

---

## *Haut-Mikrobiom und Kosmetik – eine Bestandsaufnahme*

---

J. Finke, L. Holsten, B. Kästle, A. Keck-Wilhelm, R. Simmering

### Inhalt

1. Einleitung.....	1
2. Das Hautmikrobiom.....	2
3. Probiotika.....	4
4. Postbiotika .....	6
5. Präbiotika.....	6
6. „Gute“ Mikroorganismen - gibt es die?.....	7
7. Regulatorische Aspekte .....	8
8. Kosmetische Wirkungen und Auslobungen mit Bezug auf das Hautmikrobiom .....	11
9. Beeinflussen Konservierungsmittel das Hautmikrobiom?.....	13
10. Schlussfolgerung und Zusammenfassung.....	14
11. Erläuterung zu Begriffen mit Bezug auf das Hautmikrobiom .....	15
12. Literatur .....	17

### 1. Einleitung

**Das Thema Mikrobiom hat in den vergangenen Jahren immer mehr Aufmerksamkeit erlangt, auch im Bereich der Kosmetik. Wurde es bis vor gut 5 Jahren noch hauptsächlich in der Ernährungsforschung bzw. Gastroenterologie diskutiert, so sind in den letzten Jahren auch immer mehr Untersuchungen zur mikrobiellen Besiedlung der Haut dazugekommen. Das Hautmikrobiom, das im normalen Sprachgebrauch auch die Kopfhaut und die Schleimhäute mit einbezieht, ist ein echter Trend in der Forschung geworden und viele Produkte im Markt nutzen diesen, um neue Claims zu generieren.**

**Dabei sind aber einige neue Begriffe oder Konzepte eingeführt oder aus anderen Industriebereichen übernommen worden, die dann auf die Kosmetik übertragen bzw. für sie angepasst wurden. Dadurch entstand Verwirrung, weil diese Konzepte oder Begriffe nicht immer einheitlich genutzt bzw. unterschiedlich verstanden werden.**

**Dieser Artikel betrachtet das Hautmikrobiom aus wissenschaftlicher Sicht und ist eine Hilfestellung zur Erläuterung der aktuell eingesetzten Begriffe oder**

**Konzepte. Er soll Klarheit und Denkanstöße geben, eine abschließende Bewertung findet hierbei allerdings nicht statt. Am Ende werden bestimmte Begrifflichkeiten, die bei dem Thema Haut-Mikrobiom immer wieder auftauchen, erklärt.**

## 2. Das Hautmikrobiom

Die menschliche Haut, als das größte Organ des Menschen, ist von einer Vielzahl von Mikroorganismen besiedelt, wie Bakterien, Archäen und Pilzen (Kong 2011, Probst *et al.* 2013). Damit sind alle drei Reiche der Organismen auf der Haut zu finden. Diese mikrobielle Gemeinschaft wird als die Hautmikrobiota bezeichnet. Im Gegensatz dazu spricht man im wissenschaftlichen Sinne von Hautmikrobiom, wenn neben den Zellen auch die DNA und funktionelle Moleküle (z.B. Enzyme) mit betrachtet werden. Da sich aber der Begriff Hautmikrobiom auch im wissenschaftlichen Sprachgebrauch durchgesetzt hat, wird dieser auch in diesem Artikel hauptsächlich genutzt. Eine genaue Erklärung zu den Begriffen ist im Kapitel [Begriffe](#) zu finden.

Während in der Vergangenheit vorwiegend klassisch-kulturelle mikrobiologische Techniken zur Charakterisierung des Hautmikrobioms genutzt wurden, haben sich molekularbiologische Analysetechniken in den letzten Jahren rasant entwickelt und Einzug in dieses Gebiet gehalten.

Sequenzanalysen von Genen, die für ribosomale Strukturen kodieren (16S rRNA-Gene für Bakterien bzw. 18s rRNA-Gene & ITS-Sequenzen für eukaryotische Mikroorganismen wie z.B. Pilze) erlauben nicht nur eine Bestimmung der Identität der Mikroorganismen, sondern eröffnen auch durch direkte Klonierung ohne Kultivierungsschritte den Zugang zu bisher verborgenen, schlecht oder gar nicht kultivierbaren Mikroorganismen. Methoden der Next Generation-Sequenzierung (NGS) stellen daher ein kaum verzichtbares Instrumentarium für die Untersuchung mikrobieller Konsortien dar.

Hauptvertreter der Hautmikrobiota sind Gram-positive Bakterien der Phyla *Firmicutes* und *Actinobacteria*. Von den ersten findet man auf der Haut vor allem Spezies der Gattungen *Staphylococcus*, *Anaerococcus*, *Fingoldia* und *Streptococcus*, während die *Actinobacteria* hauptsächlich mit Spezies der Gattungen *Cutibacterium* bzw. *Propionibacterium*, *Corynebacterium* und *Leifsonia* vertreten ist. Aber auch Gram-negative Bakterien, hier vor allem Arten der Gattungen *Pseudomonas* sind Vertreter des Hautmikrobioms. Bei den Pilzen sind es vor allem Spezies der Gattungen *Malassezia*, *Candida*, *Tilletia* und *Zymoseptoria*, die auf der Haut zu finden sind (Byrd *et al.* 2018).

Die Zusammensetzung des Hautmikrobioms ist sehr stark variabel. Dies trifft sowohl zu für inter-individuelle Unterschiede als auch für die unterschiedlichen Regionen der Haut. Feuchte, warme Regionen der Haut wie z.B. die der Achsel werden von anderen Spezies dominiert als Sebum-haltige Bereiche wie z. B. die Stirn und der obere Rückenbereich. Wiederum findet man in trockenen Regionen der Haut wie z.B. Unterarm andere Mikroorganismen. Aber nicht nur die Zusammensetzung ist an den o.g. Stellen stark unterschiedlich, auch die Anzahl der Mikroorganismen pro cm<sup>2</sup> ist hier sehr divers. Während man unter der Achsel in der Regel 10<sup>6</sup> bis zu 10<sup>7</sup> KBE/cm<sup>2</sup> isolieren kann, sind es in der Stirnregion oder auf der Kopfhaut nur ca. 10<sup>5</sup>

und auf dem Unterarm ca.  $10^2$ - $10^3$  pro  $\text{cm}^2$ . Diese Zahlen belegen, dass die Haut wohl nicht flächendeckend mit Mikroorganismen besiedelt ist. Allerdings ist davon auszugehen, dass der Einfluss des Hautmikrobioms schon auf der gesamten Haut nachweisbar ist. Für eine gesammelte Übersicht über die Zusammensetzung des Hautmikrobioms sei auf verschiedene Reviews hingewiesen (Byrd *et al.* 2018, Egert *et al.* 2017, Grice & Segre 2011). Es gilt noch zu erwähnen, dass man bis in die 2010er Jahre davon ausging, dass das mikrobielle Leben auf der Haut auf die Epidermis, Haarfollikel oder Schweißdrüsen beschränkt war. Es wurde mittlerweile auch beschrieben, dass einige Mikroorganismen auch in tieferen Schichten wie der Dermis und dem darunterliegenden Fettgewebe nachgewiesen werden können (Nakatsuji *et al.* 2013).

Wie oben erwähnt ist die Zusammensetzung des Hautmikrobioms nicht nur von der Hautregion abhängig, sondern unterscheidet sich auch von Mensch zu Mensch stark. So wurde gezeigt, dass häufig nur <5% der gefundenen Spezies auf allen untersuchten Probanden gefunden wurden. Allerdings waren dies auch meist die zahlenmäßig relevantesten (Gao *et al.* 2007, Grice *et al.* 2009).

