Probiotika bei Allergien

Sind sie nützlich zur Prävention und Behandlung?

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die über unterschiedliche Mechanismen für die Gesundheit vorteilhafte Effekte entfalten. Unter anderem gehört dazu auch die Induktion immunologischer Toleranz. Die Resultate von Studien zur Wirksamkeit von Probiotika zur Allergieprävention und -behandlung sind teils vielversprechend, teils widersprüchlich. In diesem Artikel wird der aktuelle Stand des Wissens zusammengefasst.

Von Caroline Roduit und Remo Frei

Bereits 1989 beobachtete David Strachan, dass das vermehrte Auftreten von Heuschnupfen und Neurodermitis mit dem Aufkommen des Lebens in Kleinfamilien assoziiert ist (1). Er formulierte aufgrund dieser Beobachtung die sogenannte Hygienehypothese, wonach der Kontakt mit vergleichsweise weniger Familienmitgliedern als in früheren Zeiten bei den Kindern zu einer verminderten Infektionsrate, aber auch zu einem erhöhten Risiko führt, an Allergien zu erkranken. Später wurde die Hygienehypothese auf weitere Bereiche, wie sanitäre Standards, Antibiotikagebrauch, städtischen versus bäuerlichen Lebensstil, Ernährung und die Zusammensetzung des Mikrobioms ausgeweitet (2–7).

Mikrobiom und Immunsystem

Das Mikrobiom ist definiert als Summe aller Mikroben sowie ihrer genetischen Informationen und Interaktionen in einer bestimmten ökologischen Nische des Organismus. Die Zusammensetzung und Diversität des Mikrobioms variiert zwischen Körperregionen und Individuen, aber auch im Lauf des Lebens. Man schätzt, dass etwa 1000 unterschiedliche Mikrobenarten und -stämme mit insgesamt mehr als einigen hundert Trillionen Bakterien im menschlichen Gastrointestinaltrakt leben.

Der Aufbau eines stabilen Mikrobioms in den ersten Lebensjahren ist für eine normale Entwicklung des Immunsystems absolut notwendig (8). Menschen und ihr Mikrobiom haben sich über Millionen von Jahren gemeinsam entwickelt und bilden eine symbiontische Partnerschaft. Die Menschen stellen den Mikroben Präbiotika in Form von Ballaststoffen aus Gemüsen oder Früchten zur Verfügung, die von Bakterien in kurzkettige Fettsäuren, Postbiotika genannt (Acetat, Propionat und Butyrat), umgewandelt werden. Kurzkettige Fettsäuren sind die Hauptenergiequellen des Darmmikrobioms, induzieren aber auch eine regulatorische Immunantwort des Wirtes, welche nicht nur die immunologische Toleranz gegenüber dem Mikrobiom ermöglicht, sondern auch gegenüber Allergenen (7, 9).

Die Kolonisierung des Darms beginnt bei der Geburt, eventuell sogar bereits intrauterin. Über die Muttermilch wird eine grosse Vielfalt an Darmbakterien, wie Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus gasseri, Lactococcus lactis, Leuconostoc mesenteroides sowie Bifidobakterien bereitgestellt, welche die Entwicklung des Darms beeinflussen (10). Faktoren, welche die Entwicklung des Mikrobioms beeinflussen, sind frühkindlicher Antibiotikagebrauch, Kaiserschnitt versus vaginale Geburt, frühkindliche Ernährung, die häusliche Biodiversität (z.B. Haustiere) sowie Infektionen und Umweltfaktoren, wie beispielsweise das Leben auf dem Bauernhof oder die Anzahl der Geschwister. Eine verspätete oder veränderte Entwicklung des Mikrobioms ist mit einem erhöhten Risiko für Allergien und Asthma im späteren Leben assoziiert (8).

Die Balance zwischen immunologischer Toleranz und Abwehr wird wesentlich durch die Interaktion des Immunsytems mit dem Mikrobiom beeinflusst.

