

## **Die PRIMAL-Klinische Studie** (**PR**iming **IM**munity **At** the beginning **Life**)

### **1. Hintergrund**

#### **Der Darm und das Immunsystem:**

Das Immunsystem des Menschen entwickelt sich bereits im Mutterleib und ist ab der 21. Schwangerschaftswoche in seinen Grundzügen vorhanden. Bis zur Geburt reift es weiter heran, so dass Neugeborene über ein voll ausgebildetes, mehr oder weniger gereiftes Immunsystem verfügen. Mit der Geburt gelangt das Baby in eine neue Umwelt und trifft auf eine Vielzahl an Fremdstoffen. Jetzt beginnt das Training des Immunsystems. Es muss lernen, welche dieser Stoffe harmlos sind und welche, wie beispielweise Krankheitserreger, für das Kind gefährlich werden können. Die Trainingsphase des Immunsystems dauert mehrere Jahre, in denen die Kinder gewöhnlich viele Infekte durchmachen.

Wie wir heute wissen, spielt der Darm bei der Entwicklung der Immunität eine bedeutende Rolle. Die Babys nehmen Nahrung auf und erkunden mit dem Mund ihre neue Umwelt. All diese Stoffe, darunter viele Bakterien, gelangen in den Darm. Dort treffen sie auf die Darmbakterien und auf zahlreiche Immunzellen, die an der Darmwand sitzen. Nach unserem heutigen Kenntnisstand ist dieses Zusammenspiel zwischen der Darmflora (Mikrobiom), ihren Stoffwechselprodukten und dem Immunsystem entscheidend für die Ausbildung des Immunsystems.

#### **Besonderheit bei Frühgeborenen:**

Frühgeborene kommen mit einem unreiferen Immunsystem zur Welt als Reifgeborene. Sie sind daher anfälliger für Infekte. Als Folge benötigen sie häufig Antibiotika. Diese beeinflussen auch die Darmflora. Viele Frühchen werden darüber hinaus per Kaiserschnitt geboren. Sie nehmen primär Hautkeime auf, während vaginal geborene Babys primär mit Bakterien aus dem Geburtskanal besiedelt werden. Neben einem unreiferen Immunsystem starten Frühchen also auch mit einem anderen Mikrobiom als reifgeborene Babys.

### **2. Die PRIMAL-Klinische Studie**

#### **Studienziel:**

Die PRIMAL-Studie hat das Ziel, die Behandlungsmöglichkeiten für Frühgeborene zu verbessern. Sie untersucht, ob Probiotika (Nahrungsergänzungsmittel aus Milchsäure- und Bifidusbakterien) am Lebensbeginn den Aufbau der Darmflora bei Frühgeborenen so beeinflussen können, dass sich dies auch positiv auf das Immunsystem der Frühgeborenen auswirkt. Diese Frage erklärt auch den Studiennamen: „**PR**iming **IM**munity **At** the beginning **Life**“.

#### **Studiendesign:**

Die Studie wurde multizentrisch, doppelt verblindet, randomisiert und Placebo-kontrolliert durchgeführt. Das bedeutet:

- Die Studie wurde an 18 Standorten in Deutschland durchgeführt (multizentrisch)
- weder die Eltern, das ärztliche Personal, die Pflegekräfte noch die Studienmitarbeiter wussten, welches Kind was erhielt (doppel-verblindet).
- der Zufall entschied, ob das Kind das Placebo oder Probiotikum bekam. So wird gewährleistet, dass sich beide Behandlungsgruppen hinsichtlich des Alters, Geschlechts etc. gleich zusammensetzen (randomisiert).

- Die Hälfte der Kinder erhielt ein Placebo, das keine Bakterien enthielt, und diente als Kontrollgruppe (Placebo-kontrolliert).

Die PRIMAL-Studie schloss Frühgeborene ein, die in der 28. bis 33. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Sie erhielten in den ersten 28-30 Lebenstagen entweder das Probiotikum oder ein Placebo. Das Probiotikum enthielt Mikroorganismen, die in großen Mengen auch in der Muttermilch vorzufinden sind (*Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis* & *Lactobacillus acidophilus*). Um das Mikrobiom detailliert untersuchen zu können, wurde zu Beginn und am Ende der Intervention eine Stuhlprobe der Kinder entnommen.

### 3. Ergebnisse

#### Wer hat mitgemacht?

Insgesamt konnten 646 Kinder in die PRIMAL-Studie eingeschlossen werden. Für die Auswertung wurden 618 Kinder berücksichtigt, davon waren 46% Mädchen und 54% Jungen. Etwa 80% der Kinder kam per Kaiserschnitt zur Welt, bei knapp der Hälfte handelte es sich um Mehrlinge (43%). Annähernd zwei Drittel der Kinder benötigte nach der Geburt Antibiotika (64%).

#### Welchen Einfluss hatte das Probiotikum auf die Darmflora?

Direkt nach Geburt unterschieden sich die Mikrobiome der PRIMAL-Kinder deutlich von dem Mikrobiom reifgeborener Kinder. Bekamen die Frühchen in den ersten 28 Lebenstagen das Probiotikum, so hatte dies Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora. Insbesondere durch die Bifidobakterien konnte das Mikrobiom der Frühgeborenen in die Richtung eines typischen Reifgeborenen-Mikrobioms moduliert werden.

#### Hatten diese Kinder weniger Komplikationen?

Nein! Die Anzahl der Kinder, die mit multiresistenten oder pathogenen Keimen besiedelt wurde und Komplikationen entwickelten, wie beispielsweise eine Sepsis oder nekrotisierende Enterokolitis, verteilte sich gleichmäßig auf die beiden Untersuchungsgruppen (Placebo – Probiotikum). Folglich konnte die Komplikationsrate bei Frühgeborenen nach Geburt durch das Probiotikum nicht reduziert werden.

#### Gab es unerwartete Ergebnisse?

Ja! Wir konnten nachweisen, dass sich Probiotika-Bakterien auch in einigen Kindern aus der Placebogruppe etabliert hatten. Dies verdeutlicht, dass Kinder Bakterien aus der Umwelt/ Krankenhausumwelt aufnehmen. Das betraf vornehmlich Mehrlinge, die ein Probiotika-behandeltes Geschwisterkind hatten und mit dem sie denselben Inkubator teilten.

### 4. Ausblick

Das Probiotikum verringerte zwar nicht die typischerweise nach einer Frühgeburt auftretenden Komplikationen, sie bewirkten aber, dass sich die Darmflora in die Richtung eines typischen Reifgeborenen-Mikrobioms entwickelte. Es bleibt abzuwarten, ob sich die frühe Modulierung des Darmmikrobioms positiv auf die Immunität und damit auf die gesundheitliche Entwicklung der ehemals frühgeborenen Kinder auswirkt. Diese Fragen wollen wir mit den Nachuntersuchungen nach 1, 2, 5 und 10 Jahren beantworten, zu denen wir Sie und Ihre Kinder bereits eingeladen haben und gerne noch einladen möchten.