Ist zwar die Diversität intra- und inter-individuell stark unterschiedlich, so scheint diese über die Zeit recht stabil zu sein. In den wenigen Untersuchungen, die dazu vorliegen, wurde meist gezeigt, dass sich die Zusammensetzung über die Zeit nur marginal ändert (Callewaert 2013, Oh *et al.* 2016). Dennoch weisen neuere Studien darauf hin, dass sich das Hautmikrobiom im Laufe des Lebens entwickelt. So haben Kinder ein anderes Mikrobiom als junge Erwachsene und diese wieder ein anderes als ältere Menschen (Luna 2020). Darüber hinaus wurden auch geschlechter-spezifische Unterschiede beschrieben (Fierer *et al.* 2008, Troccaz *et al.*, 2015). Es gibt auch einige Studien, die zeigen, dass das Mikrobiom bestimmter Körperpartien variabler ist als andere. Generell ist aber festzuhalten, dass das Hautmikrobiom nur wenig durch externe Umwelteinflüsse verändert wird (Dimitriu *et al.* 2019, Oh *et al.* 2016).

Die Haut-Mikrobiota bzw. das Hautmikrobiom werden wie oben erwähnt heute in der Regel mittels molekularbiologischer Techniken untersucht. Dabei wird zuerst von den zu untersuchenden Mikrobiota-Proben die DNA isoliert und diese amplifiziert. Dann folgen i.d.R. NGS-Methoden, bei denen sehr kurze DNA-Stücke sequenziert und diese dann mit Hilfe komplexer bioinformatischer Algorithmen so analysiert werden, dass ein Gesamtbild des Mikrobioms entsteht. Diese Art der Analyse hat den Vorteil, dass eine große Menge an Daten generiert werden kann und zudem auch Mikroorganismen identifiziert werden, die man im Labor (noch) nicht kultivieren kann. Zudem ist sie auch weniger arbeitsintensiv. Dennoch können auch bei solchen Analyseansätzen Fehler und Missinterpretationen geschehen. So wurde gezeigt, dass je nach Art der Probenentnahme oder je nach PCR-Technik zur Amplifikation der DNA große Unterschiede in der Zusammensetzung des Mikrobioms gefunden wurden (Kong *et al.* 2017). Daher ist es nicht verwunderlich, dass je nach Studie unterschiedliche Ergebnisse vorliegen. Somit ist es ratsam die bisherigen Studien kritisch zu beurteilen und ggf. auch einmal zu hinterfragen. Es wäre von Vorteil, ein international anerkanntes Protokoll zur Durchführung von Studien zur humanen Mikrobiota zu etablieren, damit Studienergebnisse vergleichbar werden.

Ein weiterer „Nachteil“ der NGS-Methoden ist die phylogenetische Eindringtiefe. Häufig können die Analysen nicht bis auf die Spezies-Ebene differenziert werden, sondern hören auf Gattungs- oder sogar Familien-Ebene auf. Die Spezies versucht man über OTUs (operational

taxonomic units) zu bestimmen. Obwohl die Analysen in den letzten Jahren deutlich verbessert wurden, ist eine eindeutige Spezieszuordnung oft noch nicht möglich. Das beschränkt teilweise die genaue Zuordnung bestimmter Spezies zu bestimmten Phänomenen auf der Haut. Hier bedarf es noch weiterer Arbeiten, um bei umfangreichen Mikrobiomuntersuchungen mikrobielle Effekte auf die Haut, die ja weitreichend beschrieben wurden, wiederzufinden. So sind eine Reihe von Mikrobiomuntersuchungen zu unreiner Haut, Schuppenbildung, Körpergeruch oder sensibler und atopischer Haut durchgeführt worden (Dreno *et al.* 2020, Edslev 2020, Friedrich *et al.* 2013, Tao *et al.* 2021). Meist ist es bisher aber nicht gelungen, die beschriebenen kosmetischen Phänomene einzelnen mikrobiellen Spezies zuzuordnen. Gegebenenfalls ist das aber auch gar nicht sinnvoll, weil wie in jedem Ökosystem verschiedene Spezies die gleiche Aufgabe übernehmen können und somit vielleicht viele unterschiedliche Spezies aufgrund ihrer physiologischen Eigenschaften das Hautbild beeinflussen.

Auf der anderen Seite wird dem Hautmikrobiom oft eine positive Wirkung zugesprochen. So soll es zum Säureschutzmantel beitragen, der die Haut vor Infektionen mit pathogenen Bakterien schützt, das Immunsystem stimulieren oder sogar das Wohlbefinden fördern kann. Sicherlich sind viele dieser Behauptungen zu unterstützen, wie z.B., dass viele Bakterienspezies, die auf der Haut zu finden sind, Säuren produzieren und dass das Immunsystem grundsätzlich auf alle Bakterien reagiert, sowie die Tatsache, dass sich Bakterien gegenseitig im Wachstum bzw. der Ausbreitung beeinflussen. Dennoch sind die o.g. positiven Wirkungen der kommensalen Mikrobiota bislang in keiner wissenschaftlichen Studie auf der Haut bewiesen worden. Auch hier wird die Analyse des Hautmikrobioms in Zukunft hoffentlich dazu beitragen, solche Thesen zu unterstützen.

Dabei wird es wichtig sein, auch zu erforschen, ob die positiven Effekte, die feststellbar sind, direkt durch die Bakterien hervorgerufen werden oder eine Reaktion der Haut auf Bakterienbesiedlung sind. Zudem muss geklärt werden, ob es ggf. nur bestimmte Stämme einer Spezies sind, die die entsprechenden Effekte hervorrufen. Erst weitere Erkenntnisse zu diesen Fragen werden dazu beitragen, prä- oder probiotische Konzepte wissenschaftlich zu belegen.

### 3. Probiotika

Der Begriff "Probiotika" wurde durch die Food and Agriculture Organization der Vereinten Nationen und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Bezug auf Nahrungsergänzungsmittel als "lebende Mikroorganismen, die, wenn sie in angemessenen Mengen verabreicht werden, dem Wirt einen gesundheitlichen Nutzen bringen" definiert (Hill *et al.* 2014). Diese Definition kann nicht so einfach auf Kosmetika übertragen werden. Hier umfasst der Begriff lebensfähige Mikroorganismen, die bei Auftragung auf die Haut einen kosmetischen Effekt haben oder das Hautmikrobiom beeinflussen (Abgleich mit oben). Die Effekte sind beispielsweise entzündungshemmende Wirkungen, Verbesserung der Barrierefunktion der Haut und die Hemmung von pathogenen Mikroorganismen (Huang & Tang 2015).

Bei der Herstellung und dem Inverkehrbringen von kosmetischen Mitteln mit lebenden oder lebensfähigen Mikroorganismen (z.B. Sporen) sind mehrere sicherheitsrelevante Aspekte zu berücksichtigen. Die eingearbeiteten Mikroorganismen dürfen sich im Produkt nicht vermehren, da dies zum Verderb des Produktes führen könnte. Zu beachten ist zudem, dass die Identität und Stabilität des mikrobiologischen Stammes während der Herstellung und in der Gebrauchsphase gewährleistet sind, so dass die Qualität der eingesetzten Mikroorganismen gleichbleibend ist – ein Aspekt, der auch für die Qualitätsaussagen essentiell ist (s.u.). Auch die Tatsache, ob lebende Mikroorganismen grundsätzlich als kosmetischer Rohstoff zugelassen sind, ist noch nicht abschließend geklärt, wird aber auf europäischer und internationaler Ebene diskutiert.

