



Studie zu Morbus Crohn und elementarer Ernährung

Bezug Levine A, Wein E, Assa A, et al. Morbus-Crohn-Ausschlussdiät plus partielle enterale Ernährung induziert in einer randomisierten kontrollierten Studie eine anhaltende Remission. Gastroenterologie. 2019;157(2):440-450. Entwurf Prospektive, randomisierte klinische Studie Teilnehmer Zu den Studienteilnehmern gehörten 78 Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 18 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem aktivem lumbalem Morbus Crohn, bestimmt durch den Pediatric Morbus Crohn’s Activity Index (PCDAI). Der PCDAI wird auf der Grundlage von Symptomen, einer körperlichen Untersuchung und Laborwerten (Hämatokrit, Blutsenkungsgeschwindigkeit und Serumalbumin) berechnet. Die Autoren führten zwei Arme der Studie durch, einen in Kanada und einen in Israel. Zu den Ausschlusskriterien gehörten …



Bezug

Levine A, Wein E, Assa A, et al. Morbus-Crohn-Ausschlussdiät

plus partielle enterale Ernährung induziert in einer randomisierten kontrollierten Studie eine anhaltende Remission. *Gastroenterologie*. 2019;157(2):440-450.

Entwurf

Prospektive, randomisierte klinische Studie

Teilnehmer

Zu den Studienteilnehmern gehörten 78 Kinder und Jugendliche im Alter von 4 bis 18 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem aktivem lumbalem Morbus Crohn, bestimmt durch den Pediatric Morbus Crohn's Activity Index (PCDAI). Der PCDAI wird auf der Grundlage von Symptomen, einer körperlichen Untersuchung und Laborwerten (Hämatokrit, Blutsenkungsgeschwindigkeit und Serumalbumin) berechnet. Die Autoren führten zwei Arme der Studie durch, einen in Kanada und einen in Israel.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten die kürzliche Verwendung von Steroiden oder Biologika, eine kürzlich erfolgte Änderung oder Initiierung von Immunmodulatoren und rektale oder anale Erkrankungen. Die Teilnehmer durften in den ersten 10 Tagen der Behandlung nach Bedarf Antibiotika (ausgenommen Chinolone oder Metronidazol) verwenden. Sie durften auch weiterhin eine stabile Dosis von Immunmodulatoren einnehmen, während sie in die Studie aufgenommen wurden.

Eingriffe

Die Morbus-Crohn-Ausschlussdiät (CDED), die partielle enterale Ernährung (PEN) und die ausschließliche enterale Ernährung (EEN). PEN und EEN bestanden aus einer elementaren Nahrungsergänzung (**Module** von Nestle).

Studienparameter bewertet

Die Teilnehmer wurden in 2 Gruppen randomisiert: Die

Teilnehmer der Gruppe 1 erhielten in den Wochen 1-6 50 % ihrer Kalorien aus CDED und 50 % aus PEN. In den Wochen 7-12 setzte diese Gruppe Phase II der CDED für 75 % ihrer Kalorien fort und erhielt 25 % ihrer Kalorien von PEN. Gruppe 2 erhielt EEN für die ersten 6 Wochen und dann keine diätetischen Einschränkungen plus 25 % ihrer Kalorien von PEN für die Wochen 7-12.

Primäre Ergebnismessungen

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Verträglichkeit der Diät. Andere Studien haben gezeigt, dass EEN bei der Induktion einer Remission wirksam ist, aber es ist schlecht verträglich und erfordert in 50 % bis 60 % der Fälle eine Sondenernährung.

Sekundäre Ergebnismessungen untersuchten das Ansprechen auf die Behandlung. Diese Maßnahmen umfassten einen Rückgang des PCDAI um 12,5 Punkte oder Remission; eine Abnahme oder Normalisierung von Entzündungsmarkern (CRP, ESR, Calprotectin) in Woche 6; das Lactulose/Mannit-Verhältnis (L/M-Verhältnis); und Einhaltung.

Die Forscher bewerteten im Verlauf der Studie auch Veränderungen im Darmmikrobiom.

Wichtige Erkenntnisse

Primäres Ergebnis

Von den 78 Patienten, die die Studie begonnen hatten, brachen 4 randomisiert EEN innerhalb von 48 Stunden ab, weil sie sich weigerten, Modulen oral einzunehmen. Nach den ersten 48 Stunden tolerierten 39 von 40 Teilnehmern (97,5 %) im CDED+PEN-Arm (Gruppe 1) ihr Regime erfolgreich, während 28 von 38 Teilnehmern (73,7 %) im EEN-Arm (Gruppe 2) erfolgreich waren.

