

Faktenblatt: Probiotika

August 2022

Methode/ 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, Eccherichia, Enterococcus, Bacillus und Streptococcus.

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).

In einer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie wurde Patienten nach einer endoskopischen Resektion wegen Magenkrebs eingeschlossen. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2,55 Jahren entwickelten 10,4 % (140/1347) ein metachrones Magenkarzinom. Die Verwendung von probiotischen Medikamenten war mit einer geringeren Inzidenz von metachronem Magenkrebs assoziiert (aHR 0,29, 95% KI 0,091–0,91, $p = 0,034$) (Arai, 2021).

Wirksamkeit als supportive Therapie

In einem systematischen Review aus 20 Studien zu Probiotika bei Tumorerkrankungen zeigten 17 Studien (85%) überwiegend positive Ergebnisse bei der Verwendung von Probiotika zur Verringerung der Inzidenz behandlungsbedingter Nebenwirkungen bei onkologischen Patienten (Reduktion von Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Meteorismus, Chemotherapie-induzierte Laktoseintoleranz; Reduktion der Schwere oraler Mukositis), während drei Studien (15%) keine Auswirkungen in ihren Ergebnissen berichteten (Rodriguez-Arrastia, 2021).

In einem systematischen Review aus 12 Studien (974 Teilnehmer; 10 RCTs, 2 einarmige prä-post-Studien) wurden 10 Studien mit Patienten unter aktiver Krebsbehandlung und 2 Studien nach der Krebstherapie eingeschlossen. 3 Studien verwendeten Präbiotika, 7 Studien verwendeten Probiotika und 2 Studien verwendeten eine Kombinationstherapie. Die am häufigsten verwendeten

probiotischen Stämme stammten aus der Gattung *Lactobacillus*. Es gab nur minimale Hinweise darauf, dass Präbiotika die gastrointestinalen Beschwerden verbessern. Probiotika wurden mit signifikanten Verbesserungen bei Bauchschmerzen (n = 2), meteorismus (n = 2) und Durchfall (n = 5) und mit Verbesserungen bei Angstzuständen (n = 1), Depressionen (n = 1), Müdigkeit (n = 1) und QOL (n = 2) assoziiert (Deleemans, 2021).

Diarrhö

In einem 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

Eine Studie mit 85 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom unter Radiochemotherapie randomisierte zu Probiotika (*Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*) oder Placebo. Die Inzidenz oraler Mukositis war signifikant reduziert (Grad 0, 1, 2, 3 und 4 Placebo vs. Probiotika 0%, 14,7%, 38,2%, 32,4% und 14,7% und 13,9%, 36,1%, 25%, 22,2% bzw. 2,8%) (Jiang, 2020).

Dagegen zeigte eine ähnliche Studie bei Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich unter Radiochemotherapie keinen Vorteil von Lutschtabletten mit *Lactobacillus brevis* CD2 gegenüber Kochsalzspülungen (De Sanctis, 2019).

In einer weiteren randomisierten Pilotstudie erhielten 13 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach Radiotherapie über 4 Wochen oral probiotische Lutschtabletten mit *Streptococcus salivarius* M18 oder ein Placebo zeigten beide Gruppen eine Verbesserung im Parodontalscreening und Plaque-Index-Score. Die probiotischen

Lutschtabletten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Zusammensetzung oder Diversität der Mundflora (Vesty, 2020).

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 (Sommacal, 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 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) ($p < 0,05$) (Zaharuddin, 2019).

In einem systematischen Review aus 15 RCTs mit Patienten mit kolorektalem Karzinom gab es einen Trend zu geringeren Raten postoperativer infektiöser und nicht-infektiöser Komplikationen bei Probiotika im Vergleich zu Placebo. Probiotika reduzierten die bakterielle Translokation, hielten die Durchlässigkeit der Darmschleimhaut aufrecht und sorgten für ein besseres Gleichgewicht zwischen nützlichen und pathogenen Mikroorganismen. Die Heterogenität unter den RCTs war hoch. Zu den Faktoren, die die Wirkung von Probiotika beeinflussen, gehören die verwendeten Spezies, Spezies in Kombination vs. einzelne Spezies, die Dauer der Verabreichung und der Ort der Darmresektion (Pitsillides, 2021).

