

Pressemitteilung

Mit probiotischen Arzneimitteln in die Zukunft

München, 21. Februar 2018 – Beim Freiburger Symposium der Alfred-Nissle-Gesellschaft e.V. am 24. und 25. November 2017 standen aktuelle Erkenntnisse aus der Mikrobiota-Forschung sowie ihre Bedeutung für jetzige und zukünftige therapeutische Anwendungsgebiete von Probiotika im Mittelpunkt. Die Rolle, die das intestinale Ökosystem bei der Pathogenese diverser Erkrankungen spielt, wird erst in jüngerer Zeit (wieder-)erkannt und mit modernen Methoden untersucht. Die Mikrobiota des Darmes – früher Darmflora genannt – ist demnach nicht nur für gastroenterologische Erkrankungen bedeutsam. Vielmehr werden auch extraintestinale Krankheitsbilder, wie z.B. Krebserkrankungen oder das metabolische Syndrom, zunehmend mit einer gestörten Darmökologie in Zusammenhang gebracht. Prof. Dr. med. Jan Wehkamp, Tübingen, leitete als Vorsitzender der Alfred-Nissle-Gesellschaft e.V. das interdisziplinäre Symposium, auf dem ein reger Experten-Austausch zwischen den rund 130 Teilnehmern stattfand.

Das vor 100 Jahren entdeckte Bakterium *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 (EcN) ist das Paradebeispiel für die Entwicklung eines erfolgreichen, probiotischen Arzneimittels. Sein Entdecker und Namensgeber – der Freiburger Arzt Prof. Dr. med. Alfred Nissle – isolierte EcN im Jahr 1917 aus der Stuhlprobe eines Soldaten, der – anders als seine Kameraden – vollkommen darmgesund geblieben war. Mit EcN hatte Nissle ein Darmbakterium mit besonderer „antagonistischer Stärke“ isoliert, welches also in der Lage ist, das Wachstum anderer Bakterien zu behindern oder sogar zu unterbinden. Nissle ließ sich dieses mit EcN gefundene Prinzip des Antagonismus unter dem Handelsnamen Mutaflor® patentieren.

Die Mechanismen wie Probiotika wirken, bleiben weiter Gegenstand aktueller Arbeiten und wurden im ersten Teil des Symposiums erörtert. So stellte Prof. Dr. med. Manuela Raffatellu, San Diego, USA eine aktuelle Veröffentlichung aus der Fachzeitschrift *Nature*¹ vor, in der belegt wurde, dass *E. coli* Stamm Nissle 1917 stammspezifisch unter bestimmten Umgebungsbedingungen in der Lage ist, antibiotisch wirksame Substanzen zu sezernieren. Dazu passend regt der Stamm die Darmoberfläche ebenfalls dazu an, körpereigene antimikrobielle Substanzen zu bilden.² Die Schutzfunktion der Schleimhaut wird so gestärkt und pathogene Mikroorganismen werden verdrängt.

Als Arzneimittel unterliegt Mutaflor® heute den gleichen strengen Anforderungen zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit wie jedes andere zugelassene Medikament. Der probiotische Wirkstoff EcN ist nachgewiesenermaßen apathogen, genetisch stabil, durchsetzungsfähig, antagonistisch aktiv gegenüber Fremdkeimen, antientzündlich und immunmodulierend. Seine klinische Wirksamkeit ist anhand von Studien belegt. In einem Graufeld bewegen sich dagegen die im Lebensmittelbereich angebotenen Probiotika, die einerseits als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet und andererseits mit pharmakologischen Wirkungen assoziiert werden. Dies wurde auf dem Symposium nicht nur aus rechtlichen, sondern auch aus gesundheitlichen und medizinischen Gründen kritisch diskutiert.

Der Probiotika-Einsatz in der Therapie muss Stamm-spezifisch erfolgen

Die Mikrobiota-Forschung bringe eine Renaissance für die Probiotika-Therapie, erläuterte Prof. Dr. med. Harald Matthes, Berlin. Jedoch gab er zu bedenken, dass dies nicht dazu führen dürfe, dass alle Probiotika grundsätzlich auch für alle Anwendungsgebiete eingesetzt werden könnten. Vielmehr seien die Stamm-spezifischen Eigenschaften eines jeden einzelnen Probiotikums zu berücksichtigen und in der Therapie zu überprüfen. „Denn Probiotika sind nicht gleich Probiotika!“, betonte Matthes. Das heiße, dass die Eigenschaften eines Bakterienstammes nicht auf nahverwandte Stämme übertragbar seien, ebenso wenig wie ihre therapeutische Wirksamkeit, so Matthes. Leider würden viele systematische Reviews und Metaanalysen die Klasse der Probiotika aber immer noch als Ganzes bewerten und ließen dabei die Stamm-spezifischen Eigenschaften einzelner Probiotika-Wirkstoffe außer Acht, sagte er.

