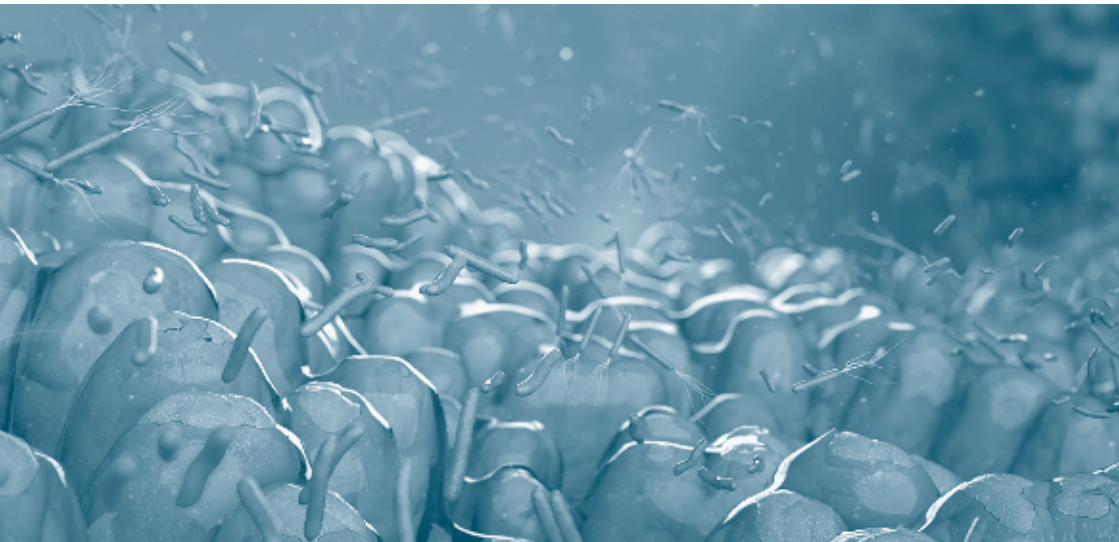
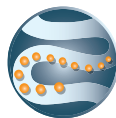


Mikrobiom Modulation

Indikationsspezifische und evidenzbasierte
Therapieoptionen



Indikationen | Klinische Studien | Wirkmechanismen | Anwendung



MICROBOTICA

Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

Impressum:
Microbiotica GmbH
Wildmoos 1
82266 Inning/Ammersee
www.innovall.de

Inhalt

Intestinales Mikrobiom - Das „Superorgan“	4	Innovall® AB+	28
Mikrobiom-Interaktionen	4	Indikation	28
Indikationsspezifische Mikrobiom Modulation als neue Therapie	5	Klinische Studien	30
Über die Microbiotica GmbH	6	Studiendaten zum Wirkmechanismus	32
Mikrobiom Modulation - Evidenzbasiert	6	Zusammensetzung und Anwendung	34
Der Qualitätsanspruch von Microbiotica	6	Innovall® CDI	36
Spezifische Bakterienstämme für spezifische Indikationen	6	Indikation	36
Forschung ist die Zukunft	7	Klinische Studien	36
Innovall® CU	8	Präklinische Daten zum Wirkmechanismus	42
Indikation	8	Zusammensetzung und Anwendung	44
Klinische Studien	9	Innovall® ATOP	46
Präklinische Daten zum Wirkmechanismus	12	Indikation	46
Zusammensetzung und Anwendung	14	Klinische Studien	46
Innovall® SUD	16	Präklinische Daten zum Wirkmechanismus	50
Indikation	16	Zusammensetzung und Anwendung	52
Klinische Studien	16	Innovall® AIR	54
Präklinische Daten zum Wirkmechanismus	18	Indikation	54
Zusammensetzung und Anwendung	20	Klinische Studien	54
Innovall® RDS	22	Studiendaten zum Wirkmechanismus	56
Indikation	22	Zusammensetzung und Anwendung	58
Klinische Studien	22	Präparateübersicht	60
Präklinische Daten zum Wirkmechanismus	24		
Zusammensetzung und Anwendung	26		

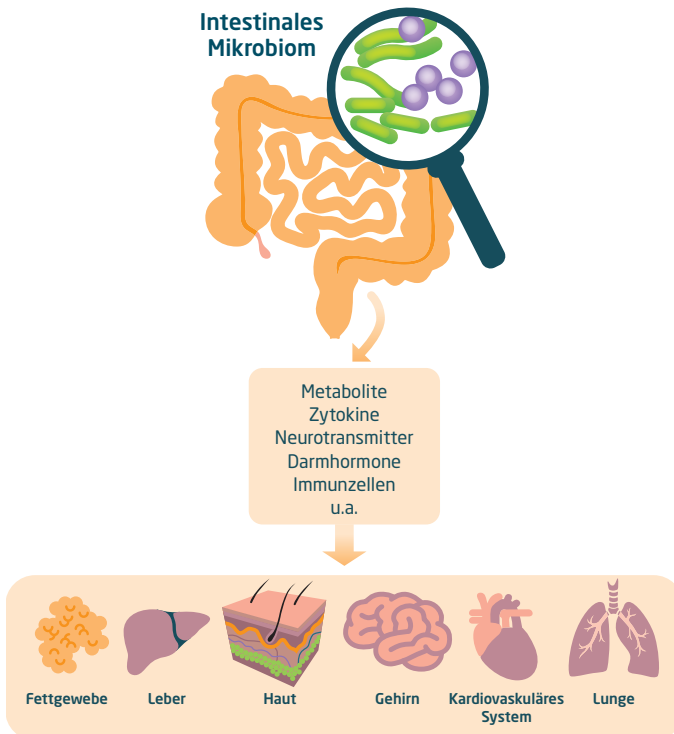
Intestinales Mikrobiom - Das „Superorgan“

Mikrobiom-Interaktionen: Von der Forschung in die klinische Anwendung

Die Zahl der Studien zum humanen Mikrobiom hat in den letzten Jahren exponentiell zugenommen. Dies zeigt eindrücklich die hohe Relevanz und das Potential des humanen Mikrobioms für neue Therapieansätze.

Im Zentrum der Forschung steht das intestinale Mikrobiom. Die Forschungsergebnisse liefern hochinteressante Erkenntnisse über seine entscheidende Rolle für die einwandfreie Entwicklung und Funktion einer Vielzahl von Organen.^{1,2} Derzeit stark umforscht ist die bidirektionale Kommunikation zwischen Darm und Gehirn, die sog. Darm-Hirn-Achse.³

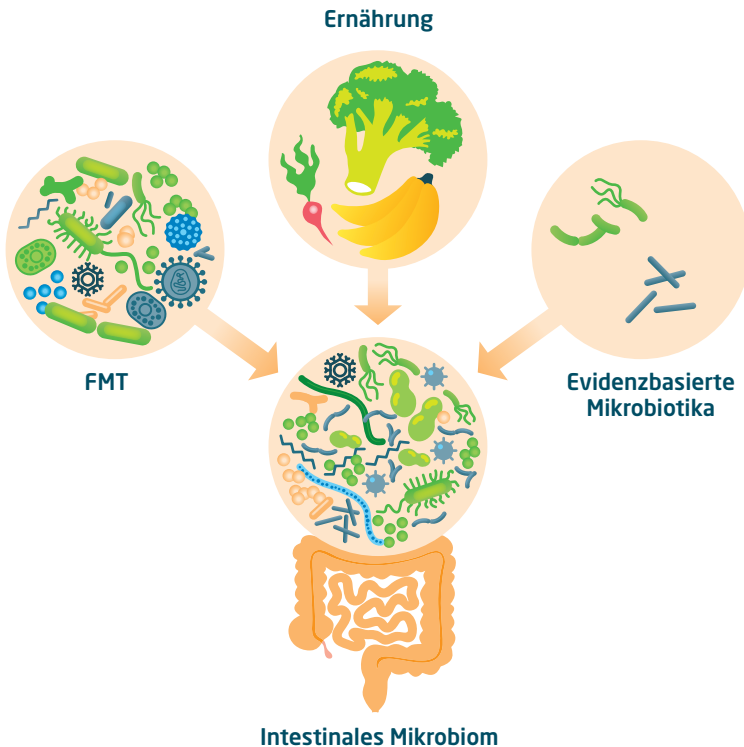
Durch die neuen Forschungsergebnisse werden auch immer mehr Erkenntnisse zur Rolle des intestinalen Mikrobioms in der Ätiologie und Pathogenese vieler Erkrankungen geliefert. Nicht nur im Bereich Gastroenterologie, sondern z.B. auch bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes Typ-2, multipler Sklerose und Parkinson sind strukturelle und funktionelle Veränderungen des intestinalen Mikrobioms nachgewiesen.⁴ Diese Veränderungen können komplexe metabolische, immuninflammatorische und neurologische Prozesse beeinflussen und so Erkrankungen begünstigen.⁵⁻⁷



Indikationsspezifische Mikrobiom Modulation als neue Therapie

Vor diesem Hintergrund ist es kein Wunder, dass sich bereits viele Studien damit beschäftigen, wie das intestinale Mikrobiom als therapeutisches Target genutzt werden kann. Nicht zuletzt, weil inzwischen bekannt ist, dass das intestinale Mikrobiom nicht nur von Arzneimitteln wie Antibiotika stark negativ beeinflusst wird, sondern auch für das individuelle Therapieansprechen von bestimmten Arzneimitteln verantwortlich ist.⁹

Trotz seiner Komplexität zeigen grundsätzliche Erkenntnisse, dass die Mikrobiom Modulation mittels fäkaler Mikrobiota-Transplantation (FMT), evidenzbasierten Mikrobiotika oder Ernährung bereits jetzt schon bei einigen Erkrankungen eine vielversprechende therapeutische Option ist.⁹



Referenzen

1. Ahlawat et al. Lett Appl Microbiol. 2021; 72(6):636-68.
2. Schroeder & Bäckhed. Nat Med. 2016; 22(10):1079-89.
3. Osadchij et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17(2):322-32.
4. Patterson et al. Postgrad Med J. 2016; 92(1087):286-300.
5. Zheng et al. Cell Research. 2020; 30:492-506.
6. Martinez et al. Gut Microbes. 2017; 8(2):130-42.
7. Singh et al. J Neurogastroenterol Motil. 2021; 27(1):19-34.
8. Gopalakrishnan et al. Cancer Cell. 2018; 33(4):570-80.
9. Sharma et al. Clin Pharmacol Ther. 2020; 107(1):123-8.

Über die Microbiotica GmbH

Mikrobiom Modulation - Evidenzbasiert

Die zunehmende Bedeutung des intestinalen Mikrobioms und der Mikrobiom Modulation als vielversprechender Therapieansatz hat das Familienunternehmen Microbiotica erkannt und spezialisiert sich deshalb auf wissenschaftlich und klinisch belegte, mikrobiologische Präparate unter der Marke Innovall®.

Der Qualitätsanspruch von Microbiotica

Mit Innovall® stehen Ihnen mikrobiologische Präparate mit höchsten Qualitätsstandards zur Behandlung Ihrer Patienten zur Verfügung. Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden durch in Peer-Review-Journals publizierte klinische Studien belegt. Präklinische Daten zum Wirkmechanismus sind Bestandteil unserer Dokumentation.



Indikationsspezifisch

Die Innovall®-Präparate enthalten jeweils die nachweislich wirksamsten Bakterienstämme für die spezifische Indikation



Geprüfte und gesicherte

- Überlebensfähigkeit
- Vermehrungsfähigkeit
- Kolonialisierungsfähigkeit



Ausgezeichnete Evidenz

- Placebo-kontrollierte
- doppelblinde
- randomisierte
- klinische Studien

Für alle Innovall®-Präparate gilt:

Die Auswahl der spezifischen Bakterienstämme und die Dosierungsempfehlungen entsprechen immer den Angaben aus den jeweiligen Placebo-kontrollierten Studien.

Spezifische Bakterienstämme für spezifische Indikationen

Nationale und internationale Leitlinien verweisen inzwischen darauf, dass sich Studienergebnisse spezifischer Bakterienstämme oder Stammkombinationen nicht auf andere Bakterienstämme übertragen lassen. Es ist daher wichtig, auf die indikationsspezifische Evidenz der einzelnen Bakterienstämme zu achten.

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



Forschung ist die Zukunft

Die moderne Mikrobiom-Forschung ist weniger als 20 Jahre jung. Viele Erkenntnisse wurden seither gewonnen, aber vieles ist noch unerforscht. Die Billionen Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln, haben **für die Gesundheit eine zentrale Bedeutung**.

Deshalb arbeitet Microbotica aktiv daran, die Erforschung neuer, bislang noch unentdeckter spezifischer Bakterienstämme, die **für relevante Krankheitsbilder einen therapeutischen Effekt** haben können, voranzutreiben.

Wie für alle Innoval®-Präparate, wird auch für zukünftig entwickelte Präparate der höchste Qualitäts- und Evidenzgrad angestrebt. Klinische und präklinische Daten sollen die Grundlage bilden, um medizinischen Fachkräften alles an die Hand zu geben, um eine evidenzbasierte, zielgerichtete und individuelle Behandlung durchführen zu können.

Lesen Sie auf den folgenden Seiten mehr über die indikationsspezifischen Innoval®-Präparate zur Mikrobiom Modulation.

Bei Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung:

08143 927-0 oder info@innoval.de

Besuchen Sie uns auch online unter

www.innoval.de

Wir freuen uns auf den Austausch mit Ihnen!

Ihre Microbotica GmbH



Beispiel:

Spezies: *Lactobacillus plantarum*

Stamm: *Lactobacillus plantarum* 299v



„Gleiche Spezies, unterschiedlicher Stamm“

Innovall® CU

Adjuvante Therapie zur Senkung des Aktivitätsindex bei Colitis Ulcerosa

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden als Folge von Wechselwirkungen zwischen umweltbedingten, mikrobiellen, genetischen und immunvermittelten Faktoren verstanden. Präklinische und klinische Studien konnten zeigen, dass Veränderungen im Mikrobiom (erhöhte Präsenz mukusabbauender Bakterien) und Defekte in der Mukusstruktur bei der Entwicklung und dem Fortschreiten der CED eine Rolle spielen.^{1,2} Die Colitis Ulcerosa ist eine CED, die ausschließlich den Dickdarm betrifft und durch starke Entzündungen der Schleimhaut (Mukosa) mit blutig-schleimigen Durchfällen charakterisiert ist. Die reduzierte und defekte Mukusschicht lässt physiologische Darmbakterien direkt in Interaktion mit dem Schleimhaut-epithel kommen, in dieses eindringen und Entzündungsreaktionen induzieren (Abb. 1).^{3,4}

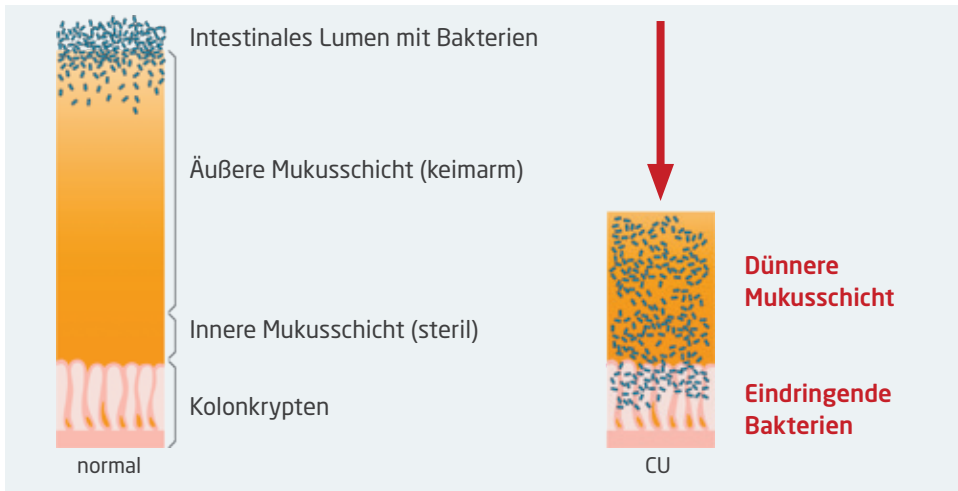


Abb. 1: Veränderung der Mukosa bei Colitis Ulcerosa: Bakterien dringen in Epithelschicht ein.

Innovall® CU - Original-Formulierung der VSL#3®-Studien:

Innovall® CU enthält die ursprüngliche, spezifische Zusammensetzung der Bakterienstämme, mit der bis zum Jahr 2014 über 60 Studien unter der Bezeichnung „VSL#3®“ publiziert wurden. Durch unveränderte Formulierung und Herstellverfahren werden gleichbleibende, studienkonforme Eigenschaften des mikrobiologischen Präparats gewährleistet.

63 % Responder bei Colitis Ulcerosa

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit 144 Colitis Ulcerosa-Patienten belegt: Bei 63,1 % der Patienten, die zusätzlich zur Standardmedikation mit Innovall® CU behandelt wurden, konnte der Colitis Ulcerosa Aktivitätsindex (UCDAI) um mind. 50% verbessert werden.⁵ Im Vergleich dazu waren es bei der Placebo-Gruppe nur 40,8% (Abb. 2).

Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch

Patienten: 144 Patienten mit rezidivierender, leichter bis mäßig schwerer Colitis ulcerosa

Zeitraum: 8 Wochen

Behandlung: **Gruppe A:** Innovall® CU (3,6x10¹² KBE/Tag) + Standardmedikation | **Gruppe B:** Placebo + Standardmedikation

Primärer Endpunkt: Reduktion des ulcerative colitis disease activity index (UCDAI) um mindestens 50%. Der UCDAI erfasst die Parameter Stuhlfrequenz, rektale Blutungen, Erscheinungsbild der Mukosa und Einschätzung des allgemeinen Schweregrads durch den Arzt.

Anteil der Patienten mit Reduktion des UCDAI um mehr als 50 %

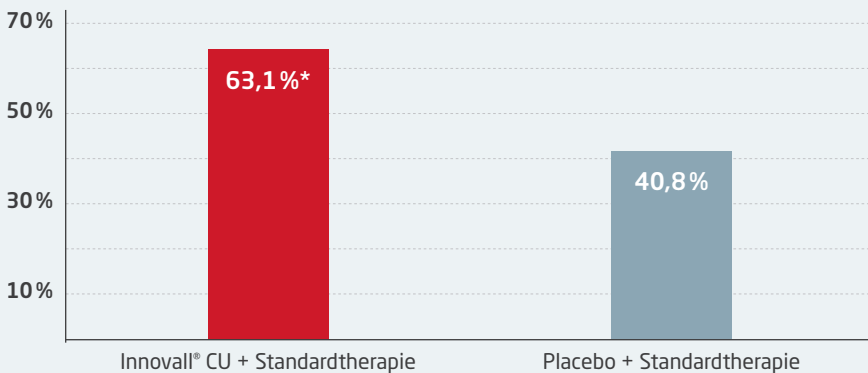


Abb. 2: Unter Innovall® CU senkte sich der UCDAI bei signifikant mehr Patienten um mindestens 50% (*p=0,031).⁵

Innovall® CU

Signifikant verkürzte Remissionsinduktion

Eine weitere randomisierte, multizentrische Studie mit 90 Colitis Ulcerosa-Patienten zeigte, dass bei einem akuten Schub die begleitende Gabe von Innovall® CU die Zeit bis zur Remission signifikant verkürzt (Abb. 3).⁶

Studiendesign: randomisiert, kontrolliert, multizentrisch

Patienten: 90 Patienten mit rezidivierender, leichter bis mäßig schwerer Colitis ulcerosa

Zeitraum: 8 Wochen

Behandlung: Gruppe A: Balsalazid (= 5-ASA-Prodrug) 2,25 g/Tag (niedrige Dosis) + Innovall® CU (9x10 ¹¹ KBE/Tag)	Gruppe B: Balsalazid 4,5 g/Tag (mittlere Dosis)	Gruppe C: Mesalazin 2,4 g/Tag
---	--	---

Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten in symptomatischer Remission, definiert als normaler Stuhlgang ohne Blutungen.

Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zur symptomatischen Remission, Anteil an Patienten mit Verbesserung in endoskopischen und histologischen Scores und Veränderung des klinischen Aktivitätsindexes.

Tage bis zur Remission

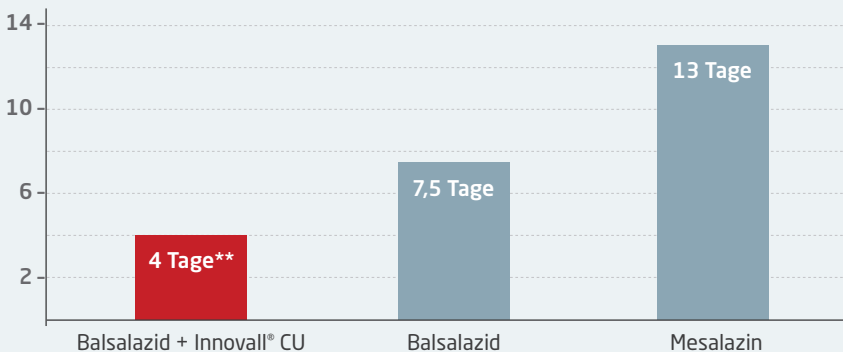


Abb. 3: Mit Innovall® CU tritt die Remission am schnellsten ein (**p<0,01).⁶

Senkung der Rezidivrate um 85 % bei chronischer Pouchitis

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie mit 40 Patienten über 9 Monate wurde die Wirkung von Innovall® CU zum Remissionserhalt bei chronischer Pouchitis untersucht.⁷ Die Patienten befanden sich in klinischer und endoskopischer Remission. Nach alleiniger 9-monatiger Einnahme von Innovall® CU oder einem Placebo lag die Remissionsrate in der Innovall® CU-Gruppe bei 85 %. In der Placebo-Gruppe hatten bereits nach 4 Monaten alle Patienten ein Rezidiv entwickelt (Abb. 4).

Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind

Patienten: 40 Patienten mit Pouchitis in klinischer und endoskopischer Remission nach einmonatiger Antibiotika-Behandlung

Zeitraum: 9 Monate

Behandlung: Innovall® CU (1,8x10¹² KBE/Tag) | Placebo

Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten mit Rezidiv, definiert als Anstieg des Pouchitis disease activity index (PDAI) um mind. 2 Punkte. Der PDAI erfasst die symptomatischen und endoskopischen/histologischen Parameter einer Pouchitis.

In Remission verbleibende Patienten

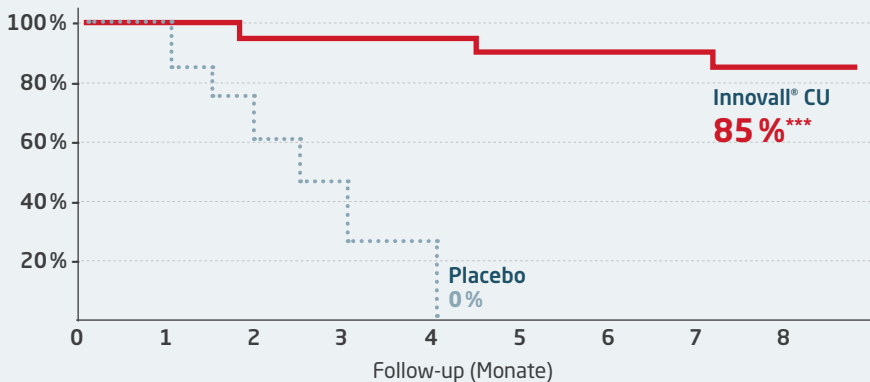


Abb. 4: Signifikanter Remissionserhalt unter Innovall® CU: 85 % der Pouchitis-Patienten verblieben in Remission, in der Placebo-Gruppe keiner (***) $p < 0,001$.⁷

Präklinische Daten zum Wirkmechanismus

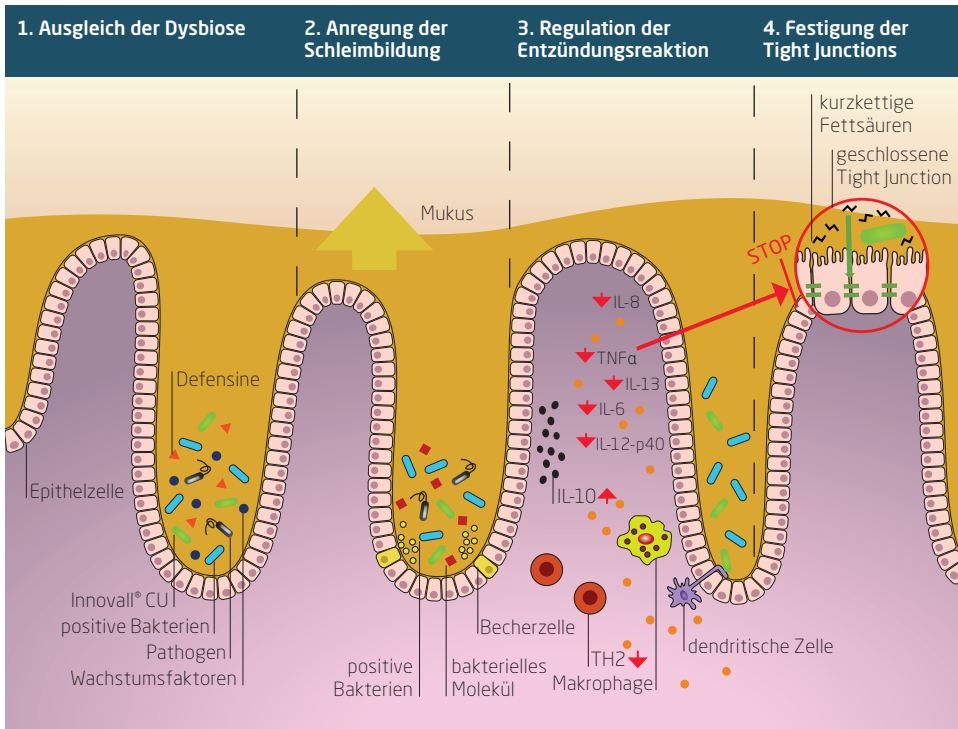


Abb. 5: Wirkmechanismen von Innovall® CU

1. Ausgleich der Dysbiose

Innovall® CU ist bis zu einem Monat nach Behandlungsende in der Mukosa und im Darmlumen nachweisbar und erhöht u.a. durch Produktion von Wachstumsfaktoren deren Anzahl.⁷⁻¹⁰ Die CED-assoziierte Dysbiose wird so ausgeglichen und die Ausbreitung und Invasion pathogener Bakterien reduziert.^{11,12} Letzteres wird u.a. durch Stimulation von humanen Defensinen und durch das Besetzen potentieller Pathogen-Bindungsstellen an Epithelrezeptoren (Rezeptorblockade) gewährleistet.^{13,14}

2. Anregung der Schleimbildung

Die Bakterienstämme in Innoval[®] CU regen die Becherzellen des Darmepithels zur Produktion und Sekretion von Mucinen an. Dadurch wird die reduzierte Mukusschicht wieder aufgebaut und die Adhäsion von entzündungsinduzierenden Bakterien an das Darmepithel verhindert.^{15,16}

3. Regulation der Entzündungsreaktion

Entzündungsreaktionen werden maßgeblich durch die Produktion von bestimmten Zytokinen gesteuert. Durch die Interaktion von Immunzellen (dendritische Zellen, Makrophagen) mit Bestandteilen und Metaboliten der Bakterienstämme in Innoval[®] CU, wird vermehrt antiinflammatorisches IL10 produziert, während proinflammatorische Zytokine wie TNF α , IL6, IL8, IL12 und IL13 herunterreguliert werden.^{8,10,16-20}

4. Festigung der Darmbarriere

Die reduzierte Produktion von TNF α führt zu einer verringerten Permeabilität der epithelialen Tight Junctions.¹⁰ Zudem wird die Abnahme der Tight Junction-Proteine (z.B. ZO-1) verhindert und die hohe Apoptoserate der intestinalen Epithelzellen bei akuter Colitis gesenkt, was zusätzlich zu einer reduzierten intestinalen Permeabilität führt.^{8,14,21,22} Zudem wurde gezeigt, dass Innoval[®] CU die Aktivität von Matrix-Metalloproteasen (MMPs) bei Pouchitis-Patienten signifikant verringern kann. Diese Proteasen sind ein wichtiger Faktor bei der Erhaltung der chronischen Entzündung und Ulkusbildung der Darmschleimhaut.¹⁷

Innovall® CU

Zusammensetzung und Anwendung

Innovall® CU - Zur adjuvanten Therapie bei leichter bis mäßig schwerer Colitis Ulcerosa und Pouchitis

- ✓ Senkt den Aktivitätsindex um über 50%
- ✓ Verkürzt die Zeit bis zur Remission
- ✓ Senkt die Rezidivrate bei chronischer Pouchitis



**in Leitlinien
empfohlen²³⁻²⁵**

Evidenzbasiertes Mikrobiotikum höchster Qualität

Enthält die spezifisch für die Indikation ausgewählte **Original-Formulierung aus den VSL#3®-Studien:**

SPEZIES	STAMM
<i>Lactobacillus paracasei</i>	NCIMB 30439
<i>Lactobacillus plantarum</i>	NCIMB 30437
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	NCIMB 30442
<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	NCIMB 30440**
<i>Bifidobacterium longum</i>	NCIMB 30435*
<i>Bifidobacterium breve</i>	NCIMB 30441
<i>Bifidobacterium infantis</i>	NCIMB 30436*
<i>Streptococcus thermophilus</i>	NCIMB 30438

* Neu klassifiziert als *Bifidobacterium lactis*, ** Neu klassifiziert als *Lactobacillus helveticus*

- Humane Bakterienstämme
- 450 Milliarden vermehrungsfähige Keime pro Portionsbeutel
- Wirksamkeit und Verträglichkeit in über 60 klinischen Studien untersucht***
- Überlebensfähigkeit im Verdauungstrakt durch Magen- und Gallensaftresistenz
- Gesicherte Stabilität und Haltbarkeit

*** für unterschiedliche gastrointestinale Indikationen



Glutenfrei



Fructosefrei



Lactosefrei



Vegan

Einnahme von Innoval[®] CU

Erwachsene: Täglich den Inhalt von 2-8 Portionsbeuteln Innoval[®] CU in kaltes Wasser ohne Kohlensäure einrühren und einnehmen. Die Einnahme kann auf einmal oder wahlweise aufgeteilt in mehrere Portionen über den Tag verteilt erfolgen.

Kinder 4-10 Jahre: Täglich den Inhalt von 1 Portionsbeutel in kaltes Wasser ohne Kohlensäure einrühren und einnehmen.

Kinder 11-17 Jahre: Täglich den Inhalt von 2 Portionsbeuteln in kaltes Wasser ohne Kohlensäure einrühren und einnehmen.

Einnahmedauer:

Es empfiehlt sich eine Einnahme von mindestens acht bis zwölf Wochen.

Einnahmetipps:

- Je nach Geschmack ist auch eine andere Zubereitung möglich, wie Einrühren in kalte Lebensmittel (z. B. Joghurt).
- Nicht mit heißen Getränken oder Lebensmitteln einnehmen.
- Werden Antibiotika eingenommen, empfiehlt es sich, Innoval[®] CU drei Stunden davor oder danach einzunehmen.

Erhältliche Packungsgrößen:

10 Portionsbeutel à 4,4 g = 44 g
PZN 13655903

30 Portionsbeutel à 4,4 g = 132 g
PZN 13889788

Kühl und trocken bei 2-8°C lagern. Innoval[®] CU kann bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) aufbewahrt werden, ohne dass die Wirkung beeinträchtigt wird.

Referenzen

1. Glassner et al. J Allergy Clin Immunol. 2020; 145(1):16-27.
2. Fang et al. Exp Mol Med. 2021; 53(5):772-87.
3. Moussata et al. Gut. 2011; 60:26-33.
4. Zundler & Neurath. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33:19-28.
5. Tursi et al. Am J Gastroenterol. 2010; 105:2218-27.
6. Tursi et al. Med Sci Monit. 2004; 10(11):PI126-31.
7. Gionchetti et al. Gastroenterology. 2000; 119:305-09.
8. Madsen et al. Gastroenterology. 2001; 121:580-91.
9. Bibiloni et al. Am J Gastroenterol. 2005; 100:1-8.
10. Lammers et al. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003; 38:165-72.
11. Uronis et al. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17(1):289-97.
12. Arthur et al. Sci Rep. 2013; 3:2868.
13. Schlee et al. Clin Exp Immunol. 2008; 151(3):528-35.
14. Otte & Podolsky. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004; 286:G613-26.
15. Caballero-Franco et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007; 292(1):G315-22.
16. Ng et al. Inflamm Bowel Dis. 2010; 16(8):1286-98.
17. Ulisse et al. Am J Gastroenterol. 2001; 96(9):2691-99.
18. Mastrangeli et al. Int Arch Allergy Immunol. 2009; 150:133-43.
19. Mariman et al. J Nutr. 2015; 145(6):1354-61.
20. Lammers et al. Am J Gastroenterol. 2002; 97(5):1182-86.
21. Mennigen et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009; 296(5):G1140-9.
22. Biagioli et al. Front Pharmacol. 2017; 28:505.
23. Guarner et al. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics, 2017.
24. Bischoff et al. Clin Nutr. 2020; 39(3):632-53.
25. Turner et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55(3):340-61.



Symptomatische unkomplizierte Divertikelkrankheit behandeln

Etwa 25 % der Divertikelträger (jeder zweite 60-jährige) entwickeln behandlungsbedürftige Beschwerden, meist die einer symptomatischen unkomplizierten Divertikelkrankheit (SUD).¹ Die Patienten zeigen chronisch-rezidivierende funktionelle Darmbeschwerden, ähnlich einem Reizdarmsyndrom. Zum Teil ist das Beschwerdebild sogar ähnlich einer milden akuten Divertikulitis, jedoch immer ohne nachweisbare organische Veränderungen. Histologisch sind dabei unterschwellige Entzündungen in der Schleimhaut sowie eine verringerte Anzahl intestinaler Cajal- und Gliazellen nachweisbar.² Das intestinale Mikrobiom der SUD-Patienten zeigt Veränderungen in der Mikrobiota-Zusammensetzung mit u.a. einer verringerten Konzentration von entzündungshemmenden Bakterien in und um die Divertikel.⁴ Symptomatisch äußert sich dies in einer eingeschränkten neuromuskulären Funktion, Verdauungsstörungen sowie in viszeraler Hypersensitivität.^{1,4}

Innovall® SUD: 85 % weniger Divertikulitis

Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Monate schloss 210 Patienten, die in den letzten vier Wochen symptomatische Episoden der symptomatischen unkomplizierten Divertikelkrankheit hatten, ein.⁵

Die 12-monatige Behandlung mit Innovall® SUD alleine (Intervallbehandlung an 10 Tagen/Monat) führte im Vergleich zu Placebo zu:

- einem um 68 % signifikant gesenkten Wiederauftreten der chronisch-funktionellen Darmbeschwerden (SUD-Rezidiv)
- einer um 85 % signifikant reduzierten Divertikulitis-Inzidenz

In der mit Mesalazin behandelten Gruppe, die zusätzlich Innovall® SUD erhielt, traten im Verlauf der Studie weder erneute funktionelle Darmbeschwerden (SUD-Rezidiv) noch eine Divertikulitis auf (Abb. 6).

Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch

Patienten: 210 Patienten mit SUD (asymptomatisch bei Studieneinschluss, jedoch mit spezifischen SUD-Symptomen innerhalb 4 Wochen vor Studieneintritt)

Zeitraum: 12 Monate, Intervallbehandlung an 10 Tagen im Monat

Behandlung

(Double-Dummy): Gruppe A:

Placebo
+ Placebo

Gruppe B:

Innovall® SUD
+ Placebo

Gruppe C:

Mesalazin
+ Placebo

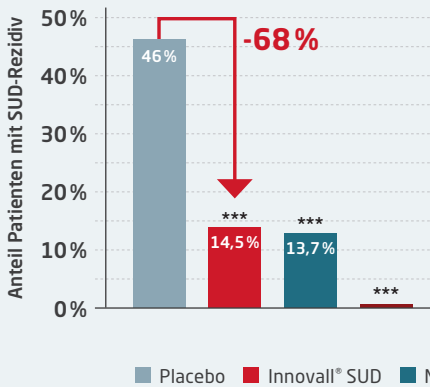
Gruppe D:

1,6 g Mesalazin/Tag
+ Innovall® SUD mit
Lactobacillus casei DG®
(24 Mrd. KBE/Tag)

Primärer Endpunkt: Anteil an Patienten in Remission, definiert als Abwesenheit von langanhaltenden (>24 Stunden), starken wiederkehrenden Abdominalschmerzen.

Sekundärer Endpunkt: Auftreten einer Divertikulitis.

68 % weniger SUD-Rezidive



85 % weniger akute Divertikulitiden

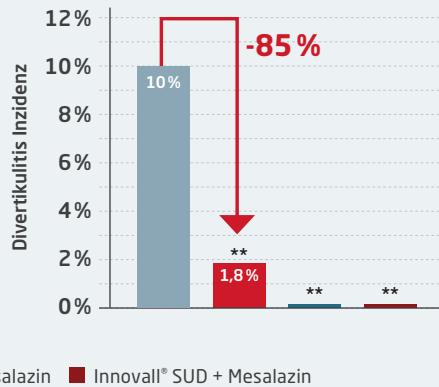


Abb. 6: 68% weniger Patienten mit SUD-Rezidiven und 85% geringere Divertikulitis-Inzidenz mit Innoval® SUD (** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).⁵

Antientzündlich protektiver Effekt

Enterische Gliazellen (EGCs) bilden das Stützgewebe des enterischen Nervensystems. Sie sind in der Lage, mit Darmbakterien zu interagieren und daraufhin unterschiedliche Immunantworten auszulösen. Deshalb wurde der Einfluss des in Innoval® SUD enthaltenen spezifischen Bakterienstamms *L. casei* DG® (kurz: LcDG®) auf Entzündungsprozesse im Darm von SUD-Patienten mittels Sigma-Biopsaten untersucht.⁶

Bei Patienten mit SUD konnte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant erhöhte Freisetzung von proinflammatorisch wirkendem Stickstoffmonoxid (NO) aus den EGCs beobachtet werden. Analysiert wurde dieser Entzündungsmarker anhand der Expression des iNOS-Proteins (induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase) in den EGCs.

