

# Influenzaimpfung, Diarrhö, respiratorische Infekte

## Mikrobiom beeinflusst die Immunabwehr

**Immer mehr Studien untersuchen, wie Pro- und Präbiotika das Immunsystem beeinflussen. Besonders aktuell ist die Frage, ob diese Substanzen die Immunantwort nach einer Impfung verstärken können. Das wäre gerade bei älteren Patienten wichtig, die oft eine geringere Immunantwort generieren als jüngere.**

Ein gut funktionierendes Immunsystem schützt vor Pathogenen. Es ist vierstufig aufgebaut: Es bildet eine Barriere, identifiziert das Pathogen, eliminiert es und behält den Angreifer im Gedächtnis, um beim nächsten Mal schneller und stärker reagieren zu können. Die Memoryfunktion ist die zentrale Funktion bei der Impfung, zurzeit ein wichtiges Thema.

Das Immunsystem ist sehr komplex aufgebaut. Grundsätzlich unterscheidet man die angeborene Immunität, zum Beispiel mit der Barrierefunktion, natürlichen Killerzellen, dem Komplementsystem und der Phagozytose, von der erworbenen Immunität und der humoralen Immunität durch die B-Zellen und die Plasmazellen, die Antikörper sezernieren, und die T-Lymphozyten, die zytotoxische oder regulatorische Aufgaben hätten, wie Prof. Philip Calder, Prof. of Nutritional Immunology, University of Southampton (UK), darlegte (1). All diese Bestandteile haben spezifische Aufgaben, diese führen aber nur zum Ziel, wenn das Zusammenspiel funktioniert.

### Vielfältige Interaktionen zwischen Darmwand und Mikrobiom

Das Immunsystem befindet sich überall im Körper, beispielsweise in der Blutbahn und in den lymphatischen Organen wie Lymphknoten oder der Milz. Man schätzt aber, dass sich 70 Prozent aller Immunzellen in der Darmwand befinden. Die Aufgabe des Immunsystems ist es, gegen invasive Pathogene eine starke Immunreaktion auszulösen, gegen Proteine der Nahrungsmittel hingegen eine Toleranz zu vermitteln. Der Inhalt des Darms wird also von Immunzellen geprüft, diese wandern dann zu den mesenterialen Lymphknoten, wo sie mit anderen Immunzellen kommunizieren. Dort werden dann die «immunologischen Entscheidungen gefällt», welche Art der Immunantwort nötig ist. Einzelne dieser Immunzellen gehen zurück zur Darmwand und übermitteln die Antwort. Andere Immunzellen gehen von den mesenterialen Lymphknoten auch zu anderen Lokalisationen, zum Beispiel zur Lunge. Es gibt also eine immunologische Verbindung zwischen Darm und Lunge (2).

Das Mikrobiom interagiert also mit der Darmwand und mit dem Immunsystem, und umgekehrt interagiert das Immunsystem mit dem Mikrobiom. Das ist eine gegenseitige Beeinflussung. Unser Immunsystem versucht, die Mikroben zu kontrollieren, die sich im Darmlumen befinden, jedoch kann das Mikrobiom die Immunzellen durch Signale immunologisch prägen – so wird beispielsweise die Reifung gewisser Immunzellen unterstützt (3, 4).

Es stellt sich die Frage, wie das Darmmikrobiom die Immunität des Wirts beeinflusst. Grundsätzlich gibt es zwei Arten, um auf das Mikrobiom zu wirken. In Analogie zur Gartenarbeit mit «Säen und Düngen». So enthalten Präbiotika lebensfähige Mikroorganismen, und Präbiotika sind Substrate, welche das Wachstum des Mikrobioms im Darm fördern.

