



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die therapeutische Manipulation des Mikrobioms ist ein zentrales Ziel der Mikrobiomforschung seit ihren Anfängen vor rund 20 Jahren. Das erfolgreichste Beispiel ist der fäkale Mikrobiota-Transfer (FMT) bei rezidivierenden *Clostridioides-difficile*-Infektionen (rCDI): Die erste große Studie von 2013 zeigte Heilungsraten von 80-90%. Weitere Studien bestätigten diese Daten in „real life“, u.a. die MicroTrans-Registerstudie aus Deutschland.

Inzwischen wird FMT auch bei anderen Indikationen geprüft - mit welchem Erfolg, lesen Sie auf Seite 2. Ein weiterer Beitrag geht auf die Risiken ein. Ernste Nebenwirkungen sind selten, kommen aber vor: Die Infektion mit multiresistenten Bakterien durch FMT wurde 2019 mit einem Todesfall in den USA in Verbindung gebracht. Auch Langzeitfolgen sind denkbar. Es wird diskutiert, ob per FMT das Risiko für bestimmte chronische Erkrankungen übertragen werden könnte, wie z.B. das metabolische Syndrom, Diabetes oder Krebs. Ziel wird also eine gezielte therapeutische Manipulation sein.

Zudem berichten wir Neues aus der CED-Forschung: Möglicherweise könnte das Mikrobiom in Zukunft helfen, das Ansprechen auf Biologika-Therapien vorherzusagen. Ein Beitrag aus der Pädiatrie thematisiert den Nutzen von Prä-, Pro- und Synbiotika, die bei Eltern hoch im Kurs stehen, deren Einsatz wissenschaftlich aber noch wenig belegt ist. Das Interview auf S.4 dreht sich um die Frage, wie sich das Mikrobiom im Lauf des Lebens verändert.

Eine anregende Lektüre wünscht Ihnen

Prof. Dr. med. Samuel Huber,
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

CED: Bakterielle Metabolite ermöglichen Therapieprognose

Forscher haben neue Ansatzpunkte im Mikrobiom für eine personalisierte Therapie bei CED gefunden. Die Hintergründe erläutert Prof. Dr. med. Philip Rosenstiel, Institut für Klinische Molekularbiologie der Universität Kiel.¹

Studien zeigen übereinstimmend, dass die Diversität des Mikrobioms bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn reduziert ist, sowohl in aktiven als auch inaktiven Phasen der Krankheit. Gleichzeitig kommt es zu einem Verlust an protektiven Bakterien wie z.B. *Faecalibacterium prausnitzii* und einem Überwachen mit Pathobionten.²

Von der Taxonomie zur Funktion

Bisherige Analysemethoden erfassen zwar, welche Bakterien und Indikator-Spezies im Mikrobiom vorhanden sind. Diese Informationen sind für die Diagnostik einer CED aber unzureichend. Für ein tieferes und individuelles Verständnis der gestörten Regulation zwischen Mikrobiom und Mukosa bei CED sind zum einen quantitative Mikrobiomanalysen erforderlich, die Auskunft über die absolute Abundanz der Taxa im Mikrobiom geben und deren Mengenverhältnisse realistisch widerspiegeln.³

Zum anderen ist es wichtig zu verstehen, wie sich Bakterien in Netzwerken organisieren. Neuen Erkenntnissen zufolge bestehen sie aus ganz verschiedenen Taxa, deren Funktionalität aber überlappt. Das heißt, Mitglieder eines Netzwerks produzieren u.a. Metaboliten mit ähnlichen Funktionen, über die sich Netzwerke sowohl untereinander als auch mit dem Wirt austauschen.

