

Wirksamkeit und Sicherheit von Gelsectan zur Behandlung des diarrhoe-prädominanten Reizdarmsyndroms: Eine randomisierte Cross-over- Studie

Anca Trifan¹, Ovidiu Burta², Nicoleta Tiuca³, Diana Corina
Petrisor⁴, Augustin Lenghel⁵ und Javier Santos⁶

Abstract

Hintergrund: Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz, die eine klinische Herausforderung darstellt. Gelsectan ist ein Medizinprodukt mit den Inhaltsstoffen Xyloglucan (XC), Erbsenprotein und Tannine (EPT) aus Traubenkernextrakt sowie Xylooligosaccharide (XOS), die in Kombination die Darmwand schützen und stärken.

Ziel: Das Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von XG + EPT + XOS bei Patienten mit diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom (RDS-D) zu bewerten.

Methoden: In dieser doppelblinden Studie werden 60 Patienten randomisiert und erhalten über einen Zeitraum von 28 Tagen entweder XG + EPT + XOS oder Placebo. Danach erfolgt ein Wechsel zur anderen Behandlung, und die Patienten werden über einen Zeitraum von 60 Tagen beobachtet.

Ergebnisse: Am Tag 28 zeigten sich bei einem signifikant höheren Anteil von Patienten (87 % versus 0 %; $p = 0,0019$), die die Behandlung mit XG + EPT + XOS begonnen hatten, normale Stühle (Bristol-Stuhlformenskala Typ 3-4) als unter Placebo. Am Tag 56 zeigten sich bei einem signifikant höheren Anteil von Patienten (93 % versus 23 %; $p = 0,0001$), die zur Behandlung mit XG + EPT + XOS wechselten, normale Stühle als unter Placebo. In der Gruppe, die XG + EPT + XOS nach der Behandlung mit Placebo erhielt, konnte der klinische Nutzen von XG + EPT + XOS während der Nachbeobachtung aufrecht erhalten werden. Die subjektive Bewertung von Abdominalschmerzen, Blähungen; Lebensqualität und Allgemeinbefinden zeigte eine signifikante Verbesserung unter XG + EPT + XOS im Vergleich zu Placebo. Es wurden keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen beobachtet.

Schlussfolgerung: XG + EPT + XOS kontrollierten Diarrhoe wirksam, milderten die klinische Symptomatik bei Patienten mit RDS-D und waren gut verträglich.

Schlüsselworte

Diarrhoe-prädominantes Reizdarmsyndrom, Gelsectan, Erbsenprotein und Tannine, Präbiotika, Mukosaprotektiva, Xyloglucan, Xylooligosaccharide

Eingereicht: 29. März 2019; angenommen: 18. Juni 2019

¹ SC Gastromedica SRL, Iasi, Rumänien

² Department of Internal Medicine, Municipal Hospital Dr. Gavril Curteanu, Oradea, Rumänien

³ Department of Internal Medicine, University Emergency Hospital Bucharest, Rumänien

⁴ Endodigest Medical Clinic, Oradea, Rumänien

⁵ CMI Augustin Lenghel, Oradea, Rumänien

⁶ Digestive System Research Unit. University Hospital Vall d'Hebron, Spanien

Korrespondenzadresse:

Javier Santos, University Hospital Vall d'Hebron, Digestive System Research Unit, Laboratory of Neuro-Immuno-Gastroenterology,
Passeig Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spanien

Email: santosjav@gmail.com

Zusammenfassung der Stichpunkte

Bekannter Wissensstand:

- Das durch Diarrhoe charakterisierte Reizdarmsyndrom (RDS-D) hat eine hohe Prävalenz und ist mit hohen Gesundheitskosten, aber auch sozialen und wirtschaftlichen Kosten verbunden.
- Die Ätiologie des RDS-D ist komplex und es gibt keine Standardbehandlung.
- Gelsectan ist ein Medizinprodukt mit den Bestandteilen Xyloglucan (XG), Erbsenprotein und Tannine (EPT) aus Traubenkernextrakt sowie Xylooligosaccharide (XOS) mit mukosaschützenden Eigenschaften.

Signifikante und/oder neue Erkenntnisse:

- Durch XG + EPT + XOS konnte bei den meisten Patienten mit RDS-D eine Remission erreicht werden.
- Die klinischen Symptome Abdominalschmerzen und Blähungen wurden durch die Verwendung von XG + EPT + XOS im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert.
- Die Lebensqualität und der Allgemeinzustand der Patienten waren unter XG + EPT + XOS besser als unter Placebo.
- XG + EPT + XOS waren gut verträglich.
- Die Kombination von XG + EPT + XOS stellt eine wertvolle, nichtpharmakologische Option zur wirksamen Behandlung von RDS-D dar.

Einleitung

Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist eine gastrointestinale Funktionsstörung mit einer chronischen Entwicklung, charakterisiert durch wiederkehrende Episoden von Abdominalschmerzen oder Unwohlsein und einer gestörten Darmfunktion (z. B. Konstipation, Diarrhoe oder Konstipation und Diarrhoe im Wechsel).¹ Aktuell wird davon ausgegangen, dass das RDS biopsychosoziale Ursachen hat, also eine Interaktion zwischen psychologischen und psychosozialen Faktoren sowie Verhaltens- und Umweltfaktoren.²

Im Laufe des Lebens erkrankt bis zu eine von fünf Personen an einem Reizdarmsyndrom¹, was signifikante Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen hat.^{1,2} Das RDS ist sogar die am häufigsten diagnostizierte gastrointestinale Erkrankung¹ und der häufigste Grund für eine Überweisung in Fachzentren für Gastroenterologie³.

Bei circa 40 % der Patienten mit RDS wird das Krankheitsbild überwiegend von diarrhoebedingten Symptomen geprägt (IBS-D).⁴ Patienten mit RDS-D leiden unter Unterbauchschmerzen, Krämpfen, Stuhldrang, der durch Stuhlgang nicht gemildert wird, und schleimigen Stühlen; eine akute Diarrhoe ist ein häufiges Symptom.⁵ Ein multidisziplinärer Ansatz und eine fortlaufende Behandlungsstrategie sind im Allgemeinen zur Aufrechterhaltung der Symptomkontrolle erforderlich.²