In einem systematischen Review aus 36 RCTs (3305 Teilnehmern) und 6 nicht-randomisierte/Beobachtungsstudien gab es Hinweise auf eine vorteilhafte Wirkung bei der Vorbeugung von Infektionen in 70% der RCTs (21/30). Fünf RCTs (17%) zeigten einen Vorteil für die Kontrollgruppen, darunter eine Studie mit einer RR 1,57 (95 % KI: 0,79; 3,12). Methodische Qualitätsbeurteilungen ergaben ein insgesamt erhebliches Verzerrungsrisiko, wobei nur fünf RCTs als geringes Verzerrungsrisiko eingestuft wurden (Cogo, 2021).

Anderes

34 Patientinnen nach Brustkrebs erhielten randomisiert eine Mittelmeerdiät für 4 Monate plus 1 Beutel Probiotika (Bifidobacterium longum BB536, Lactobacillus rhamnosus HN001) pro Tag für die ersten 2 Monate oder die gleiche Ernährung allein für 4 Monate. Nach 2 Monaten Probiotika stieg die Anzahl der Bakterienarten ($p=0,01$) und die mit dem Chao1-Index bewertete Bakteriendiversität ($p=0,004$) signifikant an. Zu T4 zeigten beide Gruppen signifikante Reduktionen von Körpergewicht, Body-Mass-Index, Nüchtern glukose und Insulinresistenz. In der Interventionsgruppe nahmen Taillenumfang ($p=0,012$), Taille-Hüft-Verhältnis ($p=0,045$) und Nüchterninsulin ($p=0,017$) ebenfalls signifikant ab (Pellegrini, 2020).

In einer randomisierten Doppelblindstudie mit 60 Patienten, bei denen eine Resektion des Sigmas vorgenommen werden sollte, zeigten sich nach 4-wöchiger

Einnahme von Probiotika (beginnend eine Woche präoperativ) eine verbesserte postoperative Flatuskontrolle und modifizierte postoperative Veränderungen der Mikrobiota und Entzündungsmarker (Park, 2020).

In einer prospektiven randomisierten doppelblind kontrollierten Studie wurde untersucht, ob durch präoperative Stimulation der efferenten Schleife mit Probiotika das Risiko eines postoperativen Ileus nach einer kolorektalen Operation vermindert werden kann. Die Inzidenz eines postoperativen Ileus war in beiden Gruppen ähnlich (Rodriguez-Padilla, 2021).

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.

Ob Lutschtabletten mit Probiotika eine orale Mukositis unter Strahlentherapien verbessern können, ist aufgrund der heterogenen Daten derzeit nicht bewertbar.

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. doi:10.1159/000282409
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 et al. Prevention of recurrence with epirubicin and *Lactobacillus casei* after transurethral resection of bladder cancer. *J Urol.* 2008; 179(2): 485-490. doi:10.1016/j.juro.2007.09.031
4. Verhoeven V, Renard N, Makar A, Royen PV, Bogers J-P, Lardon F 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. doi:10.1097/CEJ.0b013e328355ed23
5. Arai J, Niikura R, Hayakawa Y, Kawahara T, Honda T, Hasatani K et al. Use of Antibiotics and Probiotics Reduces the Risk of Metachronous Gastric Cancer after Endoscopic Resection. *Biology.* 2021; 10(6). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/biology10060455>
6. Rodriguez-Arrastia M, Martinez-Ortigosa A, Rueda-Ruzafa L, Folch Ayora A, Ropero-Padilla C. Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-Related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.

