



### Liebe Kolleginnen und Kollegen,

in dieser Extra-Ausgabe des Newsletters berichten wir über die Tagung „Das Mikrobiom in der gastroenterologischen Praxis“, die FERRING Arzneimittel am 6./7. September 2019 in Hamburg veranstaltet hat.

Es war eine spannende Fortbildung, bei der führende Experten neueste Erkenntnisse aus der Welt der Mikrobiomforschung vorstellten. Teilnehmer waren circa 200 niedergelassene Gastroenterologinnen und Gastroenterologen aus ganz Deutschland. Für sie besonders interessant war der Brückenschlag in die Praxis, der bei jedem der insgesamt 20 Vorträge erfolgte. Dabei wurde deutlich, welch großes Potenzial das Mikrobiom für die Diagnostik und Therapie nicht nur bei gastroenterologischen Erkrankungen wie CED bietet, sondern auch in der Gynäkologie, Onkologie, Psychiatrie oder bei Adipositas. Bis zur Anwendung in der klinischen Routine wird es aber noch einige Zeit dauern.

Wir haben für diesen Newsletter einige Vorträge ausgewählt, die das breite Spektrum der Tagung spiegeln; weitere Berichte folgen in den nächsten Newsletter-Ausgaben.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

Herzlich,

**Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Kiel**  
Wissenschaftlicher Tagungsleiter

### Literatur:

- <sup>1</sup> Rogler G, Vavricka S. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(2):400-8.
- <sup>2</sup> Bokulich NA et al. *Sci Transl Med.* 2016; 15(343):343ra82.
- <sup>3</sup> Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(12):2687-92.
- <sup>4</sup> Kronman MP. *Pediatrics.* 2012; 130(4):e794-803.
- <sup>5</sup> Hviid A, Svanström H, Frisch M. *Gut.* 2011; 60(1):49-54.
- <sup>6</sup> Troelsen FS, Jick S. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; Jul 2. pii: izz137.
- <sup>7</sup> Shao Y et al. *Nature.* 2019; 574(7776):117-121.
- <sup>8</sup> Salas Garcia MC et al. *Ann Nutr Metab.* 2018; 73 Suppl3:24-32.
- <sup>9</sup> Xu L et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46(9):780-789.
- <sup>10</sup> Ninonuevo MR et al. *J Agric Food Chem.* 2006; 54(20):7471-80.
- <sup>11</sup> Smith-Brown P et al. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0161211.

## CED: Frühe Mikrobiomprägung als Ursache?

Frühe Antibiotikagabe, Geburtsmodus und Ernährung prägen das Startmikrobiom und können das spätere CED-Risiko beeinflussen. PD Dr. med. Rüdiger Adam, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mannheim, fasste die Evidenz zusammen.

Die Prävalenz für CED ist in Deutschland und anderen Industrieländern hoch. Bei der Suche nach den Ursachen konzentriert sich die Forschung zunehmend auf die ganz frühe Kindheit: In der prä-, peri- und postnatalen Phase wirken viele Stimuli auf das Kind ein, die metabolische, hormonelle und immunologische Prozesse langfristig programmieren. In diesem Zeitfenster entsteht auch das Mikrobiom, das in Interaktion mit dem Wirt die Entwicklung des Immunsystems fördert. Wird das Mikrobiom in dieser vulnerablen Phase durch negative Einflüsse geprägt, kann dies später die Entstehung u.a. von CED begünstigen.<sup>1</sup>

### Frühe Antibiotikagabe erhöht CED-Risiko

Ein Risikofaktor für CED sind möglicherweise Antibiotikagaben in der frühen Kindheit. Sie prägen das Mikrobiom nachhaltig: Kinder, die peripartal mit Antibiotika behandelt wurden, haben im Alter von zwei Jahren eine völlig andere Mikrobiomsignatur als Gleichaltrige ohne Antibiotika-Exposition.<sup>2</sup> Einige große Studien wiesen darauf hin, dass damit ein erhöhtes CED-Risiko einhergeht. Kinder, die im ersten Lebensjahr Antibiotika erhielten, hatten ein drei- bis fünfmal höheres Risiko, später an CED zu erkranken als Kinder ohne Antibiotikakontakt vor dem ersten Geburtstag.<sup>3,4</sup> Zudem stieg das CED-Risiko mit der Anzahl der antibiotischen Behandlungen und dem Wirkungsspektrum der Antibiotika im anaeroben Bereich. Dies galt studienabhängig vor allem für die Entstehung von Morbus Crohn, für Colitis ulcerosa wurde der Zusammenhang nicht eindeutig nachgewiesen.<sup>5,6</sup> Unklar bleibt, inwieweit eine Krankheitsdisposition per se im Sinne einer umgekehrten Kausalität zu vermehrtem Antibiotikabedarf führen könnte.

