

Prävention des Kolonkarzinoms und die therapeutische Anwendung der Mikrobiomtherapie



Petja Pehler

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 Karzinoms.

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 der Screening Koloskopie mit 1,9 - 4,4 % sehr niedrig. Ebenso unzureichend mit 8,6 - 27 % ist der Einsatz von FOBT¹ in der primären Vorsorge. Bei wachsendem Bewusstsein für die essenzielle Rolle der Vorsorgekoloskopie wurden die Altersgrenzen für den Beginn der endoskopischen Vorsorge auf 50 Jahre für Männer und 55 Jahre für Frauen aktualisiert.

Die Auswertung der laufenden Früherkennungsprogramme zeigt eine abnehmende Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei Zunahme der Entdeckung fortgeschrittener 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-FOBT² statt g-FOBT seit 2017, sowie das Einladungsverfahren der Krankenkassen seit 2019 haben ebenfalls die Qualität der gastrointestinalen Vorsorge um einiges verbessert.

negativer Effekt auf das Auftreten von KRK haben Rauchen, Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität, Übergewicht, ballaststoffarme Ernährung, Diabetes mellitus (1).

Als nicht modifizierbare Faktoren für die kolorektalen Krebserkrankungen gelten das höhere Lebensalter, männliches Geschlecht, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, FAP (Familiäre Adenomatöse Polyposis) oder HNPCC³.

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 oder pathogenen Effekt von Milchprodukten. Einer Forschungsgruppe um den Nobelpreisträger Prof. Dr. Harald zu Hausen im deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg gelang es, Krebskrankheiten als Folge von Infektionen, die oft mit der Ernährung zu

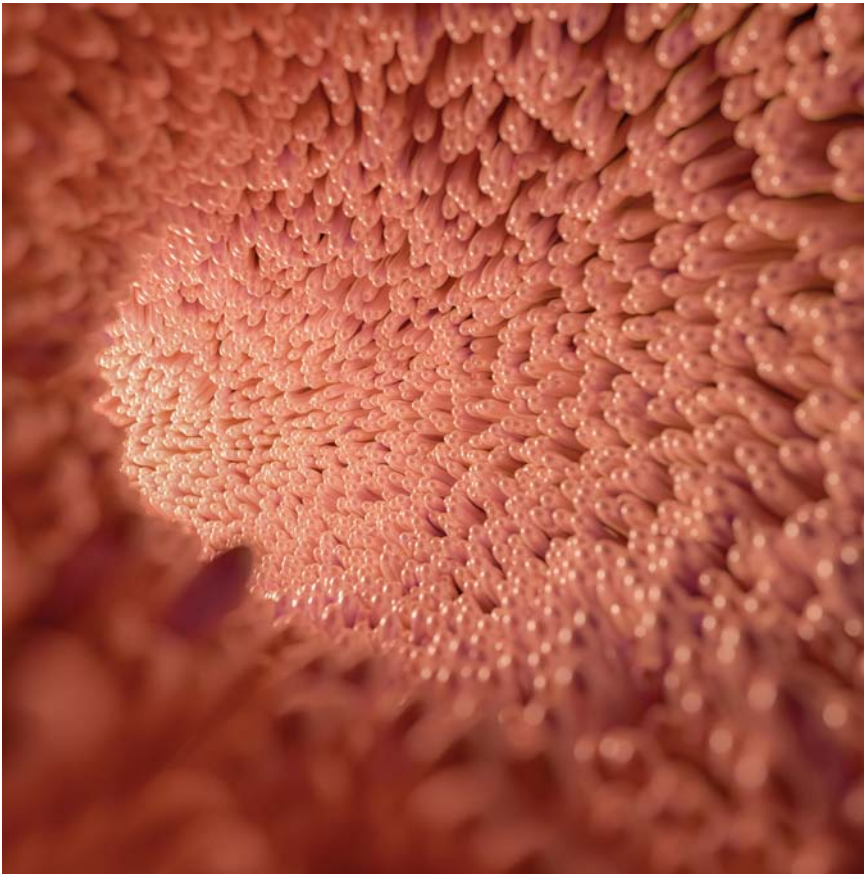
¹ Hämoccult

² Der iFOBT ist ein immunologisches Untersuchungsverfahren zum Nachweis von okkultem Blut im Stuhl (FOBT). Er ist seit dem 1. April 2017 statt des bis dahin üblichen Guajak-Tests (gFOBT) für die Durchführung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zugelassen.

³ Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis, auch „Lynch-Syndrom“; erbliches Tumorsyndrom, das durch ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung verschiedener Krebserkrankungen gekennzeichnet ist.

PRÄVENTION

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



tun haben und chronische Entzündungsreaktionen verursachen, darzustellen.

Diese Forschung gibt Anlass für die Annahme, dass Prostata-, Mamma- und Kolonkarzinome als eine der häufigsten Zoonosen des Menschen zu betrachten sind. Dabei unterscheidet man zwischen direkten karzinogenen Erregern (Viren, Bakterien, Parasiten) sowie indirekten karzinogenen Agenzien wie Rinderfleisch und Milchfaktoren (BMMF – bovine meat and milk factors).