Die Schlüsselaufgabe des Immunsystems ist die Unterscheidung zwischen dem Mikrobiom, das toleriert werden muss, und Pathogenen, gegen die eine schützende Immunantwort induziert werden sollte. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, besteht das Immunsystem der Schleimhäute aus einem komplexen, ausbalancierten Netzwerk aus Zellen und Molekülen. Die Balance zwischen immunologischer Toleranz einerseits und immunologischer Abwehr andererseits, die sich als Entzündungsreaktion manifestieren kann, wird wesentlich durch die Interaktion des Immunsytems mit dem Mikro-

biom beeinflusst. Wird diese Balance gestört, steigt das Risiko für Allergien. So konnte man in Studien zeigen, dass eine frühkindliche Antibiotikagabe zu einem erhöhten Risiko für allergische Erkrankungen führt (11).
Immunologische Toleranz wird durch Anergie der Lymphozyten (d.h. das völlige Fehlen einer Antwort) oder durch Induktion regulatorischer B- oder T-Lymphozyten vermittelt. Toleranzentwicklung und die Induktion regulatorischer Zellen sind auch die entscheidenden immunologischen Mechanismen, über die bestimmte Umweltfaktoren oder die richtige Zusammensetzung des Mikrobioms das Auftreten von Allergien verhindern. Regulatorische T-Lymphozyten, die den Transkriptionsfaktor FOXP3 (forkhead box protein P3) und IL-10 oder TGF-beta (transforming growth factor-beta) sezernieren, spielen dabei eine Schlüsselrolle.

Nicht alle Probiotikastämme sind gleich effizient.

Pro-, Prä-, Syn- und Postbiotika

Die Idee, ein geschädigtes Mikrobiom wiederherstellen oder seine Entwicklung in die richtigen Bahnen lenken zu können, führte zur Entwicklung des Probiotikakonzepts. Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die einen vorteilhaften Effekt auf die Gesundheit haben. Sie vermitteln diesen Effekt über verschiedene Mechanismen. So verhindern sie beispielsweise die Anlagerung und das Wachstum von Pathogenen im Darm oder auf der Haut, sie beeinflussen die Integrität der epithelialen Barrieren durch Regulierung der Schleimproduktion, und sie beeinflussen die Immunantwort durch die Induktion immunologischer Toleranz.
Parallel dazu wurden auch Präbiotika identifiziert. Präbiotika sind fermentierbare Stoffe, welche die Zusammensetzung und die metabolische Aktivität der Darmflora in einer positiven Weise beeinflussen. Typische Präbiotika sind Ballaststoffe, die von Menschen nicht verdaut, aber von seiner Darmflora als kurzkettige Fettsäuren metabolisiert werden können.
Die Kombination aus Probiotika und Präbiotika wird Synbiotika genannt. Die freigesetzten Metaboliten der Darmbakterien werden Postbiotika genannt (3, 12).
Im Folgenden geht es um die Rolle der Probiotika für die Allergieprävention und -therapie.

Bei einem hohen familiären Allergierisiko spricht manches dafür, dass Probiotika allergischen Ekzemen vorbeugen können.

Probiotika als Allergieprävention

In-vitro-Studien und Tierversuche dokumentieren protektive Effekte bestimmter Probiotikastämme. Sie zeigen aber auch, dass nicht alle Stämme gleich effizient sind. Zum Beispiel ergab ein Überblick über 13 randomisierte, plazebokontrollierte Studien, dass gewisse Probiotikastämme, aber nicht alle, einen nützlichen präventiven Effekt bezüglich des Auftretens von Allergien haben (3, 7, 13).
Atopische Dermatitis (Neurodermitis): Die Präventionswirkung von Probiotika gegen atopische Dermatitis im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit wurde in mehreren Studien untersucht (14). In den meisten Studien erfolgte eine kombinierte perinatale Applikation der Probiotika (Probiotikagebrauch in der Schwangerschaft plus Probiotika für den Säugling). Die Autoren von Metaanalysen kamen zu dem Schluss, dass Probiotika zur Primärprävention der atopischen Dermatitis nützlich sind (15). Obwohl mehr Evidenz für eine kombinierte perinatale Intervention spricht, ist bis heute unklar, ob Probiotika tatsächlich bereits in der Schwangerschaft genommen werden sollten und wie lange man sie postnatal geben soll.
Andere allergische Erkrankungen: Der Nutzen von Probiotika zur Prävention anderer allergischer Erkrankungen ist gering (16–18). Die vorliegende Evidenz spricht nicht für eine Probiotikagabe als Prävention von Lebensmittelallergien oder respiratorischen allergischen Erkrankungen.
Fazit: Bei einem hohen familiären Allergierisiko spricht manches dafür, dass Probiotika für die Schwangere, Stillende und den Säugling allergischen Ekzemen vorbeugen können. Es gibt aber keine ausreichenden Daten, um bestimmte Probiotikastämme zu bestimmten Zeitpunkten zu empfehlen. Darum konnten für die Gabe von Probiotika als Allergieprävention bis jetzt keine klaren Richtlinien formuliert werden.
Die World Allergy Organisation (WAO) ist bis jetzt die einzige Organisation, die Probiotika in der Schwangerschaft und während des Stillens zur Primärprävention der Neurodermitis empfiehlt, falls ein erhöhtes Allergierisiko besteht (positive Familiengeschichte).

