

# Prävention des Kolonkarzinoms - Therapeutische Anwendung der Mikrobiomtherapie

Petja Piehler

Im Bereich der gastrointestinalen onkologischen Erkrankungen konnten in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte bei der frühzeitigen Diagnostik und Therapie erreicht werden. Unter anderem sind diese Fortschritte der Entwicklung von neuen Substanzen (Antikörper, Tyrosinkinase Inhibitoren, Immuntherapeutika) zu verdanken. Bedauerlicherweise besteht immer noch eine stark limitierte Prognose für die fortgeschrittenen Stadien gastrointestinaler Malignome. Ein Drittel aller Tumorpatienten verstirbt an den Folgen eines gastrointestinalen Tumors.

## Programme zur Früherkennung

Durch die Entwicklung von nationalen Screening Programmen seit dem Jahr 2002 hat sich die Adenomdetektionsrate und Früherkennung um 17–26 % erhöht. Trotz Intensivierung der Maßnahmen und Implementierung diverser Initiativen ist die Inanspruchnahme für Screening Koloskopie jedoch mit 1,9–4,4 % sehr niedrig. Ebenso unzureichend (mit 8,6–27 %) ist die Verwendung von FOBT für die primäre Vorsorge (FOBT: *Fecal Occult Blood Test*, Test auf okkultes Blut im Stuhl). Bei wachsendem Bewusstsein für die essenzielle Rolle der Vorsorgekoloskopie wurden die Altersgrenzen für den Beginn der endoskopischen Vorsorge auf 50 für Männer und 55 für Frauen aktualisiert.

Die Auswertung der laufenden Früherkennungsprogramme zeigt eine abnehmende Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei Zunahme der fortgeschrittenen Vorläuferläsionen bei der ersten Koloskopie sowie eine steigende Häufigkeit der kolorektalen Karzinome bei jungen Erwachsenen (20–49 Jahre). Aus diesem Grund laufen Überlegungen zur Vorverlegung des Früherkennungsprogramms auf 40–45 Jahre für beide Geschlechter. Die Implementierung von i-FOBT statt g-FOBT seit 2017 sowie das Einladungsverfahren der Krankenkassen seit 2019 haben ebenfalls die Qualität der gastrointestinalen Vorsorge um einiges verbessert.

## Prävention kolorektaler Karzinome

Im Bereich der primären Prävention der kolorektalen Karzinome gibt es eine Reihe von modifizierbaren Faktoren, die im Bereich der Patientenführung Berücksichtigung finden sollten. Ein nachgewiesener negativer Effekt auf das Auftreten von KKR haben Rauchen, Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität, Übergewicht, ballaststoffarme Ernährung, Diabetes mellitus.<sup>1</sup> Ein präventiver Effekt im Ernährungsbereich wird Vollkornprodukten, frischem Obst und Gemüse sowie Fischprodukten zugesprochen.

Sehr heterogen findet sich die Datenlage in Bezug auf den präventiven Effekt von Milchprodukten. Einer Forschungsgruppe um dem Nobelpreisträger Prof. Dr. Harald zur Hausen im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg gelang es, Krebskrankheiten als Folge von Infektionen darzustellen, die oft mit der Ernährung zu tun haben und chronische Entzündungsreaktionen verursachen können. Diese Forschung gibt Anlässe für die

Annahme, dass Prostata-, Mamma- und Kolonkarzinome als eine der häufigsten Zoonosen des Menschen zu betrachten sind. Dabei entscheidet man zwischen direkt karzinogenen Erregern (Viren, Bakterien, Parasiten) sowie indirekten karzinogenen Agenzien wie Rinderfleisch und Milchfaktoren (BMMF – *bovine meat and milk factors*): „Das war der Ausgangspunkt der Idee, dass bei Tieren auch solche Virusinfektionen vorliegen könnten, die bei ihnen selbst nicht kanzerogen sind, die aber, wenn sie auf den Menschen übertragen werden, unter Umständen Krebs auslösen können.“<sup>10</sup>

