

Antibiotika: Vorteile nutzen – Risiken kennen (Teil 1)

Antibiotika retten unzählige Leben und sind bei lebensbedrohlichen Erkrankungen die Arzneimittel der Wahl. Sie haben aber auch unerwünschte Wirkungen, da sie die Darm-Mikrobiota und das Immunsystem des Patienten beeinflussen. Die möglichen gesundheitlichen Risiken sind vielfältig: Infektanfälligkeit, Rezidive und antibiotikaresistente Bakterien treten nach Antibiose vermehrt auf. Antibiotika können auch gastrointestinale Beschwerden wie Antibiotika-assoziierte Diarrhoen verursachen. Infektionen mit *Clostridium difficile*, der letztes Jahr in *Clostridioides difficile* umbenannt wurde¹, sind insbesondere bei hospitalisierten Patienten eine häufige und gefürchtete Komplikation.

Wie beeinflussen Antibiotika die Darm-Mikrobiota?

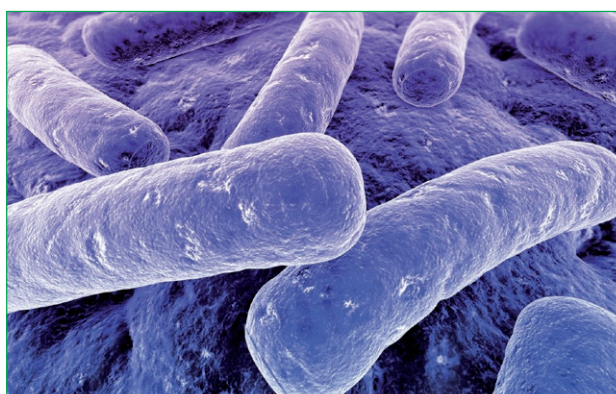
Mittlerweile sind sechs Pathomechanismen bekannt, über die Antibiotika die Darm-Mikrobiota und in der Konsequenz auch das Immunsystem beeinflussen².

1. Antibiotika verschieben die Mikrobiota

Antibiotika töten neben den pathogenen Zielbakterien oft auch nicht-pathogene Bakterien ab. Einige Antibiotika werden im Darm nicht resorbiert und erreichen dort sehr hohe Konzentrationen. Vancomycin ist ein Beispiel dafür. Es wird bei Infektionen mit Gram-positiven Erregern verabreicht. Wahrscheinlich greift Vancomycin deshalb zusätzlich auch Gram-negative Bakterien wie *Bacteroides*-Arten an, die zur protektiven Darm-Mikrobiota gehören^{3,4}. Die Antibiose vermindert demnach oft die Zellzahlen physiologischer Darmbakterien. Deren Platz und Nährstoffe stehen nun schädlichen Bakterien zur Verfügung, die sich ausbreiten.

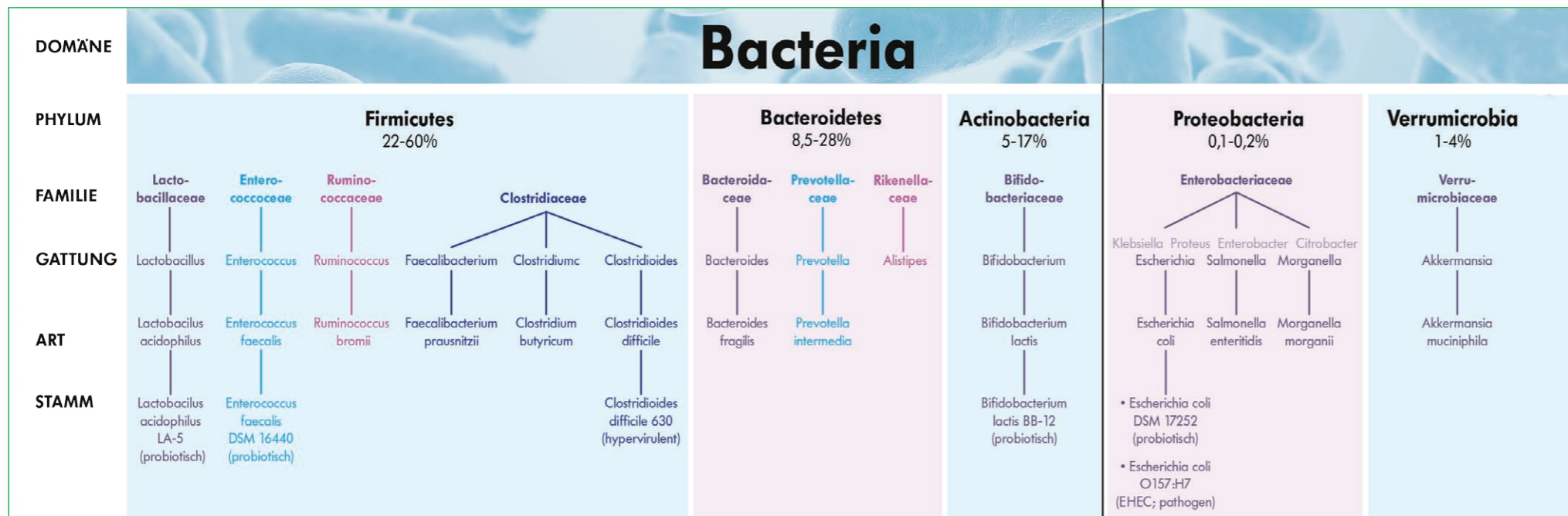
Antibiotika können auch den bakteriellen Nährstoff-Abbau beeinflussen und so die Darm-Mikrobiota verschieben. Denn Bakterien verarbeiten große Moleküle wie komplexe Ballaststoffe nicht alleine. Stattdessen arbeiten viele Bakteriengruppen im sogenannten „Cross feeding“ zusammen und reichen