Gelsectan (Noventure, Barcelona, Spanien) ist ein Medizinprodukt der Klasse IIa mit CE-Kennzeichnung, das zur symptomatischen Linderung und Prävention von chronischer oder rezidivierender Diarrhoe, Spannungsgefühlen im Abdomen, Schmerzen, Blähungen und Flatulenz indiziert ist. Gelsectan verfügt über eine mukosaschützende Wirkung, die auf die spezifischen Eigenschaften der enthaltenen Wirkstoffe zurückzuführen ist: Xyloglucan (XG), Erbsenprotein und Tannine (EPT) aus Traubenkernextrakt und Xylooligosaccharide (XOS). XG ist ein nicht-ionisches, neutrales Polysaccharid, das in den primären Zellwänden von vaskulären Pflanzen zu finden ist und daher Bestandteil der natürlichen Ernährung des Menschen ist. Es hat eine zelluloseähnliche Grundstruktur mit Seitenketten, die Xylose und Galactosyl-Substituenten enthalten.⁶ Diese mucinähnliche molekulare Struktur verfügt über mucoadhäsive Eigenschaften, die es Formulierungen mit dem Inhaltsstoff XG ermöglichen, eine physische Barriere zu bilden, die die Mukoszellen vor einer Schädigung durch Mikroorganismen, Allergene und proinflammatorische Stoffe schützt.⁶ XG verfügt über eine belegte Wirksamkeit bei der Behandlung von akuter Diarrhoe bei Erwachsenen und Kindern.^{7,8} EPT hat ebenfalls mukosaschützende Eigenschaften, und XOS ist ein Präbiotikum mit bekannter positiver bifidogener Wirkung im Kolon.⁹ In einem Rattenmodell zum RDS konnte die Hemmung einer stressinduzierten viszeralen Hypersensibilität und Hyperpermeabilität des Darms durch XG + EPT + XOS belegt werden, was die präklinische Begründung für die Verwendung bei Patienten mit RDS-D bildet.¹⁰

Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von XG + EPT + XOS bei Patienten mit RDS-D.

Material und Methoden

Diese multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Cross-over-Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von XG + EPT + XOS bei Patienten mit diarrhoeprädominarem RDS zu bewerten.

Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 65 Jahren, sie hatten eine bestätigte Diagnose eines RDS-D entsprechend den Rom III-Konsenskriterien, und ihre Teilnahme erfolgte über fünf zugelassene gemeindebasierte gastroenterologische Zentren in Rumänien. Von der Teilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen während der Schwangerschaft und Stillzeit, Patienten mit Diabetes, Patienten, die nicht willens waren, eine Einwilligungserklärung zu unterzeichnen, Patienten, die nicht in der Lage waren, die Besuchstermine im Prüfzentrum wahrzunehmen, Patienten, die eine Allergie gegen einen Bestandteil des Prüfpräparats hatten, sowie Patienten, deren Gesundheitszustand die Teilnahme aus anderen Gründen ausschloss.

Es wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste verwendet, um die Patienten einer Behandlung mit XG + EPT + XOS oder Placebo zuzuordnen. Die Patienten erhielten über 28 Tage zweimal täglich (morgens und abends) eine Kapsel vor den Mahlzeiten. Danach folgte der Wechsel zur anderen Behandlung über einen Zeitraum von 28 Tagen. Die Follow-up-Bewertungen erfolgten an den Tagen 30 und 60 nach Ende der Cross-over-Behandlung.

Die Patienten erhielten Vorräte des Prüfpräparats an Tag 1 und Tag 28, basierend auf einer während der Randomisierung erstellten Codierung (zwei pro Patient). Patienten und Prüfarzte waren im Hinblick auf Behandlung und Behandlungsabfolge verblindet.

Die Bewertungen erfolgten bei der Voruntersuchung und an den Studientagen 1, 15, 28, 56, 86 und 116 (Ende der Studie). Es wurde eine allgemeine körperliche (Vitalzeichen), klinische (Abdominalschmerz und Blähungen) Untersuchung sowie biochemische und hämatologische (Kreatinin, Glucose, Alanintransaminase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)/Aspartattransaminase, alkalische Phosphatase, Hämoglobin und Blutsenkungsgeschwindigkeit) Untersuchungen durchgeführt. Die Patienten füllten den IBS-Quality-of-Life-Fragebogen (IBS QoL)^{12,13} und den EQ-5D-3L-Fragebogen aus.¹⁴ Die Patienten verwendeten ein Tagebuch, um die tägliche Stuhlgänge, das Auftreten von klinischen Symptomen, die Häufigkeit und den Schweregrad von unerwünschten Ereignissen und die Verwendung von Bedarfsmedikation aufzuzeichnen. Die Begleitmedikation wurde bei jedem Besuchstermin erfasst. Die Verwendung von Begleitmedikation zur Behandlung von Diarrhoe war nur mit der Erlaubnis des Prüfarztes zulässig und auch dann nur bei Patienten, die nicht auf das Prüfpräparat ansprachen oder bei denen sich die Diarrhoe verschlimmerte. Die Compliance wurde am Ende der ersten Behandlungsphase und am Ende der Cross-over-Phase unter Verwendung von Formularen zur Arzneimitteldokumentation bewertet.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis der klinischen Remissionsrate bewertet. Klinische Remission ist dabei als Ende der Diarrhoe definiert, d. h. zwei oder mehr nicht wässrige Stühle pro Tag (weniger als Typ 5 auf der Bristol-Stuhlformen-Skala (BSFS))¹⁵. Weitere Kriterien für die Bewertung der Wirksamkeit waren die subjektiv bewertete Verbesserung von Schmerzen im Abdomen und Blähungen auf einer siebenteiligen Likert-Skala (1 = völlig unerträglich bis 7 = sehr gut erträglich) und die Veränderung der Scores von IBS QoL und EQ-5D-3L gegenüber Baseline. Die Sicherheit wurde auf Basis des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (Häufigkeit, Schweregrad und Zusammenhang mit der Behandlung) und auf Basis der Vitalzeichen und der klinischen Routine-Laborparameter erfasst.

Ethikkommission und Meldung

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der Good Clinical Practice für klinische Studien und der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen durchgeführt. Die Studie wurde am 2. Februar 2017 von der Ethikkommission zustimmend bewertet. Alle Patienten haben schriftlich in die Teilnahme eingewilligt und hatten jederzeit das Recht, die Teilnahme an der Studie abzubrechen.

Die Studien wurden in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der nationalen Agentur für Medizin und Medizinprodukte in Rumänien und der nationalen Ethikkommission für biomedizinische Forschung durchgeführt. Die Studie wurde mit der EudraCT-Nr. 2016-004832-40 gemeldet.

Statistische Analyse

Es wurde eine Stichprobengröße von 60 Patienten (30 pro Behandlungsarm) berechnet, um eine Power von 80 % oder mehr zur Widerlegung der Nullhypothese eines fehlenden Unterschieds zwischen den Behandlungen bei einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 5 % unter Berücksichtigung einer Drop-out-Rate von 10 % zu erreichen.

