

## Mikrobiom im Sputum sagt Progression voraus

Acosta N et al. Sputum microbiota is predictive of long-term clinical outcomes in young adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2018; 73: 1016–1025

**Aus Querschnittsuntersuchungen zur Mukoviszidose ist bekannt, dass die Komplexität des Sputummikrobioms mit der initialen Krankheitsschwere invers korreliert. Langfristige Studien zur prädiktiven Relevanz von Artenzahl und Artendiversität standen bislang aus. Acosta et al. identifizierten mit der Diversität Hochrisiko-Patienten.**

Die Calgary Adult CF Clinic Sputum Biobank enthält prospektiv gesammelte Sputumproben aus 1998–2017, die bei  $-80^{\circ}$  gelagert werden. Für die Studie standen Präparate von 104 Patienten mit einer Mukoviszidose und einem Alter von 18–22 Jahren zur Verfügung. Therapieumstellungen in den letzten 28 Tagen und akute Exazerbationen waren Ausschlusskriterien. Die Stratifizierung erfolgte nach dem Gewinnungszeitpunkt (1998–2003, 2004–2008 oder 2009–2013) und nach der initialen Krankheitsschwere (leicht = FEV1 > 80%, mäßig = FEV1 40–80% und fortgeschritten = FEV1 < 40%). Hauptendpunkt war die Kombination aus Lungentransplantation und Tod als Marker für eine endgradige pulmonale Insuffizienz (eESLD). Sekundärer Endpunkt war u. a. die Schnelligkeit eines Progresses. Ein rapider Progress (RP) bestand bei einer Abnahme der FEV1 > -3%/Jahr. Die Charakterisierung des Mikrobioms erfolgte mit der Amplifikation und Sequenzierung der V3–V4-Region der 16S RNA. Nach Entfernung einzelner operationaler taxonomischer Einheiten (OTU) verblieben durchschnittlich 80009 Reads/Probe.

Bei der Sputumgewinnung lag bei 14,4%, 42,3% und 43,2% der Patienten ein leichtes, mäßiges und fortgeschrittenes Krankheitsstadium vor. In 17 Fällen trat der Hauptendpunkt ein. 12 Patienten erhielten eine lebensrettende Lungentransplantation und 5 Patienten starben.

Die Standardkultur ergab keine Assoziation zu eESLD und RP. Für die zeitlichen Kohorten bestanden keine Unterschiede. *Pseudomonas*, *Streptokokkus*, *Staphylokokkus* und *Hämophilus* wiesen die größte relative Abundanz auf (80,7% der Reads). Verglichen mit Patienten ohne eESLD wiesen Betroffene im Mikrobiom Besonderheiten auf:

- eine signifikant geringere Artenvielfalt,
- Shannon-Index < 1,
- Simpson-Index < 0,5,
- eine größere relative Abundanz von *P. aeruginosa*,
- eine geringere relative Abundanz von *Streptokokken*, *Hämophilus*, *Granulicatella*, *Gemella* und *Rothia*.

Zwischen der Alpha-Diversität und eESLD/RP bestand eine signifikante negative Assoziation, wenn die relative FEV1-Abnahme (Relation zum Ausgangsbefund) angenommen wurde. Für die Absolutwerte bestand ein Trend. In der multivariaten Analyse sagten die initiale Lungenfunktion und die Alpha-Diversität signifikant eine eESLD voraus. Die Autoren bezeichnen *Pseudomonas* als „Treiber“ und konstatierten eine geringere Progressionswahrscheinlichkeit für *Streptokokken* (relative Abundanz  $\geq 25\%$ ).

### FAZIT

Das Mikrobiomprofil im Sputum eignete sich als Vorhersagekriterium für den klinischen Verlauf bei Patienten mit Mukoviszidose. Die Autoren heben die selektive Patientengruppe mit ausschließlich jungen Erwachsenen in der wahrscheinlichsten Progressionsphase hervor. Es bliebe offen, ob die Ergebnisse auf andere Altersgruppen übertragbar sind. Patienten mit einer geringen Diversität und der Dominanz von *Pseudomonas*, könnten ein besonderes Monitoring und eine intensivere Behandlung erhalten, so die Autoren.

Dr. med. Susanne Krome, Melle