ihre Abbauprodukte an die nächste Bakteriengruppe weiter. Oft sind es drei oder mehr Bakteriengruppen, die auf diese Weise gemeinsam beispielsweise einen Ballaststoff zu Buttersäure abbauen. Tötet das Antibiotikum Bakteriengruppen an Beginn oder Mitte dieser Zusammenarbeit, verhungern ihre Nachfolger und fehlen in der Darm-Mikrobiota⁵. Zusammenfassend sinkt also die Anzahl vorhandener Bakteriengruppen im Darm und damit die mikrobielle Diversität (α -Diversität). Zusätzlich beeinflusst das Antibiotikum, wie viele Bakterienzellen pro Gruppe im Darm überleben werden (β -Diversität). Beides kann gesundheitliche Folgen haben.



©Sebastian Kaulitzki – Fotolia

Tötet oder vermindert das Antibiotikum beispielsweise *Faecalibacterium prausnitzii* und *Ruminococcus*-Arten, entsteht weniger Buttersäure. In der Folge verringert sich ihre antientzündliche Wirkung und auch das Darmepithel wird schlechter ernährt. Außerdem breiten sich nun andere Bakterien wie *Enterobacteriaceae* aus. Sie kommen normalerweise nur in geringer Zahl vor: Das Phylum der *Proteobacteria*, zu dem die Familie der *Enterobacteriaceae* gehört, stellt maximal 0,2 Prozent der Darm-Mikrobiota⁶.



Zu den Enterobacteriaceae gehören Gattungen wie Proteus und Klebsiella, die in der mikrobiologischen Diagnostik als Proteolyten bekannt sind. Auch Enterobacter, Citrobacter und Morganella gehören dazu.

Abb. 1 gibt einen Überblick über die genannten Bakteriengruppen. Welche genauen bakteriellen Gruppen die Antibiose verändert, hängt neben der Art des Antibiotikums von weiteren Faktoren wie Dosis, Dauer und Verabreichungsform ab⁷.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über bekannte Auswirkungen bestimmter Antibiotika auf unterschiedliche Gruppen der Darm-Mikrobiota.

Abb.1 Stammbaum ausgewählter Bakteriengruppen des menschlichen Darms. Die Prozentzahlen geben den Anteil an der menschlichen Darmflora wieder^{2,3,4}