Sekundäre Ergebnisse

In Woche 3 hatte sich das L/M-Verhältnis für CDED+PEN-Patienten verbessert, aber es gab keine Veränderung im L/M-Verhältnis für EEN-Patienten.

In Woche 6 gab es keinen statistischen Unterschied im Ansprechen auf die Behandlung zwischen den beiden Gruppen; 85 % der Teilnehmer in beiden Gruppen befanden sich in kortikosteroidfreier Remission (wie durch den PCDAI-Score bestimmt), obwohl die Remissionsraten stark mit einer guten Einhaltung des Regimes assoziiert waren. Ein normales CRP war bei 51,3 % der Teilnehmer der Gruppe 1 und 55,8 % der Teilnehmer der Gruppe 2 vorhanden. Auch die Calprotectin-Spiegel fielen bei beiden Gruppen signifikant ab. Die Analyse des Mikrobioms bei Patienten, die in beiden Gruppen eine Remission erreichten, zeigte ein spezifisches Muster bei bestimmten Arten, das über 6 Wochen zu- und abnahm.

In Woche 12 hatten 75,9 % der Patienten der Gruppe 1 ein normales CRP, gegenüber 47,6 % der Patienten der Gruppe 2. Von denjenigen, die in Woche 6 in Remission waren, befanden sich 87,5 % der Patienten der Gruppe 1 und 56 % der Patienten der Gruppe 2 in Woche 12 noch in Remission. Die Calprotectin-Spiegel nahmen zwischen Woche 7 und 12 in Gruppe 1 weiter ab, stiegen jedoch in Gruppe 2 leicht an. Das Mikrobiom derjenigen, die in Gruppe 1 eine Remission erreichten, veränderte sich weiterhin in einem ähnlichen Muster wie in den ersten 6 Wochen, während das Mikrobiom derjenigen, die in Gruppe 2 eine Remission erreichten, wieder auf das Niveau vor der Behandlung zurückkehrte.

Implikationen üben

Mehrere andere Studien haben die Wirksamkeit ausschließlich elementarer Diäten (EED) zur Induktion und Aufrechterhaltung einer Remission von Morbus Crohn untersucht. Es wurde gezeigt, dass EED Entzündungen verringert, die Absorption erhöht und ein Wiederauftreten verhindert.²⁻⁵ EED ist jedoch restriktiv, im Allgemeinen unangenehm und kostspielig.

Beispielsweise kostet ein typisches EED-Programm für 1.500 Kalorien/Tag mehr als 1.000 \$/Monat. Moduln ist in den Vereinigten Staaten nicht ohne Weiteres erhältlich, aber eine 1-Monats-Lieferung über Amazon scheint fast 2.000 US-Dollar zu kosten. Aus diesen Gründen ist die Compliance auf lange Sicht tendenziell gering. Die Suche nach Ernährungsstrategien, die den klinischen Nutzen von EEN erbringen und gleichzeitig dem Patienten echte Ernährungsoptionen bieten, würde die Lebensqualität sowie die Compliance erheblich verbessern.

Bei den Probanden in dieser Studie, die CDED+PEN verwendeten, wurden Entzündungsmarker, Schweregrad der Erkrankung und Mikrobiom stärker positiv beeinflusst als bei den Probanden, die EEN und dann PEN plus eine uneingeschränkte Diät verwendeten, insbesondere in den Wochen 7 bis 12. Die CDED basiert auf der Prämisse, dass eine Ernährung, die reich an tierischen Fetten, Zucker, Gluten, Emulgatoren und Verdickungsmitteln und arm an Ballaststoffen ist, die Schleimschicht des Magen-Darm-Trakts erschöpft, wodurch Bakterien in die Darmschleimhaut eindringen und Entzündungen und Darmentzündungen verursachen können Permeabilität. Eine Reihe von Studien haben dieses Protokoll verwendet und positive Ergebnisse gezeigt.^{6,7} Die Ernährung entfernt Elemente, die Entzündungen und die mikrobielle Durchlässigkeit erhöhen, und enthält Lebensmittel, die die mikrobielle Vielfalt verbessern und Entzündungen verringern. (Siehe die Ernährungsprotokoll.) Die spezifischen Bestandteile des Diätplans umfassen die folgenden.

