

Probiotika und Präbiotika

Allergieprophylaxe in der Sackgasse?

Theoretisch könnten Probiotika, Präbiotika oder Synbiotika durchaus zur Prophylaxe der atopischen Dermatitis nützlich sein. Die Resultate der derzeit vorliegenden klinischen Studien sind aber noch widersprüchlich. Generelle Empfehlungen zum Einsatz dieser faszinierenden Präventionsstrategien sind deshalb heute noch verfrüht. Über das Pro und Contra stritten ein Schweizer und ein deutscher Experte am Kongress 2012 der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in Genf.

Der Begriff «Probiotika» wurde 1965 als Gegenstück zu «Antibiotika» geprägt. Heute versteht man unter Probiotika lebende, Magensäure-stabile, apathogene Mikroorganismen, die in genügend hoher Anzahl (ca. 10^9 – 10^{10} Keime pro Tag) dazu verwendet werden, um die Mikroflora im Darm zu verändern und positive gesundheitliche Wirkungen zu erzielen (1). Präbiotika sind unverdauliche Oligosaccharide, die im Kolon von bestimmten Bakterien fermentiert werden, das Wachstum erwünschter probiotischer Keime im Dickdarm selektiv fördern und die Gesundheit positiv beeinflussen. Synbiotika sind Kombinationspräparate von Pro- und Präbiotika, wobei das Wachstum der probiotischen Stämme durch die Präbiotika unterstützt wird.

Der während des intrauterinen Lebens keimfreie Darm wird bei der Geburt und in den ersten Tagen danach durch Kommensalen kolonisiert (2). Die bakterielle Kolonisation stellt einen entscheidenden Stimulus für die Entwicklung des kindlichen Immunsystems dar und ist auch wesentlich für die Toleranzinduktion gegenüber oralen Allergenen. Muttermilch unterstützt die Kolonisation des Darmes mit apathogenen Kommensalen (2).

Schweizer Experte: Pro Probiotika-Prophylaxe

Dr. Philippe Eigenmann, Allergologie pédiatrique, Hôpital des enfants, Hôpitaux Universitaires de Genève, erklärte, dass Bakterien im Darm notwendig sind, um das Immunsystem «einzuschalten» und die Produktion regulatorischer Zytokine anzukurbeln. Besonders wichtig sind dabei die Zytokine IL-10 und TGF- β , weil sie

Toleranz induzieren. Das Probiotika-Konzept beruht also auf plausiblen biologischen Grundlagen. Als Kronzeugin für den Nutzen von Probiotika zog Dr. Eigenmann eine finnische Studie heran, die den Effekt von Probiotika bei der Primärprävention des atopischen Ekzems erstmals nachwies (3).

An dieser randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie beteiligten sich 159 schwangere Frauen, deren ungeborenes Kind aufgrund der Familienanamnese ein erhöhtes Risiko für atopische Erkrankungen aufwies (Mutter, Vater oder älteres Geschwister mit atopischem Ekzem, allergischer Rhinitis oder Asthma) (3). Die werdenden Mütter erhielten während 2 bis 4 Wochen vor der Entbindung täglich entweder Placebokapseln oder Lactobacillus GG (10^{10} Keime). Nach der Geburt nahmen stillende Mütter die Kapseln während 6 Monaten weiter ein. Wenn Stillen nicht möglich war, erhielten die Säuglinge den Inhalt der Kapseln in Wasser aufgelöst mit dem Löffel. Mit beiden Formen der Zufuhr resultierten in den Fäzes der Kinder vergleichbare Mengen von Lactobacillus GG (3).

Lactobacillus rhamnosus oder Lactobacillus GG?

- Von allen verfügbaren Probiotika wurde Lactobacillus rhamnosus in klinischen Studien am häufigsten eingesetzt.
- Lactobacillus rhamnosus wird auch als Lactobacillus GG (abgekürzt LGG) bezeichnet.
- GG steht für Dr. Sherwood Gorbach und Dr. Gerald Golden, beides Forscher am Tufts New England Medical Center, die den Stamm 1985 aus dem Kolon-Mikrobiom einer erwachsenen, gesunden Person isolierten und charakterisierten.
- Die beiden Forscher wiesen nach, dass das Probiotikum LGG, wenn es in Form eines Milchprodukts oder als lyophilisiertes Pulver eingenommen wird, die Passage durch das saure Magenmilieu und durch den enzymreichen Dünndarm überlebt. LGG kolonisiert schliesslich den distalen Dünndarm und das Kolon für die Dauer von 3 bis 7 Tagen.