Die Ergebnisse werden unter Verwendung von deskriptiven Statistiken berichtet. Die kontinuierlichen Variablen werden als Durchschnitt plus/minus Standardabweichung (SD) vorgelegt, und die kategorischen Variablen werden als prozentuale Anteile berichtet. Die statistischen Unterschiede der Durchschnittswerte zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem t-Test berechnet.

Ergebnisse

Baseline-Eigenschaften der Studienteilnehmer

Es wurden insgesamt 60 Patienten aus fünf gastroenterologischen Zentren in Rumänien (Bukarest, Iasi und Oradea) zwischen dem 28. Juni 2017 und dem 5. Januar 2018 rekrutiert. Alle Patienten erhielten das Prüfpräparat, und alle Patienten schlossen die Studienteilnahme ab.

Die demographischen und klinischen Eigenschaften der Patienten bei Baseline sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Es gab 16 männliche (27 %) und 44 weibliche (73 %) Patienten, und das Durchschnittsalter lag bei 35 Jahren. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei den Baseline-Eigenschaften, mit Ausnahme eines höheren durchschnittlichen Körpergewichts ($74,4 \pm 17,5$ kg versus $62,6 \pm 8,1$ kg; $p = 0,002$) und eines höheren (eher erträglichen) durchschnittlichen Score für Schmerzen im Abdomen ($3,0 \pm 1,6$ versus $2,2 \pm 1,4$; $p = 0,03$) im XG + EPT + XOS-Placebo-Arm versus Placebo-XG-EPT-XOS-Arm.

Dreizehn Patienten hatten bei Baseline Begleiterkrankungen: arterielle Hypertonie (sechs Fälle), Viruserkrankung der Atemwege (drei Fälle), Arthritis rheumatica (zwei Fälle), lumbale Diskopathie (ein Fall) und Spondylose (ein Fall). Die Patienten setzten die aktuell für ihre Erkrankung empfohlene Behandlung während der gesamten Studie fort.

Klinische Remission

Abbildung 1 zeigt die klinische Remissionsrate (d. h. den Anteil der Patienten mit normalen Stühlen: BSFS-Typen 3-4) von Beginn der Behandlung bis zum Ende des Follow-up. Bis zum Tag 28, dem Ende der Erstlinientherapie, stieg der Anteil der Patienten mit normalen Stühlen von 3 % auf 87 % in der Gruppe, die die Behandlung mit XG + EPT + XOS begonnen hatte, während er in der Gruppe, die die Behandlung mit Placebo begonnen hatte, unverändert blieb (jeweils 0 %) ($p = 0,0019$). Bis Tag 56 stieg der Anteil der Patienten mit normalen Stühlen in der Gruppe, die von Placebo zu XG + EPT + XOS gewechselt hatte, von 0 % auf 93 %, während er in der Gruppe, die von XG + EPT + XOS zu Placebo gewechselt hatte, von 87 % auf 23 % zurückging ($p = 0,0001$). Im Vergleich zu Placebo zeigten sich bei einem größeren Anteil von Patienten, die die zweite Behandlungsphase mit XG + EPT + XOS abschlossen, an Tag 86 (80 % versus 23 %) und Tag 116 (67 % versus 13 %) normale Stühle.

Abdominalschmerz und Blähungen

Im Hinblick auf das Auftreten von Schmerzen im Abdomen von Tag 1 bis Tag 28 ging die Anzahl (%) von Patienten mit einem völlig unerträglichem bis leicht unangenehmem Abdominalschmerz (Likert-Skala 1-3) in der Gruppe, die die Behandlung mit XG + EPT + XOS begonnen hatte, von 20 Patienten (67 %) auf 0 Patienten (0 %) zurück. Im Vergleich dazu ging der Anteil in der Gruppe, die die Behandlung mit Placebo begonnen hatte, von 25 Patienten (83 %) auf 18 Patienten (60 %) zurück.

Tabelle 1: Demographische und klinische Eigenschaften der Patienten bei Baseline

	XG + EPT + XOS-Placebo (n = 30)	Placebo-XG + EPT + XOS (n = 30)	p-Wert
Geschlecht M:W, n (%)	5 (17): 25 (83)	11 (37): 19 (63)	0,08
Alter (Jahre), Durchschnitt (SD)	35,0 (7,8)	34,5 (8,1)	0,82
Gewicht (kg), Durchschnitt (SD)	74,4 (17,5)	62,6 (8,1)	0,002
Größe (cm), Durchschnitt (SD)	167,9 (8,6)	167,2 (7,0)	0,75
Körpertemperatur (°C), Durchschnitt (SD)	36,4 (0,3)	36,5 (0,3)	0,37
Puls (Schläge/min), Durchschnitt (SD)	74,5 (8,8)	74,7 (9,4)	0,95
SBD (mmHg), Durchschnitt (SD)	127,2 (9,5)	124,0 (9,7)	0,21
DBD (mmHg), Durchschnitt (SD)	75,5 (11,8)	73,2 (13,2)	0,47
RDS-D-Symptome, Durchschnitt (SD)			
Abdominalschmerz ^a	3,0 (1,6)	2,2 (1,4)	0,03
Blähungen ^a	2,7 (1,4)	2,1 (1,4)	0,23
Stühle, Durchschnitt (SD)			
Anzahl Stühle/Tag	4,6 (0,9)	4,7 (1,1)	0,70
Stuhltyp ^b	5,7 (0,8)	6,0 (0,8)	0,12
IBS QoL-Score, Durchschnitt	34	34	
EQ-5D-3L-Score, Durchschnitt	30	40	

DBD: diastolischer Blutdruck; W: weiblich; RDS-D: diarrhoe-prädominant Reizdarmsyndrom; IBS-QoL: IBS Quality of Life-Questionnaire; M: männlich; EPT: Erbsenprotein und Tannine aus Traubenkernextrakt; SBD: systolischer Blutdruck; XG: Xyloglucan; XOS: Xylooligosaccharide

^a Likert-Skala: 1 = völlig unerträglich; 7 = sehr gut erträglich

^b Bristol-Stuhl-Skala: Typ 1 = einzelne, feste Klümpchen, wie Nüsse (schwer auszuscheiden); Typ 7 = wässrig, ohne feste Bestandteile (völlig flüssig)

Die Anzahl der Patienten (%) mit völlig unerträglichem bis leicht unangenehmen Abdominalschmerz ging in der Gruppe, die von Placebo zu XG + EPT + XOS wechselte, von 18 Patienten (60 %) an Tag 28 auf 0 Patienten (0 %) an Tag 56 zurück, während sie in der Gruppe, die zu Placebo wechselte von 0 Patienten (0 %) auf 9 Patienten (30 %) anstieg.

