

## Kurzfassung des Vortrages von Prof. Dr. S.C. Bischoff, Hannover

### Bacteriotherapie bei gastroenterologischen Erkrankungen – Was ist gesichert, was spekulativ?

#### "Ökosystem Darm"

Der Darm ist natürlicherweise mit ca.  $10^{13}$  vermehrungsfähigen Darmbakterien besiedelt, d.h. unser Organismus enthält etwa 100mal mehr Bakterien als Körperzellen. Die meisten dieser Bakterien sind im Darm lokalisiert. Ein Gramm Faeces enthält etwa  $10^{12}$  Bakterien, davon 99% Anaerobier und nur  $10^7$  E.coli, dem bekannten "Indexkeim" für fäkale Kontamination, der zu der Gruppe der fakultativen Anaerobiern gehört. Die Funktion dieser Bakterienakkumulation im Darm ist nur teilweise verstanden. Es wird vermutet, dass die Darmflora für die Entstehung und Aufrechterhaltung des anaeroben Milieus im Dickdarmlumen durch fakultative Anaerobier essentiell ist, eine mikrobielle Barriere gegenüber Fremdkeimen bewirkt, das darmassoziierte Immunsystem maßgeblich beeinflusst und zur Energieversorgung der Kolonmucosa beiträgt. Bengmark (1995) hat dies treffend zusammengefasst, wenn er sagt: „Gut protection as a functionality is not defined by single molecules but by living bacteria and their metabolic products“.

#### Definition der therapeutischen Substanzen

Aus den o.g. Überlegungen ist es naheliegend anzunehmen, dass Störungen im Ökosystem Darm von pathophysiologischer Relevanz sein können und somit dieses System ein therapeutisches Ziel für Substanzen, die die Zusammensetzung oder Funktion der Darmflora modulieren, sein könnte. Derzeit werden drei Substanzgruppen unterschieden, die wie folgt definiert werden.

(I) *Probiotika*: „Organismen und Substanzen, die zum intestinalen mikrobiellen Gleichgewicht beitragen“ (Parker 1974); bzw. „Lebende mikrobielle Zusätze, welche das Wirtstier günstig über eine Verbesserung des mikrobiellen intestinalen Gleichgewichts beeinflussen“ (Fuller 1989); bzw. „Reinkultur oder Keimgemisch lebender Mikroorganismen, welche die Eigenschaften der intestinalen Standortflora verbessern und dadurch die Gesundheit von Mensch und Tier positiv beeinflussen“ (Havenaar 1992).

(II) *Präbiotika*: „Durch körpereigene Enzyme nicht abbaubarer Nahrungsbestandteil, dessen Verzehr vorteilhaft für den Anwender ist, da er selektiv das Wachstum und/oder die Aktivität einer einzigen oder weniger Bakterienspezies im Kolon stimuliert“ (Gibson

1995)

(III) *Symbiotika*: Die Kombination aus Pro- und Präbiotika

Alle diese Substanzen wurden und werden in der Therapie gastroenterologischer Erkrankungen eingesetzt, wobei die meisten Studien bislang mit Probiotika durchgeführt wurden.

### **Wirkungsmechanismen der Bacteriotherapeutika**

Die Wirkungsmechanismen sind bis heute weitgehend unbekannt, was die Seriosität derartiger Therapieansätze immer wieder in Frage gestellt hat. Es ist nicht einmal klar, welche therapeutisch zugeführten Keime wie lange im Darm überleben oder gar kolonisieren, dennoch muss aufgrund publizierter und nach allen Regeln der Kunst durchgeführter klinischer Studien zur Kenntnis genommen werden, dass einzelne Präparate bei einzelnen gastroenterologischen Krankheitsbildern eindeutig wirksam sind. Es konnte nicht nur gezeigt werden, dass Surrogatparameter wie beispielsweise mikrobielle Enzyme in den Faeces durch Probiotika beeinflusst werden, sondern auch klinische Effekte wurden eindeutig dokumentiert. Neben der Modulation der Symbiose zwischen Darmflora und Wirtsorganismus könnten Probiotika als luminale Antigene wirken oder sogar direkt die Funktion von Zellen des Darmepithels, des Darmimmunsystems oder des Darmnervensystems beeinflussen. Dies konnte z.B. in Studien über Darmpermeabilität und über neue Erkennungsstrukturen für Bakterien bzw. Bakterienprodukte wie Toll-like Rezeptoren beim Menschen und insbesondere in Tiermodellen nachgewiesen werden.

### **Krankheitsbilder, die mittels Bacteriotherapie erfolgreich behandelt werden können**

Neben extraintestinalen Krankheitsbildern (z.B. allergische Erkrankungen /Allergieprävention, Behandlung von Migräne, rheumatischen Beschwerden, Asthma etc.) konnten insbesondere gastroenterologische Krankheitsbilder mit Probiotika erfolgreich behandelt oder verhindert werden (Abbildung 1). Es gibt Hinweise dafür, dass insbesondere Darmerkrankungen, die mit einer Beeinträchtigung der Darmbarriere und damit der Permeabilität einhergehen, durch Probiotika und möglicherweise auch durch Prä- und Symbiotika positiv beeinflusst werden. Zwei Beispiele sollen wegen ihrer besonderen Bedeutung an dieser Stelle hervorgehoben werden, das sind die infektiösen Diarrhöen und die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