Anschließend wurden die Biopsate der Patienten mit SUD mit enteroinvasiven *Escherichia coli* (EIEC) inkubiert. Dies führte, wie zu erwarten, zu einem signifikanten Anstieg der iNOS-Expression. Die spätere Zugabe von LcDG® konnte die iNOS-Expression in den Biopsaten gegenüber der Inkubation mit EIEC signifikant auf den Basalwert senken (Abb. 7).

Somit wirkt der Bakterienstamm LcDG® in Innoval® SUD über eine Hemmung der Expression von iNOS **antiinflammatorisch und protektiv**.

Hemmung des Entzündungsmarkers iNOS

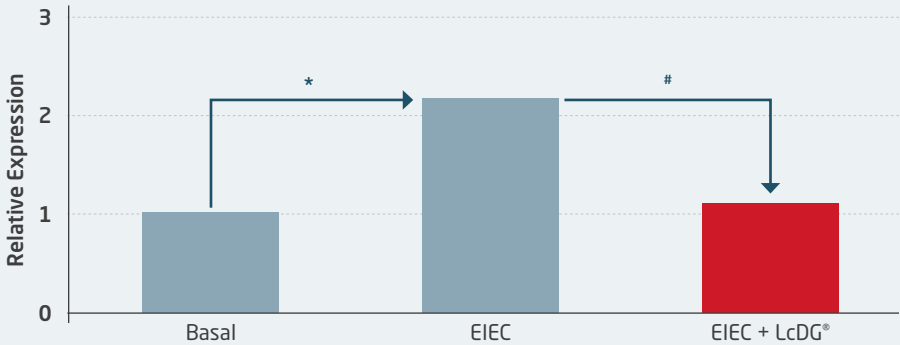


Abb. 7: Die Inkubation von SUD-Biopsaten mit enteroinvasiven *E. coli* (EIEC) erhöht gegenüber dem Basalwert signifikant die Expression des Entzündungsmarkers iNOS (* $p < 0,05$); Innovall® SUD kann diesen Entzündungsnachweis nach Zugabe signifikant hemmen (* $p > 0,05$).⁵

Präklinische Daten zum Wirkmechanismus

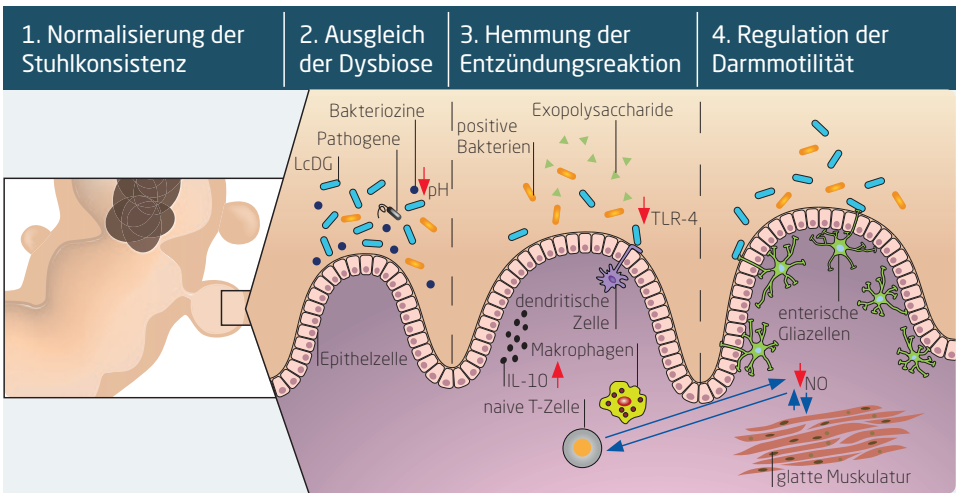


Abb. 8: Wirkmechanismen von Innovall® SUD

1. Normalisierung der Stuhlkonsistenz

Bestimmte Mikrobiotika fördern die normale Verdauung und halten den Stuhl weich.⁷ Der Druck im Darminnen sinkt und erleichtert eine normale Darmbewegung.

2. Ausgleich der Dysbiose

Lactobacillus casei DG® (LcDG®) ist im Darm nachweislich kolonialisierungsfähig und fördert die Homöostase der intestinalen Mikrobiota u.a. durch Produktion von antimikrobiell wirkenden Bakteriozinen und kurzkettigen Fettsäuren (lokale Reduktion des pH-Werts).^{8,9} Dadurch kommt es zu einer vermehrten Ansiedlung und Wachstum von gesundheitsfördernden Bakterien und Hemmung der Ausbreitung von Pathogenen, z. B. aus der Familie der *Enterobacteriaceae*. Nachgewiesen ist auch ein hemmender Effekt auf multiresistente Keime. LcDG® bewirkt zudem eine Modulation von *Clostridiales*-Spezies und gleicht den Butyrat-Spiegel aus, was eine Normalisierung der viszeralen Überempfindlichkeit begünstigt.¹¹

3. Hemmung der Entzündungsreaktion

LcDG® besitzt spezifische, immunstimulierende Oberflächenpolysaccharide (Exopolysaccharide), die das Immunsystem stimulieren, ohne eine entzündliche Reaktion zu verursachen.¹²

Durch diese Stimulierung wird mehr antiinflammatorisches IL10 von den Immunzellen ausgeschüttet. Zusätzlich normalisiert LcDG® die Ausschüttung des Entzündungsmarkers NO durch die Herunterregulierung der Expression von iNOS in den enterischen Gliazellen.⁶ Durch diese Prozesse wird die Entzündungsreaktion in der Darmschleimhaut gedämpft.

4. Regulation der Darmmotilität

Enterische Gliazellen sind in der Lage, LcDG® spezifisch zu erkennen. Eine Reduktion der NO-Freisetzung ist die Folge.⁶ Somit wirkt der Bakterienstamm gegen die NO-abhängige Inhibition der glatten Darmmuskulatur und fördert so eine normale Darmbewegung.¹³

Innovall® SUD

Zusammensetzung und Anwendung

Innovall® SUD

- Bei Divertikelkrankheit mit Reizdarm-ähnlichen Symptomen

- ✓ 68 % mehr Patienten in Langzeit-Remission
- ✓ Divertikulitis-Inzidenz um 85 % reduziert



Evidenzbasiertes Mikrobiotikum höchster Qualität

Enthält den spezifisch für die Indikation ausgewählten Bakterienstamm:

SPEZIES	STAMM
<i>Lactobacillus casei</i>	DG®

- Humaner Bakterienstamm
- 24 Milliarden vermehrungsfähige Keime pro Kapsel (= Tagesdosis)
- Wirksamkeit und Verträglichkeit klinisch belegt
- Überlebensfähigkeit im Verdauungstrakt durch Magen- und Gallensaftresistenz
- Gesicherte Stabilität und Haltbarkeit



Glutenfrei



Fructosefrei



Lactosefrei



Vegan

Einnahme von Innoval[®] SUD

Erwachsene nehmen täglich 1 Kapsel an 10 aufeinanderfolgenden Tagen im Monat ein, vorzugsweise mit einem Schluck Wasser auf nüchternen Magen.

Einnahmedauer:

Es empfiehlt sich eine langfristige Einnahme über 12 Monate.

Einnahmetipp:

Werden Antibiotika eingenommen, empfiehlt es sich, Innoval[®] SUD drei Stunden davor oder danach einzunehmen.

Erhältliche Packungsgröße:

30 Kapseln (3-Monatspackung)
PZN 13785333



Referenzen

1. Tursi et al. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1):20.
2. Bassotti et al. J Clin Pathol. 2005; 58(9):973-77.
3. Floch. J Clin Gastroenterol. 2006; 40(Suppl. 3):S121-25.
4. Humes et al. Neurogastroenterol Motil. 2012; 24:318-e163.
5. Tursi et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38:741-51.
6. Turco et al. United European Gastroenterol J. 2017; 5(5):715-24.
7. Dimidi et al. Am J Clin Nutr. 2014; 100(4):1075-84.
8. Drago et al. Farmaci & Terapia. 2002; 19(1):72-6.
9. D'Incà et al. Dig Dis Sci. 2011; 56(4):1178-87.
10. Zambori et al. J Infect Dev Ctries. 2016; 10(3):214-21.
11. Ferrario et al. J Nutr. 2014; 144(11):1787-96.
12. Otte et al. Nutr Cancer. 2009; 61(1):103-13.
13. Mourelle et al. Gastroenterology. 1995; 109(5):1497-502.
14. Guarner et al. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics, 2017.

Bei den typischen Reizdarm-Symptomen

Das Reizdarmsyndrom ist eine sehr häufige, chronische Erkrankung, deren kausale Zusammenhänge oft komplex sind. Bevor eine gesicherte Diagnose erfolgt, vergehen im Durchschnitt bis zu 8 Jahre, was zu einem hohen Leidensdruck der Patienten führt.¹ Das primäre Therapieziel ist daher neben der Linderung der funktionellen Darmbeschwerden die Verbesserung der Lebensqualität bei den Patienten.² Es gibt mehrere pathophysiologische Mechanismen, die multifaktoriell, aber individuell unterschiedlich ausgeprägt zum Beschwerdebild beitragen. Fakt ist, dass das Reizdarmsyndrom keine reine psychosomatische Störung ist. Vielmehr interagiert die intestinale Mikrobiota auf verschiedenen Ebenen mit den Darmfunktionen. Dies führt u.a. zu verringerter intestinaler Barrierefunktion, gestörtem Gallensäuremetabolismus, mukosaler Immunaktivierung, abnormer gastrointestinaler Motilität und Dysregulation des enterischen Nervensystems. Daher wurde mit der Beschreibung „Erkrankung der Darm-Hirn-Achse“ erstmals eine pathophysiologisch definierte Beschreibung für das Reizdarmsyndrom eingeführt. Dies spiegelt sich auch in der aktuellen deutschen Reizdarm-Leitlinie wider, in der das Mikrobiom in der Therapie an Bedeutung gewinnt. Unter anderem wird dort der spezifische Bakterienstamm *Lactobacillus plantarum* 299v (kurz: Lp299v®) empfohlen.²

Innovall® RDS: Deutliche Reduktion aller Leitsymptome

Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte, multizentrische Studie mit 214 Reizdarm-Patienten über 4 Wochen zeigte eine **signifikante Reduktion** der typischen Reizdarmsymptome (Abb. 9).³

- Reduktion von Blähungen um 66,4%
- Reduktion von Bauchschmerzen um 51,9%
- reduzierte Stuhlgangfrequenz um 42,6%
- reduziertes Gefühl der unvollständigen Entleerung um 50,4%

Diese Ergebnisse sind in einer weiteren randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie an 40 Reizdarm-Patienten bestätigt.⁴

Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch

Patienten: 214 Reizdarm-Patienten

Behandlung: Innovall® RDS mit *Lactobacillus plantarum* 299v (10 Mrd. KBE/Tag) oder Placebo

Zeitraum vor Behandlung: 4 Wochen

Endpunkte: Frequenz und Intensität von Bauchschmerzen, Blähungen, Stuhlgang und Gefühl der unvollständigen Entleerung

Reduktion der Symptome nach 4 Wochen

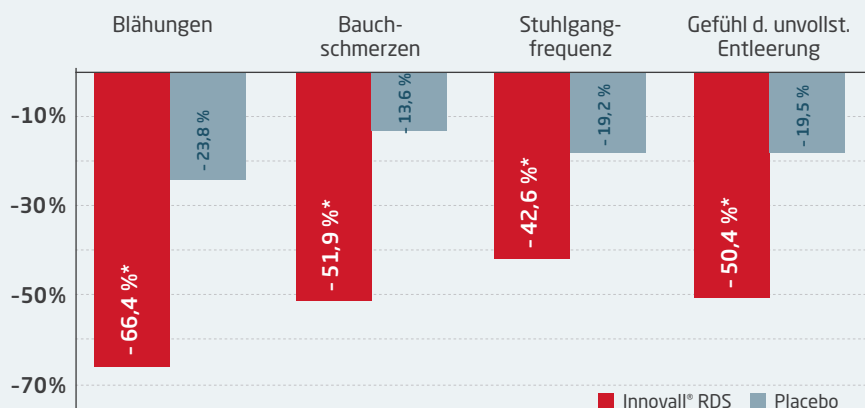


Abb. 9: Die Einnahme von Innoval® RDS reduzierte nach 4 Wochen signifikant die Leitsymptome des Reizdarmsyndroms (* $p < 0,05$; Baseline vs. Woche 4).³

Längere Therapiedauer:

Signifikant ansteigende Wirksamkeit und Verbesserung der Lebensqualität

Eine nicht interventionelle Langzeitstudie in 25 deutschen Zentren bei 243 Patienten mit Reizdarmsyndrom bestätigt die Daten aus den klinischen Studien und zeigt auch unter Alltagsbedingungen eine signifikante Wirksamkeit von Innoval RDS® bei den typischen Reizdarmsymptomen Diarrhoe, Obstipation, Meteorismus & Flatulenzen, Abdominalschmerzen und Übelkeit.⁵ Weitere Effekte der langfristigen Behandlung mit Innoval® RDS waren:

- signifikant steigender Therapieeffekt mit der Dauer der Behandlung
- signifikante Verbesserung der Lebensqualität
- Wirkeffekt ist unabhängig vom individuellen Reizdarmtyp
- eine hohe Therapieadhärenz

Studiendesign: nicht-interventionelle Real-World-Studie, multizentrisch

Patienten: 243 symptomatische Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS-O, RDS-D, RDS-M), die im Rahmen der normalen Therapie in der Praxis mit Innoval® RDS behandelt wurden.

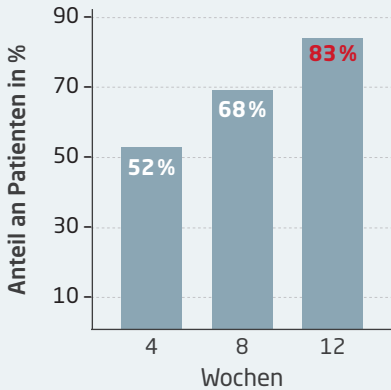
Behandlung: Innoval® RDS mit *Lactobacillus plantarum* 299v (10 Mrd. KBE/Tag)

Zeitraum: 12 Wochen

Endpunkte: Veränderung von Häufigkeit und Schweregrad der Reizdarmsymptome gegenüber der Baseline.

Verbesserung der Reizdarmbeschwerden

Adäquate Verbesserung der Gesamtsymptomatik



Psychisches Wohlbefinden

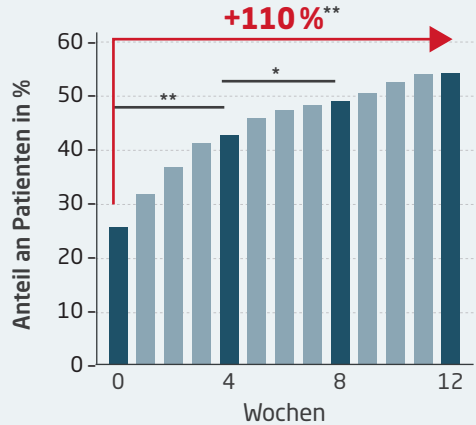


Abb. 10: Innovall® RDS unterstützt die primären Therapieziele beim Reizdarmsyndrom: Der Anteil an Patienten mit einer adäquaten Verbesserung der Gesamtsymptomatik steigt mit Länge der Einnahmedauer von Lp299v®. Das psychische Wohlbefinden der Studienteilnehmer verbessert sich über 12 Wochen kontinuierlich und signifikant (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).⁵

Präklinische Daten zum Wirkmechanismus

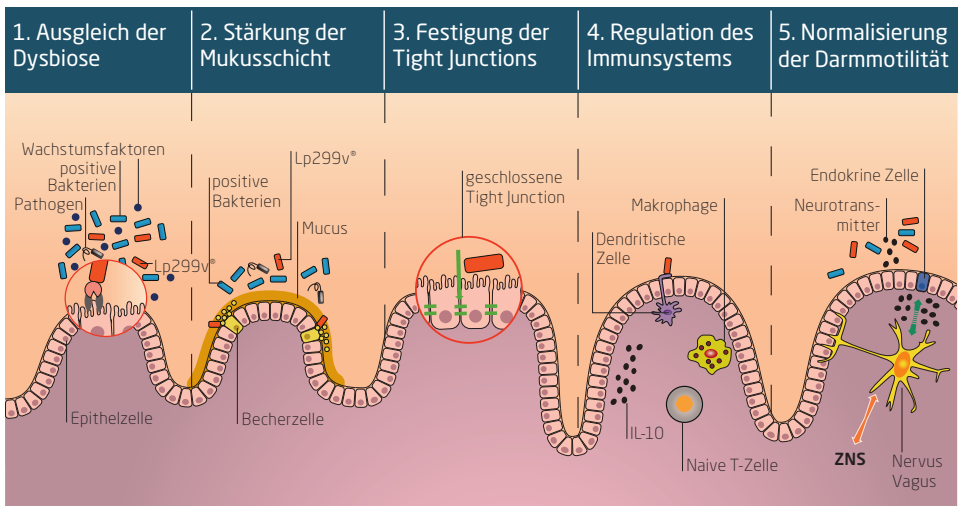


Abb. 11: Wirkmechanismen von Innovall® RDS

1. Ausgleich der Dysbiose

L. plantarum 299v zeigt *in vitro* und *in vivo* einen antimikrobiellen Effekt gegen potentiell pathogene Spezies wie z.B. *E. coli*, *Enterococcus faecalis* oder *Candida albicans*.⁶⁻⁹ Zudem reduziert Lp299v[®] die Anzahl von gramnegativen Anaerobiern, *Enterobacteriaceae* und Sulfit-reduzierenden Clostridien.¹⁰⁻¹⁴ Die Bakterienvielfalt der physiologischen Mikrobiota wird dagegen durch die Produktion spezifischer Wachstumsfaktoren gefördert.¹⁵ Die Fähigkeit von Lp299v[®], durch einen Mannose-spezifischen Adhäsionsmechanismus an humane Darm-schleimhautzellen zu binden, ist ein entscheidender stammspezifischer Vorteil.¹⁶⁻²⁰

2. Stärkung der Mukusschicht

Lp299v[®] regt die Mucin-Bildung der Becherzellen des Darmepithels an. Die Mukusschicht dient u.a. als mechanische Barriere und hemmt die Adhäsion von enteropathogenen und enterohämorrhagischen *E. coli* an Darmepithelzellen.²¹⁻²³

3. Festigung der Tight Junctions

Lp299v[®] führt durch die Stärkung der Mucusschicht und einer gesteigerten Synthese von kurzkettigen Fettsäuren zu einer verbesserten Darmbarrierefunktion.^{10,18,24,25} Letztere dienen u.a. als Energiequelle zur Erneuerung des Darmepithels und der Festigung der Tight Junctions. Die Reduktion der bakteriellen Translokation ist dabei ein wertvoller Nebeneffekt.^{12,26}

4. Regulation des Immunsystems

Lp299v[®] kann die Immunaktivität von T-Zellen (adaptives Immunsystem) durch die Modulation des vorherrschenden Botenstoffprofils beeinflussen. Proinflammatorische Botenstoffe (Zytokine) wie IL6 und IL8 werden signifikant reduziert. Der spezifische Bakterienstamm reguliert so die immunologische Antwort und wirkt entzündungshemmend. Entscheidend dafür ist die Adhäsion an Epithelzellen über spezifische Rezeptoren.²⁵⁻²⁹

5. Normalisierung der Darmmotilität

Lp299v[®] kann die Darmmotilität positiv beeinflussen. Dieser stammspezifische Effekt wurde in einem murinen Reizdarmmodell nachgewiesen, in dem eine Normalisierung der Darmtransitzeiten beobachtet wurde.³⁰

Innovall® RDS

Zusammensetzung und Anwendung

Innovall RDS® - Bei den typischen Reizdarm-Symptomen

- ✓ Reduziert Bauchschmerzen
- ✓ Reduziert Blähungen
- ✓ Normalisiert die Stuhlfrequenz



**in der Leitlinie
empfohlen²**

Evidenzbasiertes Mikrobiotikum höchster Qualität

Enthält den spezifisch für die Indikation ausgewählten Bakterienstamm:

SPEZIES	STAMM
<i>Lactobacillus plantarum</i>	299v

- Humaner Bakterienstamm
- 10 Milliarden vermehrungsfähige Keime pro Kapsel (=Tagesdosis)
- Wirksamkeit und Verträglichkeit in mehr als 50 klinischen Studien geprüft*
- Überlebensfähigkeit im Verdauungstrakt durch Magen- und Gallensaftresistenz
- Gesicherte Stabilität und Haltbarkeit

* für unterschiedliche gastrointestinale Indikationen



Glutenfrei



Fructosefrei



Lactosefrei



Vegan

Einnahme von Innoval® RDS

Erwachsene und Kinder ab 3 Jahren nehmen täglich 1 Kapsel Innoval® RDS mit etwas Flüssigkeit ein. Zur leichteren Einnahme kann die Kapsel geöffnet und der Inhalt in etwas Flüssigkeit eingerührt werden.

