



## Morbus Crohn durch Mykobakterien Ein Verdacht wird zur Gewissheit

Von Dr. Manfred Stein, Gyhum

Was israelische Wissenschaftler im Frühjahr 2009 im *Journal of Infectious Diseases* berichteten, war eine kleine - leider bisher kaum beachtete - wissenschaftliche Sensation. In sterilen menschlichen Darmabschnitten wurden durch das Einspritzen von *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) schwere Gewebsschäden und Entzündungsreaktionen hervorgerufen. Und zwar exakt die gleichen, wie sie auch für die immer häufigere Darmerkrankung Morbus Crohn (MC) typisch sind. Für seine Untersuchungen hatte das Team des Veterinärmediziners Nahum Shpigel von der Hebrew University of Jerusalem in Rehovot Mäusen ein Stück sterilen menschlichen fetalen Darm implantiert.<sup>16</sup>

Diese Ergebnisse bestätigen zum wiederholten Male, dass das *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) der Erreger dieser bisher als unheilbar geltenden chronischen Darmentzündung ist. Diese Bakterien sind gleichermaßen bei Rindern, Schafen, Ziegen und verschiedenen Wildtieren für die auch dort unheilbare Darmentzündung „Paratuberkulose“ verantwortlich.

Der Verdacht wurde bereits im Jahre 1913 von dem Chirurgen Thomas Kennedy Dalziel im *British Medical Journal* geäußert. Er kannte die Paratuberkulose bei Wiederkäuern und ihm war bei seinen Operationen die Ähnlichkeit zu einer entzündlichen Darmerkrankung beim Menschen aufgefallen.<sup>9</sup> Seine Hinweise blieben aber weitgehend unbeachtet. Der Morbus Crohn wurde erstmals 1932 von dem New Yorker Arzt Burrill B. Crohn beschrieben.

### Identischer Gendefekt

Der rasante Erkenntniszuwachs der letzten Jahre belegt, dass sich Morbus Crohn und die Paratuberkulose auch auf molekularer Ebene gleichen: An Paratuberkulose erkrankte Rinder und Morbus Crohn-Patienten haben eine identische Veränderung am CARD15/NOD2-Gen<sup>30</sup>. Das ist der Grund, warum nicht alle Menschen, die MAP aufnehmen, auch daran erkranken.

Die typischen Granulome im Darm werden durch Mannane ausgelöst, Zellwandbestandteile der Mykobakterien. Mannane sind hochpolymere Zucker die die Aktivität der Makrophagen (Fress-, Immunzellen) beeinträchtigen. Inzwischen gelang der Nachweis, dass *Mycobacterium avium paratuberculosis* einen spezifischen Antikörper (namens „ASCA“) induziert. Diese Antikörper werden im Blut von zwei Drittel aller MC-Patienten gefunden.<sup>27</sup> Das fehlende Drittel erklärt sich nicht nur durch Analysenfehler und Fehldiagnosen, sondern womöglich auch dadurch, dass die übliche Therapie mit Immunsuppressiva die Bildung von Antikörpern unterdrückt.

### Identische Botenstoffe

Bei MC-Patienten zeigen die Immunzellen der Darmschleimhaut eine erhöhte Bildung und Ausschüttung des Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Das führt zu chronisch-entzündlichen Prozessen in der Darmschleimhaut.<sup>26</sup> Eine Behandlung mit Antikörpern gegen TNF- $\alpha$  verbesserte den Zustand vieler Patienten dramatisch. Der Vergleich zwischen Darm-Zellkulturen von MC-Patienten, Colitis ulcerosa-Patienten mit

Reizdarmsyndrom sowie von Gesunden bestätigte, dass die Darmschleimhaut der MC-Patienten deutlich mehr TNF- $\alpha$  produzierten als die anderen Zellkulturen. Besonders hoch war die Produktion von TNF- $\alpha$ , wenn die Kulturen von Morbus-Crohn-Patienten stammten, die nachweislich mit MAP infiziert waren.<sup>7</sup>

