

Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Welchen Stellenwert haben Nutrazeutika?

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn (CD: Crohn's disease) und Colitis ulcerosa (UC: ulcerative colitis) zielt das Interesse nicht nur auf die konventionelle medikamentöse Behandlung mit ihrem teilweise hohen Nebenwirkungsrisiko und beträchtlichen Krankheitskosten ab. Zahlreiche Studien untersuchen laufend, inwieweit die Inflammation durch eine gezielte Ernährung beeinflusst werden kann. Gegenstand der Forschung sind vor allem Nutrazeutika unter der Vorstellung, dass solche Substanzen einen Nutzen für die Prävention, die Remission und die Beeinflussung des aktiven Krankheitsgeschehens bringen könnten.

Dr. med. Ralph Hausmann

Nutrazeutika oder «nutraceuticals» ist ein Begriff, der aus den englischen Worten «nutrition» (Ernährung) und «pharmaceutical» (Pharmazeutika) zusammengesetzt ist. Nutrazeutika werden definiert als Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelbestandteile, die sich grob in drei Klassen einteilen lassen:

- Substanzen mit bekannten Wirkungen auf den Organismus wie Vitamine, Mineralstoffe, Amino- und Fettsäuren
- Zubereitungen aus Pflanzen beziehungsweise spezifischen pflanzlichen Inhaltsstoffen als Extrakte, Pulver oder Konzentrate (Phytopharmaka) sowie
- Nahrungsergänzungsmittel wie beispielsweise Lebensmittel mit speziellen Bakterienkulturen (Probiotika) beziehungsweise mit besonderen Ballaststoffen, die Wachstum und Vermehrung nützlicher Darmbakterien fördern können (Präbiotika).

In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit (1) haben die Autoren Studien der letzten Jahrzehnte zum Einsatz der wichtigsten Nutrazeutika bei CED-Patienten bewertet. Einbezogen wurden Untersuchungen mit Probiotika, Präbiotika, Phytopharmaka, Lipiden und fettlöslichen Vitaminen sowie Peptiden und Aminosäuren.

Probiotika und Präbiotika

Viele Versuche wurden und werden unternommen, die intestinale Mikroflora mit Probiotika zu modifizieren. Ihr Nutzen

wird vor allem daraus hergeleitet, dass die in Probiotika befindlichen Bakterien den Dickdarm kolonisieren und das Wachstum pathogener Spezies hemmen. Zudem interagieren Probiotika mit epithelialen und Immunzellen in der intestinalen Mukosa und sollen somit in der Lage sein, die Barrierefunktion des Darms gegen Pathogene zu stärken und die Immunantwort zu modulieren. Das Gleiche gilt für Präbiotika wie Lactulose beispielsweise, die das Wachstum und den Stoffwechsel protektiver Darmbakterien fördern. Denn es wird angenommen, dass die chronische intestinale Inflammation mit der Bakterienflora zusammenhängt, wobei Störungen der normalerweise fein abgestimmten Balance zwischen dem Darm des menschlichen Wirts und seinen Mikroben den Prozess der Inflammation unterhalten.

Randomisierte und kontrollierte Studien mit Pro- und Präbiotika mit einer Dauer von bis zu 12 Monaten weisen widersprüchliche Resultate auf. So bekamen zwar in einer Studie nur 6,25 Prozent der Patienten mit CD, die eine Präparation von *Saccharomyces boulardii* erhielten, einen Rückfall gegenüber 37,5 Prozent in der Kontrollgruppe; allerdings konnte dieser Nutzen in einer grösseren Studie nicht bestätigt werden.

