

# ANTIBIOTIKA: LANGZEITFOLGEN FÜR DIE DARMFLORA UNTERSCHÄTZT?



Das Zusammenspiel der mikrobiellen Darmbewohner ist für den Menschen lebensnotwendig. Sie helfen beim Abbau der Nahrung, stellen Vitamine her und unterstützen das menschliche Immunsystem. Jüngere Studien zeigen: Antibiotika können dieses filigrane Gefüge nachhaltig stören – mit spürbaren Folgen.

Eine Fülle von Mikroben lebt im menschlichen Darm, gemeinsam bilden sie das Darm-Mikrobiom. Der menschliche Körper ist bei der Verdauung maßgeblich auf ein intaktes Mikrobiom angewiesen, denn die Darmbakterien steuern unter anderem, wie viel Energie der Körper aus der aufgenommenen Nahrung ziehen kann. Sie spalten für den Körper nicht verdauliche Nahrungsbestandteile beispielsweise zu kurzkettigen Fettsäuren und stellen Vitamine her. Schätzungen zufolge leben im menschlichen Darm 800 bis 1.000 verschiedene Bakterienarten mit mehr als 7.000 unterschiedlichen Stämmen. Im menschlichen Darmmikrobiom finden sich hauptsächlich Stämme der Bacteroidetes (meist Bacteroides oder Prevotella Spezies) und der Firmicutes (meist Clostridium und Lactobacillus Spezies). Wie sich die Darmflora genau zusammensetzt, ist von Mensch zu Mensch verschieden – allerdings in jedem Individuum relativ stabil.

Bereits während der Geburt wird der Darm eines Babys von Bakterien besiedelt. In den ersten beiden Lebensjahren ist die Zusammensetzung der menschlichen Mikroflora noch instabil und umfasst weniger Arten als beim Erwachsenen. Externe Faktoren wie Ernährung, Stress, und hygienische Bedingungen beeinflussen die Zusammensetzung der Mikroflora außerdem. Antibiotika können die Zusammensetzung der Darmflora empfindlich stören. Wie sehr die Darmflora unter einem antimikrobiellen Arzneistoff leidet, ist von Präparat zu Präparat verschieden und hängt zum einem vom Wirkmechanismus des Antibiotikums, aber auch von der Resistenz der Bakterienstämme im Darm ab.

## Antibiotika wirken selektiv auf Bakterien

Antibiotika sind bei der Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten nicht mehr wegzudenken. Unzählige Menschen weltweit verdanken ihnen ihr Leben. Der Erfolg dieser Arzneistoffe beruht auf Strukturen oder Mechanismen der Bakterienzellen, die in tierischen und menschlichen Zellen nicht vorkommen. Ein Angriffspunkt vieler Antibiotika ist die bakterielle Zellwand, die aus Murein besteht. Dieser Zucker kommt ausschließlich in Bakterien vor – kein anderes bisher bekanntes Lebewesen kann Murein produzieren.

Auch die bakteriellen Ribosomen zur Proteinbiosynthese und die Enzyme zur DNA-Replikation unterscheiden sich von denen des Menschen und stellen einen effektiven Wirkort für Antibiotika dar. Menschliche Zellen bilden außerdem nicht wie Bakterien Folsäure, sondern nehmen sie mit der Nahrung auf – auch dieser Umstand verleiht zahlreichen antimikrobiellen Arzneistoffen ihre Wirksamkeit.

