



FACHINFORMATION

Diätetisches Lebensmittel
für besondere medizinische Zwecke.
Zur diätetischen Behandlung bei immunologischer
Dysbalance zwischen Th1- und Th2-Zellen.

Allergische Erkrankungen im Vormarsch

In den letzten Jahrzehnten kam es zu einem enormen Anstieg allergischer Erkrankungen in der westlichen Welt. Nach aktuellen Schätzungen leiden bereits zwischen 20 und 30% der Kinder aus den Industrieländern des Westens an Asthma, chronischer Rhinitis und Allergien.

Die Erkrankung zeigt sich zuerst in Form des atopischen Ekzems, das sich bereits bei Babys und Kleinkindern manifestiert. Während die Ekzeme häufig in und nach der Pubertät zu verschwinden scheinen, entwickeln diese Betroffenen nun Erkrankungen wie Asthma und Heuschnupfen, die ihre Lebensqualität für die weiteren Jahrzehnte entscheidend verschlechtern.

Im vergangenen Jahrzehnt konzentrierte sich daher die Forschung in der pädiatrischen Allergologie auf die Frage, ob es eine Möglichkeit geben könnte, diesen „allergic march“ erst gar nicht entstehen zu lassen. Die entscheidende Frage war, was die Ursachen für diese Entwicklung sein könnten.

Immuntoleranz

Die Hygiene-Hypothese^{1,2} versucht die zunehmende Prävalenz atopischer Erkrankungen so zu erklären: eine Verminderung atopischer Erkrankungen konnte bei Kindern beobachtet werden, die ihr erstes Lebensjahr auf einem Bauernhof verbracht hatten, wo ihr Immunsystem mit verschiedensten Erregern Kontakt hatte^{3,4}. In Regionen mit hohen Hygienestandards kommt es hingegen zu einer abnehmenden Auseinandersetzung des Immunsystems mit mikrobiellen Stimuli gerade in den kritischen Phasen der Entwicklung⁵. Die Folge: basierend auf einer Unterforderung des Immunsystems wird die Reizschwelle für die Auslösung einer Immunantwort so weit abgesenkt, dass das Immunsystem auch gegen harmlose Antigene aktiviert wird.

Während der Schwangerschaft erhält der Fötus über

die Plazenta Antikörper der Mutter, nach der Geburt beginnt für das Baby das Training des eigenen Immunsystems. Das von Geburt an vorhandene unspezifische Immunsystem wird nun ergänzt durch die Entwicklung eigener Abwehrkräfte: das spezifische Immunsystem muss aufgebaut werden. Das sich erst entwickelnde Immunsystem eines Neugeborenen muss rasch lernen, auch gegen Antigene unserer Nahrung eine Toleranz zu entwickeln, damit wir uns ohne Risiko ausgewogen ernähren können. Diese sogenannte „orale Toleranz“⁶ wird besonders über T-reg-Zellen (früher T-Suppressor-Zellen genannt) in der Leber und dem MALT (Mucosa Associated Lymphatic Tissue) des Mundraumes induziert. Aber nicht nur für harmlose Antigene aus der Nahrung muss eine Toleranz induziert werden, sondern auch für die Antigene von kommensalen Bakterien oder zur Gewährleistung einer funktionierenden Schwangerschaft durch eine feto-maternale Toleranz.

CD4+-Subpopulationen und ihre Aufgaben

CD4+-T-Lymphozyten sind für eine Balance des Immunsystems verantwortlich und steuern das gesamte System. Bei Gesunden wird die Balance zwischen Th1- und Th2-Zellen^{7,8} von den T-reg-Zellen aufrechterhalten durch die Downregulation der Immunantwort (Abb. 1). Zu den CD4+-T-Helfer-Zellen (Th) gehören sowohl Effektorzellen die dem Schutz vor Pathogenen dienen als auch Regulatorzellen (T-reg) zur Unterdrückung der Immunantwort auf Autoantigene und exogene Antigene wenn diese für den Körper gefährliche Immunantworten induzieren.

