

# INSIGHT

Informationen für Teilnehmende der Schweizer  
Kohortenstudie zu Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

April 2015

## EDITORIAL



Liebe Leserinnen  
und Leser

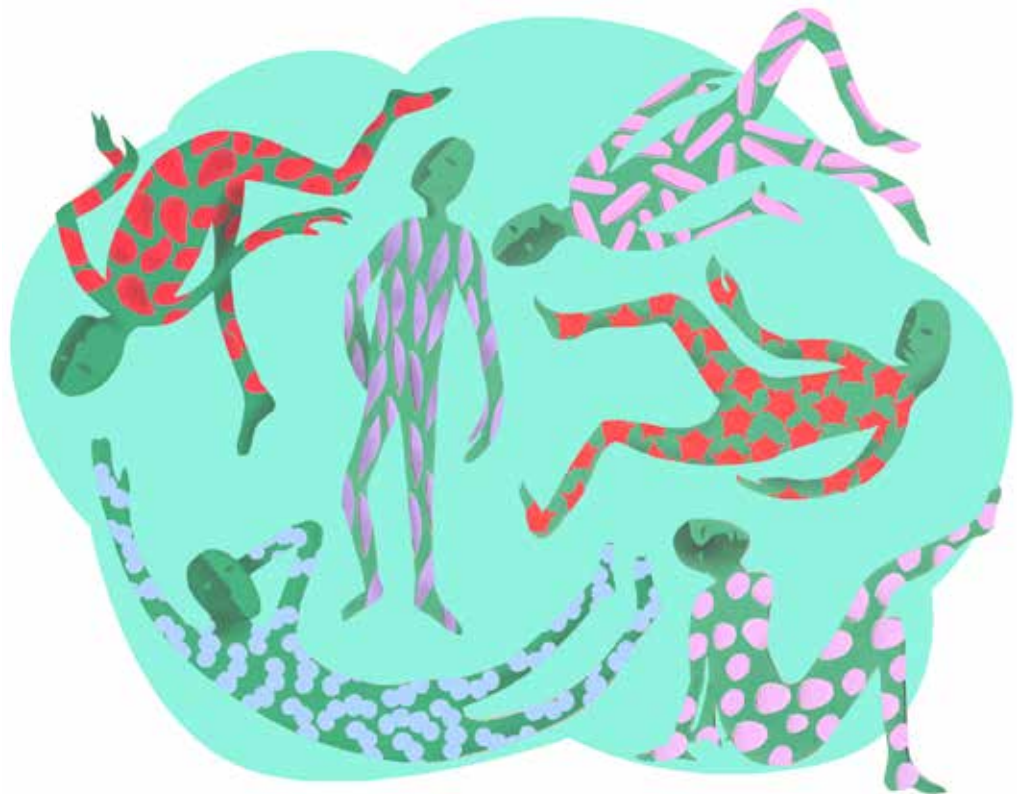
wussten Sie, dass  
in unserem  
Darm mehr Bakte-  
rien leben als

wir eigene Körperzellen haben? Die Darmbakterien – wir nennen sie «Mikrobiom» – spielen eine Rolle bei vielen Krankheiten. Deshalb schauen wir uns an, welche Bakterien in Ihrem Darm sind, was die dort machen und wie das mit dem Krankheitsverlauf und dem Ansprechen auf Medikamente zusammenhängt. Die Proben aus Ihrem Stuhl und von der Koloskopie sind für uns extrem wichtig, und ich danke Ihnen herzlich dafür. Im ersten Artikel erklärt Ihnen der Gastroenterologe Pascal Juillerat, wie man mit diesen Informationen die Therapie individueller anpassen könnte. Manche Patienten profitieren von den neuen Biologika, wie Ihnen ein Leidensgenosse auf Seite vier berichtet, doch bei einigen wirken sie leider nicht. Der Schlüssel zur Heilung könnte im Mikrobiom liegen, wie Sie von mir auf Seite drei erfahren. Kommen Sie mit in die aufregende Welt der Bakterien!

Dr. Markus Geuking  
Immunologe und IBD-Forscher an der Uni Bern

## Das Ziel muss Heilung sein

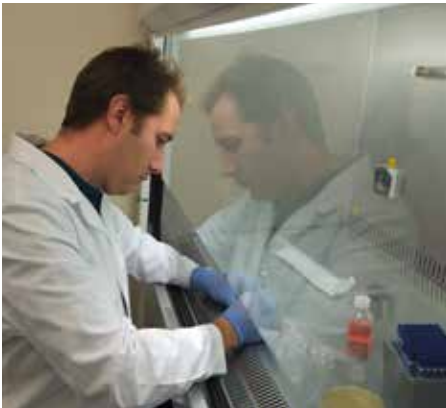
Forscher suchen nach Markern, mit denen sie IBD besser einteilen können  
– für eine individuellere und wirksamere Therapie



IBD-Patienten haben unterschiedliche Darmbakterien – das könnte der Weg zu neuen Therapien sein.

