

Klinische Evidenz zu Probiotika in der Prävention einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö

Systematischer Review

Von M. Storr und A. Stengel

Bei einer Antibiotikatherapie ist die Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) die am häufigsten auftretende Nebenwirkung mit einer Inzidenz von 5–35% [1]. Neben dem Alter und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, ist die Häufigkeit der AAD auch von dem verwendeten Antibiotikum sowie der Anwendungsdauer abhängig. Insbesondere die Einnahme von Antibiotika wie Clindamycin, Breitspektrum-penicillinen und Antibiotikakombinationen führt besonders häufig zu einer AAD [2].

PATHOPHYSIOLOGIE DER AAD

Die Mikrobiota des menschlichen Darmtrakts setzt sich aus ca. 100 Billionen aeroben und anaeroben Darmbakterien zusammen, welche eine entscheidende Bedeutung für die menschliche Gesundheit und bei der Verdauung spielen. Bei der Verdauung sind die

Prof. Dr. med. Martin Storr: Zentrum für Endoskopie, Internistenzentrum, Starnberg; Prof. Dr. med. Andreas Stengel: Innere Medizin VI, Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Tübingen und Charité Zentrum für Innere Medizin und Dermatologie, Klinik für Psychosomatik, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member der Freien Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin und Berliner Institut für Gesundheitsforschung, Berlin

This article is part of a supplement not sponsored by the industry.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Antibiotika-assoziierte Diarrhö (AAD) stellt die häufigste intestinale Nebenwirkung einer Antibiotikatherapie dar. Verschiedene Probiotika oder Probiotikakombinationen werden oft während der Antibiotikaeinnahme präventiv angewendet, um der Entstehung einer AAD vorzubeugen.

Methode: Die Übersichtsarbeit basiert auf einer systematischen Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE. Es werden 7 Probiotika hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Evidenz bei der Prävention der AAD dargestellt. Nur Präparate, die von der World Gastroenterology Organisation (WGO) mit Evidenzlevel 1–3 zur Prävention der AAD eingestuft waren, wurden berücksichtigt. 37 klinische Studien, davon 33 RCTs wurden ausgewertet.

Ergebnisse: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ist das am umfangreichsten untersuchte Probiotikum hinsichtlich der Prävention der AAD. Es zeigte in allen Patientengruppen (ambulant und stationär behandelte Kinder und Erwachsene) eine evidenzbasierte Wirksamkeit auf. Auch *Lactobacillus rham-*

nosus GG besitzt eine gute Studienlage bei Kindern und ambulant behandelten Erwachsenen. Die weiteren Probiotika und Probiotikakombinationen, welche in der vorliegenden Arbeit bewertet wurden, zeigen lediglich eine Wirksamkeit bei hospitalisierten Patienten oder es liegt nur eine sehr eingeschränkte Evidenz für die Wirksamkeit hinsichtlich der Prävention einer AAD vor, beispielsweise aufgrund des zugrundeliegenden Studiendesigns bzw. der geringen Anzahl an Patienten. **Schlussfolgerung:** Probiotika wirken stammspezifisch, über ihre Wirksamkeit bei der Prävention einer AAD kann keine allgemeine Aussage getroffen werden. Grundsätzlich empfiehlt es sich, zur Prävention der AAD ein Probiotikum mit evidenzbasierter Wirkung auszuwählen wie beispielsweise *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 oder *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Schlüsselwörter: Antibiotika-assoziierte Diarrhö, Darm-Hirn-Achse, Prävention, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus rhamnosus* GG, Probiotika

Eingereicht am 12.2.2021 – Revision akzeptiert am 11.3.2021

Bakterien insbesondere für die Verstoffwechslung bestimmter Kohlenhydrate von essentieller Natur, welche mit Hilfe körpereigener Enzyme nicht aufgespalten werden können. Diese sogenannten Ballaststoffe werden durch die Darmbakterien in die kurzkettigen Fettsäuren Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure umgesetzt, welche unter anderem von den Kolonozyten als wichtige Energiequelle genutzt werden. Diese kurzkettigen Fettsäuren werden von den Kolonozyten zusammen mit Natriumionen aufgenommen. Der dabei entstehende osmotische Gradient führt dazu, dass zusätzlich auch Wasser von den Kolonozyten aufgenommen und folglich der Stuhl eingedickt wird [3].

Da Antibiotika nicht selektiv zwischen pathogenen und apathogenen Bakterien unterscheiden, wird durch die Antibiotikaeinnahme die Gesamtheit der intestinalen Mikrobiota signifikant dezimiert [4, 5]. Die dadurch reduzierte Fermentationsleistung hat zur Folge, dass vermehrt osmotisch wirkende Ballaststoffe im Kolon verbleiben, nicht in kurzkettige Fettsäuren verstoffwechselt und nicht zusammen mit Natrium und Wasser von den Kolonozyten aufgenommen werden. Der Darminhalt wird weniger eingedickt und eine Diarrhö kann resultieren [6].

