



Probiotika zur Linderung von Arzneimittel-Nebenwirkungen

Die Forschungen über Wirkungen von Probiotika sind angestiegen. Doch es gibt dazu immer noch viele unbekannte Mechanismen, was Forscher zu einem poetischen Vergleich anregte: „Daher ist das Rätsel der Probiotika wie die Sterne im Universum, sie müssen weiter erforscht werden.“ Aktuelle Kenntnisse zur Anwendung von Probiotika stellen zwei Reviews näher vor.

In der modernen Gesellschaft, in der ständig neue Krankheiten und Viren auftauchen, sind Medikamente immer noch das wichtigste Mittel zur Bekämpfung. Ihre unerwünschten Wirkungen und verminderte Wirksamkeit gehören zu den Hauptursachen für das Scheitern von Therapien und sind ein wichtiger Faktor für die beeinträchtigte Lebensqualität der Patienten. Studien zeigten, dass Störungen im Darm-Mikrobiom eine entscheidende Rolle bei den toxischen Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten spielen. Probiotika können das Gleichgewicht der Darm-Mikroökologie aufrechterhalten. Sie können zur Prävention und Linderung von Arzneimittel-Nebenwirkungen beitragen und die Wirksamkeit von Medikamenten verbessern. Chinesische Forscher stellten in einem Review die aktuellen Kenntnisse dazu vor. In den letzten Jahren nahmen unter dem Einfluss von Umweltverschmutzung, ungesunder Ernährung und Lebensstil etc. Krankheiten stark zu, das gilt z. B. für Krebs, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Mit der steigenden Einnahme von Medikamenten wurden Nebenwirkungen und eine Schwächung ihrer Wirksamkeit zu ernststen Problemen. Es ist erwiesen, dass sich die Darmflora bei verschiedenen Krankheiten verändert, z. B. bei medikamenten-induzierten Organschäden und Chemotherapie. Die Darmflora könnte aufgrund der starken Wirkungen von Probiotika auf die Darm-Homöostase ein potenzielles Ziel für die Lösung der schwerwiegenden Probleme durch Arzneimittel sein.

Die Leber ist das wichtigste Organ des körpereigenen Stoffwechsels und besonders anfällig für arzneimittel-induzierte Schäden, die durch das Arzneimittel selbst oder seine Metaboliten während der Einnahme verursacht werden. Leichte Störungen können nach dem Absetzen des Medikaments regeneriert werden, während schwere Fälle zu irreversiblen Leberschäden oder gar zum Tod führen können. Forscher fanden heraus, dass 13,9 bis 24 Personen pro 100.000 Menschen an einer durch Medikamente verursachten Leberstörung leiden. Die Hauptkategorien sind dosisabhängige allgemeine und dosis-unabhängige spezifische arzneimittel-induzierte Leberschäden, wobei letztere relativ selten sind. So sind z. B. Leberschäden durch Paracetamol, das häufig bei Erkältungen, Fieber etc. eingesetzt wird, oft mit Überdosierungen verbunden. Auch viele andere Medikamente werden mit Leberschäden verbunden. In der US-amerikanischen Kohorte des „Drug-Induced Liver Injury Network“ waren Antibiotika und antimikrobielle Mittel für mehr als 46 % solcher Fälle verantwortlich. Um das Bewusstsein für diese Schäden zu schärfen und klinische Therapien zu verbessern, entwickelte das „American College of Gastroenterology“ Praxisleitlinien für die Diagnose und Therapie. Studien zeigten,

dass die Darm-Mikrobiota viele Organ-Erkrankungen, darunter auch Leberschäden, beeinflussen kann. Bei der von CCl₄ (Tetrachlormethan) induzierten Leberfibrose verlagern sich z. B. Darmbakterien in die Leber und fördern dort Entzündungen. Beim Probiotika-Einsatz zur Vorbeugung oder Milderung arzneimittel-induzierter Leberschäden nimmt die Menge nützlicher Bakterien wie Lactobacillus, Bifidobacterium, Clostridiales etc. im Darm zu. Die meisten dieser Bakterien sind mit der Bildung kurzkettiger Fettsäuren (SCFAs) verbunden. Das legt nahe, dass der Probiotika-Mechanismus gegen Arzneimittel-Hepatotoxizität mit der SCFA-Sekretion zusammenhängen könnte, die durch Regulierung der Darmflora gefördert wird.