Tabelle 1: Beispiele für Mikrobiota-Verschiebungen durch Antibiotika

Wirkstoffklasse	Antibiotikum	Mikrobiota-Verschiebungen im Darm (Auswahl)
Lincosamide	Clindamycin	- ↓ Diversität innerhalb der Gattung Bacteroides - ↑ pathogene Clostridioides difficile-Stämme Literatur: ^{2,7}
Makrolide	Clarithromycin	- ↓ Gattung Bifidobacterium Literatur: ⁸
	Clarithromycin mit Azithromycin	- ↓ gesamte Diversität - ↓ Phylum Actinobacteria, insbesondere Gattung Bifidobacterium Literatur: ⁹
Beta-Lactam Antibiotika	Amoxicillin mit Clavulansäure (Beta-Lactamase-Inhibitor)	- ↓ Gattung Bifidobacterium - ↓ Diversität innerhalb der Gattung Bifidobacterium - ↓ B. adolescentis, B. bifidum, B. pseudocatenulatum/B. catenulatum - B. longum blieb unverändert - ↓ bakterielle Gesamtzellzahl Literatur: ^{10,2}
	Ampicillin und Cephalosporin	- ↓ Phylum Firmicutes mit den Gattungen Lactobacillus und Faecalibacterium - ↑ Phylum Bacteroidetes, zu dem die Gattungen Bacteroides und Prevotella gehören - ↑ Phylum Proteobacteria, vor allem die Familie Enterobacteriaceae - ↓ Diversität Literatur: ⁷
	Amoxicillin	- ↑ Gattungen Klebsiella und Enterobacter Literatur: ¹¹

Wirkstoffklasse	Antibiotikum	Mikrobiota-Verschiebungen im Darm (Auswahl)
	Intrapartum Antibiose der Mutter mit Penicillin, Ampicillin oder Ampicillin mit Erythromycin	Neugeborene: - ↓ Phylum Firmicutes mit den Gattungen Lactobacillus und Faecalibacterium - ↓ Phylum Actinobacteria, zu dem die Gattung Bifidobacterium gehört - ↑ Phylum der Proteobacteria, zu dem die Familie der Enterobacteriaceae gehört - ↓ kurzkettige Fettsäuren Acetat, Propionat, Butyrat Literatur: ¹²
	Intrapartum Antibiose der Mutter mit Ampicillin	Neugeborene: - ↓ Gattung Bifidobacterium bis 30. Tag nach Geburt - ↓ B. breve, B. bifidum, B. dentium bis 30. Tag nach Geburt - ↑ Familie Enterobacteriaceae - ↓ Diversität Literatur: ^{13,14}
	Intrapartum Antibiose der Mutter mit Cefalexin	- ↓ Gattung Bifidobacterium - ↑ Gattung Enterococcus - ↑ Familie Enterobacteriaceae Literatur: ¹⁵
Fluoroquinolone	Ciprofloxazin	- ↓ Diversität - ↓ Gattung Bifidobacterium (Phylum Actinobacteria) - ↓ Gattung Alistipes (Phylum Bacteroidetes) - ↓ Gattungen Faecalibacterium, Ruminococcus, Oscillospira, Dialister (alle Phylum Firmicutes) Literatur: ^{2,16,5}

Wirkstoffklasse	Antibiotikum	Mikrobiota-Verschiebungen im Darm (Auswahl)
Fluoroquinolone	Levofloxacin	- ↓ Gram-positive anaerobe Bakterien einschließlich der Gattung Bifidobacterium Literatur: ²
Glycopeptide	Vancomycin	- ↓ Diversität - ↓ Gattung Bifidobacterium - ↓ Phylum Firmicutes, insbesondere Gattung Clostridium - ↑ Phylum Proteobacteria, insbesondere potentiell pathogene Arten aus der Familie der Enterobacteriaceae - ↓ Gattung Bacteroides - ↑ Akkermansia muciniphila Literatur: ^{3,7}
Nitrofurane	Nitrofurantoin	- ↓ Gattung Clostridium - ↑ Gattung Faecalibacterium - ↑ Phylum Actinobacteria, insbesondere Gattung Bifidobacterium Literatur: ¹⁶
Nitroimidazole	Metronidazol	- ↓ Diversität - ↓ Bacteroidales (Ordnung aus dem Phylum der Bacteroidetes) - ↑ Gattung Lactobacillus - unveränderte Gesamtzellzahl Literatur: ²

2. Antibiotika beeinträchtigen die Kolonisationsresistenz

Physiologische Bakterien wie Laktobazillen, Bifidobakterien und Bacteroides-Arten verbrauchen im gesunden Darm Nährstoffe und beanspruchen Platz.

Pathogene Mikroorganismen wie Salmonellen oder enterohämorrhagischer E. coli (EHEC) können sich deshalb nicht vermehren. Im gesunden Menschen sind sie, wenn überhaupt, nur in geringer Zahl diagnostisch nachweisbar.