PROBIOTIKA

Bei Probiotika handelt es sich um lebende Mikroorganismen, die dem Wirt einen gesundheitlichen Nutzen bringen, wenn sie in ausreichender Menge verabreicht werden [7]. Da es unter den Probiotika sowohl Bakterien als auch Hefen gibt, werden diese zwei Gruppen unterschieden. Die Gruppe der Bakterien ist dabei deutlich umfangreicher vertreten – jedoch bedeutet dies nicht, dass Hefen weniger relevant wären.

Probiotika werden seit vielen Jahren in diversen Anwendungsgebieten verwendet. Vor allem die Anwendung zur Prävention der AAD wurde für verschiedenste Probiotika in zahlreichen Studi-

en untersucht. Ein aktuelles Cochrane Review aus dem Jahr 2019 verweist im Fazit darauf, dass Probiotika – im Allgemeinen – eine moderate Wirkung hinsichtlich der Prävention der AAD bei Kindern besitzen [8]. Die Wirkung einzelner Probiotika wird allerdings als stammspezifisch angesehen, sodass in der vorliegenden Arbeit die stammspezifische, evidenzbasierte Wirkung verschiedener Probiotika analysiert und verglichen werden soll. Aufgrund der großen Anzahl an Probiotika und der unterschiedlichen Kombinationsvarianten wurde die Auswahl der in diesem Review untersuchten Probiotika auf solche reduziert, welche laut der World Gastroenterology Organisation (WGO) eine evidenzbasierte Wirkung (Evidenzlevel: 1–3) zur Prävention der AAD aufweisen [7]. Dabei handelt es sich um die folgenden Probiotika und Kombinationen:

- Joghurt mit *Lactobacillus* (L.) *casei* DN114, *L. bulgaricus* und *Streptococcus* (S.) *thermophilus*
- *L. acidophilus* CL1285 und *L. casei* (Bio-K+CL1285)
- *L. rhamnosus* GG
- *Saccharomyces* (S.) *bouardii* CNCM I-745
- *L. reuteri* DSM 17938
- *L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium* (B.) *lactis* Bi-07, *B. lactis* Bl-04
- *B. bifidum* W23, *B. lactis* W18, *B. longum* W51, *Enterococcus* (E.) *faecium* W54, *L. acidophilus* W37 und W55, *L. paracasei* W72, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71 und *L. salivarius* W24

Für die Vergabe des Evidenzlevel 1 wurde von der WGO ein systematisches Review von randomisierten Studien oder eine „n-of-1“-Studie gefordert. Voraussetzung für die Bewertung mit dem Evidenzlevel 2 war eine randomisierte Studie oder eine Beobachtungsstudie mit deutlicher Wirkung. Das Vorhandensein einer nicht-randomisierten, kontrollierten Kohorte/Nachbeobachtungsstudie führte zu dem Evidenzlevel 3.

Um die Probiotika im Hinblick auf ihre klinische Evidenz zur Prävention der AAD zu betrachten, wurde eine systematische Recherche der vorhandenen Literatur bis Oktober 2020 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Bei der Auswahl der Literatur war entscheidend, dass die durch Antibiotika hervorgerufene Diarrhö im Fokus der Untersuchung stand. **Tab. 1** zeigt die Anzahl sowie das Studiendesign aller klinischen Untersuchungen, welche im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert und in diesem Review betrachtet wurden. Zudem beinhaltet **Tab. 1** einen Überblick über die untersuchten Patientengruppen, die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, ob die Behandlung ambulant oder stationär erfolgte, sowie die Anzahl der Studien, welche einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufwiesen.

S. bouardii CNCM I-745

Mit 19 klinischen Studien, darunter 18 RCTs durchgeführt an Kindern und Erwachsenen, handelt es sich bei *S. bouardii* CNCM I-745 um das am umfangreichsten untersuchte Probiotikum zur Prävention einer AAD. Über 4400 Patienten wurden in den Studien eingeschlossen, welche sowohl mit ambulanten als auch mit stationären Patienten durchgeführt worden sind. In den Studien, an denen Kinder teilgenommen haben, lag die tägliche Dosierung bei 250–500 mg (\cong mindestens $4,5\text{--}9 \times 10^9$ Kolonie-bildende Einheiten [KBE]), bei Erwachsenen wurde eine höhere Dosierung von 500–1000 mg (\cong mindestens $9 \times 10^9\text{--}1,8 \times 10^{10}$ KBE) getestet.

