



**Liebe Kolleginnen und Kollegen,**

das Mikrobiom bietet viele Chancen für innovative Strategien zur Prävention und Therapie, übergreifend für fast alle Bereiche der Medizin. In diesem Newsletter berichten wir über zwei Ansätze, die auf der DGMIM-Jahrestagung 2018 in Stuttgart vorgestellt wurden: Zum einen wurden Bakterien in der Nase entdeckt, die ein Antibiotikum gegen multi-resistente Erreger produzieren. Zum anderen werden Viren zunehmend erfolgreich in der Krebstherapie eingesetzt. Außerdem stellen wir Ihnen praxisrelevante Erkenntnisse zur Ernährung vor: Wir bekommen immer mehr Hinweise, wie eine typisch westliche Ernährung das Mikrobiom negativ prägen und damit u. a. auch die Leber beeinträchtigen kann.

Doch auch wenn die Forschung vorankommt, muss man weiterhin kritisch bleiben. Das gilt insbesondere für die Mikrobiomdiagnostik und mikrobiombasierte Therapien: Prof. Dr. Dr. André Gessner mahnt im Interview auf S. 4 zu Geduld und Skepsis, denn bis zur Anwendungsreife werden sicher noch einige Jahre vergehen.

Wir wünschen Ihnen eine spannende Lektüre!

**Herzlichst,**  
**Prof. Jan Wehkamp und**  
**Prof. Julia-Stefanie Frick,**  
**Vorsitzender und stellvertretende**  
**Vorsitzende der DGMIM**

## Viren gegen Krebs: Geschärftes Immunsystem bekämpft Tumoren

*Eine Kombinationstherapie aus onkolytischen Viren und Checkpoint-Inhibitoren macht das Immunsystem besonders schlagkräftig gegen Krebszellen. Den Stand der Forschung erklärt Prof. Dr. med. Ulrich Lauer, Universität Tübingen.*

Viren lassen sich so modifizieren, dass sie Tumoren gezielt angreifen und zerstören; sie vermehren sich zuerst massenhaft in den Krebszellen und bringen diese dadurch zum Platzen. In einem durch die Virusinfektion induzierten, hoch entzündlichen Milieu werden dann gleichzeitig viele virale und tumorspezifische Antigene freigesetzt. Diese Onkolyse rüttelt das bis dahin unterdrückte Immunsystem wach und induziert eine starke T-Zell-vermittelte Immunreaktion. Im besten Fall ist dann die natürliche Immunbalance dauerhaft wieder so aufgestellt, dass sämtliche sichtbaren Tumorherde im Körper innerhalb weniger Wochen vernichtet werden und verschwinden. Es verbleiben allenfalls noch residuelle Tumorzellen, die nun aber vom Immunsystem anhaltend in Schach gehalten werden können.

### Pocken-Impfviren bei Bauchfellkrebs

Für die Krebstherapie werden in der Regel modifizierte Impfviren verwendet. Im Rahmen einer Phase-1-Studie testeten Tübinger Forscher erstmals modifizierte Pocken-Impfviren bei Patienten mit Peritonealkarzinose, einer sehr schwer therapierbaren Tumorart.<sup>1</sup> Dabei infundierten sie die onkolytischen Viren direkt in die Bauchhöhle und erreichten bei acht der neun behandelten Patienten eine starke Virusvermehrung mit onkolytischen Effekten auf die Krebszellen. Die Verträglichkeit war gut; es traten lediglich erkältungstypische Nebenwirkungen wie Fieber oder Gliederschmerzen auf. Darüber hinaus kommen auch genetisch attenuierte Viren zum Einsatz, also Viren, die vermehrungsfähig, in ihrer Virulenz aber abgeschwächt sind. Ein Beispiel sind

Herpes-simplex-Viren. Das erste Herpes-simplex-basierte Virotherapeutikum ist seit 2015 in Europa und den USA zur intratumoralen Therapie maligner Melanome zugelassen. Die Zulassungsstudie war allerdings mäßig erfolgreich; die Tumoren schrumpften nur bei 16% der Patienten dauerhaft.