Die Antibiose beeinträchtigt jedoch diesen als „Kolonisationsresistenz“ bezeichneten Mechanismus. Schädigungen der physiologischen Mikrobiota verschaffen pathogenen Bakterien mehr Platz und Nährstoffe. Sie können sich vermehren und Erkrankungen wie Clostridioides difficile-Infektionen verursachen.

3. Antibiotika erhöhen Resistenzen

Jede Antibiose verstärkt den Austausch von Antibiotikaresistenz-Genen zwischen den Darmbakterien. Er wird als „horizontaler Gentransfer“ bezeichnet und ist vermutlich eine Art Panikreaktion der Bakterien, die ihr Überleben sichern wollen. Sie geben dabei sogar Gene gegen Antibiotika weiter, die überhaupt nicht verabreicht wurden². Die Erhöhung der Resistenzgene hielt bis zu vier Jahre in der Darm-Mikrobiota an, wie bei einer Kurztherapie mit Clarithromycin und Clindamycin gezeigt wurde^{17,18,19,20}.

Die Verabreichungsform des Antibiotikums beeinflusst, wie stark sich die Antibiotika-Resistenzen ausbreiten: Die orale Einnahme steigerte die Resistenz-Verbreitung wesentlich stärker als die intravenöse Gabe.

Tabelle 2: Beispiele für Antibiotika, die Antibiotika-Resistenzen fördern

Wirkstoffklasse	Antibiotikum	starke Resistenz-Entwicklung in:
Lincosamide	Clindamycin	- Gattung Bacteroides - Art E. coli - Darm-Mikrobiota allgemein Literatur: ^{2,7}
Makrolide	Clarithromycin	Gattung Bacteroides Literatur: ⁸
	Clarithromycin mit Azithromycin	Darm-Mikrobiota allgemein Literatur: ⁹
Beta-Lactam Antibiotika	Amoxicillin mit Clavulansäure (Beta-Lactamase-Inhibitor)	Darm-Mikrobiota allgemein Literatur: ⁹
	Amoxicillin	Gattungen Klebsiella und Enterobacter Literatur: ¹¹

4. Antibiotika erhöhen die Infektanfälligkeit

Antibiotika machen Menschen infektanfälliger, indem sie die Darm-Mikrobiota verändern und damit auch die Entwicklung und Regulation des Immunsystems stören. Beispielsweise bilden die Darmepithelzellen weniger antimikrobielle Peptide und es entstehen weniger Lymphfollikel⁴.

Verschiebt sich die Zusammensetzung der Mikrobiota, verändern sich auch die Mengen der von ihr produzierten Stoffwechselprodukte. Sinkt beispielsweise die Konzentration der kurzkettigen Fettsäure Buttersäure im Darm ab, vermehren sich pathogene Krankheitserreger. So machte Streptomycin Mäuse anfälliger für Salmonella-Infektionen²¹.

Nach Regeneration der normalen Mikrobiota waren die Tiere wieder fähig, die Salmonellen abzuwehren²². Die von der Darm-Mikrobiota produzierten kurzkettigen Fettsäuren unterstützten die Immunabwehr: Ihre physiologischen Mengen im Stuhl reichten aus, um das Wachstum von Salmonellen zu hemmen²¹. Essigsäure verhinderte bei Mäusen auch den Ausbruch

einer EHEC-Infektion. Sie hemmte die Translokation des Toxins vom Darmlumen ins Blut. Die Behandlung mit Amoxicillin und dem Beta-Lactamase-Inhibitor

Clavulansäure steigerte dagegen die Infektanfälligkeit: Da die Antibiose die Bifidobakterien im Darm stark reduziert hatte, reichte deren produzierte Essigsäure-Menge nicht mehr aus, um die Toxinpassage zu hemmen².

5. Antibiotika stören die Darm-Barriere

Bakterien wie Akkermansia muciniphila und Faecalibacterium prausnitzii sorgen durch ihre Stoffwechselaktivitäten für eine intakte Mukusschicht und gut ernährte Darmepithelzellen². Laktobazillen und Bifidobakterien schützen die Tight junctions, die den Raum zwischen den Epithelzellen selektiv abdichten^{23,24,25}.

Greift die Antibiose Bakterien mit solchen Funktionen an, wächst das Risiko einer gestörten Darmbarriere und damit einhergehenden Erkrankungen. Dazu zählen beispielsweise die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)².