Von insgesamt 19 publizierten Studien konnte in 14 Studien ein signifikanter Effekt hinsichtlich der Prävention der AAD mit *S. bouardii* CNCM I-745 im Vergleich zur Kontrollgruppe, gefunden werden. Frühere Metaanalysen zu *S. bouardii* CNCM I-745 zeigen eine signifikante, präventive Wirksamkeit auf [46, 47]: Eine Auswertung der Studien an Kindern zeigt, dass die präventive Einnahme von *S. bouardii* CNCM I-745 das

Tab. 1: Überblick über die Studienlage verschiedener Probiotika und -kombinationen hinsichtlich der Prävention der AAD

Probiotika	Patienten- gruppe	Anzahl an Studien	Studiendesign	N	Ambulant/ stationär	Anzahl der Studien mit signi- fikantem Ausgang	Quellen
S. boulardii CNCM I-745	Kinder	6	5 RCTs, 1 kontrollierte Studie	1731	A/S	5	[9, 10, 11, 12, 13, 14]
	Erwachsene	12	12 RCTs	2492	A/S	8	[15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]
	Alter nicht angegeben	1	1 RCT	240	ohne Angabe	1	[27]
L. rhamnosus GG	Kinder	5	4 RCTs, 1 kontrollierte Studie	471	A/S	3	[28, 29, 30, 31, 32]
	Erwachsene	3	2 RCTs, 1 offene, kontrol- lierte Studie	447	A/S	2	[33, 34, 35]
L. acidophilus CL1285 + L. casei (Bio-K+CL1285)	Kinder	0	–	–	–	–	–
	Erwachsene	3	3 RCTs	781	A/S	2	[36, 37, 38]
Joghurt mit L. casei DN114, L. bulgaricus und S. thermophilus	Kinder	0	–	–	–	–	–
	Erwachsene	1	1 RCT	113	S	1	[39]
L. acidophilus NCFM, L. paracasei Lpc-37, B. lactis Bi-07, B. lactis BI-04	Kinder	0	–	–	–	–	–
	Erwachsene	1	1 RCT	335	S	1	[40]
B. bifidum W23, B. lactis W18, B. longum W51, E. faecium W54, L. acidophilus W37 und W55, L. paracasei W72, L. plantarum W62, L. rhamnosus W71, L. salivarius W24	Kinder	0	–	–	–	–	–
	Erwachsene	2	1 RCT, 1 offene, unkontrollierte Studie*	239	A/S	–	[41, 42]
L. reuteri DSM 17938	Kinder	2	2 RCTs	344	S	0	[43, 44]
	Erwachsene	1	1 RCT	23	S	1	[45]

* Eine offene, unkontrollierte Studie kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keinen signifikanten Ausgang zeigen.
Abkürzungen: A = ambulant; S = stationär; RCT: randomized controlled trial

Risiko einer AAD im Vergleich zu Placebo signifikant von 20,9% auf 8,8% (RR [relatives Risiko]: 0,43; 95% CI [Konfidenzintervall]: 0,3–0,6) senken konnte. Bei Erwachsenen zeigte sich gegenüber Placebo eine signifikante Reduktion des AAD-Risikos von 17,4% auf 8,2% (RR: 0,49; 95% CI: 0,38–0,63) [46]. Über die Gesamtpopulation konnte ein signifikanter Unterschied des AAD-Risikos von 18,7% (Placebo) auf 8,5% (S. boulardii CNCM I-745) (RR: 0,47; 95% CI: 0,38–0,57) errechnet werden.

Verschiedene klinische Leitlinien empfehlen basierend auf dieser klini-

sehen Evidenz die Anwendung von S. boulardii CNCM I-745. In der Leitlinie der WGO wird S. boulardii CNCM I-745 mit dem höchsten Evidenzlevel von 1 für die Prävention der AAD bei Kindern und Erwachsenen bewertet [7]. Die Arbeitsgruppe zu Probiotika von der Europäischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) empfiehlt in ihrer Leitlinie zur Prävention der AAD bei Kindern neben Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) S. boulardii CNCM I-745, wenn die Einnahme von Probiotika in Betracht gezogen werden soll (Empfeh-

lung: stark, Quality of Evidence: moderat) [48].

L. rhamnosus GG (LGG)

LGG zählt mit 8 klinischen Studien bei Kindern und Erwachsenen (darunter 6 RCTs) zu den umfangreich untersuchten Probiotika bei der Prävention der AAD. Studienübergreifend wurden über 900 ambulante und hospitalisierte Patienten in die Studien eingeschlossen. Die tägliche Dosierung bei Kindern betrug 5×10^9 – 8×10^{10} KBE. Die Dosierung bei Erwachsenen lag mit $1,2 \times 10^{10}$ – 2×10^{10} KBE pro Tag im Dosierungsbe-