Ballaststoffe und Pektine aus Obst und Gemüse die zur Produktion von Butyrat und anderen kurzkettigen Fettsäuren beitragen und Entzündungen im Darm reduzieren.⁶ Eine ballaststoffarme Ernährung hingegen fördert das Eindringen krankheitserregender Bakterien in die Darmschleimhaut.

Äußerst begrenzte tierische Fette und moderate Aufnahme von Fetten aus pflanzlichen Quellen. Eine Ernährung mit viel tierischem Fett ist mit einem höheren

Auftreten von entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) verbunden, während eine Ernährung mit viel Omega-3-Fettsäuren das Risiko verringert.⁸ Fettreiche Ernährung fördert auch die Ansammlung sekundärer Gallensäuren, die das Wachstum gesunder Bakterien hemmen.⁶

Ausschluss von glutenhaltigem Getreide. Die spezifische Kohlenhydratdiät, die alle Körner ausschließt, ist eine beliebte Option für Morbus-Crohn-Patienten, die eine diätetische Behandlung wünschen, und hat einige klinische Erfolge gezeigt.⁹ Die Autoren dieser Studie beschreiben Gluten und Weizen ausdrücklich als Alpha-Amylase/Trypsin-Hemmer, die Entzündungen im Darm fördern und die Darmdurchlässigkeit fördern.⁶

Ausschluss verarbeiteter Lebensmittel. Es hat sich gezeigt, dass eine Reihe von Lebensmittelzusatzstoffen die Darmpermeabilität und die Integrität der GI-Schleimhaut beeinflussen. Dazu gehören zwei gängige Emulgatoren, Carboxymethylcellulose (CMC) und Polysorbat-80, sowie Verdickungsmittel wie Maltodextrin und Carrageenan.¹⁰ Martino JV et al. schreiben: „Tierstudien berichten übereinstimmend, dass Carrageenan und CMC histopathologische Merkmale induzieren, die typisch für IBD sind, während sie das Mikrobiom verändern, die intestinale Epithelbarriere stören, Proteine hemmen, die Schutz vor Mikroorganismen bieten, und die Entwicklung von entzündungsfördernden Substanzen stimulieren Zytokine.“¹¹

Das L/M-Verhältnis ist ein Test für die Darmpermeabilität, bei dem den Probanden eine Aufsättigungsdosis von sowohl Lactulose als auch Mannitol verabreicht wird und dann der Urin auf die Clearance dieser Zucker getestet wird. Lactulose ist ein großer Zucker und wird von einem intakten Darm nicht absorbiert; Das Erscheinen im Urin signalisiert dann eine größere Durchlässigkeit der Auskleidung des Magen-Darm-Trakts. Mannit wird besser absorbiert, je intakter die Zotten im Darm sind, und wird daher in größeren Mengen vorhanden sein,

wenn der Darm heilt.¹ Die intestinale Permeabilität des Darms verbesserte sich nur in Gruppe 1, wie in Woche 3 angegeben.

Obwohl es sich nicht um eine primäre Ergebnismessung handelte, untersuchte diese Studie die Rolle der Zusammensetzung des Mikrobioms bei Morbus Crohn. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Veränderung des Mikrobioms zwischen dem Beginn der Studie und Woche 6 bei den Probanden, die in Remission gingen. In Woche 12 kehrte das Mikrobiom bei Probanden, die wieder eine uneingeschränkte Diät einführten, auf das ursprüngliche Niveau zurück. Subjekte mit aktiver Krankheit zeigen eine größere Anzahl von Arten, wie z. B. pathogene *Escherichia coli* spp, *Bilophila* spp und mehrere Arten in der Phyla Proteobacteria. Sie weisen auch weniger gesunde Arten wie z *Bifidobakterien* spp und solche aus dem Firmicutes-Stamm.¹² Studien mit Probiotika, einschließlich Stuhltransplantation, und Antibiotika bei Morbus Crohn hatten jedoch bestenfalls gemischte Ergebnisse.¹³⁻¹⁷ Dies führt zu einer faszinierenden Reihe von Fragen darüber, ob die Zusammensetzung des Mikrobioms ursächlich für Symptome ist oder nur zufällig; ob das Hinzufügen der geeigneten probiotischen Bakterien oder das Abtöten dysbiotischer Bakterien sinnvoll ist; und ob die Nahrung, die wir essen, der wichtigste Faktor ist, der das Mikrobiom in der Pathogenese von Morbus Crohn beeinflusst.

