

MICROBIOTICA
Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED): Colitis ulcerosa

Unter chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden durch das Immunsystem vermittelte und chronische Entzündungen des Darms zusammengefasst. Im Detail werden zu den CED der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa gezählt, wobei letztere ausschließlich den Dickdarm betrifft. Die Prävalenz der Colitis ulcerosa in Deutschland liegt bei 2,48 Millionen.¹

Krankheitsbild

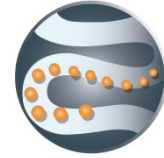
Die Colitis ulcerosa verläuft in Schüben. Hauptsymptome sind Durchfälle, schmerzhafter Stuhldrang (Tenesmus), rektaler Blut- und Schleimabgang sowie krampfartige Bauchschmerzen. Bei mittelschweren und schweren Verläufen treten Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Gewichtsverlust auf.

Ursachen

Aktuell wird angenommen, dass bei Betroffenen das Zusammenspiel anlagebedingter Faktoren des Betroffenen (genetische Veranlagung, Barrierefunktion des Darms, angeborenes und erworbenes Immunsystem) und Umweltfaktoren zu einer chronischen Fehlregulation des intestinalen Immunsystems führen. Dabei geht die Colitis ulcerosa mit einer Dysbiose der mukosalen Mikrobiota einher.² Durch eine dünnere, defekte Mukusschicht gelangen physiologische Bakterien direkt in Interaktion mit dem Schleimhautepithel.^{3,4} Sie dringen in dieses ein und induzieren eine Entzündungsreaktion.⁵ Bei Patienten mit Rezidiven konnten außerdem eine vermehrte Konzentration an mukusabbauenden Enzymen nachgewiesen werden, die von speziellen Bakterien produziert werden.^{6,7}

Diagnose

Die Diagnose umfasst die Anamnese, die Laboruntersuchung des Bluts und des Stuhls, Sonografie sowie die Sigmoidoskopie und histologische Untersuchungen von Rektum- oder Kolongewebe zur Bestimmung der Krankheitsaktivität.⁸



MICROBIOTICA

Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

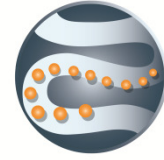
Therapie

Ziel einer Therapie der Colitis ulcerosa ist die Eindämmung der Krankheitsaktivität. Die Primärtherapie milder bis mittelschwerer Formen erfolgt innerhalb einer Stufentherapie medikamentös mit entzündungshemmenden Präparaten wie Sulfasalazin und anderen 5-Aminosalicylaten. Mittelschwere oder schwere Formen können mit einer biologischen Therapie, i. e. gegen den Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) gerichtete Antikörper, behandelt werden.

Wie aktuelle randomisierte klinische Studien zeigen, kann adjuvante Therapie mit dem mikrobiologischen Präparat Innoval[®] CU die medikamentöse Standardtherapie der milden bis mittelschweren Colitis ulcerosa unterstützen: Der Aktivitätsindex wird gesenkt und die Remission der Erkrankung nach einem akuten Schub beschleunigt.⁹⁻¹¹

Quellen

1. Daiss W et al. Scand J Gastroenterol Suppl 1989; 170: 39-43.
2. Joosens L et al. Gut 2011; 60: 631-637.
3. Pullan RD et al. Gut 1994; 35: 353-359.
4. Moussata D et al. Gut 2011; 60: 26-33.
5. Zundler S, Neurath MF. Clin Exp Rheumatol 2015; 33: 19-28.
6. Tsai HH et al. Gut 1995; 36: 570-576.
7. Dwarakanath AD et al. Gut. 1995; 37(1): 58-62.
8. Dignass A et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz AWMF-Registriernummer: 021/009 (abgelaufen, letzter Zugriff: 31. August 2017).
9. Tursi A et al. Med Sci Monit 2004; 10: PI126-131.
10. Tursi A et al. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2218-2227.
11. Gionchetti P et al. Gastroenterology 2000; 119: 305-309.



MICROBOTICA
Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

Symptomatisch unkomplizierte Divertikelkrankheit (SUD)

Die Divertikelkrankheit ist eine der häufigsten Darmerkrankungen in der westlichen Welt. Divertikel sind gutartige Ausstülpungen der Darmschleimhaut durch Gefäßlücken der Darmwand. Divertikel können bei Reizung schmerzen oder sich entzünden (Divertikulitis). Die Prävalenz liegt zwischen 28-45 % in der Gesamtbevölkerung.¹

Krankheitsbild

Die symptomatisch unkomplizierte Divertikelkrankheit (SUD) äußert sich in Schmerzen im linken Unterbauch, Meteorismus, Blähungen, Diarrhö, Obstipation, gesteigerter viszerale Sensibilität und Flatulenz. Daraus ergibt sich eine reduzierte Lebensqualität der Patienten.