Prof. Dr. med.  
Ulrich Lauer

### Viren verstärken Wirkung von Checkpoint-Inhibitoren

Aktuellen Daten zufolge lässt sich die Effektivität von Virotherapeutika deutlich steigern, wenn diese mit Checkpoint-Inhibitoren kombiniert werden.<sup>2</sup> Diese Antikörper lösen die Aktivitätsbremsen der T-Zellen und ermöglichen damit einen effizienteren Angriff auf die Krebszellen. Die Viren fungieren in diesem Konzept als natürliche Immunstimulanzien, die das bis dahin lahrende Immunsystem insgesamt anschieben, was erst die Voraussetzung schafft, dass Checkpoint-Inhibitoren überhaupt optimal wirken können.

### Fazit für die Praxis

Für die Zukunft darf erwartet werden, dass die Kombination von Virotherapeutika und Checkpoint-Inhibitoren einen neuen immunonkologischen Standard in der Krebstherapie begründen wird.

### Literatur:

<sup>1</sup>Lauer UM et al. *Clinical Cancer Research*. 2018; 24(18): 4388–4399.

<sup>2</sup>Ribas A et al. *Cell*. 2017; 170(6): 1109–1119.



# Lebererkrankungen: Mikrobiommodulation als Therapieoption?

Wie eine gestörte Darmbarriere die Entstehung und das Fortschreiten von Lebererkrankungen antreibt, erläutert Prof. Dr. med. Sebastian Zeißig, Universitätsklinikum Dresden.

Ob alkoholische oder nichtalkoholische Fettleberhepatitis, Zirrhose oder Karzinom: Studien der letzten Jahre zufolge sind diese Lebererkrankungen mit einer Störung der Darmbarriere assoziiert. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese, denn dabei gelangen über das portalvenöse Blut bakterielle Komponenten (Endotoxine) aus dem Mikrobiom in die Leber, die dort Entzündungen und profibrotische Prozesse triggern. Möglicherweise trägt eine Dysbiose dazu bei; Verschiebungen der Mikrobiota wurden bei verschiedenen Lebererkrankungen nachgewiesen.<sup>1,2</sup>

## Bakterielle Produkte im Blut

Die Barrierestörung weitet sich mit fortschreitender Erkrankung aus. Infolgedessen treten Endotoxine auch ins periphere Blut über, weil neben der Darmmukosa als erste Barriere auch die

Leber als zweite Barriere sukzessive in ihrer Funktion eingeschränkt wird. Am stärksten ausgeprägt ist die Barriere-störung bei Patienten mit Leberzirrhose.



Prof. Dr. med.  
Sebastian Zeißig

Die Leber kann das portalvenöse Blut nicht mehr filtern. Damit steigt die Konzentration der Endotoxine im Blut; die höchsten Werte wurden bei hospitalisierten Patienten mit dekompensierter Zirrhose gemessen.<sup>3</sup>

Diese Erkenntnisse sind klinisch relevant, da bakterielle Infektionen die Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose massiv verschlechtern. So erhöhen sie insbesondere bei Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen\* die erkrankungsassoziierte Mortalität.<sup>4</sup> Da auch die Leberzirrhose mit Dysbiose einhergeht, untersuchen derzeit mehrere Phase-III- und IV-Studien, ob eine lokale Antibiose mit Rifaximin via Mikrobiommodulation den Krankheitsverlauf positiv

beeinflussen kann. Mit derselben Fragestellung laufen auch einige Probiotikastudien.

## Fazit für die Praxis

Die Modulation des Mikrobioms ist ein plausibler Ansatz zur Prävention und Therapie von Lebererkrankungen. Bislang sind aber nur unspezifische Interventionen mit Antibiotika oder Probiotika möglich.

\*Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) ist eine plötzlich auftretende Dekompensation einer vorbestehenden Lebererkrankung mit Organversagen.

## Literatur:

<sup>1</sup>Boursier J et al. Hepatology. 2016; 63(3): 764-75.

<sup>2</sup>Llopis M et al. Gut. 2016; 65(5): 830-9.

