

Probiotika bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Prof. Dr. med. Volker GROSS

Med. Klinik II Klinikum St. Marien, Amberg

Das pathophysiologische Konzept einer gestörten Antwort des angeborenen unspezifischen Immunsystems gegenüber Bakterien und Umweltprodukten wurde in der jüngsten Vergangenheit durch zahlreiche Arbeiten untermauert. Die Modulation der intestinalen Bakterienflora stellt daher einen potentiellen Ansatzpunkt zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen dar. Probiotika sind lebende, nicht pathogene Mikroorganismen (Bakterien oder Hefen), die unschädlich sind und eine positive Wirkung im Darm entfalten. Zur Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden im wesentlichen drei Probiotikapräparationen getestet: 1. E. coli Nissle 1917, 2. Lactobacillus GG, 3. VSL#3.

E. coli Nissle 1917

E. coli Nissle 1917 ist ein nicht pathogener E. coli-Stamm. Neben einigen anekdotischen Untersuchungen existieren zwei große kontrollierte klinische Studien, in denen E. coli Nissle 1917 zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa eingesetzt wurde (1,2).

In einer englischen multizentrischen randomisierten doppel-blinden Studie wurden 120 Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa randomisiert mit Mesalazin (3 x 800 mg pro Tag) oder E. coli Nissle 1917 (2 Kapseln à $2,5 \times 10^{10}$ Bakterien pro Tag) behandelt (1). Die Patienten erhielten initial über eine Woche eine Standardtherapie zusammen mit Gentamycin. Nach Remissionseintritt wurden die Patienten nur noch mit Mesalazin oder E. coli Nissle 1917 für maximal 12 Monate weiterbehandelt. Initial erreichten 75 % der Patienten der Mesalazin-Gruppe und 68 % der Patienten der E. coli-Gruppe eine Remission. Die mittlere Zeitdauer bis zur Remission war in beiden Gruppen vergleichbar. Innerhalb der Ein-Jahres-Frist kam es bei 73 % der Patienten der Mesalazin-Gruppe und bei 67 % der Patienten der E. coli Nissle-Gruppe zu einem Rezidiv der Colitis ulcerosa. Die mittlere Remissionsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar: 206 Tage in der Mesalazin-Gruppe versus 221 Tage in der E. coli Nissle-Gruppe.

In einer zweiten multizentrischen, doppel-blinden, doppel-dummy Studie erhielten 327 Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission entweder E. coli Nissle 1917 200 mg/Tag (n = 162) oder Mesalazin 3 x 500 mg/Tag (n = 165) (2). Die Studie lief über 12 Monate. Hauptstudienziel war die Verhinderung von Erkrankungsrezidiven. In der per Protokoll behandelten Gruppe erlitten 36,4 % der Patienten der E. coli Nissle-Gruppe und 33,3 % der Patienten der Mesalazin-Gruppe ein Erkrankungsrezidiv. Die Ergebnisse in der Intention-to-treat-Analyse waren ähnlich: 45,1 % Erkrankungsrezidive in der E. coli Nissle-Gruppe und 37,0 % Erkrankungsrezidive in der Mesalazin-Gruppe. Beide Behandlungsformen waren sicher und gut verträglich.

Die beiden Studien weisen auf eine Wirksamkeit von E. coli Nissle 1917 zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa hin. Berücksichtigt man die große Zahl von Studien zur Remissionserhaltung mit Mesalazin, stellen jedoch die Aminosalicylate nach wie vor die Medikamente der ersten Wahl zur Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa dar. Dies spiegelt sich auch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wider. Dort wird festgehalten, dass bei gesicherter Diagnose einer Colitis ulcerosa eine remissionserhaltende Therapie erfolgen sollte und dass die Mittel der

ersten Wahl Aminosalicylate darstellen. Bei Unverträglichkeit von Aminosalicylaten oder bei Vorliegen anderer Gründe kann der apathogene *Escherichia coli*-Stamm Nissle 1917 eingesetzt werden.

Lactobacillus GG

Lactobacillus GG wurde zur Remissionserhaltung des Morbus Crohn nach kurativer Resektion eingesetzt. Eine randomisierte doppel-blinde Studie (3) konnte jedoch keinen remissionserhaltenden Effekt des Probiotikums im Vergleich zu Placebo nachweisen.

In einer holländischen Studie zeigte Lactobacillus GG jedoch positive Effekte bezüglich der Entstehung einer Pouchitis bei Patienten mit Colitis ulcerosa nach Kolektomie und Ileum-Pouch-analer-Anastomose (4). Die täglich Einnahme von Lactobacillus GG reduzierte die kumulative Pouchitis-Rate nach drei Jahren deutlich (7 % versus 29 %, $p = 0,011$).

