

Inhaltsverzeichnis

- [Jekyll & Hyde](#)
- [Was steckt dahinter?](#)
- [Genomische Besonderheiten von DSM 16440](#)
 - [Was die Sequenzierung zeigt](#)
 - [Eine bemerkenswerte Unstimmigkeit](#)
- [Pro & contra E. faecalis](#)
 - [Pro ...](#)
 - [... contra](#)
 - [Der Mechanismus im Detail](#)
- [Die Selektion durch Antibiotika](#)
 - [VRE \(Vancomycin-Resistant Enterococci\)](#)
- [... und warum wird Symbioflor® dann verkauft?](#)
- [Risikofaktoren](#)
- [Welche Warnzeichen gibt es?](#)
 - [Harnwegsinfektionen \(UTI\).](#)
 - [Intraabdominelle Infektionen \(Peritonitis/Abszesse\)](#)
 - [Endokarditis](#)
 - [Sepsis – Notfall-Szenarien!](#)
- [Gibt es keine Alternativen?](#)

Lesedauer 8 Minuten

Symbioflor, u.a. gegen chronische Bronchitis eingesetzt, wird in drei Varianten angeboten. Es ist vom Grundsatz her seit über 70 Jahren auf dem Markt und beinhaltet – in der „immun“-Variante – *Enterococcus faecalis* DSM 16440- und *E.coli* DSM 17252-Bakterien und Zink.

Wer an einer Gräserpollen-Allergie und chronischer Bronchitis leidet, wird in den Wintermonaten von einem permanenten, nicht zu therapierenden Reizhusten geplagt, sobald er sich „rührt“. Nur draußen, in der Kälte, herrscht alsbald Ruhe.

Arztbesuche, selbst bei vorgeblich renommierten Lungenfachärzten (Pneumologen), ergeben keinen Therapieversuch, nicht einmal eine zielführende Befundung, denn diagnostisch sind alle Parameter ohne Befund, normal – alles in bester Ordnung, – abgesehen vom immer noch unverändert gegenwärtigen und wahrlich plagenden Reizhusten, u.U. bis hin zum Erbrechen.

Dass Symbioflor gegen diesen Reizhusten wirkt, liegt nicht daran, dass *E. faecalis* ihn, ähnlich Antibiotika, bekämpft, sondern an seinem positiven, stärkenden Einfluss auf das Immunsystem im Darm (GALT – Gut-Associated Lymphoid Tissue, darmgebundenes lymphoides Gewebe).

Allerdings weist *E. faecalis* Eigenschaften auf, die sowohl gut, aber auch „böse“ sein können, je nach Zustand des darmgebundenen Immunsystems. Er ist ein Verwandlungskünstler, der mit dem Immunsystem Mimikry spielt.

Jekyll & Hyde

Dr. Jekyll, der zuverlässige Arzt *E. faecalis* im Darm.

Seit dem ersten Tag, buchstäblich von Geburt an, leistet er vorbildliche Arbeit: produziert Vitamine, regelt den pH-Wert, verjagt böse Bakterien. Ein offensichtlicher Ehrenmann.

Doch er versteckt seine virulenten Faktoren wie ein respektables Lehrercafé die Kaffeekasse. Er trägt die richtigen Antigene spazieren und bringt das Immunsystem dazu, ihn zu ignorieren.

Aber dann passiert etwas, das bei dieser Historie eigentlich undenkbar schien: ein Antibiotikum, eine Verletzung, eine Immunschwäche, und plötzlich verwandelt sich unser braver Darmfreund in den gemeinen Mr. Hyde.

Und Mr. Hyde hat Pläne. Böse Pläne. Er verlässt das sichere Darmreich und wandert direkt, ganz ohne jede Einladung, in den Blutkreislauf.

Dort baut er sich eine „Biofilm“-Festung, an der sich Antibiotika blutige Nasen holen und die Zähne ausbeißen. Er versteckt sich in Makrophagen wie ein Kobold im Wald und täuscht das Immunsystem mit Proteinen, die wie Eintrittskarten zur VIP-Party aussehen.