<sup>3</sup>Bajaj JS et al. J Hepatol. 2014; 60(5): 940-7.

<sup>4</sup>Fernandez J et al. Gut. 2017; 67(10): 1870-80.

# Nasales Mikrobiom: Bakterien produzieren Antibiotikum gegen multiresistente Erreger

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Peschel, Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin der Universität Tübingen, arbeitet an der Entwicklung eines Probiotikums aus der Nasenschleimhaut, das MRSA-Erreger bekämpft.

Antibiotika-resistente Bakterien werden zunehmend ein Problem. Bereits heute zählen dadurch ausgelöste Infektionen zu den häufigsten Todesursachen weltweit, Tendenz steigend. Es ist daher dringend notwendig, neue Strategien zur Bekämpfung dieser Erreger zu entwickeln. Eine Option bietet das Mikrobiom: Wissenschaftler aus Tübingen haben entdeckt, dass das in der Nasenschleimhaut siedelnde Bakterium *Staphylococcus lugdunensis* ein Antibiotikum produziert, das gegen multiresistente Stämme von *Staphylococcus aureus* wirkt.<sup>1</sup> *Staphylococcus aureus* findet sich bei jedem Dritten in der Nasenschleimhaut.<sup>2</sup> Darunter können auch Antibiotika-resistente Stämme (MRSA) sein, die auf eine Chance lauern, sich auszubreiten und eine Infektion zu verursachen. Leichtes Spiel haben sie z.B. bei einer Antibioti-

katherapie, die das intakte Mikrobiom zerstört, oder bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem.



Prof. Dr. rer. nat.  
Andreas Peschel

## Neue Klasse von Antibiotika

Bei 70 % der Menschen ist die Nasenhöhle jedoch nicht mit *Staphylococcus aureus* kolonisiert. Was sie davor schützt, ist die Anwesenheit des Bakteriums *Staphylococcus lugdunensis* bzw. seines Peptids Lugdunin.

Mit seiner bisher unbekannten Ringstruktur begründet es eine neue Antibiotika-Klasse. Die Tübinger Forscher konnten nachweisen, dass Lugdunin gezielt das Wachstum von *Staphylococcus aureus* hemmt und damit die Zusammensetzung des nasalen Mikrobioms steuert.<sup>1</sup> Das bestätigen zwei Humanstudien mit 187 hospitalisierten Patienten bzw. 270 gesunden Teilnehmern: Befindet sich *Staphylococcus lugdunensis*

in der Nase, sinkt das Risiko einer Kolonisation mit *Staphylococcus aureus* von circa 30 % auf circa 5 %, ist also fünf- bis sechsmal geringer als bei Menschen, die diesen Keim nicht haben.<sup>1,3</sup>

## Fazit für die Praxis

Das Mikrobiom ist eine Quelle für neue Wirkstoffe und bietet Potenzial für neue Strategien zur Kontrolle multiresistenter Erreger. So ist es denkbar, Risikopatienten präventiv mit Lugdunin bildenden Bakterien zu besiedeln, um auf diese Weise das Risiko für MRSA-Infektionen zu senken. Ein solches Präzisions-Probiotikum ist derzeit in Entwicklung.

## Literatur:

<sup>1</sup>Zipperer et al. Nature. 2016; 535(7613): 511-516.

<sup>2</sup>Lee et al. Nat.Rev Dis Primer. 2018; 3(4): 18033.

<sup>3</sup>Laux et al. in preparation.



# Ballaststoffarm, energiedicht, ultraprozessiert: „Western Diet“ schädigt die Darmbarriere

*Westliche Ernährung macht nicht nur dick, sondern auch krank.  
Welche Rolle das Mikrobiom dabei spielt, erläutert PD Dr. Viola Andresen,  
Israelitisches Krankenhaus Hamburg.*

Ein typisch westlicher Ernährungsstil mit viel rotem Fleisch, Wurst, Weißbrot, Süßem, Softdrinks und stark verarbeiteten Lebensmitteln erhöht auf Dauer das Risiko für viele Erkrankungen. Beispiele sind das metabolische Syndrom mit seinem Risikoquartett Adipositas, Insulinresistenz, Hypertonie und gestörtem Fettstoffwechsel, aber auch kognitive Dysfunktionen, das kolorektale Karzinom oder Parodontitis.