Probiotika in der Allergietherapie

Atopische Dermatitis: Die Forschung zur Wirksamkeit von Probiotika bei atopischer Dermatitis begann bereits vor rund 20 Jahren. Zunächst zeigte sich ein Nutzen für die Gabe von Lactobacillus rhamnosus GG und Bifidobacterium lactis bei Neurodermitis im Säuglingsalter (19). Die Ergebnisse einer 2014 publizierten Metaanalyse legen nahe, dass Probiotika insbesondere bei Kindern und Erwachsenen mit einem mittelschweren bis schweren Ekzem wirksam sein könnten (20). In dieser Studie zeigte sich auch, dass die Kombination verschiedener Bakterienspezies beziehungsweise Lactobacilli der alleinigen Gabe von Bifidobakterien überlegen war.
Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von Studien mit Säuglingen ergab ähnliche Resultate (21). Bei Säuglingen mit Neurodermitis, insbesondere bei denjenigen mit mittelschwerem bis schwerem Ekzem, erwiesen sich vor allem Probiotikapräparate mit Lactobacillus gemäss SCORAD (scoring atopic dermatitis score) als wirksam.
Allerdings ist das Design der Probiotikastudien zur Allergietherapie sehr heterogen, weil zahlreiche unterschiedliche Probiotikastämme in einem breiten Dosisspektrum eingesetzt wurden. Darum empfehlen die meisten Experten bis heute offiziell keine Probiotika zur Neurodermitistherapie.
Nahrungsmittellallergie: In einer 2008 publizierten Studie war bei Kindern mit Kuhmilchallergie nach der 12-monatigen Gabe einer Probiotikakombination (Lactobacillus casei und Bifidobacterium lactis) keine beschleunigte Toleranzentwicklung nachweisbar (22).
In einer neuen Studie mit 220 Kindern mit Kuhmilchallergie fand sich hingegen am Ende des Studienzeitraums nach 3 Jahren eine verminderte Inzidenz anderer allergischer Erkrankungen bei denjenigen, die Lactobacillus rhamnosus GG erhalten hatten (23). Darüber hinaus zeigte sich nach 12, 24 und 36 Monaten in der Probioti-

