



**MICROBIOTICA**  
Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

## Jahrestagung der DGVS

# Neue Therapiemethoden unter der Lupe: Mikrobiom-Modulation bei Darmerkrankungen

München (4. Oktober 2018) – Über neue Wege bei der Therapie von Darmerkrankungen referierten international renommierte Experten aus interdisziplinärer Forschung, Klinik und Praxis im Rahmen des Symposiums der Microbiotica GmbH auf der 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)\*. Dabei klar im Vordergrund: Das Darmmikrobiom und seine Rolle bei gastrointestinalen Erkrankungen, wie dem Reizdarmsyndrom (RDS), der symptomatischen unkomplizierten Divertikelkrankheit (SUD), Clostridium difficile-Infektionen (CDI) sowie Colitis ulcerosa (CU) und Pouchitis. Die gezielte Modulation des Mikrobioms durch eine Behandlung mit spezifischen, evidenzbasierten Bakterienstämmen gilt als vielversprechender Therapieansatz, denn ein intaktes Darmmikrobiom schützt gegen die Ansiedlung pathogener Keime und trägt damit erheblich zur Aufrechterhaltung der Darmbarriere und Funktionalität des Immunsystems bei. 1-4 Darüber hinaus können die stammspezifischen funktionellen Eigenschaften, wie die Anregung der Mukosaproduktion oder Hemmung von Entzündungsreaktionen der Darmschleimhaut, direkten Einfluss auf die jeweils vorherrschende Pathophysiologie nehmen. Die wachsende Bedeutung der Darm-Mikrobiota zeigt sich in der exponentiell ansteigenden Zahl experimenteller und klinischer Publikationen. Mit ihnen steigt auch das Evidenzlevel für die Behandlung mit Mikrobiotika, die bereits vermehrt als wirksame Therapieoption Einzug in die unterschiedlichen Leitlinien finden.

## Einfluss bakterieller Stoffwechselprodukte auf die Darm-Hirn-Achse

Prof. Dr. med. Robert Jan Brummer, Professor für Gastroenterologie und klinische Ernährung und Direktor des Nutrition-Gut-Brain Interactions Research Centre (NGBI) an der Örebro-Universität in Schweden widmete sich in seinem Vortrag der Fragestellung, ob die Abbauprodukte von Darmbakterien einen Einfluss auf die komplizierten Prozesse innerhalb der Darm-Hirn-Achse und die Funktion der Darmbarriere bei Erkrankungen des Darmes haben können. Dass er diese Frage mit ja beantwortet, verdeutlicht der Experte am Beispiel der kurzkettigen Fettsäure Butyrat (Buttersäure), einer der Hauptakteure der Darm-Hirn-Achse. Butyrat ist ein in großen Mengen produziertes Stoffwechselprodukt der Darmbakterien. Es trägt durch direkte und indirekte Wechselwirkung mit

der Darmschleimhaut zur Kommunikation zwischen Darm und enterischem Nervensystem (ENS) bis hin zum Gehirn bei. Darüber hinaus dient es der Stabilisierung der Darmbarriere. Prof. Brummer ging in seinem Vortrag der Frage nach, ob Probiotika für die positive Beeinflussung der krankheitsbedingt gestörten intestinalen Barrierefunktion genutzt werden können. Er kam zu dem Schluss, dass besonders Bakterienstämme der Gattung Lactobacillus dafür geeignet seien den Butyrat-Spiegel anzuheben. Speziell bei Darmerkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom (RDS) führe der Einsatz von Probiotika zu einer effektiven Verbesserung der Krankheitssymptome, so Brummer. Dabei solle die Behandlung mindestens über vier bis sechs Wochen durchgeführt werden. Erst nach diesem Zeitraum lasse sich der individuelle und stammspezifische Wirkeffekt bewerten.

### **Probiotika als Behandlungsmöglichkeit bei symptomatischer unkomplizierter Divertikelkrankheit**

Divertikel im Darm sind der häufigste pathologische Befund in der Koloskopie. Mit der Veröffentlichung der deutschen Leitlinie zur Divertikelkrankheit fand ein Paradigmenwechsel hinsichtlich Klassifikation, Antibiotika-Gabe und Indikation zur Operation statt, der u.a. den Einsatz von Probiotika in bestimmten Fällen miteinbezieht.

