

# Prä- und Probiotika bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

RÉMY MEIER

**Eine genetische Prädisposition, verschiedene Umweltfaktoren und die intestinale Mikroflora sind an der Entwicklung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) beteiligt. Die Verabreichung von Prä- und Probiotika hat das Ziel, die entzündlichen Veränderungen zu reduzieren oder zu unterdrücken. Die bis heute bekannten Daten mit Prä- und Probiotika zeigten durchaus positive Effekte bei den CED.**

Die Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist noch nicht im Detail bekannt. Eine genetische Prädisposition, verschiedene zum Teil bekannte und unbekannte Umweltfaktoren sowie die intestinale Mikroflora sind involviert. In Tiermodellen und bei Menschen konnte in den letzten Jahren die Bedeutung der intestinalen Mikroflora bei der Entstehung der CED gezeigt werden.

Mäusen, denen das funktionelle IL2- oder IL10-Gen fehlt, entwickeln eine Kolitis- oder eine Crohn-ähnliche Entzündung, wenn sie unter normalen Bedingungen aufgezogen werden. Die Tiere bleiben aber gesund, wenn die Aufzucht unter sterilen Bedingungen erfolgt (1, 2). Bei Patienten mit einer akuten Colitis ulcerosa wurde eine verminderte Zahl an Lactobazillen in Biopsien und bei Patienten mit einem aktiven M. Crohn eine verminderte Ausscheidung von Bifidobakterien im Stuhl im Vergleich zu Patienten in Remission gefunden. Während eines akuten Schubs findet man auch vermehrt an die Mukosa anhaftende und in die Mukosa translozierte Bakterien (vor allem pathogene Anaerobier [Bacteroides] und Aerobier [Enterobakterien]) (3).

Ein gestörtes Gleichgewicht der bakteriellen intestinalen Mikroflora zusammen mit einer genetischen Prädisposition scheint entscheidend in der Entwicklung der CED zu sein. Die Krankheit wird manifest, wenn aus noch nicht bekannten Gründen ein Ungleichgewicht zwischen der luminalen Flora, dem Darmepithel und der kontrollierten Immunantwort in der Darmwand besteht. Es gibt einige Hinweise, dass ein Verlust der immunologischen Toleranz auf die intestinale Mikroflora von wesentlicher Bedeutung ist. Die Persistenz von Antigenen in der intestinalen Mukosa führt zu einer Aktivierung von spezifischen T-Lymphozyten und Makrophagen, welche über die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (IL1, IL6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) die entzündlichen Veränderungen initiieren. Kommt es gleichzeitig zu einer verminderten Inaktivierung beziehungsweise Elimination der in der intestinalen Mukosa vorhandenen aktivierten T-Lymphozyten, dann kann die Entzündung persistieren.

Entscheidend mitbeteiligt ist der intrazelluläre Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B (4). Dieser Faktor kann zum Beispiel durch TNF- $\alpha$  und bakterielle Lipopolysaccharide stimuliert werden. Dadurch wird eine Reihe von proinflammatorischen Zytokinen gebildet, welche dann über verschiedene Mechanismen zu den bekannten entzündlichen Veränderungen bei der Colitis ulcerosa und dem M. Crohn führen. Ob sich eine Colitis ulcerosa oder ein M. Crohn entwickelt, wird wahrscheinlich durch die unterschiedliche genetische Konstitution bestimmt.

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass Prä- und Probiotika in der Lage sind, auf verschiedenen Wegen die CED zu beeinflussen. Mehrere Studien – an Tiermodellen mit induzierten Kolitis- oder Crohn-ähnlichen Veränderungen sowie beim Menschen – konnten dies bestätigen.