reich der Kinder. Im Vergleich zu den Studien mit niedriger Dosierung, zeigten die Studien mit höherer Dosierung keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf [30, 32, 35]. Als mögliche Ursache der nicht-signifikanten Ergebnisse vermuten die Autoren dieser Studien zu geringe Fallzahlen [30, 32] sowie, im Falle von Thomas et al., 2001, u.a. eine zu hohe Konzentration intravenös verabreichter Antibiotika, welche folglich die Konzentration der lebensfähigen LGG reduziert haben könnte [35]. Die klinischen Studien mit LGG wurden in einer Metaanalyse untersucht [49]. Für die Gesamtpopulation wurde im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion des AAD-Risikos von 22,4% auf 12,3% (RR: 0,49, 95% CI: 0,29–0,83) errechnet. Eine separate Analyse der Ergebnisse bei Kindern ergab einen signifikanten präventiven Effekt (RR: 0,48; 95% CI: 0,26–0,89). Eine signifikante Reduktion des AAD-Risikos bei Erwachsenen konnte jedoch nicht ermittelt werden (RR: 0,48; 95% CI: 0,20–1,15). Dies mag darin begründet sein, dass eine Studie an hospitalisierten Erwachsenen (und hoher LGG-Dosierung) keinen signifikanten Effekt aufwies. Folglich ist eine Anwendung von LGG in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Die WGO bewertet die Wirksamkeit von LGG sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit dem Evidenzlevel 1 [7]. Die Arbeitsgruppe zu Probiotika von der ESPGHAN empfiehlt in ihrer Leitlinie den Einsatz von LGG zur Prävention einer AAD bei Kindern, wenn die Einnahme von Probiotika in Betracht gezogen werden soll (Empfehlung: stark, Quality of Evidence: moderat) [48].

Kombination aus *L. acidophilus* CL1285 und *L. casei* (Bio-K+CL1285)

Die Wirksamkeit einer Kombination aus *L. acidophilus* CL1285 und *L. casei* (Bio-K-CL1285) wurde in 3 klinischen RCTs an fast 800 Erwachsenen untersucht. Die Dosierung lag zwischen 2,5–

10×10¹⁰ KBE pro Tag. Zwei Untersuchungen wurden an stationären Patienten durchgeführt, welche eine signifikante Reduktion der Häufigkeit einer AAD gegenüber Placebo aufzeigten (15,9% vs. 35,6%, $p = 0,05$; 15,5% vs. 44,1%, $p \leq 0,001$) [36, 37]. Eine Studie sowohl an ambulanten wie auch hospitalisierten Patienten zeigte keine signifikante Reduktion des AAD-Risikos im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (21,8% vs. 29,4%, $p = 0,067$) [38]. Somit liegen aus klinischen Studien keine Belege für die Wirksamkeit der Kombination bei ambulanten Erwachsenen oder bei Kindern vor, sodass eine Anwendung in diesen Patientengruppen nicht empfohlen wird.

Die WGO bewertet die Wirksamkeit von *L. acidophilus* CL1285 und *L. casei* (Bio-K+CL1285) bei Erwachsenen mit dem Evidenzlevel 1. Aufgrund der nicht vorhandenen pädiatrischen Daten ist diese Kombination für Kinder weder in der WGO Leitlinie noch in der Leitlinie der ESPGHAN aufgeführt [7, 48].

Kombination aus *L. casei* DN114, *L. bulgaricus* und *S. thermophilus*

Die Wirksamkeit der Kombination aus *L. casei* DN114, *L. bulgaricus* und *S. thermophilus* hinsichtlich der Prävention der AAD wurde in einer klinischen RCT an 113 hospitalisierten Erwachsenen untersucht. Ein signifikanter Unterschied, in Bezug auf das AAD-Risiko, konnte zwischen der Verum- und der Placebogruppe aufgezeigt werden (12% vs. 34%, $p = 0,007$) [39]. Die Dosierung lag bei 200 mL (entspricht 4,2×10¹⁰ KBE) pro Tag. Zur Anwendung dieser Kombination an ambulanten Erwachsenen und ambulanten und stationären Kindern liegen keine Erkenntnisse vor, sodass die Einnahme bei diesen Patientengruppen nicht empfehlenswert ist.

Die WGO bewertet die Wirksamkeit dieser Kombination bei Erwachsenen mit dem Evidenzlevel 1. Eine Empfehlung bei Kindern wird weder durch die WGO noch durch die ESPGHAN ausgesprochen [7, 48].

Kombination aus *L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *B. lactis* Bi-07 und *B. lactis* BI-04

In einer klinischen RCT mit 335 hospitalisierten Erwachsenen wurde die Wirksamkeit der Kombination aus *L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *B. lactis* Bi-07 und *B. lactis* BI-04 untersucht. Es wurden zwei unterschiedliche Dosierungen (4,17×10⁹ KBE und 1,7×10¹⁰ KBE pro Tag) getestet. Die höhere Dosierung, nicht hingegen die niedrigere Dosierung, zeigte einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der AAD gegenüber Placebo auf (niedrigere Dosierung: 19,6% vs. 24,6%, $p = 0,28$; höhere Dosierung: 12,5% vs. 24,6%, $p = 0,005$) [40]. Da weder Daten zu Kindern noch zur Anwendung bei ambulanten Erwachsenen vorliegen, ist die Einnahme bei diesen Patientengruppen nicht empfehlenswert.

Die WGO bewertet die Wirksamkeit dieser Kombination bei Erwachsenen mit dem Evidenzlevel 2. Die Anwendung dieser Kombination wird aufgrund nicht vorhandener Daten bei Kindern weder durch die WGO noch durch die ESPGHAN empfohlen [7, 48].