- International journal of environmental research and public health. 2021; 18(8). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18084265>
7. Deleemans JM, Gajtani Z, Baydoun M, Reimer RA, Piedalue K-A, Carlson LE. The Use of Prebiotic and Probiotic Interventions for Treating Gastrointestinal and Psychosocial Health Symptoms in Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review. *Integrative cancer therapies*. 2021; 20: 15347354211061733. doi:<https://dx.doi.org/10.1177/15347354211061733>
 8. 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*. 2018; 26(8): 2503-2509. doi:10.1007/s00520-018-4216-z
 9. Jiang C. A phase II randomized clinical trial and mechanistic studies using improved probiotics to prevent oral mucositis induced by concurrent radiotherapy and chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(15). doi:<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15-suppl.e18568>
 10. De Sanctis V, Belgioia L, Cante D, La Porta MR, Caspiani O, Guarnaccia R et al. *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.
 11. Vesty A, Gear K, Boutell S, Taylor MW, Douglas RG, Biswas K. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of oral probiotic *Streptococcus salivarius* M18 on head and neck cancer patients post-radiotherapy: a pilot study. *Scientific reports*. 2020; 10(1): 13201. doi:<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-70024-y>
 12. Wada M, Nagata S, Saito M, Shimizu T, Yamashiro Y, Matsuki T et al. Effects of the enteral administration of *Bifidobacterium breve* on patients undergoing chemotherapy for pediatric malignancies. *Support Care Cancer*. 2010; 18(6): 751-759. doi:10.1007/s00520-009-0711-6
 13. 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*. 2013; 37(4): 406-415. doi:10.1016/j.clinre.2012.10.007

14. 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. doi:10.1080/01635581.2015.1004734
15. 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)*. 2016; 95(15): e3342. doi:10.1097/md.0000000000003342
16. Ouyang X, Li Q, Shi M, Niu D, Song W, Nian Q et al. Probiotics for preventing postoperative infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2018. doi:10.1007/s00384-018-3214-4
17. 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*. 2019; 19(1): 131. doi:10.1186/s12876-019-1047-4
18. Pitsillides L, Pellino G, Tekkis P, Kontovounisios C. The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes. *Nutrients*. 2021; 13(5). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/nu13051451>
19. Cogo E, Elsayed M, Liang V, Cooley K, Guerin C, Psihogios A et al. Probiotics Evaluation in Oncological Surgery: A Systematic Review of 36 Randomized Controlled Trials Assessing 21 Diverse Formulations. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2021; 28(6): 5192-5214. doi:<https://dx.doi.org/10.3390/curroncol28060435>
20. Pellegrini M, Ippolito M, Monge T, Violi R, Cappello P, Ferrocino I et al. Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast cancer survivors: a randomized open-label pilot intervention trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 2020; 74: 110749. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.110749>
21. Park IJ, Lee J-H, Kye B-H, Oh H-K, Cho YB, Kim Y-T et al. Effects of PrObiotics on the Symptoms and Surgical outComes after Anterior REsection of Colon Cancer (POSTCARE): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of clinical medicine*. 2020; 9(7). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/jcm9072181>

22. Rodriguez-Padilla A, Morales-Martin G, Perez-Quintero R, Gomez-Salgado J, Balongo-Garcia R, Ruiz-Frutos C. Postoperative Ileus after Stimulation with Probiotics before Ileostomy Closure. *Nutrients*. 2021; 13(2). doi:<https://dx.doi.org/10.3390/nu13020626>
23. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014; 25(10): 1919-1929. doi:10.1093/annonc/mdu106
24. Koyama S, Fujita H, Shimosato T, Kamijo A, Ishiyama Y, Yamamoto E et al. Septicemia from *Lactobacillus rhamnosus* GG, from a Probiotic Enriched Yogurt, in a Patient with Autologous Stem Cell Transplantation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11(1): 295-298. doi:10.1007/s12602-018-9399-6
25. 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*. 2006; 17(4): 280-282. doi:10.1258/095646206776253507
26. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9613): 651-659. doi:10.1016/s0140-6736(08)60207-x
27. 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. doi:10.1038/bmt.2015.275

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.