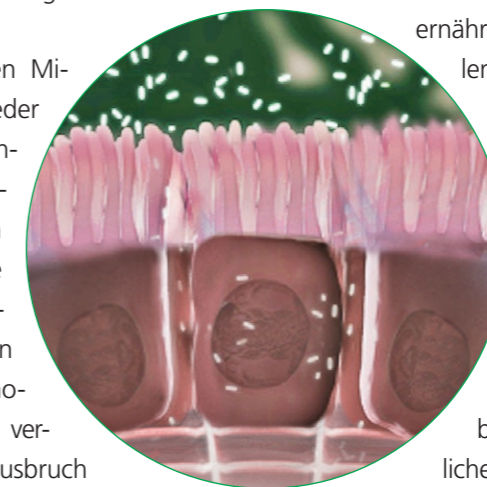
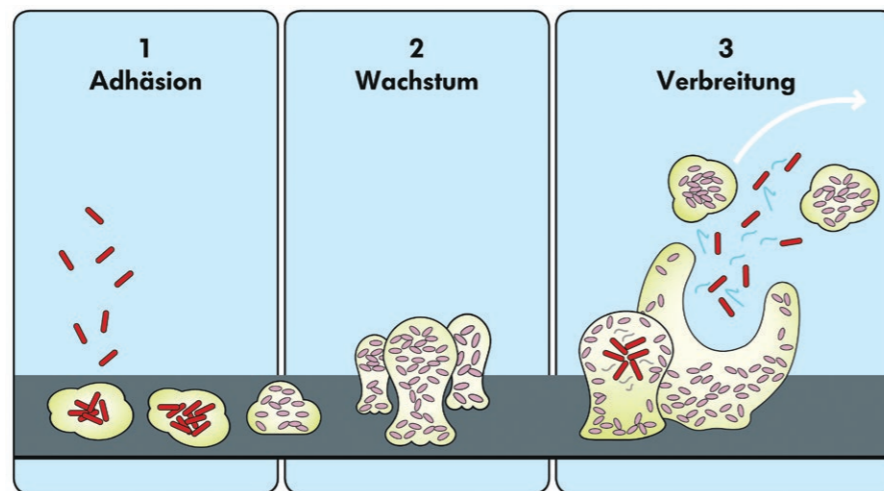


Tabelle 3: Beispiele für Antibiotika, die zu Störungen der Darm-Barriere führen können

Wirkstoffklasse	Antibiotikum	Auswirkung
Makrolide	Clarithromycin	- ↓ Gattung Bifidobacterium Literatur: ⁸
	Clarithromycin mit Azithromycin	- ↓ Phylum Actinobacteria, insbesondere Gattung Bifidobacterium Literatur: ⁹
Beta-Lactam Antibiotika	Amoxicillin mit Clavulansäure (Beta-Lactamase-Inhibitor)	- ↓ Gattung Bifidobacterium Literatur: ^{10,2}
	Ampicillin und Cephalosporin	- ↓ Phylum Firmicutes mit den Gattungen Lactobacillus und Faecalibacterium Literatur: ⁷
	Intrapartum Antibiose der Mutter mit Penicillin, Ampicillin oder Ampicillin mit Erythromycin	Neugeborene: - ↓ Phylum Firmicutes mit den Gattungen Lactobacillus und Faecalibacterium - ↓ Phylum Actinobacteria mit der Gattung Bifidobacterium - ↓ kurzkettige Fettsäuren Acetat, Propionat, Butyrat Literatur: ¹²
	Intrapartum Antibiose der Mutter mit Ampicillin	Neugeborene: - ↓ Gattung Bifidobacterium bis 30. Tag nach Geburt Literatur: ^{13, 14}
	Intrapartum Antibiose der Mutter mit Cefalexin	- ↓ Gattung Bifidobacterium Literatur: ¹⁵
Fluoroquinolone	Levofloxacin	- ↓ Gattung Bifidobacterium Literatur: ²
Glycopeptide	Vancomycin	- ↓ Phylum Firmicutes mit der Gattung Lactobacillus - ↓ Gattung Bifidobacterium Literatur: ^{3, 7}

Abb. 2: Bakterien bilden einen Biofilm, in dem sich weitere Keime ansiedeln. Voll entwickelt, streut der Biofilm Erreger in die Umgebung.