**Grundsätzlich unterscheidet man folgende Wirkprinzipien der Antibiotika:**

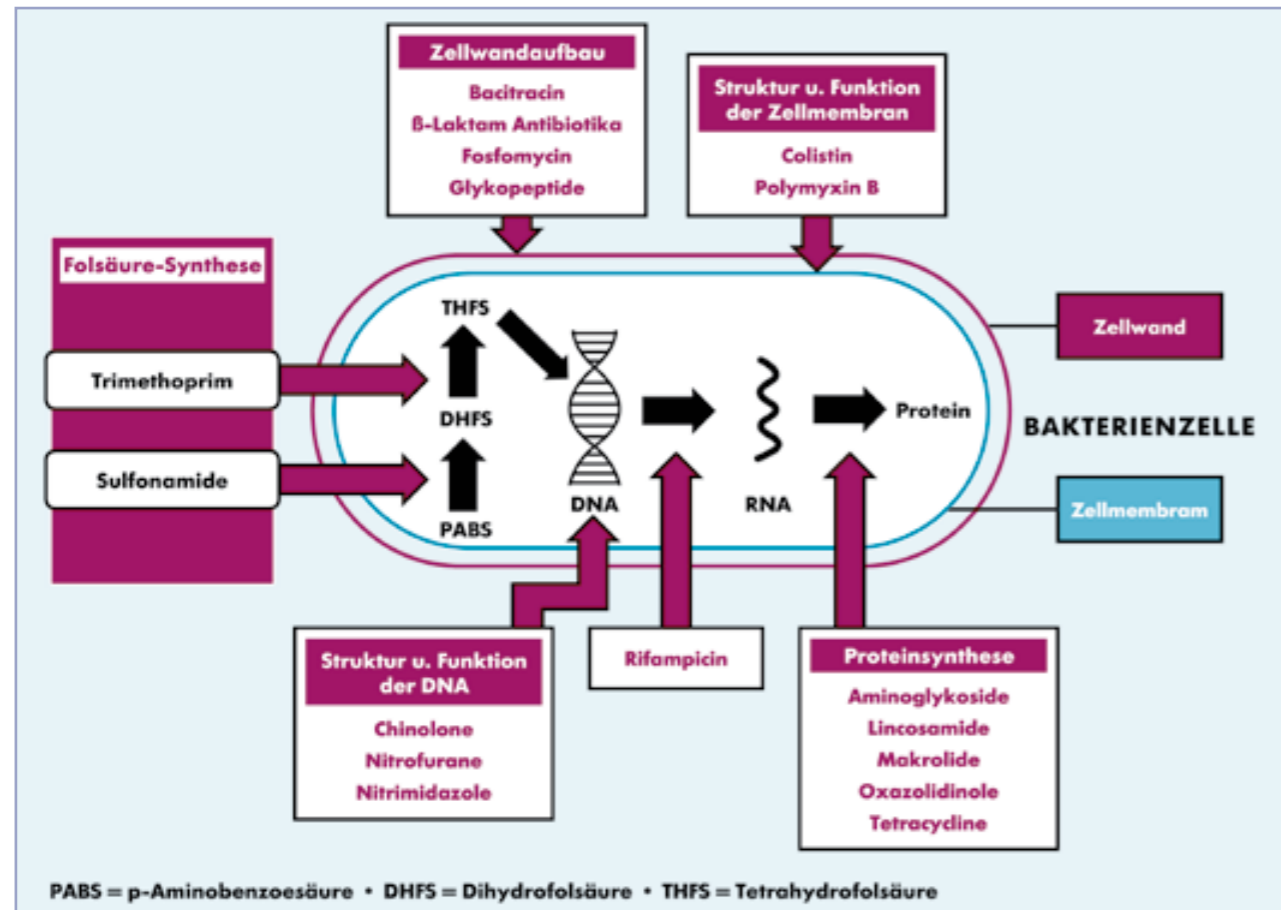
- Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese
- Hemmung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom
- Hemmung der bakteriellen DNA-Replikation
- Folsäureantagonisten
- Hemmung der bakteriellen RNA-Polymerase

**Antibiotika töten immer auch nützliche Darmbakterien**

Laut Angaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sind in Deutschland derzeit ca. 2.600 verschiedene Antibiotika-Präparate mit etwa 100 unterschiedlichen Wirkstoffen zugelassen, die im Allgemeinen für den Menschen gut verträglich sind. Da der menschliche Körper aber nicht nur aus körpereigenen

Zellen besteht, sondern auch jede Menge bakterielle Mitbewohner in und auf sich trägt, kann es immer wieder zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen, wenn ein Antibiotikum eingenommen werden muss. Schätzungen zufolge leben im menschlichen Darm etwa  $10^{14}$  Mikrobenzellen. Das sind ungefähr zehnmal mehr Zellen als der gesamte menschliche Körper besitzt. Je nach Wirkmechanismus des Antibiotikums fallen manche dieser Darmbakterien ebenfalls dem Antibiotikum zum Opfer.

