



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

parallel zur Corona-Pandemie breitet sich seit Jahren eine andere Pandemie aus: die der Antibiotikaresistenz. Sie verläuft schleichen-der und stiller, ist aber ebenfalls eine globale Krise mit dringendem Handlungsbedarf.

Schon heute gibt es Krankenhauskeime, die mangels wirksamer Antibiotika kaum noch zu bekämpfen sind, z.B. virulente *Clostridioides-difficile*-Stämme. Um vor allem rekurrente Infektionen künftig besser in den Griff zu bekommen, arbeiten Forschende an Strategien zur Regeneration und Stärkung des Mikrobioms. Es ist bei intakten Verhältnissen ein Bollwerk, das *Clostridioides difficile* und andere Pathogene abhält. Einige Therapien und Konzepte zum Schutz des Mikrobioms sind vielversprechend und bereits weit entwickelt; einen Überblick geben die Beiträge auf den Seiten 1 und 3.

Enteropathogene verursachen nicht nur akute Infektionen, sondern können auch das Risiko für CED und die Entstehung einer Fibrose erhöhen. Neue Daten zeigen, dass die Mechanismen mit dem Mikrobiom verknüpft sind (Seite 2). Studien lassen außerdem vermuten, dass die Darmbakterien den Verlauf von COVID-19 beeinflussen – via Immunmodulation des Cross-Talks zwischen Darm- und Lungenmikrobiom (Seite 2). Um Immunmodulation geht es auch auf Seite 4: Forschende haben entdeckt, dass mikrobielle Metabolite immunologische Vorgänge an der Mukosa regulieren und entscheidend sind, ob CED-Patientinnen und -Patienten auf eine Anti-TNF-Therapie ansprechen.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

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

Clostridioides-difficile-Infektionen: Neue Mikrobiotatherapien auf dem Weg

Neue Strategien zur Rezidivprophylaxe von Clostridioides-difficile-Infektionen zielen auf eine Heilung der Dysbiose. Warum das Sinn macht und welche Ansätze überzeugen, berichtet Dr. med. Carolin Manthey, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf.

Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI) gehören zu den relevantesten gastrointestinalen Infektionen im klinischen Alltag. Ursache ist meist eine Antibiotikatherapie, die eine Dysbiose der Mikrobiota auslöst und deren Kolonisationsresistenz stört. Bei intakten Verhältnissen hält die Mikrobiota *Clostridioides difficile* in Schach, indem sie für eine hohe Konzentration an sekundären Gallensäuren im Kolon sorgt, die eine Sporenbildung des Erregers verhindern. Ist die Mikrobiota durch Antibiotika dezimiert, mangelt es an sekundären Gallensäuren und *Clostridioides difficile* können sich vermehren.¹

Die Regeneration bzw. Wiederherstellung der Mikrobiota ist daher ein zentrales Ziel für die Prophylaxe und Therapie von CDI. Das gilt insbesondere für rekurrente Infektionen (rCDI), die schwierig in den Griff zu bekommen sind. Eine hocheffektive Therapie ist der fäkale Mikrobiota-Transfer (FMT), der ab dem zweiten Rezidiv empfohlen wird und Heilungsraten von mehr als 90% erreicht.² Sein Einsatz ist allerdings mit strengen Auflagen verbunden, u. a. um das Risiko einer Übertragung von Enteropathogenen oder multiresistenten Keimen oder anderen Erkrankungen auszuschließen.