Die Anzahl (%) von Patienten, die völlig unerträgliche Schmerzen bis neutrale Schmerzen im Abdomen (Likert-Skala 1-4) berichteten, ist in Abbildung 2 dargestellt. An Tag 28 waren die Werte im XG + EPT + XOS-Placebo-Arm signifikant niedriger als im Placebo-XG + EPT + XOS-Arm (1 Patient (3 %) versus 24 Patienten (80 %); $p = 0,002$). An Tag 56 waren die Werte im Placebo-XG + EPT + XOS-Arm signifikant niedriger als im XG + EPT + XOS-Placebo-Arm (1 Patient (3 %) versus 17 Patienten (57 %); $p = 0,027$). Beim Follow-up an Tag 86 berichteten weniger Patienten, die die zweite Behandlungsphase mit XG + EPT + XOS abschlossen (2 Patienten (7 %) versus 18 Patienten (60 %)), völlig unerträgliche bis neutrale Abdominalschmerzen als unter Placebo, obgleich der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,066$). Ein Trend in Richtung eines besseren Outcomes unter XG + EPT + XOS zeigte sich auch beim Follow-up an Tag 116 (12 Patienten (40%) versus 28 Patienten (93 %); $p = 0,078$).

Im Hinblick auf das Auftreten von Blähungen von Tag 1 bis Tag 28 ging die Zahl (%) der Patienten mit völlig unerträglichen bis leicht unangenehmen Blähungen (Likert-Skala 1-3) in der Gruppe, die die Behandlung mit XG + EPT + XOS begonnen hatte, von 22 Patienten (73 %) auf 1 Patienten (3 %) zurück, während sie in der Gruppe, die die Behandlung mit Placebo begonnen hatte, von 24 Patienten (80 %) auf 16 Patienten (53%) zurückging. Beim Wechsel der Behandlung ging die Anzahl (%) von Patienten mit völlig unerträglichen bis leicht unangenehmen Blähungen in der Gruppe, die zu XG + EPT + XOS wechselte, von 16 Patienten (53 %) an Tag 28 auf 0 Patienten (0 %) an Tag 56 zurück und stieg in der Gruppe, die zu Placebo wechselte, von 1 Patienten (3 %) an Tag 28 auf 11 Patienten (37 %) an Tag 56.

Die Anzahl (%) von Patienten, die über völlig unerträgliche bis neutrale Blähungen (Likert-Skala 1-4)

berichtet, ist in Abbildung 3 dargestellt. An Tag 28 waren die Werte in der Gruppe, die von XG + EPT + XOS zu Placebo wechselte, signifikant niedriger als im Arm, der von Placebo zu XG + EPT + XOS wechselte (4 Patienten (13 %) versus 25 Patienten (83 %); $p = 0,028$). An Tag 56, waren die Werte im Placebo-XG + EPT + XOS-Arm im Vergleich zum XG + EPT + XOS-Placebo-Arm signifikant niedriger (2 Patienten (7 %) versus 25 Patienten (83 %); $p = 0,041$). Beim Follow-up an Tag 86 berichteten signifikant weniger Patienten, die die Behandlung mit XG + EPT + XOS abgeschlossen hatten, völlig unerträgliche bis neutrale Blähungen, im Vergleich zur Gruppe, die die Behandlung mit Placebo abgeschlossen hatte (5 Patienten (17 %) versus 27 Patienten (90 %); $p = 0,009$). Beim Follow-up an Tag 116 war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (24 Patienten (80 %) versus 27 Patienten (90 %); $p = 0,26$).

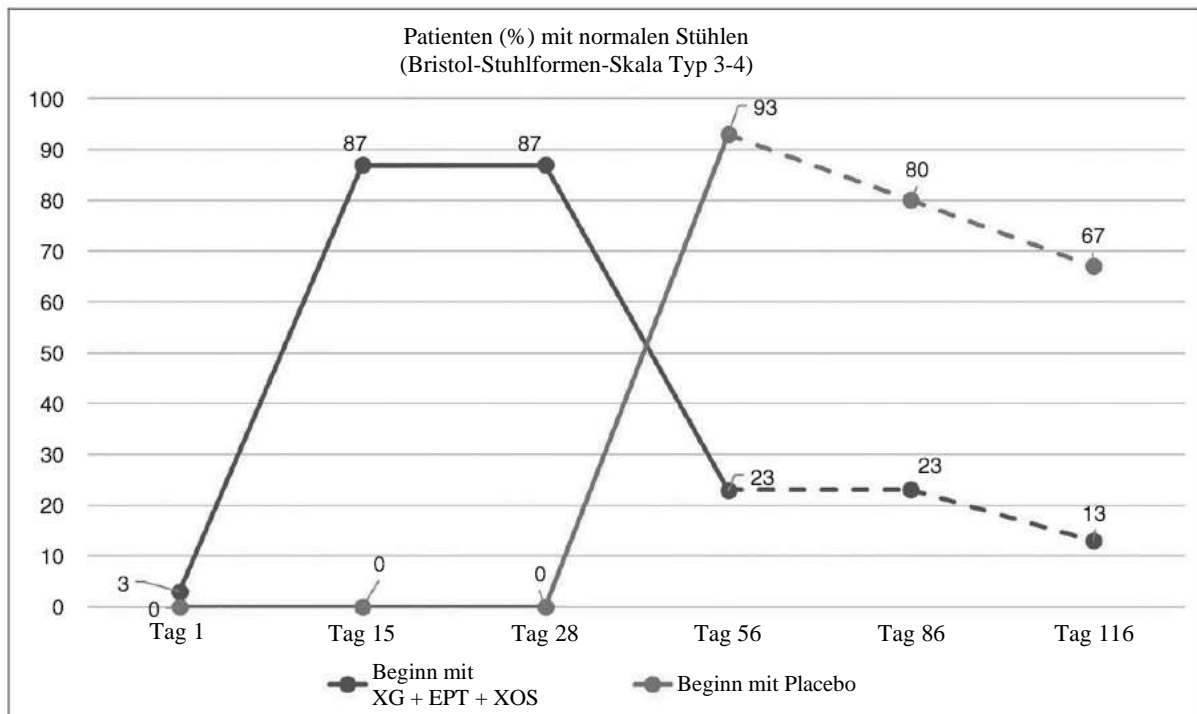


Abbildung 1: Klinische Remissionsrate: Anteil der Patienten mit normalen Stühlen (Bristol-Stuhlformen-Skala Typ 3-4) zu den Auswertungszeitpunkten. Tag 28: Ende der Erstlinientherapie; Tag 56: Ende der Cross-over-Behandlung; Tag 86: nach 30 Tagen Follow-up; Tag 116: nach 60 Tagen Follow-up; gestrichelte Linien bezeichnen die Follow-up-Behandlung. EPT: Erbsenprotein und Tannine aus Traubenkernextrakt, XG: Xyloglucan; XOS: Xylooligosaccharide