Die grössten Studien an Patienten mit UC bewerteten den Einsatz von VSL#3, einem oralen, hoch konzentrierten Multispezies-Probiotikum. In einer Studie konnte damit bei 42,9 Prozent der Patienten eine Remission gegenüber 15,7 Prozent unter Placebo erreicht werden. In einer anderen Studie verbesserte VSL#3 zwar die rektalen Blutungen und schien die Rückfallrate zu verringern; aufgrund der hohen Ansprechrates unter Placebo und der kurzen Studiendauer erreichten die Ergebnisse jedoch keine statistische Signifikanz. Zur Remissionserhaltung bei Patienten mit UC erwies sich der Einsatz von Bifidobakterien in einer Langzeitstudie als erfolgreich: Unter dem Probiotikum wurde eine Remissionsrate von 73 Prozent gegenüber 10 Prozent in der Placebogruppe erreicht. Der probiotische *E.-coli*-Stamm Nissle 1917 zeigte bei einer grossen Kohorte Colitis-ulcerosa-Patienten im Vergleich mit dem antientzündlich wirkenden Goldstandard Mesazalin (5-Aminosalicylsäure) eine ähnlich gute Wirksamkeit beim Remissionserhalt.

In einem älteren Review (2) mit randomisierten, kontrollierten Studien – davon drei, die Mesazalin und Probiotika zum Remissionserhalt bei UC-Patienten verglichen – liess sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen Mesazalin und Probiotika nachweisen: Ein Rückfall trat bei 40,1 Prozent in der Probiotikagruppe gegenüber 34,1 Prozent in der Vergleichsgruppe auf. In einer weiteren Übersichtsarbeit von 2014 (3) mit mehr als 40 randomisierten Studien zu Probiotika, Präbiotika und Synbiotika (Kombination aus Pro- und Präbiotika) bei CED kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Einsatz von Probiotika bei CD zwar eine gewisse Wirksamkeit zeigt, aufgrund unzureichender Studiendaten jedoch noch nicht allgemein empfohlen werden kann. Es gebe jedoch Belege dafür, dass Probiotika, Prä- und Synbiotika Induktion und Erhalt einer Remission bei UC unterstützen, so die Autoren in ihren Schlussfolgerungen.

Phytopharmaka

Polyphenole und Antioxidanzien enthaltende pflanzliche Arzneimittel haben das Potenzial, freie Radikale abzufangen, eine antiinflammatorische Antwort zu induzieren und die homöostatische Regulation der Darmbakterien aufrechtzuerhalten sowie die intestinale Regulation der T-Zellen zu aktivieren.

Als ein vielversprechendes Phenol gilt der in Kurkuma (Gelbwurz) enthaltene Farbstoff Curcumin wegen seiner Fähigkeit, die Immunantwort zu modulieren. In Studien konnte Curcumin bei CED-Patienten eine Remission induzieren. Bei UC war die Rückfallrate im Vergleich zu Placebo geringer. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass Curcumin neben der oralen Verabreichung auch als Klistier effektiv war. Unerwünschte Nebenwirkungen traten in den Studien nicht auf.

Ein weiteres weitverbreitetes pflanzliches Therapeutikum bei CED ist Aloe vera, obwohl grössere Studien zum Nachweis seiner Wirksamkeit bis heute fehlen. So zeigte die Gabe eines Aloe-vera-Trinkgels in einer Studie keinen signifikanten Effekt auf endoskopische und histologische Parameter.

Zu den Polyphenolen zählen auch die Flavonoide, die vor allem in vielen Gemüsearten und Früchten enthalten sind. Doch auch für diese Substanzen mit ihren postulierten antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Eigenschaften ist die Evidenz als CED-Therapeutika limitiert. Zu den Flavonoiden gehören auch Farbstoffe (Anthocyanine), die antioxidative Eigenschaften besitzen. In einer offenen Pilotstudie wurden UC-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung mit einer anthocyaninreichen Blaubeerenpräparation behandelt. Nach sechs Wochen waren die endoskopisch und histologisch bewertete Krankheitsaktivität sowie die fäkalen Calprotectinspiegel signifikant vermindert. Wei-



terhin konnten bei den Patienten, die auf das Blaubeerenpräparat ansprachen, in Kolonbiopsien eine Verringerung der proinflammatorischen Zytokine IFN- γ und TFN- α sowie erhöhte Spiegel des immunregulatorischen Zytokins IL-10 beobachtet werden.

Andere Untersuchungen wurden mit Weihrauch (*Boswellia serrata*) vorgenommen, einer traditionellen Heilpflanze, deren positiver Einfluss auf den Erhalt der epithelialen Darmbarriere ebenso bekannt ist wie seine mildernden Effekte auf oxidative sowie entzündungsbedingte Schädigungen. In einer gross angelegten Studie mit CD-Patienten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied gegenüber Placebo bei der Remissionserhaltung nachgewiesen werden – im Gegensatz zu älteren Studienergebnissen.