6. Antibiotika triggern die Biofilmbildung pathogener Bakterien

Die meisten Bakterien leben nicht als einzelne Zellen, sondern bilden mit anderen Bakterien einen Biofilm. Er bietet den Bakterien viele Vorteile wie Schutz vor Antibiotika und bessere Nährstoffversorgung. Außerdem können die Bakterien besser kommunizieren und Resistenzgene gegen Antibiotika austauschen. Da Sauerstoff im Biofilm schnell verbraucht wird, schafft er in sauerstoffhaltiger Umgebung auch Überlebensräume für Anaerobier.

Wenn allerdings pathogene Mikroorganismen in großer Zahl Biofilme bilden, kann es für den Menschen gefährlich werden: Da die Bakterien im Biofilm gut geschützt sind, sind Biofilme typisch für viele chronische Infektionen²⁶. Ein klinisch relevantes Beispiel ist die Biofilmbildung durch Gardnerella vaginalis und Atopobium vaginae in der Vagina. Ihre Biofilme verursachen laut zugehöriger Leitlinie²⁷ chronische Vaginosen und hohe Rezidivraten. Die leitliniengerechte antibiotische Behandlung beseitigt den Biofilm und damit die hohe Rezidivhäufigkeit nicht²⁷. Aminoglykosid-Antibiotika triggern die Biofilmbildung. Betroffen sind Bakterien wie E. coli und Pseudomonas aeruginosa, der neben chronischen Erkrankungen wie der Cystischen Fibrose viele Krankenhausinfektionen verursacht²⁶.

Treffen Antibiotika auf bereits bestehende Pseudomonas aeruginosa-Biofilme, wehren sich die darin lebenden Bakterien: Sie explodieren und schleudern ihre Zellbestandteile wie Proteine und Antibiotika-Resistenzgene in den Biofilm. Damit sichern sie das Überleben des Biofilms, denn die verbleibenden Bakterien nehmen die wertvollen Zellbestandteile auf und verwenden sie²⁸.

Hypervirulente Clostridioides difficile-Stämme bilden nach drei Tagen Vancomycinbehandlung in vitro stabile Biofilme, die ihre bakteriellen Bewohner effektiv schützen. Trotz Vancomycin-Konzentrationen, die 100-fach höher lagen als die minimale Hemmkonzentration (MIC), überlebten im Biofilm fünf bis zwölfmal mehr Clostridioides difficile-Zellen als außerhalb des Biofilms²⁹.

Wirkstoffklasse/ Antibiotikum	biofilmbildende Bakterien
Glykopeptide/ Vancomycin	hypervirulenter Clostridioides difficile-Stämme Literatur: ²⁹
Aminoglykoside	Pseudomonas aeruginosa und E. coli Literatur: ²⁶

Tabelle 4: Beispiele für Antibiotika, die Biofilmbildung auslösen

Zusammenfassung

Antibiotika sind lebensrettende Arzneimittel. Sie haben aber auch unerwünschte Wirkungen auf den Darm und seine Bakterien. Oft schädigt die Antibiose nützliche Bakterien, die unsere Gesundheit unterstützen. Die nachteilig veränderte Darm-Mikrobiota stört die Immunantwort und der Patient wird infektfälliger. Schädigt das Antibiotikum Milchsäurebakterien, Faecalibacterium prausnitzii und Akkermansia muciniphila, ist die intakte Darm-Barriere gefährdet. Das Risiko für Folgeerkrankungen steigt. Aufgrund der verminderten Kolonisationsresistenz können sich pathogene Bakterien stark vermehren. Die Clostridioides difficile-Infektion ist ein Beispiel dafür. Antibiotika triggern die Bildung von Biofilmen und regen die Darm-Mikrobiota an, Resistenzgene zu vermehren. Dadurch steigt das Risiko für chronische und behandlungsresistente Infektionen. Die genaue schädigende Wirkung hängt von der Art des Antibio-

tikums ab. Auch weitere Faktoren wie Dosis, Dauer und Verabreichungsform beeinflussen, welche Bakterien die Antibiose wie stark schädigt.

