



DGMIM-Jahrestagung 2018: Update Mikrobiom: Aus der Forschung, für die Praxis

Auf der DGMIM-Jahrestagung am 28. und 29. September 2018 in Stuttgart präsentierten Experten neue Erkenntnisse aus der Mikrobiomforschung und stellten innovative Therapieansätze vor. Hier ein kurzer Überblick.



Vorsitzender und stellvertretende Vorsitzende der DGMIM:
Prof. Dr. med. Jan Wehkamp, Prof. Dr. med. Julia-Stefanie Frick,
Medizinische Fakultät der Universität Tübingen

Unter dem Dachthema „Schleimhautbarrieren und Mikrobiom als interaktive Schaltflächen für Erkrankungen und Therapieansätze“ bot sich den circa 100 Besuchern ein kompaktes Programm mit einem breiten Themenspektrum und renommierten Referenten. Sie gingen auf aktuell diskutierte Themen ein, etwa auf die Abgrenzung zwischen probiotischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln (PD Dr. Vanessa Stadelbauer-Köllner, Graz) sowie auf den Sinn und Unsinn in der Mikrobiomdiagnostik (Prof. Dr. Ingo Autenrieth, Tübingen). Auf diesem Gebiet herrsche derzeit „Wilder Westen“, denn Standards, die in der medizinischen Mikrobiologie verwendet werden, gebe es im Bereich Mikrobiomdiagnostik noch nicht. Weitere Themen waren die Möglichkeiten der Modulation des Mikrobioms durch die Ernährung (Prof. Dr. Yurdagül Zopf, Erlangen, siehe Interview S. 4) und im Säuglings- und Kleinkindalter (Dr. Dirk Olbertz, Rostock). In den ersten drei Lebensjahren bestehe die Chance, das Mikrobiom zu modulieren, mit dem Ziel, Wachstum, Entwicklung und Gesundheit zu fördern. Eine Studie untersucht derzeit, ob die prophylaktische Gabe des probiotischen Keims *E. Coli* Nissle Häufigkeit und Schweregrad

typischer Infektionen von Kindern bis zu zwei Jahren verringern kann.

Neue Probiotika und Defensine: Therapien von morgen

Ein Schwerpunkt der Tagung war der Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Praxis – ein spannendes Feld. So wird derzeit ein neues Probiotikum entwickelt, das MRSA aus der Nasenschleimhaut

eradizieren kann (Prof. Andreas Peschel, Tübingen). Es basiert auf der Entdeckung, dass der im nasalen Mikrobiom beheimatete Keim *Staphylokokkus lugdunensis* ein Peptid-Antibiotikum bildet, das das Wachstum auch multiresistenter Stämme von *Staphylokokkus aureus* hemmt.

Welche bakteriellen Stämme generell als Probiotika-Kandidaten in Frage kommen, richtet sich nach der Intention (Prof. Dr. Jürgen Schrezenmeir, Kiel). Die Selektionskriterien unterscheiden sich je nachdem, ob die Probiotika z. B. die Immunabwehr stärken, antiinflammatorisch, antiallergisch oder bei bakterieller Vaginose wirken sollen. Ein innovativer Ansatz ist die Therapie mit Defensinen (Dr. Peter Norkild, Kopenhagen). Diese antimikrobiellen Peptide sind viel versprechend vor allem für die Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen; in Kürze wird dazu eine klinische Phase-I-Studie starten.

Mikrobiom und Immunsystem

Andere Therapieansätze beruhen auf der Interaktion zwischen mukosalem Immunsystem und Mikrobiota. Vom Verständnis dieser Interaktionen und der gezielten Regulierung bestimmter Zytokine hängt der Therapieerfolg z.B. bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ab (Prof. Dr. Samuel Huber, Hamburg). Interessante

Beobachtungen gibt es auch zum Einsatz von Viren zur Behandlung aggressiver Malignome (Prof. Dr. Ulrich Lauer, Tübingen).

