

Microbioom 2.0



We weten nog lang niet alles,
maar we weten al veel - een update

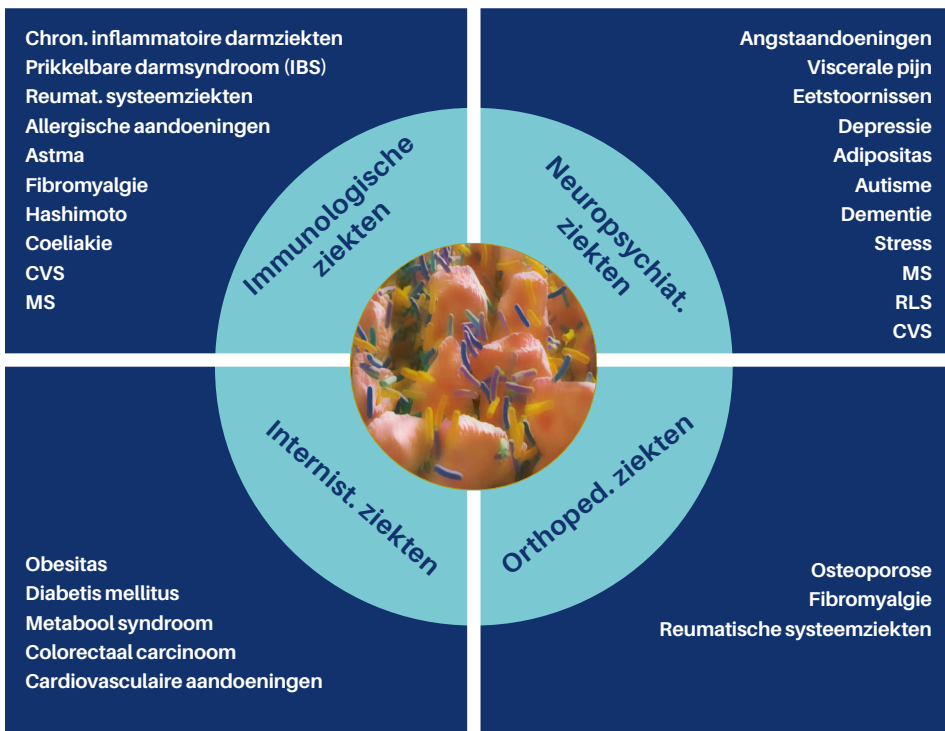


Microbiom 2.0

We weten nog lang niet alles,
maar we weten al veel - een update



◦ Het **intestinale microbiom** is een hot item. En dat is geen wonder: het microbiom heeft een enorm grote invloed op de menselijke gezondheid (zie afb.1). Onderzoek heeft de afgelopen jaren veel nieuwe inzichten opgeleverd en het aantal publicaties over het microbiom is flink toegenomen!



abf. 1

In 1995 was er nauwelijks belangstelling voor dit onderzoeksgebied, maar in 2005 waren er al 350 publicaties, en tien jaar later steeg dit aantal tot meer dan 5.000. Door deze exponentiële groei aan nieuwe kennis raken onderzoeksresultaten van slechts enkele jaren geleden snel verouderd. Daarom is het essentieel om voorzichtig te zijn met het trekken van conclusies op basis van correlaties tussen specifieke bacteriesoorten in het microbiom en bepaalde ziekten. Grondig en voortdurend onderzoek blijft noodzakelijk om causale verbanden te bevestigen.

Het is evident dat een diepgaande analyse van de meer dan 1.000 bacteriesoorten in de darm, met het oog op diagnostische en therapeutische toepassingen, niet binnen enkele jaren te realiseren is. Een dergelijk onderzoek vergt minimaal enkele decennia, zo niet een eeuw. Het microbiom is immers een uiterst dynamisch en beïnvloedbaar ecosysteem, met complexe interne interacties en een verfijnde wisselwerking met zowel de gastheer als zijn omgeving.

Toch zou het onterecht zijn om uitsluitend sceptisch en afwachtend te blijven ten aanzien van de huidige kennis. Er is inmiddels al veel wetenschappelijk onderbouwd, waardoor een accurate diagnostiek en daaropvolgend een doelgerichte en effectieve therapie mogelijk zijn. Desondanks blijft het van cruciaal belang dat zowel diagnostische methoden als behandelstrategieën voortdurend worden geactualiseerd op basis van de nieuwste wetenschappelijke inzichten.