Ausblick

Im zweiten Teil werden wir erläutern, wie genau Antibiotika das Immunsystem schwächen und welche Erkrankungen daraus entstehen können. Im dritten Teil werden wir die Fragen beantworten, ob eine häufigere Antibiose auch mehr Schaden anrichtet und ob es auch gute Antibiotika gibt. Zusätzlich besprechen wir therapeutische Maßnahmen, die die negativen Auswirkungen einer Antibiose lindern können: Lesen Sie, wie Wissenschaftler die Gabe von Probiotika begleitend zur Antibiose beurteilen, um gastrointestinale Beschwerden und Clostridioides difficile-Infektionen zu verhindern.

LITERATUR:

1. Lawson et al. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile*. (Hall and O'Toole 1935). *Anaerobe*.2016; 40:95-99.
2. Lange K. et al. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Digestive Diseases* 34:260-268.
3. Edlund et al. Effect of vancomycin on intestinal flora of patients who previously received antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1997; 25:729-732.
4. Ubeda C. & E. G. Pamer. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012; 33:459-466.
5. Detlefsen L. & D. A. Relman. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *PNAS* 2011; 108:4554-4561.
6. Harmsen H. J. M. & M. C. de Goffau. The Human Gut Microbiota. In: *Microbiota of the human body*, Springer Verlag, A. Schwiertz (ed.).
7. Ianiro et al. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016; 65:1906-1915.
8. Adamsson I. et al. Impact of treatment of *Helicobacter pylori* and the normal gastrointestinal microflora. *CMI* 2000; 6:175-177.
9. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun* 2016;7: 10410.
10. Mangin F-A. et al. Long-Term Changes in Human Colonic Bifidobacterium Populations Induced by a 5-Day Oral Amoxicillin-Clavulanic Acid Treatment. *PLOS One* 2015; 7:e50257.
11. Brismar B. et al. Impact of cefpodoxime proxetil and amoxicillin on the normal oral and intestinal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:714-719.
12. Arboleya S, Sánchez B, Solís G, et al. Impact of prematurity and perinatal antibiotics on the developing intestinal microbiota: a functional inference study. *Int J Mol Sci* 2016;17:pii: E649.
13. Aloisio, I. et al.. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B *Streptococcus* on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-*Streptococcus* activity of Bifidobacterium strains. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014; 98:6051-6060.
14. Mazzola G. et al.. Early Gut Microbiota Perturbations Following Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Group B *Streptococcal* Disease. *PLoS One*. 2016; 11: e0157527.
15. Tanaka et al..Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota.*FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 56:80-87.
16. Stewardson A. J. et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; 21; 344e1-e11.
17. Jernberg C. et al.. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007; 1: 56–66.
18. Jakobsson H. E. et al..Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One* 2010; 5: e9836) (Detlefsen L. & D. A. Relman . Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *PNAS* 2011; 108:4554-4561.
19. Lofmark S. et al..Clindamycin-induced enrichment and longterm persistence of resistant *Bacteroides* spp. and resistance genes. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1160–1167.
20. Nyberg S. D. et al.. Longterm antimicrobial resistance in *Escherichia coli* from human intestinal microbiota after administration of clindamycin. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 514–520.
21. Bohnhoff M. & Miller C. P. Enhanced susceptibility to *Salmonella* infection in streptomycin-treated mice. *J Infect Dis*. 1962; 111:117-27.
22. Endt K. et al. The microbiota mediates pathogen clearance from gut lumen after non-typhoidal *Salmonella* diarrhea. *PLoS Pathog* 2010; 6(9): e1001097.
23. Yang et al. *Lactobacillus reuteri* I5007 modulates tight junction protein expression in IPEG-J2 cells with LPS stimulation and in newborn piglets under normal conditions. *BMC Microbiology* 2015; 15:32-43.
24. Ulluwishewa D. et al. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011 May;141:769-776.
25. Montalto M. et al. *Lactobacillus acidophilus* protects tight junctions from aspirin damage in HT-29 cells. *Digestion*. 2004; 69:225-228.
26. Hoffman L. R. et al. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formations. *Nature* 2005; 436:1171-1175.
27. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe. 2010 – abgelaufen, wird zur Zeit überarbeitet.
28. Turnbull L. et al. Explosive cell lysis as a mechanism for the biogenesis of bacterial membrane vesicles and biofilms. *Nat Commun* 2016;7:11220.
29. Dapa T D. et al. Multiple Factors Modulate Biofilm Formation by the Anaerobic Pathogen *Clostridium difficile*. *J. Bacteriol*. 2013; 195:545-555.