Endokarditis? Meisterwerk. Harnwegsinfektionen? Routine. Bauchfellinfektionen? Hobby. Im Krankenhaus ist Mr. Hyde mittlerweile die Star-Attraktion: er verursacht 11% aller nosokomialen Infektionen.

Die Grenze zwischen Jekyll und Hyde ist nicht greifbar. Mr. Hyde sitzt immer in Dr. Jekylls Körper. Ein Breit-Spektrum-Antibiotikum, ein nicht ganz stabil ausgeheiltes Immunsystem, und schon trinkt Dr. Jekyll das falsche Elixier und – transformiert. Die Plastizität dieses Bakteriums ist beispiellos: Mit der Geschwindigkeit eines

Taschenspieler reißt es sich jedes beliebige Antibiotikaresistenz-Gen unter den Nagel.

Es gibt keine Heilung, kein Serum, das die Verwandlung rückgängig macht. Man kann nur hoffen, dass Dr. Jekyll im gesunden Darm bleibt und nicht zu Mr. Hyde mutiert ...

Was steckt dahinter?

Wie *Agnieszka Dada* und *Tomasz Jarzembowski* in ihrem Artikel vom 2024 Feb 19 im *International journal of molecular sciences* „[From the Friend to the Foe-Enterococcus faecalis Diverse Impact on the Human Immune System](#)“ veröffentlichen, ist *E. faecalis* ein zweiseitiges Schwert.

Die EFSA (*European Food Safety Authority*) fhrt, ähnlich der GRAS-Liste (Generally Recognised as Safe) der FDA, Lebensmittelzusatzstoffe, Lebensmittelkontaktmaterialie, Mikroorganismen und andere Stoffe auf, deren Unbedenklichkeit wissenschaftlich bewertet und genehmigt wurden.

Symbioflor® wurde nicht genehmigt, obwohl es den „sichereren“ Stamm DSM 16440 enthält. Der Hauptgrund liegt nicht allein in der Jekyll-&-Hyde-Problematik der Spezies, sondern auch darin, dass **keine publizierte Genomsequenz explizit für DSM 16440** vorliegt (s. Abschnitt „Genomische Besonderheiten“). Für eine EFSA-QPS-Listung (Qualified Presumption of Safety) reicht die stellvertretende Sequenzierung verwandter Klone formal nicht aus.

Die Problematik ist, dass weder eine Dosierung bekannt ist, ab der man den gewünschten Effekt erhält, noch, ab wann *E. faecalis* „zu viel“ ist und in Folge eine Translokation droht, *Enterococcus faecalis* die Darmwand durchwandert und in Kompartimente wie die Blutbahn oder Peritonealhöhle gelangt, wo er seine pathogene Wirkung entfaltet.

Ob es gut oder böse wirkt ist also kontextabhängig:

Im gesunden Darm ein Held, **nach Antibiotika-Überkonsum** ein Opportunist, **in einer Wunde oder am Herzen** ein Killer und **Im Krankenhaus-Umfeld** ein Serienmörder.

Der o.g. Artikel schildert u.a. den Fall einer **Dysbiose** (wenn das Mikrobiom aus dem Gleichgewicht gerät):

Ein Schlüsselement, das *E. faecalis* in gesundem Zustand kontrolliert, ist *Deoxycholat* (DCA). DCA sensibilisiert *E. faecalis* und kontrolliert seine replikative und transkriptionelle Aktivität.

Das bedeutet: **Selbst bei der gleichen Menge *E. faecalis*, wenn die Deoxycholat-Regulation weg ist** (z.B. nach Antibiotika), **schlägt seine Wirkung ins Negative um.**

Die **absolute Zahl** ist weniger wichtig als die **Balance des Systems**.

Genomische Besonderheiten von DSM 16440

Wichtige Ergänzung auf Basis publizierter Sequenzierungsdaten

Symbioflor® enthält *E. faecalis* DSM 16440, einen von ursprünglich zehn Isolaten, die in den 1950er Jahren aus dem Stuhl eines gesunden Menschen gewonnen wurden. Diese zehn Isolate tragen DSM-Nummern 16430 bis 16439.