Die keimtötenden Arzneistoffe verändern die Zusammensetzung der angesiedelten Bakterien. Ist die Darmbesiedlung gestört, werden Kohlenhydrate meist weniger gut abgebaut und verbleiben im Darmlumen. Das verhindert die Resorption von Wasser aus dem Lumen und hat osmotische Durchfälle zur Folge. Antibiotika fördern auch die Ausbreitung von Bakterien im Darm, die gegen Antibiotika resistent sind und möglicherweise gesundheitliche Probleme verursachen. Das äußert sich zum Beispiel in ei-



ner Infektion durch Clostridium difficile oder Hefepilze. Wie stark ein Antibiotikum die menschliche Darmflora stört, hängt von unterschiedlichen Faktoren ab:

- dem Wirkspektrum des Antibiotikums,
- der Dosierung und Dauer der Anwendung,
- der Darreichungsform,
- den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Wirkstoffes.

Die genauen Auswirkungen eines Antibiotikums auf die menschliche Darmflora lassen sich nur schwer verallgemeinern. Denn jede Darmflora ist anders zusammengesetzt und reagiert unterschiedlich auf einen bestimmten Wirkstoff. Auch die Ernährungsweise und Stress spielen dabei eine wichtige Rolle.

Einige allgemeine Erkenntnisse zur Wirkung bestimmter antimikrobieller Wirkstoffe auf das Darmmikrobiom gibt es jedoch bereits: Mehrere Antibiotika sind speziell gegen anaerobe Bakterien aktiv, die im menschlichen Darm dominieren. Ein Beispiel für ein solches Antibiotikum ist Clindamycin. Indem der Wirkstoff an das bakterielle Ribosom bindet, hemmt er die Proteinsynthese der Bakterien. Anaerobe Bakterien produzieren große Mengen flüchtiger Fettsäuren und leisten so einen wichtigen Beitrag zur Darmgesundheit.

Wird diese Gruppe von Bakterien durch die Einnahme eines Antibiotikums beträchtlich minimiert, bleibt das nicht ohne Folgen. In einer derart geschwächten Darmflora kann sich Clostridium difficile rasch vermehren. Das Bakterium ist für etwa ein Drittel aller Durchfallerkrankungen im Zusammenhang mit Antibiotikatherapien verantwortlich. Es produziert Gifte wie Enterotoxin A und Zytotoxin B, die die Darmzellen zerstören und zu Diarrhoe, Fieber und Bauchschmerzen führen. Besonders Patienten in Krankenhäusern haben immer wieder mit diesem Keim zu kämpfen.

**Langzeitfolgen unterschätzt**

Lange Zeit ging man davon aus, dass die Darmflora durch eine Antibiotikaeinnahme nur kurzfristig beeinträchtigt wird und nach wenigen Wochen wieder zu ihrem ursprüngli-

chen Gleichgewicht zurückfindet. Mehrere Studien konnten in jüngerer Zeit jedoch das Gegenteil beweisen:

Wissenschaftler der Stanford University of Medicine untersuchten, welche Auswirkungen Antibiotika auf die menschliche Darmbesiedlung haben. Dazu bestimmten sie das Darmmikrobiom von drei Probandinnen und untersuchten seine Zusammensetzung vor und nach der fünftägigen Einnahme des Breitbandantibiotikums Ciprofloxacin. Bereits drei bis vier Tage nach Beginn der Antibiotikaeinnahme war ein Drittel der Bakterienarten nicht mehr nachweisbar. Eine Woche nach Therapieende fanden die Wissenschaftler jedoch bei zwei der drei Frauen nahezu die ursprüngliche Zusammensetzung der Darmbakterien wieder. Nach einer zweiten Antibiotikagabe sechs Monate später war das nicht mehr der Fall: Auch zwei Monate nach Therapieende stellte sich bei keiner der Frauen der Ausgangszustand ein. Wiederholte Antibiotikaeinnahmen scheinen die Darmflora also stärker zu schädigen als bisher angenommen. Die funktionellen Auswirkungen einer veränderten Darmflora seien noch nicht vollständig geklärt, so die Wissenschaftler.