## Präbiotika

Präbiotika sind vor allem komplexe Kohlenhydrate (Inulin, Galacto- oder Fructooligosaccharide), die im Dünndarm nicht verdaut werden und unverändert in den Dickdarm gelangen. Im Dickdarm stimulieren sie das Wachstum und die metabolische Aktivität von nützlichen Bakterien wie Laktobazillen und Bifidobakterien (5, 6). Präbiotika liefern erstens die notwendigen Nährsubstrate für diese Bakterien und werden zweitens von intestinalen Bakterien fermentiert. Dies führt zu einem Absinken des intestinalen pH und zu einer Hemmung des Wachstums von schädlichen Bakterien wie Bacteroides, diversen E. coli und Clostridien. Durch die Fermentation entstehen die wichtigen kurzkettigen Fettsäuren (Butyrat, Acetat, Propionat). Butyrat ist der wesentliche Energielieferant für die Darmmukosazell-

## Prä- und Probiotika bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

len, stimuliert das Epithelwachstum und die Differenzierung und hat eine direkte antientzündliche Aktivität (7). Butyrat hemmt die Aktivierung des intrazellulären Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B, hemmt die Produktion der proinflammatorischen Zytokine (IL12, TNF- $\alpha$ ) und stimuliert das antiinflammatorische Zytokin IL10. Bei der Colitis ulcerosa und bei der Pouchitis konnte eine gestörte Butyratoxidation nachgewiesen werden (8–10). Die Stimulation von apathogenen sowie die Hemmung von pathogenen Keimen und die antientzündliche Aktivität von Butyrat sind die wesentlichen Mechanismen, welche bei den CED aktiv sind (11).

In mehreren Tiermodellen mit experimentell induzierten Entzündungen konnten mit Präbiotika positive Effekte gefunden werden (12, 13). Zur Colitis ulcerosa wurden zwei Studien publiziert, entweder mit einer rektalen oder mit einer oralen Verabreichung von Butyrat, welches im Dickdarm freigesetzt wurde. In der ersten Untersuchung bei refraktärer distaler Colitis ulcerosa wurde eine Kombination von Butyrat/5-ASA (5-Aminosalicylsäure, Mesalazin) mit 5-ASA allein verglichen. Die Kombination war wirksamer als 5-ASA allein mit einer klinischen, endoskopischen und histologischen Verbesserung. Die Stuhlfrequenz wurde signifikant reduziert. 6 von 24 Patienten mit der Kombination kamen in Remission, verglichen mit 1 von 27 Patienten in der 5-ASA-Gruppe (14). Ein Vergleich zwischen oral verabreichtem Butyrat und Mesalazin gegenüber Mesalazin allein ergab ebenfalls eine trendweise Verbesserung mit der Kombination. Der Unterschied war aber bei dieser kleinen Studie mit nur 25 Patienten nicht signifikant (15). Die grösste Studie mit 105 Patienten verglich die Rezidivrate bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa in Remission. Die Verabreichung von Flohsamen (*Plantago ovata*) wurde mit einer Standardtherapie Mesalazin verglichen. *Plantago ovata* wirkt als eine langsam fermentierbare Faser, welche im Dickdarm die Butyratkonzentration erhöht. Die Remissionsraten betragen in der *Plantago ovata*-Gruppe 40 Prozent, in der Mesalazin-Gruppe 35 Prozent und mit der Kombination 30 Prozent (16).

### Probiotika

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die nach ihrer Einnahme gesundheitsfördernde Effekte ausüben, die über das Mass der grundgegebenen ernährungsphysiologischen Effekte hinausgehen. Um als Probiotikum zu gelten, müssen verschiedene Anforderungen erfüllt werden. Sie müssen natürliche, apathogene Komponenten der intestinalen Flora sein, die Passage des Magen-Darm-Traktes bis in den Dickdarm darf keine Veränderungen erfahren, und sie müssen eine hohe Haftfähigkeit an das Dickdarmepithel aufweisen. Die verwendeten Probiotika sind Bifidobakterien, Laktobazillen, *E. coli* Nissle, *Saccharomyces boulardii* sowie VSL-3. VSL-3 ist ein Gemisch aus vier Stämmen Laktobazillen, drei Stämmen Bifidobakterien und dem Stamm *Streptococcus thermophilus*. Mit Probiotika konnten verschiedene positive Effekte gezeigt werden. Sie wirken antientzündlich durch die Stimulierung der Phagozytose-Aktivität, der IgA-Bildung (17, 18), der Senkung des intestinalen pH, der Reduktion der Anheftung pathogener Bakterien an die Mukosa und der Sekretion von Substanzen, die eine antibiotische Wirkung haben.