Ich habe auch noch ein paar Fragen zum Studium selbst. Während die Ernährung ausdrücklich Milchprodukte und Butterfett ausschließt, ist die Proteinquelle in Modulen Kasein und die primäre Fettquelle Milchfett. Dies führt mich zu der Frage, wie sich Milchprodukte auf Morbus Crohn auswirken und ob Produkte mit stärker hydrolysierten Proteinformen zu unterschiedlichen klinischen Ergebnissen führen würden. Die Hauptfinanzierung für diese Studie kam von Nestlé, dem Hersteller von Modulen, und die Hauptforscher erhalten eine Vergütung für die Beratung von Nestlé.

1. Denno DM, VanBuskirk K, Nelson ZC, Musser CA, Hay Burgess DC, Tarr PI. Verwendung des Lactulose-Mannit-Verhältnisses zur Bewertung der kindlichen umweltbedingten enterischen Dysfunktion: eine systematische Überprüfung. *Clin Infect Dis*. 2014;59(Suppl 4):S213-219.
2. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, et al. Enterale Ernährung zur Aufrechterhaltung der Remission bei Morbus Crohn. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 8:CD005984.
3. N. Ohara, T. Mizushima, H. Iijima et al. Einhaltung einer elementaren Diät zur Verhinderung eines postoperativen Wiederauftretens von Morbus Crohn. *Surge heute*. 2017;47(12):1519-1525.
4. Nakano M., Tominaga K., Hoshino A. et al. Therapeutische Wirksamkeit einer elementaren Ernährung für Patienten mit Morbus Crohn und ihre Assoziation mit dem Aminosäurestoffwechsel. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(1):20-27.
5. Y. Kang, S. Park, S. Kim et al. Therapeutische Wirksamkeit ausschließlicher enteraler Ernährung mit spezifischer Polymerdiät bei pädiatrischer Morbus Crohn. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(1):72-79.
6. Levine A, Boneh RS, Wine E. Die sich entwickelnde Rolle der Ernährung bei der Pathogenese und Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen. *Darm*. 2018;67(9):1726-1738.
7. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Eine partielle enterale Ernährung mit einer Morbus-Crohn-Ausschlussdiät ist zur Induktion einer Remission bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Morbus Crohn wirksam. *Entzündliche Darmerkrankung*. 2014;20(8):1353-1360.
8. Lewis JD, Abreu MT. Ernährung als Auslöser oder Therapie bei entzündlichen Darmerkrankungen. *Gastroenterologie*. 2017;152(2):398-414.
9. Obih C, Wahbeh G, Lee D, et al. Spezifische

Kohlenhydratdiät für entzündliche Darmerkrankungen bei Kindern in der klinischen Praxis innerhalb eines akademischen CED-Zentrums. *Ernährung*. 2016;32(4):418-425.

10. Roberts CL, Rushworth SL, Richman E, et al. Hypothese: Erhöhter Konsum von Emulgatoren als Erklärung für die steigende Inzidenz von Morbus Crohn. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):338-341.
11. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. Die Rolle von Carrageenan und Carboxymethylcellulose bei der Entstehung von Darmentzündungen. *Vorderseite Pädiatr*. 2017;5:96.
12. Rapozo DC, Bernardazzi C, de Souza HS. Ernährung und Mikrobiota bei entzündlichen Darmerkrankungen: Der Darm in Disharmonie. *Welt J Gastroenterol*. 2011;23(12):2124-2140.
13. Durchschein F, Petritsch W, Hammer H. Diättherapie bei entzündlichen Darmerkrankungen: Bewährtes und Neues. *Welt J Gastroenterol*. 2016;22(7):2179-94.
14. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotika sind eine gute Wahl bei der Remission von entzündlichen Darmerkrankungen: Eine Metaanalyse und systematische Überprüfung. *J-Zellphysiol*. 2018;233(3):2091-2103.
15. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, et al. Systematische Überprüfung mit Metaanalyse: Die Wirksamkeit von Probiotika bei entzündlichen Darmerkrankungen. *Nahrungsmittel Pharmacol. Ther*. 2017;46(4):389-400.
16. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, et al. Stuhltransplantation zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD012774.
17. Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK, et al. Antibiotika zur Induktion und Aufrechterhaltung einer Remission bei Morbus Crohn. *Cochrane-Datenbanksyst Rev*. 2019;2:CD012730.

Besuchen Sie uns auf: natur.wiki