



Ein enges Beziehungsgeflecht: Darmbakterien und Medikamente

Die Mikrobengemeinschaft im Darm kann durch viele Faktoren gestört werden. Das betrifft auch die Gabe von Medikamenten. Zwei Studien stellen dazu neue Erkenntnisse und mögliche Perspektiven für die Zukunft vor.

Wie Antibiotika das Mikrobiom verändern

Bei den Störungen durch Antibiotika im Darm geht es vor allem um die Reaktion der 500 bis 1.000 Bakterienarten mit einem vorwiegend positiven Einfluss auf die Gesundheit. US-amerikanische Forscher verfolgten eine solche Veränderung im Mikrobiom bei 30 jungen, gesunden Erwachsenen unter verschiedenen Bedingungen. Die Forscher nutzten bioinformativ Werkzeuge, um eine vorangegangene Studie mit 18 Teilnehmern zu analysieren, die eine Woche lang ein einzelnes Antibiotikum (Cefprozil) erhalten hatten. Bei allen wurden Stuhlproben vor der Therapie, am Ende der Antibiotikagabe und drei Monate danach genommen und Veränderungen in den Bakterienstämmen beobachtet. Zum Vergleich wurden die Daten von sechs Personen, die keine Antibiotika erhalten hatten, einbezogen. Weiter analysiert wurden die Daten von 12 Personen, die zuvor vier Tage lang eine Kombination von drei Antibiotika (Meropenem, Gentamicin, Vancomycin) erhalten hatten. Bei ihnen wurden auch Stuhlproben vor und am Ende der Therapie sowie 4, 38 und 176 Tage danach genommen. Um die Stabilität bzw. die Veränderungen in den Bakterien zu beobachten, nutzten die Forscher ein spezielles Tool zur Verfolgung von mikrobiellen Stämmen. Damit lassen sich die Auswirkungen von Antibiotika auf das Darmmikrobiom des Menschen analysieren. Man kann jede Art auf der Stammebene unterscheiden oder auch den gleichen Stamm bei einem Individuum auf der Längsebene verfolgen.

Es zeigte sich, dass die Stämme der zehn am häufigsten vorkommenden Bakterienarten im Darm bei den Kontrollpersonen stabil blieben. Bei der Therapie mit einem Antibiotikum hatten 15 von 18 Personen vorübergehend neue Stämme nach der Behandlung gebildet. Sie wurden wiederum durch den ursprünglichen Stamm drei Monate nach der Behandlung ersetzt. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den Teilnehmern mit Dreifach-Antibiotika ein signifikanter Anstieg neuer Bakterienstämme, die bis zu sechs Monate nach der Therapie Bestand hatten. Weiter war hier der Anteil der vorübergehend gebildeten Stämme signifikant höher. Dies deutet nach Ansicht der Forscher auf eine langfristige Umstellung mit einem alternativ stabilen Mikrobiomzustand hin.

Die Fähigkeit zur Erholung scheint in Bezug auf die Anzahl und Stabilität neuer Stämme für jeden einzelnen spezifisch zu sein. Dabei haben Unterschiede in der Regeneration potenzielle gesundheitliche Auswirkungen. Die Forscher halten es für möglich, dass sich mit zunehmendem Alter der Individuen, wobei sich die Anzahl und die Zyklen der Antibiotikatherapie unterscheiden können, das Reservoir

an mikrobiellen Stämmen erschöpft, was zu einem intraindividuellen Erholungsmuster für spezifische mikrobielle Stämme führt. Nähere Kenntnisse über ein solches Erholungsmuster – einschließlich des Auftretens bestimmter Belastungen nach Antibiotika – könnte ein wichtiger Faktor für die langfristige Gesundheit sein. In Zukunft könnte möglicherweise die Charakterisierung solcher individuell spezifischen Erholungsmuster auch dazu genutzt werden, die Anfälligkeit für endogene und exogene mikrobielle Krankheitserreger vorherzusagen.

