

Probiotika

zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Dipl. oec. troph. Franka Schlieger · Prof. Dr. med. Heinz-Jürgen Kramer, Mannheim

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen treten vorwiegend in jenen Darmabschnitten auf, die sehr hohe Konzentrationen von Bakterien beherbergen: im letzten Abschnitt des Dünndarms (terminales Ileum) und im Dickdarm (Kolon). Daraufhin traten einzelne Bakterien als mögliche Ursachen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in den Mittelpunkt des Interesses: Mycobakterien und ein spezieller *E. coli*-Subtyp wurden mit Morbus Crohn, Shigellen, Salmonellen und Yersinien mit Colitis ulcerosa assoziiert. Anhand von Studien im Reagenzglas (in-vitro-Studien), Tiermode-llen und klinischen Studien erhärtete sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte allerdings der Verdacht, dass normale, nicht krankheitserregende (pathogene) im Darm lebende Bakterien eine bedeutende Rolle in der Entstehung (Pathogenese) chronisch entzündlicher Darmerkrankungen spielen. Voraussetzung dafür ist das Vorliegen einer genetischen Veranlagung mit gestörter Immun- und Barriere-regulation im Darm. Jedoch fördern nicht alle Darmbakterien die Entzündung. Zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen zufolge haben einige Darmbakterien einen eindeutig schützenden Effekt. Ein viel versprechender therapeutischer Ansatz beinhaltet daher die Beeinflussung der Darmflora über so genannte Probiotika. Probiotische Arzneimittel sind definiert als prophylaktisch, also vorbeugend, oder therapeutisch angewandte,

lebende physiologische Mikroorganismen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Störungen der körpereigenen Mikroflora in Zusammenhang gebracht werden. So konnte vor einigen Jahren gezeigt werden, dass Patienten mit einer Colitis ulcerosa in aus dem Dickdarm entnommenen Gewebeproben eine verringerte Anzahl von Lactobacillen aufweisen. Bei Morbus Crohn-Patienten wurde eine Verminderung von Bifidobakterien im Stuhl gefunden. Im Folgenden wird die Studienlage zum Einsatz von Probiotika bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dargestellt.

■ Colitis ulcerosa

Professor Kruis (Köln) und seine Mitarbeiter führten die erste klinische kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie bei 120 Colitis ulcerosa-Patienten in Remission durch. Über einen Zeitraum von 3 Monaten bekamen die Patienten entweder 3-mal 500 mg Mesalazin oder 2-mal eine 100 mg-Kapsel mit *E. coli* Nissle 1917, Mutaflor®, ($2,5 \times 10^{10}$ lebende Bakterien/100 mg Kapsel). Hinsichtlich der Rückfallraten und auch der Zahl der Nebenwirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede. In einer weiteren Vergleichsstudie wurde schon während des akuten Krankheitsschubes mit der Studie begonnen. Bis zum Erreichen der Ruhephase (Remission) erhielten die Patienten neben der Standardmedikation („Kortison“, Kortikosteroide und Gentamycin) entweder 2-mal 200 mg

In einer randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten Studie werden die Versuchspersonen zufällig der Therapie- und der Kontrollgruppe zugewiesen. Die Personen in der Therapiegruppe erhalten das Medikament, in der Kontrollgruppe wird ein Scheinmedikament verabreicht. Weder der die Untersuchung durchführende Arzt noch der Patient weiß, welches von beiden Präparaten der Patient bekommt. Durch die „Verblindung“ soll verhindert werden, dass das Wissen um die Gruppenzugehörigkeit die Therapieantwort der Patienten, das Verhalten der Ärzte oder die Bewertung der Ergebnisse beeinflusst.

Mutaflor® oder 3-mal 800 mg Asacol® (in Großbritannien weit verbreitetes Mesalazin mit etwas anderer Galenik). Nach Erreichen der Remission wurde die Studienmedikation auf 1-mal 200 mg Mutaflor® bzw. 3-mal 400 mg Asacol® herabgesetzt. Die einjährige Nachbeobachtungsphase zeigte wie auch schon in der vorherigen Studie eine äquivalente Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Präparate. Kruis und Mitarbeiter konnten diese ersten Ergebnisse anhand einer weiteren Studie mit 327 Patienten und einer Einnahmedauer von einem Jahr bestärken (Dosierung wie in der ersten Studie). Seitdem ist die Therapie mit *E. coli*/Nissle 1917 für die Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa in den Leitlinien als evidenzbasierte Methode (Evidenzgrad Ib) eingestuft. Ein anderes Probiotikum, dessen Wirksamkeit bei der Colitis ulcerosa erforscht wird, ist das VSL#3. Dieses ist als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich und besteht aus drei verschiedenen Stämmen von Bifidobakterien, 4 Lactobacillus-Stämmen und einem Stamm von Streptococcus salivarius ssp. thermophilus (5×10^{11} Zellen pro Gramm). In einer kleinen unkontrollierten Studie mit 20 Pa-

tienten mit Unverträglichkeit für 5-ASA-haltige Medikamente waren 15 davon nach 12 Monaten noch in Remission (Dosis: 2x3 g/Tag). Eine randomisierte kontrollierte Studie ist gerade in Arbeit. In einer anderen Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von 750 mg *Saccharomyces boulardii* (Studien-dauer: 1 Monat) zusätzlich zum hochdosierten Mesalazin (3g/Tag) bei aktiver linksseitiger Colitis ulcerosa den Eintritt in die klinische Remission erleichtert. Schließlich bewirkte ein weiteres Mischpräparat bestehend aus Bifidobacterium breve und B. bifidum sowie Lactobacillus acidophilus (1×10^{10} cfu/100ml/Tag) im fermentierten Milchprodukt bei 8 von 11 Patienten nach 12-monatiger Einnahme eine Remissionserhaltung. Auch mit diesem Produkt ist eine große multizentrische Studie gerade in Arbeit.