Die Nieren tragen zur Beseitigung körpereigener Abfallprodukte, Kontrolle des Volumenstatus, Aufrechterhaltung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Gleichgewichts und zu endokrinen Funktionen bei. Nierentoxizität kann aufgrund hoher lokaler Konzentration von Arzneimitteln und Toxinen und/oder ihrer Umwandlung in aktive Metaboliten entstehen. Arzneimittel-induzierte Nierenschäden sind ein ernstes Problem in der klinischen Praxis, sie machen 19–26 % der Fälle von akuter Nierenschädigung bei Krankenhaus-Patienten aus. Gegenwärtig gibt es keine therapeutischen Strategien und Arzneimittel, um die zunehmenden Vorkommen dieser Nierenschäden zu bewältigen. So führte z. B. die Injektion von Cisplatin zu Nierenschäden und erhöhte signifikant die relative Häufigkeit von Bacteroidetes und Deferribacteres, verringerte die relative Häufigkeit von Firmicutes und senkte das Verhältnis von Firmicutes/Bacteroidetes. Darüber hinaus erhöhte sich die relative Häufigkeit von Alloprevotella, Bacteroides, Bilophila und Sutterellaceae, verringert wurde der Gehalt an Blautia und Oscillibacter in den Fäkalien. Der Darm, die Mikrobiota und die Nieren sind über die Darm-Nieren-Achse eng miteinander verbunden. Probiotika gelten als potenzielle, neue Kandidaten für die Prävention und Therapie von durch Arzneimittel induzierte Nierenschäden. In einer Studie zeigte sich, dass L. salivarius BP121 die Darm-Dysbiose linderte, indem es die Fülle der nützlichen Darmflora, Lactobacillus spp. verbesserte, was die Sekretion urämischer Toxine hemmte und die Konzentration kurzkettiger Fettsäuren im Stuhl erhöhte, wodurch Cisplatin-induzierte Nierenschäden verhindert wurden. Eine probiotische Formel, die L. acidophilus, L. bulgaricus, Bifidobacterium bifidum und Fructooligosaccharid als Präbiotikum enthält, widerstand der Nephrotoxizität und dem oxidativen Stress, die durch Gentamicin induziert wurden. L. rhamnosus GKLC1 hemmte die Cisplatin-induzierte Nierenschädigung, indem es die Entzündung senkte und die Apoptose (über MAPKs/NF- κ B/COX-2-Weg) beeinträchtigte.

L. plantarum AD3 könnte das antioxidative System des Wirts regulieren und die nephrotoxische Wirkung von Paracetamol mildern, indem es den Anteil der Milchsäurebakterien in der Darmflora erhöht. Probiotika könnten in Zukunft ein spezielles, ergänzendes Mittel sein, da sie in die Darm-Nieren-Achse eingreifen können, indem sie die Darmflora regulieren und dadurch von Arzneimitteln induzierte Nierenschäden verhindern und lindern.

Zur Chemotherapie gehören Medikamente, die unspezifisch die Zellvermehrung blockieren und den Zelltod verursachen. Sie hemmt zwar im Allgemeinen die Krebsentwicklung, kann aber aufgrund ihrer verheerenden kurz- und langfristigen Nebenwirkungen wie Gewichtsverlust, Skelettmuskelschwund, Müdigkeit und psychiatrischen Begleiterkrankungen zur erhöhten Sterblichkeit der Patienten führen. Lokalanästhetika, Analgetika und Antibiotika werden häufig klinisch eingesetzt, um chemotherapie-bedingte Darmschäden zu behandeln. Sie bieten jedoch nur kurzfristige, vorübergehende Linderung der Beschwerden und verringern nicht die Dauer und Schwere des pathologischen Zustands. Die Nebenwirkungen der Chemotherapie stehen meist im Zusammenhang mit Magen-Darm-Beschwerden: Durchfall, Störung des Darm-Mikrobioms und Schädigung des Darmepithels. Die Mechanismen, die den Nebenwirkungen von Chemotherapeutika zugrunde liegen, sind sehr komplex und nicht vollständig erforscht. Studien der letzten Jahre zeigten, dass die Chemotherapie auch die Darmflora verändert. Darüber hinaus interagieren einige Chemotherapeutika mit den Komponenten des Mikrobioms, was zu einer Veränderung der Arzneimittelsicherheit und/oder -wirksamkeit führt. So

kann z. B. Irinotecan während der Therapie auch schweren Durchfall verursachen und die Darmflora verändern. Es fördert die Besiedelung pathogener Bakterien, die β -Glucuronidase produzieren können, z. B. *E. coli*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, und führt dann zu Enterotoxizität. Das Verständnis über die Wirkungen des Mikrobioms in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Krebstherapien könnte die Ergebnisse verbessern und zur Linderung von Nebenwirkungen der Chemotherapie beitragen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Durch Veränderungen im Lebensumfeld und in der Ernährung haben Arten und Häufigkeit von Krankheiten zugenommen. Das führte dazu, dass der Einsatz von Arzneimitteln ausufernde, was wiederum zu Problemen mit Nebenwirkungen und einer geringeren Wirksamkeit beitrug. Die Darmflora sollte gezielt beeinflusst werden, um den Einsatz von Medikamenten zu unterstützen, ihre Wirksamkeit zu verbessern und Risiken zu verringern. Die Wirksamkeit von Probiotika auf Nebenwirkungen von Arzneimitteln, einschließlich der davon abhängigen Leber- und Nierenstörungen sowie der Chemotherapie, wurden in der Forschung vielfach bestätigt. Damit lässt sich der Schluss ziehen, dass Probiotika in der klinischen Praxis künftig einen höheren Stellenwert haben werden mit der Prognose: Probiotika werden ein neuer Star in der Komplementärmedizin sein.