## Mukusschicht wird dünner

Über welche Mechanismen die „Western Diet“ derart heterogene Erkrankungen fördern kann, wird derzeit intensiv erforscht. Neben der überhöhten Kalorienaufnahme und metabolischen Effekten entpuppt sich das Mikrobiom zunehmend als zentraler Mittler. Klar ist: Das Bakterienspektrum verändert sich unter der energiedichten, prozessierten, ballaststoffarmen Ernährung negativ. Die Diversität sinkt und es etablieren sich Spezies, die die Darmbarriere stören; die Mukusschicht wird dünner und durchlässiger für Endotoxine, die intestinal wie systemisch eine subklinische Inflammation induzieren.<sup>1</sup> Zwar ist es schwierig, einzelne Bestandteile der Western Diet für diese Effekte verantwortlich zu machen. Als sicher gilt jedoch, dass azelluläre Lebensmittel (z. B. raffiniertes Mehl) eine Rolle spielen. Bei deren Verarbeitung wird der Zellverbund zerstört, sodass die Nährstoffe in freier Form vorliegen und schneller verdauulich sind. Dieses Angebot beeinflusst das Mikrobiom ungünstig. Nachteilig wirken zudem ultraprozessierte, also stark verarbeitete Produkte wie z. B. Tütensuppen und andere Fertiggerichte. Sie enthalten neben Fett und Zucker oft eine Vielzahl von Zusatzstoffen, die das Mikrobiom negativ beeinflussen, z. B. Emulgatoren, Verdickungsmittel oder Süßstoffe.<sup>1</sup>

## Hauptmanko: fehlende Ballaststoffe

Ein Kernproblem der Western Diet ist ihr geringer Gehalt an Ballaststoffen. Sie sind das Hauptsubstrat der Darmbakterien; bei ihrer Fermentation entstehen

kurzkettige Fettsäuren wie Acetat, Propionat und Butyrat, die den Mukus stabilisieren und den Stoffwechsel positiv beeinflussen. Unter anderem erhöhen sie die Insulinsensitivität, wirken antiinflammatorisch, hemmen die viszerale Fettspeicherung und haben neuroprotektive Effekte.

## Western Diet macht vergesslich

Mangelt es wie bei der Western Diet an kurzkettigen Fettsäuren, steigt nicht nur das Risiko für das metabolische Syndrom, sondern auch für kognitive Dysfunktionen, wie eine aktuelle Studie belegt. Unter einer westlichen Kost sank das Erinnerungsvermögen, die Konzentration neuro-

inflammatorischer Marker stieg und die Blut-Hirnschranke war gestört.<sup>2</sup> Gut belegt ist auch die Assoziation zwischen der Western Diet und dem kolorektalen Karzinom.<sup>3</sup> Risikofaktoren scheinen ein reichlicher Verzehr von rotem Fleisch und Wurst, Fett und Protein zu sein. Auch hier spielen

kurzkettige Fettsäuren eine Rolle – allerdings eine zwiespältige. Einerseits stärken sie die Darmbarriere und verhindern das Eindringen von Karzinogenen in die Mukosa. Andererseits sind sie ein Wachstumsfaktor nicht nur für gesunde Enterozyten, sondern auch für Polypen. Das zeigt z. B. eine Mausstudie, in der unter einer kohlenhydratarmen Diät die Konzentration der kurzkettigen Fettsäure Butyrat im Darm sank. Damit entfiel ein wichtiger Wachstumsimpuls und es entstanden deutlich weniger Polypen.<sup>4</sup>

## Fazit für die Praxis

Westliche Ernährung verändert das Mikrobiom negativ, stört die Darmbarriere und ebnet u. a. metabolischen Krankheiten den Weg. Die Umstellung auf eine ballaststoffreiche und vielseitige mediterrane Kost ist empfehlenswert, da diese das Mikrobiom günstig beeinflusst und die Darmbarriere stärkt.

