



Therapieziel:

Therapie der Barriestörung

– gibt es da schon was?

Priv.-Doz. Dr. med. Jan Wehkamp
Prof. Dr. Eduard Friedrich Stange

Wie die Leser des Bauchredners als CED-Patienten nur zu gut wissen, sind die Entwicklungszeiträume im Bereich der Medikamentenentwicklung sehr lang. Grundsätzlich ist das normal und auch in anderen Bereichen dauert es, bis aktuelle Innovationen in Produkte umgesetzt werden. So geht auch beispielsweise in der Autoindustrie dem Verkauf in einem Serienmodell ein langer Zeitraum – von der Idee – zur Testung – bis zur kostendeckenden Produktion voraus.

Bis vor einigen Jahren ist man davon ausgegangen, dass entzündliche Darm-erkrankungen aufgrund einer Fehlsteuerung der Entzündungsreaktion entstehen. Mittlerweile ist deutlich geworden,

dass es sich bei entzündlichen Darm-erkrankungen nicht um sogenannte Auto-immunerkrankungen handelt, sondern die Entzündung als Folge einer defekten Immunbarriere entsteht. Dadurch, dass „normale“ Bakterien aus dem Darm in die Schleimhaut eindringen können, werden verschiedene Entzündungszellen aktiviert und lösen so die chronische Reaktion und Krankheit im Darm aus. Die meisten vorhandenen Therapiekonzepte bemühen sich, diese Entzündungsreaktion zur unterdrücken. Auch nach den neuesten Erkenntnissen, die entzündliche Darm-erkrankungen als einen Barriere-defekt verstehen, ist dieser Ansatz selbstverständlich nicht falsch und natürlich gän-

gige Praxis, weil es noch nicht viel anderes und besseres gibt. Nach wie vor macht es Sinn, die Entzündung zur unterdrücken. Wünschenswert wäre es jedoch, die Entzündung von vornherein zu verhindern, indem man die Barriere so stärkt, so dass Bakterien im Darmlumen bleiben und es gar nicht erst zur Entzündung kommt.

Auch die Strategien, die Entzündungszellen zu blockieren, sind trotz vielfältiger Entwicklungen nach wie vor begrenzt. Wir haben zwar einige Medikamente, die wir im Alltag einsetzen, die Zahl ist jedoch relativ überschaubar. Viele Ansätze zur Unterdrückung verschiedener Botenstoffe (Mediatoren) des spezifischen Immunsystems sind gescheitert. Die meisten durchgeführten Medikamenten-Studien waren bei entzündlichen Darmerkrankungen erfolglos. Bis-

her gibt es keinen gesichert wirksamen Nachfolger für die TNF-Antikörper auf dem Markt.

Therapie der Barriere

Probiotika

Berechtigt ist natürlich die Frage, ob wir schon neue Ansätze haben, d.h., ob es schon Möglichkeiten gibt, die Krankheit „kausal“ (d.h. die Ursache (lat. causa) und nicht „nur“ die Auswirkungen (Symptome)) zu behandeln und die Barriere des Darmes gegenüber Bakterien zu stärken. Die Antwort kann eindeutig mit „Ja“ beantwortet werden, auch wenn die vorhandenen Möglichkeiten auch hier begrenzt und weit entfernt davon sind, zufriedenstel-



INFO

Bis vor einigen Jahren ist man davon ausgegangen, dass CED aufgrund einer Fehlsteuerung der Entzündungsreaktion entstehen. Mittlerweile ist deutlich, dass die Entzündung Folge einer defekten Immunbarriere ist. Die meisten vorhandenen Therapiekonzepte bemühen sich, die Entzündung zur unterdrücken. Doch die Strategien, Entzündungszellen zu blockieren, sind trotz vielfältiger Entwicklungen nach wie vor begrenzt. Aber es gibt auch schon Möglichkeiten, die Krankheit „kausal“ zu behandeln, die Barriere des Darmes gegenüber Bakterien zu stärken: In der Remissionserhaltungstherapie ist davon auszugehen, dass dies ein wichtiges Standbein moderner Therapieoptionen werden wird und teilweise heute schon ist. In der Akutbehandlung wird weiter die Unterdrückung der Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle spielen.

lend zu sein. In den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie bzw. den Algorithmen (Behandlungsvorgaben für bestimmte Ausprägungen der Erkrankungen) der Leitlinienbehandlung ist die Behandlung mit probiotischen Bakterien mittlerweile fester Bestandteil. *E. coli*-Nissle 1917 (Mutaflor) wird in der Remissionserhaltung bei Mesalazin-Unverträglichkeit empfohlen. Dieses Arzneimittel führt zu einer Stärkung der Barrierefunktion, indem es die körpereigene Antibiotika, der Defensine, im Dickdarm anregt. Andere probiotische Bakterien-Präparate scheinen den gleichen Effekt auf die Barrierefunktion zu haben, hier steht jedoch die klinische Prüfung aus und die dokumentierten Erfahrungen sind begrenzt.