In ihrem Vortrag konzentrierte sich Frau PD Dr. Birgit Terjung, Fachärztin für Innere Medizin, Gastroenterologie und Ernährungsmedizin an den GFO-Kliniken in Bonn, auf die Behandlung der symptomatischen unkomplizierten Divertikelkrankheit (SUD). Betroffene leiden unter diffusen persistierenden Unterbauchschmerzen, die nicht oder nur schwer nachweisbar sind. Neuere Arbeiten beschäftigen sich deshalb mit der Abgrenzung gegenüber einem Reizdarmsyndrom. „Bei der Divertikelkrankheit kommt es zu einer verringerten Motilität und zu lokaler Ischämie. Daraus entsteht zunächst eine bakteriellen Dysbiose, dann eine mukosale Entzündung und eine viszerale Hyperaktivität“, erklärt die Expertin. Die Untersuchung von Stuhlkulturen wies bei Patienten mit symptomatischer unkomplizierter Divertikelkrankheit im Vergleich zu gesunden Personen erniedrigte Mengen bestimmter Bakterien, wie z. B. Laktobazillen, nach. Damit ergibt sich ein möglicher therapeutischer Angriffspunkt bei der symptomatischen unkomplizierten Divertikelkrankheit: „Eine logische Konsequenz ist der Einsatz von Probiotika“, so Terjung. Daten einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie haben eine signifikante Symptomverbesserung vor allem in Bezug auf die Abdominalschmerzen nach der Behandlung mit Lactobacillus casei DG® (Innovall® SUD) gezeigt. Darüber hinaus wiesen ergänzende Studien zu L. casei DG® eine signifikante Verbesserung von SUD-Entzündungsparameter nach. Der

Einsatz von evidenzbasierten Probiotika gehöre also laut Leitlinie durchaus zu den Behandlungsmöglichkeiten bei symptomatischer unkomplizierter Divertikelkrankheit.

### **Antibiotika und Mikrobiotika zur CDI-Prävention**

Zu neuen Möglichkeiten einer effektiven Risikoreduktion von Clostridium difficile-Infektionen (CDI) referierte Prof. Dr. med. Joachim Labenz, Direktor der Inneren Medizin am Siegener Diakonie Klinikum Jung-Stilling. Seinen Ausführungen zufolge sollte die Prävention hier vor die Kuration gestellt werden, um das Risiko für die Patienten gering zu halten. Eine CDI ist die wichtigste Ursache einer nosokomialen Diarrhö, tritt jedoch zunehmend auch im ambulanten Bereich auf. Sie kann sich manifestieren, wenn das Darmmikrobiom verändert ist, beispielsweise durch eine Antibiotikatherapie, und sich somit den Clostridium difficile Keimen die Möglichkeit geboten wird im Darm vermehrt anzusiedeln. Verbleiben die pathogenen Keime auch nach der Behandlung im Darm ist die Grundlage für ein Rezidiv gelegt. Die Erkrankung kann sich bis hin zu tödlich verlaufenden Kolitiden entwickeln. Professor Labenz berichtete von etwa 3000 Personen, die im Jahr 2017 an einer schweren oder sogar tödlich verlaufenden CDI erkrankten – eine Zahl, die in etwa vergleichbar ist mit der Anzahl der Verkehrstoten in demselben Zeitraum. „Darüber hinaus wird bei der Entwicklung von Rezidiven eine Therapie zunehmend schwierig, da die Behandlungsmöglichkeiten ausgehen“, warnt Prof. Labenz, „Umso wichtiger ist die Prävention.“ Auch für das Gesundheitswesen ist die Vermeidung von Clostridium difficile-Infektionen von erheblicher Bedeutung, da die Behandlungskosten in den Kliniken immens und im Durchschnitt stark unterdeckt sind. Leitliniengerechte Präventionsmaßnahmen umfassen die Antibiotikatherapie, die Etablierung einer lokalen Überwachung sowie die Prävention der Weiterverbreitung. Auch eine Modulation des Mikrobioms sollte in der Leitlinie an Wichtigkeit gewinnen, zumindest für stationäre Patienten mit hohem Risiko.