Kombination aus *B. bifidum* W23, *B. lactis* W18, *B. longum* W51, *E. faecium* W54, *L. acidophilus* W37 und W55, *L. paracasei* W72, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71 und *L. salivarius* W24

Die Wirksamkeit der Kombination wurde mit Hilfe einer RCT und einer offenen, unkontrollierten Studie untersucht. Die RCT wurde an 40 gesunden, erwachsenen Probanden ambulant durchgeführt. Die Dosierung lag bei 10¹⁰ KBE pro Tag. In der Publikation wird darauf hingewiesen, dass Diarrhö-ähnliche Darmbewegungen unter Einnahme der Probiotikakombination im Vergleich zum Placebo signifikant seltener auftraten (48% vs. 79%, $p < 0,05$). Diese wurden wie folgt definiert: Mindestens drei Stuhlgänge pro Tag und/oder eine Stuhlkonsistenz mit ei-

nem Score von 5 (auf einer Skala von 1 [hart] bis 7 [wässrig]) oder höher an mindestens zwei Tagen [42]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert eine Diarrhö wie folgt: drei oder mehr ungeformte oder flüssige Stühle pro Tag [50]. Somit wird deutlich, dass allein eine erhöhte Darmtätigkeit (mind. 3 Stuhlgänge pro Tag) oder allein eine verminderte Stuhlkonsistenz nicht als Diarrhö definiert ist, sondern die Kombination aus der erhöhten Anzahl und der verminderten Stuhlkonsistenz erforderlich ist. Werden die Studienergebnisse gemäß der Definition der WHO betrachtet, wird ersichtlich, dass die Studie hinsichtlich des Risikos einer AAD keinen signifikanten Unterschied zwischen der Probiotika- und der Placebogruppe aufzeigen konnte (16% vs. 26%; $p > 0,05$) [42].

In der offenen Studie wurden 199 hospitalisierte Erwachsene beobachtet, welche zusätzlich zu einer Antibiotikatherapie die entsprechende Probiotikakombination einnahmen. In dieser Patientenpopulation zeigte sich eine sehr geringe Häufigkeit der AAD (0,5%) [41]. Da die Studie jedoch ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, ist die Aussagekraft sehr begrenzt und die Beurteilung eines signifikanten Effektes nicht möglich. Die Anwendung dieser Probiotikakombination zur Prävention der AAD ist folglich nur eingeschränkt und nur bei hospitalisierten Erwachsenen empfehlenswert.

Die WGO bewertet die Kombination bei Erwachsenen mit dem Evidenzlevel 2. Es liegt keine Empfehlung für die Anwendung bei Kindern durch die WGO oder die ESPGHAN vor [7, 48].

L. reuteri DSM 17938

Die Wirksamkeit von L. reuteri DSM 17938 wurde in drei RCTs an 367 hospitalisierten Kindern und Erwachsenen untersucht. Die Dosierung lag bei 2×10^8 KBE bei Erwachsenen und $1-2 \times 10^8$ KBE bei Kindern. Die Studie an hospitalisierten Erwachsenen zeigte für die Verumgruppe eine signifikante Reduktion der Häufigkeit einer AAD im Vergleich zu Placebo auf (7,7% vs. 50%, $p = 0,02$) [45]. Die Studien an Kindern zeigten für dieses Probiotikum keinen signifikanten Effekt hinsichtlich des AAD-Risikos im Vergleich zur Placebogruppe (2,0% vs. 2,1%, $p > 0,05$; 11,4% vs. 6,5%, $p > 0,05$) [43, 44]. Für die Anwendung bei ambulant behandelten Erwachsenen liegen keine klinischen Daten vor, sodass die Anwendung für diese Patientengruppe sowie für Kinder nicht empfehlenswert ist. Auch die RCT an hospitalisierten Erwachsenen besitzt aufgrund der geringen Patientenzahl (23 eingeschlossene Patienten) trotz signifikanten Ausgangs nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Tab. 2: Evidenzbasierte Wirksamkeit der Probiotika oder Probiotikakombinationen bei der Prävention der AAD in unterschiedlichen Patientengruppen

	Kinder		Erwachsene	
	Ambulant	Stationär	Ambulant	Stationär
S. boulardii CNCM I-745	x	x	x	x
L. rhamnosus GG	x	x	x	
L. acidophilus CL1285 und L. casei (Bio-K+CL1285)				x
Joghurt mit L. casei DN114, L. bulgaricus und S. thermophilus				x
L. acidophilus NCFM, L. paracasei Lpc-37, B. lactis Bi-07, B. lactis Bi-04				x
B. bifidum W23, B. lactis W18, B. longum W51, E. faecium W54, L. acidophilus W37 und W55, L. paracasei W72, L. plantarum W62, L. rhamnosus W71, L. salivarius W24				(x)
L. reuteri DSM 17938				(x)

x = evidenzbasierter Wirksamkeitsnachweis vorhanden; (x) = Evidenz der Wirksamkeit aufgrund des Studiendesigns oder der Anzahl an Patienten sehr eingeschränkt