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. 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. Diese Gewebeinflammation führt über Bildung von aggressiven Sauerstoffradikalen zu einer lokalen Veränderung des Genoms.

Relativ belastbar ist die Datenlage nur für den präventiven Effekt von Mikronährstoffen und Medikamenten:

ASS 75-100 mg wird als primär

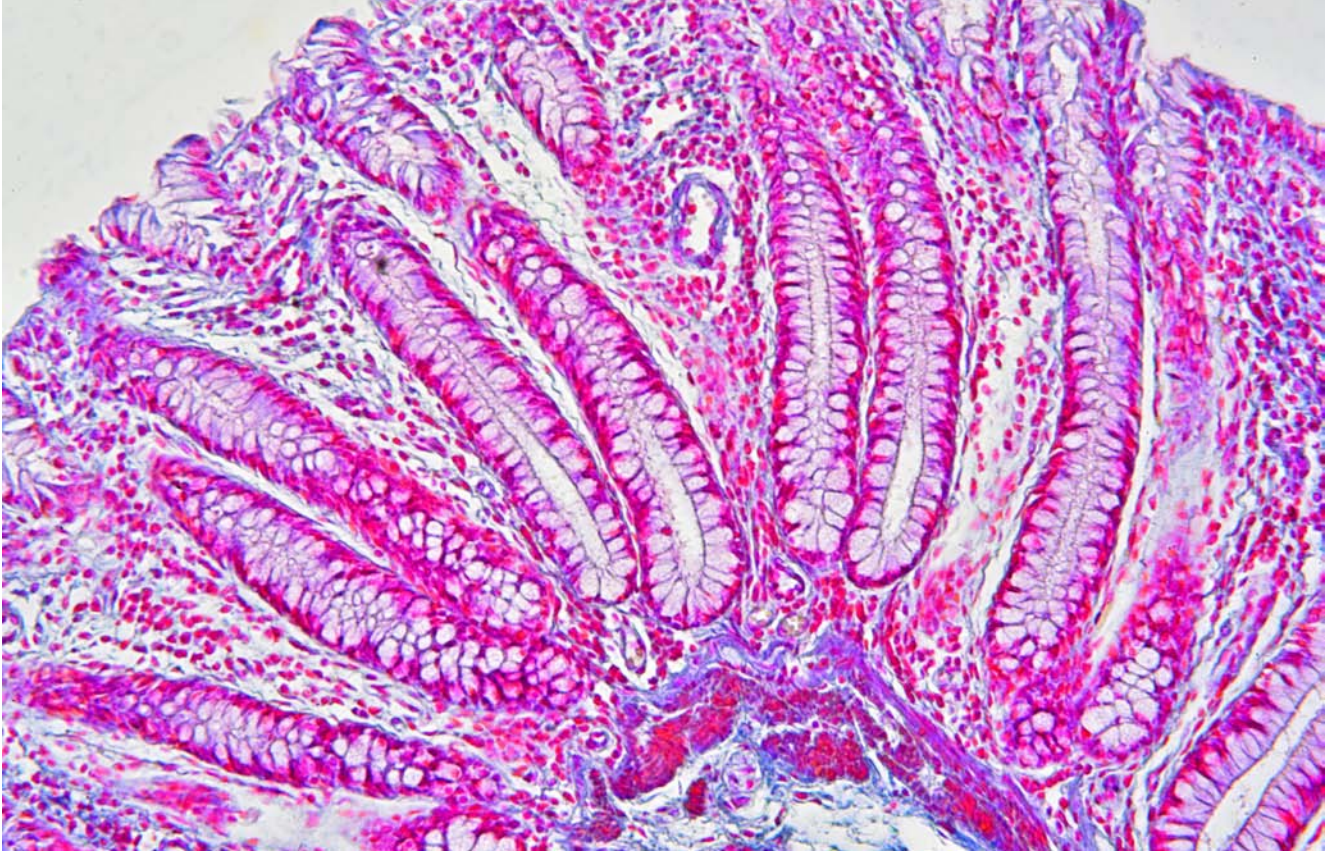
präventiver Faktor in einer Reihe von Untersuchungen kontrovers beurteilt. Noch schwächer ist die Datenlage für Statine und Kalzium, diese Substanzen werden jedoch immer wieder im entsprechenden Zusammenhang diskutiert. Ebenfalls kontroverse Ergebnisse der Studienlage für Selen, Magnesium, die Vitamine 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.

Im Bereich der sekundären Prävention nach stattgehabter intestinaler Krebserkrankung erfolgen die Kontrollkoloskopien nach einem vorgegebenen Nachsorgekalender.

