

WIR sind der Gast: Aktuelles zur Mikrobiomforschung

We are the guest: updates on microbiome research

Zusammenfassung

Das humane Mikrobiom des Darmes wird seit Jahrhunderten therapeutisch bei intestinalen Erkrankungen genutzt. Wissenschaftliche Erkenntnisse dazu datieren aber überwiegend aus den letzten zehn Jahren. Etabliert ist ein Mikrobiomtransfer Mensch zu Mensch bislang ausschließlich bei rezidivierender Clostridium-difficile-Kolitis. Berichtet werden aber auch Erkenntnisse zu Auswirkungen auf Colitis ulcerosa, Reizdarm, metabolisches Syndrom/Diabetes und Leberstoffwechsel. Das Mikrobiom des Darmes teilt sich seinen Lebensraum mit dem gleichermaßen differenzierten Virom, das den Menschen, insbesondere aber das Mikrobiom, beeinflusst. Stoffwechselprodukte des Mikrobioms haben einen modulierenden Einfluss auf den menschlichen Stoffwechsel und werden mit dem Ziel einer therapeutischen Nutzung erforscht.

Layer, P.
Rosien, U.

Abstract

The human gut microbiome is used since centuries for therapy of intestinal diseases. In contrast, scientific knowledge dates back only for the last ten years. A microbiome transfer is established for the treatment of recurrent clostridium difficile colitis. In this article, we report effects on ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, metabolic syndrome/diabetes and liver metabolism. The microbiome of the bowel shares its living space with the equally differentiated virome which influences humans, but in particular the microbiome. Products of the metabolism of the microbiome have a modulating influence on the human metabolism and are investigated with the aim of therapeutic use.

Der Begriff Mikrobiom wird heute für Populationen von Bakterien verwendet, die auf und in uns leben. Das größte menschliche Mikrobiom findet sich im Dickdarm unseres Gastrointestinaltraktes. Die Anzahl dieser Darmbakterien übertrifft die Zahl unserer Körperzellen um mehr als das Hundertfache (1). Zumindest unter quantitativen Gesichtspunkten aber – wie nachfolgend aufgezeigt – auch unter manchen qualitativen Aspekten sind somit in dieser Symbiose nicht die Bakterien zu Gast bei uns, sondern eher wir bei diesen schon viel länger auf der Erde existenten Lebensformen.

Der Mensch nutzt das Mikrobiom schon seit Jahrhunderten zur Behandlung (2). So ist ab ca. 1600 die Transfaunation beim Weidevieh belegt. Wiederkäuer sind vital auf eine ausreichende bakterielle Besiedlung ihres oberen Verdauungstraktes angewiesen. Schon zur damaligen Zeit hat man Tieren, die nicht ruminieren konnten, Mageninhalt gesunder Tiere als „Probiotikum“ verabreicht. Aus dem 19. Jahrhundert finden sich aus Nordafrika Beschreibungen zur Investition von Kameldung zur Behandlung von Durchfallerkrankungen. Die erste wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der heilsamen Wirkung bestimmter Bakterienstämme war 1917 die Isolation des Escherichia-coli-Stammes Nissle 1917 im Rahmen einer Ruhrepidemie bei Soldaten (3).

Ein Mikrobiomtransfer mit Übertragung von Stuhl von Mensch zu Mensch bei schwerer Darminfektion wurde in der modernen Medizin erstmals 1958 publiziert (2). Danach war es fast ein weiteres halbes Jahrhundert still um das Thema Mikrobiom, wenn man von

dem Einsatz einzelner Bakterienspezies als Probiotika absieht. Nebenbei sei hier bemerkt, dass Probiotika durchaus signifikante, letztlich aber limitierte therapeutische Effekte bei gastrointestinalen Symptomen und durchaus auch bei Entzündung haben können. Diese Spezies müssen allerdings kontinuierlich zugeführt werden, da sie sich nicht anhaltend bzw. selbsterhaltend gegenüber den ca. 1000 Spezies des Darmes durchsetzen können.

Vor gut zehn Jahren stand eine Publikation in Nature für den Beginn einer neuen Ära der Mikrobiomforschung (1). Innerhalb weniger Jahre stieg die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen zu diesem Bereich auf zuletzt 8500 im Jahr 2017 (4). Nachfolgend sind einige Themen ausgewählt, die die Vielseitigkeit der Bedeutung und vielleicht auch therapeutischen Nutzung oder Beeinflussung des humanen Mikrobioms des Dickdarms beleuchten sollen.