### Nachweis der immunologischen Wirkung

Schon früh wurde die Wirkung von Probiotika in Ex-vivo-Experimenten untersucht. In einer nicht kontrollierten Studie bekamen 30 gesunde ältere Probanden (63 bis 84 Jahre, Durchschnittsalter 69 Jahre) Bifidobacterium lactis in fettarmer Milch, später entfettete Milch ohne Bifidusbakterien. Es gab drei Phasen: die Start-, die Beobachtungs- und die Wash-out-Phase, die jeweils 3 Wochen dauerten. Man konnte während der Gabe des Bifidobacteriums beobachten, dass sich die Zahl der Phagozytose durch Neutrophile und Monozyten und die Aktivität der natürlichen Killerzellen erhöhte. Speziell an der Studie ist, dass nach Stopp der Probiotikagabe der Effekt wieder verschwand (5). Das zeigt also eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Probiotika und der Stärke der Immunantwort.

Die gleiche Forschergruppe führte eine weitere Studie durch, dieses Mal eine randomisierte, kontrollierte Studie. Gesunde ältere Probanden zwischen 60 und 83 Jahren (durchschnittlich 69 Jahre) wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine bekam Bifidobacterium lactis in fettarmer Milch, 6 Wochen Intervention, 6 Wochen Wash-out, die Kontrollgruppe fettarme Milch ohne Probiotika.

Die Probiotika erhöhten signifikant die Produktion von Interferon alpha und die Phagozytose durch Neutrophile in der Interventionsgruppe. In dieser Studie sank während der 6-wöchigen Wash-out-Phase die Phagozytose der Neutrophilen nicht. Eine wichtige Erkenntnis hier ist aber, dass die Probiotika tatsächlich einige messbare Immunfaktoren verändert haben (6).

## Impfung unter Präbiotika

Die Impfung ist eine kontrollierte Herausforderung für das Immunsystem, die beispielsweise an der Antikörperproduktion gemessen werden kann. Dieses Resultat kommt nur zustande, wenn die verschiedenen Komponenten des Immunsystems zusammenarbeiten.

In einer Studie mit gesunden Probanden mittleren Alters (45–63 Jahre) wurde die Antikörperbildung nach der Influenzaimpfung gemessen. 22 Probanden bekamen Präbiotika in Form von Inulin und kurzkettigen Fructooligosacchariden (8 g/Tag), 22 Probanden bekamen Placebo. Nach 4 Wochen wurden die Probanden geimpft. Die Antikörperproduktion wurde nach 0, 2 und 4 Wochen nach der Impfung gemessen. Bei H3N2 konnten bei der Interventionsgruppe signifikant höhere Antikörpertiter gemessen werden, der Unterschied blieb nach Absetzen der Präbiotika bestehen (7).

## Impfung unter Probiotika

In einer anderen Studie wurde der Effekt von zwei verschiedenen Probiotika bei jüngeren gesunden Probanden (n = 211) mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren geprüft. 211 Probanden wurden in vier Gruppen eingeteilt. Zwei Gruppen erhielten entweder ein Bifidobacterium als Kapsel oder ein Placebo, die beiden anderen Gruppen ein Lactobazillus als Milchdrink oder ein Placebo, das während 6 Wochen. Nach 2 Wochen wurden die Probanden gegen die saisonale Influenza geimpft. Die Antikörper wurden 2 und 6 Wochen nach der Impfung gemessen. Beide Probiotika erhöhten die impfspezifischen Antikörper signifikant. Die Studie untersuchte auch, welcher Prozentsatz der Probanden in der Probiotikagruppe einen mindestens 2-fach höheren Anstieg im Vergleich zu den Kontrollen aufwies. Sowohl bei den Bifidus-Kapseln als auch bei den Lactobazillus-Drinks erreichte ein signifikant höherer Prozentsatz der Probanden eine mindestens 2-fach höhere Antikörperzahl (8).

Das sind also zwei Studien, die zeigen, dass sowohl Präbiotika als auch Probiotika die Immunantwort nach der Impfung verbessern können.