### Endlich: Erfolgreiche Therapie

Inzwischen verordnen immer mehr Humanmediziner in Großbritannien, Australien und den USA bei Morbus Crohn geeignete Antibiotika. Anlass war ein Fallbericht von Medizinern des „Texas Tech Medical Center“ in El Paso und der „University of Central Florida“ in Orlando. Ein Patient, der zuvor jahrelang erfolglos mit einer klassischen Therapie behandelt wurde, erhielt die Antibiotika Clarithromycin (1.000 mg/d) Rifabutin, (300 - 450 mg/d) und Levofloxacin (500 mg/d). Das Allgemeinbefinden des Patienten besserte sich innerhalb weniger Wochen drastisch. Nach

einigen Monaten waren die Mykobakterien verschwunden und der Patient konnte auch nach gründlicher Untersuchung als „geheilt“ bezeichnet werden.<sup>5</sup>

Von ähnlich spektakulären Erfolgen berichten auch australische Mediziner mit einer Gruppe von 39 MC-Patienten, die bereits an massiven Darmveränderungen litten. Mit den Antibiotika Rifabutin (bis zu 600 mg/d), Clofazimin (bis zu 100 mg/d) und Clarithromycin (bis zu 1000 mg/d) regenerierte sich beim größten Teil der Patienten die Darmschleimhaut so weit, dass die Mediziner von „Heilung“ sprechen.<sup>4</sup>

Die Kombination von mehreren Antibiotika ist notwendig, da Mykobakterien zur Selektion resistenter Stämme neigen. Das wird durch die vergleichsweise lange Therapiedauer noch begünstigt. Die ungewöhnlich lange Therapiedauer hängt wiederum damit zusammen, dass die Vermehrungsrate gering ist, da sich diese Bakterien selten teilen. Bis man sie alle erwischt hat, kann es im ungünstigsten Falle Jahre dauern.

### Die Milch macht's

MAP erscheint in wechselnder Häufigkeit in Milch und Milchprodukten.<sup>24</sup> Der Erreger übersteht die übliche Pasteurisierung in der Molkerei.<sup>6</sup> Selbst bei der Herstellung von Milchpulver hat MAP gute Überlebenschancen. Beim Sprühtrocknen wird zwar überhitzter Dampf mit 170 - 250 °C eingesetzt, das Milchtröpfchen kommt nur auf bescheidene 70-80 °C.<sup>14</sup> In der Tat wurde MAP in Milchpulver für Säuglingsnahrung von sieben Herstellern aus sechs europäischen Ländern nachgewiesen.<sup>20</sup> Dieser Befund korrespondiert mit der Beobachtung, dass gestillte Kinder weitaus seltener an Morbus Crohn erkranken.<sup>22</sup>

Über die Verbreitung von MAP in Milchvieh- und Rindermastbeständen sind verlässliche Zahlen nicht verfügbar. Das US-Agrarministerium zitiert in seinem Internetauftritt Experten mit der Aussage, dass 70 % der heimischen Bestände betroffen sind.<sup>35</sup> In Europa beherbergen schätzungsweise über die Hälfte der Bestände einzelne Rinder, die infiziert sind und den Erreger ausscheiden.<sup>29</sup> Zwischen biologischer und kleinbäuerlicher Landwirtschaft gab es keine Unterschiede.<sup>21</sup> Das Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene der Universität Zürich fand den Erreger in jeder fünften Tankmilchprobe, wobei die Ergebnisse bedeutende regionale Schwankungen (1,7 bis 49,2 %) zeigten.<sup>4</sup>

Beim Weidegang sind MAP-Infekte fast unvermeidlich, da das Wildkaninchen als Reservoir fungiert.<sup>1,2,10</sup> Sein Darm wird dabei vom Erreger kaum geschädigt. Aber auch Rabenvögel, Wiesel, Füchse, Dachse, Ratten, Waldmäuse und Hasen können MAP beherbergen und verbreiten.<sup>3</sup> Selbst bei an Durchfall erkrankten Hunden wurde MAP gefunden.<sup>15</sup>