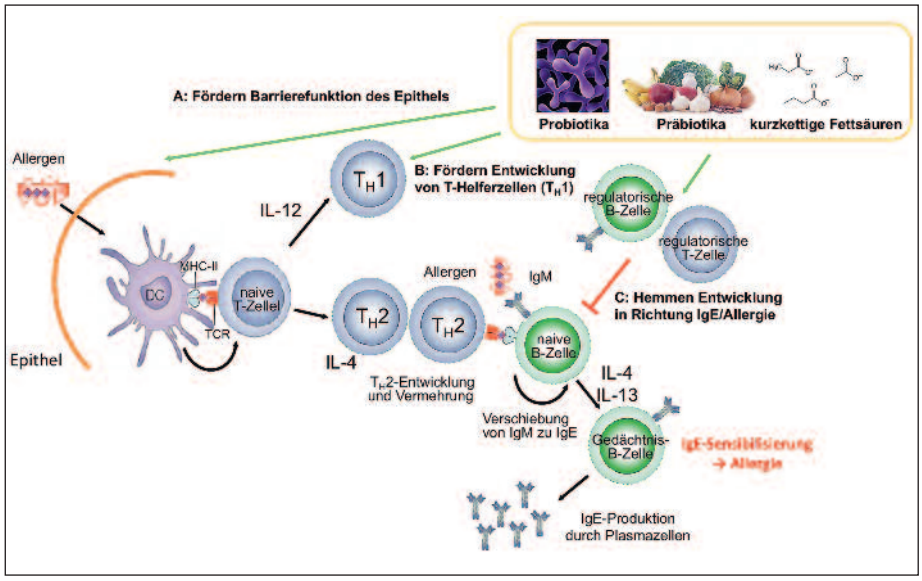

Abbildung: Schematischer Überblick über die Effekte von Probiotika, Präbiotika und kurzkettigen Fettsäuren auf das Immunsystem während der allergischen Sensibilisierung. Allergene werden über Epithelien mit beeinträchtigter Barrierefunktion aufgenommen und von dendritischen Zellen (DC) erkannt. Dies induziert die Differenzierung und Expansion von T-Helfer-Zellen Typ 2 (TH2), welche in allergenspezifischen B-Zellen den Antikörperisotypenswitch zu IgE auslösen. A: Probiotika fördern die Barrierefunktion das Epitheliums, sodass weniger Allergene aufgenommen werden können. B: Probiotika ermöglichen die Differenzierung und Expansion von T-Helfer-Zellen Typ 1 (TH1), welche keine IgE-Bildung und somit keine allergische Reaktion nach sich ziehen, und inhibieren dadurch die TH2-Antwort.
C: Probiotika, wie auch Präbiotika und kurzkettige Fettsäuren, induzieren die Bildung von regulatorischen B- und T-Zellen, welche die Typ-2-Immunantwort (Allergie) inhibieren können. MHC-II: Histokompatibiltitätskomplex II; TCR: T-Zell-Rezeptor.

kagruppe eine im Vergleich mit der Kontrollgruppe steigende Anzahl von Kindern, die eine Toleranz gegenüber Kuhmilch entwickelten. Die Autoren einer kürzlich publizierten Metaanalyse zur Probiotikatherapie bei Nahrungsmittelallergien konnten letztlich nur Studien bei Kuhmilchallergie einschliessen, weil es bis heute keine ausreichend guten Probiotikastudien mit Kindern gibt, die unter anderen Lebensmittelallergien leiden (24). Diese Metaanalyse bestätigte den Nutzen von Lactobacillus rhamnosus GG in Bezug auf die Toleranzentwicklung bei Säuglingen mit vermuteter Kuhmilchallergie.
Interessanterweise verbessert die zusätzliche Gabe von Probiotika (Lactobacillus rhamnosus) die Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie (OIT) bei Erdnussallergie im Vergleich zu Studien mit alleiniger Erdnuss-OIT (25). Allerdings ist keine strikte Evaluation des tatsächlichen Probiotikanutzens möglich, weil es bei dieser Studie keine Probiotikakontrollgruppe gab (Erdnuss-OIT ohne Probiotika).
Allergische Rhinitis und Asthma: In einer Metaanalyse mit 23 Studien zeigte sich in 17 von ihnen ein klinischer Nutzen von Probiotika für Patienten mit allergischer Rhinitis, hauptsächlich in Bezug auf die Lebensqualität (26). In einigen Studien wurden Probiotika bei Asthmapatienten getestet. In einer Metaanalyse mit 4 klinischen Studien zeigte sich kein Nutzen im Sinne einer Asthmatherapie (27).
Fazit: Angesichts der zurzeit noch nicht ausreichenden Evidenz wäre es verfrüht, Probiotika als Allergietherapie zu empfehlen. Allerdings scheint die Kombination von Probiotika als Adjuvans einer OIT bei Nahrungsmittelallergien vielversprechend zu sein. Das Gleiche gilt für die Gabe von Lactobacillus rhamnosus GG, die möglicherweise eine Toleranzentwicklung beschleunigen kann.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse von Interventions- und Präventionsstudien mit Probiotika bei Allergien des Menschen sind widersprüchlich und inkonsistent. Meist wurde nur der Einfluss auf die Schwere von Ekzemen und Nahrungsmittelallergien untersucht. Wenige Studien waren dem Einfluss auf andere Allergien gewidmet.
Eine Ursache der inkonsistenten Resultate ist die Abhängigkeit der Probiotikawirkung von einer Vielzahl von Faktoren. Um die Vergleichbarkeit der Studien zu fördern, sollte der gleiche probiotische Stamm und/oder das passende Präbiotikum verwendet werden. Auch das Studiendesign, die Anzahl der Probanden und deren Charakteristika, wie beispielsweise Alter, Ernährung, Lifestyle und die Region, in der sie leben, sollten vergleichbar sein.
Die erwähnten Studien sind zwar vielversprechend, es braucht aber zusätzliche Untersuchungen, in denen das Darm- oder Lungenmikrobiom im Detail analysiert wird, um die wirksamsten Mikroben zu identifizieren und diese in klinischen Studien zu testen. Überdies genügt es nicht, ausschliesslich auf die Probiotikaentwicklung zu fokussieren. Faktoren wie das passende Präbiotikum, Umweltbedingungen, das Alter des Patienten und so weiter müssen genau auf das jeweilige Probiotikum abgestimmt sein, um eine bestmögliche Wirkung zu erzielen. Zusätzlich braucht es auch Studien, welche die Langzeitwirkungen von Probiotikagaben untersuchen. Bis heute wurde kaum untersucht, wie lange sich Probiotika im Darm ansiedeln, und nur wenig ist bekannt über ihre Langzeiteffekte (13).
Die bereits erwähnte World Allergy Organisation empfiehlt Probiotika zwar, weist aber auch darauf hin, dass die Empfehlung für den Gebrauch von Probiotika auf sehr wenigen qualitativ hochwertigen Daten beruht. So kann bis heute keine Auskunft darüber gegeben werden, welcher Stamm am wirksamsten ist und wie hoch die beste Dosierung sein soll. Auch weiss man nicht, wie lange eine optimale Behandlung dauern sollte. Nach Ansicht der WAO sollte man es den Familien aber ermöglichen, Probiotika zu verwenden, weil es unwahrscheinlich ist, dass diese, auch im Langzeitgebrauch, unerwünschte Nebenwirkungen haben könnten. Man sollte sich jedoch darüber im Klaren sein, dass die Wirksamkeit sehr begrenzt sein dürfte (13).

