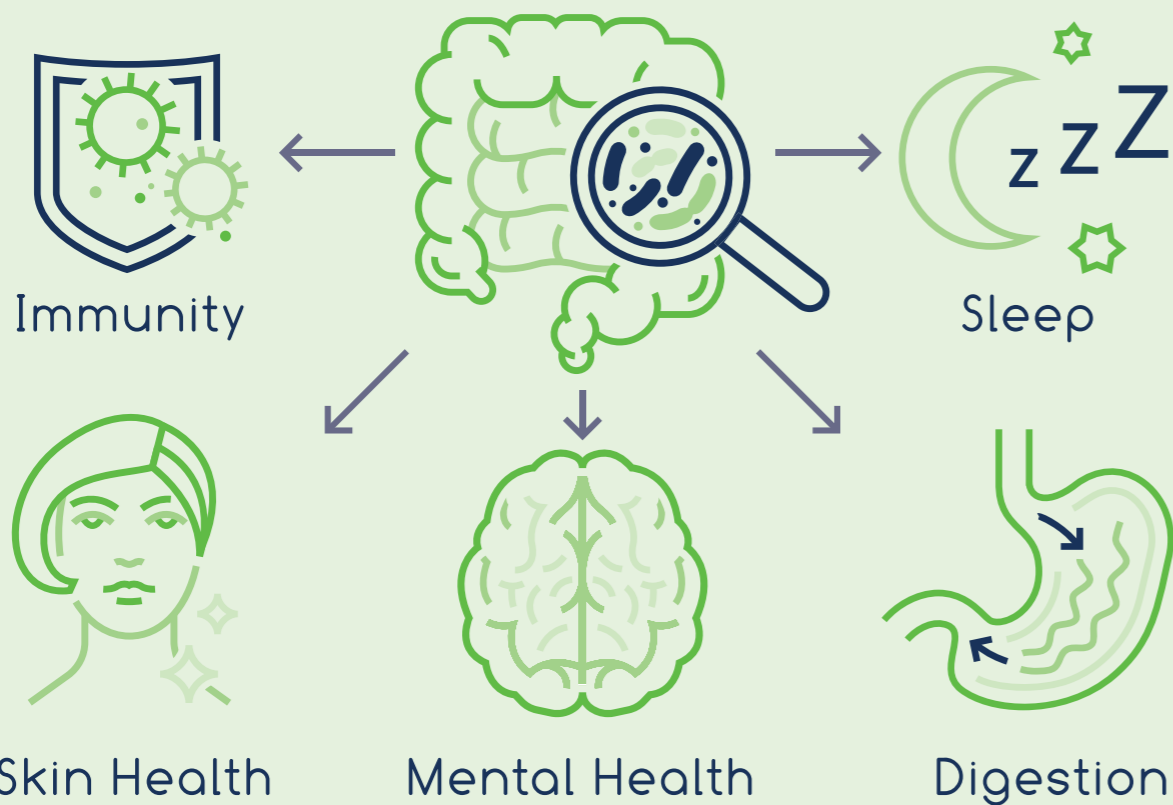
Um ein Reizdarmsyndrom in den Griff zu bekommen, ist eine eingehende Anamnese wichtig, denn die Ursachen müssen ergründet werden. Nicht selten ist der Beginn der Erkrankung eng mit einer Darminfektion assoziiert – oder mit Antibiosen in der Vergangenheit.

Trotz unterschiedlicher Auslöser und Symptome ist eine Behandlung mit probiotischen *E. coli*-haltigen Arzneimitteln, die für die Anwendung bei Reizdarmsyndrom zugelassen sind, ein essentieller Therapiebestandteil. Zurzeit gibt es nur ein solches Arzneimittel auf dem Markt: **Symbioflor® 2** mit dem probiotischen **Symbio *E. coli* DSM 17252** als Wirkstoff.

Die Bakterien regen die Produktion von Abwehr- und Schutzsubstanzen an der Schleimhaut an, produzieren sie teilweise selbst und beeinflussen darüber und durch weitere Mechanismen die Darmgesundheit positiv. Klinischen Studien wiesen die Reduzierung von klassischen Reizdarm-Symptomen wie Schmerzen, Blähungen und unregelmäßige Stuhlfrequenz und -konsistenz nach. Wie wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, gehören Symbio *E. coli* DSM 17252 zu den erfolgreichsten Behandlungskonzepten, da sie mehr als ein Symptom lindern können.