Es konnte wissenschaftlich gezeigt werden, dass sich in deutschen Rindern und deren Milchprodukten plasmidähnliche und bioaktive DNA-Partikel finden, die mutationsbedingte Tumorgenese durch Replikation, Transkription und Proteintranslation anstoßen können. Tierische Fleisch- und Milchprodukte enthalten hohe Konzentrationen des Moleküls Neu5Gc (N-Glycolylneuraminsäure). Der Mensch bildet diese Substanz nicht. Neu5Gc kann allerdings in die menschliche Matrix eingebaut werden und macht die Zellen empfindlicher für Infektionen. Der Forschungsgruppe gelang ein Nachweis entsprechender Strukturen bei bis zu 80 % der Gewebeproben von Darmkrebspatienten. Neu5Gc liegen stets außerhalb der eigentlichen Drüsenzellen und sind begrenzt auf das Interstitium, wo sie chronische Entzündungen erzeugen. Die Gewebeinflammation führt über Bildung von aggressiven Sauerstoffradikalen zu einer lokalen Veränderung des Genoms.

Nur *relativ belastbar* ist die Datenlage für den präventiven Effekt von Mikronährstoffen und Medikamenten. ASS 75–100 mg wird als primär präventiver Faktor in einer Reihe von Untersuchungen kontrovers beurteilt. Noch schwächer ist die Datenlage für Statine und Kalzium, diese Substanzen werden jedoch immer wieder im entsprechenden Zusammenhang diskutiert, ebenfalls kontroverse Ergebnisse der Studienlage für Selen, Magnesium, die Vitamine A, C, D und E, Beta-Karotin sowie Folsäure. Substanzen wie Kurkumin und Weihrauch sind bewährte *Alleskönner* in der antientzündlichen Behandlung mit einem präventiven Effekt in der gastrointestinalen Onkologie. Als nicht modifizierbare Faktoren für die kolorektalen Krebserkrankungen gelten das höhere Lebensalter, das männliche Geschlecht, chronische-entzündliche Darmerkrankungen, FAP oder HNPCC.

Im Bereich der sekundären Prävention nach stattgehabter intestinaler Krebserkrankung erfolgen die Kontrollkoloskopien nach einem vorgegebenen Nachsorgekalender. Bei der sekundären Prävention fällt einigen Aspekten eine erhebliche Rolle zu: ein normaler Body-Mass-Index, Verzehr von reichlich Gemüse, Früchte und Vollkornprodukten, eine regelmäßige körperliche Aktivität. Für ASS gibt es gute Daten in der sekundären Prävention von bestimmten Subgruppen (Karzinome mit PIK3CA Mutation oder hoher Expression des Enzyms COX-2).<sup>1</sup>

### Mikrobielle Einflüsse in der Karzinogenese

Es bestehen in der medizinischen Wissenschaft schon lange Hinweise für mikrobielle Einflüsse in der Tumorentwicklung und Therapie. So ist zum Beispiel der Zusammenhang zwischen Hepatitis B und C und der Entstehung von hepatozellulären Karzinomen gut erforscht. Überdurchschnittlich häufig besteht eine Assoziation zwischen den humanen Papillomaviren und Zervixkarzinomen sowie Kopf-Halstumoren. Unbestritten ist der kausale Zusammenhang zwischen EBV-Infektionen und der Entstehung von Lymphomen. Ausreichend vorhandene Daten gibt es für die Pathogenese vom Kaposi-Sarkom zurückführend auf Herpesviren. Lange bekannt ist die Verbindung zwischen einer *Helicobacter pylori*-Infektion und der Entstehung von Adenokarzinomen des Magens sowie MALT-Lymphomen.