Mikrobiomtransfer zur Behandlung der refraktären Clostridium-difficile-Kolitis

Infektionen mit Clostridium difficile werden meist induziert durch Antibiotikatherapie und zeigen weltweit eine kontinuierliche Zunahme. In Deutschland war innerhalb von sieben Jahren eine Verdopplung der im stationären Bereich dokumentierten Fälle auf über 100.000 festzustellen (5). Orales Vancomycin, im Rezidiv Fidaxomicin und eingeschränkt in der Behandlung milder Erstmanifestation auch Metronidazol sind wirksame Therapeutika, die aber trotzdem eine Versagerquote von 15–25 % haben. Bei wiederholtem Rezidiv steigt das Risiko eines weiteren Rezidivs auf über 50 % der Behandelten. Nach positiven Fallberichten führte die erste randomisierte Studie zum Mikrobiomtransfer bei refraktärer Clostridien-Kolitis durch van Nood et al., die frühzeitig aufgrund der Überlegenheit des Mikrobiomtransfers gegenüber Vancomycin aus ethischen Gründen abgebrochen wurde, zu einer Etablierung dieser Methode in der refraktären Erkrankungssituation in nationalen und internationalen Leitlinien (6). Mittlerweile gibt es Metaanalysen, die die Daten von knapp 2000 Patienten und darin unter anderem sieben randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigen und eine therapeutische Wirksamkeit von deutlich über 90 % dokumentieren (7). Zahlreiche Voraussetzungen sind für die Durchführung eines Mikrobiomtransfers als individuelle Heilbehandlung zu beachten. Dies wurde in der *Arzneiverordnung in der Praxis* in der Ausgabe 1/2016 ausführlich dargestellt (8). Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass wir für das Verständnis der Wirkung des Mikrobiomtransfers über die daran beteiligten Bakterien hinausdenken müssen. Hierauf wird am Ende dieses Beitrags eingegangen.

Mikrobiomtransfer zur Behandlung der Colitis ulcerosa?

Die Grundlagenforschung zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konzentrierte sich lange Zeit auf einen primär autoimmunologischen Ansatz, aus dem sich dann ja auch das Armentarium der verschiedenen Immunsuppressiva und Antikörpertherapien abgeleitet hat. In den letzten Jahren hat man aber gelernt, dass Barrierestörungen, zum Beispiel durch fehlende/unzureichende antimikrobielle Peptide an den Oberflächen des Intestinums, einen wesentlichen Anteil an der Induktion des Entzündungsprozesses haben (9). An Zwillingsuntersuchungen konnte man gut zeigen, dass sich die Mikrobiota

vom betroffenen Zwillingsteil im Vergleich zum gesunden deutlich unterscheiden. Dies hat unter anderem Einfluss auf die Stoffwechselprodukte des Mikrobioms. So konnte gezeigt werden, dass sich die Produktion mittelkettiger Fettsäuren, die ja für die Ernährung der Mukosazellen bedeutsam sind, deutlich zwischen Gesunden und Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa oder Pouchitis unterscheiden (10).

Der Versuch, die Entzündung des Darmes durch die Übertragung eines „gesunden“ Mikrobioms positiv zu beeinflussen, ist nachvollziehbar. Auf erste positive Fallberichte folgten aber auch Publikationen ohne Hinweise auf eine therapeutische Wirksamkeit. Immerhin gibt es aber einige gut konzipierte Studien, die auf eine grundsätzliche Wirksamkeit dieses Ansatzes weisen. Paramsothy et al. führten eine randomisierte, placebokontrollierte Studie an 85 Patienten mit florider Colitis ulcerosa durch, die über einen Zeitraum von acht Wochen fünfmal in der Woche Klysmen eines Multidonor-fäkalen Mikrobioms oder Placebo-Klysmen erhielten (11). Primärer Endpunkt der Studie war die klinische und endoskopische Vollremission nach acht Wochen. In der Verumgruppe erreichten dies 27 % der Patienten, in der Placebogruppe 8 %. Die Erreichung dieses Endpunktes wird in Studien mit Antikörpern als Therapeutikum nur wenig übertroffen. Diese Beobachtungen können aber nur als vorläufiger Hinweis auf eine Wirksamkeit eines Mikrobiomtransfers gewertet werden. Aus früheren Untersuchungen wissen wir, dass die Art der Spender, aber auch Charakteristika der Empfänger einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkung haben. Es gibt keine Langzeitdaten zu diesem Behandlungsprinzip.