Für ein funktionierendes Immunsystem ist die Abschaltung der Immunreaktion nach der Elimination des Erregers besonders wichtig, da eine chronische Entzündung den Organismus nachhaltig schädigen würde. Diese Abschaltung wird als automatisches Programm bereits bei der Zellaktivierung mit induziert.

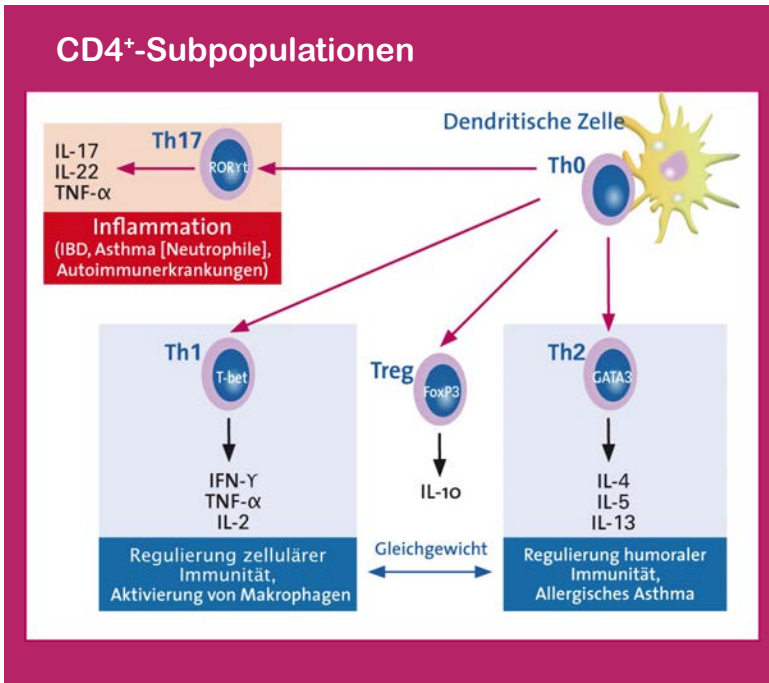


Abb. 1: Spezialisierung der T-Helfer Zellen aus Th0-Zellen mit Angabe der jeweils charakteristischen Zytokine.

Veränderungen des Immunsystems während der Schwangerschaft

Weil die Zellen des Immunsystems Rezeptoren für Geschlechtshormone besitzen, wird dieses bei Frauen besonders im Menstruationszyklus durch den ständig wechselnden Hormonspiegel beeinflusst. Der Einfluss der Sexualhormone bewirkt bei Frauen eine etwas höhere Immunkapazität.

Zur Infektabwehr während der Menstruation ist die Th1-Antwort für den weiblichen Organismus günstiger. Der Abfall des Progesteronspiegels in der Lutealphase ist immunologisch mit einer Entzündungsreaktion vergleichbar⁹.

In der auf die Menstruation folgenden folliculären Phase wird die Immunantwort durch die steigenden Östrogenspiegel in eine Th2-Antwort moduliert, um nach dem Eisprung durch den Progesteronüberschuss wieder in eine Th1-Antwort umgekehrt zu werden.

Diese Umkehr unterbleibt während einer Schwangerschaft: die Implantation der befruchteten Eizelle wird durch die steigende Bildung von T-reg-Zellen be-

günstigt. Der Fetus (als „allogenes Transplantat“, welches 50% seiner genetischen Anlagen vom Vater hat) wird vor den mütterlichen Immunzellen durch die Plazentaschranke abgeschirmt. Uterus, Plazenta und Fetus sind sogenannte „immunprivilegierte Regionen“.

Während einer Schwangerschaft ist somit die intrauterine Umgebung Th2-dominiert, um den Fetus vor einer Abstoßung zu schützen.

Veränderungen des Immunsystems bei Atopien

Nach der Geburt sollte sich das Immunsystem umgehend auf eine Balance zwischen Th1- und Th2-Zellen einpendeln mit einem möglichst hohen Anteil an T-reg-Zellen.