Diese Netzwerke sind vielversprechend für die CED-Diagnostik und geeigneter als die Betrachtung einzelner Spezies. Für verschiedene Formen von CED wurden bereits spezifische bakterielle Netzwerke mit charakteristischen metabolischen Signaturen identifiziert, über die das Mikrobiom mit der Mukosa interagiert.⁴ Während sich ein gesunder Darm durch stabile Interaktionen zwischen den metabolischen Signaturen und dem assoziierten Mikrobiom auszeichnet, geht diese Stabilität bei CED-Patienten verloren und die bakteriellen Netzwerke fluktuieren deutlich stärker.⁵

CED-Patienten könnten von diesen neuen Erkenntnissen künftig profitieren. Bei Melanompatienten wurde bereits nachgewiesen, dass die Darmbakterien das Ansprechen auf eine immunologische Therapie drastisch modulieren können.⁶

Verminderter Stoffaustausch bei Non-Respondern

Ob dies auch bei CED-Patienten der Fall ist und die Darmbakterien den Erfolg einer Therapie mit Anti-TNF-Biologika beeinflussen können, untersuchten Wissenschaftler der Universität Kiel in einer aktuellen prospektiven Studie.⁷ Dabei fanden sie heraus, dass der Stoffaustausch im Mikrobiom bei Respondern und Non-Respondern bereits vor

Therapiebeginn signifikant unterschiedlich war. Non-Responder hatten einen verminderten, Responder dagegen einen intensiven Stoffaustausch, der u.a. mit einem höheren Anteil an Butyratbildnern im Mikrobiom und entsprechend hohen Butyratkonzentrationen im Stuhl assoziiert war. Dies ist ein positives Signal, denn kurzkettige Fettsäuren wie Butyrat entfalten protektive Effekte auf die Epithelzellen und stärken die Darmbarriere.



Prof. Dr. med.
Philip Rosenstiel

Fazit für die Praxis

Bei CED-Patienten ist das Mikrobiom nicht nur dysbiotisch, sondern auch dysreguliert: Typisch sind sowohl eine reduzierte Diversität als auch instabile bakterielle Netzwerke mit einem gestörten Austausch von Metaboliten. Anhand der Metabolite im Mikrobiom lässt sich künftig möglicherweise frühzeitig und präzise erkennen, welche Patienten von einer Biologika-Therapie profitieren und welche nicht. Die langfristige und rationale Beeinflussung intestinaler Metabolite und Bakterien ist ein Ansatz für eine gezielte Modulation der Biologika-Therapie.

Literatur:

- ¹ Rosenstiel P. Mikrobiom und chronische Erkrankung - Status quo bei CED? Vortrag, gehalten auf der Tagung „Das Mikrobiom in der gastroenterologischen Praxis“, Hamburg, 6./7. September 2019.
- ² Ott S et al. Gut. 53(5): 685-93.
- ³ Vandeputte D et al. Nature. 2017; 551(7681): 507-51.
- ⁴ Yilmaz et al. Nat Med. 25 (2); 323-336.
- ⁵ Howell KJ et al. Gastroenterology. 2018; 154(3): 585-98.
- ⁶ Gopalakrishnan et al. Science. 2018; 359(6371): 97-103.
- ⁷ Aden K et al. Gastroenterology. 2019; 157(5): 1279-92.



Fäkaler Mikrobiota-Transfer: Ein Update zum therapeutischen Potenzial ...

Bei der rekurrenten *Clostridioides difficile*-Infektion ist ein fäkaler Mikrobiota-Transfer die beste Therapie. Wie ist die Evidenz bei anderen Indikationen? PD Dr. med. Viola Andresen, Israelitisches Krankenhaus Hamburg, zum Stand der Forschung.