In mehreren Tiermodellen mit induzierter Kolitis wurde gezeigt, dass mit *Lactobacillus reuteri* und *plantarum* die Entzündung verhindert oder verbessert werden konnte (19). Im IL10-Knockout-Mäusemodell, das eine Crohn-ähnliche Entzündung entwickelt, wurden während der Aufzucht unter normalen Bedingungen ein verminderter Gehalt von Laktobazillen sowie vermehrt translozierte Bakterien in der Mukosa nachgewiesen. Wurden diese Tiere zusätzlich mit *Lactobacillus plantarum* aufgezogen, blieben sie gesund (20). Das Gleiche wurde bei einer Behandlung mit dem Probiotikagemisch VSL-3 gefunden. Bei diesen Tieren konnte eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) gezeigt werden (21). Mehrere neuere Untersuchungen fanden, dass es nicht notwendig ist, lebende Probiotika zu verabreichen. Die Gabe bakterieller DNA aus dem VSL-3-Gemisch war in gleicher Weise wirksam (22–24).

Probiotika wurden in mehreren Studien beim Menschen untersucht. In drei kontrollierten Studien mit Colitis-ulcerosa-Patienten wurde *E. coli* Nissle mit Mesalazin verglichen. Die eine Studie zeigte, dass die Therapie mit *E. coli* Nissle die gleichen Remissionsraten erreicht wie Mesalazin (25). In allen Studien waren die Rezidivraten gegenüber der Standardtherapie mit Mesalazin gleich (25–27). In einer weiteren unkontrollierten Pilotstudie mit VSL-3 fand man ebenfalls eine Verminderung der Aktivität bei einer leichten bis mittelschweren Colitis ulcerosa (28).

Das Probiotikum *Saccharomyces boulardii* zeigte beim akuten M. Crohn bei Kindern in einer plazebokontrollierten Studie eine Verbesserung der Krankheitsaktivität (29). Bei Erwachsenen mit M. Crohn wurde *Saccharomyces boulardii* und Mesalazin als Kombination im Vergleich zu Mesalazin untersucht. Während sechs Monaten war die Rezidivrate mit 7 Prozent gegenüber 38 Prozent signifikant reduziert (30). Ein Vergleich zur postoperativen Rezidivprophylaxe bei M.-Crohn-Patienten war die Gabe von VSL-3 mit Mesalazine ebenfalls vergleichbar (31). Eine kürzlich erschienene Studie fand aber, dass nicht alle Probiotika wirksam sind. Beim Morbus Crohn war die postoperative Rezidivrate mit *Lactobacillus rhamnosus* und Plazebo gleich hoch (32).

Nach einer totalen Kolektomie mit einem ileo-analen Pouch aufgrund einer therapierefraktären Colitis ulcerosa entwickelt sich oft eine schwierig zu therapierende Entzündung (Pouchitis). Die klinische Wirkung von Probiotika wurde in drei Studien bei der Pouchitis kürzlich gezeigt. Die Gabe von VSL-3 gegenüber Plazebo reduzierte die Rezidivrate signifikant (33, 34). Ebenfalls konnte nach einer Operation das Auftreten der Pouchitis mit VSL-3 deutlich reduziert werden (VSL-3 10% vs. Plazebo 40% [35]). Es konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten mit der VSL-3-Therapie das antiinflammatorische Zytokin IL10 signifikant anstieg und die proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL1 und INF- $\gamma$  signifikant abfielen (36).

# Prä- und Probiotika bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

## Ausblick

Der Einsatz von Prä- und Probiotika bei den CED ist attraktiv aufgrund des physiologischen Ansatzes, der niedrigen Kosten und der geringen Nebenwirkungen. Zukünftig sind aber weitere grössere kontrollierte Studien notwendig, um diesen Einsatz zu sichern. Erfolg versprechend ist das Probiotikagemisch VSL-3. Einen weiteren interessanten Weg könnte die Gentechnologie öffnen. Vor kurzem konnten Steidler und Mitarbeiter zeigen, dass transgene *Lactococcus-lactis*-Bakterien so verändert werden können, dass sie die Fähigkeit erlangen, IL10 zu produzieren. Die gastrale Verabreichung dieser Bakterien zeigte im IL10-Knockout-Mäusemodell ebenfalls eine Verbesserung der Colitis (37).