Angesichts der Bedeutung des Mikrobioms für die menschliche Gesundheit könnten die Ergebnisse dazu verwendet werden, um die Stabilität des Mikrobioms unter verschiedenen Bedingungen zu bewerten. So könnten z.B. klinische Prüfärzte Leitlinien erhalten, um die Auswirkungen bestimmter Therapien, z.B. bei Krebs oder Diabetes, auf die mikrobielle Darmgemeinschaft zu beurteilen. Darüber hinaus könnte dieser Ansatz für die Vor- und Nachsorge eines Patienten angewendet werden, um Personen zu identifizieren, die möglicherweise ein weiteres Management für ihr Mikrobiom benötigen.

Wie Medikamente das Mikrobiom verändern

Viele häufig verordnete Medikamente, z.B. zur Therapie von Diabetes, Verdauungsproblemen, bakteriellen Infektionen oder auch Depressionen, können die Patienten für gewisse Arten von Infektionen, Übergewicht etc. anfälliger machen, indem sie die Balance des Darmmikrobioms verändern und stören. Eine Gruppe niederländischer Forscher der Universitäten von Groningen und Maastricht stellte dazu neue Ergebnisse auf der United European Gastroenterology Week 2019 vor. Ihre Studie trägt zur Erklärung bei, welche Arzneimittel welche Effekte und Nebenwirkungen haben können. Bekannt ist, dass die Effizienz und Toxizität gewisser Arzneien von der bakteriellen Zusammensetzung im Gastrointestinal-Trakt beeinflusst werden. Daher ist es wichtig zu verstehen, welche Konsequenzen ein Medikamenteneinsatz im Darmmikrobiom hat.

Die Forscher untersuchten 41 häufig eingesetzte Arzneikategorien und 1.883 Stuhlproben aus einer Bevölkerungsstudie. Dabei waren die Teilnehmer zum Teil gesund, zum anderen Teil Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten und Reizdarm. Die Forscher untersuchten und verglichen die taxonomischen und metabolischen Funktionsprofile der Patienten, die Medikamente einnahmen mit den Gesunden. Sie prüften sowohl die Wirkung einzelner als auch kombinierter Medikamentengaben. Untersucht wurden Veränderungen in

Bezug auf intestinale Infektionen, Übergewicht und andere ernstere Bedingungen und Störungen, die das Darmmikrobiom betrafen. Es zeigte sich, dass 18 der am häufigsten verwendeten Arzneikategorien signifikant die taxonomischen Strukturen und das metabolische Potential des Darmmikrobioms beeinflussten. Zu den Arzneikategorien mit dem größten Einfluss gehörten:

- Protonenpumpenhemmer zur Senkung von Magensäure für die Therapie von peptischen Ulzera, Ausmerzungen von *H. Pylori*, Gastro-Reflux, Barrett-Ösophagus und Dyspepsie, von denen zwischen 11 % und 24 % der Europäer betroffen sind
- Metformin für die Diabetes-Therapie, was rund 10 % der Europäer betrifft
- Antibiotika, die von 34 % der Europäer jedes Jahr eingenommen werden
- Laxantien bei Konstipation

Acht Arzneikategorien erhöhten auch die Resistenz gegenüber Antibiotika. Das galt für antiandrogene orale Kontrazeptiva, Betasymptomatische Inhalatoren, Laxantien, Metformin, andere orale Antidiabetika, PPIs, NSAIDs und Triptane.

Das Darmmikrobiom zeigte bei der Nutzung von Protonenpumpenhemmern erhöhte Vorkommen von Bakterien im oberen Gastrointestinaltrakt und eine verstärkte Bildung von Fettsäuren, während Metformin zu höheren Vorkommen der möglicherweise schädlich wirkenden Bakterien *Escherichia coli* führte.