Ein ähnliches Vorgehen findet sich auch in deutschen Therapieleitlinien wieder, z.B. in der S3-Leitlinie für gastrointestinale Infektionen. Auch hier wird für Probiotika ein Klasseneffekt vorausgesetzt, trotz einzelner unterschiedlicher Wirkstoffe und damit auch therapeutischer Effekte. Dies führe in der klinischen Bewertung zwangsläufig zu falschen Schlüssen, bemängelte Matthes. Bei der Anwendung eines Probiotikums sei nicht nur auf dessen Stamm-spezifische Eigenschaften, sondern ebenfalls auf die Dosierung und damit auf den Wirkstoffgehalt zu achten. Matthes wies in diesem Zusammenhang auf Nahrungsergänzungsmittel hin, die zwar probiotische Bakterien enthielten, aber häufig in nicht ausreichender Menge.

Die Wirksamkeit von Probiotika muss in Studien belegt sein

Mutaflor®-Kapseln enthalten mehr als 10^9 lebende EcN-Keime. Die Wirksamkeit und Anwendungssicherheit wurde in kontrollierten klinischen Studien und bei definierten Indikationen nachgewiesen, z.B. bei chronischer Obstipation und Colitis ulcerosa in

der Remissionsphase.³⁻⁷ Weitere Anwendungsgebiete, zu denen Studienergebnisse vorliegen, sind u.a. Morbus Crohn, Reizdarm-Syndrom, Divertikulose und verschiedene Colitis-Formen.

EcN bei Colitis ulcerosa

„Im Falle der Behandlung chronischer entzündlicher Darmerkrankungen mit EcN gibt es klare klinische Empfehlungen“, sagte Prof. Dr. med. Wolfgang Kruis, Köln. So hat sich Mutaflor® in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa in drei randomisierten Doppelblindstudien als äquivalent wirksam zum Standardtherapeutikum Mesalazin erwiesen.³⁻⁵ „Diese Ergebnisse führten dazu, dass die Anwendung von EcN Eingang in europäische und nationale Therapieleitlinien zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa gefunden hat“, so Kruis.

EcN bei Infektionen mit *Clostridium difficile*

„Kombinationstherapien mit Antibiotika gehören zu den Hauptrisikofaktoren, die eine Fehlentwicklung der intestinalen Mikrobiota begünstigen und damit die Ausbreitung des Infektionserregers *C. difficile* im Darm erleichtern können“, sagte Matthes. Die Behandlung der Infektion und der damit assoziierten Diarrhöen (*Clostridium difficile* assoziierte Diarrhö – CDAD) besteht häufig in einer erneuten Antibiotikagabe. Dies führe zwangsläufig zu einer weiteren Schädigung der intestinalen Mikrobiota, was die hohe Rückfallrate bei CDAD erkläre, so Matthes. Zum Einsatz von EcN bei Patienten mit pseudomembranöser Colitis und CDAD liegen positive Ergebnisse an einem kleineren Patientenkollektiv vor.⁸ Aktuelle Ergebnisse einer größer angelegten Pilotstudie, die Matthes vorstellte, zeigen, dass die Einnahme von EcN-Suspension bei Patienten mit CDAD zu einem 75%igen klinischen Ansprechen führte. Darauf aufbauend ist nun eine multizentrische Studie zur Therapie der CDAD mittels EcN (NiDiff Phase II Studie) geplant, Beginn sei das erste Quartal 2018, so Matthes.

Der zunehmenden Antibiotikaresistenz entgegenwirken

Einen weiteren Problembereich, der aufgrund des hohen Antibiotika-Einsatzes entstanden ist, sprach Prof. Dr. med. Ingo B. Autenrieth, Tübingen, an, nämlich die zunehmende Verbreitung von Antibiotika-resistenten Erregern. Mittels „Next Generation Sequencing“ (NGS) sei es erstmals gelungen, die Gesamtheit der Antibiotika-Resistenzgene, das Resistom der intestinalen Mikrobiota nachzuweisen, erläuterte Autenrieth und stellte dazu eine Studie (ASARI-Trial) vor, die den Einfluss von Antibiotika auf das Resistom untersuchte.⁹ Hierbei führte eine Ciprofloxacin-Behandlung zu einer deutlichen Reduktion der bakteriellen Diversität. Bei der Gabe

von Ciprofloxacin sei eine unerwartete Selektion des Resistoms beobachtet worden, so Autenrieth. Auch Schmalspektrum-Antibiotika wie Ciprofloxacin würden offenbar breit auf die Mikrobiota wirken. „Wenn eine Infektion mit einem Antibiotikum behandelt wird, sollte man auf jeden Fall eine zweite Therapiephase anschließen, um die Resilienz der Mikrobiota anschließend wieder herzustellen“, sagte Autenrieth.