Als neues Therapieprinzip hat sich der Einsatz von Antikörpern gegen Bakterientoxine bei rekurrenten *Clostridium-difficile*-Infektionen, kurz rCDI erwiesen (Prof. Dr. Stefan Schreiber, Kiel). rCDI werden durch pathogene, Toxin bildende Stämme von *Clostridium difficile* verursacht. Studien zufolge kann eine passive Immunisierung mit dem Antikörper Bezlotoxumab das Toxin B neutralisieren und damit die Rekurrenz der Infektion wirksam verhindern. Ein Update gab es auch zum Mikrobiom-Stuhltransfer (FMT), der dem Arzneimittelgesetz unterliegt (Prof. Dr. Maria Vehreschild, Frankfurt).

Von Onkologie bis Hepatologie

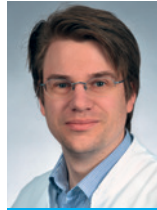
Weitere Vorträge vermittelten Erkenntnisse der Mikrobiomforschung in unterschiedlichen Bereichen der Medizin: Ein aktuell spannendes Feld ist die Rolle der Darmbakterien in der Onkologie (Prof. Dr. Dirk Haller, München). In der Hepatologie werden Interaktionen zwischen Darm und Leber zunehmend verstanden (Prof. Dr. Norbert Stefan, Tübingen). Auch beim Reizdarmsyndrom ist das Mikrobiom bedeutsam (PD Dr. Viola Andresen, Hamburg): Gastrointestinale Infekte können motorische und sensorische Darmfunktionen stören; gezielte Mikrobiom-Modulationen mit Probiotika und Antibiotika wirken dem entgegen und können die Symptome beim Reizdarmsyndrom lindern. Ein weiteres Thema war die Bedeutung des Mikrobioms bei der Graft-versus-host Krankheit, einer systemischen entzündlichen Erkrankung, die nach allogener Blutstammzelltransplantation oder Knochenmarktransplantation auftreten kann. (Prof. Dr. Ernst Holler, Regensburg).



Medikamente und Mikrobiom: Auch Nicht-Antibiotika hemmen Bakterienwachstum

Vom Antidiabetikum bis zum Anti-Reflux-Mittel: Medikamente beeinflussen das Mikrobiom stärker als lange gedacht. Prof. Dr. med. Samuel Huber, Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, berichtet über neue Erkenntnisse.

Nicht nur Antibiotika, auch andere Medikamente verändern das Mikrobiom. Überraschende Erkenntnisse lieferte eine Studie, die die Wirkung von circa 1000 Nicht-Antibiotika auf 40 repräsentative Darmbakterien untersucht hat¹: Jedes vierte Nicht-Antibiotikum wirkte antibiotisch und hemmte in vitro mindestens einen Bakterienstamm in seinem Wachstum. Korrelative Untersuchungen lassen vermuten, dass diese Effekte auch in vivo stattfinden. Antibiotisch wirksam waren Substanzen vieler therapeutischer Klassen, hauptsächlich das Immunsuppressivum Azathioprin, der Entzündungshemmer Mesalazin, diverse Protonenpumpen-Inhibitoren, Progesteron und Östrogen. Passend dazu verursachten diese Medikamente Antibiotika-typische Nebenwirkungen. Darüber hinaus führten sie bei denselben Keimen zu Resistenzen wie Antibiotika. Ob dies bedeutet, dass



Prof. Dr. med.
Samuel Huber

Positive Mikrobiom-Modulation

Neben der antimikrobiellen Wirkung verändern Medikamente das Mikrobiom über weitere Mechanismen – und nicht alle sind schädlich. So führt das Antidiabetikum Metformin zu Verschiebungen im Mikrobiom, die den therapeutischen Erfolg zumindest teilweise erklären. Auch Anti-TNF induziert positive Veränderungen: Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, die in Remission kamen, war die Diversität erhöht. Parallel stieg die Bildung von kurzkettigen Fettsäuren und anderen mikrobiellen Metaboliten, die ein gesundes Mikrobiom signalisieren^{2,3}. Zudem könnte das Mikrobiom als Biomarker dienen:

Patienten mit einem hohen Anteil von *Faecalibacterium prausnitzii* sprachen auf eine Anti-TNF-Therapie besser an als Patienten, bei denen dieser Keim weniger vorkommt⁴.

Fazit für die Praxis

Viele Medikamente können das Mikrobiom verändern – und diese Veränderungen scheinen die Wirkung bestimmter Medikamente zu beeinflussen. Insbesondere bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen könnte das Mikrobiom künftig als Biomarker dienen, um die geeignete Therapie auszuwählen.