Ursachen

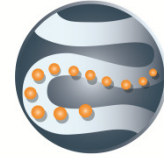
Als Ursache der Divertikelentstehung gilt eine ballaststoffarme Ernährung. Harter und fester Stuhl führt zu einem gesteigerten Innendruck im Darm, was dazu führt, dass sich die Schleimhaut durch Lücken in der Muskelschicht nach außen wölbt. Ein so genanntes Pseudodivertikel entsteht. Die Bildung mehrerer Divertikel nebeneinander wird als Divertikulose, eine Entzündung der Divertikel wird als Divertikulitis bezeichnet. Leidet der Patient unter persistierenden oder rezidivierenden Symptomen einer Divertikulose ohne entzündliche Aktivität, wird dies als symptomatisch unkomplizierte Divertikelkrankheit bezeichnet. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass bei SUD-Patienten die Anzahl der intestinalen Cajal- und Gliazellen reduziert ist und eine Dysbiose des Darmmikrobioms in und um die Divertikel vorliegt.^{2,3}

Diagnose

Die Diagnose erfolgt mittels bildgebender Verfahren wie Sonografie oder Computertomografie.

Therapie

Die Behandlung der asymptomatischen Erkrankung erfolgt mittels einer Anpassung der Ernährung hin zu einer ballaststoffreicheren Kost. Die Behandlung der Divertikulitis



MICROBIOTICA

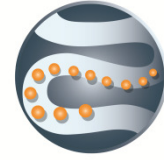
Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

erfolgt in Deutschland mithilfe von Antibiotika. In komplizierten Fällen kann eine Operation notwendig sein.

Untersuchungen der Darmschleimhaut von Menschen mit Divertikelerkrankung sprechen für einen Erhalt der schmerzfreien Remission durch das Probiotikum Innoval[®] SUD.⁴

Quelle

1. Leifeld L et al. S2k Leitlinie Divertikelkrankheit / Divertikulitis. AWMF Registernummer 021/20 (letzter Zugriff 1.9.2017).
2. Bassotti G et al. J Clin Pathol 2005; 58: 973-977.
3. Floch MH. J Clin Gastroenterol 2006; 40(Suppl. 3): S121-125.
4. Turco F et al. United European Gastroenterol J 2017; 5: 715-724.



MICROBOTICA
Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

Reizdarmsyndrom (RDS)

Das RDS ist eine gastrointestinale Funktionsstörung. Sie ist charakterisiert durch abdominale Schmerzen und veränderte Stuhlgewohnheiten, ohne dass eine erkennbare Ursache vorliegt. Das RDS tritt meist vor dem 45. Lebensjahr auf. In Deutschland zeigen etwa 15 bis 22 % der Bevölkerung Symptome, die auf das Reizdarmsyndrom hinweisen.¹ Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer.

Krankheitsbild

Zu den Symptomen zählen Bauchschmerzen, veränderte Stuhlgewohnheiten, Blähbauch und Blähungen. Bei bis zur Hälfte der Betroffenen treten Verdauungsstörungen, Sodbrenne, Übelkeit oder Erbrechen auf.

Ursachen

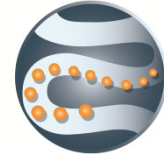
Die Entstehung des RDS ist bislang ungeklärt. Als auslösende Faktoren werden eine Dysbiose der Mikrobiota mit verringerter Häufigkeit von *Lactobacillus* und/oder *Bifidobacterium* mit Störungen der Darmbarriere, dem darmassoziierten Immunsystem, der Darmmotilität und des Darmnervensystems postuliert.^{2,3} Zudem spielen psychosomatische und genetische Faktoren eine Rolle.

Diagnose

Die Diagnose des RDS beruht auf dem Erkennen klinischer Merkmale der Erkrankung und dem Ausschluss organischer Ursachen. Zum Einsatz kommen die Laboruntersuchung des Bluts sowie die Koloskopie.

Therapie

Die Therapie umfasst das Vermeiden von symptomauslösenden Nahrungsbestandteilen, die Steigerung der Stuhlmasse durch eine ballaststoffreichere Ernährung, die medikamentöse Behandlung mit Spasmolytika, Antidiarrhoika und Antidepressiva und Maßnahmen wie das Meiden blähender Kost bei Flatulenz.



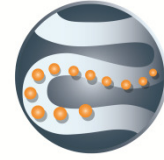
MICROBIOTICA

Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

Bestimmte Patienten können vom Einsatz von Probiotika zur Modulation der Darmflora profitieren. Randomisierte klinische Studien zeigen, dass das Probiotikum Innovall® RDS die Stärke der Schmerzen und die Frequenz von Blähungen bei RDS reduzieren und die Stuhlgangfrequenz normalisieren kann.⁴⁻⁶

Quellen

1. Holtz J et al. Dt Ärztebl 2000; 97: A 3263-3270.
2. El-Salhy M. World J Gastroenterol 2012; 18: 5151-5163.
3. Kassinen A et al. Gastroenterology 2007; 133: 24-33.
4. Ducrotté P et al. World Gastroenterol. 2012 Aug 14; 18: 4012-4018.
5. Nobaek S et al. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1231-1238.
6. Niedzielin K et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 1143-1147.



