

Faktenblatt: Probiotika

September 2019

Methoden/ Substanz

Pro- und Präbiotika werden eingesetzt, um die natürliche Darmflora aufzubauen bzw. zu stabilisieren. Das natürliche Gleichgewicht zwischen verschiedenen Bakterienstämmen im Darm trägt zur normalen Darmfunktion bei.

Zu den probiotischen Bakterienstämmen gehören Lactobacillus, Bifidobacterium, Escherichia, Enterococcus, Bacillus und Streptococcus.

Mögliche präventive Wirkmechanismen von Probiotika sind die Entgiftung von Karzinogenen im Darm, antioxidative Effekte, immunologische Effekte sowie Effekte auf Zellproliferation und Apoptose.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Eine randomisiert kontrollierte Studie bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasen-Karzinom zeigte, dass die orale Gabe von Lactobazillen (3g pro Tag) nach transurethraler Resektion zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens führt (43 Patienten Verumgruppe, 25 Patienten Kontrollgruppe, 50% überlebensfreies Intervall, Steigerung von 195 auf 350 Tage, $p=0,03$) (Aso 1992)¹.

Die gleiche Arbeitsgruppe führte eine doppelblind- kontrollierte Studie bei 138 Patienten durch. Die Patienten wurden in 3 Gruppen (primär multiple Tumoren, Rezidiv eines einzelnen Tumors und Rezidiv von multiplen Tumoren eingeteilt). Der prophylaktische Effekt war in den Untergruppen A und B für Lactobazillen besser als für Placebo, signifikante Unterschiede ergaben sich in der Gruppe C nicht (Aso 1995)².

In einer randomisierten offenen Studie wurden 207 Patienten mit oberflächlichem Übergangszellkarzinom der Blase im Stadium Ta/T1 Grad 1/2 (primär oder rezidivierend) nach TUR mit einer intravesikalen Instillation von Epirubicin behandelt. Die Behandlung erfolgte unmittelbar nach TUR und in den Wochen 3, 4, 6, 8, 10 und 12. Im Studienarm erhielten die Patienten zusätzlich über 1 Jahr täglich oral 3mg eines Lactobacillus- casei- Präparates. Die rezidivfreie 3-Jahres-Überlebensrate betrug 59,9% im Kontroll- und 74,6% im Studienarm. Die Nebenwirkungsrate unterschied sich nicht (Naito 2008)³.

In einer kleinen prospektiven kontrollierten Studie erhielten Frauen mit HPV+low-grade squamous intraepithelialen Läsionen über 6 Monate ein Probiotika Getränk. In der Probiotika-Gruppe entwickelte sich doppelt so häufig eine Normalisierung des Abstrichs (60 vs. 31%, P= 0.05). In Bezug auf den HPV-Nachweis ergab sich kein signifikanter Unterschied (Verhoeven 2013)⁴.

Wirksamkeit als supportive Therapie

Diarrhoe

Eine systematische Literaturrecherche und eine Meta- Analyse untersucht die Wirkung und Sicherheit von Probiotika auf die Vorbeugung des Chemo- +/- Strahlentherapie induzierten Durchfalls bei Patienten mit Tumorerkrankungen im Bereich des Bauches und des Beckens. Neun randomisierte und placebokontrollierte Studien (N=1265) wurden eingeschlossen, 7 Studien mit strahlentherapeutisch und 2 Studien mit chemotherapeutisch behandelten Patienten. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe betrug die OR=0.47 für das Auftreten von Durchfall, insbesondere II° (95% Konfidenzintervall 0.28- 0.76; P=0.002). In 7 von 11 Studien mit 1612 Patienten wurden keine Nebenwirkungen dokumentiert, wohingegen in 4 Studien Nebenwirkungen in unterschiedlichem Ausmaß gesehen wurde (Wang 2016)⁵.

In einer kleinen randomisierten doppelblind placebokontrollierten Studie konnte bei Patienten nach kolorektalem Karzinom mit gastrointestinalen Symptomen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der Symptome erreicht werden (Lee 2014)⁶.

Eine neue, doppelblind- randomisierte Studie konnte eine Wirksamkeit in der Prävention der Irinotecanbedingten Diarrhoe durch Probiotika bei Patienten mit Colon- Karzinomen berichten; allerdings waren auch hier die Gruppengrößen klein (Mego 2015)⁷.

Mukositis/Stomatitis

Es liegt eine randomisierte Arbeit zu Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom unter Radiochemotherapie vor, die eine deutliche Reduktion der Grad 3/4-Mukositis im Probiotika-Arm nachwies (Jiang 2018)⁸. Neuere Daten konnten zumindest für Lactobacillus diesen Effekt nicht reproduzieren (Sanctis 2019)⁹.

Infektionen

Eine kleine placebokontrollierte Studie zeigte bei Kindern unter Chemotherapie durch die Gabe von Probiotika (Bifidobacterium breve Stamm Yakult) eine Reduktion der Fieberepisoden und der Notwendigkeit von intravenösen Antibiotika (Wada 2010)¹⁰.

In einer Metaanalyse aus 6 randomisierten placebokontrollierten Studien mit 361 Patienten mit kolorektalem Karzinom konnte bei perioperativer Gabe von Probiotika die Häufigkeit postoperativer Infektionen und Pneumonien signifikant vermindert werden (He 2013)¹¹.

Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich für Patienten mit Rektumkarzinomen berichtet (Sommacal 2015)¹².

Eine Meta- Analyse (17 Studien, 1242 Patienten) fasst zusammen, dass Probiotika effektiv die intestinale Mukosa-Integrität bei Kolonkarzinompatienten nach Op schützen können. Es wird ein signifikanter Effekt auf das Verhältnis Lactulose/Mannitol und Bifidobakterium/E. Coli, Occludin, Bakterielle Translokation, sekretorisches IgA und CRP beschrieben. Kein Effekt zeigt sich auf IL- 6-Level (Liu 2016)¹³.

Eine aktuelle kleine randomisierte Studie sah in der präoperativen Anwendung von Probiotika weniger Entzündungszeichen als Surrogatmarker, klinisch ergab sich aber keine Verringerung postoperativer Komplikationen (Krebs 2016)¹⁴.

Eine kleine randomisierte Studie mit 60 Patienten ergab einer Verbesserung in der postoperativen Erholungsphase des Darms (Flatulenz, Diarrhö), nicht aber bei den infektiösen Komplikationen (Yang 2016)¹⁵.

Eine 2018 publizierte Metaanalyse zeigte zusammenfassend eine verkürzte Flatulenzzeit, verringerte Wundinfektionen und weniger Pneumonien bei denen mit Probiotika behandelten Patienten (Ouyang 2018)¹⁶.

Interaktionen

Nicht bekannt

Unerwünschte Wirkungen

In einem systematischen Review wurden in 11 Studien 5 Einzelfälle von Bakteriämie oder Fungämie berichtet (Redman 2014)¹⁷.

Ein Patient mit Morbus Hodgkin und Aids entwickelte nach Einnahme eines Probiotikums eine Bakteriämie und septische pulmonale Embolien mit *Lactobacillus acidophilus* (Ledoux 2006)¹⁸.

Im Gegensatz hierzu traten bei Kindern und Jugendlichen nach Stammzelltransplantation bei der Anwendung von *Lactobacillus plantarum* keine Komplikationen auf (Ladas 2016)¹⁹.

Kontraindikationen

Nicht bekannt.

Fazit

Verlässliche Daten, die eine antitumorale Aktivität von Probiotika nachweisen, existieren nicht. Die vorliegenden Daten rechtfertigen bei Diarrhö im Rahmen einer Chemo- oder Strahlentherapie einen Behandlungsversuch. Zu einer Empfehlung zur generellen prophylaktischen Gabe, auch perioperativ, reichen die Daten nicht. Unerwünschte Wirkungen scheinen insgesamt selten.

Literatur

1. Aso Y, Akazan H. Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer. BLP Study Group. *Urologia internationalis*. 1992;49(3):125-129.
2. Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. *European urology*. 1995;27(2):104-109.
3. Naito S, Koga H, Yamaguchi A, et al. Prevention of recurrence with epirubicin and *Lactobacillus casei* after transurethral resection of bladder cancer. *The Journal of urology*. Feb 2008;179(2):485-490.
4. Verhoeven V, Renard N, Makar A, et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *European Journal of Cancer Prevention*. 2013;22(1):46-51.
5. Wang YH, Yao N, Wei KK, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. Nov 2016;70(11):1246-1253.
6. Lee JY, Chu SH, Jeon JY, et al. Effects of 12 weeks of probiotic supplementation on quality of life in colorectal cancer survivors: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. Dec 2014;46(12):1126-1132.
7. Mego M, Chovanec J, Vochyanova-Andrežalova I, et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complementary therapies in medicine*. Jun 2015;23(3):356-362.
8. Jiang C, Wang H, Xia C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. Dec 6 2018.
9. Sanctis DE, Belgioia L, Cante D, et al. *Lactobacillus brevis* CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Tumors: A Multicentric Randomized Study. *Anticancer Res*. Apr 2019;39(4):1935-1942.
10. Wada M, Nagata S, Saito M, et al. Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. Jun 2010;18(6):751-759.

11. He D, Wang HY, Feng JY, Zhang MM, Zhou Y, Wu XT. Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. Sep 2013;37(4):406-415.
12. Sommacal HM, Bersch VP, Vitola SP, Osvaldt AB. Perioperative synbiotics decrease postoperative complications in periampullary neoplasms: a randomized, double-blind clinical trial. *Nutrition and cancer*. 2015;67(3):457-462.
13. Liu D, Jiang XY, Zhou LS, Song JH, Zhang X. Effects of Probiotics on Intestinal Mucosa Barrier in Patients With Colorectal Cancer after Operation: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*. Apr 2016;95(15):e3342.
14. Krebs B. Prebiotic and Synbiotic Treatment before Colorectal Surgery-- Randomised Double Blind Trial. *Collegium antropologicum*. Apr 2016;40(1):35-40.
15. Yang Y, Xia Y, Chen H, et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: short-term outcomes of a randomized controlled trial. *Oncotarget*. Feb 16 2016;7(7):8432-8440.
16. Ouyang X, Li Q, Shi M, et al. Probiotics for preventing postoperative infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. Dec 11 2018.
17. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Oct 2014;25(10):1919-1929.
18. Ledoux D, Labombardi VJ, Karter D. Lactobacillus acidophilus bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease. *International journal of STD & AIDS*. Apr 2006;17(4):280-282.
19. Ladas EJ. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation (Basingstoke)*. 2016;51(2):262-266.

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.