Einlauf oder Kapseln mit Bakterien und Sporen

Alternativ entwickeln Forschende weltweit reproduzierbare Präparate auf der Basis von fäkaler Mikrobiota. Einige sind bereits weit in der klinischen Erprobung. Ein Beispiel ist RBX2660, ein mikrobiotabasiertes Lebend-Biotherapeutikum (Bacteroidetes und Firmicutes) zur Prävention von rCDI, das als Einlauf appliziert wird. Hersteller ist Rebiotix, ein Ferring-Unternehmen. Das Präparat wurde in sechs klinischen Studien bei mehr als 600 Teilnehmenden untersucht. In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie PUNCH CD3, in die 267 Patientinnen und Patienten mit rCDI eingeschlossen waren, erhielten die Teilneh-

menden nach einer Antibiotikabehandlung RBX2660 oder Placebo. 70,4% sprachen auf eine einmalige Applikation von RBX2660 an und waren nach acht Wochen rezidivfrei, versus 58,1% in der Placebogruppe.^{3,4} Das Präparat SER-109 des Unternehmens Seres Therapeutics zeigt ähnliche Wirksamkeitsraten. Die Kapseln



Dr. med.
Carolin Manthey

mit Firmicutes-Sporen von gesunden Spendern zur oralen Einnahme wurden in einer Phase-3-Studie mit 182 Patientinnen und Patienten getestet. Acht Wochen nach der Einnahme von je vier Kapseln an drei aufeinanderfolgenden Tagen lag die Rezidivrate mit SER-109 bei 12%, versus 40% mit Placebo.⁵

Antibiotikatherapie mit Mikrobiotaschutz

Zur Prävention einer Erstinfektion werden kleine Moleküle getestet, die das Mikrobiom während einer Antibiotikatherapie schützen sollen. Ribaxamase beispielsweise ist eine β -Lactamase, die zusammen mit β -Lactam-Antibiotika verabreicht wird und in den Darm sezernierte Antibiotikaresiduen inaktiviert. In einer klinischen Phase-2b-Studie mit 412 Patientinnen und Patienten, die wegen einer Pneumonie mit Ceftriaxon behandelt wurden, traten in der Ribaxamasegruppe vier Wochen nach Antibiotikatherapie weniger CDI auf als in der Placebogruppe.⁶

Fazit für die Praxis

Mikrobiotabasierte Biotherapeutika, bakterielle Sporen und Konsortien haben viel Potenzial für eine effektive Prophylaxe von CDI-Rezidiven.

Literatur:

- ¹ Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(1): 67–80.
- ² Van Nood E et al. *New Engl J Med.* 2013; 368(5): 407–15.
- ³ Blount K et al. *Open Forum Infectious Diseases.* 2021; 8(Suppl 1): S624–25.
- ⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03244644>
- ⁵ Feuerstadt P et al. *N Engl J Med.* 2022; 386(3): 220–29.
- ⁶ Kokai-Kun JF et al. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(5): 487–96.

Morbus Crohn: Wie Darmbakterien die intestinale Fibrose beeinflussen

Darmbakterien können die Entstehung einer Fibrose fördern, aber auch davor schützen. Die Mechanismen erforscht Prof. Dr. rer. nat. Guntram A. Graßl, Medizinische Hochschule Hannover.

Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn entwickeln häufig eine intestinale Fibrose, die in mehr als 50% der Fälle zu penetrierenden oder strikturierenden Komplikationen führt.¹ Es gibt zunehmend Hinweise, dass Darmbakterien dabei eine Rolle spielen.

Auch Infektionen mit Enteropathogenen wie Salmonellen, Campylobacter, Clostridioides difficile und Noroviren sind mit einem erhöhten Risiko für chronisch-entzündliche Darmkrankheiten (CED) assoziiert.² Salmonellen z.B. invadieren in das Epithel und induzieren über NOD-like und Toll-like-Rezeptoren eine entzündliche Immunantwort mit der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Permeabilität der Darmbarriere und reduzierten Mukusschicht, was eine verstärkte Translokation luminaler Antigene nach sich zieht und eine chronische Colitis verursacht. Dass sich daraus eine Fibrose entwickeln kann, zeigen Mausmodelle mit *S. Typhimurium*-induzierter Colitis.