Literatur: ¹Maier L et al. *Nature*. 2018; 555: 623-28. ²Busquets D et al. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(10): 899-906. ³Ananthakrishnan AN et al. *Cell Host & Microbe*. 2017; 21(5): 603-10. ⁴Magnusson MK et al. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(8): 943-52.

Mikrobiom als Biomarker-Pool: Viel Potenzial, viel Forschungsbedarf

Die Forschung kommt voran: In den nächsten Jahren sind viele neue Biomarker aus dem Mikrobiom zu erwarten, vermutet Prof. Dr. Julia-Stefanie Frick, Institut für Mikrobiologie und Hygiene an der Universität Tübingen.

Das Mikrobiom bietet enormes Potenzial für Biomarker, die das Ansprechen auf Therapien prognostizieren oder Indikatoren für Erkrankungen sein können. Fundorte sind auf allen Ebenen denkbar: Eine phylogenetische Gruppe von Bakterien kann ebenso als Biomarker dienen wie bestimmte Bakterienspezies, einzelne Stämme, das Genom, das Transkriptom, das Proteom oder das Metabolom.



Prof. Dr. med.
Julia-Stefanie Frick

Relevant für Prognose und Therapie

Die Verwendung solcher Biomarker in der Routinediagnostik ist derzeit zwar noch Zukunftsmusik, die Forschung liefert aber spannende Ansätze. Zum Beispiel können einzelne bakterielle Spezies Biomarker sein. So ist das Risiko für ein Kolonkarzinom-Rezidiv mit

einer hohen Dichte von *Fusobacterium nucleatum* im Mikrobiom assoziiert. Seit Kurzem ist der Mechanismus geklärt: *Fusobacterium nucleatum* moduliert die Regulierung des Autophagieprozesses und fördert darüber die Chemotherapie-Resistenz¹. Der Keim eignet sich damit nicht nur als Biomarker für die Prognose, sondern ist auch therapierelevant: Seine Anwesenheit ist Indikation für eine Antibiotikatherapie.

Biomarker auf Genomebene

Ein potenzieller Biomarker für *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhoen ist auch die An- oder Abwesenheit der Bakterienspezies *Clostridium scindens*, bzw. auf Genomebene deren *bai* operon². Operone sind Einheiten ge-

meinsam regulierter Gene in Prokaryonten. Das *bai* operon im *Clostridium scindens* (*bai* steht für bile acid-inducible) codiert für Proteine, die den Abbau von primären zu sekundären Gallensäuren fördern – und diese wiederum hemmen das Wachstum von *Clostridium difficile*.

Fazit für die Praxis

Bislang gibt es noch keine etablierten Biomarker aus dem Mikrobiom, die verlässlich analysiert, seriös interpretiert und therapeutisch umgesetzt werden können. Bevor ein routinemäßiger Einsatz in der Medizin möglich ist, müssen Standards zur Qualitätskontrolle geklärt werden.

Literatur: ¹TaChung Y et al. *Cell*. 2017; 170(3): 548-563. ²Buffie CG et al. *Nature*. 2015; 517(7533):205-8.



Fäkaler Mikrobiota-Transfer: Option bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen?

Das Mikrobiom bietet neue Ansätze für die Prophylaxe und Therapie rezidivierender Harnwegsinfektionen. Prof. Dr. med. Maria Vehreschild, Universitätsklinikum Frankfurt, schildert den Erfolg eines fäkalen Mikrobiota-Transfers.

Rezidivierende Harnwegsinfektionen (rHWI) sind bei Frauen mit einer Inzidenz von 1 – 5 % eine sehr häufige Erkrankung. Sie sind definiert durch das Auftreten von mindestens drei Episoden pro Jahr bzw. zwei pro Halbjahr. Betroffen sind vor allem junge Frauen und Frauen nach der Menopause. Auslöser sind pathogene Bakterien, die aus dem Darm in die Harnblase aufsteigen. Zur Prophylaxe und Therapie werden diese Frauen immer wieder mit Antibiotika behandelt – eine problematische Praxis, die zunehmend zur Resistenzentwicklung führt¹. Bei der Suche nach alternativen Strategien ist das Mikrobiom ins Interesse der Forscher gerückt. Beispielsweise führte die intravaginale Gabe von Lactobazillen zu einem Rückgang der HWI-Rezidivrate². Denselben Effekt hatte die Ansiedlung apathogener E. Coli-Bakterien in der Harnblase, infolge der pathogene Stämme verdrängt wurden³. Positiven Einfluss hat möglicherweise auch ein fäkaler Mikrobiota-Transfer (FMT): In einer retrospektiven Studie bei Patienten mit Clostridium-difficile-Infektionen, die zusätzlich an rHWI litten, traten nach FMT weniger HWI-Rezidive auf⁴.