### Unbewusst „antibiotisch“ behandelt

Selbst für die zeitweiligen Behandlungserfolge mit den klassischen Immunsuppressiva wurde eine Erklärung gefunden: Substanzen wie Ciclosporin A, Rapamycin und Tacrolimus, die gewöhnlich zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen verordnet werden, wirken auf MAP wie Antibiotika.<sup>17</sup> Ähnliches scheint für Krebsmedikamente wie Methotrexat und 6-Mercaptopurin zuzutreffen: Im Jahre 2007 erschien die erste Publikation, der zu Folge die beiden Zytostatika das Wachstum von MAP ähnlich gut hemmen wie Clarithromycin.<sup>31</sup> Womöglich gibt es unter den Arzneimitteln noch weit mehr antibiotische Substanzen, die unter fremder Flagge segeln...

Zwangsläufig drängt sich die Frage auf, warum in Deutschland die antibiotische Therapie bei Morbus Crohn keine Rolle spielt. Zum einen mag es an der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ liegen. In diesem 53-seitigen Opus kommen die „MAP“ nicht mal dem Namen nach vor. Insofern können, so die Leitlinie „Antibiotika ... nicht empfohlen werden“.<sup>19</sup> Dabei stützen sich die Experten auf eine placebokontrollierte Studie, mit über 200 Teilnehmern bis dato auch die größte, bei der ein therapeu-

tischer Erfolg trotz einer Kombination der drei wichtigsten antibiotischen Wirkstoffe ausblieb.<sup>33</sup>

Doch die „Versuchsfehler“ der Autoren sind mehr als kurios: Nicht nur, dass eine Prüfung des Patientenguts auf MAP unterblieb, nein, die Wirkstoffe wurden deutlich unterdosiert. Zudem wurde das Clarithromycin in einer Mehrfach-Verkapselung mit ungeklärter Bioverfügbarkeit verabreicht. Da die Medikamente auch keinerlei der typischen Nebenwirkungen hervorriefen, wie Verfärbungen der Haut, des Urins und der Zähne, lässt sich trefflich darüber spekulieren, wo die Wirkstoffe abgeblieben sind.<sup>25</sup> Sollten hier etwa beide Gruppen eine Art Placebo erhalten haben?

## Cui bono?

Eine kritische Würdigung der Datenlage ist nicht die Stärke der „Leitlinien“. Stattdessen werden darin Entzündungshemmer wie Corticosteroide (Budesonid, Prednisolon) sowie Mesalazin (ein Salicylsäurederivat) empfohlen. Dazu kommen Schmerzmittel, Spasmolytika und Durchfallhemmer. Die benötigt der Patient – neben gelegentlichen Darmoperationen – ein Leben lang. Das macht bei derzeit 170.000 Patienten in Deutschland ein hübsches Sümmchen.

Nach Schätzungen und Hochrechnungen verursacht der Morbus Crohn in Deutschland jedes Jahr Kosten für Arzneimittel, Arzthonorare, Operationen und Krankenhausaufenthalte in Höhe von 1,3 Milliarden €,<sup>32,34</sup> wobei diese Kosten angesichts der neuen Biologika – also von Antikörpern gegen entzündungsfördernde Eiweiße (TNF- $\alpha$ ) – in absehbarer Zeit ansteigen dürften. Crohn-Patienten berichten über monatliche Kosten von mehr als 10.000 €. Weitere 1,7 Milliarden € Kosten entstehen jedes Jahr durch Arbeitsausfall und Erwerbs- bzw. Berufsunfähigkeit.<sup>32,34</sup>