Das noch nicht ausgereifte Immunsystem des Kindes mit seiner Th2-Dominanz kommt nach der Geburt erstmals über das mukosaassoziierte Immunsystem des Darms in Kontakt mit mikrobiellen Antigenen. Dadurch werden die Th1-Zellen aktiviert und der Th2-dominierte Phenotyp verändert sich beim gesunden oder unbelasteten Kind hin zu einem ausgewogenen Th1/Th2-Phenotyp. Je größer die Vielfalt an Mikroorganismen (Diversität) im Darm ist, umso wahrscheinlicher ist die Entwicklung hin zu einer Homöostase.

Findet dieser Wechsel nicht statt, kann es zu allergischen Erkrankungen kommen. Im Falle von Kindern, die im späteren Leben Allergien entwickeln, finden wir kurz nach der Geburt einen Mangel an T-reg-Zellen und zu viele Th2-Zellen. Die Entwicklung einer

allergischen Sensibilisierung ist daher nicht auf eine Th2-Verschiebung zurückzuführen, sondern auf die Unfähigkeit den nötigen Wechsel hin zu einem Th1/Th2-Gleichgewicht zu vollziehen.

Die Panda-Studie

Bei der Untersuchung von Kindern mit allergischen Erkrankungen wurden bereits Ende des 20. Jahrhunderts deutliche Unterschiede in der Kolonisierungsrate mit Darmbakterien festgestellt: im Stuhl allergischer Kinder fand man signifikant weniger Bifidobakterien und stattdessen ein Übermaß an Clostridien^{10,11}.

diese Studie wurden Schwangere mit einer Familienanamnese für atopische Erkrankungen rekrutiert, sogenannte „high-risk babies“. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Häufigkeit von atopischen Ekzemen bei Kindern im Alter von zwei Jahren unter Probiotikagabe (pränatal 2 - 4 Wochen und postnatal für 6 Monate 1×10^9 CFU/d). Durch die Probiotikagabe konnte nach 2 Jahren die Inzidenz der atopischen Dermatitis gegenüber der Placebogruppe um 50 % reduziert werden. Dieser signifikante Unterschied war auch noch 4 Jahre später¹⁵ nachweisbar obwohl das Monospezies-Probiotikum nur in den ersten 6 Lebensmonaten verabreicht worden war.

Kriterium für die Strain-Auswahl in OMNi-BiOTiC® PANDA: Induktion von IL-10

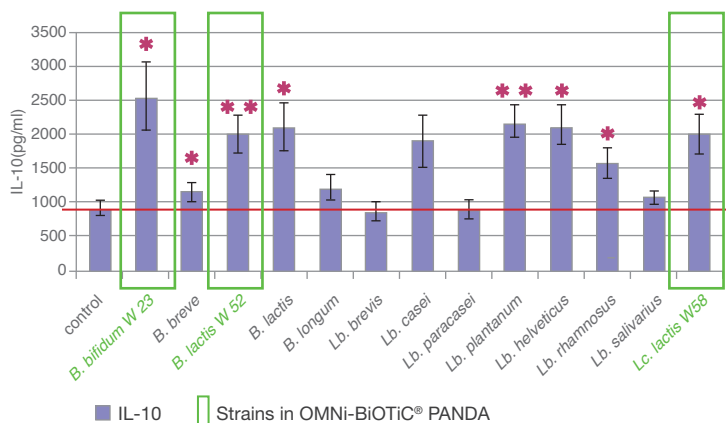


Abb. 2: IL-10-Produktion durch periphere mononukleare Blutzellen in Kulturen als Reaktion auf verschiedene Bakterien nach 24 Stunden (= optimaler Zeitpunkt für IL-10); * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ [nach Niers 2005].