Zudem muss sichergestellt werden, dass die GMP Anforderungen eingehalten werden und es zu keinen unkontrollierten Kontaminationen in den Anlagen kommt. Vor allem sind Kreuzkontaminationen von Probiotika in andere Produkte zu vermeiden. Weiterhin gilt es auch, die Verordnung zum Schutz der Mitarbeiter vor biologischen Stoffen zu beachten (DIRECTIVE 2000/54/EC on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work).

Neben der Sicherstellung der mikrobiologischen Spezifikation muss bei der Sicherheitsbewertung berücksichtigt werden, dass die Applikation von lebenden Mikroorganismen bei offenen Wunden oder ekzematöser Haut ein besonderes Risiko darstellen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Mikroorganismen in den Blutkreislauf gelangen können. Dabei gilt es auch zu bedenken, dass es sich derzeit bei kosmetischen Probiotika häufig um Mikroorganismen handelt, die nicht natürlich auf der Haut vorkommen, sondern um solche, die positive Auswirkungen auf die Mikroflora des Darms haben.

Ein weiterer wesentlicher Punkt ist die Sicherstellung der mikrobiologisch stabilen Produkte auch bei Zugabe von lebenden Mikroorganismen zum Produkt. Es muss geklärt sein, wie sich die Konservierung der Produkte auf die Probiotika auswirkt und ob es eine Veränderung der Stabilität über die Zeit gibt.

Neben lebensfähigen Mikroorganismen werden in kosmetischen Mitteln häufig auch tote Mikroorganismen oder deren Bestandteile bzw. Lysate als Probiotika bezeichnet, denen ebenso ein kosmetischer Effekt bzw. die Beeinflussung des Hautmikrobioms zugeordnet wird (Danish Environmental Protection Agency 2018). Eine Unterscheidung zwischen lebenden und toten Mikroorganismen sollte getroffen werden, da der Begriff "Probiotika" bei Verbrauchern bekannt ist und hiermit lebende Mikroorganismen assoziiert werden. Nicht lebensfähige Mikroorganismen und Lysate sollten unter der Bezeichnung "Paraprobiotika" zusammengefasst werden (Taverniti & Guglielmetti 2011).



#### 4. Postbiotika

Postbiotika ist ein recht neuer Begriff und beschreibt eine Reihe von Substanzen, die zum einen mikrobiellen Ursprungs sind, aber auch einen kosmetischen Effekt auf der Haut haben, wenn sie appliziert werden. Im europäischen Sprachgebrauch wird normalerweise nicht zwischen Postbiotika und Paraprobiotika unterschieden. Es geht hierbei um nicht-lebende Bestandteile von inaktivierten Mikroorganismen oder solche Produkte, die durch lebende Mikroorganismen produziert werden.

Im ursprünglichen Sinn handelt es sich dabei um Produkte von sog. probiotischen Bakterien, also Mikroorganismen, denen schon eine positive Wirkung zugeschrieben wird bzw. wurde. Eine klassische postbiotische Verbindung ist Milchsäure. Diese wird durch z.B. *Lactobacillus* Arten erzeugt und ist dafür bekannt, dass sie anti-mikrobiell wirken kann, aber auch den pH-Wert der Haut beeinflusst, Peeling-Effekte aufweist und anti-aging Wirkung zeigt (Tang & Yang 2018). Aber auch Bestandteile einer Bakterienzelle, die zu einer erhöhten Immunantwort der Hautzellen führen können, mikrobielle Peptide, die das Wachstum anderer Mikroorganismen verhindern, oder weitere Komponenten der Mikroorganismen können als postbiotische Wirkstoffe eingesetzt werden.

Natürlich kann man die Frage stellen, was solch einen Wirkstoff von einem chemisch gleichen Wirkstoff aus einem nicht probiotischen Organismus unterscheidet. Die gleichen Wirksamkeiten sind in der Regel auch für synthetisch hergestellte Rohstoffe beschrieben, wie bei der oben genannten Milchsäure.

Es ist sinnvoll nicht jeden Rohstoff mikrobiellen Ursprungs als postbiotisch zu bezeichnen, da sonst auch Substanzen wie zum Beispiel Zitronensäure dazu gehören würden, die biotechnologisch aus Schimmelpilzen hergestellt wird. Dennoch bezeichnet der Begriff Postbiotikum eher die Herkunft des Rohstoffs und nicht einen Effekt. Daher kann ein Postbiotikum durchaus auch präbiotisch wirken.

#### 5. Präbiotika

Präbiotika werden aktuell von der ISAPP (International Association for Probiotics and Prebiotics) definiert als „Substrat, das gezielt durch Wirts-Mikroorganismen verstoffwechselt wird, um einen Gesundheitsvorteil zu gewährleisten“. Diese neue Definition schließt auch Nicht-Kohlenhydrate, die Anwendung an anderen Körperstellen als im Gastrointestinaltrakt und andere Produktkategorien als Lebensmittel mit ein (Gibson *et al.* 2017).

Dennoch beziehen sich die bekanntesten und am intensivsten untersuchten Präbiotika auf die Modulation der Darmflora. Zu ihnen gehören Fructane wie Inulin, Oligofruktose und synthetische Oligofruktosaccharide (FOS), sowie Galactooligosaccharide (GOS), Glucomannan Hydrolysate (GMH), Xylooligosaccharide, Lactulose und Pyrodestrine. Sie werden oft aus natürlichen Quellen wie Chicoree-Wurzeln, Artischocken, Dahlienwurzeln, Agave, Allium-Gewächsen (Zwiebel, Knoblauch) oder Flaxsamen gewonnen (Bustamante *et al.* 2019).

Der Ursprungsgedanke dahinter ist die Stabilität der in Präbiotika vorhandenen glykosidischen Bindungen zu nutzen, die aufgrund ihrer stereochemischen Konfiguration resistent gegenüber

Hydrolasen sind und somit unbeschadet die Magensäure und Verdauungsenzyme überstehen können. Im oberen Verdauungstrakt werden sie infolgedessen nicht abgebaut und können den Darm erreichen, wo sie von Mikroorganismen verwertet werden (Anadon *et al.* 2010).

Interessanterweise bestehen Wechselwirkungen zwischen Darm-Präbiotika und Effekten auf der Haut. So konnte z.B. die positive Wirkung durch die orale Einnahme von GOS/FOS auf Allergie-Anfälligkeit und Atopische Dermatitis bei Säuglingen gezeigt werden (Moro *et al.* 2006). Angesprochen sei hier noch der synbiotische Ansatz einer Kombination von Prä- und Probiotika. Dieses Konzept findet bisher hauptsächlich in Bezug auf die Darm-Mikrobiota Anwendung. Häufig werden dabei Probiotika der Gattungen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* und *Enterococcus* in Kombination mit den Präbiotika FOS, GOS oder GMH verwendet. Dabei besteht eine Korrelation zwischen der Einnahme oraler Präbiotika und positiven Manifestationen auf das Hautmikrobiom. Die Symptomatik bei Hautkrankheiten wie Akne und atopische Dermatitis lässt sich durch Einnahme von Prä-/Probiotika verbessern (Bateni *et al.* 2013, Wu *et al.* 2012).

Welchen Effekt Präbiotika bei direkter topischer Anwendung haben ist kaum beforscht (Lee *et al.* 2019). Der Ansatz besteht darin, eine gestörte Hautmikrobiom wieder ins Gleichgewicht zu bringen, indem pathogene Spezies gehemmt und förderliche Kommensalen, die Teil der residenten Mikrobiota sind, gefördert werden.