Für Menschen mit Krebs gibt es schon seit Jahren gezielt wirkende Medikamente, mit denen viele Patienten länger und besser leben. Die Ärzte bestimmen Substanzen im Tumorgewebe, so genannte Biomarker, und schlagen je nach deren Profil eine entsprechende Behandlung vor. So empfehlen Mediziner einer Frau mit Brustkrebs zum Beispiel je nach gefundenen Biomarkern eine Antihormontherapie oder eine Antikörperbehandlung. Bei IBD wurden vor 20 Jahren anhand

des Ausmasses des Befalls verschiedene Typen definiert. «Es gibt aber nicht genügend Studien, die zeigen, welcher der Typen von welcher Behandlung profitiert», sagt Pascal Juillerat, Gastroenterologe und IBD-Forscher an der Uni Bern. «Deshalb können wir die Therapie auch noch kaum individualisieren.» Zwar verschreiben Ärzte in schweren Fällen die relativ neuen Biologika, die gezielt Entzündungs-Botenstoffe blockieren. Doch im Gegensatz zu Krebs sind



Beim IBD Forschungsprojekt arbeiten Naturwissenschaftler im Labor und Ärzte des Inselspitals sehr eng zusammen.

bei IBD noch keine Marker bekannt, die den Ärzten klar sagen, bei wem sich welches Biologikum eignet. «Biologika wirken bei einigen Patienten vermutlich nicht, weil sie bei ihnen nicht den richtigen Entzündungs-Botenstoff blockieren», sagt Juillerat.

«Wir sind deshalb intensiv dabei, nach IBD-Biomarkern zu suchen, um die Therapie individueller anzupassen.» Er und seine Kollegen von der Abteilung für klinische Forschung an der Uni Bern haben dabei vor allem das so genannte Mikrobiom im Blick. Das ist die Gesamtheit aller Bakterien, die wir in uns und auf unserer Haut tragen (siehe Interview S. 3). «Bei Entzündungen im Darm kann sich die Zusammensetzung des Mikrobioms ändern», sagt Markus Geuking, IBD-Forschungsgruppenleiter an der Uni Bern. «Wie wir das für die Therapie nutzen können, erforschen wir gerade.»

### Bakterien als Marker

Bei Krebs schauen die Forscher, welche Stoffe und Signalwege in den Krebszellen anders sind als in gesunden Zellen. Dann entwickeln sie Medikamente, die gezielt bei diesen Stoffen und Signalwegen eingreifen. «Das ist bei IBD aber nicht so einfach», sagt Geuking.

«Wir haben keine einzelne kranke Zelle, die wir unter die Lupe nehmen können.» In Stuhl, Darminhalt und Gewebeprobe von Teilnehmern der IBD-Kohorte extrahieren die Forscher das genetische Material und schliessen damit auf die Art und die Menge der Bakterien beim individuellen Patienten. Biomarker suchen sie auch im so genannten Metabolom, das ist die Menge der Stoffwechsellvorgänge im Darm. «Unsere Hypothese ist, dass wir IBD-Patienten gemäss ihrer Bakterienzusammensetzung und des Stoffwechsels im Darm in verschiedene Typen einteilen und damit zum Beispiel den Verlauf der Krankheit oder die Wirkung eines Medikamentes besser vorhersagen können», sagt Juillerat. Veränderungen in den Genen der Patienten könnten weitere Biomarker sein. Lässt sich in den Darmproben von Crohn-Patienten beispielsweise eine Veränderung im NOD2-Gen nachweisen, müssen diese Patienten oft früher operiert werden als ohne diese Veränderung.

### Heilung mit Bakteriencocktail?

Juillerat und Geuking haben zudem kürzlich einen Marker gefunden, L-Selectin, der besagt, bei wem TNF-Blocker irgendwann nicht mehr wirken. «Wir sind noch ganz am Anfang einer individuell angepassten Therapie, wie wir das von Krebs kennen», sagt Juillerat. «Aber vielleicht ist es schon bald möglich, dass wir Patienten einen personalisierten «Bakteriencocktail» verabreichen, der ihr gestörtes Mikrobiom und Metabolom wieder ins rechte Lot bringt und damit den Verlauf der Krankheit deutlich bessert.» Sie als Teilnehmer der IBD Kohorte können mit Ihren Proben viel dazu beitragen, dass Forscher rasch neuen wirksamen Therapien auf die Spur kommen.