Pulsfeldgelelektrophorese-Analysen ergaben, dass **DSM 16440 zu einer Gruppe von acht genomisch identischen Klonen** gehört (DSM 16430, 16432, 16433, 16435–16439). Sequenzierungen wurden an den Klonen DSM 16430, 16431 und 16434 durchgeführt und in öffentlichen Datenbanken hinterlegt (European Nucleotide Archive: FLUS000000000 für DSM 16430, FLUT000000000 für DSM 16434; EMBL: HF558530 für das vollständige Genom von DSM 16431).

Eine unter dem Akzessionsnamen DSM 16440 direkt publizierte Genomsequenz existiert nicht. SymbioPharm referenziert auf ihrer Website Sequenzierungspublikationen zu verwandten Klonen als Nachweis. Dies stellt eine regulatorisch akzeptierte, aber nicht vollständig transparente Lösung dar. Der Hersteller wurde um die vollständige Genomsequenz von DSM 16440 gebeten; eine Antwort steht aus.

Was die Sequenzierung zeigt

Die genomische Analyse der Symbioflor-1-Klone ist in einem wesentlichen Punkt **beruhigend**:

Der Stamm hat die wichtigsten Virulenzgene **verloren**. Konkret fehlen:

- **Cytolysin**
Zellgift, das rote Blutkörperchen und Immunzellen zerstört
- **Gelatinase / Coccolysin-**
Gewebeabbauendes Enzym
- **Enterokokkales Oberflächenprotein (esp/efaA)**
Adhäsions- und Immunevasionsfaktor
- **Hyaluronidase**
Gewebs-invasives Enzym
- **Peptidantibiotikum AS-48**
- **vanB-Operon**
Vancomycin-Resistenz

Noch vorhanden sind hingegen: Aggregationssubstanz, Kollagenadhäsionsprotein, Kapselbildungsgene, Resistenz gegen Sauerstoffradikale, Eigenschaften, die für die Schleimhautkolonisierung und damit für die probiotische Wirkung relevant sind.

Eine bemerkenswerte Unstimmigkeit

Allerdings zeigt sich bei genauem Hinsehen eine Inkonsistenz: **DSM 16430**, der als Repräsentant der acht identischen Klone (zu denen DSM 16440 gehört) sequenziert wurde, besitzt ein **kleineres Genom** als die anderen Isolate. Ihm fehlt ein ~100 kb-Bereich, der unter anderem die **Aggregationssubstanz** kodiert, sowie ein ~36 kb-**Prophagen**-kodierender Bereich.

Das bedeutet: Wenn DSM 16430 als Sequenzierungsnachweis für DSM 16440 gilt, ist unklar, ob DSM 16440 die Aggregationssubstanz tatsächlich besitzt oder nicht, obwohl andere Publikationen sie für den Symbioflor-Stamm als vorhanden beschreiben (basierend auf dem vollständiger sequenzierten DSM 16431). Dieser Widerspruch ist in der Literatur nicht aufgelöst.

Pro & contra *E. faecalis*

Pro ...

- *E. faecalis* produziert Vitamine, metabolisiert Nährstoffe und hält den intestinalen pH-Wert aufrecht. Das ist essenziell.
- **Das Immunsystem braucht es als Training**
MALT (mucus-associated lymphoid tissue) erreicht seine volle funktionale und

strukturelle Kapazität nur durch Kontakt mit kommensalen Bakterien. *E. faecalis* ist der primäre „Trainer“.

- **Es schützt vor Invasion**

E. faecalis und andere kommensale Mikroorganismen verhindern pathogene Bakterien durch Konkurrenz um Raum und Nährstoffe sowie durch Produktion von Bacteriocinen.

- **Es heilt Entzündungen**

Das Symbioflor-Beispiel zeigt, dass sich bei chronischer Bronchitis die Rezidivrate während der Supplementation um 43% reduzierte und noch 8 Monate danach um 68%.