Ein Problem beim präbiotischen Ansatz in der Kosmetik ist die Frage nach den spezifischen Nährstoffanforderungen der Bakterien. Hautbakterien ernähren sich unter anderem von Bestandteilen abgestorbener Keratinozyten, Schweißbestandteilen, Lipiden aus dem Sebum und/oder den metabolischen Abbauprodukten anderer Bakterien (Chen *et al.* 2018, Feingold 2009). Die Haut gilt als nährstoffarme Umgebung für Mikroorganismen. So haben zusätzliche Nährstoffe nicht notwendigerweise einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Hautmikrobioms, auch wenn dieses an die Haut als Lebensraum adaptiert ist. Extern applizierte Nährstoffe mögen das Wachstum mancher Bakterienspezies *in vitro* zwar beeinflussen, welche Auswirkung dies aber in der *in vivo* Situation auf der Haut hat, ist häufig noch nicht geklärt, auch wenn immer mehr wissenschaftliche Publikationen hier Erklärungsansätze liefern (z.B. Hong *et al.* 2020). Die Definition des Begriffes Präbiotik beinhaltet den Vorteil für den Wirt, welcher im Falle von Kosmetik unmittelbar auf der Haut gezeigt werden sollte.

Grundsätzliche Selektionskriterien für ein funktionales topisches Präbiotikum könnten daher sein:

- Verstoffwechslung durch residente kommensale Haut-Mikroorganismen
- Selektive Stimulation des Wachstums dieser Mikroorganismen auf der Haut
- Förderlicher Effekt auf Hautbild und/oder Hautgesundheit

## **6. „Gute“ Mikroorganismen - gibt es die?**

Bei dem Thema Hautmikrobiom werden auch immer wieder „gute“ und „schlechte“ Mikroorganismen ins Feld getragen. Die Frage ist, wann Bakterien als schlecht und wann als gut bezeichnet werden können. Es gibt sicherlich mikrobiell bedingte Effekte auf der Haut, die

man als „schlecht“ bezeichnen kann. Beispiele wären hier Akne, Schuppen, Körpergeruch etc. Unabhängig von der Tatsache, dass diese Effekte sicherlich mit Mikroorganismen in Beziehung stehen, ist aber nicht klar, ob die Mikroorganismen wirklich der Auslöser sind. *Cutibacterium acnes*, das erwiesenermaßen an der Entstehung von Akne beteiligt ist, wäre somit ein schlechter Mikroorganismus. Es gibt Arbeiten, die zeigen, dass nur bestimmte Stämme von *C. acnes* eine Relevanz bei Patienten mit Akne haben (Fitz-Gibbon 2013). Andere Arbeiten zeigen, dass *C. acnes* auf der Kopfhaut ein kommensales Bakterium ist und dort keine „schlechten“ Eigenschaften zeigt (Saxena *et al.* 2018). Daher ist *C. acnes* nicht immer „schlecht“.

*Staphylococcus epidermidis* wird in der Regel als „gutes“ Bakterium bezeichnet. Unterstützung bekam diese Zuordnung durch Arbeiten, die zeigten, dass diese Spezies antimikrobielle Peptide produziert, die andere pathogene Bakterien (*S. aureus*) abtöten und somit bei Patienten mit atopischer Dermatitis helfen können (Nakatsuji *et al.* 2017). Interessanterweise brachte die gleiche Arbeitsgruppe eine weitere Publikation bei, in der beschrieben wird, dass eine Protease, die durch *S. epidermidis* ausgeschieden wird, das Krankheitsbild bei atopischer Dermatitis verschlechtern kann (Cau *et al.* 2021). Insofern hat hier ein Mikroorganismus sowohl eine „gute“ als auch eine „schlechte“ Seite. Daher ist *S. epidermidis* nicht immer „gut“.

Wie bei vielen Organismen und in Ökosystemen - und die Haut-Mikrobiota stellt eines dar - ist das nicht unüblich. Letztendlich entscheiden immer die physiologischen Bedingungen, die durch das Umfeld vorgegeben werden, wie ein Organismus reagiert. Das können bei der Haut externe Umweltfaktoren, das Immunsystem aber auch die genetische Ausstattung des Menschen sein. Daher werden viele, wenn nicht alle Hautbakterien, in bestimmten Situationen schlecht und in andern gut und in vielen auch einfach „neutral“ sein. Es zeigt sich also, dass es nicht die Phylogenie des Mikroorganismus ist, die es „schlecht“ oder „gut“ macht, sondern es ist die Funktion und die Aktivität, die der Mikroorganismus in dem jeweiligen Falle ausübt.

## 7. Regulatorische Aspekte

### a) Einordnung entsprechend Art. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel (Begriffsbestimmungen)

Die Einstufung eines Produktes als kosmetisches Mittel richtet sich nach der Begriffsbestimmung des Art. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009. Nur wenn die dort genannten Kriterien erfüllt sind, kann ein Produkt als kosmetisches Mittel betrachtet werden.

Art. 2 der EU-Kosmetikverordnung definiert kosmetische Mittel als Stoffe oder Gemische. Lebende Mikroorganismen fallen nicht unter diese Begriffsbestimmung. Es ist deshalb zu klären, ob sie den Stoffen oder Gemischen gleichgesetzt werden können. Nur in diesem Fall können Probiotika unter die Begriffsbestimmung des Art. 2 fallen. Eine abschließende rechtliche Einstufung ist bislang nicht erfolgt.

Weiterhin werden kosmetische Mittel nach Art. 2 gemäß ihrer Zweckbestimmung definiert. Es muss deshalb im Einzelfall geklärt werden, ob Probiotika die Zweckbestimmung erfüllen, die Haut zu schützen, bzw. sie in gutem Zustand zu halten. Dazu muss aufgrund der unterschiedlichen Möglichkeiten, das Mikrobiom zu beeinflussen, im Einzelfall geklärt werden,



inwieweit es sich bei einer Beeinflussung des Hautmikrobioms um die o.g. Zweckbestimmung handelt.

b) Anforderungen nach Art. 8 der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel (Gute Herstellungspraxis)

Es muss gewährleistet werden, dass die gute Herstellungspraxis in Bezug auf die Abwesenheit pathogener oder unerwünschter Mikroorganismen, der Haltbarkeit bzw. Stabilität usw. eingehalten wird. Hierzu kann es erforderlich sein, dass jede Charge auf ihren mikrobiellen Status zu untersuchen ist.

In der 11. Revision der SCCS Notes of Guidance werden qualitative und quantitative Grenzwerte genannt, die auf der DIN EN ISO 17516:2014 basieren. Diese Grenzwerte beziehen sich auf mikrobiologische Kontaminationen, d. h. dem unerwünschten Vorhandensein von Mikroorganismen. Bei probiotischen kosmetischen Formulierungen, denen absichtlich lebende oder lebensfähige Mikroorganismen zugesetzt wurden, sind die genannte Vorgaben nicht direkt anwendbar. Hier sind jedoch genaue Kenntnisse über den mikrobiologischen Status incl. der Stabilität der Mikroorganismen im fertigen kosmetischen Mittel unerlässlich. Mikrobiologische Qualitätsaussagen dürfen nicht durch probiotische Mikroorganismen beeinträchtigt werden. Im Produkt muss eine Unterscheidung zwischen unerwünschten mikrobiellen Belastungen und den probiotischen Mikroorganismen möglich sein. Insbesondere muss hier auch die Abwesenheit bestimmter Mikroorganismen sichergestellt werden. Hier sind vorhandene ISO-Normen anzuwenden.