In den letzten Jahren fand eine intensive Forschung im Bereich der gastrointestinalen Mikrobiota statt und es konnte deutlich gezeigt werden, dass die kolorektale und hepatozelluläre Tumorentstehung eng mit der Zusammensetzung des Mikrobioms zusammenhängen. Es zeigt sich auch ein deutlicher Einfluss auf das Ansprechen auf systemische Tumorthérapien mit Chemotherapeutika und Checkpoint-Inhibitoren in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Mikrobioms. Gut erforscht sind die sogenannten Barriere-Defekte und die Mikrobiota induzierte Entzündung beim kolorektalen Karzinom. Bei Vorhandensein solcher Barriere-Defekte der Darmmukosa und einer chronischen mukosalen Entzündung kommt es vermehrt zu somatischen Mutationen in Onkogenen (KRAS) und Tumorsuppressorgenen (APC, TP53). In zahlreichen Publikationen konnte der zentrale Beitrag der Mikrobiota zur Entstehung von Mutationen klar gezeigt werden. Mikrobielle Signale führen zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und Signalwegen wie STAT3 und NF-kappa B auf Ebene des Darmepithels und Steigerung der Proliferation und Hemmung des Zelltodes.<sup>2,3</sup>

Die in letzter Zeit bereits gut erforschte Darmbarriere setzt sich zusammen aus der Darmflora (Mikrobiom), dem Darmschleim (Mucus), der eigentlichen Darmschleimhaut, GALT und ENS, Enterozyten sowie Schlussleisten (*tight junctions*). Bereits frühe adenomatöse Prozesse weisen eine Barriestörung auf und wirken als Schrittmacher für Entzündungsprozesse und Karzinogenese. Vor allem weisen rechtsseitige kolorektale Karzinome dichte bakterielle Biofilme auf, ebenso eine verstärkte epitheliale Produktion von Interleukin 6 und die Aktivierung von STAT3.<sup>4</sup>

Noch in den Kinderschuhen steckt die Forschung über den individuellen Beitrag einzelner intestinaler Mikrobiota. Dabei ist ein erheblicher Teil der intestinalen Mitbewohner weiterhin nicht kultivierbar. Für einzelne Erreger sind diverse Zusammenhänge erforscht, so besteht etwa beim *Fusobacterium nucleatum* eine Verbindung zu der Entstehung von Parodontitis, rechtsseitigen Kolonkarzinomen sowie Tumoren mit BRAF Mutation und MSI.<sup>5</sup> Zu erwarten ist eine Steigerung der Sensitivität der Adenom-Erkennung durch Nutzung von Mikrobiota basierten Tests, die möglicherweise die nicht invasive Prävention der kolorektalen Karzinome revolutionieren wird.<sup>6,7</sup>

Das Problem von Mikrobiota basierten Tests besteht in den erheblich höheren Kosten, sodass diese Mikrobiota-Sequenzierung aktuell noch keinen breiten Stellenwert findet. Es existieren laufende Forschungen für die Nutzung von Mikrobiota-Signaturen für diagnostische Zwecke und prognostische Einschätzung und Identifizierung von CRC-assoziierter Spezies.

Neuere Erkenntnisse zeugen von mikrobiellen Einflüssen auf den Effekt systemischer Tumorthérapien. Das Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren und monoklonale Antikörper hängt zumindest partiell mit der Zusammensetzung von Darmmikrobiota zusammen. Eine antibiotische Behandlung zwei Monate bis zu einem Monat nach Beginn einer Checkpoint-Inhibition (PD1/PDL1 Antikörper) geht mit einem reduzierten progressionsfreien Gesamtüberleben einher. Die intestinale Besiedelung mit *Akkermansia muciniphila* oder Bifidobakterium korreliert mit einem positiven Ansprechen auf PD1-Blockade.<sup>8</sup>



Abb. 1: Endoskopische Einheit im Clinicum St. Georg, Bad Aibling

Immer überzeugender werden die wissenschaftlichen Erkenntnisse über Antitumormittel aus dem Darm. Bakterielle Stoffwechselprodukte sind in der Lage, die zytotoxische Aktivität bestimmter Immunzellen zu steigern und damit die Effizienz von Tumortherapien positiv zu beeinflussen. Die kurzkettigen Säuren Butyrate und Pentanoat steigern die zytotoxische Aktivität von CD8-T-Zellen.<sup>9</sup> Der rasanten Entwicklung der Mikrobiomtherapie folgend haben wir in unserer Klinik ein Stufenkonzept für Darmregeneration und Mikrobiomtherapie entwickelt.