Metabolisches Syndrom, Lebererkrankungen und Mikrobiota

Prof. Dr. med. Ali Canbay, Magdeburg, beleuchtete in seinem Vortrag die zentrale Rolle der Leber für metabolische Erkrankungen und stellte Daten vor, die auf eine wechselseitige Einflussnahme der intestinalen Mikrobiota auf Lebererkrankungen einerseits und metabolisch kranker Adipositas andererseits hinweisen.

Im engen Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom steht dabei die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD). Ihr Erkrankungsspektrum reicht von der einfachen Steatosis hepatis über die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) bis hin zur Fettleberzirrhose. Die NAFLD gehört heute zur häufigsten Lebererkrankung in der westlichen Welt. Etwa 26% der Weltbevölkerung leiden darunter. Für Deutschland liegen Schätzungen vor, wonach die Prävalenz der progressiven Form der NAFLD, die sog. NASH, massiv zunehmen wird. Im Hinblick auf das metabolische Syndrom gilt die NAFLD als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen aber auch chronischer Nephropathien und extrahepatischer Karzinome, erläuterte Canbay.

Des Weiteren verwies er auf aktuelle Studienergebnisse zu den Interaktionen zwischen der intestinalen Mikrobiota und der Leber. Demnach könnten bei Vorliegen einer intestinalen Dysbiose (reduzierte Mikrobiom-Diversität) bakterielle Schadstoffe aus dem Darm translozieren und direkt die Leber erreichen, um dort schließlich zirrhotische Gewebeveränderungen zu induzieren. Dabei könne die veränderte mikrobielle Diversität sowohl Therapie- (z.B. Antibiotika) als auch Krankheits-bedingt (z.B. Sprue, CED) sein.

Nicht nur bei Lebererkrankungen sondern auch bei Adipositas kommt der Darmökologie eine mögliche pathophysiologische Bedeutung zu. Canbay berichtete von Daten, wonach bei adipösen Patienten eine veränderte Zusammensetzung der Mikrobiota gefunden wurde, die sich nach Gewichtsreduktion wieder normalisierte. Interessant in diesem Zusammenhang sei auch die Beobachtung, dass im Vergleich zur Situation bei Gesunden das veränderte Adipositas-assoziierte Mikrobiom aus der täglichen Nahrung deutlich mehr Kalorien für den Organismus gewinnen kann. Dies unterstreiche die Rolle der intestinalen Mikrobiota als ein metabolisch hochaktives Organ. Dass eine therapeutische Intervention dieses Organs durch Probiotika

möglich ist, zeigen erste klinische Daten bei adipösen Patienten mit EcN. So konnte unabhängig von der Gewichtsentwicklung die mikrobielle Diversität im Darm der Patienten verändert und Verbesserungen metabolischer Parameter gefunden werden.

Probiotika und Krebs

Auch mit Krebserkrankungen scheint die Mikrobiota assoziiert zu sein, wie Prof. Dr. med. Nisar Peter Malek, Tübingen, anhand verschiedener Arbeiten erläuterte. Beim Leberkrebs, als der am schnellsten wachsenden Tumorentität weltweit, komme neben den bekannten Auslösern Hepatitis B und C sowie Alkohol nun der zunehmenden Adipositas eine maßgeblich Rolle zu, stellte Malek dar. Welchen Einfluss der Darm auf die Leber habe zeige sich anhand einer alimentären Leberschädigung, z.B. durch Alkohol. Bereits der einmalige, übermäßige Alkoholgenuss bedinge eine Permeabilitätserhöhung der Darmbarriere und den vermehrtem Einstrom belastender mikrobieller Stoffwechselprodukte über das Pfortaderblut in die Leber, erläuterte Malek. Umgekehrt könne aber auch eine akute Leberschädigung, hervorgerufen z.B. durch Cholestase, einen gesunden Darm und seine Mikrobiota direkt beeinflussen. Mikrobiota-Veränderungen zeigten sich ebenso bei Patienten mit Leberzirrhose. Im Tiermodell wurde der Zusammenhang zwischen einer fettreichen Diät, einer daraus folgenden Dysbiose und der resultierenden Förderung von Leberkrebs über verschiedene Signalwege nachgewiesen. Als neue therapeutische Option bei Patienten diskutierte Malek auch den Einsatz von Probiotika, um der Dysbiose entgegenzuwirken und die Darmbarriere wieder aufzubauen.