WHY GUT HEALTH MATTERS



© Double Brain

LITERATURNACHWEISE

- 1) BARMER-Krankenkasse. Barmer Arztreport 2019 – Volksleiden Reizdarmsyndrom oft falsch behandelt. www.barmer.de/presse/infothek/studien-und-reporte/arztreporte/arztreport2019-307542
Auch: www.aerztezeitung.de/Politik/Reizdarm-Probleme-zu-wenig-im-Fokus-der-Therapie-253712.html
- 2) Myers B & B Greenwood-VanMeerveld. Role of anxiety in the pathophysiology of irritable bowel syndrome: importance of the amygdala. *Front. Neurosci.* 2009; 3: 47. www.frontiersin.org/articles/10.3389/neuro.21.002.2009/full
- 3) Chong PP et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol* 2019; 10: Artikel 1136. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579922
- 4) Xie CR et al. Low FODMAP Diet and Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 853011. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8959572
- 5) Hungin APS et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(8): 864–886. doi: 10.1111/apt.12460 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925990
- 6) Enck P et al. Therapy options in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(12): 1402-11. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283405a17. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389791
- 7) Enck P. et al. 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. www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1027702
- 8) Lacy BE & NK Patel. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med.* 2017; 6(11): 99. doi: 10.3390/jcm6110099 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5704116
- 9) Layer P, Andresen V et al. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Juni 2021 – AWMF-Registriernummer: 021/016. www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/07/Leitlinie-RDS_20210629_final.pdf
- 10) Baumgartner M et al. Mucosal Biofilms Are an Endoscopic Feature of Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2021; 161(4): 1245-1256.e20. [www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)03138-3/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)03138-3/fulltext)
- 11) Henke MT et al. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116 (26): 12672-12677. www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1904099116
- 12) Nielsen M et al. Butyrate Levels in the Transition from an Infant- to an Adult-Like Gut Microbiota Correlate with Bacterial Networks Associated with *Eubacterium Rectale* and *Ruminococcus Gnavus*. *Genes* 2020, 11(11), 1245; www.mdpi.com/2073-4425/11/11/1245
- 13) Jeffery IB et al. Differences in Fecal Microbiomes and Metabolomes of People With vs Without Irritable Bowel Syndrome and Bile Acid Malabsorption. *Gastroenterology*; 158(4): 1016-1028.e8. [www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(19\)41920-3/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)41920-3/fulltext)
- 14) Techniker-Krankenkasse. Funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen – Reizdarmsyndrom. www.tk.de/techniker/gesundheits-und-medizin/behandlungen-und-medizin/verdaulichstrakt/funktionelle-magen-darm-erkrankungen-reizdarmsyndrom-2021864
- 15) IBS Patient Support Group: *World IBS Day 2020* worldibsdays.org/world-ibs-day-2020
- 16) Villareal AA et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WJM.* 2012; 111(1): 17-20. wmjonline.org/wp-content/uploads/2012/11/1/17.pdf
- 17) Gu Y et al. The Potential Role of Gut Mycobiome in Irritable Bowel Syndrome. *Front. Microbiol.*, 2019; 10: 1894. doi: 10.3389/fmicb.2019.01894 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6712173
- 18) Uranga JA, Martinez V & R Abalo. Mast Cell Regulation and Irritable Bowel Syndrome: Effects of Food Components with Potential Nutraceutical Use. *Molecules.* 2020; 25(18): 4314. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7570512
- 19) Löwe B et al. The Development of Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Community-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(9):1320-1329. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377523
- 20) www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Berichte/Stressreport-2019.pdf
- 21) Madison A & JK Kiecolt-Glaser. Stress, depression, diet, and the gut microbiota: human-bacteria interactions at the core of psychoneuroimmunology and nutrition. *Curr Opin Behav Sci.* 2019; 28: 105–110. doi: 10.1016/j.cobeha.2019.01.011 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213601
- 22) Raskov A et al. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes.* 2016; 7(5): 365–383. doi: 10.1080/19490976.2016.1218585 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5046167

