

Pressemitteilung

100 Jahre probiotische Arzneimittel-Therapie

München, den 26. April 2017 – Vor 100 Jahren entdeckte der Arzt Prof. Dr. Alfred Nissle ein *Escherichia coli* Bakterium mit starker antagonistischer Aktivität gegenüber verschiedenen Enterobakterien. Noch im selben Jahr meldete Prof. Nissle das Warenzeichen Mutaflor® beim Reichspatentamt an. Damit war 1917 der Grundstein für die probiotische Therapie gelegt, die nach ihren Anfangserfolgen lange Zeit wenig vorangetrieben und erst in den vergangenen Jahrzehnten umfassend untersucht und weiterentwickelt wurde. Hierbei spielt die 1996 gegründete Alfred-Nissle-Gesellschaft e.V. eine maßgebliche Rolle, die anlässlich des 100-jährigen Jubiläums heute zu einer Pressekonferenz einlud.

„Ohne gesunde Darmflora kein gesunder Organismus“, lautet der Grundsatz der Alfred-Nissle-Gesellschaft e.V., deren Ziele und Aktivitäten ihr Vorsitzender Prof. Dr. med. Jan Wehkamp, Universitätsklinikum Tübingen, als Einführung vorstellte. Dass die medizinische Bedeutung des menschlichen Mikrobioms erst nach und nach erkannt und umfassender untersucht wurde, erläuterte der Gastroenterologe und klinischer Pharmakologe in seinem zweiten Vortrag. Nach neueren Berechnungen soll das Verhältnis mikrobieller Zellen (Bakterien) zu humanen Zellen im Körper etwa bei 1:1 liegen, stellte Prof. Dr. med. Jan Wehkamp dar.

Die meisten dieser Bakterien sind unter normalen Bedingungen harmlos. Sie besiedeln sämtliche körperliche Grenzflächen und werden in ihrer Gesamtheit als Mikrobiom bezeichnet. Die Zusammensetzung dieses Mikrobioms ist dynamisch und von verschiedenen Faktoren abhängig, was in zahlreichen, aktuellen Forschungsprojekten untersucht wird. Auch das Zusammenspiel zwischen bakterieller Besiedelung und der Barrierefunktion der unterschiedlichen Körperoberflächen (Haut, Schleimhäute, Intestinaltrakt etc.) mit ihren speziellen aktiv antibiotischen Substanzen und den daraus resultierenden Regulationsmechanismen wird zunehmend besser verstanden. So ergibt sich eine ganz andere Sichtweise auf verschiedene Erkrankungen, die nun auf einmal als Mikrobiom assoziierte Barriere-Erkrankungen betrachtet werden, folgerte Prof. Dr. med. Jan Wehkamp.¹ Dazu gehören neben entzündlichen Erkrankungen des Intestinaltrakts auch metabolische und neurologische Erkrankungen. „Therapeutisch ergeben sich so eine Reihe neuer Ansatzpunkte die vor 100 Jahren teils populär waren, aber dann für lange Zeit in Vergessenheit geraten sind und nun neu entdeckt werden“, so sein Fazit.

Dr. Rudolf von Büнау, Herdecke, stellvertretender Vorsitzender der Alfred-Nissle-Gesellschaft e.V., zeichnete den spannenden Weg nach, den *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 (EcN) seit seiner Isolierung aus der Stuhlprobe eines Soldaten im Feldlazarett Freiburg vor gut 100 Jahren genommen hat. Sein Entdecker Prof. Dr. Alfred Nissle war auf der Suche nach *E. coli* Stämmen mit antagonistischen Eigenschaften, das heißt, nach Darmbakterien, die in der Lage waren, das Wachstum von Salmonellen und anderen enteropathogenen coliformen Bakterien zu unterdrücken. 1916 – also vor mehr als 100 Jahren – publizierte er dazu einen Artikel in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift unter dem Titel „Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora“. EcN wurde zunächst auf großen Agarplatten kultiviert, in Gelatine kapseln gefüllt und mit Wachs oder Paraffin verschlossen, um als Probiotikum (Handelsname Mutaflor®) an Patienten mit Durchfallerkrankungen verabreicht zu werden.

Heute bildet EcN die Grundlage moderner probiotischer Arzneimittel, deren Wirksamkeit bei definierten Indikationen durch zahlreiche kontrollierte klinische Studien nachgewiesen wurde. Darüber hinaus wird EcN auch erfahrungstherapeutisch breit eingesetzt. Das Bakteriengenom ist komplett sequenziert. Die speziellen Wirkmechanismen wurden und werden umfassend erforscht. Bekannt ist, dass EcN positiv auf die Darmmuskulatur wirkt, die Darmbarriere stabilisiert, die Darmflora unterstützt, das Immunsystem stärkt und Darmentzündungen entgegenwirkt.

Bei Colitis ulcerosa hat sich EcN in der Remissionserhaltung in drei randomisierten Doppelblindstudien als äquivalent wirksam zum Standardtherapeutikum Mesalazin erwiesen.²⁻⁴ Zudem wirkt EcN nachgewiesenermaßen bei chronischer Obstipation.^{5,6} Bei Früh- und Reifgeborenen wird EcN studienbasiert zur Kolonisationsprophylaxe und Steigerung der Immunkompetenz^{7,8} sowie bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern zur evidenzbasierten Therapie von Diarrhöen eingesetzt.^{9,10} Weitere studienbasierte Anwendungsgebiete sind u.a. Morbus Crohn, Reizdarm-Syndrom, Divertikulose und verschiedene Colitis-Formen. Erfahrungstherapeutisch wird EcN aber auch bei extraintestinalen Erkrankungen wie Neurodermitis, reaktiver Arthritis oder rekurreierenden Harnwegsinfekten eingesetzt.

Im letzten Jahr wurde in der renommierten Fachzeitschrift „Nature“ eindrücklich die Vielseitigkeit der Wirkmechanismen dieses speziellen *E. coli* Stamms beschrieben.¹¹ Es konnte erstmals gezeigt werden, dass *E. coli* Stamm Nissle 1917 neben der positiven Wirkung auf das Immunsystem des Menschen selbst eigene „mikrobiomodulierende“ Substanzen unter bestimmten Bedingungen produzieren kann, die stark genug sind, um im lebenden Organismus eine Infektion abzuwehren.

Eine Veröffentlichung in der Zeitschrift „Nature“ – 100 Jahre nach Entdeckung – ist an sich schon eine Sensation und belegt eindrücklich den hohen wissenschaftlichen Stellenwert der frühen Pionierarbeit von Alfred Nissle.

Literatur

1. Wehkamp J, Frick JS, Stange EF. Rolle des Mikrobioms und die gastrointestinale Barrierefunktion – klinische Implikationen. *Gastroenterologie up2date* 2016; 12(4): 289-301
2. 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.
3. Rembacken BJ et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635–639.
4. 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.
5. Möllenbrink M, Bruckschen E. Behandlung der chronischen Obstipation mit physiologischen *Escherichia coli*-Bakterien. *Med Klin* 1994; 89: 587–593.
6. Bruckschen E, Horosiewicz H. Chronische Obstipation, Vergleich von mikrobiologischer Therapie und Lactulose. *Münch Med Wochenschr* 1994;16:241–245.
7. 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.
8. Sonnenborn U, Stobernack HP, Proppert Y. Die Entwicklung der aeroben Darmflora bei Neugeborenen. *Fortschr Med* 1990;108:420–424.
9. 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.
10. 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.
11. Sassone-Corsi M et al. Microcins mediate competition among Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nature* 2016; 540: 280–295.