... contra

- **Es ist ein versteckter Killer**

E. faecalis kann Endokarditis verursachen, urogenitale Infektionen, intraperitoneale Infektionen und Sepsis. Etwa 10-20% der ursächlich in der Gesellschaft erworbenen Endokarditis werden durch *E. faecalis* verursacht.

- **Es ist überall im Krankenhaus**

E. faecalis ist verantwortlich für mindestens 11% aller nosokomialen Infektionen (HAI – Hospital-Acquired Infection), also im Krankenhaus erworbenen Infektionen, mit steigender Morbidität und Mortalität.

- **Es ist unverhältnismäßig schwer zu behandeln**

E. faecalis hat die Fähigkeit, Biofilme zu bilden, eine Struktur aus Polysacchariden, Proteinen und Lipiden, die für Antibiotika und Immunzellen praktisch undurchdringbar ist.

- **Es versteckt sich vor dem Immunsystem besser als jeder Spion**

Der Artikel zeigt: Es produziert ROS um zu überleben, versteckt sich in Makrophagen, nutzt Tax (enterococcal aggregation substance), um T-Zellen zu aktivieren und so wieder zu täuschen.

Doch nicht *E. faecalis* selbst ist das Problem, sondern oft (z.B. vor Operationen) applizierte Breitbandantibiotika, die das Immunsystem schwächen.

Die pathogenen Eigenschaften werden durch horizontalen Transfer von Pathogenitäts- und Antibiotikaresistenz-assoziierten genetischen Elementen erworben. Das ist vergleichsweise wie wenn Banditen nicht selbst Waffen bauen, sondern sich von anderen ein ganzes Arsenal ausleihen.

Der Mechanismus im Detail

1. Plasmide – Die Transportmittel

Es wird angenommen, dass plasmid-vermittelte Gene bei Enterokokken zur Entwicklung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) beigetragen haben, besonders wichtig in medizinischen Umgebungen, wie Kliniken, Arztpraxen, etc.).

Plasmide sind kleine, zirkuläre DNA-Stücke, die zwischen Bakterien weitergegeben werden können oder wie USB-Sticks, auf denen „Antibiotikaresistenz“ gespeichert ist. *E. faecalis* nimmt einen USB-Stick und kopiert die Gene drauf.

2. Horizontaler Gentransfer – Das aktive Rauben

Das ist nicht nur passiv, *E. faecalis* kann auch aktiv:

- Plasmide von anderen Bakterien aufnehmen (**Transformation**)
- DNA-Stücke von toten Bakterien absorbieren
- Mit anderen Bakterien direkt Kontakt aufnehmen und Gene austauschen (**Konjugation**)

... ist wie Genklau im Darm.

Die Selektion durch Antibiotika

Das ist die **natürliche Selektion** im Schnelldurchgang:

Szenario ohne Antibiotika:

- Es gibt 100 verschiedene *E. faecalis*-Stämme in deinem Darm
- 99 sind empfindlich, 1 zufällig resistent
- Der resistente Stamm hat keinen Vorteil (kein Antibiotikum vor Ort)
- Alle 100 überleben gleich gut
- Der resistente Stamm bleibt bei 1%

Szenario MIT Antibiotika:

- Es gibt 100 verschiedene *E. faecalis*-Stämme
- 99 sind empfindlich, 1 resistent
- Antibiotikumgabe erfolgt und die 99 sterben sofort

- Der resistente Stamm übernimmt die ganze Party ...
- Nach der Antibiotikugabe sind 95% der Population resistent

... und das in wenigen Tagen statt Jahren: **eine Selektions-Explosion!**

VRE (Vancomycin-Resistant Enterococci)

als Beispiel aus o.g. Artikel:

Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) sind teilweise durch plasmid-vermittelte Gene entstanden.

Warum ist das ein faktisches Horror-Szenario?

Weil *Vancomycin* das **Ultima Ratio Antibiotikum** darstellt. Wenn der Erreger gegen alle anderen Antibiotika resistent ist, dann bleibt klinisch als letzte Chance nur noch *Vancomycin*. Ist der Erreger aber selbst dagegen resistent, dann ist das ein – schulmedizinisch – unlösbares Problem ...