LITERATURNACHWEISE

- 23) Hillestad EMR et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(4): 412-431. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8790555
- 24) Bonaz B, Bazin T & S Pellissier. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci.* 2018; 12: 49. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808284
- 25) Borgmann D et al. Gut-brain communication by distinct sensory neurons differently controls feeding and glucose metabolism. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155041321002199
- 26) Mazzoli R & E Pessione. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 1934. www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01934/full
- 27) Bittel M et al. Visualizing transfer of microbial bio-molecules by outer membrane vesicles in microbe-host-communication in vivo. *J Extracell Vesicles* 2021;10: e12159. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8524437
- 28) Chronopoulos A & R Kalluri. Emerging role of bacterial extracellular vesicles in cancer. *Oncogene* 2020; 39: 6951-6960. www.nature.com/articles/s41388-020-01509-3
- 29) Overman E et al. CRF Induces Intestinal Epithelial Barrier Injury via the Release of Mast Cell Proteases and TNF- α . *PLoS ONE* 7: e39935. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3386952
- 30) Singh M et al. The relationship between mucosal inflammatory cells, specific symptoms, and psychological functioning in youth with irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):11988. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7371888
- 31) Cenac N. Protease-Activated Receptors as Therapeutic Targets in Visceral Pain. *Current Neuropharmacology* 2013; 11: 598. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849786
- 32) Buhner S et al. & M Schemann. Protease signaling through protease activated receptor 1 mediate nerve activation by mucosal supernatants from irritable bowel syndrome but not from ulcerative colitis patients. *PLoS One.* 2018; 13(3): e0193943. doi: 10.1371/journal.pone.0193943 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846775
Auch: Pressemitteilung Forschung der TU München. Biomarker für den Reizdarm – Erfolgreicher Nachweis der organischen Ursache des Reizdarm-Syndroms vom 20.04.2018. www.tum.de/nc/die-tum/aktuelles/pressemitteilungen/details/34580 , abgerufen am 31.03.2022.
- 33) Freestone PPE et al. Microbial endocrinology: How stress influences susceptibility to infection. *Trends Microbiol* 2015;16:55. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191570
- 34) Belay T & G Sonnenfeld. Differential effects of catecholamines on in vitro growth of pathogenic bacteria. *Life Sci.* 2002 Jun 14;71(4):447-56. doi: 10.1016/s0024-3205(02)01683-1. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12044844
- 35) Xu F et al. Transcriptomic analysis of *Campylobacter jejuni* NCTC 11168 in response to epinephrine and norepinephrine. *Front Microbiol.* 2015; 6: 452. doi: 10.3389/fmicb.2015.00452 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435418
- 36) Miquel et al. Anti-nociceptive effect of *Faecalibacterium prausnitzii* in non-inflammatory IBS-like models. *Scientific Rep* 2016; 6: 19399. www.nature.com/articles/srep19399
- 37) Donnachie E et al. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. *Gut* 2018;67:1078-1086. gut.bmj.com/content/67/6/1078
- 38) Settanni CR et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol* 2021; 27(43): 7433-7445. doi: 10.3748/wjg.v27.i43.7433 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8613742
- 39) Cheung KS et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81-95. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194936
- 40) Lui K, Wilson MP & G Low. Abdominal imaging findings in patients with SARS-CoV-2 infection: a scoping review. *Abdom Radiol (NY).* 2021; 46(3): 1249-1255. doi: 10.1007/s00261-020-02739-5. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488219
- 41) Cooney J. et al. COVID-19 infection causing residual gastrointestinal symptoms – a single UK centre case series. *Clin Med (Lond).* 2022; 22(2): 181-183. doi: 10.7861/clinmed.2021-0522. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8966828
- 42) Schwille-Kiuntke J, Mazurak N & P Enck. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(11): 1029-37. doi: 10.1111/apt.13199. onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13199
- 43) Ghoshal UC. Postinfection Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver.* 2021 Nov 18. doi: 10.5009/gnl210208. www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl210208
- 44) Kamp KJ et al. Impact of COVID-19 on Individuals With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Anxiety and/or Depression. *J Clin Gastroenterol.* 2022; 56(2): e149-e152. doi: 10.1097/MCG.0000000000001515. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33780216
- 45) Farmer AD et al. An Approach to the care of patients with irritable bowel syndrome. *CMAJ* 2020; 11: E275. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7083544