Daarom vindt u op de volgende pagina's een overzicht van de meest relevante en baanbrekende ontwikkelingen van de afgelopen jaren op het gebied van het intestinale microbiom – oftewel: het **microbiom 2.0**.

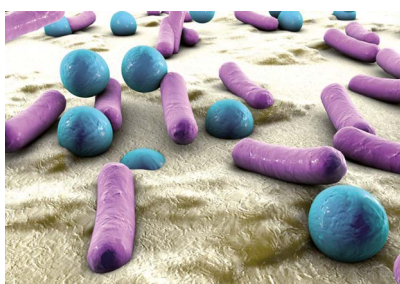
Drie enterotypen? Functionele groepen!

De ontdekking van de menselijke enterotypen in 2011 bleek voor het menselijk intestinale microbiom een belangrijke ontdekking te zijn. De drie enterotypen, die inmiddels meerdere malen bevestigd zijn, zijn vernoemd naar de soorten die het vaakst in het individuele microbiom voorkomen: *Bacteroides*-type, *Prevotella*-type en het zeldzame *Ruminococcus*-type, die in 2016 naar *Ruminococcaceae*-type (taxonomisch op familieniveau uitgebreid) gecorrigeerd werd. In 2014 kon bevestigd worden dat deze enterotypen in het individu zeer stabiel zijn. Maar wat levert de kennis van deze enterotypen op voor de medische praktijk? Dat met een bepaalde voedingswijze als ook met een langdurig dieet met een groot aandeel voedingsvezels en prebiotica veranderingen kunnen worden bereikt.

De taxonomische indeling van de bacteriën is voor de alledaagse praktijk eerder van ondergeschikt belang. Wat daarentegen veel interessanter is voor arts/therapeut en patiënt zijn de metabolische eigenschappen en activiteiten, die bepaalde bacteriën in de darm ontplooiën en het antwoord op de vraag hoeveel gunstige en schadelijke bacteriën er in de darm aanwezig zijn. Dit kan met een analyse van de zogenaamde 'functionele groepen' onderzocht worden. Zulke groepen zijn bijvoorbeeld butyraatproducerende bacteriën (bijv. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* en *Ruminococcus bromii*), mucineafbrekende bacteriën (bijv. *Akkermansia muciniphila*), melkzuurproducerende bacteriën (bijv. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) en sulfaatreducerende bacteriën (bijv. *Desulfovibrio piger*, *Desulfomonas pigra*). De analyse van deze bacteriegroepen geeft informatie over de fysiologische conditie van de darm weer en wijst op verschuivingen, tekorten of slijmvliesbeschadigingen.

Een andere noemenswaardige functionele groep vormen de equolproducerende bacteriën (bijv. *Adlercreutzia spp.*, *Eggerthella spp.*, *Slackia spp.*). Deze kunnen uit het isoflavon daïdzeïne (vooral uit soja) het niet-steroidale oestrogeen equol vormen. Equol kan zich aan de oestrogeenreceptoren ER α en ER β binden en bevordert de vorming van het sekshormoon-bindende-globuline (SHBG). Bovendien heeft het antioxidatieve, immuunstimulerende en ontstekingsremmende eigenschappen, helpt het bij de bescherming tegen osteoporose, hartziekten en perifere doorbloedingsstoornissen, versterkt het de cognitieve vaardigheden en vermindert equol het risico op mamma- resp. prostaatcarcinomen. [4].

Diverse bacterial communities on the gut surface
3D illustration



De effectiviteit van de isoflavonen die vaak bij overgangssymptomen therapeutisch worden aangewend is voor een groot deel afhankelijk van de omzetting van de equolproducerende bacteriën in de darm. Helaas heeft slechts 20 tot 30 procent van de Westerse bevolking equolproducerende bacteriën in de darm. In Aziatische landen, waar mensen van alle leeftijden veel soja eten, is dat 50 tot 60 procent. Om te bepalen of een behandeling met isoflavonen überhaupt zinvol is en de bacteriën de omzetting kunnen realiseren, kan een onderzoek op equolproducerende bacteriën snel uitkomst bieden.

Diversiteit blijft belangrijk

De diversiteit blijft een belangrijk onderwerp. Hoe groter de diversiteit, hoe groter de beschermende werking van het microbioom kan zijn en hoe groter ook de ondersteuning is voor de gezondheid en verzorging van het darmepitheel. Er zijn dan gewoon meerdere soorten beschikbaar, die kunnen bijdragen aan de vorming van een fysiologisch darmmilieu. In vergelijkende microbiomstudies tussen personen uit de Westerse wereld en dicht bij de natuur levende groepen (Burkina De diversiteit blijft een belangrijk onderwerp. Hoe groter de diversiteit, hoe groter de beschermende werking van het microbioom kan zijn en hoe groter ook de ondersteuning is voor de gezondheid en verzorging van het darmepitheel.