Als weiterer Risikofaktor wird der Geburtsmodus diskutiert. Eine Sectio ist mit einer frühen Störung des Mikrobioms assoziiert: Im Vergleich zu vaginal geborenen Kindern ist bei Sectio-Kindern der Anteil der Anaerobier geringer, die Diversität ist reduziert und die Kolonisierung des Darms erfolgt verzögert oder mit anderen, zum Teil potenziell pathogenen Mikroorganismen.<sup>7</sup> Diese Kinder

entwickeln häufiger chronische Erkrankungen wie Asthma, Allergien und auch CED.<sup>8</sup>

### Langes Stillen ist empfehlenswert

Stillen schützt dagegen vor CED, wie eine aktuelle Metaanalyse mit überzeugender Evidenz zeigt. Der protektive Effekt besteht sowohl für Morbus Crohn als auch für Colitis ulcerosa. Je länger die Stilldauer, desto geringer ist das CED-Risiko.<sup>9</sup> Muttermilch enthält eine Vielzahl an immunologisch aktiven



PD Dr. med.  
Rüdiger Adam

Substanzen, unter anderem humane Milch-Oligosaccharide (HMO). Diese komplexen, unverdaulichen Kohlenhydrate beeinflussen das Startmikrobiom positiv: Sie wirken präbiotisch, antiadhäsiv und antimikrobiell, zudem fördern sie die Entwicklung des kindlichen Immunsystems. Sie bilden die drittgrößte Fraktion in der Mutter-

milch und umfassen bis zu 200 verschiedene Verbindungen.<sup>10</sup>

Die Menge und Vielfalt der sezernierten HMO hängen vom genetischen Hintergrund der Mutter und deren Sekretorstatus (Lewis-Blutgruppen-Antigen) ab und wirken sich relevant auf die Komposition der kindlichen Mikrobiota aus.<sup>11</sup> Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist allerdings noch unklar.

Angeichts der Komplexität der Muttermilch ist es noch ein weiter Weg zu industriell hergestellten Säuglingsmilchen, die dem Original nahekommen. Bislang können z. B. nur wenige HMO industriell produziert werden.

### Fazit für die Praxis

Um das CED-Risiko bei Kindern zu senken, sollten Antibiotika in der frühen Kindheit restriktiv und verantwortungsvoll verwendet werden (Antibiotic Stewardship). Die Kaiserschnitttrate sollte reduziert, das Stillen intensiv gefördert werden. Hier wäre nicht zuletzt die Stärkung der Position von Hebammen sinnvoll, um Frauen bei anfänglichen Stillproblemen zu unterstützen.



# Vaginalmikrobiom: Mitverantwortlich für Infertilität und Frühgeburten

*Das vaginale Mikrobiom und neuen Studien zufolge auch das intestinale Mikrobiom spielen eine zentrale Rolle für eine erfolgreiche Schwangerschaft, berichtete PD Dr. med. univ. Sara Fill Malfertheiner, Klinik St. Hedwig der Universität Regensburg.*

Während ein gesundes intestinales Mikrobiom eine hohe Diversität aufweist, ist es beim Vaginalmikrobiom umgekehrt: Hier ist eine geringe Diversität mit Laktobazillen-dominaanz erwünscht. Laktobazillen sorgen für ein saures Milieu in der Scheide und somit für antimikrobielle, anti-adhäsive und antiinflammatorische Effekte. Zudem begünstigt das saure Milieu den Schutz vor Infektionen mit HIV-1 und Humanen Papillomviren.<sup>1</sup> Sinkt der Anteil an Laktobazillen und steigt die Diversität, driftet das Vaginalmikrobiom in Richtung Dysbiose – und damit steigt das Risiko für Erkrankungen des Reproduktionstraktes. Das gilt für gynäkologische Infektionen ebenso wie für die bakterielle Vaginose: Häufigster Auslöser dieser entzündlichen Scheidenerkrankung ist die vaginale Besiedlung mit Gardnerella und anderen Anaerobiern.<sup>2</sup>