Nach diesen Ergebnissen war es naheliegend, probiotische Bakterien einzusetzen, um eine Abschwächung immunologischer Reaktionen zu erreichen^{12,13}. Mit großem Interesse wurden daher die Ergebnisse einer finnischen Studie zur Allergieprävention mit einem Monospezies-Probiotikum (*L. rhamnosus GG*) diskutiert, welche 2001 in „Lancet“ publiziert wurden¹⁴. Für

Ein Vorteil bei Allergie: OMNi-BiOTiC® PANDA reduziert Th2-Zytokine

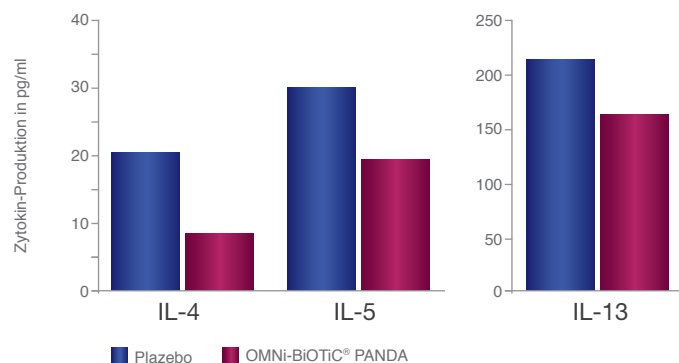


Abb. 3: Reduktion von Th2-Zytokinen zum Zeitpunkt der Geburt.

Im Jahr 2003 startete die randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführte Panda-Studie (**Pro**biotics **and** **A**llergy), welche es sich zum Ziel gesetzt hatte, die möglicherweise noch nicht genügend beachteten neuen Erkenntnisse der probiotischen Medizin in eine große klinische Arbeit mit 156 „high-risk-babies“ einfließen zu lassen¹⁶.



OMNi-BiOTiC® PANDA reduziert signifikant die Inzidenz von Atopischem Ekzem

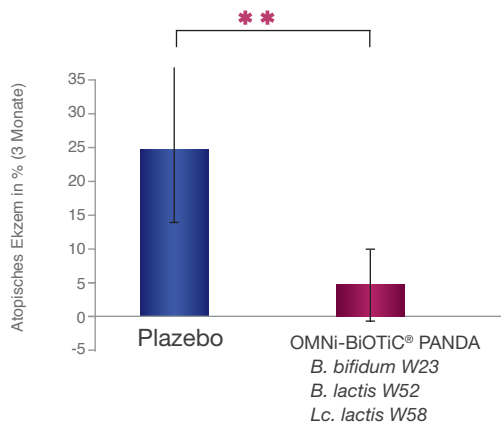


Abb. 4: Auswertung im Alter von 3 Monaten.

OMNi-BiOTiC® PANDA reduziert die Produktion von TH2-Zytokinen (IL-5, IL-13 und IL-10)

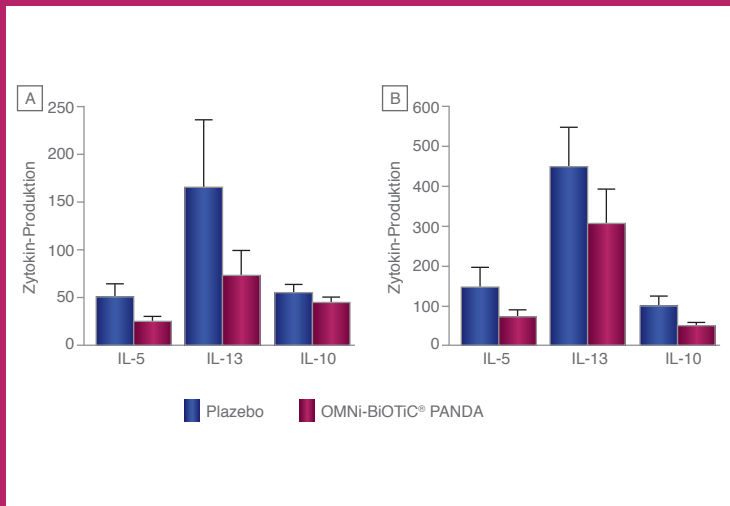


Abb. 5: Zytokinproduktion in Blutkulturen (im Alter von 3 Monaten). (A) Anti CD2/CD28 nach 48 Stunden; (B) nach 72 Stunden [nach Niers 2009]

Studiendesign:

Durch aufwändige in vitro Studien konnten drei probiotische Spezies gefunden werden (Abb. 2), die einen speziellen Einfluss auf die Behandlung der Dysbalance zwischen Th1- und Th2-Zellen direkt nach der Geburt und im ersten Lebensjahr erwarten ließen.