Anhand einer aktuellen Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien zur CDI-Prophylaxe mit Probiotika zeigte Prof. Labenz, dass es auf einen frühzeitigen Start ankommt, am besten mit Beginn der Antibiose und fünf Tage darüber hinaus.<sup>5</sup> Dass diese Präventionsmaßnahme bereits klinische Erfolge erzielen konnte wurde anhand einer 10-Jahres Studie eines kanadischen Krankenhauses gezeigt. Seit einem CDI-Ausbruch erhielten hier die Antibiose-Patienten zusätzlich ein Probiotikum mit den Stämmen Lactobacillus acidophilus CL1285®, Lactobacillus casei LBC80R® und Lactobacillus rhamnosus CLR2® (Innovall® CDI). Die Daten zeigen, dass die Anzahl der CDI-Fälle um 73%, die Anzahl der schweren CDI-Fälle um 76% und die Anzahl der CDI-

Rezidive um 39% signifikant gesenkt wurden. Die CDI-Fälle blieben konstant und relevant unterhalb der CDI-Inzidenz in Vergleichskliniken aus der Region, die kein Probiotikum einsetzten.<sup>6</sup> „Häufigkeit und klinische Relevanz zwingen dazu, alle Standard-Maßnahmen zur Prävention zu etablieren. Aus meiner Sicht gehört aber auch dazu, den Einsatz von Probiotika bei Antibiotikatherapie in Erwägung zu ziehen beziehungsweise umzusetzen. Das ist wirksam und sicher und nach allen vorliegenden Daten auch kosteneffizient“, so die abschließende Stellungnahme von Prof. Labenz.

### **Rolle des Mikrobioms bei chronischen, entzündlichen Darmerkrankungen**

Herr Prof. Dr. Robert Eehalt, Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie, stellte in seinem Vortrag die Relevanz des Mikrobioms bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulcerosa oder Pouchitis heraus – Schätzungen zufolge liegt der Anteil der Betroffenen in der westlichen Welt bei 0,5 %. Die Ursachen der Krankheit sind einerseits in der Genetik, andererseits in Umweltfaktoren wie beispielsweise Stress oder Rauchen zu suchen. Diese Faktoren üben nachweislich ebenfalls einen Einfluss auf das Mikrobiom aus. Therapeutisch könne das Mikrobiom über die Ernährung, den Einsatz von Prä-, Pro- und Antibiotika, eine Stuhltransplantation oder Mikrobiommodulatoren, wie Ökobiotika und Defensine, beeinflusst werden, so Eehalt. In Bezug auf Mikrobiotika hob Prof. Eehalt für die Behandlung von Colitis ulcerosa Studiendaten zu Remissionsinduktion und -erhalt mit einer Bakterienformulierung aus acht Stämmen (*Streptococcus thermophilus* DSM24731, *Bifidobacterium breve* DSM24732, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus plantarum* DSM24730, *Lactobacillus paracasei* DSM24733 und *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* DSM24734) hervor.<sup>7</sup> In einer kontrollierten klinischen Studie konnte bei adjuvantem Einsatz zur medikamentösen Standardtherapie zusammen mit diesem Präparat (Innovall® CU) eine signifikant verkürzte Zeit bis zum vollständigen Abklingen von Schubbeschwerden signifikant von 13 auf vier Tage gezeigt werden. „Auch bei chronischer Pouchitis, die durch eine Art bakterielle Überwucherung im Pouch entstehen kann, zeigen die Studienergebnisse positive Ergebnisse in der Remissionserhaltung“, ergänzt Prof. Eehalt. Randomisierte, kontrollierte sowie Placebo-kontrollierte Studiendaten zeigen, dass die langfristige Behandlung der Pouchitis mit den acht Bakterienstämmen das Auftreten eines Pouchitisrezidives erfolgreich verhindern kann.

Der Einsatz von Mikrobiotika ist auf dem Vormarsch und etabliert sich immer mehr bei unterschiedlichen Darmerkrankungen. Besonders positiv für die Patienten: Der Einsatz von Medikamenten wie Antibiotika kann

sinnvoll ergänzt und damit verringert werden. Besonders in den Vordergrund zu heben ist hier die Stammspezifität, die durch die individuellen Eigenschaften der unterschiedlichen Bakterienstämme einen sehr gezielten Einsatz der Mikrobiotika ermöglicht.



