

## Faktenblatt: Probiotika

September 2020

### 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 randomisierte 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).

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).

In einer randomisierten offenen Studie wurden 207 Patienten mit oberflächlichem Übergangszellkarzinom der Harnblase 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).

In einer kleinen prospektiven kontrollierten Studie erhielten Frauen mit HPV+ low-grade intraepithelialen Läsionen in der Interventionsgruppe 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).

## **Wirksamkeit als supportive Therapie**

### **Diarrhoe**

Ein systematisches Review mit 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. 9 randomisierte und placebokontrollierte Studien (N=1265) wurden eingeschlossen, 7 Studien mit strahlentherapeutisch und 2 Studien mit chemotherapeutisch behandelten Patienten. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe war das Auftreten von Durchfall insbesondere II° vermindert (OR=0,47; 95% CI 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).

In einem jüngst publizierten systematischen Review mit Metaanalyse wurden 21 RCTs mit 2982 Teilnehmern und für die Sicherheitsanalyse nicht-randomisierte kontrollierte Studien und Fallberichte eingeschlossen. Endpunkte waren Reduktion der Diarrhö und Nebenwirkungen. Probiotika reduzieren die Häufigkeit von Diarrhö (OR 0,52, 95% CI 0,34-0,78, 5 Studien) und die Dauer von Fieber (SMD 0,39 Tage;

95% CI 0,35-0,43, 5 Studien). 5 Studien mit 2242 Teilnehmern wurden in die Safety Analyse aufgenommen 5 Fälle von Bakteriämie/Fungämie/positiven Blutkulturen wurden beschrieben (Hassan, 2018).

### **Mukositis/Stomatitis**

Es liegt eine randomisierte Arbeit zu Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom unter Radiochemotherapie vor, die eine deutliche Reduktion der Grad 3 und 4 - Mukositis im Probiotika-Arm nachwies (Jiang, 2018).

Neuere Daten konnten diesen Effekt nicht reproduzieren (De Sanctis, 2019).

### **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).

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).

Ähnliche Ergebnisse wurden für Patienten mit Rektumkarzinomen berichtet (Sommecal, 2015).

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).

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

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).

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

In einer RCT erhielten 52 Patienten mit kolorektalem Karzinom eine Mischung aus 6 Probiotika in Bakterienstämmen in einer Dosis von 30 Milliarden CFU (Lactobacillus acidophilus BCMC(R) 12,130, Lactobacillus lactis BCMC(R) 12,451, Lactobacillus casei subsp BCMC(R) 12,313, Bifidobacterium longum BCMC(R) 02120, Bifidobacterium bifidum BCMC(R) 02290 and Bifidobacterium infantis BCMC(R) 02129). Es traten bei keiner der beiden Gruppen postoperative Infektionen auf. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der pro-inflammatorischen Zytokine TNF-alpha, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C und IL-22) ( $p < 0,05$ ). Bei IFN-gamma zeigte sich kein Unterschied (Zaharuddin, 2019).

## Interaktionen

Nicht bekannt

## Unerwünschte Wirkungen

Bei Patienten mit intensiver oder Hochdosis-chemotherapie wird ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch Probiotika diskutiert. In systematischen Reviews wurden weltweit insgesamt 5 Einzelfälle von Bakteriämie oder Fungämie berichtet (Hassan, 2018; Redman, 2014).

Weitere derartige Einzelfälle wurden auch in den vergangenen Jahren beschrieben (Hassan, 2018; Koyama, 2019).

Ein Patient mit Morbus Hodgkin und Aids entwickelte nach Einnahme eines Probiotikums eine Bakteriämie und septische pulmonale Embolien mit Lactobacillus acidophilus (Ledoux, 2006). Auch wird Probiotika eine Erhöhung des Risikos einer Darmischämie bei akuter Pankreatitis zugeschrieben (Besselink, 2008).

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

### Kontraindikationen

Nicht bekannt.

### Fazit

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

### Literatur

1. Aso Y, Akazan H. Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer. BLP Study Group. Urol Int. 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. Eur Urol. 1995;27(2):104-109.
3. Naito S, Koga H, Yamaguchi A, Fujimoto N, Hasui Y, Kuramoto H, Iguchi A, Kinukawa N. Prevention of recurrence with epirubicin and *Lactobacillus casei* after transurethral resection of bladder cancer. J Urol. Feb 2008;179(2):485-490.
4. Verhoeven V, Renard N, Makar A, Royen PV, Bogers J-P, Lardon F, Peeters M, Baay M. 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, Jiang L, Hanif S, Wang ZX, Pei CX. 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. *Eur J Clin Nutr.* Nov 2016;70(11):1246-1253.
6. Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer.* Aug 2018;26(8):2503-2509.
  7. Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, Su Y, Xie H, Zeng L, Kuang J, Ao F, Gong X, Li J, Chen T. 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.
  8. De Sanctis V, Belgioia L, Cante D, La Porta MR, Caspiani O, Guarnaccia R, Argenone A, Muto P, Musio D, De Felice F. *Lactobacillus brevis* CD2 for prevention of oral mucositis in patients with head and neck tumors: a multicentric randomized study. *Anticancer Research.* 2019;39(4):1935-1942.
  9. Wada M, Nagata S, Saito M, Shimizu T, Yamashiro Y, Matsuki T, Asahara T, Nomoto K. Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Support Care Cancer.* Jun 2010;18(6):751-759.
  10. 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. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* Sep 2013;37(4):406-415.
  11. Sommacal HM, Bersch VP, Vitola SP, Osvaldt AB. Perioperative synbiotics decrease postoperative complications in periampullary neoplasms: a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr Cancer.* 2015;67(3):457-462.
  12. 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 (Baltimore).* Apr 2016;95(15):e3342.
  13. Krebs B. Prebiotic and Synbiotic Treatment before Colorectal Surgery--Randomised Double Blind Trial. *Coll Antropol.* Apr 2016;40(1):35-40.
  14. Yang Y, Xia Y, Chen H, Hong L, Feng J, Yang J, Yang Z, Shi C, Wu W, Gao R, Wei Q, Qin H, Ma Y. 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.
15. Ouyang X, Li Q, Shi M, Niu D, Song W, Nian Q, Li X, Ding Z, Ai X, Wang J. Probiotics for preventing postoperative infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. Dec 11 2018.
  16. Zaharuddin L, Mokhtar NM, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. Jul 24 2019;19(1):131.
  17. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. Oct 2014;25(10):1919-1929.
  18. Koyama S, Fujita H, Shimosato T, Kamijo A, Ishiyama Y, Yamamoto E, Ishii Y, Hattori Y, Hagihara M, Yamazaki E, Tomita N, Nakajima H. Septicemia from *Lactobacillus rhamnosus* GG, from a Probiotic Enriched Yogurt, in a Patient with Autologous Stem Cell Transplantation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. Mar 2019;11(1):295-298.
  19. Ledoux D, Labombardi VJ, Karter D. *Lactobacillus acidophilus* bacteraemia after use of a probiotic in a patient with AIDS and Hodgkin's disease. *Int J STD AIDS*. Apr 2006;17(4):280-282.
  20. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Feb 23 2008;371(9613):651-659.
  21. 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.