

Innovall® CDI

1. Bezeichnung des Präparats

Innovall® CDI

2. Zusammensetzung

Zutaten: Füllstoff: Cellulose; Bakterienstämme*; Überzugsmittel: Hydroxypropylmethylcellulose (Kapselhülle), Ethylcellulose, Natriumalginat; Dextrose; Antioxidationsmittel: Ascorbinsäure; Trennmittel: Magnesiumsalze der Speisefettsäuren, Siliciumdioxid; Mittelkettige Triglyceride.

*1 Kapsel enthält mindestens 50 Milliarden vermehrungsfähige Keime von 3 Bakterienstämmen:

Bakterienspezies	Bakterienstamm
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	CL1285®
<i>Lactobacillus casei</i>	LBC80R®
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	CLR2®

3. Darreichungsform

Kapseln zum Einnehmen

4. Information zur Anwendung

4.1. Nahrungsergänzungsmittel

mit den drei spezifisch ausgewählten Bakterienstämmen *Lactobacillus acidophilus* CL1285®, *Lactobacillus casei* LBC80R®, *Lactobacillus rhamnosus* CLR2®. Es handelt sich hierbei um natürlich im menschlichen Darm vermehrungsfähige Bakterienstämme in der Konzentration von 50 Milliarden Keimen pro Kapsel.

4.2. Verzehrsempfehlung und Dauer der Anwendung

Erwachsene nehmen 1 Kapsel pro Tag ein. Während einer Antibiotika-Einnahme empfiehlt es sich, die Einnahme auf 2 Kapseln Innovall® CDI täglich zu erhöhen. Nach der Antibiotika-Einnahme möglichst noch 14 Tage lang die Einnahme mit 1 Kapsel täglich fortsetzen. Es empfiehlt sich, einen Abstand von 2 Stunden vor oder nach der Einnahme des Antibiotikums einzuhalten. Die empfohlene tägliche Verzehrsmenge darf nicht überschritten werden.

Nahrungsergänzungsmittel sollten nicht als Ersatz für eine ausgewogene, abwechslungsreiche Ernährung und eine gesunde Lebensweise verwendet werden. Außerhalb der Reichweite von kleinen Kindern lagern!

Hinweis:

Bei Übelkeit, Erbrechen, Fieber, blutiger Diarrhoe oder starken Bauchschmerzen sollte Innovall® CDI nicht angewendet werden.

4.3. Hinweis zur Verträglichkeit

Unverträglichkeiten von Innovall® CDI sind nicht bekannt. Das Präparat ist sehr gut verträglich und mit anderen Therapien kombinierbar.

5. Präklinische Daten zum Wirkmechanismus

5.1. 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 noch über den Einnahmezeitraum hinaus nachweisbar. Der 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.¹

5.2. 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 zytopathischer Effekt auftritt (Abrundung und

Zellablösung).² 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.^{2,3} 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 *Clostridium difficile*-Prävention teilweise auf die Sekretion antimikrobieller Substanzen und Toxinneutralisationsmoleküle zurückzuführen ist.^{2,3}

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

Untersuchungen zeigen, dass die Kombination der drei Stämme *L. acidophilus* CL1285®, *L. casei* LBC80R® und *L. rhamnosus* CLR2® eine spezifische und stark inhibitorische Wirkung gegen Toxin A/B-produzierende hypervirulente Isolate von *C. difficile* aufweist.^{2,3} 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.⁴ Untersuchungen ergaben, dass auch das Wachstum von nosokomialen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) zu 99 % inhibiert wird.⁵ Die Produktion von antimikrobiell wirkenden Substanzen wie Bakeriozinen, H₂O₂ und kurzkettigen Fettsäuren sind hierfür u. a. verantwortlich.²

6. Klinische Studien

Mehrere, in Peer-Review Journals publizierte, klinische Studien, belegen die Wirksamkeit von *L. acidophilus* CL1285®, *L. casei* LBC80R®, und *L. rhamnosus* CLR2® bei Infektionen und Antibiotika-assoziiierter Diarrhoe.

6.1. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, dreifachblinden Studie wurde die Risikoreduktion einer Antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) und einer *C. difficile*-assoziierten Diarrhoe durch Gabe von Innovall® CDI untersucht.⁶ Eingeschlossen wurden 255 hospitalisierte Patienten, die Risiko-Antibiotika einnahmen (Cephalosporine, Clindamycin, Penicilline).