## **Infektiöse Diarrhöen bei Kleinkindern**

Das Probiotikum "Lactobacillus GG" hat sich in vielen klinischen Studien zur Behandlung der akuten Diarrhöe bei Kleinkindern bewährt. Diese Diarrhöen werden zumeist durch Viren, insbesondere Rotaviren, ausgelöst. Neben dem therapeutischen Effekt wird Lactobacillus GG ein präventives Potential zugeschrieben. Lactobacillus GG reduziert das Risiko nosokomialer Diarrhöen von 33,3 auf 6,7 %. Szajewska et al. (J. Pediatr. 138:361-5, 2001) konnten zeigen, dass bei gleicher Prävalenz einer Rotavirus-Infektion (27,8 versus 20%) sich die Häufigkeit der Rotavirus-Gastroenteritis (16,7 % versus 2,2%) unterscheidet. Ein weiteres interessantes Einsatzgebiet von Probiotika ist die Prävention der Antibiotika-assoziierten Diarrhöe. In einer Studie an 202 Kinder (0,5-10 Jahre) mit oraler Antibiotikatherapie wurden bei 25/95 Patienten ohne Probiotikum (26%) und nur bei 7/93 Patienten mit Lactobacillus GG (8%) Diarrhöen beobachtet (Vanderhoof et al., J. Pediatr. 135:564-8, 1999). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Probiotika zur Behandlung und Prävention von infektiösen Diarrhöen effektiv sind, namentlich für Rotavirus-Diarrhöe und für Clostridium difficile Diarrhöe. Wirksame Keime sind neben Lactobacillus Stämmen (GG, reuteri) auch Saccharomyces boulardii und möglicherweise Bifidobakterien. Offen ist, wie dies funktioniert und ob es nur für Kinder zutrifft, weiterhin wissen wir wenig über Dosierung, Pharmakokinetik und Sicherheit solcher Therapeutika (siehe auch Jose Saavedra, Am. J. Gastroenterol. 95 (suppl 1):S16-8, 2000).

## **Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) bei Erwachsenen**

Der Darmflora wird in der Pathogenese von CED eine besondere Rolle zugeschrieben, weil Bakterienantigene der Flora als Triggersubstanzen für das Darmimmunsystem identifiziert wurden, welches bei Patienten mit CED überreagiert und so die entzündlichen Schübe initiiert. Insofern ist es naheliegend zu vermuten, dass eine Modulation der Darmflora therapeutisch genutzt werden könnte. Weitere Evidenz für diese Hypothese kam von Tiermodellen für CED, insbesondere genetisch manipulierten Mausmodellen, die spontan eine Colitis entwickeln. Unter keimfreien Bedingungen, d.h. ohne normale Entwicklung einer Darmflora, wurde diese Colitis jedoch nicht beobachtet, was die Bedeutung der Darmflora für CED unterstrich. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Probiotika, z.B. Lactobacillus Spezies, die Colitis in den Mausmodellen verhindern kann (vgl. Madsen et al. Gastroenterology 116:1107-14, 1999). Auch beim Menschen gibt es seit langem Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Darmflora und CED, beispielsweise das Ansprechen auf Metronidazol und Ciprofloxazin (Prantera et al. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 30:602-6, 1998), die klinische Remission nach fäkaler Diversion

(Oberhelman et al. Am. J. Surgery 115:231-41, 1968), und die Reduktion von Bifidobakterien in Stuhlproben von Patienten mit Morbus Crohn (Favier et al. Dig. Dis. Sci. 42:817-22,1997). Kürzlich konnte auch gezeigt werden, dass bei CED die natürliche immunologische Toleranz gegenüber Keimen der Darmflora verloren geht (Duchmann et al. Z. Gastroenterol. 35:337-46, 1997). Inzwischen liegen mehrere Studien zum erfolgreichen Einsatz von Probiotika bei CED vor. Hervorheben möchte ich hier die Arbeiten zur Rezidivprophylaxe bei Colitis ulcerosa mit E.coli Nissle 1917 (Mutaflor®) von Kruis et al. (1997, 2002) und Rembacken et al. (1999), die zeigen, dass das Probiotikum diesbezüglich ähnlich effektiv ist wie das derzeitige Standardpräparat Mesalazin. Besondere Aufmerksamkeit gilt auch den Studien zur Prävention und Behandlung der Pouchitis bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Colektomie. Diese Studien wurden mit einem Probiotikagemisch (VSL#3), das u.a. Lactobacillen, Bifidobacterion und einen Streptokokkenstamm enthält, durchgeführt (Gionchetti et al. Gastroenterology 119:305-9, 2000 und 124:1202-9, 2003). Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass Probiotika in der Behandlung von Colitis ulcerosa und Pouchitis effektiv sind (vgl. auch Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. Gastroenterology 120:622-35, 2001). Allerdings fehlen bislang entsprechende Studien zum Morbus Crohn und zur Akutbehandlung beider Formen von CED.

### **Zusammenfassung und Ausblick**

Trotz aller z.T. berechtigter Skepsis gegenüber dem neuen Therapieansatz muss die "Bacteriotherapie" mit Pro- und Prebiotika in der Gastroenterologie als wirksam akzeptiert werden. Dies konnte in kontrollierten klinischen Studien für bestimmte Krankheitsbilder wie CED, Pouchitis und infektiöse Diarrhöe und bestimmte Therapeutika wie Lactobacillus GG und E. coli Nissle eindeutig belegt werden. Allerdings sind noch immer viele Fragen offen geblieben, beispielsweise die nach dem Wirkmechanismus und der Pharmakokinetik. Dennoch muss angenommen und darf gehofft werden, dass die Entwicklung weitergeht, dass die offenen Fragen beantwortet und dass neue Produkte etabliert werden. Letzteres ist bereits im Gange in Form von "Functional food", wo beispielsweise Bacteriotherapie mit Immunonutrition kombiniert oder modulierte Probiotika eingesetzt werden.

Abbildung 1