Quelle

Zhongyue Ren et al., *Prospects of Probiotic Adjuvant Drugs in Clinical Treatment*. In: *Nutrients*, Vol. 14, Nr. 22, online 9.11.2022.

Probiotika bei chronischen Krankheiten

Neuere Studien zeigten, dass das Darm-Mikrobiom auch die Funktionen entfernterer Organe, der Schleimhäute und des Immunsystems beeinflusst. In einem Review wird der Einfluss von Probiotika auf die Therapie bei verschiedenen chronischen Krankheiten vorgestellt.

Noch immer versucht man, die natürliche Entwicklung des Mikrobioms in Bezug zur Gesundheit besser zu verstehen. Dies zielt darauf, wirksame Ansätze zur Regeneration gestörter mikrobieller Ökosysteme zu entwickeln, um die Gesundheit zu verbessern und Krankheiten zu verhindern. Zwei englische Forscherinnen stellen die aktuellen Kenntnisse zum Darm-Mikrobiom bei chronischen Krankheiten vor, mit den Möglichkeiten seiner Modulation zur Prävention und Therapie. Einbezogen sind Autoimmunkrankheiten, Darmentzündungen und -krankheiten, kardiometabolische Krankheiten, chronische Nierenkrankheiten und mentale Störungen. Die klinischen Ansätze zur Veränderung der Darm-Mikrobiota richten sich allgemein darauf, überzählige Mitglieder oder die gesamte mikrobielle Belastung mit Hilfe von Antibiotika oder -mykotika zu vermindern, die Ernährung zu modulieren oder lebende Mikroben (einzelne oder gemischte Arten) zuzuführen. Es gibt einige Vorschläge für therapeutische Ansätze, z. B. Ernährungsänderung, Präbiotika, Probiotika und TMAO-Synthese-Inhibitoren, um das Darm-Mikrobiom gezielt zu beeinflussen. In jüngerer Zeit wurde außerdem die fäkale Mikrobiom-Transplantation (FMT) bei einer Reihe infektiöser, neurologischer und gastrointestinaler Krankheiten mit vielversprechenden Ergebnissen eingesetzt.

Trotz ermutigender Hinweise aus Tiermodellen, in denen entzündliche Erkrankungen durch ein verändertes Darm-Mikrobiota erfolgreich behandelt wurden, sind Daten aus Studien am Menschen bisher weniger schlüssig. Jüngste Arbeiten zeigten, dass die Fähigkeit einer eingeführten Mikrobe, den Darm erfolgreich zu besiedeln, von der Struktur der ansässigen Darm-Mikrobiota abhängt. Dies wurde bisher bei klinischen Studien, die auf mikrobielle Interventionen basieren, übersehen und könnte Diskrepanzen zwischen Tiermodellen und Humanstudien erklären. Die Intervention mit einem Multispezies-Bakterienkonsortium hat sich bei Patienten mit Colitis ulcerosa als wirksam für die Aufrechterhaltung der Remission erwiesen, nicht jedoch bei Patienten mit Morbus Crohn. Eine Metaanalyse von Interventions-Studien, in denen verschiedene Kombinationen von Bakterienstämmen an Erwachsene mit Typ 2 Diabetes verabreicht wurden, ergab eine moderate Verbesserung der Hyperglykämie. Die stärkere Beachtung der Auswahl der Stämme von Mikroorganismen auf der Grundlage funktioneller Eigenschaften, eines definierten Zeitpunkts, Dauer der Ergänzung und/oder Anpassung der ergänzten Organismen an das endogene Darm-Mikrobiom des Empfängers könnte die Wirksamkeit künftig deutlich verbessern. Laufende Studien konzentrieren

sich auf das Verständnis der Grundlagen von Mikroben-Mikroben-Interaktionen, um Darm-Mikrobiome zu identifizieren, die leichter auf spezifische mikrobielle Interventionen ansprechen. Es besteht ein großer Bedarf an individualisierten Maßnahmen, die die mikrobielle Individualität des Empfängers berücksichtigen, um chronischen Krankheiten vorzubeugen oder sie zu behandeln, die sich künftig weiter entwickeln werden.