### Mikrobiomtherapie zur Regeneration des Darms

Die erste Stufe dieses Programms beinhaltet eine detaillierte molekular-biologische Stuhlanalyse sowie die Abklärung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

In der zweiten Stufe der sogenannten Darmkonditionierung erhalten die Patienten ein spezielles Programm für Mundhygiene mit Ölziehen, Zahnreinigung, der Einnahme von Toxosorb, Glutamin, Butyrate, Leinöl, Colostrum oder Rechtsregulat nach einem individuell erstellten Plan.

In der 3. Stufe erfolgt der eigentliche Mikrobiom-Transfer. Dabei werden effektive Mikroorganismen duodenal und im terminalen Ileum angesiedelt. Dabei handelt es sich um Multispezies Präparate nicht humanen Ursprungs. Parallel dazu erfolgt die endoskopische Applikation von Präbiotika.

Als flankierende Maßnahmen, die den Effekt der Mikrobiomtherapie verstärken, kommen zur Anwendung: Ernährungsberatung, Infusionen mit Vitamin C, Selen, Procain-Basen-Infusionen sowie Gabe von Aminosäuren. Des Weiteren finden eine Zufuhr von Mineralstoffen sowie die Durchführung verschiedener Maßnahmen zur Psychohygiene statt, auch Entspannungsmaßnahmen zur Vagus-Konditionierung werden angeboten.

In der anschließenden Stufe 4 erfolgt eine Darmmikrobiom-Stabilisierung über einen Zeitraum von vier bis acht Wochen, dabei finden die orale Aufnahme von Zink, Glutaminsäure, Ballaststoffen, Butyrate und Propionat statt sowie die weitere Applikation von hochkonzentrierten Mischungen physiologischer Darmbakterien.

Autorin:

Dr. med. Dr. med. univ. Petja Piehler  
FÄ für Innere Medizin, Gastroenterologie, Geriatrie, Spezielle Schmerztherapie, Naturheilverfahren  
Vorstandsmitglied von ICMART und IFMANT  
Ärztliche Direktorin im Clivium St. Georg GmbH  
Rosenheimer Straße 6 – 8, 83043 Bad Aibling  
E-Mail: Petja.Piehler@clivium-stgeorg.de  
www.klinik-st-georg.de

#### Literatur

- 1 Teufel A et al.: Prävention gastrointestinaler Tumoren, Z Gastroenterol 2021;964-982
- 2 Grivnennikov SI, Wang K, Mucida D et al.: Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17 mediated tumour growth. Nature 2021;49:254-258
- 3 Bollrath J, Pheesse TJ von Burstin VA et al.: Gp 130 mediated Stat3 activation in enterocytes cell survival and cell-cycle progression during colitis associated tumorigenesis. Cancer Cell 2009;15:91-102
- 4 Dejea CM, Wick EC, Hechenbleikner EM et al.: Microbiota organization is a distinct feature of proximal crc. Proc Nat Acad Sci USA 2014;111:18321-18326
- 5 Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H et al.: Fusobacterium in Colonic Flora and Molecular Features of crc. Cancer Research 2014;74:1311-1318
- 6 Voigt AY, Zeller G, Bork P: Microbial biomarkers for early cancer detection. Dtsch Med Wochenschr 2017;142:267-274
- 7 Baxter NT, Ruffin MT, Rogers MA et al.: Microbiota based model improves the sensitivity of fecal immunochemical test for detecting colonic lesions. Genome Med 2016;8:37
- 8 Riuty B, Le Chatelier E, Derosa L et al.: Gut microbiome influences efficacy of PD-1 based immunotherapy against epithelial tumors. Science 2018;359:91-97
- 9 Luu M et al.: Nature Communications 2021;12(4077)
- 10 Däuble W: Warum haben Inder so selten Darmkrebs? In: FAZ.net. 26.04.2014, abgerufen am 17.01.2021; [www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/warum-haben-inder-so-selten-darmkrebs-12904246.html](http://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/warum-haben-inder-so-selten-darmkrebs-12904246.html)