Die Auswahl dieser Stämme^{17,18} erfolgte am Department für Pädiatrie des Universitätsklinikums Utrecht und am Labor für Immunologie der Universität Wageningen (Niederlande). Als spezifische Eigenschaften wurden die Fähigkeiten zur Induktion des immunmodulierenden Zytokins IL-10 gesucht, sowie ihre Fähigkeit zur Unterdrückung der Bildung von Th2-Zytokinen (Abb. 3).

Das so entwickelte Probiotikum erfüllt alle Qualitätskriterien der WHO und WGO, es berücksichtigt das Multispezies-Konzept verstärkter bakterieller Synergien¹⁹ und gehört zur 3. Generation medizinisch relevanter Probiotika.

Den Müttern wurde während der letzten 2 Schwanger-

schaftsmonate und den Babys sofort nach der Geburt bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres täglich 3×10^9 CFU dieses spezifischen Multispezies-Probiotikums aus *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52 und *Lc. lactis* W58 (OMNi-BiOTiC® PANDA) verabreicht.

Ergebnisse:

Bereits nach drei Monaten war ein signifikanter Unterschied erkennbar (Abb. 4 und 5): die immunologische Dysbalance von Allergikern war nach der Behandlung mit den drei probiotischen Symbionten bei 80% der mit OMNi-BiOTiC® PANDA behandelten Kindern ausgeglichen.

Da in dieser Studie nach der Vollendung des ersten Lebensjahres ebenfalls die probiotische Versorgung eingestellt worden war, wurden die Ergebnisse des 2-Jahres-follow-up (Abb. 6) mit besonders großem Interesse erwartet: der Abstand zwischen der Placebogruppe und der Probiotika-Gruppe konnte weiterhin konstant gehalten werden²⁰.

Die PandA-Studie

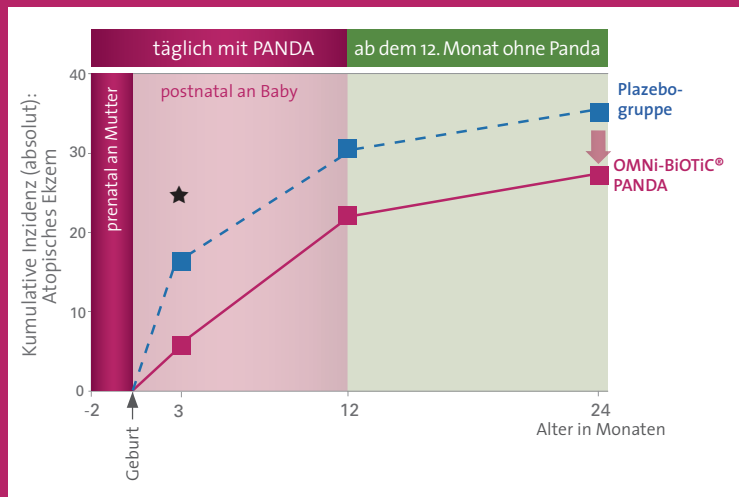


Abb. 6: Der positive Effekt auf die Inzidenz des atopischen Ekzems bleibt auch nach Ende der Einnahme von OMNi-BiOTiC® PANDA (in der Studie nach 12 Monaten) erhalten.