Das therapeutische Potenzial eines fäkalen Mikrobiota-Transfers (FMT) wird derzeit in vielen Studien bei unterschiedlichen Indikationen geprüft. Belegt ist die Wirksamkeit für die Therapie der rekurrenten *Clostridioides-difficile*-Infektion (rCDI): Eine Metaanalyse ergab Dauerheilungsraten von im Mittel 92%. Am effektivsten war die Applikation via unteren Gastrointestinaltrakt mit Heilungsraten von 95%, versus 88% bei der Applikation via oberen Gastrointestinaltrakt. Verkapselte FMT-Präparate und frischer Stuhl führten zu vergleichbaren Ansprechraten.^{1,2} Ein FMT wirkt besser als Antibiotika, wie eine kontrollierte, randomisierte Studie mit 64 rCDI-Patienten zeigte. Nach acht Wochen waren in der FMT-Gruppe 71% der Patienten klinisch geheilt und hatten eine negative C.-diff-PCR*, versus 33% in der Gruppe mit dem modernen Wirkstoff Fidaxomylin und 19% in der Gruppe mit dem Standard-Antibiotikum Vancomycin.³

Wie wirkt steriles Stuhlfiltrat?

Welche Komponenten im Stuhl für den therapeutischen Effekt verantwortlich sind, ist noch unklar. Lebende Bakterien sind es offenbar nicht, denn auch der Transfer von sterilem Stuhlfiltrat war bei

Patienten mit rCDI prompt und anhaltend erfolgreich. Die Mikrobiom-Diversität normalisierte sich ebenfalls. Eine Erklärung könnten protektive Bakteriophagen sein, die das Mikrobiom des Empfängers positiv modulieren. Hinweise darauf lieferte eine Studie, in der ein erfolgreicher FMT mit der Übertragung von Bakteriophagen des Taxons Caudovirales korrelierte.^{4,5}



PD Dr. med.
Viola Andresen

FMT bei anderen Indikationen

Nach den Erfolgen bei rCDI wird die Effektivität eines FMT auch bei anderen Dysbiose-assoziierten Erkrankungen geprüft. Dazu gehört die Colitis ulcerosa: Einer Metaanalyse zufolge spricht circa ein Viertel der Patienten auf einen FMT an.⁶ Beim Reizdarmsyndrom (RDS) ist die Datenlage inkonsistent.^{7,8}

Auch bei metabolischen, psychiatrischen und neurologischen Indikationen gibt es Hinweise auf positive Effekte eines FMT. Bei autistischen Kindern mit Bauchbeschwerden z.B. hatten sich 18 Wochen nach dem Transfer sowohl die gastrointestinalen Symptome als auch die autistischen Verhaltensmuster signifikant verbessert.⁹ Bei RDS-Patienten waren Ängstlichkeit und Depression nach einem FMT vermindert, und Patienten mit Morbus Parkinson

mit schwerer Obstipation hatten nach einem FMT eine bessere Verdauung und weniger Tremor.^{10,11}

Fazit für die Praxis

Bei rCDI ist ein fäkaler Mikrobiom-Transfer die beste Therapie. Für Colitis ulcerosa kann FMT in anderweitig therapieresistenten Fällen als mögliche Therapieoption erwogen werden. Für alle anderen Indikationen ist die Studienlage noch spärlich und oft inkonsistent und FMT wegen einer unklaren Nutzen-Risiko-Abwägung außerhalb von kontrollierten Studien nicht zu empfehlen.

*C.-diff-PCR: Nachweis von *Clostridioides-difficile*-DNA bzw. bakteriellen Toxigenen mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Stuhl.

Literatur:

- ¹ Quraishi MN et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46(5): 479-93.
- ² Kao D et al. *JAMA.* 2017; 318(20):1985-93.
- ³ Hvas CL et al. *Gastroenterology.* 2019; 156(5):1324-32.
- ⁴ Ott SJ et al. *Gastroenterology.* 2017; 152(4): 799-811 e7.
- ⁵ Zuo T et al. *Gut.* 2017; May 24. pii: gutjnl-2017-313952.
- ⁶ Costello SP et al. *APT.* 2017; 46: 213-24.
- ⁷ Johnsen PH et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(1): 17-24.
- ⁸ Xu D et al. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114: 1043-50.
- ⁹ Kang et al. *Microbiome.* 2017; 5(1):10.
- ¹⁰ Kurokawa S et al. *J Affect Disord.* 2018; 235: 506-12.
- ¹¹ Huang H et al. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(26): e16163.