Dabei sind die Kosten, die durch die Nebenwirkungen der „Therapie“ verursacht werden, noch gar nicht eingerechnet: Nicht nur Corticosteroide zeitigen bei kontinuierlicher Einnahme massive gesundheitliche Folgen (z.B. Cushing, Diabetes, Osteoporose), auch die TNF-Blocker sind in dieser Hinsicht nicht besser. Hierzu zählen tödlich verlaufende Pilzinfektionen<sup>11,13</sup> und hepato-splenale T-Zell-Lymphome - einer aggressiven und oftmals tödlichen Lymphknoten-

erkrankung - bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen.<sup>12</sup> Die OPs können schon bei jungen Menschen dazu führen, dass ihre Bauchdecke entstellt ist wie eine Mondlandschaft. Wie mag sich eine junge Frau mit Kinderwunsch fühlen, wenn sie einen Anus praeter erhält?

Eine wirksame Therapie hätte für die medizinische Welt fatale Folgen: Nicht nur die Krankenhäuser verlören schon sicher geglaubte Kundschaft in Zeiten der Gesundheitsreform, sogar die festgestellten Mitarbeiter von Selbsthilfegruppen müssten um ihre Jobs bangen, die bisher durch eine wachsende Zahl von Patienten finanziert wurden. Besonders bitter wäre es für die Pharmaindustrie, wenn sie statt ihrer neuentwickelten, teuren Crohn-Medikamenten nur noch preiswerte Antibiotika absetzen könnte, die schon lange nicht mehr durch Patente geschützt sind.

## Ein Fünkchen Hoffnung

Angesichts der erdrückenden Beweislage kündigt ein Beitrag in der *Deutschen Medizinischen Wochenschrift* vom Frühjahr 2009 einen vorsichtigen Paradigmenwechsel an. Unter der Überschrift „Antibiose statt Skalpell: Neue Erkenntnisse zum Morbus Crohn“ bereitet das Blatt die Ärzteschaft schon mal auf einen Kurswechsel vor: „Neuere Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass atypische Mykobakterien bei der Genese des Morbus Crohn eine Rolle spielen könnten“. Aber bisher sei „die Diskussion um die Ätiologie des Morbus Crohn bei weitem noch nicht entschieden“.<sup>18</sup>

Andere scheinen hier etwas besser instruiert zu sein: Eine Reihe von Institutionen wie die „American Academy of Microbiology“<sup>28</sup> aber auch das deutsche Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) mahnen – gleichgültig was der Hausarzt für bewiesen hält oder nicht - zur Vorbeugung. Der Tiergesundheitsjahresbericht 2006 des FLI fordert: „Aus Gründen des vorbeugenden Verbraucherschutzes gilt es deshalb, durch Hygiene- und Bekämpfungsmaßnahmen in betroffenen Beständen den Eintrag von MAP in die Lebensmittelkette so gering wie möglich zu halten“.<sup>23</sup>