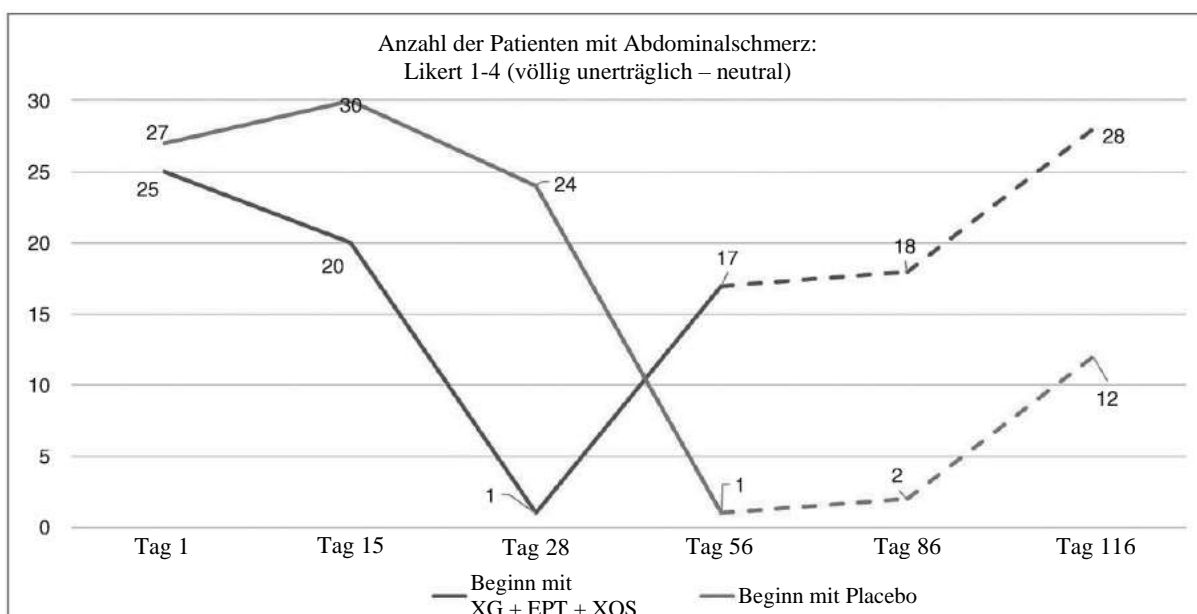


Abbildung 2: Anzahl der Patienten mit unerträglichem bis neutralem Abdominalschmerz (Likert-Skala 1-4) zu den Auswertungszeitpunkten. Tag 28: Ende der Erstlinientherapie; Tag 56: Ende der Cross-over-Behandlung; Tag 86: nach 30 Tagen Follow-up; Tag 116: nach 60 Tagen Follow-up; gestrichelte Linien bezeichnen die Follow-up-Behandlung.

EPT: Erbsenprotein und Tannine aus Traubenkernextrakt, XG: Xyloglucan; XOS: Xylooligosaccharide

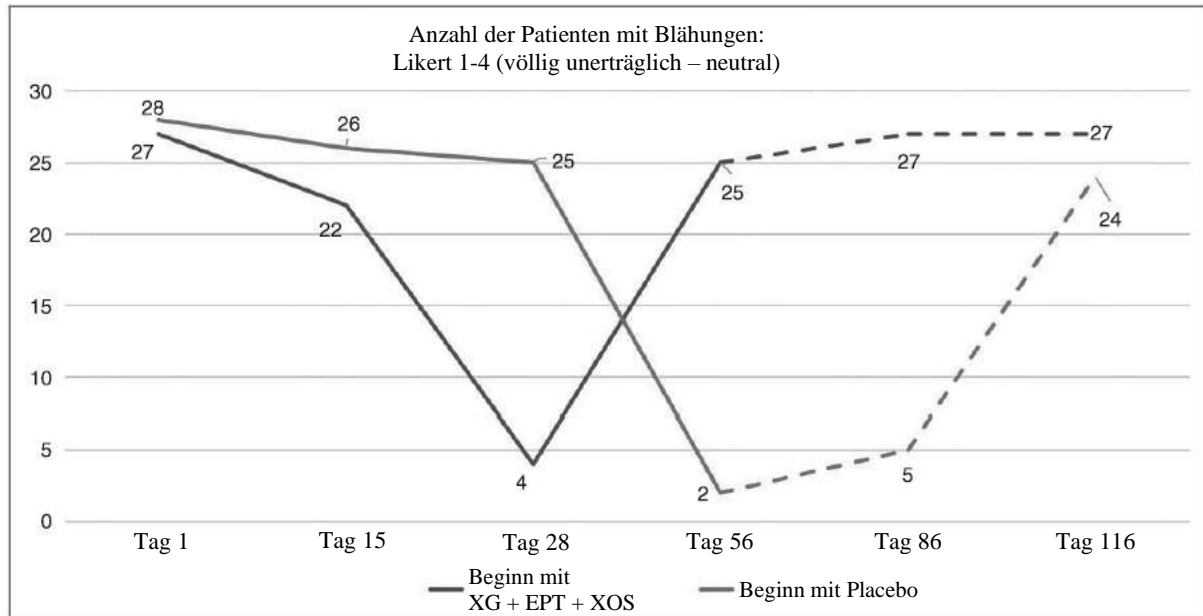


Abbildung 3: Anzahl der Patienten mit unerträglichen bis neutralen Blähungen (Likert-Skala 1-4) zu den Auswertungszeitpunkten. Tag 28: Ende der Erstlinientherapie; Tag 56: Ende der Cross-over-Behandlung; Tag 86: nach 30 Tagen Follow-up; Tag 116: nach 60 Tagen Follow-up; gestrichelte Linien bezeichnen die Follow-up-Behandlung. EPT: Erbsenprotein und Tannine aus Traubenkernextrakt, XG: Xyloglucan; XOS: Xylooligosaccharide

Entwicklung der IBS-QoL- und EQ-5D-3L-Scores

Die Veränderung des durchschnittlichen IBS-QoL-Scores gegenüber Baseline war an Tag 28 in der Gruppe, die zuerst XG + EPT + XOS erhielt, größer als in der Gruppe, die zuerst Placebo erhielt. An Tag 56 zeigte sich in der Gruppe, die zu einer Behandlung mit XG + EPT + XOS (Abbildung 4) wechselte, eine größere Veränderung des IBS-QoL-Scores. Die Entwicklung der Veränderungen des durchschnittlichen EQ-5D-3L-Scores war vergleichbar (Abbildung 5).