Mikrobiologisch war zusätzlich eine gesunde Entwicklung der Darmflora hin zu einer Vermehrung der Bifidoflora durch die Unterstützung der bakteriellen

Höhere Diversität und deutlich weniger Ekzem in der Panda-Gruppe

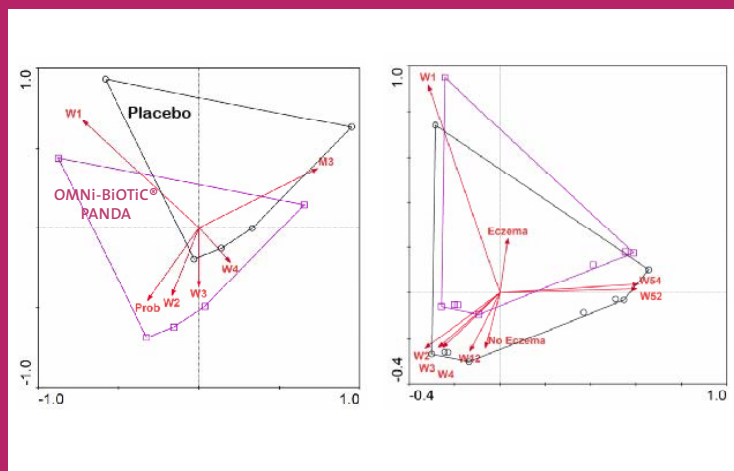


Abb. 7: Multivariate Stuhlanalysen (im Alter von 3 Monaten).

Besiedlung gegeben (Abb. 7). Beides hatte einen wesentlichen Einfluss auf die gesunde, allergiefreie Entwicklung der Kinder.

Gruppenvergleich der PandA-Studie

	OMNi-BiOTiC® PANDA n=50	Plazebo-Gruppe n=48
1 Alter der Mutter	32 (28-36)	32 (28-35)
2a Mütter mit Allergie	41 (82%)	42 (88%)
2b Ältere Geschwister		
keine	17 (34%)	17 (35%)
mind. eines	33 (66%)	31 (65%)
2c Haustiere (Katze, Hund)	7 (14%)	13 (27%)
3 Gestation (Wochen)	39.7 (38.1-41.3)	39.7 (38.3-41.1)
4 Art der Geburt		
Vaginal	46 (92%)	42 (88%)
Sectio	4 (8%)	6 (12%)
5 Geburtsgewicht (gramm)	3558 (3552-4067)	3658 (3190-4126)
6a Ausschließlich gestillt	34 (68%)	36 (75%)
6b Dauer der Stillzeit	7.4 (2-13)	8.4 (3-14)
7 Prenatale Einnahme durch Mutter (Wochen)	6.0 (4.6-7.4)	6.0 (4.7-7.3)

Tab. 1: Ergebnisse der PandA-Studie



Nach den heutigen Erkenntnissen der modernen probiotischen Medizin resultieren die positiven Ergebnisse im Wesentlichen aus zwei Faktoren: einerseits aus dem Multispezies Konzept des ersten wissenschaftlich entwickelten Probiotikums zur Behandlung einer bereits bei den Eltern vorhandenen Dysbalance des Immunsystems während der

letzten 2 Schwangerschaftsmonate und andererseits aus dem Faktum, dass das PandA-Probiotikum den Neugeborenen bereits ab dem ersten Tag nach der Geburt und im gesamten ersten Lebensjahr verabreicht wurde. So konnte immunologisch eine Modulation hin zu einer Th1/Th2-Homöostase induziert werden.

FACT-BOX

- Atopie und Asthma sind zunehmend Probleme in der Pädiatrie, prophylaktische Einnahme von extra dafür entwickelten Multispezies-Probiotika reduziert die Inzidenz signifikant über ihre immunmodulierenden Eigenschaften (Induktion von T-reg-Zellen und IL-10 sowie Reduktion von Th2-Zellen).
- Darmbakterien können das Immunsystem des Menschen modifizieren.
- Multispezies-Probiotika kombinieren die spezifischen Eigenschaften von verschiedenen Bakterienstämmen synergistisch.
- Zur Prävention allergischer Erkrankungen ist eine Zunahme an T-reg-Zellen und IL-10 bereits während der letzten Schwangerschaftswochen vorteilhaft.