(nach Referenz 5)

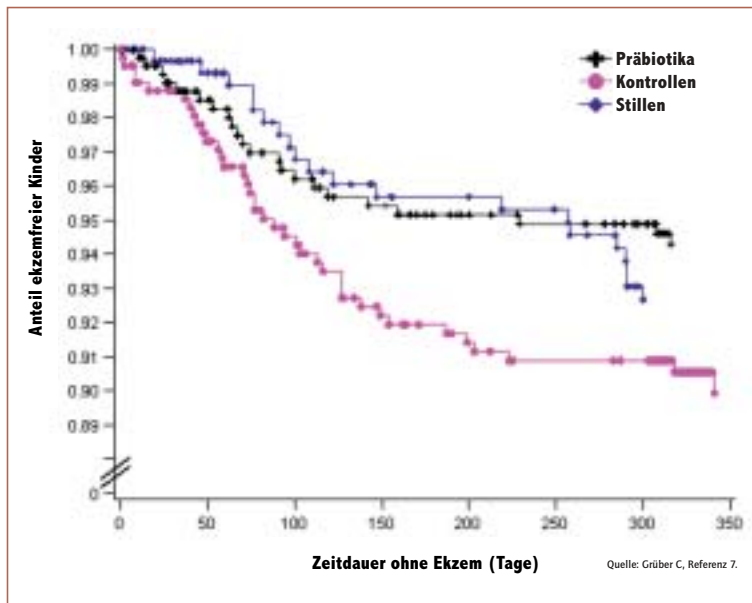


Abbildung: Prävention mit Präbiotika. Primärer Endpunkt: Atopische Dermatitis in der Präbiotikagruppe (5,7%) verglichen mit der Kontrollgruppe (9,7%, $p = 0,04$).

Bis zum Alter von 2 Jahren wurde bei 46 von 132 Kindern (35 Prozent) ein atopisches Ekzem diagnostiziert. In der Probiotikagruppe erkrankten nur halb so viele Kinder (15 von 64, 23 Prozent) verglichen mit der Placebogruppe (31 von 68, 46 Prozent). Die Number-needed-to-prevent betrug 4,5 (um einen Fall von atopischem Ekzem zu verhindern) (3). Auch während der Nachbeobachtungszeit blieb der protektive Effekt des Probiotikums nach 4 und 7 Jahren weitgehend erhalten. Eine aktuelle Schweizer Studie bestätigt den Probiotikanutzen indirekt (4). Im Rahmen der europäischen PASTURE-Studie (Protection Against Allergy Study in Rural Environments) zeigte sich, dass frühe Einführung von Joghurt in die Säuglingsernährung (während des ersten Lebensjahres) das Risiko reduziert, an atopischer Dermatitis zu erkranken (adjusted odds ratio: 0,41). «In Joghurt sind Lactobacilli enthalten», so Dr. Eigenmann.

Deutscher Experte: Contra Probiotika-Prophylaxe

Generelle Behauptungen, dass Probiotika und Präbiotika vor Allergien schützen könnten, sind zweifellos falsch, sagte Prof. Dr. Matthias Volkmar Kopp, Leiter Pädiatrische Pneumologie & Allergologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Zur Diskussion steht lediglich, ob gewisse Probiotika und Präbiotika eine präventive Wirkung hinsichtlich der atopischen Dermatitis entfalten. Nicht nützlich sind sie zur Prävention von allergischen Sensibilisierungen oder von allergischer Rhinitis oder Asthma. Das Konzept, Probiotika zur Toleranzinduktion zu verwenden, ist aufgrund von In-vitro-Studien und von Tierversuchen wissenschaftlich gut begründet. Aber die Beurteilung der bisher durchgeführten klinischen Studien ist schwierig, da das Studiendesign sehr unterschiedlich gewählt wurde. Nur bei 2 Studien war das Studiendesign praktisch identisch (3,6).

In scharfem Kontrast zu den Resultaten der finnischen Studie (3) fand Prof. Kopp im Rahmen seiner mit fast gleichem Design durchgeführten Freiburger Allergie-Präventions-Studie (6) bezüglich präventiver Wirksamkeit keinen Unterschied zwischen Placebogruppe und Probiotikagruppe. Bis zum Alter von 2 Jahren wurde in der Probiotikagruppe (Lactobacillus GG) bei 14 von 50 Kindern (28%) eine atopische Dermatitis diagnostiziert und in der Placebogruppe bei 12 von 44 Kindern (27,3%). Das relative Risiko von atopischer Dermatitis betrug in der Probiotikagruppe 0,96. Für die Diskrepanz der Studienresultate kommen verschiedene Erklärungen in Betracht, zum Beispiel unterschiedlicher genetischer Hintergrund, unterschiedliche Anzahl atopischer Familienmitglieder pro Kind, unterschiedliche Ernährung. «Jedenfalls können wir derzeit nicht generell Probiotika für die Primärprävention der atopischen Dermatitis empfehlen», sagte Prof. Kopp.