duktion der Häufigkeit einer AAD im Vergleich zu Placebo auf (7,7% vs. 50%, $p = 0,02$) [45]. Die Studien an Kindern zeigten für dieses Probiotikum keinen signifikanten Effekt hinsichtlich des AAD-Risikos im Vergleich zur Placebogruppe (2,0% vs. 2,1%, $p > 0,05$; 11,4% vs. 6,5%, $p > 0,05$) [43, 44]. Für die Anwendung bei ambulant behandelten Erwachsenen liegen keine klinischen Daten vor, sodass die Anwendung für diese Patientengruppe sowie für Kinder nicht empfehlenswert ist. Auch die RCT an hospitalisierten Erwachsenen besitzt aufgrund der geringen Patientenzahl (23 eingeschlossene Patienten) trotz signifikanten Ausgangs nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

L. reuteri DSM 17938 wird von der WGO bei Erwachsenen mit dem Evidenzlevel 3 bewertet. Eine Empfehlung zur Anwendung bei Kindern liegt weder in der Leitlinie der WGO noch der ESPGHAN vor [7, 48].

Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit der Probiotika und der Empfehlung in internationalen Leitlinien

Basierend auf der ausführlichen Literaturrecherche und der Beurteilung der Studien wurde die evidenzbasierte Wirksamkeit der verschiedenen Probiotika hinsichtlich der Prävention der AAD in Bezug auf unterschiedliche Patientengruppen in **Tab. 2** dargestellt.

Die stammspezifischen Empfehlungen der ESPGHAN-Leitlinie sowie die vergebenen Evidenzlevel aus der WGO-Leitlinie sind für alle untersuchten Probiotika und Probiotikakombinationen in **Tab. 3** gelistet. Die Evidenzlevel der unterschiedlichen Probiotika oder Probiotikakombinationen bei der Prävention der AAD wurden von der WGO sowohl im Hinblick auf die Anwendung bei Kindern wie auch bei Erwachsenen bewertet. Die Bewertung der ESPGHAN bezieht sich

Tab. 3: Auflistung der Evidenzlevel bzw. der Empfehlung unterschiedlicher Probiotika oder Probiotikakombinationen bei der Prävention der AAD basierend auf den internationalen Leitlinien der WGO [7] und der ESPGHAN [48]

	WGO-Leitlinie Evidenzlevel		ESPGHAN-Leitlinie Empfehlung
	Kinder	Erwachsene	Kinder
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	1	1	stark
<i>L. rhamnosus</i> GG	1	1	stark
<i>L. acidophilus</i> CL1285 und <i>L. casei</i> (Bio-K+CL1285)		1	–
Joghurt mit <i>L. casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> und <i>S. thermophilus</i>		1	–
<i>L. acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>B. lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bl-04		2	–
<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>E. faecium</i> W54, <i>L. acidophilus</i> W37 und W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, <i>L. salivarius</i> W24		2	–
<i>L. reuteri</i> DSM 17938		3	–

ausschließlich auf das Patientenkollektiv Kinder.

FAZIT

Aufgrund der Vielzahl an Probiotika und Probiotikakombinationen sowie deren stammspezifischen Wirkmechanismen ist es nicht möglich, eine allgemeine Aussage über die Wirksamkeit aller Probiotika zu treffen. Es ist hingegen erforderlich, jedes Probiotikum auf seine individuelle Wirksamkeit und Evidenz im Hinblick auf verschiedene Anwendungsgebiete und Patientengruppen zu untersuchen.

Die vorliegende Literaturrecherche zeigt auf, dass *S. boulardii* CNCM I-745 mit 19 vorhandenen klinischen Studien das am umfangreichsten untersuchte Probiotikum hinsichtlich der Prävention der AAD ist. Zudem weist *S. boulardii* CNCM I-745 als einziges Probiotikum in jeder Patientengruppe (hospitalisiert und ambulant behandelte Kinder und Erwachsene) eine

evidenzbasierte Wirksamkeit zur Prävention der AAD auf. Auch für *L. rhamnosus* GG liegt hinsichtlich der Prävention der AAD bei Kindern und ambulanten Erwachsenen eine gute Studienlage vor. Die sehr gute, evidenzbasierte Wirksamkeit beider Probiotika hinsichtlich der Prävention der AAD bei Kindern spiegelt sich in der entsprechenden Empfehlung seitens der ESPGHAN wider.

Auf Basis der klinischen Daten erwiesen sich die Kombinationen aus *L. acidophilus* CL1285 und *L. casei* (Bio-K+CL1285), aus *L. casei* DN114, *L. bulgaricus* und *S. thermophilus* sowie aus *L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *B. lactis* Bi-07 und *B. lactis* Bl-04 bei hospitalisierten Erwachsenen als wirksam.