## Aktuelles

### DGMIM: Fortbildung im Mai

Am Dienstag, den 7. Mai 2019, veranstaltet die DGMIM von 8:00 - 9:30 Uhr eine Session auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) in Wiesbaden. Unter dem Thema „Das Mikrobiom in der Inneren Medizin – von Korrelation auf dem Weg zur therapeutischen Zielstruktur“ präsentieren Experten neue Erkenntnisse aus der Mikrobiomforschung. Themen sind u. a. das Mikrobiom in der Tumorthherapie, fäkaler Mikrobiota-Transfer und Entzündung nach Knochenmarkstransplantation. Weitere Infos: [www.dgmim.de](http://www.dgmim.de)

### FERRING und Karolinska-Institut verlängern Kooperation

FERRING Pharmaceuticals und das Karolinska-Institut haben ihre Kooperation im Januar 2019 um weitere fünf Jahre verlängert. Im Verbund mit dem Biotechnologieunternehmen Rebiotix\* bündeln die Partner ihre Expertisen, um die Rolle des Mikrobioms in den Bereichen Reproduktionsmedizin, Frauengesundheit und Gastroenterologie zu erforschen.

Kernstück der Kooperation sind zehn klinische Studien mit circa 9.000 Teilnehmern. Ziel ist zu verstehen, ob und wie das Mikrobiom das Auftreten wiederholter Fehl- und Frühgeburten beeinflusst und welche Rolle es bei der Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen spielt. Diese Probleme und Erkrankungen sind eine Herausforderung für die Medizin, da die Ursachen bislang nicht vollständig geklärt sind und es keine zufriedenstellenden Therapien gibt.

Ferring, das Karolinska-Institut und Rebiotix hoffen, auf Basis der Studiendaten mikrobiombasierte Therapiekonzepte entwickeln zu können, die den Betroffenen effektiv helfen.

\*Das US-amerikanische Biotechnologieunternehmen Rebiotix ist ein Pionier in der Entwicklung mikrobiombasierter Therapien und gehört seit April 2018 zu Ferring.

#### Literatur:

<sup>1</sup>Znöcker MK, Lindseth IA. *Nutrients*. 2018; 10(3):365.

<sup>2</sup>Noble EE et al. *Front Behav Neurosci*. 2017; 11:19.

<sup>3</sup>Yang J, Yu J. *Protein Cell*. 2018; 9: 474-487.

<sup>4</sup>Belcheva A et al. *Cell*. 2014; 158 : 288-99.



PD. Dr. med.  
Viola Andresen



# Mikrobiomdiagnostik: „Noch nicht reif für die medizinische Routine“

*Das Mikrobiom bietet riesiges Potenzial für die Medizin des 21. Jahrhunderts. Die Forschung steht aber noch am Anfang. Prof. Dr. Dr. André Gessner, Leiter des Instituts für Mikrobiologie und Hygiene an der Universität Regensburg, bremst den Enthusiasmus und mahnt zu Geduld.*



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.  
André Gessner

Im Internet findet man viele Angebote für Stuhltests zur Mikrobiomanalyse, die Therapieempfehlungen gleich mitliefern. Wie seriös ist das?

**Prof. Gessner:** Diese Angebote entbehren jeder wissenschaftlichen Basis. Da stimme ich der DGVS\* zu, die solche Stuhltests als teuer und sinnlos bezeichnet und abrät. Die Mikrobiomdiagnostik ist noch nicht so weit, dass sie in der medizinischen Routine angewandt werden kann.

Ist die Analytik noch nicht zuverlässig?

**Prof. Gessner:** Wir sind seit fünf Jahren europäisches Ringversuchszentrum für Mikrobiomanalysen bei INSTAND e.V.\*\* und schicken im Jahresrhythmus gründlich analysierte und mit einem patentierten Verfahren behandelte Stuhlproben an verschiedene Labore in Europa, von Norwegen bis Österreich. Das Ergebnis ist ein Desaster: Die Labore kommen bei ein- und derselben Stuhlprobe zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen, und das ist in den letzten fünf Jahren keinen Deut besser geworden.