Im Rahmen der nach Artikel 11 der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 geforderten Produktinformationsdatei müssen Aussagen vorliegen, die sowohl die Sicherheit des kosmetischen Mittels belegen als auch die beabsichtigten positiven Effekte durch die Probiotika darlegen.

c) Sicherheitsbewertung Art. 10 der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel in Verbindung mit Anhang I

Die im Rahmen des mikrobiologischen Qualitätsmanagements aufgeführten Anforderungen müssen in der Sicherheitsbewertung dokumentiert und bewertet werden.

Bei kosmetischen Mitteln mit lebenden Mikroorganismen handelt es sich um eine neue Produktgruppe und somit um eine Herausforderung an den Sicherheitsbewerter, der in diesem Fall neben toxikologischen Kenntnissen auch vertiefte mikrobiologische Kenntnisse aufweisen muss. Beispielhaft können hier Kenntnisse zur Toxifizierung von Chemikalien durch Mikroorganismen auf der Haut genannt werden. So kann es erforderlich sein, dass bei der Bewertung der Sicherheit die Tatsache zu berücksichtigen ist, dass Mikroorganismen auf der Haut aufgrund ihrer Stoffwechselvielfalt zur Toxifizierung von Fremdstoffen führen könnten.

Wie in Artikel 10 aufgeführt ist es erforderlich, ein angemessenes Beweiskraftkonzept anzuwenden, um den Nachweis der Konformität mit Artikel 3 (Sicherheit) zu erbringen.

d) Claims

Bei der Verwendung von Claims in Bezug auf das Mikrobiom ist wie bei allen Kosmetika auf die Einhaltung der gemeinsamen Kriterien nach Anhang I der Verordnung (EU) Nr. 655/2013 zu achten. Die Auslobungen müssen so formuliert werden, dass die Verbraucher und

Verbraucherinnen in der Lage sind die Aussagen zu erfassen und eine fundierte Kaufentscheidung treffen können. Auslobungen zu Wirkungen auf das Mikrobiom der Haut müssen bezogen auf die angesprochenen Verbraucherkreise für das entsprechende kosmetische Mittel belegt werden können. Hier müssen z.B. folgende Unterlagen vorliegen: Beschreibung der Testmethoden, Zielsetzung der Testungen, Eignung der Testung, Ergebnisse und Bewertung dieser, wie werden die Ergebnisse auf das Produkt übertragen (s.u.).

Die Auswahl geeigneter Untersuchungen und Bewertungen zu den verwendeten Claims ist noch ein neues Thema mit vielen Unklarheiten (s. weiteres dazu unter [„Kosmetische Claims mit Bezug auf das Hautmikrobiom“](#)). Sowohl bei der Wirkung der Inhaltsstoffe als auch bei der Bewerbung auf dem Produkt und im Internet ist insbesondere auf die Abgrenzung zu Arzneimitteln und Medizinprodukten zu achten.

## 8. Kosmetische Wirkungen und Auslobungen mit Bezug auf das Hautmikrobiom

Bei einer Momentaufnahme des Marktes und einer Analyse der verwendeten Auslobungen mit Mikrobiom-Bezug im Bereich Kosmetika lässt sich kein Konsens herausarbeiten. Die Begriffe Prä- und Probiotik selbst sind teilweise aus dem Darm-Mikrobiom Kontext abgeleitet oder beziehen sich in ihrer Wirksamkeit darauf. Die Auslobungen „Biom-freundlich“, „Mikrobiom-freundlich“, und „Mikrobiom-schonend“ kommen aufgrund verschiedener Bewertungskriterien und Testmethodik bzw. Studiendesign mit drastischen Unterschieden zustande. Die Palette reicht von einfachen *in vitro* Tests bis hin zu umfangreichen klinischen Studien mit Erhebung medizinischer Rahmendaten, wichtiger Hautparameter und Mikrobiom-Analysen.

Tabelle 1 zeigt eine (unvollständige / beispielhafte) Bestandsaufnahme der aktuell verwendeten Auslobungen bei Inhaltsstoffen und Produkten im Hinblick auf das Mikrobiom. Die erste Spalte bezieht sich auf Begrifflichkeiten, die entweder auf den Packmitteln selbst oder aber im Rahmen der Präsentation auf Homepages/Shops etc. verwendet werden.

Augenscheinlich fehlt somit die Basis für eine Vergleichbarkeit von Claims mit Mikrobiom-Bezug. Teilweise wird lediglich eine Korrelation zwischen der Verwendung eines Produktes oder einer Substanz und eines Effekts auf der Haut festgestellt, die aber nicht mit Kausalität gleichzusetzen ist - eine wichtige Voraussetzung für eine aussagekräftige Auslobung. Oft bleiben Marketing-Aussagen auch beabsichtigt vage, nutzen die Fantasie und den geringeren Wissenshintergrund des Verbrauchers und mischen andere Begleitthemen wie „natural“ oder „holistisch“ bei, um eine positive Gesamtassoziation zu schaffen. Die Gefahr einer Verwechslung bzw. Verwischung, wann immer Mikrobiom-assoziierte Schlagwörter fallen, wird dadurch erhöht, dass es vor allem aus der Verbraucherperspektive heraus nahezu unmöglich ist zu beurteilen, wann von darmbezogener Präbiotik, Synbiotik oder kosmetischer Präbiotik gesprochen wird.

Aus naturwissenschaftlicher Sicht fragwürdig ist die Reduktion auf *in-vitro* Tests mit Leitkeimen, d.h. Produkt- bzw. Wirkstoff-Kontakt mit einzelnen Mikroorganismen auf Nährböden. Daraus abgeleitete Aussagen, das Mikrobiom zu beeinflussen, obwohl selbiges *in vivo* überhaupt nicht betrachtet wurde, führt zu gewagten Ansprüchen, die evtl. nicht haltbar sind, zumindest jedoch den Sachverhalt nur unvollständig und gegebenenfalls selektiv abbilden. Im Darm findet die Modifikation der Mikrobiota durch Präbiotika oft auf Stamm-Ebene statt und ist schwer vorauszusagen (Chung *et al.* 2016, Markowiak & Śliżewska 2017). Für die Haut bedeutet dies beispielsweise, ein *in vitro* Test mit Laborstämmen von *S. epidermidis* oder *S. aureus* (z.B. bezogen über ATCC oder DSMZ) wird weniger aussagekräftig sein als ein *in vivo* Test, bei dem ein Spektrum von real vorkommenden Staphylokokken direkt von der Haut der Studienteilnehmer gewonnen wurde. Es muss durch das Versuchsdesign stets sichergestellt werden, dass die ausgelobten Wirkungen pro-, prä- oder postbiotischer Produkte auf das Hautmikrobiom auch *in vivo* erzielt werden.

Für die Produktkategorie Körperpflege- und Hygiene / Kosmetik sollte der Wirknachweis für Mikrobiom-bezogene Claims demnach auch vorzugsweise anhand der gedachten topischen Anwendung (Untersuchungen des Haut-Mikrobioms) erbracht und nicht aus der Lebensmittelbranche abgeleitet werden. Dazu gehören ein schlüssiger Ursache-Wirkungs-Nachweis, eine quantifizierbare Verbesserung des Hautzustandes und eine klare Einordnung

der Ergebnisse in den Gesamtkontext. Eine Überschneidung mit intentionell für die gastrointestinale Anwendung entwickelte Prä- oder Probiotik würde auch dem Verkehrsverständnis widersprechen, nach dem Lebensmittelbestandteile nicht ohne weiteres als kosmetische Mittel angeboten, aufgemacht oder beworben werden dürfen. Die Werbeaussagen sollten dem Endverbraucher ermöglichen, fundierte Entscheidungen zu treffen und Mittel auszuwählen, die am besten ihren Bedürfnissen und Erwartungen entsprechen (Verordnung (EU) 655/2013).