Prof. Dr. rer. nat. Guntram A. Graßl

Die Tiere wiesen eine 20-mal höhere Ablagerung von Kollagen und extrazellulärer Matrix in der Darmwand auf als nicht infizierte Kontrollmäuse. Zudem waren proinflammatorische und profibrotische Zytokine stark hochreguliert und ähnelten dem Muster bei Morbus Crohn.³ Die chronische Salmonelleninfektion kontrolliert außerdem eine Vielzahl an Proteasen und ihre Inhibitoren, darunter einige, die auch bei Morbus Crohn reguliert sind.⁴

Fibroseschutz in der Mikrobiota?

Auf der Wirtsseite beeinflussen intestinale Glykosyltransferasen sowohl die Mikrobiota als auch die Suszeptibilität für Pathogene. Die Enzyme sind für die Übertragung von Zuckerresten auf Proteine und Lipide zuständig, mit denen das Darmepithel ausgekleidet ist. Manche Bakterien nutzen sie zur Anheftung, andere als Energiequelle. Gut untersucht ist die Wirkung der Glykosyltransferase Fucosyltransferase 2 (FUT2): FUT2-Knockout-Mäuse sind vor einer persistierenden Infektion mit Salmonellen geschützt, weil ihre Fimbrien weniger Anheftungsmöglichkeiten am Epithel finden.⁵

Auch kommensale Bakterien interagieren mit dem Epithel und können Entzündungsreaktionen beeinflussen: *Akkermansia muciniphila* z.B. spalten Monosaccharide aus Mucinen ab und nutzen diese als Energiequelle. Sie wirken möglicherweise protektiv: Im Infektionsmodell konnten sie die Entzündungsreaktion und Fibroserate mindern.⁶

Fazit für die Praxis

Derzeit existiert keine spezifische antifibrotische Therapie. Mit der Aufklärung der auslösenden Mechanismen könnten sich jedoch Ansatzpunkte im Mikrobiom ergeben.

Literatur:

- ¹ D'Alessio S. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022; 19(3): 169-84.
- ² Axelrad JE et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(12): 1222-32.
- ³ Grassl G et al. *Gastroenterology.* 2008; 134(3): 768-80.
- ⁴ Ehrhardt K. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25(10): 1629-43.
- ⁵ Suwandi A et al. *PLoS Pathog.* 2019; July 22.
- ⁶ Derrien M et al. *Microbial Pathogenesis.* 2017; 106: 171-81.

COVID-19: Welche Rolle spielt das Mikrobiom?

Eine SARS-CoV-2-Infektion verändert das Mikrobiom dysbiotisch. Beeinflusst das den Verlauf von COVID-19? Prof. Dr. med. Julian Schulze zur Wiesch, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, zum Stand der Forschung.

COVID-19 ist eine akute Multisystemerkrankung, die auch Magen, Darm und Leber betrifft und intestinale Beschwerden verursachen kann. Diese reichen von Appetitverlust, Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns bis zu Übelkeit, Durchfall und Bauchschmerzen oder Reflux. Zungenveränderungen wie Kribbeln oder Anschwellen können ebenfalls auf COVID-19 hinweisen.¹



Prof. Dr. med. Julian Schulze zur Wiesch

Cross-Talk zwischen Darm und Lunge

Möglicherweise beeinflusst das Mikrobiom das Infektionsrisiko und den Verlauf von COVID-19. Mehrere Studien zeigen, dass COVID-19 mit einer Dysbiose einhergeht: Die Mikrobiota verarmt an Spezies, die das Immunsystem antiinflammatorisch modulieren. Gleichzeitig sind proinflammatorische Zytokine und Entzündungsmarker im Blut erhöht.^{2,3} Das spricht für eine Dysfunktion der Darmbarriere und gestörte Immunhomöostase, die einen schweren Verlauf von COVID-19 befördern könnte. Erklärbar ist das mit dem Cross-Talk zwischen intestinale und Lungenmikrobiom: Über diese Achse regulieren die Darmbakterien via Metabolite Immunreaktionen in der Lunge und wirken bei gesunden Verhältnissen Atemwegsinfektionen entgegen.⁴