**PD Dr. Rémy Meier, Leiter Abt.  
Gastroenterologie/Hepatologie und  
Ernährung  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital Liestal  
4410 Liestal  
Tel. 061-925 2187  
Fax 061-925 2804  
E-Mail: remy.meier@ksli.ch**

## Literatur:

- Sadlack B, Merz H, Schorle H, et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993; 75: 253-261.
- Kuhn R, Lohler J, Rennick D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-274.
- Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54.
- Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor  $\kappa$ B in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 477-484.
- Gibson GR, Beatty ER, Wang X, et al. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology*, 1995; 108: 975-982.
- Kleessen B, Hartmann L, Blaut M. Oligofructose and long-chain inulin: influence on the gut microbial ecology of rats associated with a human faecal flora. *Br J Nutr* 2001; 86: 291-300.
- Bocker U, Nebe T, Herweck F, et al. Butyrate modulates intestinal epithelial cell-mediated neutrophil migration. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 53-60.
- Chapman MAS, Grahn MF, Boyle MA, et al. Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Gut* 1994; 35: 73-76.
- Simpson EJ, Chapman MAS, Dawson J, et al. In vivo measurement of colonic butyrate metabolism in patients with quiescent ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46: 73-77.
- Pitcher MCL, Beatty ER, Cummings JH. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to fecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46: 64-72.
- Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF $\kappa$ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 397-403.
- Fukuda M, Kanauchi O, Araki Y, et al. Prebiotic treatment of experimental colitis with germinated barley foodstuff: a comparison with probiotic or antibiotic treatment. *Int J Mol Med* 2002; 9: 65-70.
- Videla S, Vilaseca J, Antolin M, et al. Dietary inulin improves distal colitis induced by dextran sodium sulfate in the rat. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1486-1493.
- Vernia P, Villotti G, Anness V, et al. Combined topical butyrate/5-ASA therapy is more effective than 5-ASA alone in refractory distal ulcerative colitis. A double-blind placebo-controlled study. *Gut* 1999; 45 (Suppl V): A23.
- Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G, et al. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 976-981.
- Fernández Bañares F, Hinojosa J, Gomollón F, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* (dietary fibre) as compared to mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427-433.
- Schiffirin EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM, Donnet-Hughes A. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1995; 78 (3): 491-497.
- Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignot O, Aeschlimann JM. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1994; 10: 55-64.
- Schultz M, Rath HC. The possible role of probiotic therapy in inflammatory bowel disease. In: Tannock GW, ed. *Probiotics and Prebiotics: Where are We Going?* Wyomondham, UK: Caister Academic Press, 2002: 175-237.
- Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, et al. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999; 116: 1107-1114.
- Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121: 580-591.
- Madsen K, Kijon H, Yeung H, et al. DNA from probiotic bacteria exerts antiinflammatory actions on intestinal epithelial cells by inhibition of NF- $\kappa$ B. *Gastroenterology* 2002; 122: A64.
- Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, et al. Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1428-1441.
- Rachmilewitz D, Karmeli F, Lee J, et al. Immunostimulatory DNA sequences decrease the enhanced colonic TNF $\alpha$  and IL-1 $\beta$  generation in IBD (abstract). *Gastroenterology* 2002; 122: A148.
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9179): 635-639.
- Kruis W, Schutz E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(5): 853-858.
- Kruis W, Fric P, Stolte M. Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with *Escherichia coli* Nissle 1917 and with standard mesalazine. *Gastroenterology* 2001; 120: A680.
- Fedorak RN, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: A377.
- Plein K, Hotz J. Therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea - a pilot study. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 129-134.
- Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653-658.
- Rizzello F, Gionchetti P. Prophylactics of postoperative recurrence of Crohn's disease: Combination of antibiotic and probiotic versus mesalazine. *Gut* 2000; 47 (Suppl. III): A12.
- Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51: 405-409.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309.
- Mimura T, Rizzello F, Schreiber S, et al. Once daily high dose probiotic therapy maintains remission and improved quality of life in patients with recurrent or refractory pouchitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial (abstract) *Gastroenterology* 2002; 122: A81.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-1209.
- Ulisse S, Gionchetti P, D'Alo S, et al. Expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinase in pouchitis: effects of probiotic treatment. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2691-2699.
- Steidler L, Hans W, Schotte L, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000; 289: 1352-1355.