Prof. Dr. med.
Maria Vehreschild

Das Ergebnis beeindruckte die behandelnden Ärztinnen: In der Nachbeobachtungszeit von mittlerweile über 12 Monaten nach FMT waren keine weiteren HWI-Episoden aufgetreten, es war keine Antibiotikabehandlung mehr notwendig, und Urinkulturen blieben unauffällig. Die Mikrobiomanalysen ergaben deutliche Veränderungen vor und nach FMT. Zum einen war die mikrobielle Diversität nach FMT gestiegen – und zwar nicht nur im Stuhl, sondern auch im Urin und im Vaginalabstrich. Offenbar veränderte das durch FMT modulierte Darmmikrobiom auch die Mikrobiome von Vagina und Harnblase. Das heißt, alle drei Kompartimente stehen in enger Wechselwirkung. Zum anderen war der Anteil der Enterobacteriaceae, also der Bakterienfamilie des Erregers, im Urinmikrobiom nach FMT sukzessive unter die Nachweisgrenze gesunken. Parallel verschwanden die Beschwerden der Patientin. So positiv die Ergebnisse dieses individuellen Heilversuches sind – es sind bislang nur Beobachtungen. Sie weisen zwar darauf hin, dass ein fäkaler Mikrobiota-Transfer die Pathogenese von rHWI möglicherweise günstig beeinflusst, indem er die Diversität erhöht und pathogene Keime aus dem Urinmikrobiom hinauskompetitiert. Die zugrunde liegenden Mechanismen müssen nun jedoch in weiteren Studien erforscht werden.

Fazit für die Praxis

Es stellt sich die Frage, ob FMT bei Patienten mit schwer therapierbarer rHWI bereits jetzt eine Option sein kann. Der derzeit übliche Einsatz einer Langzeit-Antibiotikaphylaxe führt zunehmend zur Resistenzentwicklung mit dem Ergebnis, dass die Krankheit gar nicht mehr behandelbar ist. Aufgrund der positiven Erfahrungen empfehlen die Autoren der Studie, FMT bei ausgewählten Hochrisikopatienten als individuellen Heilversuch zumindest in Erwägung zu ziehen⁵.

Individueller Heilversuch

Basierend auf diesen Daten führte das Team um Prof. Dr. med. Maria Vehreschild an der Uniklinik Köln einen individuellen Heilversuch durch, bei dem FMT explizit zur Therapie einer rHWI eingesetzt wurde⁵. Die Patientin war eine 50-jährige, nierentransplantierte Frau, die in den vergangenen anderthalb Jahren acht HWI-Episoden gehabt hatte. Jede ging mit Fieber und Dysurie einher, jede wurde mit Antibiotika behandelt. Das Hauptpathogen E. Coli wurde zunehmend resistent, wie der Nachweis des Enzyms ESBL* zeigte. FMT wurde im Rahmen eines individuellen Heilversuchs durchgeführt: Die Patientin nahm an zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine Kapsel mit Bakterien ein. Vor und nach FMT (Tag 14, 38, 84) gewannen die Ärzte zur Überprüfung des Therapieerfolges Stuhlproben, Urinproben und machten einen Vaginalabstrich.