Bei Morbus Crohn scheinen probiotische Bakterien weniger zu wirken; wir gehen davon aus, dass die Signalwege bei dieser Erkrankung defekt sind, weshalb die Gabe des die Defensivproduktion anregenden Präparats im Gegensatz zur Colitis ulcerosa nicht wirksam zu sein scheint. Aus diesem Grund haben wir zusammen mit einem Kooperationspartner in Würzburg genetisch den probiotischen *E. coli*-Nissle-Stamm verändert, und das Bakterium dazu gebracht, von selbst protektive körpereigene Antibiotika zu bilden, die – ohne eine eingebaute Selbstmordfunktion des Bakterienstammes – abgegeben (sezerniert) werden können. Trotz erfolgreicher Herstellung gehen wir davon aus, dass es bis zu einer klinischen Anwendung an Patienten noch ein weiter Weg ist bzw. die veränderten *E. coli*-Bakterien unter Umständen aufgrund von Ängsten vor genetisch ver-

änderten lebenden Substanzen möglicherweise nicht den Weg in die Zulassung finden werden.

Vitamin D

Ein weiterer möglicher Weg, den Körper dazu zu bringen, seine Barrierefunktion zu steigern, ist die Gabe von Vitamin D. In einer kürzlich erschienenen Studie konnte gezeigt werden, dass Vitamin D zu einer Verbesserung der Krankheit führt, aber auch wenn es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie handelt, sind weitere Studien notwendig um die Anwendung mit Vitamin D generell zu empfehlen. Interessanterweise führt Vitamin D zu einer Bildung von Cathelicidin, einem weiteren körpereigenen Antibiotikum, was bei entzündlichen Darmerkrankungen vermindert exprimiert wird. Es handelt sich also hier neben der Gabe von Probiotika um einen Ansatz zur Steigerung der Barrierefunktion.

Eier des Schweinepeitschenwurms

Weitere Medikamente, die wahrscheinlich auf ähnliche Weise wirken, befinden sich in klinischer Testung. Im Bauchredner wurde schon wiederholt von der klinischen Testung von *Trichuris suis* ova (TSO, Eier des Schweinepeitschenwurms) berichtet. Es gibt vielversprechende positive Daten zum Einsatz von Wurmeiern. Eine prospektive (auf eine bestimmte Weise geplante und durchgeführte Studie mit dann möglichst aussagekräftigen und unverfälschten Ergebnissen) Testung dieser amerikanischen Studienergebnisse steht kurz vor der Auswertung. Wir gehen davon aus, dass die Gabe von Wurmeiern ebenfalls zur Anregung schützender, Bar-

riere-fördernder körpereigener Substanzen führt. Es konnte gezeigt werden, dass durch Wurmeier insbesondere „Muzine“ stimuliert werden. Muzine sind negativ geladen und bilden den wichtigen Schleim (lat. mucus), der sich auf der Oberfläche des Darmes anlagert. Muzine sind dafür verantwortlich, die ebenfalls von der Oberfläche gebildeten körpereigenen Antibiotika – elektrostatisch – in der Oberfläche zu binden. Es ist bekannt, dass Muzine insbesondere bei Colitis ulcerosa nur vermindert gebildet werden bzw. dass es einen Defekt der Schleimschicht gibt. Das Anregen der Muzinproduktion führt also durch eine erhöhte Bindungskapazität von körpereigenen Antibiotika zu einer direkten Stärkung der Barrierefunktion. Es ist gut denkbar, dass die Gabe von Wurmeiern über diesen Mechanismus zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität führt; selbstverständlich müssen die weiteren Studienergebnisse abgewartet werden.

Lecithin

Ebenfalls in der klinischen Entwicklung ist ein Lecithin-Präparat. Lecithin führt ebenfalls zu einer Stärkung der Barrierefunktion, in dem es die Schleimschicht direkt auf der Oberfläche zum Schutz gegen konventionelle Bakterien verstärkt. Erste Ergebnisse aus Heidelberg sind ausgesprochen vielversprechend und zeigen sowohl eine Wirkung in der Schubtherapie als auch in der Wirkung beim Kortisonentzug. Prospektive Bestätigungsstudien stehen ebenfalls vor der Auswertung. Schon jetzt kann jedoch gesagt werden, dass diese Therapieoption über eine Stärkung der Barrierefunktion wirkt.