... und ein Überblick zu Risiken und Nebenwirkungen

Ein FMT ist keine nebenwirkungsfreie Therapie. Welche Folgen der Eingriff haben kann, berichtet Prof. Dr. med. Eduard F. Stange, Universitätsklinikum Tübingen.

Mit der zunehmenden Anwendung von FMT in der Klinik wächst auch das Bewusstsein für potenzielle Nebenwirkungen dieser Therapie. Dass sie erhebliche Risiken bergen kann, wurde zuletzt 2019 deutlich, als ein Amerikaner nach einem FMT starb und ein weiterer schwer erkrankte. Beide Männer waren mit multi-resistenten Bakterien aus dem Stuhl desselben Spenders infiziert worden, der nicht auf diese Erreger getestet worden war. Daraufhin veröffentlichte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA eine Warnmeldung und ordnete ein erweitertes Spender-screening an. Auch in Deutschland macht das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) strenge Auflagen für Spender und verlangt aufwändige Tests.¹

Am häufigsten sind Bauchbeschwerden

Ein aktueller Review kommt zu dem Schluss, dass ein FMT insgesamt mit einem begrenzten und günstigen Nebenwirkungsprofil assoziiert ist. In erster Linie treten leichte, vorübergehende gast-

rointestinale Beschwerden auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Bakteriämie oder hohes Fieber kommen vor, sind aber sehr selten. Selten sind außerdem ernste Komplikationen, die durch das Verfahren selbst bedingt sind, etwa Perforation, Aspiration, Pneumonie oder Tod.²

Einen detaillierten Überblick zu den Nebenwirkungen eines FMT gibt ein Review, in dem 50 Studien ausgewertet wurden. Insgesamt lag die Nebenwirkungsrate bei 28,5%. Am häufigsten waren Bauchbeschwerden wie Schmer-

zen, erhöhte Stuhlfrequenz, Flatulenz, Blähungen und Krämpfe. Die Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten war höher, wenn der FMT über den oberen Gastrointestinaltrakt appliziert wurde: Danach klagte fast jeder dritte Patient (29,9%) über Beschwerden, im Vergleich zu 13% nach einer Applikation über den unteren Gastrointestinaltrakt.

Bei 9,2% der Patienten kam es zu schweren Nebenwirkungen, die aber nur teilweise in Zusam-

menhang mit dem FMT standen. Dazu zählten Infektionen, Rezidive chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen und CDI sowie durch den Eingriff bedingte Verletzungen. Von drei Todesfällen wurde einer durch Aspiration während des Eingriffs verursacht, zwei standen mit Infektionen in Verbindung, die durch das FMT-Verfahren auftraten oder auf das geschwächte Immunsystem der Patienten zurückzuführen waren.³

Fazit für die Praxis

FMT ist ein wachsendes Therapiefeld für verschiedene Indikationen. Damit verbundene Nebenwirkungen sind meistens nicht gravierend, in seltenen Fällen können jedoch schwere Komplikationen auftreten.

Literatur:

- ¹ BfArM: Fäkale Mikrobiota-Transplantation. 18.06.2019, online <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2019/RI-FMT.html>, zuletzt aufgerufen 23.01.2020.
- ² Dailey FE et al. *Curr Opin Pharmacol.* 2019; 49: 29-33.
- ³ Wang S et al. *PLoS ONE.* 2016; 11(8): e0161174.



Pädiatrie: Allergieprävention durch Prä-, Pro- oder Synbiotika?

Schützt eine gezielte Modulation des Mikrobioms in der frühen Kindheit vor Asthma, Allergien oder CED? Die Studienlage ist bislang nicht eindeutig, berichtet Dr. med. Stephan Buderus, GFO Kliniken Bonn.