Belang van de korte keten vetzuren (SCFA) in de darm [8]

- Milieustabilisering (pH-waarde)
- Energieverzorging darmepitheel
- Bevordering mucinevorming
- Bevordering doorbloeding van de mucosa
- Ontstekingsremming
- Vermindering celproliferatie
- Bevordering apoptose
- Bevordering differentiëring Ca-cellen
- Genregulatie (inhibitie deacetylase)
- Versterking van de slijmvliesbarrière (vermindering claudine-2 expressie)
- Bevordering regulerende T-cellen (Treg)

De rol van de SCFA is in veel onderzoeksgroepen onderwerp van actuele studies.

Akkermansia muciniphila (Am)

Am is een strikt anaeroob groeiend, Gramnegatief staafje en de enige soort van het fyllum Verrucomicrobia. **Am** breekt mucine op het slijmvlies af. Deze afbraak stimuleert het slijmvlies om nieuw mucus te produceren.

Bij chronische maag- darmziekten en atopische aandoeningen spelen het darmslijmvlies en het daarop liggende mucus een beslissende rol. Door een verminderde slijmvorming als gevolg van een gebrek aan **Am** kunnen pathogenen, schadelijke stoffen of allergenen makkelijker in het slijmvlies binnendringen en plaatselijke ontstekingsreacties bevorderen..

Er zijn dan gewoon meerdere soorten beschikbaar, die kunnen bijdragen aan de vorming van een fysiologisch darmmilieu. In vergelijkende microbiomstudies tussen personen uit de Westerse wereld en dicht bij de natuur levende groepen (Burkina Faso en jagers en verzamelaars uit Peru) vertoonden de laatsten duidelijk een grotere diversiteit, een grotere vorming van korteketenvezuren (SCFA) samen met een verminderd optreden van (potentiële) pathogene kiemen in de darm [6, 7].

De negatieve effecten van eenzijdige voeding of veelvuldig gebruik van antibiotica zijn terug te zien in de diversiteit van bacteriën. Eenzijdige voeding of veelvoudig gebruik van antibiotica vermindert langdurig de diversiteit van het intestinale microbiom. Mensen met adipositas, diabetes type 1 of 2, ziekte van Alzheimer, chronische darmontstekingen, colorectale carcinomen en prikkelbaredarmsyndroom hebben vaak een verminderde diversiteit. Ook patiënten met myalgische encefalomyelitis en het chronisch vermoeidheidssyndroom hebben in vergelijking met gezonde controlepersonen een verminderde diversiteit. [9] Ook toonden twee onderzoeken met volwassenen van middelbare leeftijd en zeer oude mensen (95 tot 112 jaar) in Italië en China aan dat gezond ouder worden correleert met een grote diversiteit in het microbiom en samen bleek te hangen met een groter aandeel butyraatproducerende bacteriën en *Akkermansia muciniphila* (zie kader volgende pagina) [10, 11].

De enige conclusie die hieruit getrokken kan worden is, dat een grote diversiteit in de darm in stand gehouden en bevorderd moet worden. Daarom is een veelzijdig voedingspatroon met verschillende voedingsvezels aanbevolen. Het gebruik van antibiotica moet tot een minimum worden beperkt. Een onvermijdelijke antibiotische interventie moet gecombineerd worden met effectieve maatregelen om schade te beperken.

Selectie van prebiotica op basis van werking en effect									
Prebiotica	Butyraat-productie	Ontstekingsremming	Fp e/o Am	Bifidogeen effect	F/B - ratio	LI	FM	Flatulentie*	Diversiteit
RS	+	(+)	-	(+) ¹	+	ja	ja	40	+
PPb	+	+	+	+	+	ja	ja	60	+
scFOS/scGOS	+	+	+	++	(+)	nee	nee	100	+
FOS	+	+	+	+	(+)	ja	nee	100	+
Inuline	+	+	+	(+) ²	(+)	ja	nee	100	+
Acacia vezel	+	+	+	+	--	ja	ja	20	+
XOS / AXOS	+	+	-	+	?	ja	ja	50	+
Butyraat	+	+	-	-	+/-	ja	ja	10	- /+
FODMAP	-	-	--	--	--	ja	ja	--	--
Low Carb	-	-	+/- ³	+/- ³	-- ³	ja	ja	--	--