Des Weiteren gesehen gilt es grundsätzlich, sich von Arzneimittel- oder Medizinprodukt-Claims abzugrenzen. Kosmetische Mittel sind "Stoffe oder Gemische, die dazu bestimmt sind, äußerlich mit den Teilen des menschlichen Körpers (Haut, Behaarungssystem, Nägel, Lippen und äußere intime Regionen) oder mit den Zähnen und den Schleimhäuten der Mundhöhle in Berührung zu kommen, und zwar zu dem ausschließlichen oder überwiegenden Zweck, diese zu reinigen, zu parfümieren, ihr Aussehen zu verändern, sie zu schützen, sie in gutem Zustand zu halten oder den Körpergeruch zu beeinflussen." Arznei- oder Medizinprodukte dagegen "beeinflussen Struktur und Funktion des Körpers". Im Hinblick auf das Mikrobiom ist diese Grenze nicht immer eindeutig. Exakte Formulierung der Ansprüche, basierend auf soliden wissenschaftlichen Daten ist daher unabdingbar, um das Thema Mikrobiom mit seriösen Auslobungen zu versehen und keine Scheinsachlagen oder überbetonte Details in den Vordergrund zu rücken, welche nicht vorhandene Produktleistungen andeuten (Pippins 2019, Schultz 2019, VERORDNUNG (EG) Nr. 1223/2009).

Unten sind beispielhaft einige Auslobungen im Bereich von Mikrobiom, Präbiotik, Probiotik, Postbiotik und Kosmetika aufgeführt. Diese Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern soll vielmehr die Vielfalt der Auslobungen verdeutlichen. Beigefügt sind auch kleinere Erläuterungen zu den Daten, auf denen die jeweilige Auslobung basiert.

### **Beispiele für Auslobungen und Studien im Bereich „Mikrobiom, Präbiotik, Probiotik, Postbiotik“ – eine aktuelle Bestandsaufnahme**

- "microbiome-friendly". Gibt es als Siegel für Produkte. Die Produkte werden dabei *in vitro* anhand einer kleineren Gruppe von Leitkeimen zum Effekt auf das Hautmikrobiom untersucht.
- "biome-friendly" / "live probiotic" / "formulated with *peacekeeper* bacteria for healthier looking skin". Der Einsatz von probiotischen Bakterien, in diesem Fall ein besonderer Stamm von *Nitrosomonas eutropha* ist die Basis für diese Auslobung
- "increases your skin´s natural diversity". Hierbei wird die Auswahl an besonders schonenden, natürlichen Inhaltsstoffen ausgelobt, a um Diversität des Mikrobioms zu schonen (Wallen-Russel, 2019)
- "stimulate your skin balance". Der Einsatz eines *Lactobacillus* Extract Filtrates (Postbiotikum) soll zur Förderung des Wachstums von *Staphylococcus epidermidis* beitragen und das Wachstum von *S. aureus* reduzieren. Effekte wurde *in vitro* & *in vivo* gezeigt

- "restoring skin´s instinctive defenses" / "microbiota pathway regulation". Ein *Lactobacillus plantarum* HEAL19 Ferment (Postbiotikum) zeigt *in vitro* anti-inflammatorische Effekte durch IL-8 Regulation. Eine *in vivo* Studie belegt zudem positive Effekte auf Hautbarriere und Hautfeuchtigkeit
- "rebalancing skin ecosystem". Die Effekte einer Kombination eines Hefehydrolysates & eines fermentierten *Lactobacillus* Stamms (Postbiotikum) auf *S. epidermidis* & *S. aureus* werden als Basis für diese Auslobung genommen.
- "regulates the microbiome". Inulin & ein Joghurtextrakt (Präbiotikum) verändern das Verhältnis von bestimmten Hautbakterien zueinander, z.B. *S. epidermidis* zu *S. aureus*.
- "prebiotic hygiene". Ein Fructooligo-saccharid (Präbiotikum) vermindert *in-vitro* das Wachstum von *S. aureus*
- "die Hautflora stimuliert, stabilisiert und regeneriert" / "starke, gesunde Hautflora". Der Einsatz eines *Lactobacillus* Extraktes (Postbiotikum) soll das Verhältnis von *S. aureus* zu *S. epidermidis* beeinflussen
- "prebiotic and probiotic skin care". Diese Auslobung basiert auf der Verwendung von Alpha-Glucan Oligosaccharid & Inulin (Präbiotikum), sowie von einem *Lactobacillus* Extract Filtrat (Postbiotikum)
- "active, sugar-derived prebiotic helps to maintain a healthy balance in the skin´s microflora" / "deeply cleanses without disturbing the skin´s delicate microbiome". Als Basis für diese Auslobung dient der Einsatz von Alpha-Glucan Oligosaccharid & Galactoarabinan (Präbiotikum)

## 9. Beeinflussen Konservierungsmittel das Hautmikrobiom?

Konservierungsmittel haben in erster Linie die Aufgabe, das Produkt vor mikrobiellen Kontaminationen zu schützen und zu einem sicheren, mikrobiell stabilen Produkt beizutragen. Daher sind Konservierungsmittel per se antimikrobiell und haben i.d.R ein breites Wirkungsspektrum, dass allerdings häufig einen unterschiedlichen Wirkungsumfang bei verschiedenen Mikroorganismen-Gruppen aufweist. Bedingt ist dies durch Unterschiede im zellulären Aufbau und Stoffwechsel der einzelnen Gruppen, wodurch die Wirkstoffe unterschiedlich wirksam werden können, obwohl sie nicht als „selektiv wirksam“ zu charakterisieren sind. Folglich ist es prinzipiell denkbar, dass Konservierungsmittel auch auf der Haut Mikroorganismen abtöten könnten. Das Hautmikrobiom wird weitestgehend als stabil angesehen (Oh *et al.* 2016) und abgetötete Mikroorganismen können selbst nach einer Desinfektion schnell wieder nachwachsen (Zapka 2017). Zudem kann die Haut wieder durch Mikroorganismen, die in tieferen Hautschichten resident sind, besiedelt werden (Zeeuwen 2012). Diese Zusammenhänge deuten darauf hin, dass eine generelle Reduktion der



Mikroorganismen durch Konservierungsmittel und ggf. auch die Veränderung der Zusammensetzung des Hautmikrobioms ausgeglichen werden kann.

Dennoch fehlen weitere wissenschaftlich fundierte Untersuchungen zu der Auswirkung von kosmetischen Konservierungsmitteln auf das Mikrobiom der Haut, insbesondere der Einfluss dieser auf die Zusammensetzung der Mikrobiota ist kaum untersucht. *In vitro*-Studien, die sich nur auf die Wirksamkeit von Konservierungsmitteln auf Mikroorganismen, die von der Haut isoliert wurden, beziehen, (Wang *et al.* 2019) sind nicht geeignet, um eine Aussage zu treffen, ob und wie diese Stoffe das Mikrobiom beeinflussen. Studien, die den Einfluss von Kosmetika auf das Mikrobiom untersuchen, sind nur sehr bedingt geeignet, um Aussagen über die Auswirkung der Konservierungsmittel zu treffen, können jedoch Hinweise geben. Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass eine Änderung bei der Verwendung von Kosmetikprodukten nur zum Teil Änderungen im Mikrobiom zur Folge hatte. Änderungen im Mikrobiom wurden dabei nur bei der Anwendung von einem antibakteriellen Produkt wie z.B., Antitranspirant und einem Fußpuder gefunden, nicht aber bei der Anwendung von konservierten Cremes (Bouslimani *et al.* 2019). Diese Ergebnisse deuten auch darauf hin, dass die eingesetzten Konservierungsmittel keinen wesentlichen Einfluss auf das Hautmikrobiom haben. Allerdings ist bei solchen Studien zu fordern ein konserviertes gegen ein nicht konserviertes Produkt oder zumindest gegen ein anderweitig konserviertes Produkt zu testen, um den Effekt der Konservierungsmittel auf das Hautmikrobiom zu bewerten.