Reizdarmsyndrom

Das Reizdarmsyndrom ist eine sehr häufige Funktionsstörung des Gastrointestinaltraktes, die bis zu 20 % der Bevölkerung zumindest zeitweise betrifft. Dabei ist es keine „Luxuserkrankung“ der Industrieländer, sondern findet sich weltweit in allen Populationen. Oft findet sich anamnestisch ein auslösender gastrointestinaler Infekt, dessen Schwere auch die Ausprägung des Reizdarmsyndroms beeinflusst. Veränderungen des Mikrobioms sind beim Reizdarmsyndrom beschrieben – sie sind aber deutlich variabler als bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (12). Auch hier wissen wir aber, dass zu dem Pathomechanismus eine gestörte Barrierefunktion des Darmes, insbesondere eine Störung der *tight junctions* zwischen den intestinalen Oberflächenzellen gehört. Zum Mikrobiomtransfer bei Reizdarmsyndrom gibt es bislang nur kleine positive Fallserien, aber keine Studien unter kontrollierten Bedingungen (13). Bemerkenswert sind hier aber tierexperimentelle Beobachtungen, die ja frei von subjektiven Wahrnehmungen sein sollten, die man gerne Reizdarmpatienten unterstellt. Cruzet et al. untersuchten die Auswirkungen eines Transfers von Mikrobiota auf die Sensitivität von Ratten in Distensionsversuchen (14). Während die Übertragung von Mikrobiota von gesunden Menschen auf die Ratten keine Änderung hervorrief, führte die Übertragung der Mikrobiota von Reizdarmpatienten zu einer signifikanten Zunahme abdomineller Kontraktionen.

Metabolisches Syndrom

Vrieze et al. legten 2012 eine aufwendig durchgeführte Studie vor, bei der sie bei einer kleinen Patientengruppe mit metabolischem Syndrom den Einfluss eines Mikrobiom-

transfers auf die Insulinresistenz auf zellulärer Ebene gemessen hatten (hyperinsulinemic clamp) (15). Nach Randomisierung erhielten neun Patienten einen Fremdtransfer von Stuhl Gesunder; bei weiteren neun wurde der eigene Stuhl transferiert. Die periphere Insulinsensitivität wurde basal und sechs Wochen nach Transfer gemessen. Die Empfänger des Fremdstuhles hatten sechs Wochen nach der Übertragung eine signifikant gebesserte Insulinsensitivität, die fast identisch war mit der der gesunden Spender. Dagegen zeigte sich erwartungsgemäß bei den Empfängern des eigenen Stuhles keine Veränderung. Der Fokus der aktuellen Forschung liegt nicht auf der Fortsetzung dieses Mikrobiomtransfers, sondern auf den Botenstoffen, die zu diesen Stoffwechselveränderungen führen. Auch hierzu sei auf die abschließenden Ausführungen dieses Beitrags verwiesen.

Mikrobiom und Lebererkrankungen

Veränderungen des Mikrobioms bei chronischer Lebererkrankung sind dokumentiert. Hinzu kommt eine erhöhte Permeabilität des Gastrointestinaltraktes für Bakterien und ihre Metabolite bei chronischer Lebererkrankung, insbesondere bei manifester Leberzirrhose. In einem tierexperimentellen Ansatz an Mäusen untersuchten Shen et al. den Einfluss eines veränderten Mikrobioms auf die Auswirkungen einer akuten und einer chronischen Thiacetamid-Schädigung (16). Der Versuchsgruppe wurde ein Mikrobiom mit verminderter Urease-Aktivität übertragen, was die Ammoniakbildung reduzierte. Im Akut-Intoxikation-Modell überlebten immerhin ein Drittel der Tiere gegenüber keinem in der Gruppe mit nicht verändertem Mikrobiom. In der chronischen Intoxikation überlebten 80 % gegenüber weniger als 50 % der Tiere. Neben der Zusammensetzung des Mikrobioms kommt auch diesem Beispiel – insbesondere den Stoffwechselprodukten der im Darm lebenden Bakterien – eine entscheidende Bedeutung zu.