Nach dem Konzept der ersten 1.000 Tage sind die Schwangerschaft und die ersten beiden Lebensjahre prägende Zeitfenster für die Gesundheit im gesamten Leben. Das Mikrobiom spielt dabei eine zentrale Rolle: Es ist essenziell für die Ausbildung des kindlichen Immunsystems (Priming) und Entwicklung der oralen Toleranz.¹ Voraussetzung dafür ist, dass sich in diesem frühen Zeitfenster ein ausgewogenes Mikrobiom ansiedelt. Etabliert sich ein dysbiotisches Mikrobiom, ist das Risiko für bestimmte Erkrankungen im späteren Leben erhöht, z.B. für Asthma, Allergien oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Untersucht wird derzeit, ob und wie eine gezielte Modulation des frühkindlichen Mikrobioms den Start in ein gesundes Leben unterstützen kann.²

Priming des Immunsystems

Ideale Voraussetzungen für ein erfolgreiches „Priming“ haben nach heutigem Wissen Kinder, die natürlich geboren und gestillt werden. Bei ihnen etabliert sich ein ausgewogenes Mikrobiom mit einer Dominanz an Bifidobakterien und Lactobazillen. Muttermilch überträgt zudem bioaktive Substanzen auf den Säugling, die das Immunsystem positiv prägen. Es ist nachgewiesen, dass sich bei natürlich geborenen und gestillten Kindern ein anderes Startmikrobiom etabliert als bei Sectio-geborenen und Formula-ernährten Kindern.³ In einer vergleichenden Studie wichen die Mikrobiomprofile vaginal geborener, Formula-ernährter Kinder am stärksten von den Profilen vaginal



Dr. med.
Stephan Buderus

geborener, gestillter Säuglinge ab. Die größte Übereinstimmung fand sich bei den Profilen Sectio-geborener, gestillter Kinder.⁴ Was diese Beobachtungen für die spätere Gesundheit des Kindes bedeuten, ist allerdings unklar, zum jetzigen Zeitpunkt lassen sich daraus keine Empfehlungen ableiten.

Reduzieren Synbiotika das Allergierisiko?

Spannend ist die Frage, ob das Säuglingsmikrobiom und das spätere Allergierisiko zusammenhängen. In der Tat unterscheidet sich das Mikrobiom allergisch sensibilisierter Kinder signifikant von dem nicht sensibilisierter Kinder. Eine Interpretation mit konkreten Handlungsempfehlungen lässt sich aus dieser Beobachtung jedoch nicht ableiten.

Ermöglicht die Supplementation mit Prä-, Pro- oder Synbiotika eine effektive Allergieprävention? Bisherige Studien sind eher enttäuschend: In einer aktuellen Studie bei Kindern mit nicht IgE-vermittelter Kuhmilchallergie modulierte synbiotische Formulanahrung das Mikrobiom im Vergleich zu einer Standard-Formulanahrung zwar in Richtung des Mikrobioms gestillter Säuglinge. Klinisch machte das aber keinen signifikanten Unterschied: Die gastroenterologischen Symptome waren bei beiden Gruppen gleich.⁵ Auch die sechsmonatige Gabe eines Probiotikums bei Säuglingen mit hohem Allergierisiko zeigte keinen signifikanten Effekt auf die spätere Erkrankungsrate, lediglich einen positiven Trend im Alter von 2,5 und 5 Jahren.⁶

Aktuelles

DGMIM-Fortbildung: Im März nach Münster

Am 7. März 2020 veranstaltet die DGMIM in Münster eine Fortbildung zum Thema „Das menschliche Mikrobiom: Partner und Problem“. Von 9:00 - 13:30 Uhr referieren Experten zu folgenden Themen: multiresistente Darmbakterien, neue Therapieoptionen bei CDI, Perspektiven der Phagentherapie, CED, das Mikrobiom des Mundes, mikrobielle Prägung beim Neugeborenen.