- 46) Yu Q et al. *Lactobacillus* protects the integrity of intestinal epithelial barrier damaged by pathogenic bacteria. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015; 5:26. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4373387
- 47) Fang HW et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* on *Salmonella* lipopolysaccharide-induced inflammation and epithelial barrier dysfunction in a co-culture model using Caco-2/ peripheral blood mononuclear cells. *J Med Microbiol.* 2010; 59(Pt 5): 573-579. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110387
- 48) Martens U, Enck P & E. Zieseniß. Probiotic treatment of irritable bowel syndrome in children. *Ger Med Sci.* 2010; 8: Doc07. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2839254
- 49) Escribano-Vazquez U et al. Symbioflor2® *Escherichia coli* Genotypes Enhance Ileal and Colonic Gene Expression Associated with Mucosal Defense in Gnotobiotic Mice. *Microorganisms.* 2020; 8(4): 512. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232167
- 50) Möndel M et al. Probiotic *E. coli* treatment mediates anti-microbial human α -defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal. Immunol.* 2009; 2 (2): 166-172. www.nature.com/articles/mi200877.pdf
- 51) Lu Z et al. *Claudins* in intestines: Distribution and functional significance in health and diseases. *Tissue Barriers* 2013; 13: e24978. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879173
- 52) Zschüttig A et al. Identification and Characterization of Microcin S, a New Antibacterial Peptide Produced by Probiotic *Escherichia coli* G3/10. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33351. doi: 10.1371/journal.pone.0033351 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316575
- 53) Zschüttig A. *Escherichia coli* als probiotischer Wirkstoff von Arzneimitteln - Molekulare und funktionelle Charakterisierung gesundheitsfördernder Stämme. Dissertation 2012. [tud.qucosa.de/landing-page/?tx_dlf\[id\]=https%3A%2F%2Ftud.qucosa.de%2Fapi%2Fqucosa%253A26109%2Fmets](http://tud.qucosa.de/landing-page/?tx_dlf[id]=https%3A%2F%2Ftud.qucosa.de%2Fapi%2Fqucosa%253A26109%2Fmets)
- 54) Magerl M et al. Non-pathogenic commensal *Escherichia coli* bacteria can inhibit degranulation of mast cells. *Exp Dermatol.* 2008; 17(5): 427-35. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00704.x. onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0625.2008.00704.x
- 55) Mearin F et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology.* 2005; 129(1): 98-104. [www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(05\)00695-5/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)00695-5/fulltext)
- 56) Hepsomali P et al. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. *Front Neurosci* 2020;14:923. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7527439
- 57) Hyland NP & JF Cryan. A gut feeling about GABA: focus on GABA-B receptors. *Frontiers in Pharmacology* 2010;1:Artikel 124. www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2010.00124/full
- 58) Fung C & PV Berghe. Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences* (2020) 77:4505. link.springer.com/article/10.1007/s00018-020-03543-6
- 59) Thwaites DT et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA) transport across human intestinal epithelial (Caco-2) cell monolayers. *British Journal of Pharmacology* 2000;129. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10711343
- 60) Ostertag D et al. Reduced Responses of Submucous Neurons from Irritable Bowel Syndrome Patients to a Cocktail Containing Histamine, Serotonin, TNF α , and Tryptase (IBS-Cocktail). *Frontiers in Neuroscience* 2015;9:465. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26733780
- 61) Gros M et al. Neurotransmitter Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome: Emerging Approaches for Management. *J Clin Med.* 2021 Jul 31;10(15):3429. www.mdpi.com/2077-0383/10/15/3429
- 62) Canadian Society of Intestinal Research. Irritable Bowel Syndrome (IBS) and Serotonin. Inside Tract® newsletter issue 144 – July/August 2004. badgut.org/information-centre/a-z-digestive-topics/ibs-and-serotonin
- 63) Vahora IS et al. How Serotonin Level Fluctuation Affects the Effectiveness of Treatment in Irritable Bowel Syndrome. *Cureus.* 2020 Aug 19;12(8):e9871. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505258
- 64) Ledochowski M et al. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:73. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11336160
- 65) Süssig-Jeschor F. Mastzellen: Wächter und schnelle Boten in der Immunabwehr. *Informationsdienst Wissenschaft* 2021, 04.02.2021. idw-online.de/de/news762539
- 66) Hasler WL et al. Mast cell mediation of visceral sensation and permeability in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility* 2022;34:e14339. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35315179
- 67) Fachbroschüre Symbioflor® 2 sy 150.5 4.000 04.19 WMD.