Die Ergebnisse zeigen eine dosisabhängige Wirkung (Abb. 1). 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

Darüber hinaus wurde in der Studie eine signifikante Linderung von Symptomen wie Bauchschmerzen, Blähbauch und Verstopfung festgestellt. Die hohe Effektivität der begleitenden Einnahme von Innovall® CDI während einer Antibiose spiegelt sich in der number needed to treat wieder (NNT=4,4).

Dosisabhängige Reduktion der *C. difficile*-Inzidenz

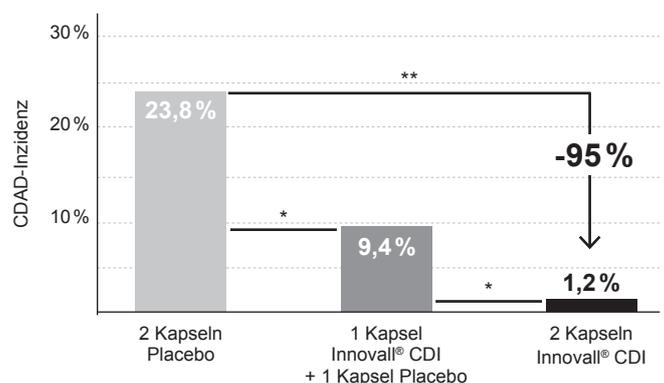


Abb. 1: Verringerung der CDAD-Inzidenz um 95%, mit 2 Kapseln Innovall® CDI gleichzeitig zur Antibiotika-Therapie; *p<0,05; **p<0,01. NNT=4,4.⁶

6.2. In einer quasi-experimentellen, prospektiven Kohortenstudie, durchgeführt an einer kanadischen Klinik mit 284-Betten (Hôpital Pierre-Le Gardeur, Quebec), wurde die Auswirkung der Einführung von Innoval[®] CDI über einen Zeitraum von 2 Jahren beobachtet, nachdem die Standard-Präventionsmaßnahmen für *Clostridium difficile*-Infektionen bei einer bestehenden Epidemie keinen Erfolg brachten.⁷

Seit dem Jahr 2004 erhielten 44.835 stationäre Antibiose-Patienten zusätzlich Innoval[®] CDI, 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 %

Das Gesundheitsministerium von Quebec erhob zusätzlich 10-Jahres-Daten, um die CDI-Inzidenzen zwischen dem Hôpital Pierre-Le Gardeur (HPLG) und ähnlichen Krankenhäusern in der Region zu vergleichen (Abb. 2).⁸ Diese Daten zeigen eindrücklich, dass die CDI-Inzidenzen im HPLG seit Einführung von Innoval[®] CDI konstant niedriger waren als in den 95 Vergleichskrankenhäusern.

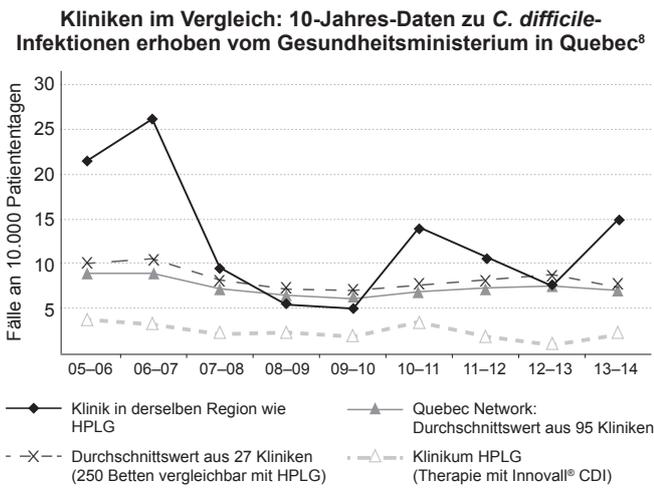


Abb. 2: Eine 10-Jahresstudie zeigt: Die Infektionsraten mit *C. difficile* am Hôpital Pierre-Le Gardeur Hospital (HPLG) waren konstant niedriger, verglichen zu den Infektionsraten ähnlicher Krankenhäuser in der Region.⁸