Auch Langzeitfolgen sind offenbar mit einem veränderten Darmmikrobiom assoziiert. In einer Studie mit 106 COVID-19-Kranken hatten 76% nach sechs Monaten noch Symptome, v. a. Müdigkeit, Gedächtnisstörungen und Haarausfall. Im Gegensatz zu Patientinnen und Patienten ohne Langzeitfolgen hatte sich ihr Mikrobiom nicht erholt. Anhaltende respiratorische Probleme korrelierten mit

opportunistischen Darmpathogenen, neuropsychiatrische Symptome und Müdigkeit mit nosokomialen Erregern. Ein hoher Anteil an Butyrat-bildenden Bakterien in der Mikrobiota war dagegen invers mit Langzeitkomplikationen korreliert.⁵

Fazit für die Praxis

Studien lassen vermuten, dass das Mikrobiom den Verlauf von COVID-19 über die Modulation des Immunsystems beeinflusst. Ansätze für eine therapeutische oder prädiagnostische Nutzung des Mikrobioms gibt es derzeit aber nicht.

Literatur:

- ¹ Nuno-Gonzalez A. et al. *British J Dermatol.* 2021; 184.
- ² Yeoh YK et al. *Gut.* 2021; 70: 698-706.
- ³ Sun Z. et al. *BMC Med.* 2022; 20: 24.
- ⁴ Hussain I. *Front Immunol.* 2021; 14: 1265965.
- ⁵ Liu Q et al. *Gut.* 2022; 71: 544-52.

Bakterielle Infektionen: Mikrobiotabasierte Strategien zur Prävention und Therapie

Angesichts des globalen Problems der Antibiotikaresistenzen sind neue Strategien zur Infektionsbekämpfung gefragt. Einen Überblick gibt Prof. Dr. med. Maria Vehreschild, Universitätsklinikum Frankfurt.

Antibiotikaresistenzen verursachen Millionen Todesfälle weltweit. Bedrohlich sind vor allem Infektionen, die durch gramnegative multiresistente Bakterien ausgelöst werden.¹ Anders als lange angenommen, dringen sie nicht von außen in den Körper ein und vermehren sich dort explosionsartig. Die Infektion verläuft eher schleichend und geht von einer Mikrobiota aus, die in geringer Dichte immer auch potenzielle Pathogene beherbergt, darunter multiresistente Bakterien. Sie gelangen aus der Umwelt, der Nahrung oder z.B. im Krankenhaus in den Körper, werden normalerweise aber von der Mikrobiota in Schach gehalten. Bei einer Antibiotikaexposition ändert sich das. Diese führt zur Dysbiose und schwächt die Kolonisationsresistenz, sodass die Pathogene Nischen in der Mikrobiota erobern können, expandieren und schließlich dominieren.²



Prof. Dr. med. Maria Vehreschild

Probiotikastämme: im Team effektiver als solo

Um die Kolonisationsresistenz nach einer Antibiotikatherapie zu stärken, verschreiben Ärztinnen und Ärzte häufig Probiotika. Das ist jedoch kontraproduktiv, wie eine israelische Studie zeigt. Sie hat untersucht, welche Maßnahmen helfen, die Mikrobiota nach einer Antibiotikatherapie wieder aufzubauen. Am schnellsten erholte sie sich mit einem autologen Stuhltransfer, die Probanden erhielten also vor der Therapie gewonnenen Eigenstuhl. Am zweitbesten schnitt die Gruppe ab, bei der keinerlei Maßnahmen ergriffen wurden. Am längsten, das heißt über Monate, dauerte der Wiederaufbau der Mikrobiota in der Probiotikagruppe. Die Probiotika siedelten sich zwar im Darm an, erschwerten dadurch aber die Regeneration des Ursprungsmikrobioms.³ Das schlechte Ergebnis erklärt sich möglicherweise dadurch, dass probiotische Stämme in älteren Präparaten nicht oder ungünstig kombiniert wurden. Inzwischen werden probiotische Bakterien eher innerhalb ihres Ökosystems genutzt. Mit Erfolg: Im Mausmodell gelang es kooperierenden Kommensalen, einen mit Vancomycinresistenten Enterokokken (VRE) besiedelten Darm zu dekolonisieren.⁴ Ein gutes Team sind auch *Escherichia coli* und *Lachnospiraceae*. *E. coli* verhindert die Kolonisierung von *S. Typhimurium*, indem es den Zuckeralkohol Galactitol abbaut, den das Pathogen zum Überleben braucht.