Antibiotika

Neben der indirekten Stimulation schützender, protektiver Substanzen, die zu einer Steigerung der Barrierefunktion führen, ist selbstverständlich die direkte Gabe von Bakterien-abtötenden Substanzen bereits tägliche Praxis in der Medizin. Verschiedene klassische Antibiotika insbesondere Ciprofloxacin oder Metronidazol werden routinemäßig bei entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt. Das Metronidazol hat einen festen Platz bei der Prophylaxe nach Ileozökalresektion. Bei fistelnden Abszessen werden Antibiotika ebenfalls in der klinischen täglichen Routine Leitliniengerecht eingesetzt. Antibiotische Therapien stützen den Körper in der Abwehr der Bakterienlast. Selbstverständlich wirken diese Medikamente nicht spezifisch an der Darmoberfläche und haben den Nachteil, dass immer nur bestimmte Bakterien abgetötet werden, andere Bakterien wiederum einen Wachstumsvorteil haben können. Ebenfalls in die gleiche Gruppe einzuordnen ist das Medikament Rifaximin. Hier gibt es vielversprechende Daten zur Remissionsinduktion bei Morbus Crohn. Erste positive Daten über eine erfolgreiche Schubbehandlung mit Rifaximin konnten nun prospektiv bestätigt werden.

Wir gehen davon aus, dass die Bedeutung dieser Therapieoption im klinischen Alltag in den nächsten Jahren zunehmend erkannt wird. Die bakterielle Fehlbesiedlung (zu viele Bakterien im Dünndarm) macht vielen Patienten Beschwerden und äußert sich über z.B. über heftige Blähungen, insbesondere nach Nahrungsaufnahme. Auch hier werden Antibiotika erfolgreich eingesetzt und wirken im Interaktionsfeld Barriere-intestinale Makrobiotik.



*Priv.-Doz. Dr. med. Jan Wehkamp (links)
Prof. Dr. med. Eduard F. Stange (rechts).*

Priv.-Doz. Dr. med. Jan Wehkamp arbeitet am Robert Bosch Krankenhaus, Innere Medizin I, Stuttgart. Er hat 2006 den Ludwig-Dehmling-Preis der DCCV erhalten.

Prof. Dr. Eduard Friedrich Stange ist dort der Chefarzt der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie. Im Beirat der DCCV ist er Sprecher für den Bereich Klinische Studien und Therapie.

Zusammenfassung und Ausblick

Die genannten Beispiele befinden sich entweder schon in klinischer Routine, teilweise empfohlen durch die aktuellen Leitlinien, teilweise auch in klinischer Entwicklung. Insgesamt ist sicher keines der genannten Beispiele als alleiniges Heilmittel der Erkrankung zu sehen. Es handelt sich jedoch um wichtige Ergänzungen und erfolgreiche Therapiebeispiele, die zu einer Stärkung der Barrierefunktion führen. Weitere mögliche Therapiestrategien befinden sich in der präklinischen Entwicklung. Hierzu zählen die Herstellung weiterer spezieller antibiotischer Substanzen und das Designen spezieller Trägerstoffe, die diese Substanzen direkt

an den Wirkort in den Bereich der Darmoberfläche bringen.

Mittlerweile wissen wir, dass die Ursache hinter den bekannten Barrierestörungen oft in einer defekten epithelialen Stammzellendifferenzierung liegt, d.h. die Entwicklung der einzelnen Zelltypen der Darmwand, z.B. der Defensine oder Mucine, aus den Stammzellen ist gestört. Passend dazu gibt es in der Forschung erste Hinweise für eine erfolgreiche epitheliale Stammzellbehandlung. Hier ist jedoch die Entwicklung in die klinische Praxis ebenfalls noch ein weiter Weg. Bei differenzierter Betrachtung wird jedem deutlich, wie kompliziert eine pharmakologische Entwicklung ist und viele Hindernisse dabei überwunden werden müssen. Es ist jedoch jetzt schon deutlich, dass solche gegen den Barrieredefekt gerichtete Strategien den Weg in die klinische Praxis nehmen. Es ist aber sicher ein Fehler, wenn man eine alles abdeckende, alleinige Therapie erwartet, auch bei bester Entwicklung ist zu erwarten, dass eine Kombination verschiedener Ansätze auch noch in zehn bis zwanzig Jahren nötig sein wird.

Wir gehen somit davon aus, dass in der Akutbehandlung weiter die Unterdrückung der Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle spielen wird. Insbesondere in der Remissionserhaltungstherapie ist jedoch davon auszugehen, dass die Stärkung der Barrierefunktion ein wichtiges Standbein moderner Therapieoptionen werden wird und teilweise heute schon ist.

Wir danken den Patienten für die Unterstützung und bitten um Geduld und eine differenzierte Betrachtungsweise, die der Komplexität dieser Erkrankung gerecht wird. ■