Mikrobiomtransfer: reale und potenzielle Risiken

Ein Mikrobiomtransfer wird gemeinhin als sicheres Verfahren angesehen, das auch bei Immunsupprimiertem durchgeführt werden kann. Möglicherweise werden aber Komplikationen unzureichend berichtet.

Aus der eigenen Erfahrung kann der Fall einer jungen Frau mit refraktärer Colitis ulcerosa berichtet werden, die vor dem Hintergrund rezidivierender Infektionen und drohender Kolektomie zu einem Mikrobiomtransfer vorgestellt wurde. Vorbereitungen und Transfer des von der im gleichen Haushalt lebenden Angehörigen gespendeten Stuhls verliefen unproblematisch. Innerhalb von 24 Stunden entwickelte die Patientin jedoch hohes Fieber und ein pulmonales Infiltrat wie bei schwerer Virusinfektion, das eine intensivmedizinische Behandlung mit passagerer Beatmungspflichtigkeit notwendig machte. Wir sahen eine andere Patientin, die im nahen zeitlichen Zusammenhang nach Stuhltransfers von einem ebenfalls im gleichen Haushalt lebenden Spender eine akute, akalkulöse Cholezystitis entwickelte. Ein Mikrobiomtransfer kann somit nicht als grundsätzlich „harmlose Naturheilmethode“ angesehen werden (17).

Zur Vorbereitung ist bei dem Spender eine detaillierte Anamnese zur Erfassung von Risikofaktoren und eine eingehende Untersuchung von Serum und Stuhl auf Viren und Bakterien notwendig (finanzieller Aufwand: ca. 700 Euro). Vergleiche hierzu die Publikation in

der *Arzneiverordnung in der Praxis*, Ausgabe 1/2016 (8). Die beiden geschilderten Fälle haben sich trotz dieser intensiven Voruntersuchungen ereignet.

Neben den seltenen, aber möglicherweise schwerwiegenden akuten Nebenwirkungen sind mögliche Langzeitrisiken nicht erforscht. Dass dies durchaus relevant sein kann, zeigt der Blick auf die Parkinsonforschung: Eine der frühesten strukturellen Veränderungen bei Morbus Parkinson ist eine Störung der epithelialen Barriere des Intestinums, die wiederum durch ein verändertes Mikrobiom induziert sein könnte (18).

Vor diesem Hintergrund hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte klar festgelegt, dass es sich bei der für den Mikrobiomtransfer hergestellten Stuhl-Suspension um ein zulassungspflichtiges Arzneimittel handelt. Zu dem gleichen Zweck hergestellte Mikrobiom-Kapseln unterliegen den gleichen Zulassungsanforderungen. Die Zulassung eines standardisierten Präparates steht damit vor hohen Hürden. Die immer weiter in die Tiefe der Mechanismen eindringende Forschung zum Mikrobiom führt jedoch immer mehr von der Übertragung von Stuhl von Mensch zu Mensch weg.

Jenseits des Mikrobioms

Der fäkale Mikrobiomtransfer ist eine hocheffiziente Methode zur Behandlung der rezidivierenden *Clostridium-difficile*-Infektion; aber wieso sind die übertragenen Mikrobiota so wirksam? Ott et al. haben fünf Patienten mit rezidivierender *Clostridium-difficile*-Kolitis ein steriles Stuhlfiltrat gesunder Spender übertragen (19). Alle fünf haben unmittelbar angesprochen, wie bei einem normalen Stuhltransfer. Zuo et al. analysierten bei 24 Patienten mit Mikrobiomtransfer aufgrund einer *Clostridium-difficile*-Kolitis sowohl das Stuhlmikrobiom als auch das Virom, hier insbesondere die Bakteriophagen (20). Es fand sich auch im Virom eine ausgeprägte Diversitätsverarmung. Bei erfolgreichem Stuhltransfer kam es zu einer Normalisierung des Viroms beim Empfänger. Der therapeutische Erfolg war insbesondere assoziiert mit der Übertragung von Bakteriophagen des Taxons *Caudovirales*. Nach der Entdeckung und Erforschung des Mikrobioms als etwas, das unsere Gesundheit wesentlich beeinflussen kann, zeigt die aktuelle Viromforschung darüberhinausgehende neue Erklärungsansätze und Einflussfaktoren. Die Zahl der viralen Spezies in unserem Dickdarm liegt in dergleichen Größenordnung von mindestens 1000 wie bei den Bakterien. Neben dem direkten Einfluss auf den Wirt beeinflussen die Viren, insbesondere die Bakteriophagen, auch die bakterielle Flora, wie das Beispiel der Clostridien-Infektion zeigt. Ein weiteres Feld der Erkenntnis betrifft die Erforschung des Metaboloms, die sich auf die Einflüsse der Stoffwechselprodukte des Mikrobioms auf seinen Wirt fokussiert (21). So erscheinen u. a. kurzkettige, vom Mikrobiom produzierte Fettsäuren für den menschlichen Metabolismus bedeutsam (22). In ersten Studien wird versucht, durch oral zugeführte Substanzen die Stoffwechselprodukte des Mikrobioms und dadurch indirekt metabolische Störungen wie Diabetes mellitus Typ 2 zu beeinflussen (23;24).