## GEMEINSAM DAS MIKROBIOM ERFORSCHEN

**26 Wissenschaftler und ein Hund – das ist das Team von Mucosal-immunology.ch Hier untersuchen der Arzt Pascal Juillerat und der Immunologe Markus Geuking und ihre Kollegen, welche Rolle unsere Darmbakterien bei IBD spielen und wie man die Erkenntnisse für neue Therapien nutzen könnte. Gefördert wird das Institut u. a. vom Schweizer Nationalfonds und der Europäischen Kommission.**



**Dr. Pascal Juillerat**  
Gastroenterologe und  
IBD-Forscher

**Dr. Markus Geuking**  
Immunologe und  
IBD-Forscher

vom Team → [www.mucosalimmunology.ch](http://www.mucosalimmunology.ch)

Herausgeber: Studienleitung  
Erscheint: 3 x jährlich  
Auflage: 5000  
Text und Konzept: Witte/Winkler, Zürich  
Design: Crafft Kommunikation AG, [www.crafft.ch](http://www.crafft.ch)  
Druck und Vertrieb: IUMSP, Lausanne  
Kontakt: [info@ibdcohort.ch](mailto:info@ibdcohort.ch)

### Die Swiss IBD-Studie

wurde 2005 gestartet. Es ist eine Kohortenstudie. Dabei werden eine oder mehrere Gruppen von Menschen («Kohorte») über einen längeren Zeitraum beobachtet. Die Forscher erhoffen sich davon viele Informationen, z. B. welche Faktoren einen Schub auslösen, wie sich IBD auf die Lebensqualität auswirkt oder welche Nebenwirkungen Medikamente langfristig verursachen.

# Leben auf der Darmschleimhaut

Die Darmflora könnte der Schlüssel dafür sein, IBD endlich zu heilen



Vielleicht bekommen Patienten in Zukunft einen «Bakteriencocktail», der ihr gestörtes Mikrobiom wieder ins rechte Lot bringt.

**Insight: Herr Geuking, in unserem Darm leben Millionen von Bakterien. Das ist ja widerlich, machen die uns nicht krank?**

Dr. Markus Geuking: Nein. Sie helfen uns, Ballast- und andere Stoffe zu verdauen und lebenswichtige Vitamine herzustellen. Ausserdem verhindern sie, dass sich schädliche Bakterien oder Parasiten im Darm breit machen – wie eine Verteidigungs-Armee in einer Burg, die fremde Eindringlinge abwehrt.

**In Ihren Studien ist immer vom Mikrobiom die Rede. Was ist das?**

Das ist die Menge aller Bakterien, die in und auf uns leben, also in Mund, Rachen, Ohren, Nase, Haut oder an den Geschlechtsorganen. Die Darmflora ist das Mikrobiom im Darm.

**Warum forschen Sie über das Mikrobiom?**

Seit kurzem wissen wir, dass die Darmbakterien Stoffe herstellen, die das Immunsystem beeinflussen können. Eine «falsche» Darmflora mit einer anderen Zusammensetzung von Bakterien könnte das Immunsystem bei IBD-Patienten so durcheinanderbringen, dass sich der Darm entzündet.

**Dann könnte man doch einfach einen Cocktail aus gesunder Darmflora verabreichen und die Entzündung verschwindet?**

Das tönt gut, ist aber leider nicht so einfach. Wir wissen nämlich noch nicht, ob eine veränderte Zusammensetzung der Darmflora die Entzündung auslöst oder ob umgekehrt die Entzündung die Zusammensetzung der Bakterien ändert. Das müssen wir herausfinden, bevor wir so einen Cocktail verabreichen. Abgesehen davon müssten wir dem Immunsystem der Patienten «beibringen», dass es nicht die Bakterien im Cocktail für fremd hält und bekämpft.

**Was ist gesunde Darmflora?**

Die ist wie ein individueller Fingerabdruck, also bei jedem etwas unterschiedlich. Am häufigsten finden wir die Bakterienstämme Bacteroides und Firmicutes.

**Wie beeinflusst die Darmflora Vorgänge in Zellen und Geweben?**

Die Bakterien führen zur Produktion von Stoffen, die auf andere Zellen oder Gewebe einwirken.