6.3 In einem 335-Betten-Gemeindekrankenhaus mit hoher endemischer *C. difficile*-Belastung wurden 2016 neue standardisierte Verfahren zur Infektionsprävention eingeführt, einschließlich der probiotischen Prophylaxe mit Innoval[®] CDI. Alle erwachsenen, stationären Patienten (einschließlich der Palliativ- und Intensivpatienten), die einer >2-tägigen Antibiotikabehandlung bedurften, erhielten zusätzlich ab dem 1. Tag täglich Innoval[®] 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 von 13.922 Patienten). Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang der krankenhausesweiten CDI-Fälle um 63 % (Abb. 3). Besonders Patienten, die mehreren Antibiotika oder einem „4C“-Hochrisiko-Antibiotikum ausgesetzt waren, profitierten von Innoval[®] CDI. Die probiotischen Kapseln wurden gut vertragen und es wurde kein Fall einer *Lactobacillus*-Bakteriämie festgestellt.⁹

Senkung der *Clostridium difficile*-Rate mit Innoval[®] CDI zur Infektionsprävention

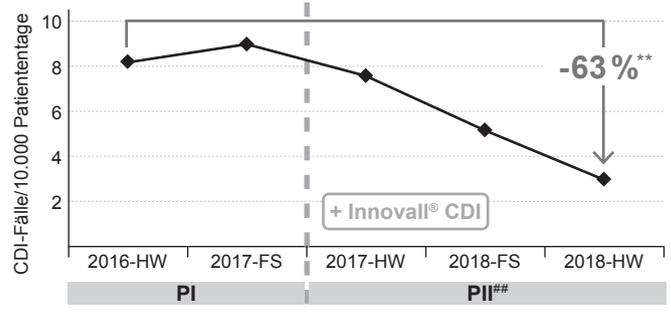


Abb. 3: Signifikante Senkung der krankenhausesweiten *C. difficile*-Fälle um 63 % im Zusammenhang mit neu implementierten Maßnahmen zur Infektionsprävention. PI: Einführung Antibiotika-Restriktion; PII##: Einführung Innoval[®] CDI zu jedem Antibiotikakurs ≥ 2 Tage. HW: Herbst/Winter; FS: Frühjahr/Sommer; ##p=0,002 (PII vs.PI); **p<0,01 (2016-HW vs. 2018-HW).⁹

Über 100.000 dokumentierte Patientenfälle mit Innoval[®] CDI

Seit Beginn des Innoval[®] CDI Einsatzes wurden in über 20 Jahren klinische Forschung über 100.000 Patientenfälle ohne schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert.¹⁰ Es wurden zudem regelmäßig Blutkulturen der Patienten überprüft, wobei im gesamten Testzeitraum keine *Lactobacillus*-Bakteriämien nachgewiesen wurden. Das dient als Beleg für die sichere Anwendung von Innoval[®] CDI in der Klinik.⁸

7. Haltbarkeit
24 Monate

8. Lagerhinweis
Kühl und trocken lagern (1–8°C).
Innoval[®] CDI kann bis zu 30 Tage bei Raumtemperatur ($\leq 25^\circ\text{C}$) aufbewahrt werden, ohne dass die Qualität beeinträchtigt wird.

9. Art und Inhalt des Behältnisses

Bliester mit 10 Kapseln.
Packungsgrößen:
10 Kapseln; PZN 14133590
20 Kapseln; PZN 14163510

10. Hersteller
Weber & Weber GmbH
Herschinger Str. 33
82266 Inning/Ammersee
Tel.: 08143 927-0
Fax: 08143 927-150
www.innovall.de
info@microbiotica.de

In Apotheken erhältlich.

Referenzen:

- Millette et al. Dairy Sci Technol. 2008; 88, 695-705.
- Auclair et al. Clin Infect Dis. 2015; 60 Suppl 2:S135-43.
- Gunaratnam et al. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021; 13(4):949-56.
- Millette et al. Lett Appl Microbiol. 2007; 44(3):314-9.
- Karska-Wysocki et al. Microbiol Res. 2010; 165(8):674-86.
- Gao et al. Am J Gastroenterol. 2010; 105(7):1636-41.
- Maziade et al. Curr Med Res Opin. 2013; 29(10):1341-7.
- Maziade et al. Clin Infect Dis. 2015; 60 Suppl 2:S144-7.
- Maziade et al. Clin Infect Dis. 2021; 73(8):1524-7.
- Bio-K+ Internal reporting (Kerry Inc., Canada). Stand: Mai 2021.