## 10. Schlussfolgerung und Zusammenfassung

Die Diskussion in diesem Dokument als auch die rasante Entwicklung der Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen zu dem Thema Haut-Mikrobiom in den letzten Jahren zeigt, dass auf der einen Seite das Thema von hohem wissenschaftlichem Interesse ist, aber auch viele Punkte noch nicht abschließend geklärt bzw. noch viele Fragen unbeantwortet sind. Der Artikel gibt einen Überblick über das zurzeit veröffentlichte Wissen und stellt einige Begriffe in den Kontext sowohl der wissenschaftlichen als auch der regulatorischen Sicht. Auch das ICCR (International Cooperation of Cosmetic Regulators) beschäftigt sich mit dem Thema und es wird in Zukunft noch weitere Überlegungen zu dem Thema Hautmikrobiom und Kosmetika geben. Auch die DGK „Fachgruppe Mikrobiologie und Betriebshygiene“ wird das Thema weiterhin intensiv beobachten und zu aktuellen Entwicklungen Stellung beziehen.

Eine kurze Beschreibung bestimmter Begrifflichkeiten zu dem Thema Hautmikrobiom mit Bezug zur Kosmetik wurde erarbeitet und ist unten (Kapitel 11) zu finden.

## 11. Erläuterung zu Begriffen mit Bezug auf das Hautmikrobiom

Untenstehend werden einige Begriffe erläutert. Diese spiegeln die Ansicht der DGK-Fachgruppe Mikrobiologie und Betriebshygiene wieder und sind keine offiziellen Definitionen. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass auch die ICCR (International Cooperation of Cosmetic Regulators) an Begriffsdefinitionen arbeitet, die 2022 veröffentlicht werden sollen.

- Mikrobiota: Die humane Mikrobiota bezeichnet die holistische Zusammenfassung aller auf und im menschlichen Körper vorkommenden, lebenden Mikroorganismen. Klassische Hauptareale auf und im menschlichen Körper sind die Haut, der Intestinaltrakt sowie der Nasen/Rachenraum.
- Mikrobiom: Der Begriff Mikrobiom umfasst die Gesamtheit aller Mikroorganismen (Mikrobiota) einschließlich ihres funktionellen Potentials. Dieses beinhaltet die genetische Ausstattung sowie strukturelle Biomoleküle, wie z.B. Enzyme, Membranlipide oder Polysaccharide.
- Beide Begriffe „Mikrobiom“ und „Mikrobiota“ finden Verwendung in der Diskussion zum Thema, wobei im wissenschaftlichen Sinne der Begriff Mikrobiota hervortritt, während Verbraucher eher den Terminus Mikrobiom verwenden. Bezogen auf den kosmetischen Bereich und das damit verbundene Anwendungsprofil auf der Haut wird häufig auch von Hautmikrobiom gesprochen (Ursell et al. 2012).
- Hautmikrobiom (Kosmetik): Das Hautmikrobiom stellt die Gesamtheit aller Mikroorganismen einschließlich ihres funktionellen Potentials auf dem Organ Haut dar. Dieses umfasst alle Hautbereiche des menschlichen Körpers, sowie die Schleimhäute des Mundes und des Intimbereiches. Diese Bereiche werden im Folgenden verkürzt als „Haut“ bezeichnet.
- Probiotika: Unter Probiotika versteht man im Bereich der Kosmetik lebende oder lebensfähige Mikroorganismen (2), die, sofern sie auf die Haut appliziert werden, einen kosmetisch relevanten Effekt bewirken bzw. diesen vermitteln. Dieser Effekt kann direkt erfolgen oder über den Einfluss des Probiotikums auf das Hautmikrobiom.
- Postbiotika: Als Postbiotika werden Substanzen bezeichnet, die direkt aus Mikroorganismen gewonnen werden oder aus inaktivierten Mikroorganismen bestehen (WHO, 2001), die, wenn sie auf die Haut aufgebracht werden, gewünschte kosmetische Attribute oder Effekte vermitteln.  
In einigen Ländern, vor allem in Südamerika, gibt es auch den Begriff der *Paraprobiotika*. Dieser ist im Prinzip eine Untergruppierung von Postbiotika, da damit inaktivierte Zellen von probiotischen Mikroorganismen gemeint sind.
- Präbiotika: Als Präbiotika im Bereich der Kosmetik werden Stoffe oder Substanzen bezeichnet, die, wenn sie auf die Haut aufgebracht werden, bestimmte

Mikroorganismen des Hautmikrobioms in ihrem Wachstum oder ihrer Aktivität selektiv beeinflussen und dadurch einen kosmetisch relevanten Effekt hervorrufen.

- Antimikrobielle Substanzen: Antimikrobielle Substanzen sind Stoffe, natürlichen oder künstlichen Ursprungs, welche eine wachstumshemmende oder abtötende Wirkung auf Mikroorganismen besitzen. Der Wirkungsgrad ist in den meisten Fällen konzentrationsabhängig.

## 12. Literatur

1. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Caballero V et al (2010) Chapter 2, Assessment of prebiotics and probiotics: an overview, In: Watson RR, Preedy VR (eds) Bioactive foods in promoting health: probiotics and prebiotics. Elsevier Inc., Academic press, pp 9-41
2. Bateni E, Tester R, Al Ghazzewi F, Bateni S, Alvani K, Pigott J. (2013) The use of konjac glucomannan hydrolysates (GMH) to improve the health of the skin and reduce acne vulgaris. *Am J Dermatol Venereol* 2:10 doi: 10.5923/j.ajdv.20130202.02
3. Bouslimani A, da Silva R, Kosciolk T, et al. The impact of skin care products on skin chemistry and microbiome dynamics. *BMC Biol.* 2019;17(1):47. Published 2019 Jun 12. doi:10.1186/s12915-019-0660-6
4. Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020 Apr;65(2):245-264. doi: 10.1007/s12223-019-00759-3. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31773556; PMCID: PMC7090755.
5. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Mar;16(3):143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29332945.
6. Cau L, Williams MR, Butcher AM, Nakatsuji T, Kavanaugh JS, Cheng JY, Shafiq F, Higbee K, Hata TR, Horswill AR, Gallo RL. Staphylococcus epidermidis protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Mar;147(3):955-966.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.024. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634452; PMCID: PMC8058862.
7. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature.* 2018 Jan 24;553(7689):427-436. doi: 10.1038/nature25177. Erratum in: *Nature.* 2018 Mar 21;555(7697):543. PMID: 29364286; PMCID: PMC6075667.
8. Chung WS, Walker AW, Louis P, Parkhill J, Vermeiren J, Bosscher D, Duncan SH, Flint HJ. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biol.* 2016 Jan 11;14:3. doi: 10.1186/s12915-015-0224-3. PMID: 26754945; PMCID: PMC4709873.
9. Dimitriu PA, Iker B, Malik K, Leung H, Mohn WW, Hillebrand GG. New Insights into the Intrinsic and Extrinsic Factors That Shape the Human Skin Microbiome. *mBio.* 2019 Jul 2;10(4):e00839-19. doi: 10.1128/mBio.00839-19. PMID: 31266865; PMCID: PMC6606800.
10. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Sep;21(Suppl 1):18-24. doi: 10.1007/s40257-020-00531-1. PMID: 32910436; PMCID: PMC7584556.
11. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jun 9;100(12):adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514. PMID: 32419029.
12. Egert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jul;102(1):62-69. doi: 10.1002/cpt.698. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28380682.
13. Feingold KR. The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin. *J Lipid Res.* 2009 Apr;50 Suppl (Suppl): S417-22. doi: 10.1194/jlr.R800039-JLR200. Epub 2008 Oct 31. PMID: 18980941; PMCID: PMC2674689.
14. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008