Spezifische Bakterienstämme für spezifische Indikationen - Innovall® als ergänzend bilanzierte Diät zur diätischen Behandlung und gezielten Mikrobiom-Modulation

	Indikation	Bakterien
Innovall® RDS8	Reizdarmsyndrom (RDS)	10 Milliarden vermehrungsfähige Keime von Lactobacillus plantarum 299v (Lp299v®) pro Kapsel
Innovall® SUD9	Symptomatische unkomplizierte Divertikelkrankheit (SUD) bei Erwachsenen	24 Mrd. vermehrungsfähige Keime Lactobacillus casei DG® (LcDG) pro Kapsel
Innovall® CDI10	Clostridium difficile-assozierte Diarrhoe, Antibiotika-assozierte Diarrhoe	50 Milliarden vermehrungsfähige Keime von Lactobacillus acidophilus CL1285®, Lactobacillus casei LBC80R® und Lactobacillus rhamnosus CLR2® pro Kapsel
Innovall® CU11	Colitis ulcerosa,	8 Bakterienstämme

chronische Pouchitis (Streptococcus thermophilus DSM24731, Bifidobacterium breve DSM24732, Bifidobacterium longum DSM24736, Bifidobacterium infantis DSM24737, Lactobacillus acidophilus DSM24735, Lactobacillus plantarum DSM24730, Lactobacillus paracasei DSM24733, Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus DSM24734) mit mindestens 450 Milliarden vermehrungsfähigen Keimen pro Portionsbeutel

### **Anmerkung**

\* Quelle: Symposium Microbiotica GmbH im Rahmen der 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Mikrobiom-Modulation - hype or hope?“, München, Freitag, 14. September 2018.

### **Literatur**

1. Bischoff SC. BMC Medicine 2011; 9: 24.
2. [Yoo BB](#), [Mazmanian SK](#). [Immunity](#) 2017; 46: 910-26.
3. Carabotti M et al. Ann Gastroenterol. 2015; 28: 203-9.
4. Zhu X et al. Oncotarget 2017; 8: 53829-38.
5. Shen N et al. Gastroenterol. 2017; 152: 1889-1900.
6. Maziade PJ et al. Clin Infect Dis. 2015; 60 Suppl 2: 144-7.
7. Matsuoka K, Kanai T. Semin Immunopathol. 2015; 37:47-55.
8. Fachinformation Innovall® Microbiotic RDS, aktueller Stand.
9. Fachinformation Innovall® Microbiotic SUD, aktueller Stand.
10. Fachinformation Innovall® Microbiotic CDI, aktueller Stand.
11. Fachinformation Innovall® Microbiotic CU, aktueller Stand.

-----

**MICROBIOTICA Mikrobiom Modulation - Evidenzbasiert**

Mit Innovall® stehen mikrobiologische Präparate mit höchsten Qualitätsstandards zur Behandlung von Patienten mit Reizdarmsyndrom, Colitis ulcerosa, symptomatischer unkomplizierter Divertikelkrankheit sowie zur Senkung des Risikos einer Clostridium- difficile-Infektion zur Verfügung. Der Anspruch von Microbiotica GmbH: mikrobiologische Präparate, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Placebo-kontrollierte Studien, publiziert in peer reviewed Journals, belegt ist. Präklinische Daten zu Überlebens-, Vermehrungs- und Kolonialisierungsfähigkeit sind Bestandteil der Dokumentation.

### **Spezifische Bakterienstämme für spezifische Indikationen**

Bakterienstämme derselben Spezies sind genetisch unterschiedlich und haben deswegen unterschiedliche Eigenschaften. Der spezifische Stamm wird durch einen Code im Anhang der Spezies gekennzeichnet.

### **Das spezifische Herstellverfahren ist wesentlicher Bestandteil eines spezifischen mikrobiologischen Präparats**

Wachstumsrate, Wachstumsbedingungen (Temperatur, Licht, Sauerstoff), verschiedene Kryoprotektiva und die Herstellenanlage beeinflussen Genexpression und Metabolismus der Mikroorganismen. Somit werden die Eigenschaften eines mikrobiologischen Präparates durch den Herstellungsprozess bestimmt.

Microbiotica GmbH stellt gleichbleibende Herstellverfahren der klinisch dokumentierten Bakterienstämme sicher.

### **Download**

- [Darmassoziierte Erkrankungen](#)
- [Mikrobiom](#)
  
- [Innovall bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung](#)
- [Innovall bei Colitis ulcerosa](#)
- [Innovall bei Reizdarm-Syndrom](#)
- [Innovall bei Symptomatischer unkomplizierter Divertikelkrankheit](#)

---

Quelle: Microbiotica, 04.10.2018 (tB).