Aktuelles

Microbiome Health Index in Entwicklung

Das US-amerikanische Biotechnologie-Unternehmen Rebiotix, das seit April 2018 zu FERRING Pharmaceuticals gehört, präsentierte auf der UEGW 2018 in Wien erste Daten zu einem Microbiome Health Index (MHI). Er soll bei Patienten mit rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektionen (rCDI) eine therapeutische Verbesserung des Mikrobioms anzeigen und berücksichtigt bestimmte Taxa, die mit einer hohen Kolonisationsresistenz bzw. mit einer Dysbiose assoziiert sind. Derzeit testet Rebiotix zwei Mikrobiompräparate zur rCDI-Prophylaxe in drei klinischen Studien. Dabei handelt es sich um RBX7455, eine Kapsel mit gefriergetrockneten Bakterien zur oralen Einnahme, und um RBX2660, eine rektal applizierte Bakteriensuspension. Aus den gepoolten Daten dieser Studien wurde der MHI berechnet und ein Grenzwert von 8,2 für ein regeneriertes Mikrobiom definiert. Eine Woche nach Therapieende lagen 58% der RBX2660-Responder über dem Grenzwert, nach 30 und 60 Tagen war dieser Prozentsatz noch gestiegen. Ähnliche Werte erreichten die RBX7455-Responder. Der Index scheint somit geeignet zu sein, um den Effekt einer Mikrobiomtherapie bei Patienten mit rCDI einzuschätzen und weiterhin, um Patienten mit und ohne Dysbiose zu identifizieren.

DGMIM-Fortbildung 2019

Am 23. Februar 2019 veranstaltet die DGMIM die Fortbildung „Mikrobiota Meeting Wuppertal 2019 – Mikrobiom first!“ Dabei präsentieren Experten den neuesten Stand der Mikrobiomforschung in verschiedenen Bereichen der Medizin – von der Neonatologie bis zur Koronaren Herzkrankheit. Save the Date! Weitere Infos: dgmim.de.

*ESBL steht für „Extended-Spektrum Beta-Laktamasen“. Dabei handelt es sich um Enzyme, die für die Antibiotikaresistenz vieler Bakterien verantwortlich sind.

Literatur: ¹Vahlensieck W et al. Dtsch Arztebl. 2015; 112(37): 16. ²Stapleton AE et al. Clin Infect Dis. 2011; 52(10): 1212-7. ³Sunden J. J Urol. 2010; 184(1): 179-85. ⁴Tariq R et al. Clin Infect Dis. 2017; 65(10): 1745-7. ⁵Biehl LM et al. Infection. 2018; Aug 14.



Glutensensitivität: Welche Rolle spielt das Mikrobiom?

Die Glutensensitivität oder „Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizen-Sensitivität“ ist medizinisch noch eine Blackbox: Ätiologie und Prävalenz sind unklar, zudem fehlen verlässliche Biomarker für die Diagnose. Neue Erkenntnisse gibt es in der Frage, welche Diäten wissenschaftlich begründet sind und wie das Mikrobiom deren Erfolg beeinflusst. Dazu befragten wir die Ernährungsmedizinerin Prof. Dr. med. Yurdagül Zopf, Leiterin des Hector-Center für Ernährung, Bewegung und Sport an der Universitätsklinik Erlangen.



Prof. Dr. med.
Yurdagül Zopf

Glutensensitivität galt in Medizinerkreisen lange als „Spinnerei“, inzwischen ist sie als Krankheit anerkannt. Zurecht?

Prof. Zopf: Ja. Diese Patienten muss man ernst nehmen. Obwohl sie weder eine Zöliakie noch eine Weizenallergie haben, treten nach dem Verzehr von Weizen Beschwerden auf. Das Spektrum reicht von Bauchbeschwerden bis zu Kopf-, Muskel- oder Gelenkschmerzen. Außerdem ist die Dünndarmmukosa leicht entzündet. Das haben wir vor Kurzem in einer Studie* nachgewiesen.

Dabei haben Sie die Effekte einer FODMAP-armen versus einer glutenfreien Diät bei 19 glutensensitiven Patienten und zehn gesunden Kontrollen untersucht. Warum gerade diese Diätformen?

Prof. Zopf: Sie kommen häufig zum Einsatz, denn sie eliminieren die diskutierten Auslöser: Das sind Gluten oder daran gebundene Faktoren, vor allem Amylase-Trypsin-Inhibitoren. Diese Proteine produziert die Getreidepflanze zur Schädlingsabwehr. Bei Kontakt mit der Dünndarmschleimhaut aktivieren sie kurzzeitig das native Immunsystem. Zudem können FODMAP Beschwerden auslösen. Das sind manche Kohlenhydrate, die im Dünndarm schlecht resorbiert werden, ins Kolon gelangen und von Darmbakterien fermentiert werden.