## Literatur

1. Beard PM et al: Experimental paratuberculosis in calves following inoculation with a rabbit isolate of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39: 3080-3084
2. Beard PM et al: Natural paratuberculosis infection in rabbits in Scotland. *Journal of Comparative Pathology* 2001; 124: 290-299
3. Beard PM et al: Paratuberculosis infection of non-ruminant wildlife in Scotland. *Journal of Clinical Microbiology* 2001; 39: 1517-1521
4. Borody TJ et al: Anti-mycobacterial therapy in Crohn's disease heals mucosa with longitudinal scars. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 438-444
5. Chamberlin W et al: Successful treatment of a Crohn's Disease patient infected with bacteremic *Mycobacterium paratuberculosis*. *American Journal of Gastroenterology* 2007; 102: 689-691
6. Chiodini RJ, Hermon-Taylor J: The thermal resistance of *Mycobacterium paratuberculosis* in raw milk under conditions simulating pasteurisation. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 1993; 5: 629-631
7. Clancy R et al: Wettstein Molecular evidence for *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) in Crohn's disease correlates with enhanced TNF- $\alpha$  secretion. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 445-451
8. Corti S, Stephan R: Detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* specific IS900 insertion sequences in bulk-tank milk samples obtained from different regions throughout Switzerland. *British Medical Journal C Microbiology* 2002; 2: e15
9. Dalziel TK: Chronic interstitial enteritis. *British Medical Journal* 1913; II: 1068-1070
10. Daniels MJ et al: The grazing response of cattle to pasture contaminated with rabbit faeces and the implications for the transmission of paratuberculosis. *Veterinary Journal* 2001; 161: 306-13
11. FDA ALERT: Information for healthcare professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab). 4. September 2008
12. FDA: FDA approves remicade for children with Crohn's disease. *FDA News*, 19 May 2006
13. FDA: Manufacturers of TNF-blocker drugs must highlight risk of fungal infections. *FDA News*, 4. September 2008
14. Friedemann M (BfR): Hygieneprobleme bei der Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern aus epidemiologischer Sicht. *Fortbildungsveranstaltung für den Öffentlichen Gesundheitsdienst* 24. März 2004
15. Glanemann B et al: Detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*-specific DNA by PCR in intestinal biopsies of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008; 22: 1090-1094
16. Golan L et al: *Mycobacterium avium paratuberculosis* invades human small-intestinal goblet cells and elicits inflammation. *Journal of Infectious Diseases* 2009; 199: 350-354
17. Greenstein RJ et al: On the action of cyclosporine A, rapamycin and tacrolimus on *M. avium* including subspecies *paratuberculosis*. *PLoS ONE* 2008; 3: e2496
18. Hassler D, Braun R: Antibiose statt Skalpell: Neue Erkenntnisse zum Morbus Crohn. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2009; 134: 10-11
19. Hoffmann JC et al: Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2008; 46: 1094-1146
20. Hruska K et al: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in powdered infant milk, 8th International Colloquium on Paratuberculosis. Copenhagen, 14.-17. August 2005
21. Kijlstra A et al: No difference in paratuberculosis seroprevalence between organic and conventional dairy herds in the Netherlands In: *Enhancing animal health security and food safety in organic livestock production systems 3rd SAFO Workshop; 16th-18th September 2004 in Falenty, Poland*
22. Klement E et al: Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 80: 1342-1352
23. Köhler H: Tiergesundheitsjahresbericht 2006 des Friedrich-Löffler-Instituts. 2007; 7: 84-87
24. Kononopoulos J et al: Detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in retail cheeses from Greece and the Czech Republic. *Applied and Environmental Microbiology* 2005; 71: 8934-8936
25. Lipton JE, Barash DP: Flawed Australian CD study does not end MAP controversy. *Gastroenterology* 2007; 133: 1742
26. MacDonald TT: Tumour necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. *Clinical & Experimental Immunology* 1990; 81: 301-305
27. Mpfu CM et al: Microbial mannan inhibits bacterial killing by macrophages: a possible pathogenic mechanism for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1487-1498
28. Nacy C, Buckley M: *Mycobacterium avium paratuberculosis*: Infrequent Human Pathogen or Public Health Threat? A report from the American Academy of Microbiology, August 2008
29. Nielsen SS, Toft N: A review of prevalences of paratuberculosis in farmed animals in Europe. *Preventive Veterinary Medicine* 2009; 88: 1-14
30. Pinedo PJ et al: Association between CARD15/NOD2 gene polymorphisms and paratuberculosis infection in cattle. *Veterinary Microbiology* 2009; 134: 346-352
31. Robert J et al: On the action of methotrexate and 6-mercaptopurine on *M. avium* subspecies *paratuberculosis*. *PLoS ONE* 2007; 2: e161
32. Rösch M et al: Kostenerfassung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch direkte Patientenbefragung mit einem Kostenwochenbuch. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2002; 40: 217-228
33. Selby W et al: Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 2313-2319
34. Stark R et al: Costs of inflammatory bowel disease in Germany based on a cost diary. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 797-814
35. USDA: <http://www.ars.usda.gov/IS/AR/archive/may09/animal0509.htm>