Ergänzend konsumieren *Lachnospiraceae* freie Zucker, die Salmonellen ebenfalls benötigen. Beide Kommensalen entziehen den Salmonellen also die Nahrungsgrundlage, indem sie Zucker verbrauchen.⁵

Neue Wirkstoffe limitieren Kollateralschäden

Ein anderer Ansatz sind Spezies-spezifische Antibiotika, die keine Kollateralschäden an der Mikrobiota verursachen. Eine intakte Mikrobiota spielt z.B. bei der Abwehr einer *Clostridioides-difficile*-Infektion (CDI) eine zentrale Rolle. *Clostridioides* werden durch sekundäre Gallensäuren gehemmt, die die physiologische Mikrobiota aus primären Gallensäuren synthetisiert. Fehlen sie, weil ein Breitbandantibiotikum wie Vancomycin die Mikrobiota ausdünn, können sich *Clostridioides* vermehren. Beispiele für Antibiotika mit schmalen Wirkungsspektrum sind Fidaxomicin und Ridinilazol. Insbesondere Ridinilazol tötet selektiv *Clostridioides-difficile*-Stämme ab, lässt die Mikrobiota aber weitgehend unverändert. In einer zehntägigen Studie mit 100 CDI-Patientinnen und -Patienten stieg unter Ridinilazol die Konzentration der sekundären Gallensäuren an. Das heißt, die Mikrobiota erholte sich trotz laufender Therapie und konnte die Aktivität von *Clostridioides difficile* hemmen.^{6,7}

Ein weiteres Schmalspektrum-Antibiotikum ist Temocillin. Es wirkt hauptsächlich gegen gramnegative Bakterien und schont die Anaerobier, die für eine effektive Kolonisationsresistenz sorgen. Dass es funktioniert, zeigt eine Studie mit 188 Patientinnen und Patienten mit schwerer nosokomialer Pneumonie: Die herkömmliche Therapie mit Piperacilin/Tazobactam löste bei 34% Diarrhoe aus, versus 4% unter Temocillin/Amoxicillin.^{8,9} Vielversprechend sind außerdem Medikamente mit Mikrobiotaschutz. Derzeit sind zwei Produkte in Entwicklung: DAV132 ist eine speziell ummantelte Aktivkohle. Sie wird im terminalen Ileum freigesetzt und neutralisiert im Kolon Antibiotikaresiduen, die zur Selektion multiresistenter Erreger beitragen. Wird das Präparat zusammen mit einem Antibiotikum eingenommen, tötet es wie erwünscht die Pathogene ab, lässt die Mikrobiota aber intakt. Derzeit wird das Präparat in einer Phase-3-Studie getestet.¹⁰ Ähnlich funktioniert der Wirkstoff Ribaxamase, eine β -Lactamase zur oralen Einnahme, die in den

Darm sezernierte β -Laktam-Antibiotikaresiduen inaktiviert. Auch für Ribaxamase sind Phase-3-Studien in Vorbereitung.¹¹

Dekolonisierung mit FMT und CRISPR/Cas

Strategien zur Dekolonisierung multiresistenter gramnegativer Bakterien hat die Europäische Gesellschaft für Klinische Mikrobiologie (ESCMID) in ihrer aktuellen Leitlinie bewertet. Sie rät vom Einsatz oraler, nicht absorbierbarer Antibiotika ab. Dafür gibt es keine Evidenz; eine Metaanalyse der dazu vorliegenden Studien war nicht überzeugend.¹²