Auch dem immergrünen Mastixstrauch (*Pistacia lentiscus*) wird eine Wirkung als immunmodulatorische Substanz auf die peripheren mononuklearen Zellen durch Hemmung von TFN- α und Stimulation der Aktivität des «macrophage migration inhibitory factors» (MIF) nachgesagt. Diese Effekte konnten bei CD-Patienten auch nachgewiesen werden. Ein klinischer Nutzen wurde in einer Studie mit CD-Patienten beobachtet, bei denen unter der Gabe von *Pistacia lentiscus* nach vierwöchiger Behandlung eine signifikante Reduktion im Crohn's Disease Activity Index (CDAI) festgestellt wurde.

Einen Nutzen zeigte auch der Mischextrakt HMPL-004 aus dem Akanthusgewächs *Andrographis paniculata*, dem ebenfalls antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben werden. In zwei randomisierten achtwöchigen Studien liess sich eine 30-prozentige Verringerung der rektalen Blutungen bei aktiver UC beobachten. Diese Remissionsraten erreichten jedoch gegenüber Placebo und Mesazalin keine statistische Signifikanz.

Fettsäuren und Fischöl

Auch bestimmte Lipide sind in der Lage, die Immunantwort und das intestinale Immunsystem zu modulieren. Dabei gehören mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA: polyunsaturated fatty acids) zu den am häufigsten untersuchten Lipiden. Zu den interessantesten zählen die in Ölen fettreicher Kaltwasserfische vorkommenden Omega-3-Fettsäuren (n-3 PUFA) Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), die für ihre antiinflammatorischen Eigenschaften bekannt sind. Dies wird dadurch untermauert, dass in Ländern mit zunehmendem Konsum der vielfach in Speisen enthaltenen, möglicherweise entzündungsfördernden n-6 PUFA Arachidonsäure (AA) und einem abnehmendem Konsum von EPA und DHA die CED-Inzidenz zunimmt.

Eine prospektive Studie fand eine inverse Assoziation zwischen der langfristigen Einnahme von langkettigen n-3 PUFA

und dem UC-Risiko, was den protektiven Effekt zu bestätigen scheint. Eine andere Studie gab zudem Hinweise darauf, dass die Erhöhung des n-3-PUFA- und eine Verminderung des n-6-PUFA-Anteils in der Ernährung bei CED-Patienten zum Remissionserhalt beitragen. In einer achtmonatigen kontrollierten Studie sank bei 56 Prozent der Patienten mit UC unter Fischölsupplementation der mittlere Krankheitsaktivitätsindex (disease activity index, DAI). In der Placebogruppe waren es nur 4 Prozent. Trotz dieser vielversprechenden Resultate zeigte eine gross angelegte randomisierte Multizenterstudie keinen Nutzen von Omega-3-Fettsäuren zur Rückfallprävention bei CD. In diesem Zusammenhang müssen die positiven Daten wegen der kleinen Patientenzahlen und der schlechten Studienqualität mit Vorsicht betrachtet werden. Deshalb kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die vorhandenen Daten zur Effektivität von Fischöl bei CED derzeit nicht für eine Therapieempfehlung ausreichen.

Fettlösliche Vitamine

Für das fettlösliche Vitamin D wurde ein signifikanter Zusammenhang mit CED gefunden. Dem Vitamin scheint eine Bedeutung bei der Förderung der Gewebebarrierebildung durch die Expression von Zelladhäsionsproteinen, bei der Stabilisierung der sogenannten Tight Junctions sowie bei verminderter Produktion proinflammatorischer Zytokine zuzukommen. Interventionelle Studien zeigten hinsichtlich der Krankheitsaktivität bei CD eine Verbesserung im CDAI sowie niedrigere Rückfallraten. Auch bei UC-Patienten wurde durch die Supplementierung von Vitamin D ein Nutzen durch eine Reduktion der CRP-Spiegel (C-reaktiven Proteins) beobachtet. Es existiert jedoch bislang kein Protokoll zur optimalen Vitamin-D-Supplementierung für CED-Patienten.