Die Forscher fanden, dass weitere sieben Arzneikategorien mit signifikanten Veränderungen in der Bakterienbesiedelung des Darms verbunden waren. Das betraf einige Antidepressiva (SSRIs), die bei Reizdarm-Patienten zu erhöhten Vorkommen der möglicherweise schädlich wirkenden Bakterienart *Eubacterium ramulus* führte, die sonst als nützlich für den Abbau von Nahrungsflavonoiden gelten. Der Nutzen oraler Steroide war mit höheren Werten an methanogenen Bakterien verbunden, die zu einem Anstieg im BMI beitragen können.

Die Ergebnisse der Studie unterstreichen die Bedeutung der Rolle des Darmmikrobioms bei der Planung einer medikamentösen Therapie. Sie unterstützen auch die neue Hypothese, dass über die Wirkungen von Medikamenten auf das Mikrobiom auch gewisse Nebenwirkungen erklärt werden können.

Quellen

Hyunmin Koo et al., *Individualized recovery of gut microbial strains post antibiotics*. In: *Nature npj Biofilms and Microbiome*, Online-Veröffentlichung vom 11.10.2019, doi: 10.1038/s41522-019-0103-8.

A. Vich Vila et al., *Impact of 41 commonly used drugs on the composition, metabolic function and resistor of the gut microbiome*. Präsentation auf der UEG Week 2019 in Barcelona, 19–23.10.2019.

Interaktionen zwischen Medikamenten und Nahrungsergänzungen

Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Nahrungsergänzungen können unerwünschte Folgen haben, das gilt z.B. für häufig genutzte Antihypertensiva und Antibiotika. Spanische Forscher prüften anhand der US-amerikanischen NHANES-Studie mögliche Wechselwirkungen von Tetracyclinen, Thiazid-Diuretika und Angiotensin-II-Rezeptorblockern mit einigen Mikronährstoffen.

Der Einsatz verschreibungspflichtiger Medikamente hat in den USA in letzter Zeit zugenommen, jedoch nicht einheitlich. Während z.B. der Konsum einiger verordneter Medikamente wie Bluthochdruckmittel (Angiotensin-II-Rezeptorblocker und Thiazide) deutlich zunahm, ist der Konsum anderer Wirkstoffklassen, z.B. oraler Antibiotika, zurückgegangen. Der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln bleibt dabei hoch und in der Allgemeinbevölkerung stabil. Die neuesten Zahlen deuten darauf hin, dass rund 50 % der US-Amerikaner Nahrungsergänzungsmittel nutzen. Am häufigsten greifen dazu ältere Menschen, Frauen, Weiße (nicht-hispanischer Abstammung) und Menschen mit einem höheren Bildungsniveau. In selteneren Fällen kann es da zu unerwünschten Ereignissen und Wechselwirkungen mit Medikamenten kommen. Das betrifft, soweit man bisher weiß, etwa 0,2 bis 2 % der Bevölkerung. Die Überprüfung solcher Fälle ist insofern erschwert, weil die meisten Nahrungsergänzungsmittel rezeptfrei erhältlich sind.

Aus bisherigen Untersuchungen geht hervor, dass Wechselwirkungen zwischen verschreibungspflichtigen Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln bei einigen Arten häufiger auftreten. Bestimmte Mineralien können z.B. mit Tetracyclin interagieren, das betrifft zweiwertige Ionen wie Kalzium, Magnesium und Zink. Dabei bildet sich ein relativ stabiles und schlecht absorbierbares Chelat, das die Ab-

sorption des Antibiotikums aufgrund einer geringeren Kalziummenge im Darm vermindert oder gar verhindert. Aus diesem Grund sollten Tetracycline eine Stunde vor oder zwei Stunden nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Thiazid-Diuretika können eine erhöhte Resorption von Kalzium in den distalen Tubuli der Nieren verursachen, was zu Hyperkalzämie führt. Eine weitere Ursache für eine Hyperkalzämie kann überschüssiges Vitamin D sein, z.B. durch hohe Dosen von Nahrungsergänzungen, was die Aufnahme von Kalzium im Darm erhöht. Durch die Zurückhaltung von Kalzium im Körper kann eine metabolische Alkalose entstehen.