Weitere Infos: www.dgmim.de

Fazit für die Praxis

Ob Prä-, Pro- und Synbiotika das Mikrobiom bei Säuglingen therapeutisch modulieren und damit das Allergierisiko senken, ist derzeit nicht belegt; für den Einsatz dieser Produkte gibt es bislang kaum gesicherte Empfehlungen.

Literatur:

- ¹ West CE et al. *Allergol Int.* 2017; 66(4): 529-38.
- ² Milani C et al. *Micobiol Mol Biol Rev.* 2017; 81: e00036-17.
- ³ Dominguez-Bello MG et al. *PNAS.* 2010; 107(26): 11971-5.
- ⁴ Azad et al. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45(3): 632-43.
- ⁵ Candy DCA et al. *Pediatr Res.* 2018; 83(3): 677-86.
- ⁶ Cabana MD et al. *Pediatrics.* 2017; 140(3).

FERRING Arzneimittel: Breit aufgestellt in der Mikrobiomforschung

FERRING Arzneimittel setzt bei künftigen Therapien auf das Potenzial des Mikrobioms und investiert in dessen Erforschung. Prof. Dr. med. Klaus Dugi, Chief Medical Officer und Executive Vice President, stellt aktuelle Projekte vor.

Als forschendes Pharmaunternehmen konzentriert FERRING Arzneimittel einen wichtigen Teil seiner Aktivitäten auf das Mikrobiom, sowohl mit eigenen Projekten als auch in Kooperationen mit Universitäten, Organisationen und anderen Unternehmen. Der Fokus liegt auf den Therapiefeldern Gastroenterologie, Reproduktionsmedizin und Frauengesundheit.

Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung eines Mikrobiompräparats zur Rezidivprophylaxe von Clostridioides difficile-Infektionen, das derzeit in einer Phase-III-Studie getestet wird. Hersteller ist das US-amerikanische Unternehmen Rebiotix, das seit 2018 zu FERRING gehört. Ferring ist optimis-



Prof. Dr. med.
Klaus Dugi

tisch, dass es als weltweit erstes Mikrobiompräparat eine Zulassung als Arzneimittel erhalten könnte. Weitere Studien mit diesem Präparat untersuchen dessen Potenzial u.a. bei pädiatrischer Colitis ulcerosa, rezidivierenden Harnwegsinfektionen und hepatischer Enzephalopathie.

Partnerschaft mit dem Karolinska-Institut

Eine enge Kooperation besteht seit 2016 mit dem Karolinska-Institut in Stockholm. Herzstück des umfassenden Forschungsprogramms ist das gemeinsam gegründete Zentrum für translationale Mikrobiomforschung, das zurzeit elf Studien mit circa 9.000 Probanden

durchführt, davon acht in den Bereichen Frauengesundheit und Reproduktionsmedizin. Sie erheben z.B. Baseline-Daten zum Vaginalmikrobiom oder analysieren die Rolle diverser Mikrobiome (vaginal, oral, fäkal, endometrial) bei Früh- und Fehlgeburten oder einer Sectio. Drei Studien zur Gastroenterologie untersuchen u.a. den Einfluss von Ernährungsinterventionen auf das Mikrobiom bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. FERRING investiert auch in die Phagenforschung. Derzeit startet eine Studie, die das Potenzial von Bakteriophagen bei Patienten mit Morbus Crohn prüft, in einer weiteren Studie wird die Rolle von Phagen zur Bekämpfung Antibiotika-resistenter Bakterien untersucht.



Das Mikrobiom im Laufe des Lebens: Variabel in der Kindheit, dysbiotisch im Alter

Wie verändert sich das Mikrobiom von der Geburt bis ins hohe Alter? Über die Meilensteine der Entwicklung sprachen wir mit Prof. Dr. rer. nat. Andre Franke, Institut für Klinische Molekularbiologie der Universität Kiel.