## Dysbiose prädisponiert für Frühgeburten

Eine zentrale Rolle spielt das Vaginalmikrobiom in der Reproduktionsmedizin: Sowohl eine erfolgreiche Implantation als auch eine

hohe Lebendgeburtenrate sind eng mit einer gesunden vaginalen Besiedlung assoziiert.<sup>3</sup> Bei einer vaginalen Dysbiose sinken die Chancen dafür deutlich: Der Rückgang von Laktobazillen und die Ausbreitung von Anaerobiern sind mit einem schlechteren IVF-Outcome\*, der Aborthäufigkeit und Frühgeburtenrate assoziiert.<sup>4</sup> Ob sich das Mikrobiom durch die orale oder vaginale Applikation eines Probiotikums verändert und das reproduktionsmedizinische Outcome dadurch verbessert werden kann, ist bislang nicht ausreichend untersucht.

Nicht nur das vaginale, auch das Darmmikrobiom kann den Verlauf einer Schwangerschaft beeinflussen. Eine Arbeit fand z. B., dass die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms in der Schwangerschaft prädisponierend für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes ist.<sup>5</sup> Eine andere Studie entdeckte, dass sich das intestinale Mikrobiom bei Frauen mit Termingeburten und Frühgeburten unter-

scheidet.<sup>6</sup> Und in einer aktuellen skandinavischen Analyse zeigte sich, dass die Gabe von probiotischer Milch im letzten Schwangerschaftsdrittel einen Einfluss auf Präeklampsie und Frühgeburt hat.<sup>7</sup>

\* IVF: In-Vitro-Fertilisation

## Fazit für die Praxis

Ein dysbiotisches Vaginalmikrobiom gefährdet den Erfolg einer In-Vitro-Fertilisation und erhöht das Risiko von Frühgeburten. Doch auch das intestinale Mikrobiom beeinflusst den Verlauf einer Schwangerschaft: Studien weisen auf eine Assoziation mit dem Auftreten von Gestationsdiabetes, Frühgeburten und Präeklampsie hin.

### Literatur:

- <sup>1</sup> Brusselaers N. Am J Obstet Gynecol. 2019; 221(1):9-18.e8.
- <sup>2</sup> Klatt N et al. Science. 2017; 356(6341):938-945.
- <sup>3</sup> Haahr T et al. Hum Reprod. 2016; 31(4):795-803.
- <sup>4</sup> Moreno I et al. Am J Obstetrics & Gynecology. 2016; 215(6):684-703.
- <sup>5</sup> Morkkela K et al. Acta Diabetol. 2017; 54(12) 1149-9.
- <sup>6</sup> Dahl C et al. PLoS One. 2017; 25;12(10).
- <sup>7</sup> Nordqvist M et al. BMJ Open. 2018; 8(1) e018021.

# Reizdarmsyndrom: Mikrobiom-Modulationen sind teilweise effektiv

*Von Probiotika bis Low-FODMAP-Diät\*: Wie wirksam sind Mikrobiom-Modulationen beim Reizdarmsyndrom? PD Dr. med. Viola Andresen, Israelitisches Krankenhaus Hamburg, berichtete über den Stand des Wissens.*

Bakterielle Darminfektionen und Antibiotikatherapien sind an der Pathogenese des Reizdarmsyndroms vermutlich ursächlich beteiligt: Sie induzieren eine Mikrobiom- und Barrierestörung, was zur Aktivierung von Mastzellen mit Ausschüttung von Mediatoren führt. Das zieht eine Störung der neuronalen Regulation des enteralen Nervensystems nach sich, die auch das Gehirn erreicht. Folgen sind Störungen der Motilität, Wahrnehmung und Sekretion.