Verwijzingen:

* relatief optreden van flatulentie vergeleken met FOS/GOS (100%)

+ Bevorderende werking

- Geen aantoonbare of zeer geringe werking

+/- Geen effect

-- Vermindering

ja goed te verdragen

nee mogelijkwijs slecht te verdragen, langzaam opbouwend doseren (start: 1g/dag)

1) Afbraak van RS door *B. breve* en *B. adolescentis* (Aliment Pharmacol Ther 2015; 42:158-179)

2) Afhankelijk van het fenotype, onvolledige afbraak van inuline (Appl Environ Microbiol 2009; 75:454-461)

3) Bij een proteïne- en vetrijke vorm van Low Carb-dieeten worden afnemende kiemgetallen van *A. muciniphila* (Clin Nutr Experiment 2016; 6: 39-58), *F. prausnitzii*- en *Bifidobacteriën* gezien (Proc Nutr Soc 2015; 74: 23 - 36).

Low Carb-dieeten kunnen tussen 25 en 250 gram koolhydraten per dag bevatten.

RS Resistent zetmeel

PPb „Pro Präbioma“ (Combinatie uit meerdere prebiotische stoffen)

FOS/GOS Fructo-/Galacto-oligosaccharide: Short chain variaties (scFOS / scGOS) tonen duidelijk betere verdraagzaamheid

XOS/AXOS Xylo-/Arabinoxyloligosaccharide: Butyraatproductie voornamelijk via bifidogeen effect („Cross-feeding“)

FODMAP Fermenteerbare Oligo-, Di-, Monosaccharides und Polyolen“ (Polyolen: meervoudige alcoholen)

Fp/Am Vermenigvuldiging van *Faecalibacterium prausnitzii* / *Akkermansia muciniphila*

F/B-Ratio Firmicutes-Bacteroidetes-Ratio

LI Lactose-intolerantie

FM Fructose malabsorptie

Diversität Diversiteit bevorderende werking

Nadat de darmbeschermende eigenschappen van Am bekend werden, werd deze bacterie beschouwd als een positieve hoofdkiem voor een gezond slijmvlies en werd hij in veel onderzoeken als zodanig gebruikt. In 2016 moest deze inschatting echter bijgesteld worden. In een onderzoek kon worden aangetoond, dat een voedingspatroon met te weinig voedingsvezels tot gevolg heeft, dat de microbiota (en vooral Am) het mucus zeer sterk afbreekt. De mucusvorming van de gastheer kon dit niet in voldoende mate compenseren. De gevolgen waren verwoestend, zoals verwacht: een geërodeerde darmbarrière, leaky gut, ontstekingen en een verhoogd risico op endogene infecties.

Er kan dus geconcludeerd worden dat noch Am, noch enige andere kiem enkel als positief of negatief voor de darm kan worden bestempeld. Het gaat uiteindelijk om het totale samenspel van de bacteriën en de interactie met de gastheer, dus om de diversiteit en de metabolische eigenschappen en activiteiten van het microbiom. Om de toestand van een microbiom in te schatten is de analyse van een enkel kiem (Am of andere) dus niet zinvol.

Ondanks deze nieuwe inzichten wordt nog steeds veel onderzoek verricht om de correlaties tussen afzonderlijke soorten bacteriën van het microbiom en het optreden van ziekten aan het licht te brengen. Het is goed en belangrijk dat dat gedaan wordt, want met deze correlaties kunnen inzichten worden opgedaan over het ontstaan van ziekten. Toch geldt ook hier dat dit voor de medische praktijk slechts van beperkte waarde is. Wanneer de patiënt wordt medegedeeld, dat hij een verhoogd risico op een bepaalde ziekte heeft, zonder hem ook concrete middelen aan te reiken om dit risico effectief te beperken, leidt dit in het beste geval tot onzekerheid bij de patiënt en in het slechtste geval tot angst. Dergelijke uitspraken moeten dus met beleid worden gedaan. Patiënten die zulke 'risicokiemen', ongeacht van welke soort, in zich meedragen, moeten onder observatie blijven en komen in principe altijd in aanmerking voor een langdurige behandeling van hun darmmicrobiota.

Darmtherapie

Alles wat in de darm terechtkomt, heeft een directe invloed op het microbioom. Een verandering in de hoeveelheid voedingsvezels gedurende slechts tien dagen heeft al een snelle en duidelijke uitwerking op het microbioom. Zodra het oude voedingspatroon weer wordt opgepakt, keert het 'oude' microbioom terug.