Woran liegt das?

**Prof. Gessner:** Die verschiedenen Verfahren der Standardmethodik, dem Next-Generation Sequencing, unterscheiden sich in vielen Teilschritten – und bei jedem liegt der Teufel im Detail. Derzeit erarbeiten wir gemeinsam mit dem Deutschen Institut für

Normung internationale Normen für Mikrobiomanalysen, aber es wird noch drei bis vier Jahre dauern, bis wir eine Standardisierung haben.

Wie können derzeit die Ergebnisse von Mikrobiomanalysen interpretiert werden?

**Prof. Gessner:** Bis auf wenige Ausnahmen gar nicht. Um herauszufinden, ob Verschiebungen im Mikrobiom an eine Krankheit gekoppelt sind, braucht man erstens lokale Kontrollen, denn Kohorten aus verschiedenen Regionen sind nicht miteinander vergleichbar. Zum anderen muss man nachweisen, dass Verschiebungen funktionell relevant sind. Das ist mühsam und derzeit vor allem mithilfe von gnotobiotischen, also keimfrei aufgezogenen Tieren möglich, die dann wieder mit einzelnen Bakterien besiedelt werden.

Die Interpretation ist also noch im Stadium der Grundlagenforschung?

**Prof. Gessner:** Ja, aber dennoch erhalten Patienten bei Stuhltests bereits Empfehlungen für Probiotika. Und manche Arztpraxen bieten eine fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) als Serviceleistung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs an. Das macht mir Sorgen, denn diese Maßnahmen ohne Evidenz anzuwenden ist nicht risikofrei; es gibt Fälle von lebensgefährlicher Sepsis nach Probiotikagabe,

ebenso von lebensgefährlich verlaufenden Stuhltransplantationen. Gute Evidenz für den Einsatz von FMT gibt es derzeit nur bei rekurrenten Clostridium-difficile-Infektionen und der Graft-versus-Host Disease.

Wie schätzen Sie das Potenzial mikrobiombasierter Therapien in der Medizin ein?

**Prof. Gessner:** Ich bin optimistisch, dass sie die personalisierte Medizin voranbringen. Wir verstehen zum Beispiel immer besser, wie manche Bakterien die Wirkung bestimmter Arzneimittel verändern. Auf Basis dieser Erkenntnisse versuchen wir, Pharmakotherapien abhängig vom Mikrobiom individuell anzupassen bzw. das Mikrobiom entsprechend zu korrigieren. Hier gibt es gute Ansätze, etwa bei Checkpoint-Inhibitoren in der Krebstherapie, deren Erfolg wesentlich vom Mikrobiom abhängt.

Gibt es weitere Ansätze?

**Prof. Gessner:** Spannend ist „Drugging the Microbiome“ mit dem Ziel, eines Tages nicht mehr den Menschen, sondern den Bakterienstoffwechsel zu behandeln. Ein Beispiel aus der Herz-Kreislaufforschung: Bestimmte Bakterien im Mikrobiom enthalten Enzyme, die Nahrungsfette in Trimethylamin (TMA) umwandeln – eine Substanz, die nach der Resorption und Oxidation in der Leber stark atherosklerotisch wirkt. Derzeit werden Medikamente entwickelt, die die bakteriellen Enzyme blockieren und die Entstehung von TMA verhindern. Gelingt das, könnten solche Medikamente zur Vorbeugung von Herzinfarkt und Schlaganfall beitragen.

**Vielen Dank für das Gespräch!**

**Mit Prof. Gessner sprach Dorothee Hahne**

\*DGVS: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

\*\*INSTAND e.V.: Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V.

## 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:

Heartbrands® GmbH  
Pinnaßberg 47, 20359 Hamburg

### 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 links: Charlotte Heß/DGMIM  
S. 1 Mitte: Uniklinikum Tübingen/  
Verena Müller  
S. 2 oben: privat  
S. 2 unten: Universität Tübingen/  
Friedhelm Albrecht  
S. 3: Israelitisches Krankenhaus  
S. 4: privat