Der Einsatz von Thiaziden muss bei Patienten mit Osteoporose besonders kontrolliert werden, da sie häufig Vitamin D und/oder Kalzium einnehmen. Angiotensin-II-Rezeptorblocker sind kaliumsparend, der Einsatz von Kaliumpräparaten ist dann ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Hyperkaliämie, da dies zu einem schnellen Anstieg des Serum-Kaliumspiegels führt. Andere Risikofaktoren wie schlechte Nierenfunktionen, Herzinsuffizienz und Diabetes sollten ebenfalls berücksichtigt werden, da sie mit einer schnelleren Rate der Hyperkaliämie verbunden sind. Der Verzehr von Nahrungsergänzungsmitteln wird bisher nur selten vom medizinischen Fachpersonal überwacht, daher könnten solche Informationen bei Verschreibungen und der Medikamentenwahl helfen.

Für ihre Analyse wählten die Forscher Teilnehmer der NHANES-Studie (von 2013-2014) aus, da sie zur Ernährung, zur Einnahme von Nahrungsergänzungen und zur Medikamententherapie detaillierte Nachweise lieferte. Sie konnten 864 Rezepte einbeziehen, die 820 Patienten erhalten hatten. 5 % der Verordnungen bezogen sich auf Tetracycline, 61 % auf Thiazide und 46 % auf Angiotensin-II-Rezeptorblocker. Bei den letzten beiden Medikamenten gab es dazu einige kombinierte Gaben. 44 % der Patienten mit Tetracyclinen nutzen auch Ergänzungen mit Kalzium, 26 % nahmen Magnesium und 37 % Zink ein. Bei den Patienten mit Thiaziden nahm etwas mehr als die Hälfte Kalzium (54 %) und Vitamin D (52 %) ein. Bei den Patienten mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern nahmen 26 % Kalium ein. Insgesamt hatten 49 % der Teilnehmer damit zumindest ein Risiko für wenigstens eine der möglichen Interaktionen. Die Forscher versuchten weiter, ein Patientenprofil zu ermitteln, bei dem für ein erhöhtes Risiko für Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten und Nahrungsergänzungen bestehen könnte. Grundsätzlich war ein höheres Alter stärker mit dem Risiko für mögliche Interaktion verbunden. Dazu trägt bei, dass ältere Menschen häufiger Medikamente nehmen und stärkere Konsumenten von Nahrungsergänzungen sind. Auf ähnliche Weise dürfte sich das höhere Risiko für Menschen mit einer hö-

heren Bildung erklären, da auch sie häufiger Nahrungsergänzungen einnehmen. Andere Faktoren wie z.B. Alter, ethnische Zugehörigkeit, Zivilstand, Geburtsland, BMI und körperliche Aktivität zeigten dagegen keine nennenswerten Verbindungen zu den Interaktionen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Ergebnisse liefern wichtige Informationen über die Art und Weise, wie man mit Patienten umgehen sollte, wenn sie ein Rezept erhalten oder nach einem Medikament fragen. Mediziner sollten sich über den Einfluss von anderen Medizinprodukten bewusst sein, wenn sie ein Medikament oder ein Nahrungsergänzungsmittel empfehlen und verordnen. Das gilt besonders für Patienten mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Interaktionen, für die ältere Bevölkerung und für Menschen mit einem höherem Bildungsniveau. Die Patienten sollten auch stärker darüber informiert werden, dass es wichtig ist, die Einnahme von Nahrungsergänzungen mit ihren Therapeuten abzustimmen.

Quelle

Ignacio Aznar-Lou et al., *Prevalence of Medication-Dietary Supplement Combined Use and Associated Factors*. In: *Nutrients*, Online-Veröffentlichung vom 15.10.2019, doi: 10.3390/nu11102466.