**Was kann die Darmflora stören und was passiert dabei?**

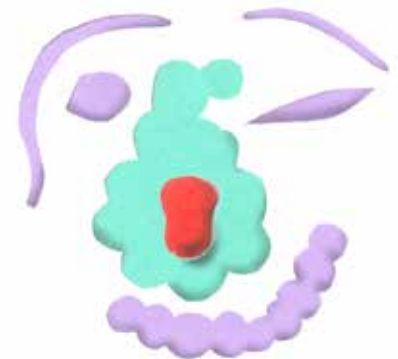
Antibiotika verändern zum Beispiel die Zusammensetzung, weil sie Bakterien töten oder lahmlegen. Ernährt man sich sehr fettreich, wachsen mehr Bakterien, die am besten fettreiche Nahrung verwerten können. Bei Erwachsenen erholt sich die Darmflora in der Regel schnell, etwa wenn man das Antibiotikum absetzt. Doch bei IBD könnte eine gestörte Darmflora den Entzündungsprozess dauerhaft beeinflussen. Ich bin sicher, dass im Mikrobiom viel mehr steckt als wir bis jetzt ahnen. Vielleicht ist das der Schlüssel, um IBD endlich heilen zu können.

**Vielen Dank für das Gespräch.**

## MULTITALENT MIKROBIOM

**Unsere Darmbakterien...**

- **trainieren das Immunsystem**
- **schützen vor Krankheiten**
- **produzieren Vitamine und Fettsäuren**
- **helfen bei der Verdauung**



## DAS MIKROBIOM IN ZAHLEN

- **der Mensch hat  $10^{13}$  Gene, aber in unserem Darm leben zehnmal mehr Bakterien, nämlich  $10^{14}$  Keime und mehr als 7000 verschiedene Arten**



## «Ich fühlte mich überraschend gut»

Martin Mischler leidet seit 1998 unter Colitis ulcerosa und konnte wegen der schweren Schübe oft monatelang nicht arbeiten. Mit dem Biologikum Infliximab erlebt er eine neue Lebensqualität.



### 01 **Insight: Herr Mischler, am 16. April 2014 bekamen Sie zum ersten Mal eine Infusion mit Infliximab. Hat das wirklich etwas gebracht?**

Mischler: Ich war total überrascht, dass es so schnell geholfen hat! Ich hatte gerade einen schlimmen Schub, mit allem was dazu gehört: Extreme Schmerzen, blutiger Durchfall, 30–40 Mal auf's WC pro Tag. Ich wurde im Spital behandelt und bekam Kortisoninfusionen. Aber das half nicht. Mit Infliximab spürte ich schon nach zwei Tagen keine Schmerzen mehr. Nach ein paar Wochen hatte sich auch der Stuhlgang wieder auf meine üblichen 10 bis 15 Mal pro Tag normalisiert. Der Schub war wirklich erträglicher mit Infliximab.

### 02 **Wie war das vorher?**

Bei den schweren Schüben war ich immer krank geschrieben. Wenn man bis zu 30 mal innert Sekunden aufs WC rennen muss, ist arbeiten unmöglich. Meine Frau und mein Sohn akzeptierten das ganz gut, aber meine Tochter litt sehr darunter, wenn ich mehrere Tage im Spital war.

### 03 **Infliximab muss alle acht Wochen als Infusion verabreicht werden. Stört Sie das nicht?**

Nein, auch nicht, dass ich dafür jeweils extra ins Spital fahren muss und einen halben Tag der Arbeit fern bleibe. Dafür erlebe ich einen enormen Gewinn an Lebensqualität!

### 04 **Im Beipackzettel steht, unter der Therapie komme es häufig zu Infekten, Bauchweh, Herz-Kreislauf-Problemen, allergischen Reaktionen, Kopfschmerzen, Depressionen und noch vieles mehr. Haben Sie keine Angst vor Nebenwirkungen?**

Bisher hatte ich zum Glück keine. Aber ich mach mir etwas Sorgen, dass das Medikament mit der Zeit Leber, Nieren oder andere Organe schädigt oder sich mein Risiko für Krebs erhöht. Ich fände wichtig zu wissen, was mit meinem Körper passiert, wenn ich Infliximab über Jahre oder Jahrzehnte bekomme. Aber hierzu gibt es noch keine Informationen, weil es das Medikament noch nicht so lange gibt. Trotzdem würde ich empfehlen, Infliximab auszuprobieren, wenn andere Therapien nicht mehr wirken.



## BIOLOGIKA

Biologika gelten zurzeit als die stärksten Waffen gegen IBD. Sie blockieren gezielt Entzündungs-Botenstoffe im Darm, die bei IBD in erhöhter Konzentration vorkommen. Infliximab wurde 1999 als erstes zugelassen, mit Adalimumab und Certolizumab gibt es inzwischen zwei weitere. Leider sind sie nicht immer erfolgreich.



## TERMINE

Auch in den kommenden Monaten organisiert die Patientenvereinigung SMCCV wieder informative Veranstaltungen. Bitte schauen Sie unter → [www.smccv.ch](http://www.smccv.ch)