VSL#3

Eine weitere Form der probiotischen Therapie ist die Gabe des bakteriellen Mischpräparates VSL# 3. VSL#3 enthält 300 Billionen Bakterien/Gramm (4 Lactobacillus-Stämme: *acidophilus*, *delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *casei*, *plantarum*; 3 Bifidobakterien-Stämme: *breve*, *longum*, *infantinis*; einen Stamm *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*). VSL#3 wurde im wesentlichen bei Patienten mit Pouchitis nach Kolektomie und Ileum-Pouch analer Anastomose getestet. Es existiert jedoch auch eine kleine Fallserien zur Behandlung der aktiven Colitis ulcerosa mit VSL#3.

Eine italienische Gruppe behandelte im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie Patienten mit chronischer Pouchitis mit VSL#3 (5). In die Studie wurden 40 Patienten eingeschlossen, deren Pouchitis klinisch und endoskopisch aktuell in Remission war. Die Patienten wurden über 9 Monate behandelt. Innerhalb dieses Zeitraums entwickelten 3 Patienten der VSL#3-Gruppe (15 %) ein Rezidiv, jedoch alle 20 Patienten (100 %) der Placebo-Gruppe ($p < 0,01$). Die Stuhlkonzentration der oral gegebenen Bakterien nahm in der Verumgruppe deutlich zu.

In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob durch VSL#3 auch die Entstehung einer akuten Pouchitis im 1. Jahr nach Ileum-Pouch analer Anastomose verhindert werden kann (6). 40 konsekutive Patienten mit Colitis ulcerosa erhielten nach Ileum-Pouch-analer-Anastomose entweder VSL#3 ($n = 20$) oder Placebo ($n = 20$) über ein Jahr. 2 von 20 der mit VSL#3 behandelten Patienten und 8 von 20 der mit Placebo behandelten Patienten (10 % versus 40 %, $p < 0,005$) entwickelten eine akute Pouchitis. Durch VSL#3 wurde somit die Entstehung einer akuten Pouchitis wirksam verhindert; darüber hinaus verbesserte sich die Lebensqualität der mit VSL#3 behandelten Patienten.

In einer weiteren Studie wurde die Wirksamkeit von VSL#3 zur Remissionserhaltung bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Pouchitis untersucht (7). Die Patienten wurden initial 4 Wochen mit Metronidazol und Ciprofloxacin behandelt, um eine Remission zu induzieren. Danach erhielten sie randomisiert entweder VSL#3 6 g/Tag oder Placebo über ein Jahr oder bis zum Rezidiv. In der VSL#3-Gruppe waren nach einem Jahr noch 17 von 20 Patienten (85 %) in Remission, in der Placebo-Gruppe nur einer von 16 Patienten (6 %) ($p = 0,001$). Parallel dazu hatten die Patienten der VSL#3-Gruppe während der Studie eine hohe Lebensqualität, während sich die Lebensqualität in der Placebo-Gruppe verschlechterte.

Eine multinationale Gruppe behandelte im Rahmen einer offenen Pilotstudie Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa, die auf Standard-Mesalzin nicht angesprochen hatten, für 6 Wochen mit VSL#3 (8). 32 von 34 Patienten beendeten die Therapie, 53 % erreichten eine Remission, 24 % sprachen auf die Behandlung an. Nur 9 % der Patienten zeigten keine

Besserung und 9 % verschlechterten sich. Die Pilotstudie weist darauf hin, dass Patienten mit leichter bis mäßig aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Mesalazin-Therapie nicht ansprechen, möglicherweise erfolgreich mit VSL#3 behandelt werden können. Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zur Bestätigung des therapeutischen Effektes von VSL#3 bei der akuten Colitis ulcerosa erscheint daher wünschenswert.

Zusammenfassung:

Eine Reihe von Arbeiten legen nahe, dass verschiedene Probiotika bei der Colitis ulcerosa und der Pouchitis einen günstigen Effekt besitzen. In der Mehrzahl der Fälle stehen großen konfirmatorische Phase-III-Studien allerdings noch aus. Für den Morbus Crohn existieren bisher keine überzeugenden Daten zum Nutzen einer probiotischen Therapie.

Literatur:

- 1) Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR: Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639
- 2) Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J: Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2005; 53: 1617-1623
- 3) Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luci C: 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
- 4) Gosselink MP, Schouten WR, Van Lieshout LMC, Hop WCJ, Laman JD, Ruseler-Van Embden JGH: Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus GG*. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 876-884
- 5) Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M: Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309
- 6) Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M: Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 98: 1202-1209
- 7) Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholis RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA: Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-114
- 8) Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, De Simone C, Sartor RB: VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539-1546