Voedingsvezels zijn poly- of oligosacchariden, die uit verbindingen van glucose, fructose of andere suikers of suikerderivaten bestaan, die het menselijk lichaam niet kan afbreken, zoals een bepaald resistent zetmeel (RS3), fructo-oligosaccharide (FOS), galacto-oligosaccharide (GOS), xylo-oligosaccharide (XOS), arabinoxyloligosaccharide (AXOS), fructanen (inuline) en acaciavezels.

Van voedingsvezels is al langer bekend dat ze de microbiota en het darmslijmvlies gunstig beïnvloeden. De gunstige beïnvloeding van het darmslijmvlies gebeurt vooral door de vorming van korteketenvezuren (SCFA, zie o.a. het kader). De werking van voedingsvezels reikt echter veel verder dan alleen de darm. Zo weet men al langer dat voedingsvezels bij mensen met overgewicht tot een verlaging van het lichaamsgewicht en een vermindering van het risico op diabetes type 2 kunnen leiden. In 2014 wees een onderzoek uit, dat het toedienen van de voedingsvezel inuline een verminderde ghrelinevorming tot gevolg had, wat weer een positieve invloed had op de geconsumeerde hoeveelheid voedsel, het lichaamsgewicht en de vetmassa van de proefpersonen. In 2016 kon worden aangetoond dat de samenhang tussen een darmdysbiose en de ontwikkeling van antistoffen tegen eilandjes van Langerhans (het ontstaan van diabetes type 1) gunstig beïnvloed kon worden door het toedienen van butyraat. Er is een lange lijst van onderzoeken, waarbij bewezen wordt dat voedingsvezels een gunstige invloed hebben op de behandeling van het microbioom. Ze kunnen bij een darmdysbiose als voedingssupplementen worden ingezet. Een adequate en langdurige aanpassing van de voeding met levensmiddelen, die rijk zijn aan voedingsvezels, vergroot de kans op een succesvolle therapie.

Bij een behandeling van het microbioom mag de complexiteit ervan niet worden vergeten. De behandeling hoeft niet noodzakelijk op elke afzonderlijke bacterie gericht te zijn. Dit moet complexer worden gezien. Bij elke interventie betreffende voeding, voedingssupplementen of probiotica (zie onder) worden alle bacteriën van het microbioom beïnvloed. Ze werken als een complex netwerk met of tegen elkaar. Een voorbeeld: de voedingsvezel pectine wordt bijvoorbeeld door acetaatproducerende bacteriën (bijv. Bifidobacteriën, Bacteroides e.a.) gemetaboliseerd. Het belangrijkste product hiervan, azijnzuur, is voor het hele milieu

van belang. Azijnzuur verlaagt ten eerste de pH-waarde, stabiliseert het darmmilieu waardoor (potentieel) pathogene kiemen in aantal zullen afnemen. Tegelijkertijd is acetaat ook een voedingsbron voor bepaalde butyraatproducerende bacteriën, die het butyraat produceren, dat voor de darmepitheelcellen zo belangrijk is. Zonder deze 'omweg' via het acetaat zou dit butyraat niet kunnen ontstaan, en zo bevordert pectine indirect ook de butyraatproducerende bacteriën.

Als men speciale functionele groepen wil bevorderen, kan hiervoor de aanvullende toediening van probiotica gebruikt worden. Het gaat erom het juiste product te vinden voor de individuele patiënt. Niet elke bacterie, die in een product genoemd wordt, heeft hetzelfde effect. Er bestaan verschillende stammen van een bacteriesoort, waarvan de eigenschappen sterk uiteenlopen. Zo kan een bepaalde stam zeer nuttig en aantoonbaar behulpzaam zijn bij een dysbiose, terwijl een andere stam van dezelfde bacteriesoort niet van nut is. Het is aanbevelenswaardig om die producten te kiezen, die passen bij de leeftijd, het ziektebeeld en de microbiomverandering. Daarnaast moet aan die producten de voorkeur worden gegeven waarvan de werkzaamheid in onderzoeken is aangetoond. Deze informatie is bij de producent te verkrijgen. Indien naar een bepaald product geen onderzoek is gedaan, moet dit altijd de tweede keus zijn - ook wannor de samenstelling zinvol lijkt te zijn.