Wahrscheinlich komme es zu einem Mangel an bestimmten Stoffen wie Vitamin K, die von Darmbakterien hergestellt werden, zu Verdauungsproblemen oder Infektionen im Darm. Auch die Infektanfälligkeit kann durch eine veränderte Zusammensetzung des Darmmikrobioms ansteigen. Ist der Patient dadurch erneut auf ein Antibiotikum angewiesen, hat ein Teufelskreis begonnen, der nur schwer zu durchbrechen ist.<sup>1</sup>

Forscher des Swedish Institute for Infectious Disease Control konnten außerdem belegen, dass schon eine siebentägige Behandlung mit Antibiotika die Zahl der Resistenzgene in der Darmflora drastisch erhöht. Mehr noch: Sie sind auch zwei Jahre nach der Therapie noch gegenwärtig – selbst ohne erneute Einnahme des Antibiotikums.<sup>2</sup>

**Probiotika können die Darmflora unterstützen**

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass Probiotika bei antibiotikaassoziierten Durchfällen hilfreich sein können.<sup>3</sup> Probiotika sind lebensfähige Mikroorganismen,

die sich im Darm dort ansiedeln sollen, wo ein Antibiotikum Löcher in der Flora hinterlassen hat. Indem sie ein saures Milieu schaffen, verhindern sie eine folgen-schwere Fehlbesiedlung des Darms. Laktobazillen und die Hefe *Sacharomyces boulardii* haben sich in diesem Zusammenhang als besonders wirksam herausgestellt. Probiotische Mikroorganismen sind außerdem in der Lage antibakterielle Stoffe herzustellen, die Bacteriocine, die einer Besiedlung pathogener Keime entgegenwirken können. Eine kanadische Metastudie zeigte außerdem, dass die zusätzliche Einnahme von Probiotika während oder kurz nach Beginn einer Antibiotikatherapie das Risiko für eine durch *Clostridium difficile* ausgelöste Durchfallerkrankung bei Kindern und Erwachsenen signifikant senken kann. <sup>4</sup>

### Verantwortungsvoller Einsatz von Antibiotika

Der Nutzen von Antibiotika ist unumstritten. Obwohl Probiotika manche der negativen Begleiterscheinungen einer Antibiotikatherapie offenbar abmildern können, scheinen die Langzeitauswirkungen jedoch erst in den letzten Jahren dank des Aufkommens moderner, molekularbiologischer Untersuchungsmethoden zu Tage zu treten. Zahlreiche Wissenschaftler appellieren in ihren Studien, Nutzen und Risiko bei jedem Antibiotikaeinsatz kritisch zu prüfen, um die Ausbreitung von Resistenzen zu vermeiden und die lebenswichtigen Arzneistoffe möglichst lange für die Menschheit zu bewahren. Zudem ist es sinnvoll zu untersuchen, welche für die Gesundheit des Menschen wichtigen Eigenschaften mit den abgetöteten Bakterien der Mikroflora verschwinden.

### Einfluss von Antibiotika auf die Zusammensetzung der Darmflora im Überblick

Substanz	Reduktion der aeroben Darmflora	Reduktion der anaeroben Darmflora
Ampicillin	+++	+++
Amoxicillin	+	+
Cefaclor	+	0
Cefalexin	+	0
Cefixim	+++	+++
Cefpodoxim-Proxetil	+++	+++
Ceftibuten	+	0
Cefuroxim-Axetil	+	+
Ciprofloxacin	+++	+
Clindamycin	+	+++
Cotrimoxazol	+++	0
Dicloxacillin	+	++
Doxycyclin	0	0
Erythromycin	+	+++
Levofloxacin	+++	+
Metronidazol	0	+
Norfloxacin	+++	+
Ofloxacin	+++	0
Penicillin V	++	+
Tetrazykline	+++	+/0

+++ starke Keimreduktion, ++ mäßige Keimreduktion, + geringe Keimreduktion, 0 keine signifikante Keimreduktion

### QUELLEN:

- 1 Dethlefsen, L. and Relman, D. A.: *Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. PNAS 2011, vol. 108 no. Supplement 1 4554-4561.*
- 2 Jenberg, C. et al.: *Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. Microbiology November 2010, vol. 156 no. 11 3216-3223.*
- 3 D'Souza, A. L. et al.: *Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. BMJ 2002;324:1361.*
- 4 Bradley, C. et al.: *Probiotics for the Prevention of Clostridium difficile-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis.*