Einnahmedauer:

Es empfiehlt sich eine Einnahme für mindestens vier bis zwölf Wochen.

Einnahmetipp:

Wenn Antibiotika eingenommen werden, empfiehlt es sich, Innoval® RDS drei Stunden davor oder danach einzunehmen.

Erhältliche Packungsgrößen:

14 Kapseln (2-Wochenpackung)
PZN 12428039

28 Kapseln (4-Wochenpackung)
PZN 12428051

84 Kapseln (12-Wochenpackung)
PZN 15293700



Referenzen

1. BARMER-Arztreport. 2019. Reizdarmsyndrom.
2. Layer et al. Z Gastroenterol. 2021; 59(12):1323-1415.
3. Ducrotte et al. World J Gastroenterol. 2012; 18(30):4012-8.
4. Niedzielin et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13(10):1143-7.
5. Krammer et al. Z Gastroenterol. 2021, 59:125-34.
6. Jacobsen et al. Appl Environ Microbiol. 1999; 65(11):4949-56.
7. Herías et al. Clin Exp Immunol. 1999; 116:283-90.
8. Hasslöf et al. BMC Oral Health. 2010; 10:18.
9. Söderling et al. Curr Microbiol. 2011; 62(2):618-22.
10. Johansson et al. Appl Environ Microbiol. 1993; 59:15-20.
11. Mao et al. Gastroenterology. 1996; 111:334-44.
12. Adawi et al. Hepatology. 1997; 25:642-7.
13. Wang et al. APMIS. 2001;109(7-8):551-8.
14. Osman et al. Microb Ecol Health Dis. 2005; 17:40-6.
15. Karlsson et al. Atherosclerosis. 2010; 208(1):228-33.
16. Mangell et al. APMIS. 2006; 114(9):611-8.
17. Adlerberth et al. Appl Environ Microbiol. 1996; 62(7):2244-51.
18. Ahrné et al. J Appl Microbiol. 1998; 85(1):88-94.
19. Tallon et al. J Appl Microbiol. 2007; 102(2):442-51.
20. Pretzer et al. J Bacteriol. 2005; 187(17):6128-36.
21. Mack DR et al. Am J Physiol. 1999; 276(4):G941-50.
22. Mack DR et al. Gut. 2003; 52(6):827-33.
23. Dykstra et al. Pediatr Res. 2011; 69(3):206-11.
24. Fåk et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 294(1):G148-54.
25. Fåk et al. Br J Nutr. 2008; 100(2):332-8.
26. Adawi et al. Microb Ecol Health Dis. 1999; 11:47-54.
27. Ko et al. World J Gastroenterol. 2007; 13(13):1962-5.
28. McCracken et al. Exp Biol Med (Maywood). 200; 227(8):665-70.
29. McNaught et al. Clin Nutr. 2005; 24(2):211-9.
30. Waugh et al. Microb Ecol Health Dis. 2009; 21:33-7.
31. Guarner et al. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics, 2017.

Damit Antibiotika nur Gutes tun

Antibiotika sind unverzichtbare und wichtige Arzneimittel und können Leben retten. Mit zunehmenden Erkenntnissen zum intestinalen Mikrobiom und dessen Wechselwirkungen mit Medikamenten wächst auch das Verständnis für die Risiken, die mit Antibiotika-induzierten Störungen der Mikrobiota verbunden sind. Bekannt ist z. B., dass Patienten, die mehrere Antibiotikabehandlungen in einem Jahr erhalten, ein stark erhöhtes Risiko für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) oder eine *C. difficile*-Infektion haben.¹⁻⁴ Zwar konnte Deutschland im europäischen Vergleich den Antibiotika-Verbrauch seit 2013 leicht senken (-1,8%), dieser ist jedoch gerade im ambulanten Bereich bei den Breitspektrum-Antibiotika immer noch auf einem konstant hohen Niveau.⁵⁻⁷ Eine Breitband-Antibiose ist ein tiefgehender Eingriff in das Darmmikrobiom. Schon kurze Therapien können zu langfristigen Veränderungen in der intestinalen Mikrobiota-Zusammensetzung und ihrer funktionellen Mechanismen führen (med. Dysbiose) (Abb. 12).⁸

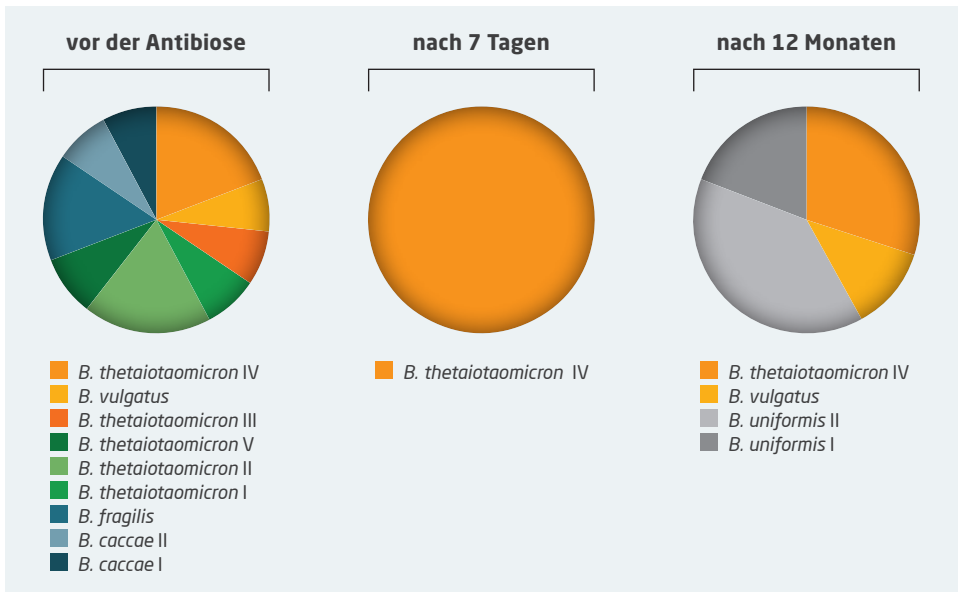


Abb. 12: Langfristige und tiefgreifende Auswirkungen einer Clindamycin-Behandlung auf das intestinale Mikrobiom. Anhand der Indikator-Gattung *Bacteroides* konnte die Instabilität der intestinalen Mikrobiota schon bei kurzen Antibiosen gezeigt werden: Nach 7-tägiger Behandlung war lediglich noch eine *Bacteroides*-Spezies nachweisbar (Clindamycin-resistent). Selbst nach 12 Monaten zeigte die *Bacteroides*-Gemeinschaft immer noch große strukturelle Abweichungen zum Ausgangszustand.⁸

Nicht immer kann sich die komplexe Bakteriengemeinschaft im Darm nach einer Antibiose wieder in einen voll funktionsfähigen Zustand regenerieren, vor allem dann nicht, wenn sie durch bestehende Erkrankungen oder eine ungünstige Lebensweise bereits beeinträchtigt ist.⁹⁻¹¹ Die Folge: verminderte Kolonisationsresistenz gegenüber Pathogenen, eine herabgesetzte Barrierefunktion der Darmwand und eine negative Auswirkung auf die Immunfunktion.¹² Forscher gehen davon aus, dass antibiotikagetriebene Störungen der intestinalen Mikrobiota dazu führen können, dass Darmmakrophagen überempfindlich auf spätere bakterielle Stimulationen reagieren. Dies kann langfristig zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen führen.^{13,14}

Diese physiologischen Veränderungen sind u.a. für die bekanntesten Nebenwirkungen von Antibiotika verantwortlich: gastrointestinale Beschwerden wie Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD), Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Aber auch Candidosen (Soor) und chronisch-funktionelle Störungen, wie Reizdarmsyndrom oder rezidivierende Atemwegsinfekte, werden dadurch begünstigt.^{15,16}

Neueste Erkenntnisse legen nahe, dass der Zustand der Mikrobiota zu Beginn der Antibiose darüber entscheidet, ob das Mikrobiom wieder in seinen funktionellen Ursprung kommt oder negative klinische Folgen auftreten.⁹ Daher erscheint eine frühzeitige Stabilisierung der Mikrobiota bereits vor oder spätestens ab dem 1. Tag der Antibiose sinnvoll.

Innovall® AB+: Reduziert unerwünschte Begleiterscheinungen einer Antibiose

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurde die Wirkung von Innovall® AB+ auf die Risikoreduktion einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) untersucht. Eingeschlossen wurden 503 stationäre Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung oder zur prä-/postoperativen Prophylaxe ein Antibiotikum (u. a. Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Clindamycin) erhalten haben.¹⁷

Die Ergebnisse zeigen eine dosisabhängige Wirkung (Abb. 13). Bei einer täglichen Einnahme von $1,7 \times 10^{10}$ KBE (\approx 1 Kapsel Innovall® AB+) während und 7 Tage nach einer Antibiose wird im Vergleich zu Placebo:

- die Inzidenz von AAD signifikant um 49% reduziert
- die Dauer einer AAD signifikant um 52% verkürzt
- die Inzidenz von Abdominalschmerzen, Blähungen und Fieber signifikant gesenkt

Innovall® AB+

Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind

Patienten: 503 stationäre Patienten (30 bis 70 Jahre) unter Antibiose (zwischen 3 und 14 Tagen)

Zeitraum: Einnahme von Innovall® AB+ innerhalb von 36 Stunden nach der ersten Antibiose und bis 7 Tage nach der letzten Antibiose.

Behandlung: Gruppe 1:
Placebo

Gruppe 2:
4,17 x 10⁹ CFU/Tag

Gruppe 3:
1,7 x 10¹⁰ CFU/Tag
(1 Kapsel Innovall® AB+)

Primärer Endpunkt: Inzidenz von AAD.

Sekundäre Endpunkte: u. a. Dauer und Inzidenz von Diarrhoe, abdominellen Krämpfen, Blähungen und Fieber.

Innovall® AB+: Dosisabhängige Reduktion Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe

Halbierung der Inzidenz und Dauer von Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe

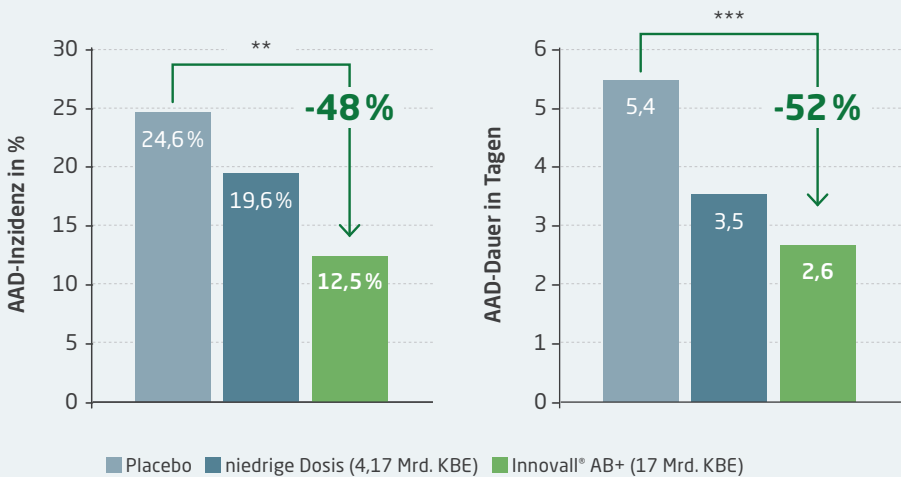


Abb. 13: Signifikante Reduktion der AAD-Inzidenz und -Dauer um 49% und 52% mit Innovall® AB+ (**p=0,01; ***p<0,001).

Weniger Antibiotika-assoziierte Begleiterscheinungen

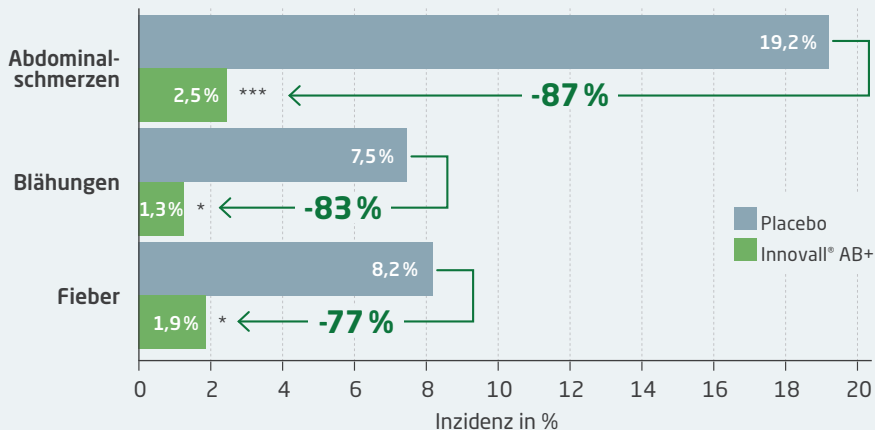


Abb. 14: Mit Innovall® AB+ ist die Inzidenz häufiger Antibiotika-Begleiterscheinungen wie Abdominalschmerzen, Blähungen und Fieber signifikant gesenkt (* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$).

Stabilisierung des intestinalen Mikrobioms

Eine weitere klinische Studie mit 50 Probanden hat gezeigt, dass die Bakterienstämme, die in Innovall® AB+ enthalten sind, zur Stabilisierung der intestinalen Mikrobiota während einer Antibiotikabehandlung beitragen.¹⁸ Die Wiederherstellung der Ausgangsmikrobiota erfolgte in der Probiotika-Gruppe schneller als in der Placebo-Gruppe (Abb. 15). Ein ausgeprägter Effekt zeigte sich insbesondere auf die Konzentrationen von *Bacteroides* und *Enterobacteriaceae* ($p = 0,006$), sowie der Bakteriengattung *Bifidobacterium* ($p = 0,030$).

Stabilisierung und schnellere Regeneration

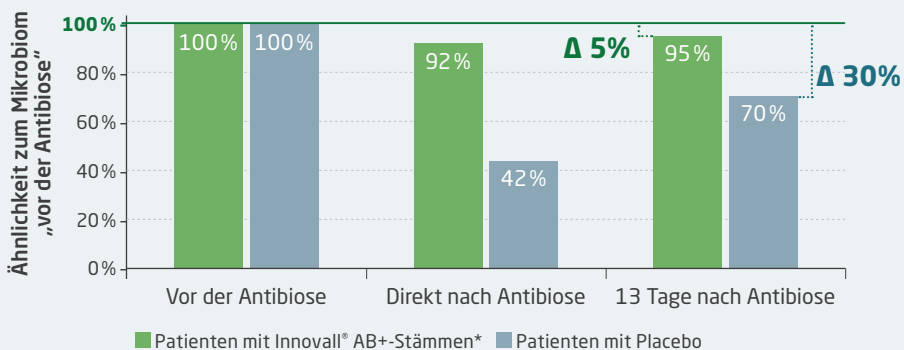
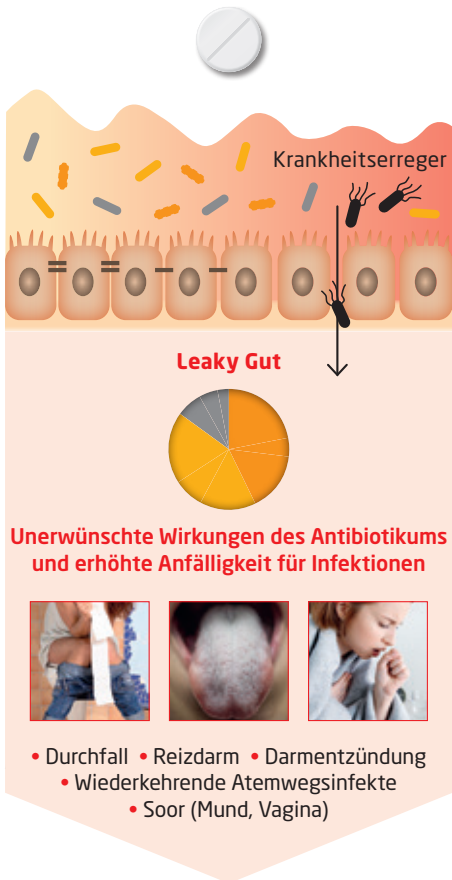


Abb. 15: Die Innovall® AB+-Bakterienstämme stabilisieren das intestinale Mikrobiom während einer Antibiose und fördern dadurch die schnellere Regeneration in den funktionellen Ursprung.

Innovall® AB+

Studiendaten zum Wirkmechanismus

Das Mikrobiom während einer Antibiose



**Lange Regenerationszeit
12 Monate und länger**

Das Mikrobiom mit dem **PLUS** zum Antibiotikum

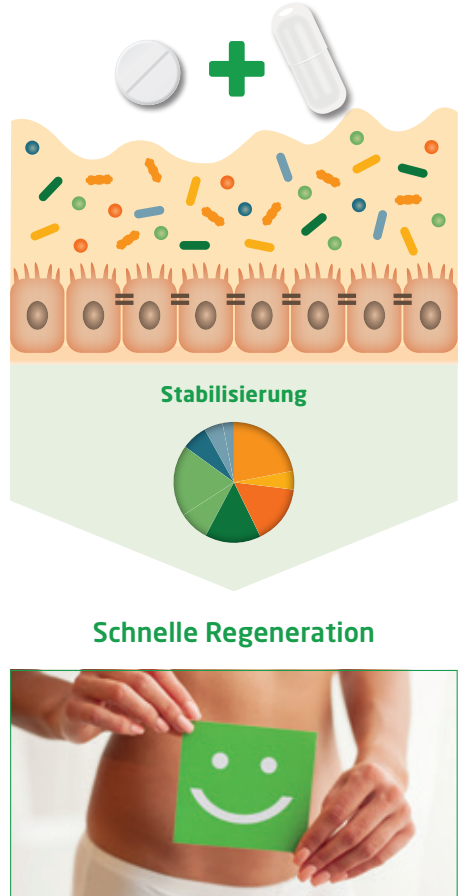


Abb. 16: Wirkmechanismen Innovall® AB+

1. Strukturelle Stabilisierung & Regeneration

In Innoval[®] AB+ sind spezifische Bakterienstämme enthalten, die gezeigt haben, dass sie strukturelle Antibiotika-bedingte Störungen des intestinalen Mikrobioms (med. Dysbiose) minimieren und zu einer schnelleren Regeneration beitragen können.¹⁸ Mikrobiom-Analysen ergaben signifikante Unterschiede zwischen Antibiose-Patienten, die ergänzend die probiotischen Bakterienstämme einnahmen oder nur Placebo. Bei der Placebo-Gruppe verursachte die Antibiose tiefgehende Veränderungen des Mikrobioms, während die Antibiotika in der Probiotika-Gruppe so gut wie keinen Einfluss hatten (Abb. 15). Das Mikrobiom konnte sich dementsprechend auch deutlich schneller wieder regenerieren, wovon *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium* und *Bacteroides* signifikant profitierten.