In der **sekundären Prävention** spielen eine erhebliche Rolle: ein normaler Body-Mass-Index, Verzehr von reichlich Gemüse, Früchten und Vollkornprodukten, regelmäßige körperliche Aktivität. Für ASS gibt es gute Daten in der sekundären Prävention bestimmter Subgruppen (Karzinome mit PIK-3CA Mutation oder hoher Expression des Enzyms COX-2). (1)

MIKROBIELLE EINFLÜSSE IN DER TUMORENTWICKLUNG UND THERAPIE

Gut erforscht ist der Zusammenhang zwischen Hepatitis B und C und der Entstehung von hepatozellulären Karzinomen. Überdurchschnittlich häufig besteht eine Assoziation zwischen den humanen Papillomaviren und Zervixkarzinomen sowie Kopf-Halstumoren. Unbestritten ist der kausale Zu-



sammenhang zwischen EBV-Infektionen und der Entstehung von Lymphomen. Ausreichend vorhandene Daten gibt es für die Pathogenese des Kaposi-Sarkoms 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 zusammenhängt. Es zeigt sich auch ein deutlicher Einfluss auf das Ansprechen auf systemische Tumortherapien mit Chemotherapeutika und Checkpoint Inhibitoren in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Mikrobioms.

Gut erforscht sind die so genann-

ten Barriere Defekte und die Mikrobiota induzierten 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 mit einer Steigerung der Proliferation und Hemmung des Zelltodes (2)(3).

DIE DARMBARRIERE

Die Darmbarriere setzt sich zusammen aus der Darmflora (Mikrobiom), dem Darmschleim (Mucus), der eigentlichen Darmschleimhaut, GALT⁴, dem enterischen Nervensystem, Enterozyten sowie

Schlussleisten (tight junctions). Adenomatöse Prozesse weisen bereits früh eine Barriestörung auf und wirken als Schrittmacher für Entzündungsprozesse und Karzinogenese. Vor allem weisen rechtsseitige kolorektale Karzinome dichte bakterielle Biofilme auf, sowie verstärkte epitheliale Produktion von Interleukin 6 und Aktivierung von STAT3 (4).

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 z.B. beim *Fusobacterium nucleatum* besteht eine Verbindung zur Entstehung von Parodontitis, rechtsseitigen Kolonkarzinomen, sowie Tumoren mit BRAF-Mutation und MSI (5).

Zu erwarten ist eine Steigerung der Sensitivität der Adenom Erkennung durch Nutzung von Mikrobiota basierten Tests, die möglicherweise

⁴ gut-associated lymphatic tissue

die nicht invasive Prävention der kolorektalen Karzinome revolutionieren wird (6)(7).

Das Problem von Mikrobiota basierten Tests besteht in den erheblich höheren Kosten, sodass diese Mikrobiota Sequenzierung aktuell noch keinen Stellenwert findet. Es existieren laufende Forschungen für die Nutzung von Mikrobiota Signaturen für diagnostische Zwecke und prognostische Einschätzung und Identifizierung von KRK 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. Antibiotische Behandlung 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 *Bifidobacterium* korreliert mit einem positiven Ansprechen auf PD1 Blockade (8).

Immer überzeugender werden die wissenschaftlichen Erkenntnisse über **Antitumormittel aus dem Darm** selbst. Bakterielle Stoffwechselprodukte sind in der Lage, die zytotoxische Aktivität bestimmter Immunzellen zu steigern und damit die Effizienz von Tumorthérapien positiv zu beeinflussen. Die kurzkettigen Säuren Butyrat und Pentanoat steigern die zytotoxische Aktivität von CD8 T-Zellen (9). Der rasanten Entwicklung der Mikrobiomtherapie folgend haben

wir ein Stufenkonzept für Darmregeneration und Mikrobiomtherapie entwickelt:

Die erste Stufe dieses Programms beinhaltet eine detaillierte molekularbiologische Stuhlanalyse sowie die Abklärung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

In der zweiten Stufe, der sogenannten Darmkonditionierung, erhalten die Patienten ein spezielles Programm für Mundhygiene mit Ölziehen, Zahnreinigung, Einnahme von Toxosorb, Glutamin, Butyrat, Leinöl, Colostrum oder Rechts-Regulat⁵ nach einem individuell erstellten Plan.

In der dritten 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 Aminosäuren. Des Weiteren Zufuhr von Mineralstoffen, Durchführung verschiedener Maßnahmen zur Psychohygiene sowie Entspannungsmaßnahmen zur Vagus Konditionierung.

In der anschließenden Stufe 4 erfolgt eine Darmmikrobiom Stabilisierung im Zeitraum von 4-8 Wochen, dabei orale Aufnahme von Zink, Glutaminsäure, Ballaststoffen, Butyrat und Propionat, sowie

die weitere Applikation von hochkonzentrierten Mischungen physiologischer Darmbakterien.

LITERATUR

- (1) Teufel A et al Prävention gastrointestinaler Tumoren, *Z Gastroenterol* 2021;96:4-982
- (2) Grivennikov 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, Phesse 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)

⁵ Nahrungsergänzungsmittel aus frischen Früchten (Zitronen, Datteln, Feigen), Nüssen, Samen (Hirse), Gemüse (Zwiebeln, Sellerie, Erbsen), Kurkuma und Safran. Es wird bei der Herstellung die sogenannte Kaskadenfermentation angewendet, was bedeutet, dass die Zutaten in mehreren Stufen unter Zugabe von Milchsäurekulturen fermentieren.