Was leisten Präbiotika?

Während die Probiotikastrategie nur gerade 1 oder 2 probiotische Bakterienstämme zu den Hunderten von Bakterienspezies der Darmflora hinzufügt, geht es bei der Präbiotikastrategie darum, das intestinale Ökosystem gewissermassen zu düngen (2). Die Muttermilch enthält Oligosaccharide, die präbiotische Funktionen übernehmen. Nachdem gezeigt worden war, dass präbiotische Oligosaccharid-Mischungen bei Kindern mit erhöhtem Atopierisiko zur Prophylaxe der atopischen Dermatitis nützlich sein können, untersuchte eine grosse multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie den prophylaktischen Nutzen einer speziellen Mischung präbiotischer, immunoaktiver Oligosaccharide bei Kindern mit geringem Atopierisiko (7). An der Studie beteiligte sich auch das Universitäts-Kinderspital Zürich.

Vor dem Alter von 8 Wochen wurden 1130 gesunde Säuglinge ohne positive Familienanamnese für allergische Krankheiten (kein Heuschnupfen, kein Asthma, keine atopische Dermatitis bei Eltern oder Geschwistern) in die Studie aufgenommen. Wenn die Kinder voll gestillt werden konnten (während 4 bis 6 Monaten), kamen sie in die Gruppe «Stillen» (300 Säuglinge), die als nicht randomisierte Referenzgruppe diente. Wenn Stillen nicht in Betracht kam, wurden die Kinder in 2 Formula-Gruppen randomisiert: Die Gruppe «Präbiotika» (414 Kinder) erhielt eine reguläre, nicht hydrolysierte Formula auf Kuhmilchbasis, die zusätzlich eine spezielle Mischung präbiotischer Oligosaccharide enthielt, und die Gruppe «Kontrollen» (416 Kinder) erhielt eine Formula ohne Oligosaccharidzusatz.

Bis zum ersten Geburtstag erkrankten in der Präbiotikagruppe signifikant weniger Kinder an atopischer Der-

matitis (5,7 Prozent) als in der Kontroll-Formulagruppe ohne Präbiotika (9,7 Prozent). Die Autoren der Studie schliessen aus den Ergebnissen, dass die Supplementierung der Formulanahrung mit einer speziellen präbiotischen Oligosaccharidmischung bei den beteiligten Säuglingen mit geringem Atopierisiko eine wirksame Primärpräventionsstrategie bezüglich atopischer Dermatitis darstellte. Doch Prof. Kopp vertrat die Ansicht, dass streng genommen nur der Schluss zulässig sei, dass die Präbiotika das Erkrankungsrisiko an atopischer Dermatitis auf das Niveau der gestillten Kinder senkte (*Abbildung*). Eine generelle Empfehlung von Präbiotika für die Primärprophylaxe hielt der Referent nicht für gerechtfertigt. Er war einverstanden mit der Feststellung eines Reviewartikels: Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist es nicht gerechtfertigt, Probiotika oder Präbiotika oder Synbiotika als Bestandteil der Standardtherapie von Allergien oder zur Prophylaxe irgendeiner Allergie zu empfehlen (8). Weitere, gut konzipierte Studien sind nötig, damit die faszinierende Probiotika-Präbiotika-Prophylaxestrategien nicht in einer Sackgasse stecken bleiben. Derweil bleibt die Muttermilch unangefochten Prophylaxekönigin.

Alfred Lienhard

Redaktioneller Bericht ohne Sponsoring.

Referenzen:

1. Huebner J. Probiotika – evidenzbasierte Medizin oder alternativmedizinischer Hokusfokus? Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 367–369.
2. Grüber C. Probiotics and prebiotics in allergy prevention and treatment: future prospects. Expert Rev Clin Immunol 2012; 8: 17–19.
3. Kalliomäki M et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 357: 1076–1079.
4. Roduit C et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2012; 130: 130–136.
5. Walker WA et al. Lactobacillus rhamnosus GG. Functional Food Reviews 2012; 4: 45–47.
6. Kopp MV et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of lactobacillus GG supplementation. Pediatrics 2008; 121: e850–e856.
7. Grüber C et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 791–797.
8. Johannsen H et al. Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? Clinical & Experimental Allergy 2009; 39: 1801–1814.