Die sehr naheliegende Möglichkeit, das Darm-Mikrobiom gezielt zu beeinflussen, ist die veränderte Ernährung. Mehrere kontrollierte klinische Ernährungs-Interventions-Studien zielten auf die Darm-Mikrobiota ab. So konnte z. B. gezeigt werden, dass eine ballaststoffreiche Ernährung die Blutzuckerkontrolle deutlich verbessert, ein gesünder Stoffwechsel-Profil bei Patienten mit Typ 2 Diabetes fördert und das Risiko für koronare Herzkrankheiten verringert. Andere Studien zeigten deutliche interindividuelle Unterschiede in der postprandialen glykämischen Reaktion nach dem Verzehr identischer Mahlzeiten. Die Berücksichtigung der mikrobiellen Zusammensetzung ermöglichte zusammen mit bekannten Risikofaktoren (BMI, Nüchternblutglukose) eine genaue Vorhersage der Glukose-Reaktion und damit die Entwicklung wirksamerer, personalisierter Diäten für eine bessere Kontrolle des Blutzuckers. Die Vielfalt gesunder pflanzlicher Lebensmittel in der Ernährung beeinflusst die Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms. Etwa 10 % der Varianz konnte durch Unterschiede im Ernährungsverhalten erklärt werden. In einer einjährigen Studie mit einer mediterranen Diät bei 612 älteren Menschen aus fünf Ländern zeigten sich konsistente Veränderungen in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms und der Gesundheit. Es gab signifikante Unterschiede in den Bakterientaxa, die als Reaktion auf die mediterrane Diät zu- oder abnahmen. In einer Studie über sechs Wochen veränderten sich bei 70 Patienten mittleren und höheren Alters mit geringer Aufnahme von Ballaststoffen nach der Einnahme von 500 mg Omega-3-Fettsäuren oder von 20 g löslichen Ballaststoffen (Inulin) die Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms. In Übereinstimmung mit dem, was über Präbiotika wie Inulin bekannt ist, stieg die Anzahl von Bifidobacterium sp bemerkenswert an, was mit der Bildung von Butyrat korrelierte. Die Omega-3-Ergänzung zur signifikanten Abnahme von Collinsella

sp, stimmte mit Ergebnissen der Mittelmeerdiät-Intervention überein. Wichtig ist, dass viele Veränderungen in der Bakterienhäufigkeit und in der Konzentration von kurzkettigen Fettsäuren mit einer Abnahme der entzündlichen oder atherogenen molekularen Mediatoren (z. B. VLDL, IL4) einhergingen. Im Gegensatz zu Wirkungen komplexer Ernährungs-Interventionen wie der mediterranen Diät zeigte diese Studie, dass es möglich ist, signifikante Wirkungen sowohl auf die Zusammensetzung des Mikrobioms als auch auf kardiometabolische Gesundheits-Mediatoren zu erreichen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Aus den letzten zehn Jahren gibt es zahlreiche Nachweise aus Tier- und Humanstudien, die den Zusammenhang zwischen dem Darm-Mikrobiom und chronischen Krankheiten, einschließlich entzündlicher Autoimmunerkrankungen, entzündungsbedingter Darmerkrankungen und kardiometabolischer Erkrankungen, aufzeigen. Es wird immer deutlicher, dass bakterielle Metaboliten zumindest teilweise eine Schlüsselrolle bei der Wirkung des Darm-Mikrobioms auf die menschliche Gesundheit spielen. Darunter scheinen die kurzkettigen Fettsäuren am wichtigsten zu sein. Butyrat-bildende Bakterien werden mit einem geringeren Risiko für entzündliche Autoimmun- und kardiometabolische Erkrankungen sowie mit dem Reizdarm-Syndrom verbunden. Es gibt eine Reihe therapeutischer Strategien, die auf das Darm-Mikrobiom bei chronischen Krankheiten abzielen, dazu gehören die Anwendungen von Prä- und Probiotika, verschiedenen Ballaststoffen und nicht zuletzt die gesündere Ernährung, um die Zusammensetzung und Funktion des Darm-Mikrobioms zu verändern. Die Möglichkeit, diätetische Maßnahmen zu entwickeln, die sich speziell auf die Erhöhung bestimmter bakterieller Metaboliten richten, um kardiometabolische und entzündliche Gesundheitsergebnisse zu verbessern, scheint im Lauf des nächsten halben Jahrzehnts in Reichweite zu sein.

Quelle

Amrita Vijay und Ana M. Valdes, Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. In: European Journal of Clinical Nutrition, Nr. 76, S. 489-501, 2022, doi: 10.1038/s41430-021-00991-6.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. FloraMend Prime Probiotic und FloraSport 20B als hochwertige Probiotika von Thorne Research).