2. Funktionelle Stabilisierung

Antibiose-Patienten, die aufgrund einer schweren Darminfektion behandelt wurden, zeigten durch die ergänzende Einnahme von Innoval[®] AB+ nicht nur deutliche taxonomische Unterschiede zur Placebo-Gruppe, sondern auch signifikant abweichende Funktionen des Mikrobioms.¹⁹ Metagenom-Analysen ergaben, dass die Placebo-Gruppe durch bakterielle Gene charakterisiert war, die für die Eisenaufnahme notwendig sind. Die mögliche Ursache: Während einer Infektion konkurrieren die physiologischen Darmbakterien mit dem Krankheitserreger um freies Eisen, was den Bedarf an aktiven Eisentransportsystemen erhöht. Im Gegensatz dazu war die Innoval[®] AB+-Gruppe durch Gene gekennzeichnet, die für den aktiven Abtransport von Antibiotika-Wirkstoffen aus der Bakterienzelle zuständig sind. Es wird diskutiert, dass diese Funktionsanpassung die kommensale Mikrobiota gegenüber der Antibiotika-Behandlung weniger empfindlich macht und dadurch stabilisiert.^{20,21}

3. Wirkungsrelevante stammspezifische Eigenschaften

Stammspezifische Adhäsionsmechanismen befähigen die vier Bakterienstämme in Innoval[®] AB+, direkt an intestinale Epithelzellen oder die Mukusschicht zu binden.²² *B. lactis* Bi-07[®] hat z. B. die Fähigkeit, menschliches Plasmin auf seiner Zelloberfläche zu binden. Dieses Enzym erleichtert dem Bakterium den Zugang zur Mucusschicht.²³ *L. acidophilus* NCFM[®] bildet dagegen spezifische adhäsive Oberflächenproteine aus.^{24,25} Neben dem Kolonialisierungsvorteil gegenüber Pathogenen (Kolonisierungsresistenz) ermöglicht die Bindung u.a., **immunmodulatorische Signale** zu vermitteln. Dadurch wirken die Bakterien entzündungshemmend und fördern die Wiederherstellung der Darmschleimhautintegrität.²⁶⁻³¹ *L. acidophilus* NCFM[®] ist darüber hinaus in der Lage in Signalwege einzugreifen, die in der Kommunikation der Darm-Hirn-Achse und viszeralem Schmerzwegen beteiligt sind. Der Stamm kann die Expression von μ -Opioid- und Cannabinoid-Rezeptoren in Darmepithelzellen induzieren und vermittelt so **analgetische Funktionen** im Darm, ähnlich wie Morphin.³² Darüber hinaus können die Bakterienstämme antibakteriell wirkende Substanzen bilden (u.a. Bakteriozine, kurzkettige Fettsäuren, Wasserstoffperoxid) und so aktiv das **Wachstum von Pathogenen hemmen** (u.a. *Yersinia enterocolitica*³³, *Staphylococcus aureus*²², *Listeria monocytogenes*³⁴, *Candida albicans*³⁵, *Salmonella typhimurium*²², *Escherichia coli* EIEC³⁶).

Innovall® AB+



Zusammensetzung und Anwendung

Innovall® AB+ - Damit Antibiotika nur Gutes tun

- ✓ Stabilisiert und regeneriert das Mikrobiom bei einer Antibiose
- ✓ Reduziert signifikant unerwünschte Begleiterscheinungen einer Antibiose:
 - Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (Inzidenz und Dauer)
 - Bauchschmerzen
 - Blähungen
 - Fieber

Evidenzbasiertes Microbioticum höchster Qualität

Enthält die spezifisch für die Indikation ausgewählten Bakterienstämme:

SPEZIES	STAMM
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Bi-07®
<i>Bifidobacterium lactis</i>	BI-04®
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	NCFM®
<i>Lactobacillus paracasei</i>	Lpc-37®

- Humane Bakterienstämme
- 17 Milliarden vermehrungsfähige Keime in der Tagesdosis
- Wirksamkeit und Verträglichkeit klinisch belegt
- Überlebensfähigkeit im Verdauungstrakt durch Magen- und Gallensaftresistenz
- Gesicherte Stabilität und Haltbarkeit



Glutenfrei



Lactosefrei



Vegan

Einnahme von Innoval[®] AB+

Während der gesamten Antibiotika-Therapie nehmen Erwachsene 1 Kapsel täglich im Abstand von zwei Stunden zur Antibiotika-Einnahme. Nach der Antibiotika-Therapie die Einnahme weitere 7 Tage mit gleicher Dosierung fortsetzen.

Einnahmetipps:

- Innoval[®] AB+ sollte möglichst begleitend vom ersten Tag an zur Antibiotika-Therapie eingenommen werden.
- Bei Bedarf kann die Kapsel geöffnet und der Inhalt mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Erhältliche Packungsgrößen:

10 Kapseln
PNZ 17263873

20 Kapseln
PNZ 17263896



Referenzen

1. Sokol. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Nov;5(11):956-57.
2. Nguyen et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(11):986-95.
3. Czepiel et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38(7): 1211-21.
4. Hensgens et al. J Antimicrob Chemother. 2012; 67(3):742-8.
5. Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL): DART 2020
6. ECDC. Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm
7. Bundesamt f. Verbraucherschutz & Lebensmittelsicherheit: GERMAP 2015
8. Jernberg et al. ISME J. 2007;1(1):56-66.
9. Rashidi et al. Microbiome. 2021; 9(1):211.
10. Schwartz et al. Genome Med. 2020; 12(1):82.
11. Ng et al. Cell Host Microbe. 2019; 26(5):650-65.e4.
12. Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsbl. 2004; 47:587-600.
13. Scott et al. Sci Transl Med. 2018; 10(464):eaao4755.
14. van Staa et al. BMC Med. 2020; 18(1):40.
15. Jernberg et al. Microbiology (Reading). 2010; 156(Pt 11):3216-23.
16. Maxwell et al. Am J Gastroenterol. 2002; 97(1):104-8.
17. Ouwehand et al. Vaccine. 2014; 32(4):458-63.
18. Engelbrekton et al. J Med Microbiol. 2009; 58(Pt 5):663-70.
19. De Wolfe et al. PLoS One. 2018; 13(9):e0204253.
20. Wilson Nat Rev Microbiol. 2014; 12(1):35-48.
21. Forssten et al. Biomedicines. 2020; 8(4):83.
22. Dupont internal data
23. Candela et al. Appl Environ Microbiol. 2011;77(19):7072-6.
24. Klotz et al. BMC Microbiol. 2020; 20(1):248.
25. Konstantinov et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(49): 19474-9.
26. Li et al. Food Funct. 2014; 5(12):3261-8.
27. Maneerat et al. J Nutr Sci. 2014; 2:e44.
28. Paineau et al. FEMS Immunol Med Microbiol. 2008; 53(1):107-13.
29. Wang et al. Int J Biol Macromol. 2019; 136:27-34.
30. Putaala et al. Int J Probiotics Prebiotics. 2012; 7(2):81.
31. Wei et al. Nephrology (Carlton). 2014; 19(8):500-6.
32. Rosseaux et al. Nat Med. 2007; 13(1):35-7.
33. Candela et al. Res Microbiol. 2005; 156(8):887-95.
34. Martinez et al. J Dairy Res. 2015; 82(3):350-5.
35. Wagner et al. Rev Iberoam Micol. 1998; 15(4):265-70.
36. Meng et al. Int J Biol Macromol. 2017; 96:766-774.
37. Guarner et al. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics, 2017.

Innovall® CDI

Senkt das Risiko für *Clostridium difficile*-Infektionen

Clostridium (neu: *Clostridioides*) *difficile*, ein toxin- und sporenbildendes Bakterium, ist einer der häufigsten nosokomialen Erreger weltweit. Die charakteristischen Symptome einer *C. difficile*-Infektion reichen von einfachen Darmschleimhautirritationen, wässrig-breiiger Diarrhoe (bis zu zehnmal pro Tag) mit süßlich-fauligem Geruch bis hin zu einer schweren pseudomembranösen Kolitis oder einem toxischen Megakolon. Seit Jahren verzeichnen die Inzidenz und die Schwere der berichteten Fälle einen starken Anstieg: Bei rund einem von 100 stationär antibiotisch behandelten Patienten ist mit einer CDI zu rechnen.^{1,2} Obwohl die meisten CDI-Fälle mit einer stationären Exposition verbunden sind (Krankenhaus, Pflegeheim), schätzt man, dass inzwischen 20 bis 30 % der *C. difficile*-Infektionen ambulant erworben sind.³⁻⁵ Durch den tiefgehenden Eingriff in das Darmmikrobiom besteht bei Therapien mit „4C“-Antibiotika (Cephalosporine, Amoxicillin-Clavulansäure, Clindamycin, Chinolone) ein besonders erhöhtes Infektionsrisiko. Weitere Risikofaktoren für eine *Clostridium difficile*-Infektion sind:^{1,6,7}

- Alter > 65 Jahre
- Hospitalisierung (aktuell oder kürzlich)
- Multimorbidität
- Behandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren
- lange/häufige/parallele Antibiosen
- gastrointestinale Grunderkrankungen

Die Betreuung von Patienten mit *C. difficile*-Infektion bedeutet einen erheblichen Mehraufwand für die Krankenhäuser - auch finanziell (v. a. durch Isolation, längere Verweildauer, erhöhten Bedarf an Pflegepersonal, aber auch durch die hohe Rezidivrate von 20-35 %).^{1,8,9} Zunehmende Resistenzen gegen Metronidazol und Vancomycin erschweren die Behandlung der Betroffenen. Präventive Maßnahmen zur Kontrolle von *C. difficile*-Infektionen in stationären Einrichtungen sind daher entscheidend.

Innovall® CDI: 95 % weniger *Clostridium difficile*-Infektionen

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, dreifachblinden Studie wurde die Risikoreduktion einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) und einer *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhoe durch Gabe von Innovall® CDI untersucht.¹⁰ Eingeschlossen wurden 255 hospitalisierte Patienten, die Risiko-Antibiotika einnahmen (Cephalosporine, Clindamycin, Penicilline).

Die Ergebnisse zeigen eine dosisabhängige Wirkung (Abb. 17). Bei einer täglichen Einnahme von 2 Kapseln Innovall® CDI ab dem 1. Tag der Antibiose wird:

- die Inzidenz von CDAD um 95 % signifikant verringert
- die Inzidenz von AAD um 65 % signifikant reduziert
- die Dauer einer AAD von 6,4 Tage auf 2,8 Tage signifikant verkürzt

Die hohe Effektivität der begleitenden Einnahme von Innovall® CDI während einer Antibiose spiegelt sich in der number needed to treat wieder (NNT=4,4).

Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, dreifachblind

Patienten: 255 hospitalisierte Patienten zwischen 50 und 70 Jahren unter Antibiose mit Cephalosporinen, Clindamycin oder Penicillinen

Zeitraum: Einnahme von Innovall® CDI (*L. acidophilus* CL1285®, *L. casei* LBC80R® und *L. rhamnosus* CLR2®) innerhalb von 36 Stunden nach der ersten Antibiotikagabe und weitere 5 Tage nach der letzten Antibiotikadosis. Beobachtung der Patienten über weitere 21 Tage.

Behandlung (Double-Dummy):	Gruppe 1: 2 Kapseln Placebo/Tag	Gruppe 2: 1 Kapsel Innovall® CDI (50 Mrd.KBE/Tag) + 1 Kapsel Placebo	Gruppe 3: 2 Kapseln Innovall® CDI (100 Mrd. KBE/Tag)
-----------------------------------	--	--	---

Endpunkte: Auftreten einer *C. difficile*-assoziierten Diarrhoe (CDAD = AAD + Stuhlprobe positiv getestet auf *C. difficile*-Toxin A und/oder -Toxin B). Auftreten und Dauer einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD = ≥ 3 Durchfälle innerhalb von 24 h, die auf die Antibiose zurückzuführen sind).

Dosisabhängige Reduktion der *C. difficile*-Inzidenz

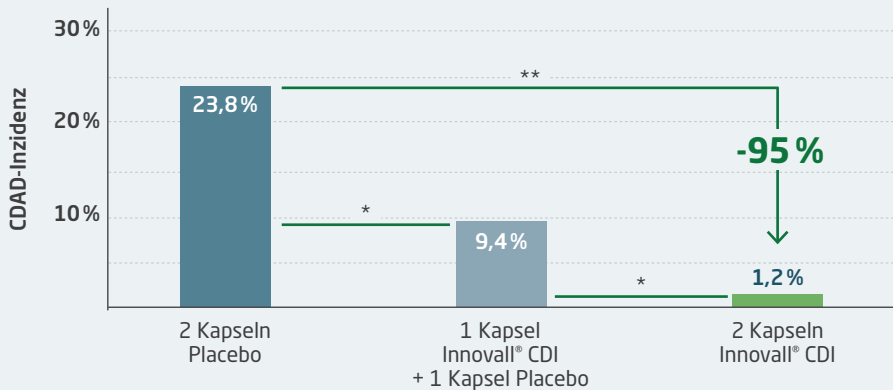


Abb. 17: Verringerung der CDAD-Inzidenz um 95% (mit 2 Kapseln Innovall® CDI gleichzeitig zur Antibiotika-Therapie; * $p < 0,05$; ** $p = 0,002$).⁷

Innovall® CDI

Dauerhafte Senkung der Infektionsrate

In einer quasi-experimentellen, prospektiven Kohortenstudie, durchgeführt in einer kanadischen Klinik, wurden die Auswirkungen der Einnahme von Innovall® CDI zusätzlich zu den Standard-Präventionsmaßnahmen für *Clostridium difficile*-Infektionen über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet (Abb. 18 & 19).^{8,9}

Seit dem Jahr 2004 erhielten 44.835 stationäre Antibiose-Patienten zusätzlich Innovall® CDI verabreicht, mit folgendem Ergebnis:

- signifikante Senkung der *C. difficile*-Infektionsrate um 73 %
- signifikante Senkung der schweren *C. difficile*-Fälle um 76,4 %
- signifikante Senkung der rezidivierenden *C. difficile*-Fälle um 39 %

Studiendesign: quasi-experimentelle, prospektive Kohortenstudie

Patienten: 44.835 Patienten einer 284-Betten Klinik (Hôpital Pierre-Le Gardeur, PLGH, Quebec, Kanada). Intensivpatienten oder Patienten unter Chemotherapie ohne schwere Immunsuppression wurden nicht ausgeschlossen.

Zeitraum: Nach einer *C. difficile*-Epidemie mit dem Stamm NAP-1/027 wurde Innovall® CDI in die Standardpräventionsmaßnahmen (Isolation, Hygiene, Antibiotic Stewardship) zur Prophylaxe nachträglich mit aufgenommen. Die Maßnahme wurde über 4 Phasen beobachtet:

- **Phase 1 (PI):** Messung der Auswirkungen der bisherigen SPM über 6 Monate (1.580 Patienten).
- **Phase 2 (PII):** zusätzlich zu SPM: Innovall® CDI zu jeder Antibiotika-Therapie.
- **Phase 3 (PIII):** Gleiche Maßnahmen wie in Phase 2, aber an einem neuen Standort (Umzug). 4.968 Patienten in Phase 2 und 3.
- **Phase 4:** Beibehalten der Maßnahmen (über 39.000 Patienten).

Behandlung: Alle stationären Patienten (>18 Jahre), denen Antibiotika verordnet wurden, erhielten innerhalb von 2 bis 12 Stunden nach Beginn der Antibiose zusätzlich täglich 1 Kapsel Innovall® CDI (Fortsetzung für mind. 30 Tage oder bis zum Abschluss der Antibiose). Aufgrund der Daten von Gao et al. werden seit dem Jahr 2011 bei Patienten über 50 Jahre täglich 2 Kapseln Innovall® CDI verordnet (während der Antibiose und der nachfolgenden 5 Tage).

Endpunkte: Auftreten einer *C. difficile*-Infektion bis zu 1 Monat nach der Krankenhausaufnahme; Mehrfachrezidive; Auftreten von *Lactobacillus*-bedingten Bakteriämien.

Konstant niedrige *C. difficile*-Infektionsraten mit Innovall® CDI

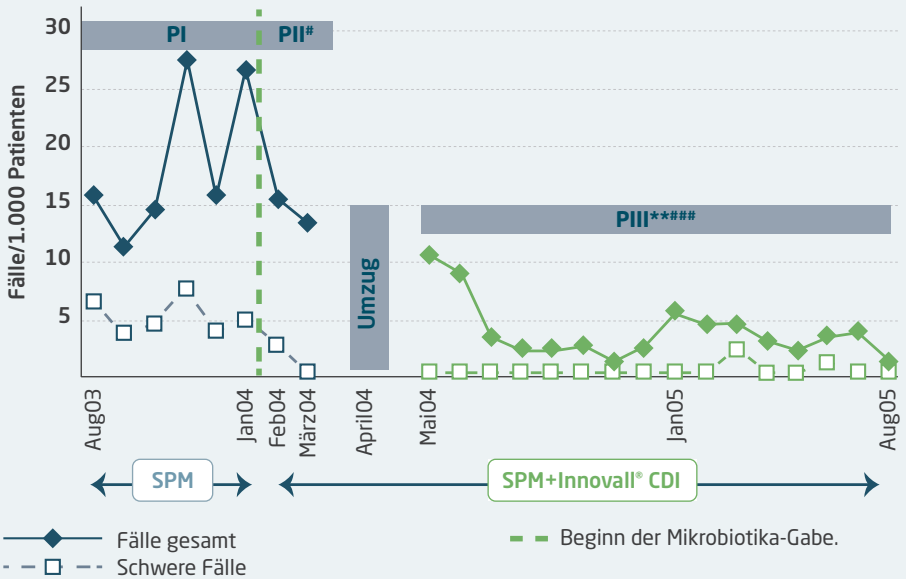


Abb. 18: Nach Einführung einer Antibiose-begleitenden Gabe von Innovall® CDI in den Phasen PII+PIII, zusätzlich zu den Standardpräventionsmaßnahmen (SPM; Isolation, Hygiene, Antibiotic Stewardship) aus Phase I (PI), wurden konstant niedrige CDI-Infektionsraten erreicht. ****p<0,003** (CDI-Fälle gesamt; vs. PI). **#p<0,03**; **###p<0,001** (Schwere CDI-Fälle; vs. PI).⁸

Keine Bakteriämien mit Innovall® CDI

Seit Beginn des Innovall® CDI Einsatzes wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren regelmäßig die Blutkulturen der Patienten überwacht. Es konnten im gesamten Testzeitraum keine *Lactobacillus*-Bakteriämien nachgewiesen werden. Das dient als Beleg für die sichere Anwendung von Innovall® CDI in der Klinik.⁹

Langzeitstudie zeigt dauerhaft niedrige CDI-Raten

Das Gesundheitsministerium von Quebec erhob zusätzlich 10-Jahres-Daten, um die CDI-Inzidenzen zwischen dem Pierre-Le Gardeur Hospital (PLGH) und ähnlichen Krankenhäusern in der Region zu vergleichen.⁹ Diese Daten zeigen eindrücklich, dass die CDI-Inzidenzen im PLGH seit Einführung von Innovall® CDI konstant niedriger waren als in den 95 Vergleichskrankenhäusern (Abb. 19).