## Erfolge mit Low-FODMAP-Diät

Einigen Studien zufolge ist das Mikrobiom bei Patienten mit Reizdarmsyndrom verändert.<sup>1</sup> Manche Therapieansätze basieren daher auf einer Mikrobiom-Modulation. Etabliert ist inzwischen die Low-FODMAP-Diät\*, auf die 20-40 % der Patienten ansprechen. Unter der Diät kommt es als Nebeneffekt zur Modulation des Mikrobioms mit

einer Reduktion proinflammatorischer Zytokine. Möglicherweise beruhen die anhaltenden klinischen Effekte auch nach Beendigung der Diät auf Mikrobiom-Modulationen.<sup>2</sup>

## Lindern Probiotika Reizdarmbeschwerden?

Auch Probiotika werden bei Reizdarmbeschwerden eingesetzt. Metaanalysen zufolge haben sie im Mittel einen kleinen Effekt.<sup>3</sup> Allerdings muss man Metaanalysen zu Probiotika vorsichtig interpretieren, da sie Studien mit verschiedenen Präparaten, Patientengruppen und Designs vergleichen.

Antibiotika verändern das Mikrobiom ebenfalls. Rifaximin z. B. hat bei Patienten mit Reizdarmsyndrom moderate positive Effekte auf Blähungen und die Stuhlkonsistenz.<sup>4</sup>

Was ein fäkaler Mikrobiomtransfer beim Reizdarmsyndrom bewirken kann, ist unklar. Bislang gibt es eine Reihe von

positiven unkontrollierten Fallserien sowie zwei kontrollierte randomisierte Studien: Eine mit positivem, eine mit negativem Ergebnis, sowie eine insgesamt negative Metaanalyse.<sup>5,6,7</sup>

## Fazit für die Praxis

Mikrobiom-Veränderungen sind möglicherweise an der Pathogenese des postinfektiösen und post-antibiotischen Reizdarmsyndroms beteiligt. Mikrobiom-modulierende Therapien mit Probiotika, Antibiotika, Low-FODMAP-Diät oder fäkalem Mikrobiom-Transfer sind teilweise wirksam, die Studienlage ist bislang jedoch inkonsistent.

\* FODMAP: Fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide And Polyole.

### Literatur:

- <sup>1</sup> Tap J et al. Gastroenterology. 2017; 152(1):111-123.
- <sup>2</sup> O'Keefe M et al. Neurogastroenterol Motil. 2018; 30(1).
- <sup>3</sup> Zhang J et al. BMC Gastroenterology. 2016; 16(1):62.
- <sup>4</sup> Pimentel M et al. N Engl J Med. 2011; 364:22-32.
- <sup>5</sup> Johnsen PH et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018; 3(1):17-24.
- <sup>6</sup> Halkjaer SI et al. Gut. 2018; 67(12):2107-15.
- <sup>7</sup> Xu D et al. Am J Gastroenterol. 2019; 114(7):1043-50.



PD Dr. med. univ.  
Sara Fill Malfertheiner



PD Dr. med.  
Viola Andresen



# Mikrobiomdiagnostik: Viel Potenzial, viele Limitationen

*Welche Rolle Mikrobiomanalysen künftig bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von CED spielen könnten, skizzierte Prof. Dr. med. Jan Rupp, Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.*

In der Mikrobiomdiagnostik steckt großes Potenzial, das aber erst in Anfängen erforscht und noch nicht reif für den Einsatz in der Praxis ist. Konkret lassen sich aus Mikrobiomanalysen zurzeit keine Schlüsse für die Diagnostik und Therapie von Krankheiten ziehen. Das liegt u. a. an der Komplexität des intestinalen Mikrobioms: Es ist divers, individuell unterschiedlich und interferiert mit Variablen wie Ernährung, Lifestyle oder Medikation, die es immer wieder verändern.