■ Pouchitis

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wird bei Versagen der medikamentösen Therapie der Dickdarm operativ entfernt und aus dem Endteil des Dünndarms eine Tasche („Pouch“) gebildet. Nicht selten kommt es jedoch zu akuten oder chronisch verlaufenden Entzündungen, der „Pouchitis“. Hinsichtlich der Vorbeugung (Prophylaxe) und Remissionserhaltung der Pouchitis hat sich unter den Probiotika nur das VSL#3 als wirksam erwiesen. In einer randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten Studie wurden 40 Patienten mit chronischer Pouchitis nach Herbeiführung der Remission mit Antibiotika mit 2x3 g VSL#3 pro Tag oder Scheinmedikament (Placebo) für insgesamt 9 Monate weiterbehandelt. Alle Patienten der Placebogruppe wiesen innerhalb dieser 9 Monate ein Rezidiv auf, während 17 von 20 Patienten der mit VSL#3 behandelten Gruppe noch in Remission waren. Es wurden keinerlei Nebenwirkungen angegeben. In einer aktuellen Studie konnte darüber hinaus

gezeigt werden, dass VSL#3 direkt postoperativ nach Rückverlagerung des künstlichen Darmausgangs das Auftreten einer Pouchitis verhindern kann (Dosis: 9×10^{11} Bakterien/Tag).

■ Morbus Crohn

Verglichen mit der Studienlage bei Colitis ulcerosa und Pouchitis existieren beim Morbus Crohn nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Probiotika. In einer Pilotstudie erhielten 28 Patienten mit ausschließlichem Dickdarmbefall bereits neben der ausschleichenden Therapie mit Kortison (Prednisolon) entweder täglich 200 mg *E. coli* Nissle 1917, Mutaflor[®], ($2,5 \times 10^{10}$ lebende Bakterien/100 mg Kapsel) oder ein Scheinmedikament (Placebo). Die Nachbeobachtungsphase zählte ab Erreichen der Remission und galt für ein Jahr. In der Probiotikagruppe lag die Remissionsrate mit 70 Prozent deutlich höher als in der Placebogruppe (30 Prozent), wobei dies durch die geringe Patientenzahl relativiert wird. In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 32 Patienten, die seit mindestens 3 Monaten in Remission waren, zur Remissionserhaltung entweder täglich 3g Mesalazin (Kontrollgruppe) oder 2g Mesalazin und 1g *Saccharomyces boulardii*. Nach 6 Monaten wiesen 37,5 Prozent der Kontrollgruppe gegenüber 6,25 Prozent der Probiotikagruppe ein Rezidiv auf.

Zur Remissionserhaltung nach Operation liegen zwei Studien vor. Nicht effektiv war der Einsatz von *Lactobacillus GG* zur Rezidivprophylaxe bei 45 Patienten. Nach einem Jahr hatten 60 Prozent der Probiotikagruppe ge-

genüber 35 Prozent der Placebogruppe ein Rezidiv, es wurden auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schwere der Schleimhautverletzungen beschrieben. Demgegenüber erwies sich die Gabe von VSL#3 (6×10^{11} Bakterien/Tag) nach Antibiotikatherapie wirksam gegenüber der alleinigen Behandlung mit Mesalazin (4g/Tag). Nach einem Jahr erreichte die mit VSL#3 behandelte Gruppe eine Remissionsrate von 80 Prozent verglichen mit 60 Prozent der Kontrollgruppe.

■ Fazit

Bei der Colitis ulcerosa ist die Therapie mit *Escherichia coli* Nissle 1917 zur Remissionserhaltung wissenschaftlich anerkannt. Auch bei der Pouchitis stellen Probiotika (VSL#3) eine gute Therapieoption dar. Es konnte klinisch belegt werden, dass VSL#3 als Rezidivprophylaxe wirkt sowie direkt postoperativ das Auftreten einer Pouchitis verhindern kann. Beim Morbus Crohn müssen weitere klinische Studien mit größeren Patientenkollektiven abgewartet werden, um eindeutige Aussagen treffen zu können. Ziel ist, das optimale Probiotikum für die jeweilige klinische Indikation zu ermitteln.

Wissenschaftliche Literaturhinweise zu diesem Beitrag können bei der Redaktion des „Bauchredner“ angefordert werden. E-Mail: bauchredner@dccv.de. Weitere Informationen zum Bezug der in diesem Beitrag genannten Präparate erhalten Sie in Ihrer Apotheke.



Die Diplom-Oecotrophologin Franka Schlieger ist wissenschaftliche Mitarbeiterin und

Prof. Dr. med. Heinz-Jürgen Krammer ist Oberarzt

an der II. Medizinische Universitätsklinik des Universitätsklinikums Mannheim.

E-Mail: franka.schlieger@med.ma.uni-heidelberg.de, Internet: <http://www.ma.uni-heidelberg.de>