Möglicherweise hat auch ein fäkaler Mikrobiota-Transfer (FMT) Potenzial zur Dekolonisierung. Bei einigen CDI-Patientinnen und -Patienten wurde nach einem FMT beobachtet, dass nicht nur *Clostridioides difficile*, sondern auch VRE aus der Mikrobiota verdrängt wurden.¹³ Ein vielversprechender Ansatz ist außerdem die Nutzung von CRISPR/Cas9-Systemen, die so programmiert sind, dass sie antibiotikaresistente Bakterien präzise eliminieren. In einer aktuellen Arbeit wurde ein effizientes Vehikel gefunden, um Plasmide in einen antibiotikaresistenten *E. coli* zu transferieren, die diesen mit einer einzigen Dosis zu 99,9% eliminiert haben.¹⁴

Fazit für die Praxis

Der häufige Einsatz von Antibiotika schwächt die Kolonisationsresistenz der Mikrobiota und führt zur Selektion multiresistenter Erreger. Um dem entgegenzuwirken, ist der aktuell wichtigste Hebel das antimikrobielle Stewardship (AMS), also die rationale Verschreibung von Antibiotika, sowohl was die Indikation als auch die Verschreibungsdauer angeht. Neue Strategien setzen auf eine gezielte Eliminierung von Pathogenen, ohne die Mikrobiota zu schädigen. Vielversprechend sind Spezies-spezifische Antibiotika, neue Probiotika, FMT und CRISPR/Cas9-Methoden.

Literatur:

- ¹ Tacconelli E et al. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(3): 318-27.
- ² Vehreschild M et al. *UNI-MED Verlag.*
- ³ Suez J et al. *Cell.* 2018; 174(6): 1406-23.e16.
- ⁴ Caballero S et al. *Cell Host Microbe.* 2017; 21(5): 592-602.
- ⁵ Eberl C et al. *Cell Host Microbe.* 2021; 29(11): 1680-92.e7.
- ⁶ Taur Y et al. *Nature Medicine.* 2014; 20: 246-7.
- ⁷ Vickers RJ et al. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(7): 735-44.
- ⁸ Mittermayer HW. *Drugs.* 1985; 29(Suppl 5): 43-8.
- ⁹ Habayeb H et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34(8):1693-9.
- ¹⁰ De Gunzburg J et al. *J Infect Dis.* 2018; 217(4): 628-36.
- ¹¹ Kokai-Kun JF et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(3).
- ¹² Dimitriou V et al. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(7): 2065-74.
- ¹³ Dubberke ER et al. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3(3): ofw133.
- ¹⁴ Neil K et al. *Mol Syst Biol.* 2021; 17: e10335.



Anti-TNF-Therapie bei CED: Wie das Mikrobiom das Ansprechen beeinflusst

CED-Patientinnen und -Patienten, deren Darmbakterien viel Butyrat produzieren, haben gute Chancen auf eine erfolgreiche Anti-TNF-Therapie. Doch wie verbessert die kurzkettige Fettsäure die Wirksamkeit der Medikamente?

Neue Erkenntnisse berichtet Prof. Dr. med. Philip Rosenstiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

TNF- α -Inhibitoren und andere Biologika haben die Therapieoptionen bei CED verbessert, schlagen aber unterschiedlich gut an. Bei Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa z.B. liegt die primäre Non-Responderrate bei circa 40%.¹ Bislang war es unmöglich zu prognostizieren, bei wem die Therapie wirkt und bei wem nicht – ein wesentliches Problem in der Praxis. Eine aktuelle Studie der Universität Kiel hat jetzt gezeigt, dass das Mikrobiom den Therapieerfolg mitbestimmt und Signaturen entdeckt, mit denen Responder von Non-Respondern unterschieden werden können.²



Prof. Dr. med.
Philip Rosenstiel

und beeinflusst damit auch entzündliche Prozesse.