Diese Umstände erschweren die Suche nach Biomarkern im Mikrobiom. Bei bestimmten Krankheiten kommt die Forschung aber voran, z. B. bei CED: Viele Studien zeigen charakteristische Unterschiede zwischen dem Mikrobiom von CED-Patienten und Gesunden. Die meisten dieser Daten basieren auf der Analyse des Mikrobioms zu einem einzigen Zeitpunkt. Dies lässt jedoch die Dynamik des Mikrobioms außer Acht, wie eine Longitudinalstudie zeigt. Dabei wurde das Mikrobiom bei Patienten mit verschiedenen CED-Formen alle drei Monate bestimmt und für jeden Patienten ein „Normalzustand“ definiert. Die Zusammensetzung des Mikrobioms schwankte bei den



Prof. Dr. med.  
Jan Rupp

CED-Patienten stärker als bei den gesunden Kontrollen, kehrte aber phasenweise wieder zum Normalzustand zurück. Die stärksten Abweichungen vom Normalzustand traten bei der Subgruppe der ileozökal resezierten

Patienten auf. Insgesamt konnte man anhand der Mikrobiomanalysen erstmals CED-Subgruppen unterscheiden. Diese Erkenntnisse könnten helfen, Therapien so zu lenken, dass das Mikrobiom in seinen Normalzustand zurückkehrt.<sup>1</sup>

## Bakterielle Netzwerke verstehen

Eine weitere Erkenntnis ist, dass die Betrachtung bakterieller Netzwerke wichtiger ist als die Konzentration auf einzelne Bakterien-spezies. Eine Studie identifizierte in Stuhlproben von zwei großen CED-Patienten-kohorten spezifische Bakterien-Signaturen im Mikrobiom, die sich von gesunden Kontrollen unterschieden. Die Anwesenheit von Bakterien der Familien Lachnospiraceae und Ruminococcaceae war mit einem schweren Verlauf und häufigeren Krankheitsschüben assoziiert. Die Anwesenheit von Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren produzieren, ging dagegen mit weniger schweren Krankheitsverläufen einher. Was die An- bzw. Abwesen-

heit bestimmter Bakterien für die Funktionalität bedeutet, ist jedoch unklar; die überlappenden oder kompensierenden Funktionen einzelner Bakterien müssen noch weiter erforscht werden.<sup>2</sup>

Neben der Erfassung von Bakterien im Mikrobiom haben auch bakterielle Metabolite im Stuhl Potenzial als diagnostische Marker für CED. Das zeigt eine kontrollierte Studie mit Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten, in deren Stuhlproben Mikrobiom, Metagenom und mehr als 8.000 Metabolite analysiert wurden. Gegenüber gesunden Kontrollen waren Sphingolipide und Gallensäuren bei CED-Patienten stark angereichert. Diese Parameter könnten künftig für die Diagnostik relevant sein.<sup>3</sup>

## Fazit für die Praxis

Mikrobiomanalysen haben noch keinen direkten Nutzen für die Praxis. Speziell im Bereich CED gibt es aber vielversprechende Ansätze, die nicht nur auf der direkten Mikrobiomanalyse basieren, sondern auch bakterielle Metabolite und durch Bakterien freigesetzte Proteine einbeziehen.

### Literatur:

- <sup>1</sup> Halfvarson J et al. Nat Microbiol. 2017; 13;2:17004.  
<sup>2</sup> Yilmaz B et al. Nat Med. 2019; 25(2):323-36.  
<sup>3</sup> Franzosa EA et al. Nat Microbiol. 2019; 4(2):293-305.

# Adipositas: Gewichtsreduktion via Mikrobiom-Veränderung?

*Prä- oder Probiotika, Diäten oder Stuhltransfer: Helfen mikrobiombasierte Interventionen beim Abnehmen? Assoz. Prof. Dr. med. Vanessa Stadlbauer-Köllner, Graz, gab ein Update zur aktuellen Studienlage.*

Die Entstehung von Adipositas ist kein reines Bilanzproblem, sondern beruht auch auf Veränderungen im Mikrobiom. Charakteristisch ist eine reduzierte Diversität mit einer Abnahme von Bacteroides und einer Zunahme von Firmicutes. Damit geht eine erhöhte Darmpermeabilität mit einer verstärkten Translokation von Endotoxinen einher, die Inflammation und metabolische Störungen verursacht.



Assoz. Prof. Dr. med.  
Vanessa Stadlbauer-Köllner

## Mikrobiom-Modulation durch Intervallfasten?

Vor diesem Hintergrund sind Therapieansätze in Erprobung, die auf eine Gewichtsreduktion via Mikrobiom-Modulation zielen. Das Spektrum reicht von Diäten, Prä- und Probiotika bis zum fäkalen Mikrobiomtransfer (FMT).