Sicherheit

An Tag 15 berichtete eine Patientin unter der Behandlung mit XG + EPT + XOS über Hüftschmerzen, die der Prüfarzt jedoch ihrer medizinischen Vorgeschichte (nicht dem Prüfpräparat) zurechnete, da die Schmerzen nach körperlicher Betätigung aufgetreten waren. Es wurden keine weiteren unerwünschten Ereignisse berichtet.

Die Überwachung der Vitalzeichen und der klinischen Laborparameter zeigte keine Werte außerhalb der Normbereiche.

Keiner der 13 Patienten mit Begleiterkrankungen berichtete über eine Krankheitsprogression oder unerträgliche Symptome während der Studie.

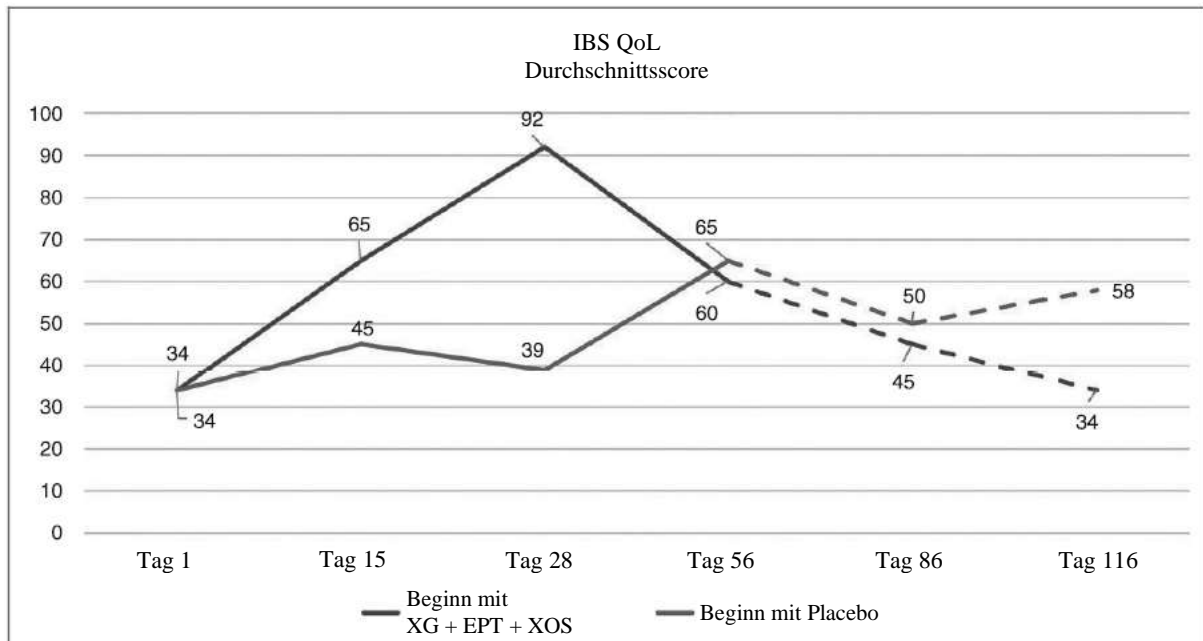


Abbildung 4: Entwicklung des durchschnittlichen Scores beim Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS QoL)-Fragebogen zu den Auswertungszeitpunkten. Tag 28: Ende der Erstlinientherapie; Tag 56: Ende der Cross-over-Behandlung; Tag 86: nach 30 Tagen Follow-up; Tag 116: nach 60 Tagen Follow-up; gestrichelte Linien bezeichnen die Follow-up-Behandlung. EPT: Erbsenprotein und Tannine aus Traubenkernextrakt, XG: Xyloglucan; XOS: Xylooligosaccharide

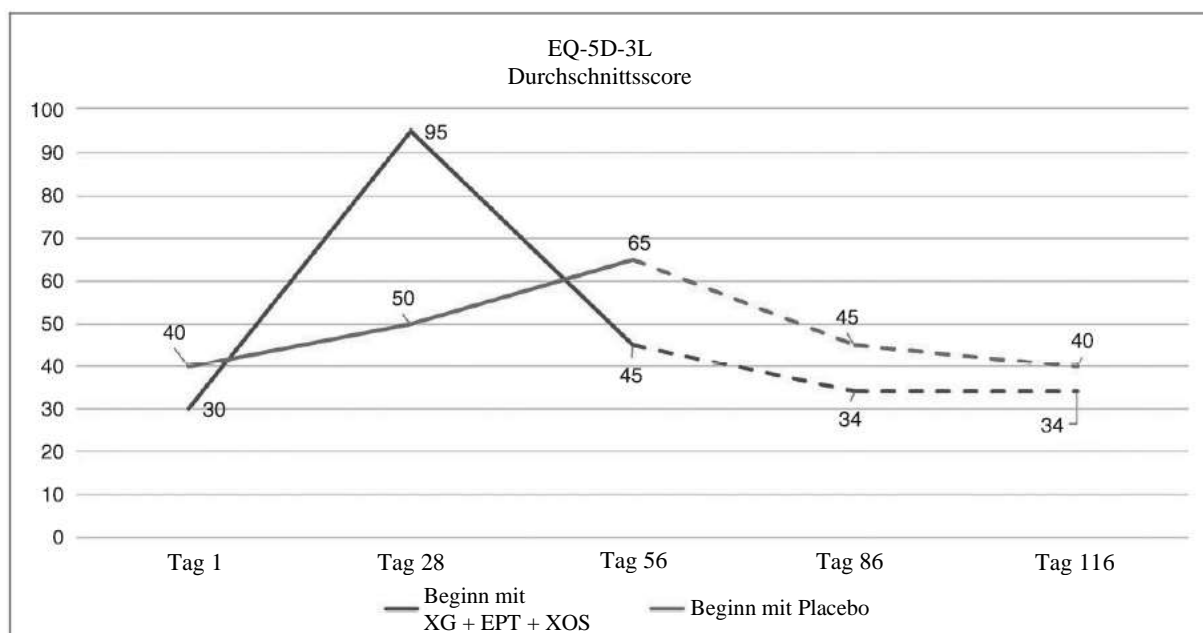


Abbildung 5: Entwicklung des durchschnittlichen EQ-5D-3L-Scores zu den Auswertungszeitpunkten. Tag 28: Ende der Erstlinientherapie; Tag 56: Ende der Cross-over-Behandlung; Tag 86: nach 30 Tagen Follow-up; Tag 116: nach 60 Tagen Follow-up; gestrichelte Linien bezeichnen die Follow-up-Behandlung. EPT: Erbsenprotein und Tannine aus Traubenkernextrakt, XG: Xyloglucan; XOS: Xylooligosaccharide