Fazit für die Praxis

Das humane Mikrobiom des Dickdarms hat einen erheblichen Einfluss auf die Erhaltung der Gesundheit. Es ist beteiligt an der Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen. Es wirkt lokal auf infektiöse und entzündliche Prozesse, aber auch systemisch insbesondere auf

Leber und Stoffwechsel. Die Bakterien werden offensichtlich zum Teil vom Virom/Bakteriophagen beeinflusst. Der Einfluss von bakteriellen Produkten auf den Menschen wird zunehmend erkannt und genutzt.

Literatur

- Mullard A: Microbiology: the inside story. *Nature* 2008; 453: 578-580.
- Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD et al.: Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 409-47.
- Niße A: Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. *Medizinische Klinik* 1918; 14(2): 29-33.
- Recherche "human microbiome" und "2017" in Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).
- Lynen Jansen P, Stallmach A, Lohse AW, Lerch MM: Development of gastrointestinal infectious diseases between 2000 and 2012. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 549-557.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415.
- Quraishi MN, Widlak M, Bhala N et al.: Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 479-493.
- Rosien U: Fäkaler Mikrobiomtransfer zur Behandlung rezidivierender Infektionen mit *Clostridium difficile*. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2016; 43: 30-34.
- Wehkamp J, Schmid M, Stange EF: Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 370-378.
- De Preter V, Machiels K, Joossens M et al.: Faecal metabolite profiling identifies medium-chain fatty acids as discriminating compounds in IBD. *Gut* 2015; 64: 447-458.
- Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO et al.: Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1218-1228.
- Mättö J, Maunukela L, Kajander K et al.: Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome--a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43: 213-2228.
- Borody TJ, George L, Andrews P et al.: Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989; 150: 604.
- Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C et al.: The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: e272-282.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al.: Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7.
- Shen TC, Albenberg L, Bittinger K et al.: Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. *J Clin Invest* 2015; 125: 2841-2850.
- Brechmann T, Swol J, Knop-Hammad V et al.: Complicated fecal microbiota transplantation in a tetraplegic patient with severe *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3736-3740.
- Clairambault T, Leclair-Visonneau L, Coronet E et al.: Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications* 2015; 3: 12.
- Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A et al.: Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2017; 152: 799-811.e7.
- Zuo T, Wong SH, Lam K et al.: Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut* 2018; 67: 634-643.
- Zierer J, Jackson MA, Kastenmüller G et al.: The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nat Genet* 2018; 50: 790-795.
- Priyadarshini M, Navarro G, Layden BT: Gut Microbiota: FFAR reaching effects on islets. *Endocrinology* 2018; 159: 2495-2505.
- Heianza Y, Sun D, Li X et al.: Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: the POUNDS Lost trial. *Gut* 2018; Jun 2: pii: gutjnl-2018-316155.
- Liu J, Yue S, Yan Z et al.: Oral hydroxysafflor yellow A reduces obesity in mice by modulating the gut microbiota and serum metabolism. *Pharmacol Res* 2018 134: 40-50.

Interessenkonflikte

- P. Layer erhielt persönliche Honorare für Beratertätigkeiten von Allergan und Janssen-Cilag, für eine Referententätigkeit von Falk und für eine Stellungnahme von Steigerwald.
- U. Rosien erhielt Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge von Falk Foundation und Olympus.

Prof. Dr. med. Peter Layer, Hamburg
med@ik-h.de

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg
u.rosien@ik-h.de