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Caroline Roduit
Oberärztin Allergologie
Ostschweizer Kinderspital
Claudiusstrasse 6
9006 St. Gallen
E-Mail:
caroline.roduit@kispisg.ch

Dr. Caroline Roduit ist ebenfalls tätig am Universitätskinderspital Zürich, Eleonorenstiftung, sowie am Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos.
Dr. Remo Frei arbeitet am Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos, sowie am Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Universität Zürich und Davos.

Interessenlage: Die Autoren erklären, dass sie im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenkonflikte haben.

Bildnachweis Abbildung:
Probiotika (© Can Stock Photo Inc./Zonda), Präbiotika (© Can Stock Photo Inc./Pixelbliss)

Literatur:
1. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989; 299: 1259–1260.
2. Roduit C et al.: Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2011; 127(1): 179–185.
3. Frei R et al.: Microbiota and dietary interactions: an update to the hygiene hypothesis? Allergy 2012; 67(4): 451–461.
4. Frei R et al.: Expression of genes related to anti-inflammatory pathways are modified among farmers' children. PLoS One 2014; 9(3): e91097.
5. Roduit C et al.: Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(4): 1056–1064.
6. Frei R et al.: Exposure to nonmicrobial N-glycolylneuraminic acid protects farmers' children against airway inflammation and colitis. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(1): 382–390.
7. Ciaccio CE: Modulating the microbiome: The future of allergy therapeutics? Ann Allergy Asthma Immunol 2018; pii: S1081-1206(18)31526-6, epub ahead of print.
8. Sokolowska M et al.: Microbiome and asthma. Asthma Res Pract 2018; 4:1.
9. Roduit C et al.: High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. Allergy 2018; epub ahead of print.
10. Parigi SM et al.: Breast milk and solid food shaping intestinal immunity. Front Immunol 2015; 6: 415.
11. Mitre E et al.: Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. JAMA Pediatr 2018; 172(6): e180315.
12. Frei R et al.: Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. Curr Opin Gastroenterol 2015; 31(2): 153–158.
13. West CE et al.: Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. Allergol Int 2017; 66(4): 529–538.
14. West CE et al.: Probiotics for treatment and primary prevention of allergic diseases and asthma: looking back and moving forward. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12(6): 625–639.
15. Cuello-Garcia CA et al.: Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2015; 136(4): 952–961.
16. Azad MB et al.: Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013; 347: f6471.
17. Muraro A et al.: EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014; 69(5): 590–601.
18. Zuccotti G et al.: Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. Allergy 2015; 70(11): 1356–1371.
19. Isolauri E et al.: Probiotics in the management of atopic eczema. Clin Exp Allergy 2000; 30(11): 1604–1610.
20. Kim SO et al.: Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 113(2): 217–226.
21. Zhao M et al.: Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis. Int J Dermatol 2018; 57(6): 635–641.
22. Hol J et al.: The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(6): 1448–1454.
23. Berni Canani R et al.: Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(6): 1906–1913.
24. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR: Probiotics as treatment for food allergies among pediatric patients: a meta-analysis. World Allergy Organ J 2018; 11(1): 25.
25. Tang ML et al.: Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2015; 135(3): 737–744.
26. Zajac AE et al.: A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol 2015; 5(6): 524–532.
27. Vliagoftis H et al.: Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101(6): 570–579.