Literatuur:

- [1] Arumugam, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome Nature 473: 2640-2644, 2011
- [2] Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S, Rymenans L, Verspecht C, De Sutter L, Lima-Mendez G, D'hoë K, Jonckheere K, Homola D, Garcia R, Tigchelaar EF, Eeckhaut L, Fu J, Henckaerts L, Zhenakova A, Wijmenga C, Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. Science. 2016 Apr 29;352(6285):560-4. doi: 10.1126/science.aad3503. Epub 2016 Apr 28.
- [3] Stability of Gut Enterotypes in Korean Moneezygotic Twins and Their Association with Biomarkers and Diet. Mi Young Lim et al.: Scientific Reports 4, Article number: 7348, Published 12.2014
- [4] Uwe D. Rohr und Mitglieder des Konsensusteam's Wien Phytoestrogene in der Prävention Pharmazeutische Zeitung, 45, 2004
- [5] Kenneth D. R. Setchell and Carlo Clerici: Equol: History, Chemistry, and Formation The Journal of Nutrition, 40: 1355S-1362S, 2010
- [6] Simpson HL, Campbell BJ Review article: dietary fibre-microbiota interactions Alimentary Pharmacology & Therapeutics, pages 158-179, 24 MAY 2015
- [7] Obregon-Tito AJ, Tito RY, Metcalf J, Sankaranarayanan K, Clemente JC, Ursell LK, Zech Xu Z, Van Treuren W, Knight R, Gaffney PM, Spicer P, Lawson P, Marin-Reja L, Trujillo- Villarreal O, Foster M, Guija-Poma E, Troncoso-Corzo LO, Warinner C, Ozga AT, Lewis CM, Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. Nat Commun. 2015 Mar 25;6:6505. doi: 10.1038/ncomms7505
- [8] R. Wähler: Präbiotika und die Behandlung des metabolischen Syndroms, OM & Ernährung Nr. 152, 2015
- [9] Giloteaux L, Goodrich JK, Walters WA, Levine SM, Ley RE, Hanson MR Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Microbiom. 2016 Jun 23;4(1):30. doi: 10.1186/s40168-016-0171-4
- [10] Kong F, Hua Y, Zeng B, Ning R, Li Y, Zhao J. Gut microbiota signatures of longevity. Curr Biol. 2016 Sep 26;26(18):R832-3. doi: 10.1016/j.cub.2016.08.015
- [11] Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turroni S, Consolandi C, Quercia S, Scurti M, Monti D, Capri M, Brigidi P, Candela M. Gut Microbiota and Extreme Longevity Curr Biol. 2016 Jun 6;26(11):1480-5. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016. Epub 2016 May 12.
- [12] Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, Pudlo NA, Kitamoto S, Terrapon N, Muller A, Young VB, Henrissat B, Wilmes P, Stappenbeck TS, Núñez G, Martens EC: A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. Cell. 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043
- [13] Simpson HL, Campbell BJ Review article: dietary fibre-microbiota interactions Alimentary Pharmacology & Therapeutics, pages 158-179, 24 MAY 2015
- [14] Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, Anastasovska J, Ghourab S, Hankir M, Zhang S, Carling D, Swann JR, Gibson G, Viardot A, Morrison D, Louise Thomas E, Bell JD, „The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism“ Nat Commun. 2014 Apr 29;5:3611. doi: 10.1038/ncomms4611.
- [15] Endesfelder D, Engel M, Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Achenbach P, Hummel S, Winkler C, Atkinson M, Schatz D, Triplett E, Ziegler AG, zu Castell W Towards a functional hypothesis relating anti-islet cell autoimmunity to the dietary impact on microbial communities and butyrate production. Microbiom. 2016 Apr 26;4:17. doi: 10.1186/s40168-016-0163-4
- [16] De Vuyst L1, Moens F, Selak M, Rivière A, Leroy F Summer Meeting 2013: growth and physiology of bifidobacteria J Appl Microbiol. 2014 Mar;116(3):477-91. doi: 10.1111/jam.12415. Epub 2013 Dec 20.
- [17] Rivière A, Gagneen M, Weckx S, Roy D, De Vuyst L Mutual Cross-Feeding Interactions between Bifidobacterium longum subsp. longum NCC2705 and Eubacterium rectale ATCC 33656 Explain the Bifidogenic and Butyrogenic Effects of Arabineexylan Oligosaccharides. Appl Environ Microbiol. 2015 Nov;81(22):7767-81. doi: 10.1128/AEM.02089-15. Epub 2015 Aug 28.

Illustratieverantwoording:

© Anatomy Insider - stock.adobe.com

© Kateryna_Kon - stock.adobe.com

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de