Wann kommen wir erstmals mit Bakterien in Kontakt – bei der Geburt oder in utero über die Plazenta?

Prof. Franke: Nach derzeitiger Studienlage ist das Baby im Mutterbauch steril und damit geschützt vor schädlichen Keimen. 2014 erschien zwar eine Studie, die bakterielle DNA in der Plazenta gefunden hatte und auf ein plazentales Mikrobiom hinwies. Sehr wahrscheinlich basierten die Befunde aber zum großen Teil auf Verunreinigungen, d. h. kontaminierten Proben. Eine neue Studie, die Plazentas von mehr als 500 Frauen untersuchte, fand keine Anzeichen für ein Mikrobiom in der Plazenta. Das Baby wird beim Geburtsvorgang erstmals mit Bakterien besiedelt.¹

Wie entwickelt sich das Mikrobiom in der Kindheit?

Prof. Franke: Dazu gibt es nur wenige longitudinale Daten, da die meisten Studien bei Erwachsenen durchgeführt werden und häufig nur einen Zeitpunkt oder kurze Zeiträume betrachten. Einblicke gibt eine Studie, in der 60 Stuhlproben eines gesunden Neugeborenen über 2,5 Jahre analysiert wurden.² Sie zeigen, dass das frühe Mikrobiom sehr variabel ist. Es verändert sich abrupt bei einer Umstellung der Ernährung, etwa beim Abstillen, oder bei Krankheiten. Zudem steigt die Diversität im Laufe der kindlichen Entwicklung drastisch an.

Wie störanfällig ist diese Findungsphase?

Prof. Franke: Sie ist sehr sensibel. Ein gravierender Störfaktor sind z. B. Antibiotika, die paradoxerweise in dieser Lebensphase am häufigsten verschrieben werden. Sie können das empfindliche Ökosystem stören und dadurch der Gesundheit langfristig schaden. Man weiß, dass die Gabe von



Prof. Dr. rer. nat.
Andre Franke

Antibiotika in den ersten Lebensjahren das spätere Risiko u. a. für Asthma und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen erhöht.

Circa ab dem dritten Lebensjahr stabilisiert sich das Mikrobiom. Welche Eigenschaften hat es?

Prof. Franke: Es ist standortabhängig, stabil und individuell. Jeder Mensch hat seine eigene Mikrobiomsignatur; die Polizei testet sogar, das Mikrobiom als forensischen Marker einzusetzen. Außerdem ist das Mikrobiom resilient und kehrt nach Veränderungen wieder in den Normalzustand zurück, etwa nach einem Auslandsaufenthalt mit anderer Ernährung oder einem Jetlag, der die innere Uhr und damit auch das Mikrobiom stört.³

Wie lange braucht das Mikrobiom nach einer Antibiotikatherapie, um sich zu erholen?

Prof. Franke: Es dauert circa sechs Wochen, bis sich das Mikrobiom regeneriert hat, es kehrt aber leider nie vollständig zurück. Das gilt wahrscheinlich auch bei gastrointestinalen Infektionen. Sie wirbeln das Mikrobiom durcheinander und setzen bleibende Narben.

Altert das Mikrobiom?

Prof. Franke: Ja, im Alter sinkt die Diversität und es entwickelt sich eine Dysbiose. Proteobakterien breiten sich aus, Bacteroides und Firmicutes gehen zurück. Damit ist eine gestörte Darmbarriere verbunden, mit erhöhter intestinaler Permeabilität und vermehrter Inflammation. Diese Veränderungen stehen im Verdacht, die Entstehung alters-typischer Erkrankungen zu fördern. Bei gesunden Hochbetagten verändert sich das Mikrobiom jedoch wieder positiv.

Inwiefern?