Kliniken im Vergleich: 10-Jahres-Daten zu *C. difficile*-Infektionen erhoben vom Gesundheitsministerium in Quebec⁹

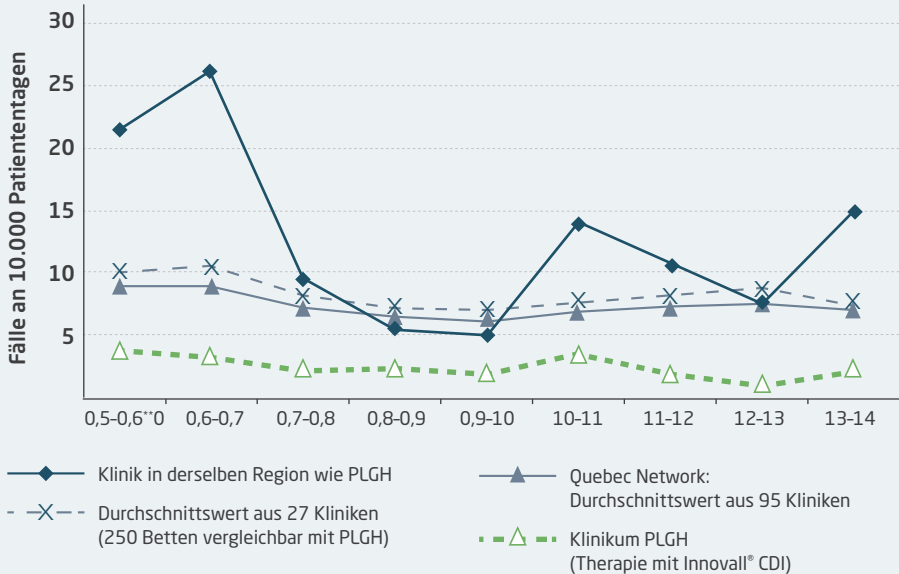


Abb. 19: Eine 10-Jahresstudie zeigt: Die CDI-Raten am Pierre-Le Gardeur Hospital waren konstant niedriger, verglichen zu den Infektionsraten ähnlicher Krankenhäuser in der Region. HC= Health Center, PLGH=Hôpital Pierre-Le Gardeur.⁹

Neue Studie: Signifikante Reduktion von *Clostridium difficile*-Infektionen im gesamten Krankenhaus¹³

2016 wurde ein 335-Betten-Gemeindekrankenhaus mit hoher endemischer CDI-Belastung administrativ mit dem Pierre-Le Gardeur Hospital zusammengelegt. Daraufhin wurden auch an diesem Krankenhaus neue standardisierte Verfahren zur Infektionsprävention eingeführt, einschließlich der probiotischen Prophylaxe mit Innovall® CDI. Alle erwachsenen stationären Patienten (einschließlich der Palliativ- und Intensivpatienten), denen ≥ 2 Tage Antibiotika verschrieben wurden, erhielten ab dem 1. Tag täglich Innovall® CDI. Die Ausgabe erfolgte automatisiert über ein apothekengesteuertes Protokoll, welches an Antibiotika-Verschreibungen gebunden war. Die 18-monatige Interventionsphase wurde retrospektiv mit den Patientendaten aus dem Jahr davor verglichen (insgesamt Daten von 13.922 Patienten). Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang der krankenhausesweiten CDI-Fälle um 40 % (Abb. 20). Besonders Patienten, die mehreren Antibiotika oder einem „4C“-Hochrisiko-Antibiotikum ausgesetzt waren, profitierten besonders. Die probiotischen Kapseln wurden gut vertragen und es wurde kein Fall einer *Lactobacillus*-Bakteriämie festgestellt.¹³

Senkung der CDI-Rate mit Innovall® CDI zur Infektionsprävention

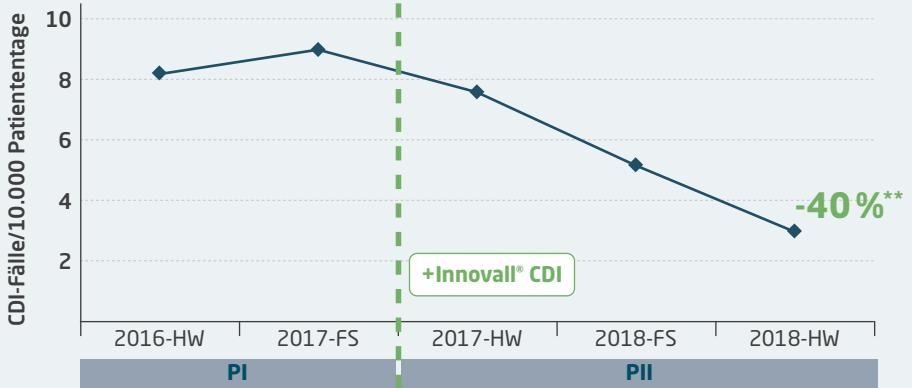


Abb. 20: Signifikante Senkung der krankenhausesweiten *Clostridium difficile*-Fälle um 40% im Zusammenhang mit neu implementierten Verfahren zur Infektionsprävention (PI: Antibiotika-Restriktion; PII: Innovall® CDI zu jedem Antibiotikakurs ≥ 2 Tage). HW: Herbst/Winter; FS: Frühjahr/Sommer. ** $p=0,002$ (PII vs.PI); ### $p<0,01$ (vs.2017-FS); # $p<0,01$ (vs.2016-HW und 2017-HW).¹³

Prävention in Kliniken entscheidend

Ein Expertengremium unter Führung des Infektiologen Ellie Goldstein bewertete 2015 Maßnahmen zur Prävention von nosokomialen *C. difficile*-Infektionen und entwickelte daraus eine Empfehlungsrichtlinie (Abb. 21).¹⁵ Neben den Standardmaßnahmen wird empfohlen, die Bakterienstämme *L. acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC80R und *L. rhamnosus* CLR2 (in Innovall® CDI) in das Bündel der präventiven Maßnahmen zur Kontrolle von *C. difficile*-Infektionen standardmäßig aufzunehmen.¹⁴

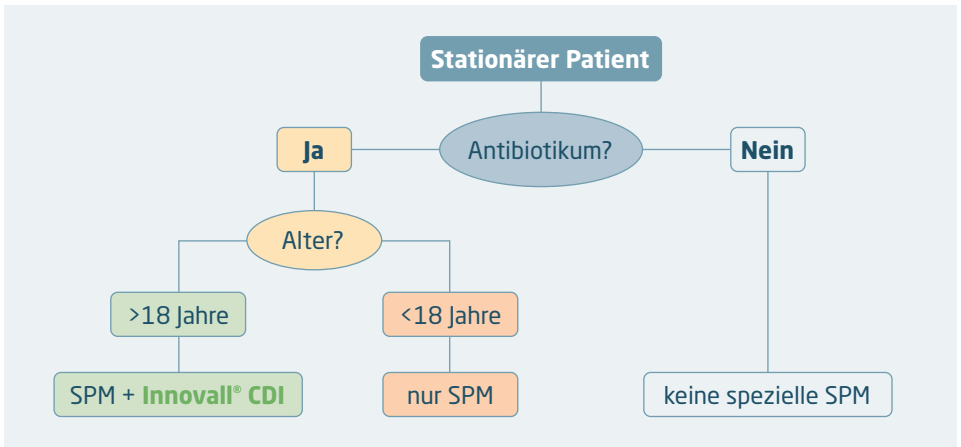


Abb. 21: Vorgeschlagener Entscheidungsweg zur Kontrolle von *C. difficile*-Infektionen (nach Goldstein et al.¹⁵). SPM: Standardpräventionsmaßnahmen wie Isolation, Hygiene, Desinfektion, Antibiotic Stewardship.

Präklinische Daten zum Wirkmechanismus

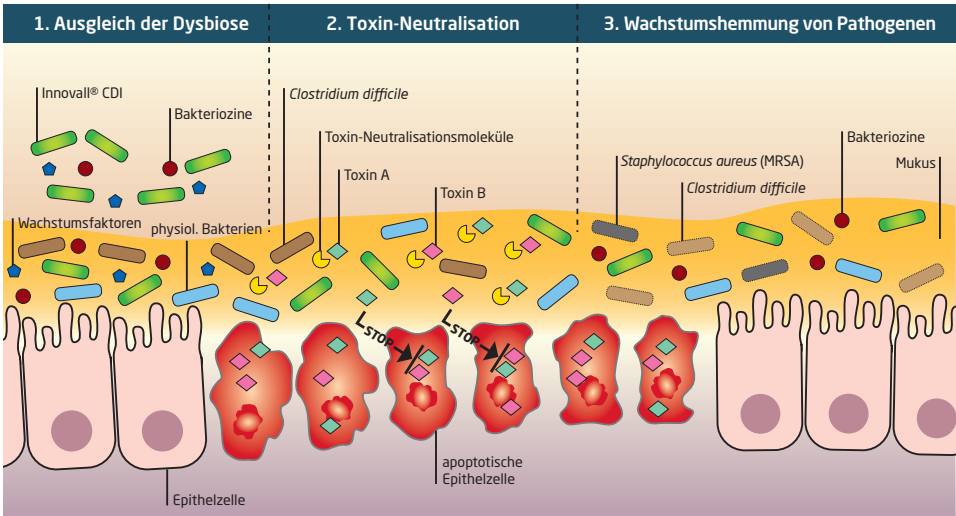


Abb. 22: Wirkmechanismen von Innovall® CDI

1. Ausgleich der Dysbiose

Mittels *in vivo* Untersuchungen konnte ein modulierender Effekt von Innovall® CDI auf das Darmmikrobiom von Mäusen gezeigt werden. Der Anteil der Laktobazillen war während der Einnahme signifikant erhöht, wohingegen *Staphylococcus* spp. signifikant reduziert wurden. Diese Reduktion war sogar noch über den Einnahmezeitraum hinaus nachweisbar. Dieser inhibierende Effekt auf Pathogene ist u.a. auf die Reorganisation der mikrobiellen Population zurückzuführen. Mechanismen, die dies begünstigen, sind u.a. die mikrobielle Produktion von spezifischen Wachstumsfaktoren bzw. antimikrobiell wirkende Moleküle wie z. B. Bakteriozine.¹⁵

2. Toxin-Neutralisation

Die spezifischen Bakterienstämme in Innovall® CDI sind in der Lage, die Virulenz von *C. difficile* abzuschwächen. Untersuchungen an humanen Enterozyten *in vitro* zeigen, dass bei *C. difficile*-infizierten Zellen ein zytotoxischer Effekt auftritt (Abrundung und Zellablösung).¹⁶ Die vorherige Inkubation der Enterozyten mit den *Lactobacillus*-Stämmen in Innovall® CDI schützte die Zellen vor der zytotoxischen Wirkung von *C. difficile* deutlich, auch bei hochvirulenten Stämmen.^{16,17} Andere Laktobazillen der gleichen Spezies hatten keine protektiven Eigenschaften. Genauere Analysen ergaben, dass die Stämme in Innovall® CDI in der Lage sind, die Toxine von *C. difficile* durch proteolytische Spaltung zu neutralisieren. Es wird davon ausgegangen, dass die CDI-Prävention teilweise auf die Sekretion antimikrobieller Substanzen und Toxinneutralisationsmoleküle zurückzuführen ist.^{16,17}

3. Wachstumshemmung von *C. difficile* und anderen Pathogenen

Untersuchungen zeigen, dass die Kombination der drei Stämme *L. acidophilus* CL1285®, *L. casei* LBC80R® und *L. rhamnosus* CLRZ® eine spezifische und stark inhibitorische Wirkung gegen Toxin A/B-produzierende hypervirulente Isolate von *C. difficile* aufweist.^{16,17} Darüber hinaus können sie nicht nur das Wachstum pathogener Stämme (u.a. der Spezies *E. coli*, *L. monocytogenes*, *L. innocua*, *E. faecalis* und *E. faecium*) hemmen.¹⁸ Untersuchungen ergaben, dass die Stämme auch das Wachstum von nosokomialen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) zu 99 % inhibieren können.¹⁹ Die Produktion von antimikrobiell wirksamen Substanzen wie Bakeriozinen, H₂O₂ und kurzkettigen Fettsäuren sind hierfür u.a. verantwortlich.¹⁶

Innovall® CDI



Zusammensetzung und Anwendung

Innovall® CDI - Zur Infektionsprävention von *C. difficile*

- ✓ Senkt das *Clostridium difficile*-Infektionsrisiko um 95 %
- ✓ Reduziert die Anzahl an schweren Fällen um 76 %
- ✓ Senkt die Rezidivrate um 39 %
- ✓ Über 100.000 dokumentierte Patientenfälle ohne schwerwiegende Nebenwirkungen

Evidenzbasiertes Mikrobiotikum höchster Qualität

Enthält die spezifisch für die Indikation ausgewählten Bakterienstämme:

SPEZIES	STAMM
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	CL1285®
<i>Lactobacillus casei</i>	LBC80R®
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	CLR2®

- Humane Bakterienstämme
- 50 Milliarden vermehrungsfähige Keime pro Kapsel
- Seit über 20 Jahren klinisch erforscht
- Wirksamkeit und Verträglichkeit klinisch belegt
- Überlebensfähigkeit im Verdauungstrakt durch Magen- und Gallensaftresistenz
- Gesicherte Stabilität und Haltbarkeit



Glutenfrei



Fructosefrei



Lactosefrei



Vegan

Einnahme von Innoval[®] CDI

Während der gesamten Antibiotika-Therapie nehmen Erwachsene 1-2 Kapseln pro Tag. Nach der Antibiotika-Therapie die Einnahme weitere 5 Tage fortsetzen.

Einnahmetipps:

- Innoval[®] CDI sollte möglichst begleitend vom ersten Tag an zur Antibiotika-Therapie eingenommen werden.
- Innoval[®] CDI sollte im Abstand von zwei Stunden vor oder nach der Antibiotika-Einnahme eingenommen werden.

Erhältliche Packungsgrößen:

10 Kapseln
PZN 14133590

20 Kapseln
PZN 14163510

Kühl und trocken bei 1-8°C lagern.
Innoval[®] CDI kann bis zu 90 Tage bei Raumtemperatur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) aufbewahrt werden, ohne dass die Wirkung beeinträchtigt wird.



provided by
Bio-K[®]

Referenzen

1. Lübbert C et al. Clostridium-difficile-Infektion. Leitliniengerechte Diagnostik- und Behandlungsoptionen. Dtsch Arztebl Int 2014; 111(43): 723-31.
2. Robert Koch Institut: Clostridioides (früher Clostridium) difficile. RKI-Ratgeber, Stand: 11/2020.
3. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Gernap 2015. Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Stand: 06/2017.
4. Ogjińska et al. Int J Infect Dis. 2015; 37:36-41.
5. Chitnis et al. JAMA Intern Med. 2013;173(14):1359-67.
6. Hagel S et al. Z Gastroenterol 2015; 53:418-59.
7. Czepiel et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019; 38(7): 1211-21.
8. Hübner et al. GMS Hyg Infect Control. 2015; 10:Doc13.
9. Heimann et al. Infection. 2015; 43(6):707-14.
10. Gao et al. Am J Gastroenterol. 2010; 105(7):1636-41.
11. Maziade et al. Curr Med Res Opin. 2013; 29(10):1341-7.
12. Maziade et al. Clin Infect Dis. 2015; 60 Suppl 2:S144-7.
13. Maziade et al. Clin Infect Dis. 2021;73(8):1524-27.
14. Goldstein et al. Clin Infect Dis. 2015; 60 Suppl 2:S148-58.
15. Millette et al. Dairy Sci Technol. 2008; 88, 695-705.
16. Auclair et al. Clin Infect Dis. 2015; 60 Suppl 2: S135-43.
17. Gunaratnam et al. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021; 13(4):949-56.
18. Millette et al. Lett Appl Microbiol. 2007; 44(3):314-9.
19. Karska-Wysocki et al. Microbiol Res. 2010; 165(8): 674-86.
20. Guarner et al. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics, 2017.

Signifikante Verbesserungen bei Neurodermitis und Asthma bronchiale

Heuschnupfen, extrinsisches Asthma bronchiale und atopische Dermatitis (Neurodermitis) zählen zu den atopischen Erkrankungen.^{1,2} Sie sind durch genetische Prädisposition charakterisiert, die das Risiko erhöht, bei Allergenkontakt mit gesteigerter IgE-Bildung zu reagieren.¹⁻⁴ Dies führt zu einer allergischen Reaktion vom Soforttyp (Typ-I-Allergie) an den respiratorischen und gastrointestinalen Schleimhäuten sowie an der Haut.⁴⁻⁸ Entscheidend für diese fehlgeleitete Reaktion auf Allergene ist eine zu geringe Anzahl an regulatorischen, Toleranz-induzierenden Zellen (T_{Regs}). Dies begünstigt ein Ungleichgewicht von T-Helferzellen (TH-Zellen) mit einer erhöhten Anzahl an TH2-Zellen.^{9,10} Im Kleinkindalter äußern sich atopische Erkrankungen häufig als Neurodermitis. Im Laufe des Lebens wird diese aber auch oft durch Heuschnupfen oder sogar Asthma abgelöst.¹¹

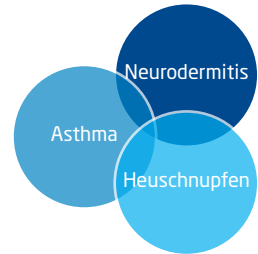


Abb. 23: Atopische Erkrankungen

Um das Eindringen von Allergenen und deren Kontakt mit Immunzellen zu vermeiden, ist eine intakte Barrierefunktion der Epithelzellen und der Schleimhäute an den Grenzflächen zur Umwelt entscheidend. Das humane Mikrobiom spielt bei der Aufrechterhaltung dieser Barriere eine wichtige Rolle.^{12,13} Maßgeblich ist hierfür die bidirektionale Kommunikation zwischen Körperzellen und den physiologischen Bakterien.¹⁴ Meist sind bei atopischen Erkrankungen wie Neurodermitis und Asthma neben einer veränderten Immunantwort auch eine geschwächte Epithelzellbarriere sowie Veränderungen der Zusammensetzung und Funktion des intestinalen Mikrobioms festzustellen.¹⁵⁻¹⁷ Diese Veränderungen des Mikrobioms können wiederum einen entscheidenden Einfluss auf die Regulation des Immunsystems haben.^{12,13}

Innovall® ATOP: Senkung des Neurodermitis Scores um 53 %

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie wurde die Wirkung von Innovall® ATOP bei atopischer Dermatitis untersucht. Eingeschlossen wurden 220 Patienten im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis.¹⁸

Bei einer täglichen Einnahme von einem Stick Innovall® ATOP am Tag (4 Mrd. KBE) für 12 Wochen kam es im Vergleich zu Placebo zu:

- einer signifikanten Reduktion des Schweregrads (SCORAD) um 53 %
- einer signifikant verringerten Sensibilität auf Allergene im Skin-Prick-Test (Hausstaubmilbe / Eier / Milch)
- einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität um 57 % (Children's and Family Dermatology Life Quality Index)

Darüber hinaus konnte die Verwendung von topischen Steroiden innerhalb der Innovall® ATOP-Gruppe signifikant reduziert werden. Dieser Effekt war auch noch einen Monat nach Absetzen des Präparats nachweisbar.

Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch

Patienten: 220 Kinder mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis, im Alter von 12 Monaten bis 18 Jahren

Behandlung: Gruppe 1:

Innovall® ATOP
(4 Mrd. KBE/Tag)

Gruppe 2:

*Lactobacillus
fermentum* GM-090
(2 Mrd. KBE/Tag)

Gruppe 3:

*Lactobacillus
paracasei* GMNL-133
(2 Mrd. KBE/Tag)

Gruppe 4:
Placebo

Zeitraum: 3 Monate + 1 Monat Follow-up

Primärer Endpunkt: Veränderung des Schweregrades der atopischen Dermatitis (Scoring Atopic Dermatitis, SCORAD Index).

Reduktion des Schweregrads bei atopischer Dermatitis

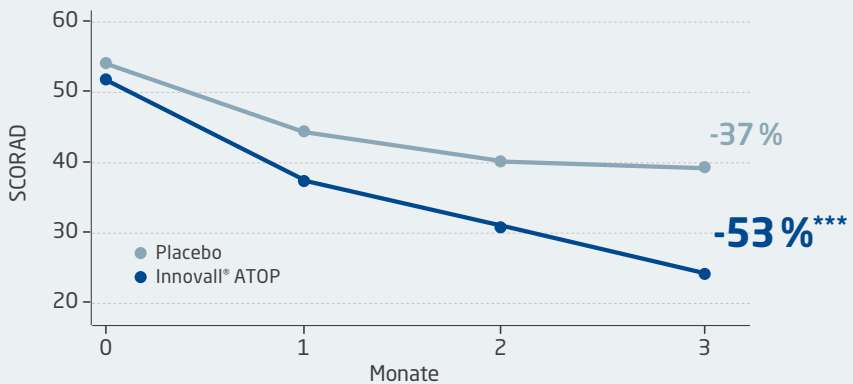


Abb. 24: Signifikante Reduktion des SCORAD um 53 % mit Innovall® ATOP (** $p < 0,001$),¹⁸

Innovall® ATOP

Innovall® ATOP: Signifikante Verbesserung der Asthma-Symptomkontrolle

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie wurde die Wirkung von Innovall® ATOP bei Asthma bronchiale untersucht. Eingeschlossen wurden 160 Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren mit intermittierendem bis moderat persistierendem Asthma bronchiale.¹⁹

Bei einer täglichen Einnahme von einem Stick Innovall® ATOP am Tag (4 Mrd. KBE) für 12 Wochen kam es im Vergleich zu Placebo zu:

- einer signifikanten Verbesserung der Symptomkontrolle (C-ACT) um 15 %
- einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion, um 33,8 l/min besser als Placebo (Peak Expiratory Flow Rate)
- einer signifikanten Reduktion des Asthma-Schweregrads um 0,43 von 5 GINA Stufen

Darüber hinaus konnte die Konzentration von IgE-Antikörpern im Serum innerhalb der Innovall® ATOP-Gruppe signifikant reduziert werden.

Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch

Patienten: 160 Kinder mit intermittierendem bis moderat persistierendem Asthma bronchiale, im Alter von 6 bis 18 Jahren

Behandlung: Gruppe 1: Innovall® ATOP (4 Mrd. KBE/Tag)	Gruppe 2: <i>Lactobacillus fermentum</i> GM-090 (2 Mrd. KBE/Tag)	Gruppe 3: <i>Lactobacillus paracasei</i> GMNL-133 (2 Mrd. KBE/Tag)	Gruppe 4: Placebo
---	---	---	-----------------------------

Zeitraum: 3 Monate

Primäre Endpunkte: Veränderungen in Symptomkontrolle (Childhood Asthma Control Test, C-ACT) und Asthma-Schweregrad (Global Initiative for Asthma, GINA).

Verbesserte Symptomkontrolle bei Asthma bronchiale

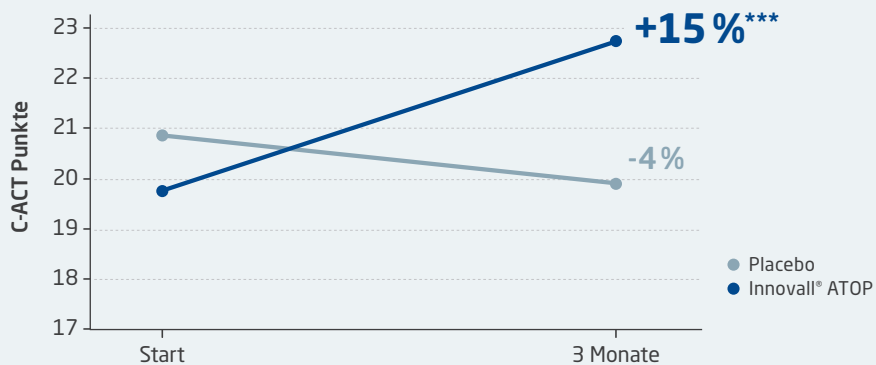


Abb. 25: Innovall® ATOP unterstützt das primäre Therapieziel bei Asthma bronchiale: Signifikante Verbesserung der Asthma-Symptomkontrolle (C-ACT) um 15%. (***) $p < 0,001$).¹⁹

Innovall® ATOP

Präklinische Daten zum Wirkmechanismus

BOTENSTOFFE, DIE DAS SCHICKSAL BESTIMMEN

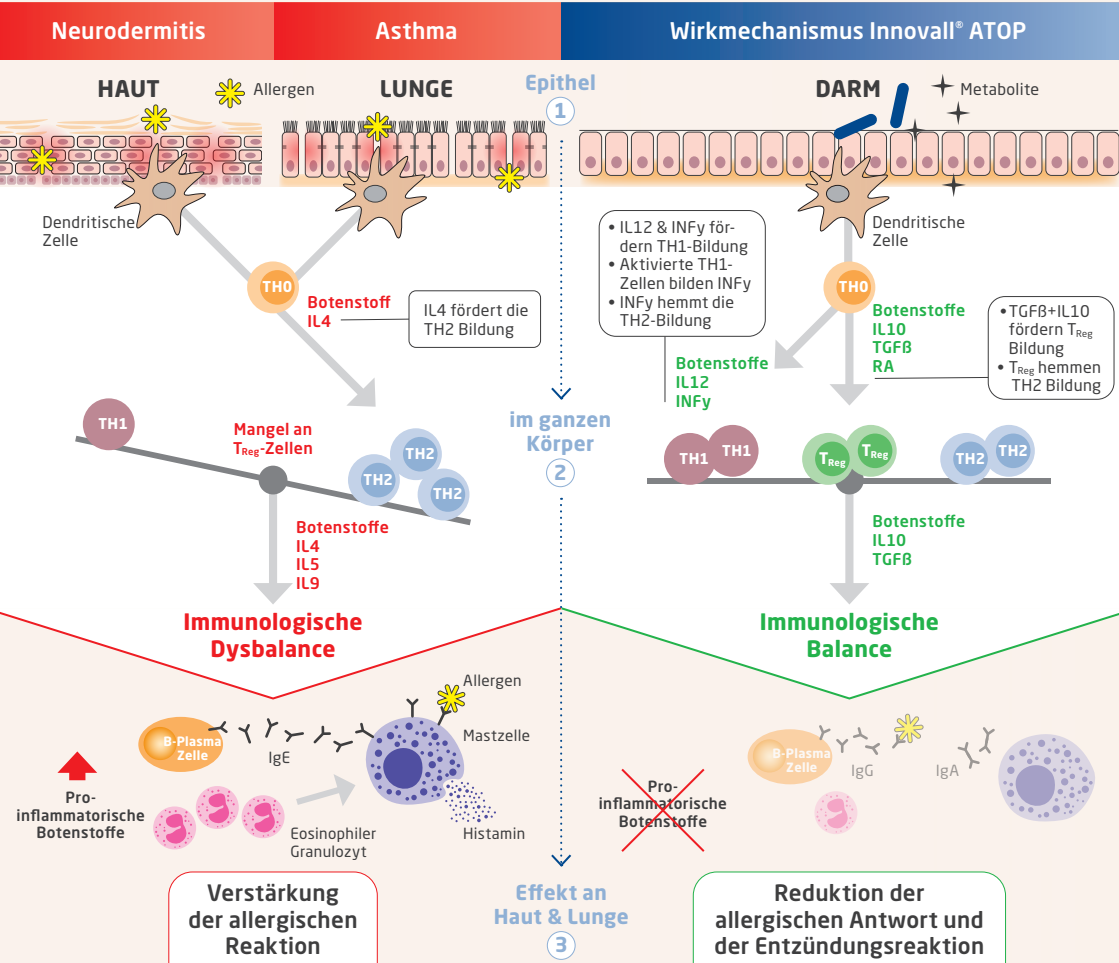


Abb. 26: Wirkmechanismen von Innovall® ATOP

1. Förderung der immunologischen Balance

Die zwei Bakterienstämme und ihre Metaboliten sind in der Lage, ein immunologisches Botenstoffprofil auszulösen, das die bei atopischen Erkrankungen vorliegende immunologische Dysbalance der T-Helferzellen ausgleicht. Dendritische Zellen produzieren nach Kontakt mit den spezifischen Bakterienstämmen in Innoval[®] ATOP ganz bestimmte Botenstoffe (Zytokine):^{18,20,21} IL12 und INF γ fördern Bildung von TH1- aus naiven TH0-Zellen. Gleichzeitig hemmt INF γ die Bildung von TH2-Zellen.^{10,22,23} Die von dendritischen Zellen ausgeschütteten Botenstoffe TGF β , IL10 und Retinsäure (RA) fördern die Bildung von Toleranz-induzierender regulatorischer T-Zellen (T_{Regs}).²⁴⁻²⁶ T_{Regs} können die Proliferation der TH2-Zellen hemmen und somit die Ausschüttung von IL4 (benötigt für die Bildung von TH2-Zellen) reduzieren.^{18,26,27} Dem bei Atopikern vorherrschenden Überschuss an TH2-Zellen und dem gleichzeitigen Mangel an aktiven T_{Regs} wird so entgegengewirkt.¹⁶

2. Suppression der allergischen Antwort und der Entzündungsreaktion

In Folge der verringerten Anzahl an TH2-Zellen sowie der erhöhten Anzahl an aktiven T_{Regs} werden zum einen B-Plasma-Zellen vermehrt dazu angeregt, neutralisierende IgG- und IgA-Antikörper anstelle von IgE-Antikörper zu bilden.^{18,19,21,28-30} Zum anderen werden weniger Botenstoffe ausgeschüttet, die zu einer Rekrutierung, Aktivierung und Degranulation von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen führen.²⁶ Die Folge: Weniger Mastzellen sind mit einer deutlich geringeren Anzahl an IgE-Antikörpern an ihrer Oberfläche belastet.^{18,19,21} Im Falle des Kontakts mit eingedrungenen Antigenen bedingen diese Faktoren eine deutlich reduzierte Histaminausschüttung – die allergische Antwort wird damit herabgesetzt. Durch die verringerte Rekrutierung von entzündungsfördernden Immunzellen sowie dem reduzierten Level des proinflammatorischen Zytokins TNF α , senken die beiden Bakterienstämme darüber hinaus die Entzündungsprozesse z. B. an der Haut.^{18,21}

Innovall® ATOP

Zusammensetzung und Anwendung

Innovall® ATOP - Bei den atopischen Erkrankungen Neurodermitis und Asthma

- ✓ Bringt das Immunsystem ins Gleichgewicht und senkt die allergische Reaktion
- ✓ Reduziert Symptome und Ausprägung der Neurodermitis und des Asthma bronchiale
- ✓ Verbessert die Lebensqualität der Patienten

Evidenzbasiertes Mikrobiotikum höchster Qualität

Enthält die spezifisch für die Indikation ausgewählten Bakterienstämme:

SPEZIES	STAMM
<i>Lactobacillus paracasei</i>	GMNL-133
<i>Lactobacillus fermentum</i>	GM-090

- Humane Bakterienstämme
- 4 Milliarden vermehrungsfähige Keime in der Tagesdosis
- Wirksamkeit und Verträglichkeit klinisch belegt
- Überlebensfähigkeit im Verdauungstrakt durch Magen- und Gallensaftresistenz
- Gesicherte Stabilität und Haltbarkeit



Lactosefrei



Vegan

Einnahme von Innovall® ATOP

Dosierung: 1 x täglich den Inhalt eines Sticks (2 g Pulver) einnehmen.

Kinder ab 1 Jahr, Jugendliche und Erwachsene:

Zur Einnahme wird Innovall® ATOP in Wasser eingerührt.



Kinder ab 4 Jahren, Jugendliche und Erwachsene:

Innovall® ATOP kann auch ohne Flüssigkeit direkt eingenommen werden.



Einnahmedauer:

Es empfiehlt sich eine Einnahme für mindestens 12 Wochen.

Einnahmetipps:

- Am besten vor den Mahlzeiten einnehmen.
- Kann auch in lauwarmen Brei oder Milch eingerührt werden.
- Werden Antibiotika eingenommen, empfiehlt es sich, Innovall® ATOP drei Stunden davor oder danach einzunehmen.

Erhältliche Packungsgröße:

28 Sticks à 2 g (4-Wochenpackung)
PZN 17243899



Referenzen

1. Bieber. N Engl J Med. 2008 ; 358(14):1483-94.
2. Wahn & Wichmann. Herausgeber: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Metzler-Poeschel, 2000. ISBN 3-8246-0612-7.
3. Oettgen & Geha. J Clin Invest. 1999; 104(7):829-35.
4. Abbas et al. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
5. Grobe et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2019; 17(4):433-40.
6. Weidinger et al. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4(1):1.
7. Abu Khweek et al. Front Immunol. 2020; 11:534501.
8. Eder et al. N Engl J Med. 2006; 355(21):2226-35.
9. Ohnmacht. Allergo J Int. 2016; 25(5):114-23.
10. Romagnani. Immunology. 2004; 112(3):352-63.
11. Spergel. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105(2):99-106; quiz 107-9, 117.
12. Riiser. Allergy Asthma Clin Immunol. 2015; 11:35.
13. Hufnagl et al. Semin Immunopathol. 202; 42(1):75-93.
14. Zheng et al. Cell Res. 2020; 30(6):492-506.
15. Cobileski et al. Allergy. 2013; 68(2):152-60.
16. Kojima et al. Biomed Res Int. 2013; 2013:947072.
17. Schleimer & Berdnikovs. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(6):1752-61.
18. Wang & Wang. Clin Exp Allergy. 2015; 45(4):779-87.
19. Huang et al. Nutrients. 2018; 5:10(11):1678.
20. GenMont Biotech Inc.
21. GenMont Biotech Inc.
22. van Oosterhou & Motta. Eur Respir J. 2005; 25(4):591-3.
23. Ma et al. F1000Res. 2015; 4:F1000 Faculty Rev-1465.
24. Maldonado & von Andrian. Adv Immunol. 2010; 108:111-65.
25. Lim et al. Front Immunol. 2018; 9:565.
26. Noval Rivas & Chatila. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(3): 639-52.
27. Miura et al. Int J Mol Sci. 2020; 21(20):7480.
28. Martín-Orozco et al. Front Pediatr. 2017; 5:117.
29. Eslami et al. Allergol Immunopathol (Madr). 2020; 48(6):771-88.
30. Belkaid & Hand. Cell. 2014; 157(1):121-41.

Zur Vermeidung von Atemwegsinfekten

Grippale Infekte sind vermutlich die häufigsten Erkrankungen im medizinischen Alltag und gerade Kinder sind oft ganzjährig davon betroffen.¹ Verantwortlich sind meist Viren – am häufigsten aus der Familie der Rhinoviren – welche die Schleimhäute der oberen Atemwege befallen.² Bis zu zehn unkomplizierte respiratorische Infektionen pro Jahr gelten bei Kindern im Kleinkind- und Vorschulalter noch als unbedenklich (physiologische Infektanfälligkeit).³ Meist stecken sich Kinder über ihre sozialen Kontakte z. B. in Kinderkrippen und Kindergärten an. Obwohl grippale Infekte meist harmlos sind, kann das Familien-Management in diesen Situationen eine Herausforderung sein.¹ Eltern wünschen sich daher schnell wirksame und langfristige Therapieansätze, um die Belastung für den Familienalltag und das Berufsleben möglichst gering zu halten. Zur Verfügung stehen aber nur symptomlindernde Medikamente, die die typische Krankheitsdauer allerdings kaum beeinflussen.

Die hohe Infektanfälligkeit im Kindesalter ist darin begründet, dass das kindliche Immunsystem noch in der Lernphase und damit das immunologische Gedächtnis gerade im Aufbau ist.⁴ In den ersten Lebensjahren muss das Immunsystem erst verschiedene Krankheitserreger bekämpfen und kennenlernen, damit später nicht jeder Erregerkontakt zu einem Krankheitsausbruch führt. Leider wird heutzutage Hygiene oft mit Desinfektion verwechselt. Dies bedeutet ungünstigerweise die Beseitigung aller Mikroorganismen. Dabei ist der Kontakt mit einer Vielzahl an Mikroorganismen entscheidend für die Entwicklung des Immunsystems. Das intestinale Mikrobiom spielt eine ausschlaggebende Rolle bei der Entwicklung, dem Training und der Homöostase des angeborenen und adaptiven Immunsystems.⁵ Daher befinden sich auch ca. 80 % der Immunzellen im Lymphgewebe des Darms.⁶ Die Darmmikrobiota trainiert die Immunzellen, um in Bereitschaft zu sein, Infektionserreger schnell und effektiv zu eliminieren, aber auch dahingehend, nicht unnötig auf ungefährliche Substanzen zu reagieren.