Butyrat ist prädiktiv für Therapieerfolg

Die Forschenden erstellten vor und nach der Anti-TNF-Therapie „Schnappschüsse“ der Stoffwechsellnetzwerke und errechneten auf dieser Basis, welche Metaboliten die

jeweilige Mikrobiota voraussichtlich produziert. Überraschendes Ergebnis: Responder und Non-Responder unterschieden sich in puncto Stoffaustausch bereits vor Therapiebeginn. Im Vergleich zu Non-Respondern fanden bei Respondern stabilere metabolische Interaktionen statt, die mit einem höheren Anteil an Butyrat-bildenden Darmbakterien assoziiert waren. Metabolomanalysen von Stuhlproben bestätigten, dass eine Anreicherung von Butyrat vor Therapiebeginn prädiktiv für späteres Ansprechen ist. Bei Therapieversagern stachen andere Metaboliten heraus; bei ihnen waren Abbauprodukte schwefelhaltiger Aminosäuren angehäuft.²

Mikrobiom optimieren, besseres Ansprechen

Die Frage ist, ob die Gabe oder Antagonisierung bestimmter Metabolite das individuelle Ansprechen auf eine Anti-TNF-Therapie optimieren kann. Theoretisch ist Butyrat ein Kandidat für eine solche Intervention: Bereits frühere Studien zeigen, dass die kurzkettige Fettsäure das Immunsystem antientzündlich beeinflusst und die Darmbarriere stabilisiert. Aufgrund ihres scheußlichen Geruchs und der laxierenden Wirkung ist ein therapeutischer Einsatz aber unmöglich. Möglicherweise lässt sich das Potenzial von Butyrat aber über Umwege nutzen. Die Kieler Forschenden haben auf

molekularer Ebene entdeckt, welche Effekte die Fettsäure am Darmepithel entfaltet: Butyrat reguliert die Produktion von Hexokinase 2, einem Enzym, das bei der Glykolyse aktiv ist und bei Entzündungen verstärkt produziert wird. Im Mausmodell senkte die Gabe von Butyrat die Hexokinase-2-Spiegel in den Darmepithelzellen und schützte vor einer Colitis.³

Hexokinase 2 als Zielmolekül von Butyrat könnte ein potenzieller Angriffspunkt für neue antientzündliche Wirkstoffe sein: Gelingt es, das Enzym zu hemmen, könnte sich das Potenzial von Butyrat auch ohne dessen direkten Einsatz entfalten. Ein fäkaler Mikrobiota-Transfer (FMT) von Respondern einer Anti-TNF-Therapie ist eine weitere Option, das Ansprechen zu optimieren. Denkbar ist außerdem der Aufbau des Mikrobioms durch die Gabe einzelner Butyrat-bildender Bakterien, um die Mukosa antientzündlich zu beeinflussen.

Fazit für die Praxis

Bakterielle Metabolite haben profunden Einfluss auf immunmodulatorische Therapien, u. a. bei CED. Mit der Entschlüsselung der metabolischen Prinzipien könnten sich neue mikrobiotabasierte Ansätze für eine effektivere Behandlung ergeben, z.B. mit Pro- oder Postbiotika.

Literatur:

¹ Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12(9): 537-45.

² Aden Ket al. *Gastroenterology.* 2019; 157(5): 1279-92.e11.

³ Hinrichsen Fet al. *Cell Metab.* 2021; 33(12): 2355-66.e8.

IMPRESSUM

Herausgeber:

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

Gesetzlicher 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
Mohrenstraße 2, 50670 Köln

Satz, Layout und Produktion:

BrainersHub® GmbH, brainershub.com

Druck:

MOD Offsetdruck GmbH, 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/UKE

S. 1 Mitte:

© UKE

S. 2 oben:

© privat

S. 2 unten:

© UKE

S. 3:

© Universitätsklinikum Frankfurt

S. 4:

© Soul Picture