## Probiotika unterstützen Impfung bei älteren Patienten

Gerade bei älteren Patienten ist die Immunantwort auf die Impfung oft geringer als bei jüngeren. Deshalb war es besonders interessant zu erfahren, ob Probio-

Wichtige Begriffe:

**Serokonversion:** Entwicklung von spezifischen Antikörpern

**Seroprotektion:** Antikörpertiter  $\geq$  1:40

**Probiotika** enthalten lebende Bakterien. Verwendet werden Bifidobakterien sowie verschiedene Stämme von Lactobazillus.

**Präbiotika** sind Lebensmittelbestandteile, die vom Mikrobiom genutzt werden und damit deren Wachstum unterstützen.

tika in dieser Altersgruppe die Immunantwort verstärken.

In einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Multizenterstudie erhielten 222 gesunde ältere Bewohner eines Altersheims (Durchschnittsalter 85 Jahre) einen Joghurt-Drink mit Lactobacillus casei oder ein gewöhnliches Joghurt für 13 Wochen. 4 Wochen nach Beginn der Studie wurden sie geimpft.

Die immunologische Antwort wurde 3, 6 und 9 Monate danach gemessen. Da der Impfstoff drei Virusstämme enthielt, wurden die Antikörper getrennt gemessen. Für alle drei Stämme waren die Werte konsistent höher, aber nur bei einem Stamm wurde eine statistische Signifikanz erreicht (9).

Die durch die Impfung erlangte Immunantwort kann man nicht nur durch Messung der Antikörper (Serokonversion) beurteilen. Man kann die Immunantwort statistisch auch anhand der Seroprotektion erfassen. Das bezeichnet das Erreichen eines Antikörpertiters  $\geq$  1:40. In dieser Studie zeigte sich, dass der Anteil der Patienten, die eine deutlich bessere Serokonversion aufwiesen, bei beiden Probiotika deutlich höher war. Diesen höheren Antikörpertiter konnte man über 5 Monate beobachten (9).

In einer Metaanalyse wurde die Wirkung von Probiotika und Präbiotika auf die Immunantwort bei Influenzaimpfung bei Erwachsenen untersucht. Dabei wurden neun randomisierte, kontrollierte Studien mit 623 Erwachsenen eingeschlossen. Die Metaanalyse zeigte, dass sowohl die Probiotika als auch die Präbiotika die Immunantwort bezüglich Serokonversion und Seroprotektion verbessern konnten, besonders bei gesunden älteren Personen (10). Diese Resultate sind ermutigend. Allerdings wurden in den Studien unterschiedliche Substanzen verwendet. Es wäre wünschenswert, wenn es noch mehr Daten dazu gäbe.

## Gastrointestinale Infektionen

Nach den Effekten auf die Immunantwort auf die Impfung stellt sich die Frage, wie das Mikrobiom konkret Infektionen beeinflusst. Dazu wurden viele Studien zu gastrointestinalen und respiratorischen Infektionen bei Erwachsenen und Kindern sowie viele systematische Reviews und Metaanalysen durchgeführt. So konnte nachgewiesen werden, dass Probiotika das Risiko für eine Diarrhö bei Kindern reduzieren oder deren Dauer verkürzen können

(11–16). Dabei wurden allerdings unterschiedliche Probiotika verwendet.

Auch bei Erwachsenen haben systematische Reviews und Metaanalysen gezeigt, dass unter Probiotika das Risiko für eine antibiotikaassoziierte Diarrhö vermindert werden konnte und dass Probiotika bei ihnen als Therapie eingesetzt werden können (17–22).

### Mikrobiom mit Wirkung auf respiratorische Infekte

Dass Probiotika eine Wirkung auf gastrointestinale Infektionen haben, ist nicht erstaunlich. Doch das Mikrobiom hat auch eine Schlüsselrolle beim Immunsystem bei Infekten des oberen Respirationstrakts (3). Zwei Studien kamen zu dem Schluss, dass bakterielle Signale aus dem Darm einen starken Einfluss auf die antibakterielle Abwehr in entfernteren Organen, wie der Lunge, haben. Das Mikrobiom kann also nicht nur lokale, sondern auch systemische Signale programmieren (23, 24).

In einigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Probiotika und respiratorischen Infekten untersucht. Verschiedene Metaanalysen zeigen, dass eine Reihe probiotischer Substanzen bei Kindern die Häufigkeit oder die Dauer von respiratorischen Infektionen, vor allem des oberen respiratorischen Trakts, reduzieren können (25–27).

Metaanalysen, die Studienergebnisse für Erwachsene und Kinder zusammenfassten, kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass die Dauer der Krankheit und der Gebrauch von Antibiotika verringert werden konnten. Auch hier ist die Evidenz recht gut (28, 29).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Probiotika die Kolonisation durch pathogene Darmbakterien hemmen können und es dadurch zu weniger gastrointestinalen Infektionen kommt. Aber Probiotika haben auch die Fähigkeit zur Kommunikation mit den Immunzellen. Dadurch wird die Abwehr gegen Bakterien und Viren gestärkt, nicht nur im Darm, sondern auch auf systemischer Ebene, beispielsweise in der Lunge.

Barbara Elke

Quelle: «Verbessern Sie Ihr intestinales Mikrobiom! Evidenz zum «Wie?» und «Warum?», Vortrag Prof. Philip Calder im Rahmen des Satellitensymposiums von Danone, Kongress Nutrition 2021, 24. Juni, virtuell.

#### Referenzen:

1. Calder 2021 Eur J Clin Nutr in press <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00949-8>
2. Mowat AM: Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(4):331-341.
3. Samuelson DR et al.: Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085.
4. Verdu EF et al. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(9):497-506.
5. Gill et al.: Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74:833-839.
6. Arunachalam K et al.: Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(3):263-267.
7. Lomax A et al.: Inulin-Type 2-1 Fructans have Some Effect on the Antibody Response to Seasonal Influenza Vaccination in Healthy Middle-Aged Humans. *Front Immunol.* 2015;6:490.
8. Rizzardini et al.: Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12<sup>®</sup> and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. casei 431<sup>®</sup> in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Brit J Nutr.* 2012;107:876-884.
9. Boge T et al.: A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine.* 2009;27:5677-5684
10. Lei W et al.: Effect of Probiotics and Prebiotics on Immune Resonse to Influenza Vaccination in Adults: A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Nutrients* 2017;9(11):1175.
11. Malagón-Rojas JN et al.: Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(2):389. Published 2020 Jan 31.
12. Yang B et al.: A meta-analysis of the effects of probiotics and synbiotics in children with acute diarrhea. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(37):e16618.
13. Li YT et al.: Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4999-5016.
14. M. Urbanska et al.: Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:1025–1034.
15. Patro-Golab B et al.: Systematic Review with Meta-Analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for Treating Acute Gastroenteritis in Children. An Update. *Nutrients.* 2019;11(11):2762.
16. Ianiro G et al.: *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2018;10(8):1074.
17. Allen SJ et al.: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(11).
18. Hempe S et al.: Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(18):1959-1969.
19. Jafarnejad S et al.: Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18–64 Years) but Not the Elderly (> 65 Years): A Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(4):502-513.
20. Lau CS et al.: Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med.* 2016;9:27-37. Published 2016 Feb 22.
21. Ma Y et al.: Which probiotic has the best effect on preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis. *J Dig Dis.* 2020;21(2):69-80.
22. Cai J et al.: Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(2):169-180.
23. Clarke TB et al.: Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via nod-like receptor ligands. *Infect Immun.* 2014;82(11):4596-4606.
24. Zhang N et al.: Commensal Microbiome Promotes Resistance to Local and Systemic Infections. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(16):2250-2255.
25. Wang Y et al.: Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31).
26. Liu S et al.: *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr.* 2013;50(4):377-381.
27. Laursen RP et al.: Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers-a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2018;177(7):979-994. doi:10.1007/s00431-018-3167-1
28. Hao Q et al.: Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9.
29. King S et al.: Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2014;112(1):41-54.