Aufgrund des zugrundeliegenden Studiendesigns bzw. der geringen Anzahl an Patienten weisen die Kombination aus *B. bifidum* W23, *B. lactis* W18, *B. longum* W51, *E. faecium* W54, *L. aci-*

dophilus W37 und W55, *L. paracasei* W72, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71 und *L. salivarius* W24 sowie das Probiotikum *L. reuteri* DSM 17938 nur eine sehr eingeschränkte Evidenz auf. Zudem liegen positive Daten hinsichtlich der Prävention der AAD lediglich für hospitalisierte Erwachsene vor. Die Evidenz dieser Probiotika hinsichtlich der Prävention der AAD sollte in RCTs mit ausreichender Patientenzahl, entsprechender Patientenpopulation und angemessenem Studiendesign untersucht werden.

EMPFEHLUNG FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG

Grundsätzlich kann jedes Antibiotikum bei jedem Patienten eine AAD auslösen. Die Entscheidung zur Antibiotika-begleitenden, präventiven Einnahme eines Probiotikums sollte für jeden Patienten individuell und unter Beachtung der Gegenanzeigen getroffen werden. Besonders bei langfristigen Antibiotikatherapien, Patienten mit bekannter AAD-Historie oder der Verwendung von Antibiotika mit besonders hohem AAD-Risiko (bspw. Breitspektrumpenicillinen oder Antibiotikakombinationen wie Amoxicillin/Clavulansäure) sollte die präventive Einnahme eines Probiotikums in Betracht gezogen werden. Das Patientenalter sowie Komorbiditäten sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Auch bei Patienten mit geringem AAD-Risiko kann eine probiotische AAD-Prävention sinnvoll sein, da eine unangenehme AAD-Symptomatik die Compliance der Antibiotikaeinnahme reduzieren und somit indirekt auch den Therapieerfolg des Antibiotikums negativ beeinflussen kann. Nicht zuletzt sollte auch der Patientenwunsch mit in die Entscheidung einbezogen werden.

Wenn Probiotika zur Prävention der AAD angewendet werden sollen, empfiehlt es sich grundsätzlich ein Probiotikum mit evidenzbasierter Wirkung auszuwählen wie beispielsweise *S. boulardii* CNCM I-745 oder *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Title:

Systematic review: clinical evidence of probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea

Abstract:

Background: Antibiotic-associated diarrhoea (AAD) is the most common intestinal side effect of an antibiotic therapy. Various probiotics or probiotic combinations are often used preventively while taking antibiotics for the prevention of AAD.

Method: This review is based on a systematic literature research in MEDLINE and EMBASE. 7 probiotics are presented with regard to their effectiveness and evidence in the prevention of AAD. Only preparations classified by the World Gastroenterology Organization (WGO) with evidence levels 1–3 for the prevention of AAD were taken into account. 37 clinical studies, including 33 RCTs, were evaluated.

Results: *Saccharomyces* (S.) *bouardii* CNCM I-745 is the most extensively studied probiotic regarding the prevention of AAD. It has shown evidence-based efficacy in all patient groups (outpatients and hospitalized children and adults). *Lactobacillus rhamnosus* GG also has a good evidence regarding the prevention of AAD in children and outpatient adults. The other probiotics and probiotic combinations evaluated in the present study only show efficacy in hospitalized patients or only show very limited evidence regarding their efficacy in the prevention of AAD due to the underlying study design or the small number of patients.

Conclusion: The effect of probiotics is strain-specific, no general statement can be made about the efficacy of probiotics in the prevention of AAD. In principle, it is advisable to select a probiotic with an evidence-based effect such as *S. bouardii* CNCM I-745 or *Lactobacillus rhamnosus* GG to prevent AAD.

Keywords:

Antibiotic-associated diarrhoea, gut-brain axis, prevention, *Saccharomyces bouardii* CNCM I-745, *Lactobacillus rhamnosus* GG, probiotics

Interessenkonflikt

Prof. Dr. med. Martin Storr erhielt Honorare für Vorträge/Beratung von Dr. Falk Pharma, Synformulas, Dr. Kade, Microbiotica, GE Healthcare, Medice, Salus, Klinge und H1H Biopharma. Prof. Dr. med. Andreas Stengel erhielt Honorare für Vorträge/Beratung von a + r Berlin, Boehringer-Ingelheim, Dr. Wilmar Schwabe, Medice, Microbiotica und Takeda.

Die Arbeit wurde unterstützt von der MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Iserlohn.