Die einzige dann noch wirksame Möglichkeit ist der Einsatz Ätherischer Öle, die bakterizid und viruzid wirken und gegen die kein Erreger resistent werden kann, weil sie hunderte verschiedener „Antibiotika“ darstellen, denen der Erreger ausgesetzt ist. Da muss dann selbst *E. faecalis* die Segel streichen.

Für DSM 16440 gilt: Das vanB-Operon, der häufigste Resistenzweg gegen Vancomycin bei Enterokokken, fehlt dem Stamm genomisch vollständig. Das ist ein wesentlicher Sicherheitsvorteil gegenüber klinischen Isolaten.

... und warum wird Symbioflor® dann verkauft?

Es ilt genug, um „bewährt“ zu sein, aber nicht transparent genug, um modern bewertet zu werden.

Oder auch, weil es ein „sicherer“ Stamm ist und – funktioniert. Wie lange noch bleibt abzuwarten. Denn z.B. enthält der EF-2001 Stamm (ein probiotischer Stamm) relativ wenig Antibiotikaresistenz-Gene, – aber die, die er hat, sind mit natürlicher Enterococcus-Resistenz gegen bestimmte Antibiotika verbunden.

Die Sequenzierungsdaten für den Symbioflor 1 Stamm DSM 16440 sind nicht verfügbar gemacht, weshalb eine Überprüfung der exakten Zusammensetzung

nicht gegeben ist, obwohl der Hersteller auf seiner Webseite verkündet „**Als Arzneimittel ist Enterococcus faecalis DSM 16440 seit Jahrzehnten sehr gut untersucht und seine Gene sind vollständig sequenziert.**“ Verwandte Klone sind hingegen sequenziert und hinterlegt.

Der Hersteller wurde von mir um die komplette Genomsequenz von **Enterococcus faecalis DSM 16440** gebeten. Entsprechend werde ich aktualisieren.

Das heißt: **Selbst die „sicheren“ probiotischen Stämme können ihre natürlichen Resistenz-Gene an wilde E. faecalis im Darm weitergeben.**

Genau deshalb sagt der Artikel aus, dass angenommen wird, dass E. faecalis einer der am weitesten verbreiteten multiresistenten Krankenhauserreger weltweit ist.

Das bedeutet, dass es bereits Stämme gibt, die gegen

- Ampicillin
- Erythromycin
- Fluorochinolone
- Gentamycin
- Vancomycin
- möglicherweise mehrere davon kombiniert

resistent sind.

E. faecalis hat **natürliche** Resistenz gegen:

- Trimethoprim
- Lincosamide (z.B. Clindamycin)

Das ist **intrinsisch**, nicht erworben.

(Nähere Informationen zum Forschungsstand von 2010 sind [hier](#) im Volltext verfügbar.)

Risikofaktoren

- **Antibiotika-(Über-)Konsum** verursacht Dysbiose
- **Störungen der Darmbarriere**, z.B. durch Darmoperationen, entzündliche

Darmerkrankungen (IBD, M. Crohn), sowie Intensiv-Maßnahmen (z.B. Magensonde, Katheter)

Ist der Darm „verletzt“ ist und *E. faecalis* residiert im Darm, steigt das Translokations-Risiko.

Welche Warnzeichen gibt es?

Wenn Mr. Hyde auf den Plan tritt, geschieht dies zumeist in erster Linie durch

Harnwegsinfektionen (UTI).

UTIs durch *E. faecalis* sind am häufigsten akut und die Diagnose ist aufgrund des schnellen Eintritts spezifischer Symptome einfach:

- Brennen beim Wasserlassen
- Häufigeres Wasserlassen (Pollakisurie)
- Trüber und / oder blutiger Urin
- Schmerzen im Unterbauch- und / oder Beckenbereich

Achtung: Bei **immungeschwächten Patienten** (z.B. nach Transplantation) sind die Symptome viel subtiler oder gar nicht vorhanden, die *muted immune response* mit eher nicht-spezifischen (oder sogar abwesenden) Symptomen verbunden. Hier **braucht es besondere Aufmerksamkeit!**

Intraabdominelle Infektionen (Peritonitis/Abszesse)

bei Eindringen des Erregers in den Bauchraum. Etwa 25% der Infektionen in Intensivstationen (ICUs) werden durch *E. faecalis* verursacht.