MICROBOTICA

Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

***Clostridium difficile*-Infektionen**

Clostridium difficile-Infektionen treten in den meisten Fällen als Folgeerscheinung oder während einer Antibiotika-Therapie auf. Insbesondere eine Breitband-Antibiose ist ein tiefgehender Eingriff in das Darmmikrobiom, wodurch u. a. die natürliche Kolonisationsresistenz gegen *Clostridium difficile* gestört wird. Durch vermehrten bzw. unkontrollierten Antibiotikaeinsatz bekommt im Schnitt jeder 100. Antibiotika-Patient im Krankenhaus eine *C. difficile*-Infektion (CDI). Da in Deutschland insgesamt mehr als 85 % des gesamten Antibiotikaverbrauchs (500–600 Tonnen) im ambulanten Sektor entstehen, werden jedoch auch hier immer häufiger *Clostridium-difficile*-Infektionen beobachtet.^{1,2} Besonders multimorbide, ältere oder immunsupprimierte Patienten weisen ein erhöhtes Infektionsrisiko auf, aber auch gastrointestinale Grundkrankheiten oder ein langer Krankenhausaufenthalt stellen Risikofaktoren dar.^{3,4} Neben den negativen Auswirkungen auf den Gesundheitszustand der Patienten bedeutet eine CDI einen hohen, medizinischen Versorgungsaufwand für die Krankenhäuser. Ungeplante Aufwendungen wie Isolation und längere Verweildauer der infizierten Patienten sowie ein erhöhter Bedarf an Pflegepersonal sind die Hauptbelastungsfaktoren.⁵

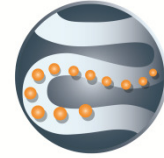
C. difficile ist einer der häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen. Die Rezidivrate liegt bei 20 %.³

Krankheitsbild

CDI zeigen sich in abrupt auftretenden wässrigen Durchfällen mit charakteristischem fauligem Geruch. Häufig werden Schmerzen in den unteren Quadranten des Abdomens berichtet (bei ca. 22 %), verbunden mit Fieber >38,5 °C (bei ca. 28 %). Bei sehr schweren Verläufen kommt es zu Blut im Stuhl. Wichtige Indikatoren für die Diagnosestellung sind eine ausgeprägte Leukozytose und Hypalbuminämie (bei ca. 50 %).⁴

Ursachen

C. difficile ist ein fakultativ pathogener Keim und kommt bei bis zu 80 % der Kleinkinder im Darm vor. Vergleichsweise selten tritt der Keim im Darm von Erwachsenen mit einer Häufigkeit von ≤ 5 % auf. Nach stationärer Aufnahme in ein Krankenhaus steigt die



MICROBOTICA

Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

Besiedlung jedoch relativ schnell auf ca. 20-40 % an, wobei der überwiegende Anteil der Patienten asymptomatisch bleibt. Auslöser für eine Infektion ist meist eine Antibiotika-Therapie gekoppelt mit stationärem Krankenhausaufenthalt. Eine CDI kann aber auch ambulant erworben werden.³

Diagnose

Nach Auftreten erster Symptome, vor allem Diarrhoe, werden mikrobiologische Tests und Laboruntersuchungen zur Diagnosestellung herangezogen.⁵

Therapie

Die medikamentöse Behandlung der CDI basiert gegenwärtig im Wesentlichen auf der Gabe der Antibiotika Metronidazol als erste Wahl sowie Vancomycin. Um das Vorkommen von *Clostridium difficile*-assoziiertes-Diarrhö (CDAD) in Krankenhäusern zu reduzieren, gilt es geeignete Präventionsmaßnahmen zu etablieren. Dazu gehören u. a. im Moment ein bewusster und restriktiver Einsatz von Antibiotika (Antibiotic Stewardship Programme), ein sensibles Hygienemanagement, die Etablierung einer lokalen CDI-Surveillance und sofortige Isolation von positiv getesteten Patienten.^{4,6}

Seit Mai 2018 ist ein mikrobiologisches Präparat (Innovall® CDI) zur Risikoreduktion von *C.diff.*-Infektionen in Deutschland neu verfügbar. Eine randomisierte, placebo-kontrollierte, triple-blinde Studie belegt die Senkung der CDI-Inzidenz um 95 %.⁶

Quellen:

1. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/germap2015.pdf?__blob=publicationFile&v=9 (März, 2018).
2. [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(15\)00141-1/fulltext](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(15)00141-1/fulltext) (März, 2018).
3. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html (März, 2018).
4. Hagel S et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen ... Z Gastroenterol 2015; 53: 418–459
5. Hübner et al.: Cost analysis of hospitalized Clostridium difficile-associated...GMS Hygiene and Infection Control 2015, Vol. 10, ISSN 2196-5226
6. Gao XW et al. Am J Gastroenterol. 2010; 105(7): 1636-41