Die Fachinformation Symbioflor® 2 ist nach Log-in unter „Informationen“ unter www.symbiopharm.de/fachkreise verfügbar.

UNSERE MISSION: HEILEN MIT BAKTERIEN

Wir sind SymbioPharm

Wegbereiter in der Mikrobiomforschung und wissenschaftlicher Probiotik seit 1954



Was heute Trend ist, ist in Herborn seit 1954 gängige Praxis: das Wissen um die Bedeutung der uns besiedelnden Bakterien und das Heilen mit natürlichen, bakterienhaltigen Präparaten.

Unsere Mission ist, mit Hilfe von probiotischen Bakterien, Gesundheit zu erhalten und Krankheiten zu heilen. Deshalb erforschen wir das menschliche Mikrobiom und entwickeln revolutionäre mikrobiologische Therapieansätze für Darmgesundheit, Atemwegsgesundheit und Immunsystem.

Wir sind Wegbereiter in der Mikrobiom-Forschung und wissenschaftlicher Probiotik – seit 1954.

Modernste Verfahren in unserem Biotech-Labor ermöglichen es uns, innovative pharmazeutische Produkte zu entwickeln, wie Symbioflor® – das erste probiotische Arzneimittel Deutschlands. Dabei setzen wir auf die rein biologische Wirkung natürlicher Darmbakterien um die Gesundheit unserer Anwender zu fördern.

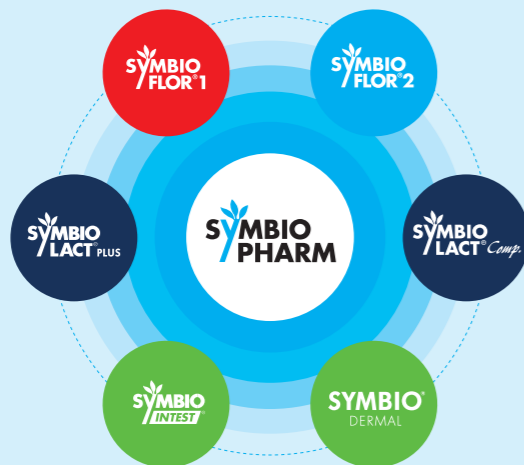
Die SymbioPharm GmbH profitiert durch die einzigartige Verbindung von Mikrobiom-Diagnostik und Produktentwicklung in der eigenen Unternehmensgruppe, sowie der eigenen Produktion am Standort Deutschland. Wir arbeiten mit höchsten Qualitätsansprüchen und entwickeln stets neue Produkte für Prophylaxe und Therapie.

Wir gestalten aktiv die Zukunft der probiotischen Medizin.

Schon heute haben wir, neben unseren erfolgreichen Arzneimitteln, auch ein breites Sortiment von über 20 mikrobiotischen Nahrungsergänzungsmitteln, diätetischen Produkten und Medizinprodukten. Unsere wissenschaftlich innovativen Produkte sind durch internationale Vertriebspartnerschaften bereits in 16 Ländern präsent und können weltweit bezogen werden.

Unsere Vision ist erfolgreich und findet Anklang! Täglich werden weltweit rund 2,5 Millionen Tropfen unserer Symbioflor-Produkte eingenommen und tausende unserer pro- und prebiotischen Produkte für Gesundheit und Leistungsfähigkeit angewandt. Natürlich gesund durch ein gesundes Mikrobiom, denn die Gesundheit von morgen liegt in der Probiotik von heute.

Das SymbioPharm Mikrobiom-Universum



UNSER VERSPRECHEN



Wir versprechen Ihnen, nie damit aufzuhören, zu erforschen, zu forschen und entwickeln, um Ihnen immer dabei zu helfen, Ihren Körper und Geist in Einklang zu bringen – um „lebensfroh“ zu bleiben.



Empfohlen bei allen Symptomen des Reizdarmsyndroms

Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)



Schmerzen



Verstopfung



Durchfall



Symbioflor® 2 – Tropfen zum Einnehmen, Suspension:

Wirkstoff: Escherichia coli-Bakterien **Zusammensetzung:** 1 ml (14 Tropfen) Suspension enthält: Bakterienkonzentrat mit Escherichia coli-Bakterien (DSM 17252, Zellen und Autolysat) entsprechend 1,5 - 4,5 x 10⁷ lebenden Zellen. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Magnesiumsulfat-Heptahydrat, Kaliumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Reizdarmsyndrom (Colon irritabile). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere organische Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes wie akute Cholezystitis, akute Pankreatitis, Ileus sowie Kachexie und Marasmus. **Nebenwirkungen:** Häufig: Bauchschmerzen (inklusive Oberbauchschmerzen und Bauchbeschwerden), Urticaria. Diese Reaktionen treten normalerweise innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung auf und verschwinden innerhalb von wenigen Tagen von selbst, wenn die Behandlung fortgesetzt wird. Häufigkeit nicht bekannt: Flatulenz, Übelkeit, Diarrhoe



SymbioPharm GmbH

Auf den Lüppen 10

D-35745 Herborn

Tel.: 02772 981-300

Fax: 02772 981-301

info@symbio.de

www.symbiopharm.de