Probiotischer Schutz für Neugeborene und kleine Kinder

Dr. med. Dirk Manfred Olbertz widmeten sich in seinem Vortrag der Entwicklung und Lenkung der Mikrobiota bei Neugeborenen. Die bakterielle Besiedelung des kindlichen Darms beginnt bei der Geburt (eventuell in geringem Umfang auch schon während der Schwangerschaft) und hängt von der Mikrobiota der Mutter, dem Geburtsmodus (vaginal oder Kaiserschnitt), der Ernährung (Stillen oder Formula) und der eventuell eingesetzten antibiotischen Therapie ab. Natürlicherweise gehören *E. coli*-Bakterien als Wegbereiter einer gesunden Darmmikrobiota zu den ersten Bakterien, die sich nach der Geburt im Darm ansiedeln. EcN kann bei Früh- und Reifgeborenen studienbasiert zur Kolonisationsprophylaxe und Steigerung der Immunkompetenz eingesetzt werden.^{10,11}

Olbertz stellte eine Pilotstudie vor, bei der die dreiwöchige postnatale EcN-Gabe das Risiko von späten Frühgeborenen, innerhalb des ersten Lebensjahres an einer akuten respiratorischen Infektion (ARI) zu erkranken, signifikant gesenkt hat.

Die relative Risiko-Reduktion für eine ARI innerhalb des ersten Lebensmonats betrug 77%. In der zurzeit laufenden Rostocker-*E. coli*-Nissle-Studie (RONi-Studie) wird die Wirksamkeit der EcN-Suspension zur Infektionsprophylaxe bei gesunden Reif- und Frühgeborenen ab der vollendeten 35. Schwangerschaftswoche untersucht. Dabei werden die Häufigkeit und der Schweregrad von typischen Infektionen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre erfasst. Aktuell sind schon mehr als 300 Probanden eingeschlossen, insgesamt sollen 558 Probanden teilnehmen.

Prof. Dr. med. Jobst Henker referierte über die probiotische EcN-Therapie in der Pädiatrie. In eigenen Untersuchungen habe eine gute Wirksamkeit von EcN bei der Behandlung folgender Erkrankungen nachgewiesen werden können:

- akute und protrahierte Diarrhö^{12, 13}
- chronische funktionelle Bauchschmerzen
- Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa¹⁴
- darmassoziierte Halitosis¹⁵

„Es gibt zudem Hinweise, dass bei der idiopathischen, chronischen Obstipation die Gabe von EcN den Normalisierungsprozess der gestörten Defäkation unterstützt“, so Henker.

Literatur

1. Sassone-Corsi M, et al. Microcins mediate competition among Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nature* 2016; 540: 280-283.
2. Wehkamp et al. NF-kappaB- and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. *Infect Immun.* 2004, 72: 5750-5758.
3. Kruis W, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617–1623.
4. Rembacken BJ et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–639.
5. Kruis W et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-858.
6. Möllenbrink M, Bruckschen E. Behandlung der chronischen Obstipation mit physiologischen *Escherichia coli*-Bakterien. *Med Klin* 1994; 89: 587–593.

7. Bruckschen E, Horosiewicz H. Chronische Obstipation, Vergleich von mikrobiologischer Therapie und Lactulose. Münch Med Wochenschr 1994;16:241–245.
8. Goerg KJ et al. A new approach in pseudomembranous colitis: probiotic Escherichia coli Nissle 1917 after intestinal lavage. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20(2): 155–156.
9. Willmann M et al. Antibiotic selection pressure determination through sequence-based metagenomics. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:7335-7345
10. Lodinová-Žádníková R, Sonnenborn U. Effect of preventive administration of a nonpathogenic Escherichia coli strain on the colonization of the intestine with microbial pathogens in newborn infants. Biol Neonate 1997; 71: 224–232.
11. Sonnenborn U, Stobernack HP, Proppert Y. Die Entwicklung der aeroben Darmflora bei Neugeborenen. Fortschr Med 1990;108:420–424.
12. Henker J et al. The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers. Eur J Pediatr 2007; 166(4): 311–318.
13. Henker J et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(6): 494–499.
14. Henker J et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. Z Gastroenterol 2008; 46: 874–875.
15. Henker J et al. Successful treatment of gut-caused halitosis with a suspension of living non-pathogenic Escherichia coli bacteria – a case report. Eur J Pediatr 2001, 160:592-594.