Literatur

- 1 Strachan DP, BMJ 299(1989) 1259-60
- 2 Guarner F, Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 3(2006)275-84
- 3 Devenny A, BMJ 329(2004)489-90
- 4 Mutius E v, Immunobiology 212(2007)344-52
- 5 Wills-Karp M, Nat Rev Immunol 1 (2001)69-75
- 6 Bizzini B, Curr Pharm Des 86(2012)71-81
- 7 Romagnani S, Allergy 53(1998; Suppl 46) 12-15
- 8 Steyer GE, Int J Orthomol Med 139(2012)F2-6
- 9 Fish EN, Nat Rev Immunol 8(2008)737-44
- 10 Kalliomäki M, J Allergy Clin Immunol 107(2001) 129-34
- 11 Sepp E, Clin Exp Allergy 35(2005)1141-46
- 12 Boyle RJ, Clin Exp Allergy 39(2009) 117-27
- 13 Aa van der LB, Pediatr Allergy Immunol 21(2009)e335-67
- 14 Kalliomäki M, Lancet 357(2001)1076-79
- 15 Kalliomäki M, Lancet 361(2003)1869-71
- 16 Niers LE, Allergy 64(2009) 1349-58
- 17 Niers LE, Clin Exp Allergy 35(2005)1481-89
- 18 Niers LE, Clin Exp Immunol 149(2007)344-52
- 19 Timmermann HM, Int J Food Microbiol 96(2004)219-33
- 20 Rijkers G, Monatsschr Kinderheilk (2009; Suppl 2) 168, M12

OMNi-BiOTiC® PANDA FAKTEN:

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät). Zur diätetischen Behandlung bei immunologischer Dysbalance zwischen Th1- und Th2-Zellen.



Der durch die physiologisch im kindlichen Darm vorkommende probiotische Multispezieskombination erzielte Effekt, dem OMNi-BiOTiC® PANDA seine Zweckbestimmung verdankt beruht auf folgenden Parametern:

- Reduzierter Response auf Allergene
- Inhibition von allergieförderndem IL-5 und IL-13
- Erhöhte Produktion von immunmodulierendem IL-10
- Behandlung von intestinalen Störungen in den ersten Lebensmonaten

Zusammensetzung:

3 x 10⁹ probiotische Darmsymbionten pro Sachet (= 3 Mrd. CFU)

B. bifidum W23, B. lactis W52, Lc. lactis W58

Aktivierende Matrix bestehend aus: Reisstärke, Maltodextrin

Die Lebens- und Vermehrungsfähigkeit der probiotischen Bakterien ist mindestens bis zum Ablaufdatum garantiert.

Verzehrempfehlung:

Erwachsene: 1 x täglich 1 Sachet OMNi-BiOTiC® PANDA in 1/8 L lauwarmes Wasser einrühren, 10 Minuten Aktivierungszeit abwarten, nochmals umrühren und auf möglichst wenig gefüllten Magen trinken.

Schwangerschaft: möglichst ab dem Beginn des 8. Schwangerschaftsmonats

Babys: ab dem 1. Lebenstag den Inhalt eines Beutels OMNi-BiOTiC® PANDA in 1 – 2 Esslöffel Muttermilch oder abgekochtes Wasser einrühren und mit einer Pipette direkt in den Mund des Babys träufeln. Wenn das Baby nicht (mehr) gestillt wird, rühren Sie 1 Sachet OMNi-BiOTiC® PANDA direkt in das Trinkfläschchen ein.

Vorteile beim Erwachsenen:

Speziell für sehr sensible Menschen kann auch im Erwachsenenalter die Einnahme von OMNi-BiOTiC® PANDA indiziert sein.

Besonders gute Erfahrungen zeigten sich im Bereich der hochgradigen Nahrungsmittelunverträglichkeiten sowie im onkologischen Bereich nach Chemo- oder Strahlentherapie.



APG Allergosan Pharma GmbH
Kasseler Straße 76
D-34281 Gudensberg

www.allergosan.at



Institut Allergosan
Pharmazeutische Produkte Forschungs- und Vertriebs GmbH
A-8042 Graz, Schmiedlstraße 8A
Telefon: +43 (0)316 405 305
E-Mail: info@allergosan.at

www.omnibiotic.at