Dabei entstehen u.a. Gase und Metabolite, die Blähungen oder Durchfall verursachen können.

Ihre Probanden haben beide Diäten zwei Wochen befolgt. Wie waren die Effekte auf das Befinden, das Mikrobiom und die mukosale Inflammation?

Prof. Zopf: Unter der FODMAP-armen Diät fühlten sich die Patienten zwar besser, aber noch besser ging es ihnen unter der glutenfreien Diät. Diese führte auch zu Verschiebungen im Mikrobiom und reduzierte die Entzündungsaktivitäten in der Dünndarmmukosa. Die initial erhöhte Zahl intraepithelialer Lymphozyten sank unter der glutenfreien Diät, was mit einem Rückgang der Beschwerden korrelierte – und verantwortlich dafür war allein die Intervention Ernährungsumstellung.

Besteht ein Zusammenhang zwischen den diät-induzierten Veränderungen im Mikrobiom und dem Rückgang der Inflammation?

Prof. Zopf: Das können wir nur vermuten. Mikrobiomanalysen zu Beginn der Studie zeigten deutliche Unterschiede zwischen Glutensensitiven und Gesunden. Unter der glutenfreien Diät glichen sich die Phyla dem Spektrum der gesunden Kontrollen an. Ob diese Veränderungen den Rückgang der Entzündung bewirken, wissen wir nicht. Für einen Zusammen-

hang spricht aber die Beobachtung, dass es den Patienten klinisch besser geht, wenn sie ein Probiotikum einnehmen.

Könnte die Glutensensitivität dysbiosebedingt sein?

Prof. Zopf: Möglich ist es. Aber wir wissen nicht, was zuerst da ist: Verursachen Verschiebungen im Mikrobiom die Entzündung der Dünndarmmukosa oder verändert die Entzündung das Mikrobiom?

Welche Diätsempfehlungen ergeben sich aus der Studie?

Prof. Zopf: Für Patienten mit medizinisch eindeutig diagnostizierter Glutensensitivität scheint eine zeitlich begrenzte Glutenreduktion sinnvoll zu sein. Diese sollte unter professioneller Führung einer Ernährungsfachkraft erfolgen. FODMAP-arme Diäten sind nur kurzfristig empfehlenswert. Anfangs fühlen sich viele Patienten damit besser, aber das ist häufig ein Placeboeffekt. Auf Dauer lindern sie die Beschwerden nicht, schränken den Speiseplan stark ein und verschlechtern damit die Lebensqualität. Und sie wirken sich negativ auf das Mikrobiom aus.

Inwiefern?

Prof. Zopf: Ohne FODMAP-haltige Lebensmittel fehlt den Darmbakterien das Substrat für die Produktion kurzkettiger Fettsäuren, die für ein günstiges Bakterienspektrum sorgen und an der Regulation von Entzündungen beteiligt sind.

Vielen Dank für das Gespräch!

Mit Prof. Zopf sprach Dorothee Hahne

Was sind FODMAP?

FODMAP sind "fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols", also vergärbare Kohlenhydrate und Zuckerkohle. Beispiele sind Fructane und Galactane, Lactose, Fructose, Sorbit und Mannit. Sie kommen u. a. in Weizen, Gerste und Roggen, Obst und Gemüse, Milch und Milchprodukten vor.

*Dieterich W. et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clinical Nutrition* 2018; 1-11

Bildnachweise:

S. 1: Charlotte Heß/DGMIM
S. 2 oben: Eva Hecht/UCR
S. 2 unten: Jörg Jäger
S. 3: Uniklinik Köln
S. 4: Michael Rabenstein/
Uni-Klinikum Erlangen

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:

Prof. Dr. Jan Wehkamp
Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung Innere Medizin I
Otfried-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen

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

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

Satz, Layout und Produktion:

WEFRA Classic Creativagentur für
ganzheitliche Kommunikation GmbH
Art Direction: Susan Hornstein
Mitteldicker Weg 1, 63263 Neu-Isenburg

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.

FERRING
ARZNEIMITTEL