Peptide und Aminosäuren

Peptide und Aminosäuren beeinflussen das intestinale Immunsystem und verringern Entzündungsprozesse, oxidativen Stress und die Apoptose im Darm. Bioaktive Peptide können aus Proteinquellen wie Milch, Eier, Fisch, Fleisch, Algen oder Soja gewonnen werden. Vor allem die aus Milch hergestellten Peptide werden zur klinischen CED-Therapie eingesetzt; dazu gehören Substanzen auf Caseinbasis zur enteralen Ernährung, deren immunmodulierende Wirkung teilweise aus der Anwesenheit antiinflammatorischer Zytokine hergeleitet wird. Auch bovines Kolostrum enthält zahlreiche Nährstoffe, Antikörper, antimikrobielle Peptide und Wachstumsfaktoren, deren Nutzen bei UC in einer Studie bei Patienten nachgewiesen werden konnte, die Kolostrum als Klistier erhielten.

Im Gegensatz zu vielversprechenden tierexperimentellen Untersuchungen zum Nutzen von Aminosäuren wie Trypto-

Take Home Messages

- ✓ Nutrazeutika sind Produkte aus Pflanzen und Nahrungsmitteln mit dem Potenzial, bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Linderung der Beschwerden beziehungsweise eine Remission aufrechtzuerhalten.
- ✓ Nicht zuletzt wegen ihres guten Sicherheitsprofils und der im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Therapie geringen Kosten sind sie Gegenstand zahlreicher Wirksamkeits- und Vergleichsstudien.
- ✓ Wie Analysen der Daten kontrollierter Studien zeigen, fallen die evidenzbasierten Ergebnisse zu den einzelnen Nutrazeutika zum Teil sehr widersprüchlich aus. Hinzu kommt, dass viele Studien nur kleine Fallzahlen aufweisen und methodisch teilweise zweifelhaft sind. Oft fehlen auch Angaben zum optimalen Einsatz der Nutrazeutika bei CED.
- ✓ Medizinische Fachgesellschaften empfehlen daher nur wenige ausgewählte Prä- und Probiotika zum Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa. Dies gilt jedoch nicht für Morbus Crohn.

phan, Glutamin und Zystein bei CED liess sich dieser Effekt klinisch bislang nur unzureichend zeigen. Studien zeigten enttäuschende Resultate mit oralem Glutamin bei CD und widersprüchliche Daten für eine Therapie mit Arginin.

Empfehlungen der Ernährungsfachgesellschaften

Gemäss der S3-Leitlinie (4) der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES) und weiteren Fachgesellschaften wird die Verwendung von Fischöl beziehungsweise fischöhlhaltigen Supplementen zum Remissionserhalt bei CED nicht empfohlen (starker Konsens), da diese Supplemente in grossen Studie mit erwachsenen UC- beziehungsweise MC-Patienten den Remissionserhalt nicht eindeutig verbesserten. Bei Kindern kann ein Nutzen durch Fischöl dagegen nicht ausgeschlossen werden. Ein ebenfalls starker Konsens wurde dahingehend erzielt, dass ausgewählte Prä- und Probiotika bei Colitis ulcerosa, aber nicht bei Morbus Crohn zur Remissionserhaltung erwo-gen werden können. Dazu gehören fermentierter Flohsamen, E. Coli Nissle 1917, VSL#3, Lactobacillus Johnsonii und Lactobacillus GG. Diese Präparate erzielten bei Patienten mit UC im Vergleich zur Standardtherapie ähnliche oder bessere Remissionsraten. Erfolg versprechende Ergebnisse mit diesen Probiotika wurden auch nach einer Kolektomie bei UC und einer Pouchitis publiziert. **X**

Literatur:

1. Larussa T et al.: Potential role of nutraceutical compounds in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (14): 2483–2492.
2. Naidoo K et al.: Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Dec 7; (12).
3. Ghouri YA et al.: Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 473–487.
4. Bischoff FC et al.: Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 4) – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. *Aktuell Ernährungsmed* 2014; 39: e72–e98.