Langzeiterfolge jeglicher Diäten sind bislang bescheiden. Eine Ausnahme könnte das Intervallfasten sein. Es führt nicht nur zu einer effektiven Gewichtsabnahme, sondern verbessert auch metabolische Störungen wie Insulinresistenz und Steatose. Im Mikrobiom sind Verschiebungen nachweisbar, die mit einer verstärkten Bildung von kurzkettigen Fettsäuren und von braunem Fettgewebe einhergehen.<sup>1,2</sup>

FMT scheint als Therapieansatz für Adipositas eine Sackgasse zu sein, wie u. a. eine klinische Studie bestätigt: 22 Patienten erhielten FMT in Kapseln von einem schlanken Spender, die aber keinen Einfluss auf das Gewicht hatten.<sup>3</sup>

Etwas erfolgreicher sind Präbiotika: Der Einsatz von Oligofructose-angereichertem

Inulin z. B. hatte leicht positive Effekte auf Gewicht und Körperfett.<sup>4</sup> Die meisten Daten gibt es zu Probiotika: In einer Metaanalyse führten sie zu einer Gewichtsreduktion von durchschnittlich 600 Gramm, zudem verbesserten sich unter ihrem Einfluss der Glukose- und Fettstoffwechsel.<sup>5</sup>

## Fazit für die Praxis

Therapieansätze zur Mikrobiom-Modulation bei Adipositas bewirken alleine keine relevante Gewichtsreduktion, können diese aber in Verbindung mit Lebensstiländerungen unterstützen.

### Literatur:

- <sup>1</sup> Li G et al. Cell Metab. 2017; 3;26(4):672-85.  
<sup>2</sup> Stekovic S et al. Cell Metabolism. 2019; 30 (3), 1-15.  
<sup>3</sup> Allegretti JR. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; Jul 10.  
<sup>4</sup> Nicolucci AC et al. Gastroenterology. 2017; 153, 711-22.  
<sup>5</sup> Borgeraas H. Obes Rev. 2018; 19(2):219-32.





# Neue Substanzen, innovative Konzepte: Mikrobiom-Therapien werden kommen!

*Weltweit werden neue Therapien zur Beeinflussung des Mikrobioms entwickelt. Welche Ansätze Potenzial haben, berichtete Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Medizinische Klinik I der Universität Kiel.*

Nachdem in den letzten Jahren viele unerwartete Assoziationen zwischen Mikrobiom und verschiedenen Erkrankungen entdeckt wurden, läuft die Entwicklung von Mikrobiom-Therapien weltweit auf Hochtouren. Bislang investieren circa 100 Venture-Capital-Unternehmen in Firmen, die sich im Bereich Mikrobiom engagieren – drei Viertel stammen aus den USA. Im Vordergrund stehen gastrointestinale Infektionen und Erkrankungen.<sup>1</sup>

## Wege zu standardisierten Produkten

Soll das Mikrobiom als Quelle für neue Arzneimittel dienen, müssen Produkte entwickelt werden, die chemisch definierbar sind. Diese Herausforderung ist grundsätzlich über drei Wege erreichbar.

Eine Option ist die Entwicklung von fäkalem Mikrobiom zu einem reproduzierbaren Produkt: Alternativ zur bisherigen Praxis des Transfers von aufbereitetem Spenderstuhl sind modifizierte, mit bestimmten Bakterienkulturen angeereicherte Fäkalprodukte vorstellbar. Doch auch fäkale Extrakte mit und ohne Bakterien sind denkbar, ebenso wie Produkte, die lediglich bestimmte fäkale Komponenten ohne lebende Bakterien enthalten, etwa Phagen oder bakterielle Metaboliten.

Eine zweite Option sind molekulare Produkte, die ein günstiges Spektrum mikrobieller Komponenten im Stuhl nachbilden. Sie sollen fehlende bzw. unzureichende Mikrobiom-Funktionen ersetzen, günstige Effekte verstärken oder spezifische Stoffwechselwege aktivieren.