Diskussion

In dieser Studie kehrten bei signifikant mehr Patienten mit RDS-D, die die Behandlung mit XG + EPT + XOS begannen, die Stühle in den Normalbereich (BSFS Typ 3-4) zurück als bei Patienten, die die Behandlung mit Placebo begannen (87 % versus 0 %; $p = 0,0019$). Nach dem Behandlungswechsel erreichten signifikant mehr Patienten, die XG + EPT + XOS nach Placebo erhielten, eine Normalisierung der Stühle, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo nach XG + EPT + XOS erhielten (93 % versus 23 %; $p = 0,0001$). In den meisten Fällen zeigte sich ein Abklingen der Diarrhoe innerhalb von 15 Tagen nach Beginn der Behandlung mit XG + EPT + XOS und konnte über den 28-tägigen Zyklus mit wirkstoffhaltiger

Behandlung aufrechterhalten werden. Zusammen mit dem Abklingen der Diarrhoe verbesserten sich die Werte bei der Selbstbewertung des Patienten für Abdominalschmerz und Blähungen auf der siebenteiligen Likert-Skala von unerträglich zu erträglich unter der Behandlung mit XG + EPT + XOS, aber nicht unter Placebo. Die durchschnittlichen Scores für den IBS-QoL und EQ-5D-3L verbesserten sich ebenfalls deutlich unter der Behandlung mit XG + EPT + XOS, jedoch nicht unter Placebo.

In der Gruppe, die die Behandlung mit Placebo begann und dann zu XG + EPT + XOS wechselte, konnte die Verbesserung der Diarrhoe und der klinischen Symptome während des Follow-up aufrechterhalten werden. Im Gegensatz dazu bildete sich in der Gruppe, die die Behandlung mit XG + EPT + XOS begann, die Verbesserung der Diarrhoe und der klinischen Symptome, die unter der wirkstoffhaltigen Behandlung erreicht wurde, nach dem Wechsel zu Placebo zurück, und die Ergebnisse beim Follow-up waren schlechter. Da die Ätiologien des RDS-D der in die Studie aufgenommenen Patienten unbekannt und im Allgemeinen komplex und multifaktoriell sind, kann es für die an Tag 86 beobachteten Unterschiede zwischen dem XG + EPT + XOS-Placebo-Arm und dem Placebo-XG + EPT + XOS-Arm zahlreiche und unterschiedliche Erklärungen geben. Das Potenzial von XG + EPT + XOS, den Patienten einen anhaltenden klinischen Nutzen zu bieten, rechtfertigt jedoch weitere Untersuchungen.

Die hohe Prävalenz des RDS hat signifikante gesundheitliche, soziale und wirtschaftliche Folgen. Für häufige Arztbesuche, diagnostische Tests und Arzneimittelverschreibungen ist eine beträchtliche Inanspruchnahme der Ressourcen des Gesundheitswesens erforderlich.¹ Das RDS-D ist einer der Hauptgründe für Krankmeldungen am Arbeitsplatz¹⁶, und obwohl das RDS-D nicht lebensbedrohlich ist, schränkt es doch die Lebensqualität deutlich ein^{17,18}, belastet die Patienten stark und ist ein deutlicher Hinweis auf den dringenden Bedarf, wirksame Therapien zu finden.

Derzeit gibt es keine Standardtherapie bei RDS-D. Die Therapieoptionen sind: Änderungen von Lebensführung und Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel, freiverkäufliche Arzneimittel, verschreibungspflichtige Arzneimittel und Psychotherapien.¹⁸ Neuartige pharmakologische Therapien bei RDS sind in der klinischen Entwicklung.¹⁹ Die Komplexität und Diversität der Pathophysiologie des RDS erfordern jedoch Flexibilität und Vielfältigkeit beim Behandlungsansatz, wie zum Beispiel Veränderungen der Lebensführung, Veränderungen der Ernährung, Probiotika, Pharmakotherapie und alternative Ansätze, die auf die Funktion und Unversehrtheit der Darmschleimhaut abzielen.²⁰

Die Zahl der nichtpharmakologischen Ansätze zur Behandlung von Erkrankungen, die – wie das RDS – mit einer Beeinträchtigung der Mukosabarriere und Veränderungen von Tight Junctions einhergehen, steigt. Die präklinische Forschung und die klinische Verwendung von Medizinprodukten, die XG enthalten, wurde ausführlich besprochen.⁶ Da eine veränderte Darmbarriere im Zusammenhang mit einer Immunaktivierung und klinischen Symptomen das Hauptmerkmal des RDS-D ist,²¹ könnten filmbildende Wirkstoffe zum Schutz der Mukosa in Kombination mit Präbiotika eine wertvolle nichtpharmakologische Alternative zur wirksamen Symptomkontrolle bei Patienten mit RDS-D sein.⁶ In einer kontrollierten klinischen Studie senkte eine Formulierung aus XG, tyndallisiertem *Lactobacillus reuteri* und *Bifidobacterium brevis* Spannungsgefühle und Flatulenz bei Patienten mit funktionalen Blähungen signifikant.²²

Entsprechend den Rom IV-Konsenskriterien für das Design von Studien zur Untersuchung von Behandlungen von gastrointestinalen Erkrankungen²³ ist ein doppelblindes, randomisiertes, placebokontrolliertes Parallelgruppen-Design der akzeptierte Standard zur Bewertung der Wirksamkeit neuer Therapien. Cross-over-Designs sind ebenfalls beliebt, da sie die Variabilität senken und die Sensibilität zur Feststellung von Veränderungen erhöhen können, was eine geringere Patientenpopulation zum Erreichen der gewünschten statistischen Power ermöglicht. Cross-over-Studien haben jedoch gegenüber Parallelgruppenstudien einige Nachteile wie etwa die Auswirkungen von Patienten-Dropouts, die Möglichkeit von Übertragungseffekten und das Risiko der Entblindung aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Zu dem Zeitpunkt, an dem die hier besprochene Studie designt wurde, standen die Rom IV-Konsenskriterien noch nicht zur Verfügung, und wir haben daher ein Cross-over-Design gewählt, um die Sensibilität zu erhöhen. Da kein Patient die Behandlung abbrach und in keiner Gruppe unerwünschte Ereignisse auftraten, ist die Aussagekraft der Ergebnisse noch höher. Wir können jedoch die Möglichkeit eines Übertragungseffekts nicht von der Hand weisen, da es keine Auswaschphase zwischen der ersten und zweiten Behandlungsphase gab. Aus Gründen der Sicherheit und Compliance hielten wir eine Auswaschphase für nicht notwendig. Zusätzlich sind wir der Ansicht, dass die Möglichkeit von Übertragungseffekten durch die relativ kurze Halbwertszeit von XG + EPT + XOS und den verlängerten Follow-up nach Ende der Cross-over-Behandlung gesenkt wurde. Dennoch sind wir uns bewusst, dass dies eine mögliche wichtige Einschränkung unserer Studie ist, und raten den Lesern, die Ergebnisse entsprechend zu interpretieren.