LITERATUR

- McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol* 2008; 3(5): 563–578.
- Stein J. Antibiotikaassoziierte Diarrhö und pseudomembranöse Kolitis. In: Caspary WF, Mössner J, Stein J (Hrsg). *Therapie gastroenterologischer Krankheiten*. Springer, Berlin 2005, S. 169–175.
- More MI, Swidsinski A. *Saccharomyces bouardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 11: 237–255.
- Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018; 555(7698): 623–628.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Schulz S, Manowsky J, Verstraelen H, Swidsinski S. Functional anatomy of the colonic bioreactor: Impact of antibiotics and *Saccharomyces bouardii* on bacterial composition in human fecal cylinders. *Syst Appl Microbiol* 2016; 39(1): 67–75.
- Clausen MR, Bonnen H, Tvede M, Mortensen PB. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterology* 1991; 101(6): 1497–504.
- Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics. 2017.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4: CD004827.
- Bin Z, Ya-Zheng X, Zhao-Hui D, Bo C, Li-Rong J, Vandeplass Y. The efficacy of *Saccharomyces bouardii* CNCM I-745 in addition to standard helicobacter pylori eradication treatment in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015; 18(1): 17–22.
- Casem RAO. *Saccharomyces bouardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized controlled trial. *PIDSP* 2013; 13(2): 70–76.
- Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces bouardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr* 2004; 50(4): 234–236.
- Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces bouardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(5): 583–590.
- Shan LS, Hou P, Wang ZJ, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces bouardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes* 2013; 4(4): 329–334.
- Wan CM, Yu H, Liu G, et al. A multicenter randomized controlled study of *Saccharomyces bouardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2017; 55(5): 349–354.
- Adam M, et al. Controlled double blind clinical trials of *Saccharomyces bouardii*: Multicentre study involving 25 physicians and 388 cases. *Med Chirurg Dig* 1976; 5(6): 401–406.
- Bravo MV, Bunout D, Leiva L, et al. Effect of probiotic *Saccharomyces bouardii* on prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult outpatients with amoxicillin treatment. *Rev Med Chil* 2008; 136(8): 981–988.
- Can M, Besirbellioglu BA, Avci IY, Beker CM, Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces bouardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Med Sci Monit* 2006; 12(4): 119–122.
- Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces bouardii* in the 14-day triple anti-Helicobacter pylori therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter* 2007; 12(4): 309–316.
- Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(11): 2744–2749.
- Duman DG, Bor S, Ozutemiz O, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces bouardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to Helicobacter pylori eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(12): 1357–1361.
- Ehrhardt S, Guo N, Hinz R, et al. *Saccharomyces bouardii* to prevent antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3(1): ofw011.
- Lewis SJ, Freedman AR. Review article: the use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(9): 807–822.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces bouardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(3): 439–448.
- Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, et al. *Saccharomyces bouardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(6): 922–931.
- Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces bouardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989; 96(4): 981–988.
- Zhang DM, Xu BB, Yu L, Zheng LF, Chen LP, Wang W. A prospective control study of *Saccharomyces bouardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhea in the older inpatients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2017; 56(6): 398–401.
- Monteiro E, Fernandes JP, Vieira MR, et al. Double blind clinical trial on the use of ultra-levure in the prophylaxis of antibiotic induced gastro-intestinal and mucocutaneous disorders. *Acta Med Port* 1981; 3(2): 143–145.
- Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999; 104(5): e64.
- Esposito C, Roberti A, Turrà F, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea and related complications in pediatric patients who underwent hypospadias repair: a comparative study using probiotics vs placebo. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2018; 10(2): 323–328.
- King SN, Chung AM, Vidal R, Walton S, Bonafante E, Falkos S. A randomized, double-blind, placebo controlled trial to assess the efficacy of *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). *Pharmacotherapy* 2010; 30(10): 457e–8e.
- Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135(5): 564–568.
- Vaisanen L, Leskinen M, Siitonen A. Occurrence of diarrhea in children receiving oral antibiotics with or without probiotic supplementation with *Lactobacillus GG*. *Microb Ecol Health Dis* 1998; 10: 199–200.
- Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(2): 163–169.
- Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, et al. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during

- Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001; 63(1): 1–7.
35. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(9): 883–889.
 36. Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* Cl1285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(11): 732–736.
 37. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(7): 1636–1641.
 38. Sampalis J, Psaradellis E, Rampakakis E. Efficacy of BIO K+ CL1285 in the reduction of antibiotic-associated diarrhea – a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. *Arch Med Sci* 2010; 6(1): 56–64.
 39. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335(7610): 80.
 40. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine* 2014; 32(4): 458–463.
 41. Lang FC. Use of a multi-species probiotic. *Nutrition* 2010; 9(2): 27–31.
 42. Koning CJ, Jonkers DM, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrugger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 178–189.
 43. Georgieva M, Pancheva R, Rasheva N, Usheva N, Ivanova L, Koleva K. Use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated infections in hospitalized bulgarian children: a randomized, controlled trial. *J IMAB* 2015; 21(4): 895–900.
 44. Kołodziej M, Szajewska H. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(6): 699–704.
 45. Cimperman L, Bayless G, Best K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(9): 785–789.
 46. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(7): 793–801.
 47. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(5): 365–372.
 48. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(3): 495–506.
 49. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(10): 1149–1157.
 50. WHO. Diarrhoeal disease 2017 [updated 2 May 2017]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. med. Martin Storr

Zentrum für Endoskopie

Internistenzentrum Starnberg

Oßwaldstraße 1

D-82319 Starnberg

E-Mail: m.storr@internistenzentrum.de