Ein dritter Bereich konzentriert sich auf Produkte, die das Mikrobiom positiv modulieren. Dazu gehören Präbiotika, bestimmte

Nahrungsbausteine, Probiotika und andere Biotherapeutika, Antibiotika oder Contra-biotika. Darunter versteht man Moleküle, die antiadhäsiv wirken oder die Biofilm-Bildung verhindern. Dafür kommen z. B. bestimmte Zuckerverbindungen in Frage, die das Epithel mit einem Schutzfilm überziehen und so das Anheften von Pathogenen wie E. Coli verhindern.<sup>2</sup>



Prof. Dr. med.  
Stefan Schreiber

## Zwei Produkte in Phase-III-Studien

Eine Reihe dieser Ansätze befindet sich bereits in verschiedenen Stadien der klinischen Erprobung bei gastro-intestinalen Erkrankungen. Am weitesten entwickelt sind zwei Mikrobiom-Produkte zur Prophylaxe rezidivierender Clostridioides-difficile-Infektionen (rCDI), die derzeit in Phase-III-Studien getestet werden. Die Quelle für beide ist Stuhl gesunder Spender.

Das eine Produkt, RBX2260, ist eine rektal applizierte, standardisierte Suspension mit gereinigten intestinalen Bakterien. Hersteller ist das US-amerikanische Biotechnologieunternehmen Rebiotix, das seit April 2018 zu FERRING Arzneimittel gehört.

Das andere Produkt, SER-109, sind oral einzunehmende Kapseln mit bakteriellen Sporen, die nach der Verabreichung im Kolon rehydrieren und sich vermehren können. Hersteller ist das US-amerikanische Unternehmen Seres Therapeutics.<sup>1</sup>

## Gezielte Modulation durch Ernährung

Vielversprechende Aktivitäten gibt es außerdem im Bereich Ernährungsintervention. Ein Beispiel ist die orale Gabe von Tryptophan-Metaboliten (Nicotinsäure), die aber nicht aufgenommen werden, sondern für die gezielte Freisetzung im Ileokolon formuliert sind.

Studien zeigen, dass diese Metabolite das Mikrobiom regenerieren bzw. günstig modulieren können und das Wachstum von Bakterien fördern, die den Stoffwechsel und das Immunsystem positiv beeinflussen. Davon könnten auch Patienten mit CED oder Prädiabetes profitieren.<sup>3</sup>

## Fazit für die Praxis

Es gibt viele Ansätze für künftige Mikrobiom-Therapien, aber noch kein klares Prinzip. Probiotika werden bleiben: Auch wenn systematische Signale fehlen, führen sie in einzelnen Studien zu einer Besserung der Symptome, u.a. beim Reizdarmsyndrom.

Fäkale Mikrobiom-Therapien haben Potenzial, sind derzeit aber noch nicht ausreichend definiert. FMT ist wahrscheinlich effizient, möglicherweise auch ohne lebende Bakterien.

Erfolgversprechend sind auch Ansätze der Mikrobiom-Beeinflussung mit definierten oralen Substanzen. Ob dabei molekulare Ernährungsstrategien zum Einsatz kommen, synthetische Moleküle oder lebende Organismen, ist noch unklar.

## Literatur:

<sup>1</sup> Pharmaprojects®, January 2018. <https://pharmaintelligence.informa.com/~media/informa-shop-window/pharma/whitepapers/pharmaprojects-microbiome-whitepaper.pdf>, zuletzt aufgerufen 08.11.2019.

<sup>2</sup> Affagard H. How "Microbiome-Biotech" are shaping the future of Healthcare Industry. Präsentation 16.05.2018, <http://www.swiss-hlg.com/wp-content/uploads/2018/05/2018-05-Hervé-Affagard-MaaT-Pharma-Microbiome-Swiss-HLG-PLC-Genera-V1.0.pdf>, zuletzt aufgerufen 08.11.2019.

<sup>3</sup> Fangmann D et al. Diabetes Care. 2018; 41(3):398-405.

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

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

### Wissenschaftlicher Tagungsleiter:

Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Kiel

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

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

### Bildnachweise:

Alle Bilder: © LUXAV Audiovisuelle Kommunikation GmbH

### Satz, Layout und Produktion:

BrainersHub® GmbH  
Elbberg 1, 22767 Hamburg

### Druck:

MOD Offsetdruck GmbH, [www.mod-medien.com](http://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.