- Nov 18;105(46):17994-9. doi: 10.1073/pnas.0807920105. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19004758; PMCID: PMC2584711.
15. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, Elashoff D, Erfe MC, Loncaric A, Kim J, Modlin RL, Miller JF, Sodergren E, Craft N, Weinstock GM, Li H. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013 Sep;133(9):2152-60. doi: 10.1038/jid.2013.21. Epub 2013 Jan 21. PMID: 23337890; PMCID: PMC3745799.
  16. Fredrich E, Barzantny H, Brune I, Tauch A. Daily battle against body odor: towards the activity of the axillary microbiota. *Trends Microbiol.* 2013 Jun;21(6):305-12. doi: 10.1016/j.tim.2013.03.002. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566668.
  17. Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Feb 20;104(8):2927-32. doi: 10.1073/pnas.0607077104. Epub 2007 Feb 9. PMID: 17293459; PMCID: PMC1815283.
  18. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28611480.
  19. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC; NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009 May
  20. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Apr;9(4):244-53. doi: 10.1038/nrmicro2537. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2011 Aug;9(8):626. PMID: 21407241; PMCID: PMC3535073.
  21. Hill, C., Guarner, F., Reid, G. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11, 506–514 (2014).doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66
  22. Huang M-CJ, Tang J. Probiotics in personal care products. *Microbiology Discovery.* 2015;3(1):5. [DOI: 10.7243/2052-6180-3-5].
  23. ISO: DIN EN ISO 17516:2015, Cosmetics – Microbiology - Microbiological Limits (Deutsch: EN ISO 17516:2014).
  24. Kong HH. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med.* 2011 Jun;17(6):320-8. doi: 10.1016/j.molmed.2011.01.013. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21376666; PMCID: PMC3115422.
  25. Kong HH, Andersson B, Clavel T, Common JE, Jackson SA, Olson ND, Segre JA, Traidl-Hoffmann C. Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness. *J Invest Dermatol.* 2017 Mar;137(3):561-568. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.033. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28063650; PMCID: PMC5468751.
  26. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AJ, Lee DE, Shi VY. Topical probiotics: the unknowns behind their rising popularity. *Dermatol Online J.* 2019 May 15;25(5):13030/qt2v83r5wk. PMID: 31220895.
  27. Luna PC. Skin Microbiome as Years Go By. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Sep;21(Suppl 1):12-17. doi: 10.1007/s40257-020-00549-5. PMID: 32910437; PMCID: PMC7584528.



28. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017 Sep 15;9(9):1021. doi: 10.3390/nu9091021. PMID: 28914794; PMCID: PMC5622781.
29. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006 Oct;91(10):814-9. doi: 10.1136/adc.2006.098251. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16873437; PMCID: PMC2066015.
30. Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4:1431. doi: 10.1038/ncomms2441. PMID: 23385576; PMCID: PMC3655727.
31. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, Shafiq F, Kotol PF, Bouslimani A, Melnik AV, Latif H, Kim JN, Lockhart A, Artis K, David G, Taylor P, Streib J, Dorrestein PC, Grier A, Gill SR, Zengler K, Hata TR, Leung DY, Gallo RL. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017 Feb 22;9(378):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680. PMID: 28228596; PMCID: PMC5600545.
32. Oh J, Byrd AL, Park M; NISC Comparative Sequencing Program, Kong HH, Segre JA. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*. 2016 May 5;165(4):854-66. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008. PMID: 27153496; PMCID: PMC4860256.
33. Pippins R (2019) Legal Considerations for Marketing Skin Microbiome Products, Household and Personal Products Industry, December 2019 8-10
34. Probst AJ, Auerbach AK, Moissl-Eichinger C. Archaea on human skin. *PLoS One*. 2013 Jun 12;8(6):e65388. doi: 10.1371/journal.pone.0065388. PMID: 23776475; PMCID: PMC3680501.
35. Saxena R, Mittal P, Clavaud C, Dhakan DB, Hegde P, Veeranagaiah MM, Saha S, Souverain L, Roy N, Breton L, Misra N, Sharma VK. Comparison of Healthy and Dandruff Scalp Microbiome Reveals the Role of Commensals in Scalp Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 4;8:346. doi: 10.3389/fcimb.2018.00346. PMID: 30338244; PMCID: PMC6180232.
36. Schultz H (2019), Marketers making microbiome claims should take lessons from ORAC debacle, NUTRA ingredients-USA.com, EDITOR'S DESK
37. Tang SC, Yang JH. Dual Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Skin. *Molecules*. 2018 Apr 10;23(4):863. doi: 10.3390/molecules23040863. PMID: 29642579; PMCID: PMC6017965.
38. Tao R, Li R, Wang R. Skin microbiome alterations in seborrheic dermatitis and dandruff: A systematic review. *Exp Dermatol*. 2021 Oct;30(10):1546-1553. doi: 10.1111/exd.14450. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34415635.
39. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6(3):261-274. doi:10.1007/s12263-011-0218-x
40. The Danish Environmental Protection Agency; Survey of cosmetic products with "probiotic" or "prebiotic" claims. November 2018
41. Troccaz M, Gaïa N, Beccucci S, Schrenzel J, Cayeux I, Starkenmann C, Lazarevic V. Mapping axillary microbiota responsible for body odours using a culture-independent approach. *Microbiome*. 2015 Jan 24;3(1):3. doi: 10.1186/s40168-014-0064-3. PMID: 25653852; PMCID: PMC4316401.
42. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012 Aug;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x. PMID: 22861806; PMCID: PMC3426293.
43. Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel.

44. Verordnung (EZ) 655/2013 der Kommission vom 10. Juli 2013 zur Festlegung gemeinsamer Kriterien zur Begründung von Werbeaussagen im Zusammenhang mit kosmetischen Mitteln
45. Wang Q, Cui S, Zhou L, et al. Effect of cosmetic chemical preservatives on resident flora isolated from healthy facial skin. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(2):652–658. doi:10.1111/jocd.12822
46. Wallen-Russell C. The Role of Every-Day Cosmetics in Altering the Skin Microbiome: A Study Using Biodiversity. *Cosmetics.* 2019; 6(1):2. <https://doi.org/10.3390/cosmetics6010002>
47. Wu KG, Li TH, Peng HJ. Lactobacillus salivarius plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. *Br J Dermatol.* 2012 Jan;166(1):129-36. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10596.x. Epub 2011 Dec 6. PMID: 21895621.
48. Zapka C, Leff J, Henley J, et al. Comparison of Standard Culture-Based Method to Culture-Independent Method for Evaluation of Hygiene Effects on the Hand Microbiome. *mBio.* 2017;8(2):e00093-17. Published 2017 Mar 28. doi:10.1128/mBio.00093-17
49. Zeeuwen PL, Boekhorst J, van den Bogaard EH, et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* 2012;13(11):R101. Published 2012 Nov 15. doi:10.1186/gb-2012-13-11-r101