Prof. Franke: Über 100-jährige Personen – nur ein Bruchteil der Menschen wird so alt – haben ein deutlich normaleres Mikrobiom als Senioren im Alter von 80 oder 90 Jahren. Es beinhaltet mehr gesundheitsassoziierte Bakterien, eine bessere Funktionalität und eine höhere Diversität.⁴

Könnte das Mikrobiom zur Langlebigkeit beitragen?

Prof. Franke: Das ist unklar, es gibt aber spannende Daten aus Studien mit Modellorganismen, z. B. dem Killifisch, dessen Mikrobiom sich im Alter ähnlich verändert wie beim Menschen, also weniger divers ist und mit einer Barrierestörung einhergeht. Bei alten Killifischen wirkte sich ein Stuhltransfer von Jungfischen lebensverlängernd aus.⁵

Ist eine hohe Diversität ein Maß für ein „gesundes“ Mikrobiom?

Prof. Franke: Ja, doch unser westlicher Lebensstil u. a. mit dem Einsatz von Antibiotika und dem Verzehr hochverarbeiteter Lebensmittel führt dazu, dass die Artenvielfalt schwindet. Bei ursprünglich lebenden Völkern ist die Diversität deutlich höher. Mittlerweile gibt es große Bemühungen, eine Art Arche Noah und Biobank für kommensale Bakterien zu etablieren, um Kulturen aus aller Welt zentral für die Menschheit zu konservieren.

Kann man selbst dazu beitragen, die Diversität zu erhöhen?

Prof. Franke: Ja, in einer großen Assoziationsstudie gingen u. a. Kaffee, Buttermilch, Rotwein, grüner Tee, Gemüse, Obst und Joghurt mit einer erhöhten mikrobiellen Diversität im Darm einher. Softdrinks, Bier, Zucker und erhöhte Kalorienaufnahme waren mit einer eher niedrigen Diversität verknüpft.⁶

Vielen Dank für das Gespräch!

Mit Prof. Franke sprach Dorothee Hahne

Literatur:

- ¹ De Goffau MC et al. *Nature*. 2019; 572(7769): 329-334.
- ² König JE et al. *PNAS*. 2011; 108 (Supplement 1): 4578-4585.
- ³ David LA et al. *Genome Biol*. 2014; 15: R89.
- ⁴ Santoro A et al. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75(1): 129-148.
- ⁵ Smith P et al. *Elife*. 2017; 22(6): e27014.
- ⁶ Zhernakova A et al. *Science*. 2016; 352(6285): 565-569.

IMPRESSUM

Herausgeber:

FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7, 24103 Kiel
Tel. 0431-5852-0, Fax: 0431-5852-74
E-Mail: info-service@ferring.de

Gesetzliche Vertreter:

Dr. Thomas Leiers
Handelsregisternummer:
HRB 4271, Registergericht Kiel

Umsatzsteueridentifikationsnummer:
DE176971921

Wissenschaftliche Leitung des Hamburger

Expertenkreises Mikrobiom:

Prof. Dr. med. Samuel Huber
Zentrum für Innere Medizin
I. Medizinische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20251 Hamburg

Redaktion (V. i. S. d. P.):

Dipl. oec. troph. Dorothee Hahne,
Medizin- und Wissenschaftsjournalistin
Ehrenstraße 2, 50672 Köln

Satz, Layout und Produktion:

BrainersHub® GmbH
Elbberg 1, 22767 Hamburg, www.brainershub.com

Druck:

MOD Offsetdruck GmbH, www.mod-medien.com

Werden im Newsletter Angaben zu Dosierung, Anwendung und/oder Applikationsform von Medikamenten getätigt, kann hierfür keine Verantwortung übernommen werden. Jegliche Angaben solcher Art müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

Bildnachweise:

S. 1 oben links: © Eva Hecht/UCKE
S. 1 Mitte: © SoulPicture
S. 2 oben: © Israelitisches Krankenhaus
S. 2 unten: © privat
S. 3 oben: © GFO-Kliniken Bonn
S. 3 unten: © Ferring Arzneimittel
S. 4: © SoulPicture