Innovall® AIR: Reduziertes Auftreten von Erkältungssymptomen und halbierte Krankheitsdauer

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurde die Wirkung von Innovall® AIR auf das Auftreten von Atemwegsinfekten untersucht. Eingeschlossen wurden 326 Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren.⁷

Bei einer täglichen Einnahme von zwei Kautabletten Innovall® AIR (morgens und abends, je 5 Mrd. KBE) über einen Zeitraum von 6 Monaten kam es im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten:

- Reduktion des Auftretens typischer Erkältungssymptome:
 - Schnupfen um 59%
 - Husten um 62%
 - Fieber um 73%
- Verkürzung der Krankheitsdauer um 48%
- Reduktion der Anzahl an Antibiotika-Verschreibungen um 84%
- Reduktion der Abwesenheitstage der Kinder um 27%

Studiendesign: randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind

Patienten: 326 Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren

Zeitraum: 6 Monate

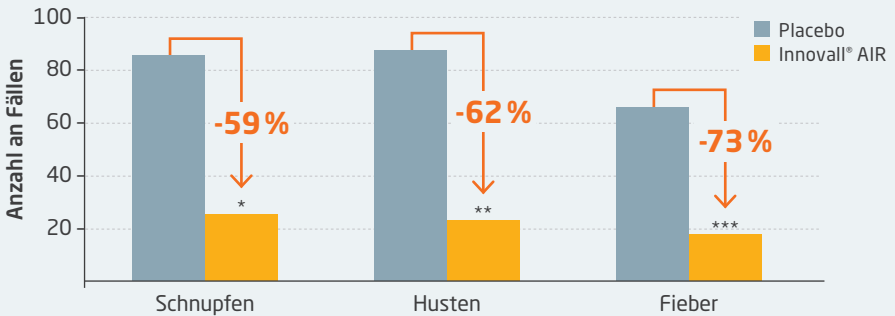
Behandlung: Gruppe 1:
Placebo

Gruppe 2:
Innovall® AIR
n = 112
(10 Mrd. KBE/Tag)

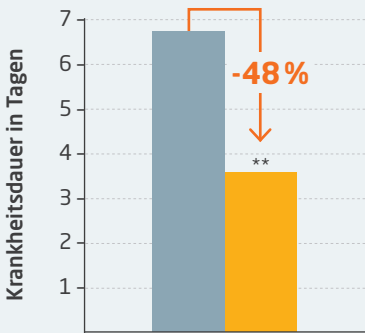
Gruppe 3:
Lactobacillus
acidophilus NCFM®
(10 Mrd. KBE/Tag)

Primärer Endpunkt: Inzidenz an Influenza-ähnlichen Symptomen (Schnupfen, Husten, Fieber).

Reduktion der Häufigkeit von Erkältungssymptomen um bis zu 73 %



Halbierte Krankheitsdauer



Rückgang der Antibiotika-Verschreibungen um 84 %

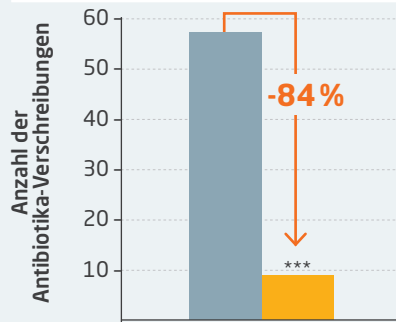


Abb. 27: Die Einnahme von Innovall® AIR reduziert die Häufigkeit von Schnupfen, Husten und Fieber, halbiert die Krankheitsdauer und verringert die Antibiotika-Verschreibungen (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).⁷

Innovall® AIR

Studiendaten zum Wirkmechanismus

Immunstimulation und Immunregulation für eine schnellere und effektivere Reaktion und Eliminierung von eindringenden Viren

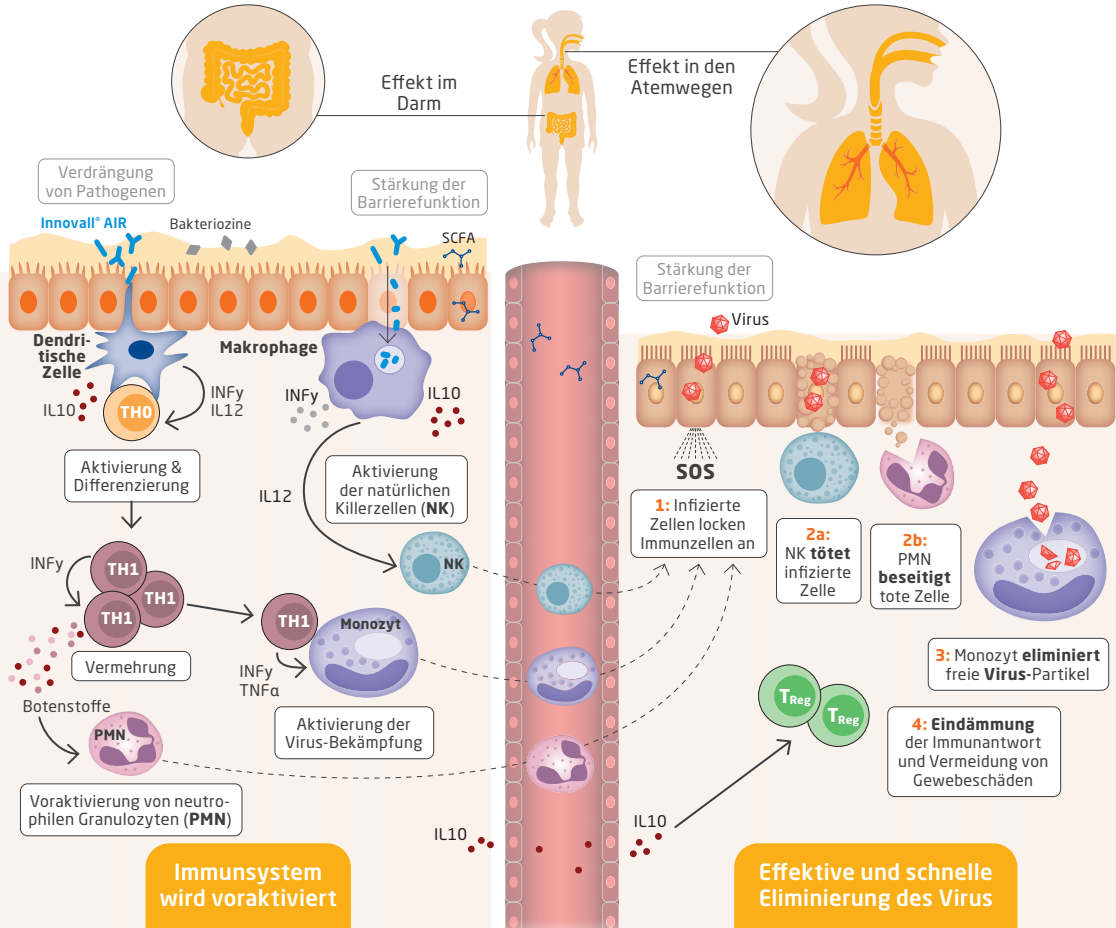


Abb. 28: Wirkmechanismen von Innovall® AIR

1. Stärkung der Barrierefunktion und Verdrängung von Pathogenen

Die in Innovall® AIR enthaltenen spezifischen Bakterienstämme *Lactobacillus acidophilus* NCFM® und *Bifidobacterium lactis* Bi-07® besitzen spezifische Oberflächenrezeptoren, die es ihnen ermöglichen, potentielle Pathogen-Bindungsstellen an Mucus und Epithelzellen zu besetzen (Rezeptorblockade).⁸⁻¹¹ Die Homöostase der intestinalen Mikrobiota wird u.a. durch Produktion von antimikrobiell wirkenden Bakteriozinen und kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) gefördert.¹¹⁻¹³ Letztere reduzieren lokal den pH-Wert und stärken die Barrierefunktion des intestinalen und respiratorischen Epithels, da SCFA u. a. für die Neubildung dieser Zellen benötigt werden.¹⁴⁻¹⁶

2. Immunmodulation und Voraktivierung Darm-assoziiierter Immunzellen

Damit bei einer Infektion antiviral wirkende Immunzellen möglichst effektiv am Ort des Geschehens wirken können, sollten ihre antiviralen Funktionen voraktiviert werden. Innovall® AIR stimuliert und reguliert das Immunsystem für diese Aufgabe.

Dendritische Zellen (DC) und Makrophagen (MΦ) erkennen die Bakterienstämme via spezifischer extra- und intrazellulärer Rezeptoren.¹⁷⁻²⁰ Sie produzieren daraufhin immunmodulierende Zytokine, welche natürliche Killerzellen (NK) aktivieren, neutrophile Granulozyten (PMN) in unterschwellige Alarmbereitschaft versetzen und die Differenzierung und Vermehrung von TH1-Zellen fördern.²¹⁻²⁴ Die TH1-Zellen aktivieren daraufhin die zelluläre Maschinerie von Monozyten zur Bekämpfung intrazellulärer Pathogene (z.B. Viren).²⁵ Zusätzlich wird das immunregulatorische Zytokin IL10 ausgeschüttet.^{17,18,20}

3. Effektive und schnelle Eliminierung des Virus in den Atemwegen

Von Viren befallene Zellen der Atemwege senden Signale aus, die Immunzellen anlocken.²⁶ Die aktivierten NK-Zellen erkennen Virus-infizierte Zellen und induzieren deren Apoptose (programmierter Zelltod).^{27,28} Die bereits voraktivierten PMN können nun schnell und effektiv die entstehenden Zellfragmente beseitigen.²⁹ Die antiviral aktivierten Monozyten erkennen freie Viruspartikel und phagozytieren, inaktivieren und eliminieren diese.^{23,30} Anschließend präsentieren sie Virusfragmente an T-Zellen, was die Bildung von Antikörpern und Gedächtniszellen ermöglicht.⁴ Das durch den Kontakt mit Innovall® AIR produzierte und durch den Körper zirkulierende IL10 fördert die Bildung von regulierenden T-Zellen (T_{Regs}), verhindert eine überschießende Immunantwort, die zu Gewebeschäden führen kann und fördert so auch das Ende der Entzündungsantwort.³¹⁻³³

Innovall® AIR

Zusammensetzung und Anwendung

Innovall® AIR - Zur Vermeidung von Atemwegsinfekten

- ✓ Stimuliert und reguliert das Immunsystem
- ✓ Reduziert die Häufigkeit der typischen Erkältungssymptome
Fieber, Husten, Schnupfen
- ✓ Halbiert die Krankheitsdauer

Evidenzbasiertes Mikrobiotikum höchster Qualität

Enthält die spezifisch ausgewählten Bakterienstämme:

SPEZIES	STAMM
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	NCFM®
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Bi-07®

- Humane Bakterienstämme
- 10 Milliarden vermehrungsfähige Keime in der Tagesdosis
- Wirksamkeit und Verträglichkeit klinisch belegt
- Überlebensfähigkeit im Verdauungstrakt durch Magen- und Gallensaftresistenz
- Gesicherte Stabilität und Haltbarkeit



Lactosefrei



Vegan

Einnahme von Innoval[®] AIR

Kinder ab 3 Jahren, Jugendliche und Erwachsene nehmen 2 Kautabletten täglich ein. Kann bei übermäßigem Verzehr abführend wirken.

Einnahmedauer:

Für eine langfristige Einnahme geeignet. Für einen nachhaltigen Effekt empfiehlt sich eine Einnahme über 6 Monate.

Einnahmetipps:

- Am besten die 2 Kautabletten über den Tag verteilt einnehmen (z.B. morgens und abends).
- Die Kautablette kann gekaut oder gelutscht werden. Nach dem Verzehr kann etwas Flüssigkeit nachgetrunken werden.
- Werden Antibiotika eingenommen, empfiehlt es sich, Innoval[®] AIR drei Stunden davor oder danach einzunehmen.

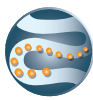
Erhältliche Packungsgröße:

60 Kautabletten (Monatspackung)
PZN 17502585



Referenzen

1. Jobst. Facharztprüfung Allgemeinmedizin. 2017;199-221.
2. Heikkinen & Järvinen. Lancet. 2003;361(9351):51-9.
3. Troullos et al. J Med Internet Res. 2014; 16(6):e144.
4. Simon et al. Proc Biol Sci. 2015; 282(1821):20143085.
5. Zheng et al. Cell Res. 2020; 30(6):492-506.
6. Furness et al. Am J Physiol. 1999; 277(5):G922-8.
7. Leyer et al. Pediatrics. 2009; 124(2):e172-9.
8. Danisco Technical Memorandum. 2008. TM 55-1e.
9. Candela et al. Appl Environ Microbiol. 2011; 77(19):7072-6.
10. Hymes et al. Appl Environ Microbiol. 2016; 82(9):2676-85.
11. Candela et al. Res Microbiol. 2005; 156(8):887-95.
12. Sanders & Klaenhammer. J Dairy Sci. 2001; 84(2):319-31.
13. Altermann et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(11):3906-12.
14. Mäkiyuokko et al. Benef Microbes. 2010; 1(2):131-7.
15. Meng et al. Int J Biol Macromol. 2017; 96:766-74.
16. Wang et al. Int J Biol Macromol. 2019; 136:27-34.
17. Foigne et al. World J Gastroenterol. 2007; 13(2):236-43.
18. Weiss et al. Immunology. 2010; 131(2):268-81.
19. Weiss et al. PLoS One. 2010; 5(6):e11065.
20. Bumgardner et al. PLoS One. 2018; 13(5):e0196950.
21. Kaiko et al. Immunology. 2008; 123(3):326-38.
22. Zwirner & Ziblat. Front Immunol. 2017; 8:25.
23. Maneerat et al. J Nutr Sci. 2014; 2:e44.
24. Galani & Andreakos. J Leukoc Biol. 2015; 98(4):557-64.
25. Janeway et al. Immunobiology. 5th edition. New York: Garland Science; 2001
26. Galeas-Pena et al. Biol Chem. 2019; 400(4):443-56.
27. ZCong & Wei. Front Immunol. 2019; 10:1416.
28. Brandstadter & Yang. J Innate Immun. 2011; 3(3):274-9.
29. Westman et al. Front Immunol. 2020; 10:3030.
30. Gordon & Taylor. Nat Rev Immunol. 2005; 5(12):953-64.
31. Richert-Spuhler & Lund. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015; 136:217-43.
32. Zaiss et al. Immunology. 2019; 157(3):190-97.
33. Rojas et al. J Immunol Res. 2017; 2017:6104054.



Indikationsspezifische und evidenzbasierte mikrobiologische Präparate

Innovall® CU - Begleitende Behandlung von Colitis Ulcerosa

8 spezifische Bakterienstämme mit mind. 450 Milliarden vermehrungsfähigen Keimen pro Portionsbeutel

- Streptococcus thermophilus* NCIMB 30438
- Bifidobacterium breve* NCIMB 30441
- Bifidobacterium longum* NCIMB 30435¹
- Bifidobacterium infantis* NCIMB 30436¹
- Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30442
- Lactobacillus plantarum* NCIMB 30437
- Lactobacillus paracasei* NCIMB 30439
- Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* NCIMB 30440²

¹ Neu klassifiziert als *Bifidobacterium lactis*

² Neu klassifiziert als *Lactobacillus helveticus*

Tursi et al. Am J Gastroenterol. 2010; 105:2218-2227.

Tursi et al. Med Sci Monit. 2004; 10(11):PI126-131.

Original-Formulierung der VSL#3-Studien



- ✓ 63% Responder bei Colitis Ulcerosa
- ✓ Zeit bis zur Remissionsinduktion halbiert
- ✓ Senkt den Aktivitätsindex um über 50%



Innovall® SUD - Der Spezialist für Divertikel-Patienten

1 spezifischer Bakterienstamm mit mind. 24 Milliarden vermehrungsfähigen Keimen pro Kapsel

Lactobacillus casei DG®

- ✓ Reduziert das Auftreten einer Divertikulitis um 85%
- ✓ Erhält die beschwerdefreie Zeit
- ✓ 68% weniger Patienten mit Darmbeschwerden aufgrund der Divertikel

Tursi et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38:741-751.



Nur 1 Kapsel täglich an 10 Tagen/Monat



Innovall® RDS - Bei allen Reizdarm-Symptomen

1 spezifischer Bakterienstamm mit mind. 10 Milliarden vermehrungsfähigen Keimen pro Kapsel

Lactobacillus plantarum 299V

- ✓ Normalisiert die Stuhlfrequenz, reduziert Blähungen und Bauchschmerzen
- ✓ Verbessert die Lebensqualität
- ✓ In der Reizdarm-Leitlinie empfohlen

Ducrotte et al. World J Gastroenterol. 2012; 18(30): 4012-4018.

Krammer et al. Z Gastroenterol. 2021; 59: 125-134.

Nr. 1 Empfehlung bei Gastroenterologen*



Nur 1 Kapsel täglich

Innovall® AB+ - Bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe

4 spezifische Bakterienstämme mit mind. 17 Milliarden vermehrungsfähigen Keimen pro Kapsel

Bifidobacterium lactis BI-04®
Bifidobacterium lactis BI-07®
Lactobacillus acidophilus NCFM®
Lactobacillus paracasei Lpc-37®

- ✓ Stabilisiert und regeneriert das Mikrobiom bei Antibiose
- ✓ Reduziert signifikant die unerwünschten Wirkungen einer Antibiose, wie Bauchschmerzen, Blähungen und Fieber
- ✓ Reduziert signifikant Inzidenz und Dauer einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe

Engelbrekton et al. J Med Microbiol. 2009; 58(Pt 5):663-670.
Ouwehand et al. Vaccine. 2014; 32(4):458-63.



Zu jedem Antibiotikum



Innovall® CDI - Bei Clostridium difficile- und Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe

3 spezifische Bakterienstämme mit mind. 50 Milliarden vermehrungsfähigen Keimen pro Kapsel

Lactobacillus acidophilus CL1285®
Lactobacillus casei LBC80R®
Lactobacillus rhamnosus CLR2®

- ✓ Senkt das Infektionsrisiko um 95%
- ✓ Reduziert die Anzahl an schweren Fällen um 76%
- ✓ Senkt die Rezidivrate um 39%.
- ✓ Über 100.000 dokumentierte Patientenfälle ohne schwerwiegende Nebenwirkungen.

Gao et al. Am J Gastroenterol. 2010; 105(7):1636-4.
Maziade et al. Clin Infect Dis. 2015; 15; 60 Suppl 2:S144-7.



In der Klinik

Innovall® ATOP - Bei den atopischen Erkrankungen Neurodermitis und Asthma

2 spezifische Bakterienstämme mit mind. 4 Milliarden vermehrungsfähigen Keimen in der Tagesdosis

Lactobacillus paracasei GMNL-133
Lactobacillus fermentum GM-090

- ✓ Bringt das Immunsystem ins Gleichgewicht und senkt die allergische Reaktion
- ✓ Reduziert die Symptome und Ausprägung von Neurodermitis und Asthma
- ✓ Verbessert die Lebensqualität

Wang & Wang. Clin Exp Allergy. 2015; 45(4):779-87.
Huang et al. Nutrients. 2018; 5;10(11):1678.



Für Kinder ab 1 Jahr

Innovall® AIR - Zur Vermeidung von Atemwegsinfekten

2 spezifische Bakterienstämme mit mind. 10 Milliarden vermehrungsfähigen Keimen in der Tagesdosis

Lactobacillus acidophilus NCFM®
Bifidobacterium lactis BI-07®

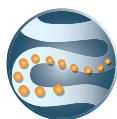
- ✓ Aktiviert das Immunsystem
- ✓ Halbiert die Krankheitsdauer
- ✓ Reduziert die Erkältungssymptome

Leyer et al. Pediatrics. 2009; 124(2):e172-9.



Für Kinder ab 3 Jahren





MICROBIOTICA

Mikrobiom Modulation – Evidenzbasiert

Gerne können Sie die Studien zu den
Innovall®-Präparaten bei uns anfordern!

Haben Sie Fragen zur Microbiotica GmbH oder den Innovall®-Präparaten?
Wir freuen uns auf den Austausch mit Ihnen!



Microbiotica GmbH

Wildmoos 1

82266 Inning/Ammersee

E-Mail: info@innovall.de

Telefon: 08143 927-0

www.innovall.de