Praktische Symptome:

- **Starke Bauchschmerzen**
- **Fieber – oft hoch >38,5°C**
- **Übelkeit / Erbrechen**
- **Peritonitis-Zeichen** (klassisch: Guarding – bei Druck auf den Bauch spannen sich die Muskeln sofort an, Rebound Tenderness – extremer Schmerz beim plötzlichen Lösen des Druckes)

Das Problem: Diese Symptome sind nicht generell spezifisch für *E. faecalis*, wurde aber gerade

- eine Bauch-OP
- Lebertransplantation

durchgeführt und entwickeln sich dann

- Fieber
- Bauchschmerzen

ist dies als **RED FLAG** für *E. faecalis* zu interpretieren!

Endokarditis

bei Befall des Herzmuskels. Es wird angenommen, dass *E. faecalis* heute für 10-20% der außerhalb des Klinik-Umfeldes erworbenen Endokarditis-Fälle verantwortlich ist.

Praktische Symptome (klassisch):

- **Anhaltendes Fieber** (Tage/Wochen)
- **Schwindel, Schwäche, Müdigkeit**
- Neue oder sich verschlimmernde **pathologische Herzgeräusche**
- **Petechien** (kleine rote Punkte auf der Haut – Blutungen)
- **Osler-Knoten** (schmerzhafte Knötchen an Fingerspitzen/Zehen)
- **Janeway-Läsionen** (indolente rote Flecken auf Handflächen/Fußsohlen)
- **Splinter-Hämorrhagien** (kleine Blutungen unter den Nägeln)

Endokarditis durch *E. faecalis* kann **silent** sein, d.h. es treten keine der o.g. Symptome auf.

Sepsis – Notfall-Szenarien!

bei systemischem Erreger-Befall, d.h. der gesamte Organismus ist betroffen.

Praktische Symptome (SIRS-Kriterien – *Systemic Inflammatory Response Syndrome*):

- Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $<36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $>90/\text{min}$

- Atemfrequenz $>20/\text{min}$ oder $\text{pCO}_2 <32 \text{ mmHg}$
- Leukozyten (weiße Blutkörperchen) >12.000 oder <4.000

Bei septischem Schock

- Blutdruckabfall (nicht mit Flüssigkeit zu beheben)
- Organversagen (Nieren, Leber, Lunge)
- Bewusstseinsveränderung
- Tachykardie, Schweißausbruch

Gibt es keine Alternativen?

Jain – es gibt zwar ein Forschungsteam um *María C. Urdaci*, *Laboratoire de Microbiologie et Biochimie Appliquée (LBMA)*, *Université de Bordeaux, Frankreich*, das sich mit *E. durans EP1* befasst:

Der Stamm *E. durans EP1* erfüllt die von der EFSA festgelegten Anforderungen. *E. durans EP1* zeigte anti-inflammatorische Eigenschaften, erhöhte IgA-Zellen in den mesenteric lymph nodes nach 7 Tagen und modulierte das Mikrobiom durch Steigerung von *Faecalibacterium prausnitzii*. Zudem wurden keine schädlichen Effekte bei Mäusen beobachtet, die EP1 21 Tage lang erhielten, wie in dieser Vergleichsstudie [Comparative genomic analysis for the presence of potential enterococcal virulence factors in the probiotic Enterococcus faecalis strain Symbioflor 1](#) belegt.

E. durans OSY-EGY hat keine Plasmide, die wie ein Trojaner „bösen“ Code beinhalten können (s.o. USB-Stick), kann auch keine aufnehmen, und sein Genom enthält ein bestätigtes und drei potenzielle CRISPR-Arrays, die eine Sequenz-basierte Immunität gegen Phagen-Modifikation und horizontalen Gentransfer verleihen.

Trotz aller nachgewiesenen – insbesondere sicherheitsrelevante – Vorteile ist kein kommerzielles Produkt erhältlich.