Die Studie wurde in zugelassenen gastroenterologischen Zentren mit einer für die Durchführung von klinischen Studien mit einem therapeutischen Nutzen für die Patienten geeigneten Ausstattung und einer gültigen Zulassung durchgeführt. Die Zulassung wird von den Gesundheitsbehörden vor Ort an Einrichtungen

mit der erforderlichen Logistik (qualifiziertes Personal, Infrastruktur, in der Lage, Qualitätsstandards zu erfüllen) erteilt. Die Zentren sind gemeindebasiert und bieten die komplette Bandbreite an Dienstleistungen im Gesundheitswesen. Unter Berücksichtigung der praxisnahen Bedingungen und der geringen Ausschlusskriterien gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse größtenteils auf erwachsene Patienten mit einem ausreichenden Gesundheitszustand und einer Diagnose von RDS-D übertragen werden können.

Die hier besprochene Studie belegt die Wirksamkeit und Sicherheit von XG + EPT + XOS zur Behandlung von Diarrhoe, Abdominalschmerz und Blähungen bei erwachsenen Patienten mit RDS-D. XG + EPT + XOS kann als wertvolles Hilfsmittel im Spektrum der verfügbaren Optionen zur wirksamen Behandlung von RDS-D angesehen werden.

Danksagung

Unterstützung beim Medical Writing durch Jon Monk und Kerry Dechant von Content Ed Net (Madrid, Spanien) mit finanzieller Unterstützung durch Noventure SL, Barcelona, Spanien.

Erklärung zu Interessenskonflikten

A. Trifan erhielt für die Durchführung von Forschungsstudien und für wissenschaftliche Beratung Gelder von Noventure. Bei O. Burta, N. Tiuca und D. C. Petrisor liegen keine Interessenskonflikte vor.

A. Lenghel erhielt für die Durchführung von Forschungsstudien und für wissenschaftliche Beratung Gelder von Noventure. J. Santos erhielt für die Durchführung von Forschungsstudien und für wissenschaftliche Beratung Gelder von Noventure. Die Autoren haben neben den bereits offengelegten Verbindungen und Beteiligungen keine weiteren wichtigen Verbindungen zu und finanzielle Beteiligungen an einer Organisation oder Körperschaft mit einem finanziellen Interesse an oder einem finanziellen Konflikt mit den in diesem Manuskript diskutierten Themen oder Materialien.

Finanzierung

Diese Studie wurde durch Novintethical Pharma SA, Schweiz, gesponsert.

Genehmigung der Ethikkommission

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der Good Clinical Practice für klinische Studien und der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen durchgeführt. Die Studie wurde am 2. Februar 2017 von der Ethikkommission zustimmend bewertet.

Die Studien wurden in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der nationalen Agentur für Medizin und Medizinprodukte in Rumänien und der nationalen Ethikkommission für biomedizinische Forschung durchgeführt. Die Studie wurde mit der EudraCT-Nr. 2016-004832-40 gemeldet

Einwilligungserklärung

Alle Patienten haben schriftlich in die Teilnahme eingewilligt und hatten jederzeit das Recht, die Teilnahme an der Studie abzubrechen.

Literaturverzeichnis

1. Chey WD, Kurlander J and Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958.
2. Cashman MD, Martin DK, Dhillon S, et al. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *Curr Rheumatol Rev* 2016; 12: 13--26.
3. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6759-6773.
4. Lovell RM and Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4.
5. Lacy BE. Diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Int J Gen Med* 2016; 9: 7-17.
6. Piqué N, Gomez-Guillen MDC and Montero MP. Xyloglucan, a plant polymer with barrier protective properties over the mucous membranes: An overview. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E673.

7. Gnessi L, Bacarea V, Marusteri M, et al. Xyloglucan for the treatment of acute diarrhea: Results of a randomized, controlled, open-label, parallel group, multicentre, national clinical trial. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 153.
8. Pleșea Condratovici C, Bacarea V and Piqué N. Xyloglucan for the treatment of acute gastroenteritis in children: Results of a randomized, controlled, clinical trial. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 6874207.
9. Finegold SM, Li Z, Summanen PH, et al. Xylooligosaccharide increases bifidobacteria but not lactobacilli in human gut microbiota. *Food Funct* 2014; 5: 436-445.
10. Eutamene H, Placide F, Tondereau V, et al. Protective effect of mucoprotectants and prebiotic combination on gut barrier impairment and visceral hypersensitivity induced by an acute stress in rat. *Gastroenterology* 2018; 154(6 Suppl1): S916.
11. Drossman DA and Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 237-241.
12. Lee J, Lee EH and Moon SH. A systematic review of measurement properties of the instruments measuring health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Qual Life Res* 2016; 25: 2985-2995.
13. Andrae DA, Patrick DL, Drossman DA, et al. Evaluation of the Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL) questionnaire in diarrheal-predominant irritable bowel syndrome patients. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 208.
14. EuroQoL Group. EuroQoL – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
15. Blake MR, Raker JM and Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 693-703.
16. Buono JL, Carson RT and Flores NM. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15: 35.
17. Ballou S, Bedell A and Keefer L. Psychosocial impact of irritable bowel syndrome: A brief review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6: 120-123.
18. Lucak S, Chang L, Halpert A, et al. Current and emergent pharmacologic treatments for irritable bowel syndrome with diarrhea: Evidence-based treatment in practice. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 253-275.
19. Nam Y, Min YS and Sohn UD. Recent advances in pharmacological research on the management of irritable bowel syndrome. *Arch Pharm Res* 2018; 41: 955-966.
20. Camilleri M. Management options for irritable bowel syndrome. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 1858-1872.
21. Vicario M, Gonzalez-Castro AM, Martinez C, et al. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut* 2015; 64: 1379-1388.
22. Burta O, Iacobescu C, Mateescu RB, et al. Efficacy and safety of APT036 versus simethicone in the treatment of functional bloating: A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, clinical study. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 72.
23. Irvine EJ, Tack J, Crowell MD, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1469-1480.e1.