

## Faktenblatt: Probiotika

August 2024

### 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).

In einer offenen Studie erhielten 30 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit klarzelliger und/oder sarkomatoider Histologie und mittlerer oder schlechter Prognose im Verhältnis 2:1 randomisiert Nivolumab und Ipilimumab mit oder ohne täglichem oralem Probiotikum (CBM588). Der primäre Endpunkt, die relative Häufigkeit von Bifidobacterium spp. bei Studienbeginn und nach 12 Wochen, zeigte keine signifikanten Unterschiede. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die Nivolumab-Ipilimumab mit CBM588 erhielten, signifikant länger als ohne CBM588 (12,7 Monate gegenüber 2,5 Monaten, HR 0,15, 95 % CI 0,05-0,47,  $p=0,001$ ). Die Ansprechrate bei Patienten, die CBM588 erhielten, war nicht signifikant, höher (58% gegenüber 20%,  $p=0,06$ ). Hinsichtlich der Toxizität wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt (Dizman, 2022).

In einer retrospektiven Analyse wurden 927 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), die eine Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs)-

Monotherapie oder eine Kombination aus ICI und Chemotherapie erhielten, untersucht. Bei den 19% der Patienten, die eine ICI-Monotherapie erhielten und Probiotika bekamen, war das Überleben signifikant besser (PFS 8,8 vs. 8,6 Monate, HR 0,89,  $p=0,43$ ; OS nicht erreicht vs. 22,6 Monate, HR 0,61,  $p=0,03$ ) Bei den Patienten mit ICI + Chemotherapie erhielten 17% Probiotika. Hier zeigte sich kein Einfluss auf das Überleben (Morita, 2024).

### **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).

In einem Systematischen Review mit wurden 8 Studien (n=697 Teilnehmer) eingeschlossen. Endpunkt war die durch Chemotherapie (+/- Strahlentherapie) induzierte gastrointestinale Toxizität insbesondere Durchfall. 3 Studien (n=114 Teilnehmer), mit einem geringen RoB zeigten, dass das Risiko, eine Diarrhöe des Grades 3/4 zu entwickeln, mit oraler Verabreichung von Probiotika um 78% reduziert wurde (RR=0,22; 95% CI 0,05-1,08; p=0,06). Probiotika zeigten präventive Wirkungen bei Patienten (n=121 Teilnehmer), die nur mit Chemotherapie behandelt wurden (RR=0,34; 95% CI 0,12-0,94; p=0,04,) und bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (n=208 Teilnehmer; RR=0,56; 95% CI 0,34-0,92; p=0,02;). Die Verringerung des Auftretens von Durchfall insgesamt war nicht signifikant (Danis, 2022).

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie erhielten 97 Frauen mit einer Strahlentherapie wegen gynäkologischer Karzinome ein Probiotikum aus probiotischen Bakterien der Spezies *Lactiplantibacillus plantarum* bei entweder niedrig dosierte Probiotika (1x10<sup>10</sup> koloniebildende Einheiten/Kapsel zweimal täglich), hoch dosierte Probiotika (5x10<sup>10</sup> koloniebildende Einheiten/Kapsel zweimal täglich) oder ein Placebo. Die Intervention begann 1 Woche vor Beginn der Strahlentherapie und dauerte bis 2 Wochen nach deren Abschluss. 75 Teilnehmerinnen konnten ausgewertet werden. Die mittlere Anzahl durchfälliger Stühle war in den Probiotikagruppen nicht signifikant verringert, aber es gab eine signifikante Verringerung der mittleren Anzahl von Tagen mit >1 durchfälligem Stuhl mit 15,04 +/- 8,92 Tagen in der Placebogruppe und 8,65 +/- 5,93 Tagen in der hochdosierten Probiotikagruppe (p=.014). Der Nutzen war in den 2 Wochen nach Ende der Strahlentherapie noch ausgeprägter (p=.005). Darüber hinaus führte die Einnahme der Probiotika zu einem geringeren Schweregrad der Symptome Bauchschmerzen (p=.041) und Stuhldrang (p=.08) sowie zu einem geringeren

Prozentsatz an Tagen mit diesen Symptomen ( $p=.023$  bzw.  $p=.042$ ). Hinsichtlich der gemeldeten unerwünschten Ereignisse gab es keine Unterschiede (Ahren, 2023).

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie erhielten 66 Patienten mit kolorektalem Karzinom, Joghurt mit Probiotika, Joghurt allein oder nichts, um die Wirkung auf Chemotherapie verursachte Diarrhöe zu untersuchen. Die Anzahl der Stuhlgänge in der Joghurtgruppe mit Probiotika und Joghurt war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $p<0,05$ ). Der Schweregrad der Diarrhöe nahm in der Joghurtgruppe mit Probiotika schneller ab ( $p<0,05$ ). Die Konsistenz des Stuhls war in der Joghurtgruppe mit Probiotika signifikant besser als in der Kontrollgruppe ( $p<0,05$ ) (Mohebian, 2023).

Ein Umbrella Review aus 13 Systematischen Reviews und Metaanalysen auf der Grundlage von achtzehn RCT zeigten sich statistisch signifikante positive Auswirkungen von Probiotika auf Durchfall (jeder Grad) OR 0,35 (95 % CI 0,22-0,54), Durchfall  $\geq 2$  Grad 0,43 (0,25-0,74), Durchfall  $\geq 3$  Grad 0,30 (0,15-0,59), Medikamenteneinnahme 0,49 (0,27-0,88), weicher Stuhl 1,10 (0,44-2,76) und wässriger Stuhl 0,52 (0,29-1,29) (Amiri Khosroshahi, 2023).

Ein Systematisches Review aus 3 RCTs zur Wirkung von Probiotika und Synbiotika bei Darmkrebs-Patienten, die sich einer Chemotherapie unterzogen berichten 2 Studien, dass Patienten, die Probiotika erhielten, weniger Bauchbeschwerden hatten und weniger Krankenhausbehandlungen im Zusammenhang mit Darmtoxizität benötigten. Obwohl die Probiotika-Supplementierung die strahlenbedingte Diarrhöe verringerte, hatte sie keine signifikante Wirkung, wenn Antidiarrhoika eingesetzt wurden (Mahdavi, 2023).

### **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).

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).

In einer doppelblind randomisierten klinischen Studie mit 64 Patienten mit Mundkrebs, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, wurde in der Interventionsgruppe eine symbiotische Mundspülung verordnet und in der Kontrollgruppe eine Mundspülung mit normaler Kochsalzlösung. In der Interventionsgruppe zeigte sich eine signifikante Verringerung des Schweregrads der oralen Mukositis ( $p < 0,05$ ). Die Inzidenz der schweren oralen Mukositis (Grad 3) während des Behandlungszeitraums betrug 11,6% in der Fallgruppe und 36,5% in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ) (Manifar, 2023).

In einem Systematischen Review mit Metaanalyse zur Wirksamkeit von Probiotika bei der Behandlung der durch Chemotherapie verursachten Mukositis bei malignen Erkrankungen im Kopf- und Halsbereich wurden 3 Studien eingeschlossen. 2 Studien berichteten positive Ergebnisse, eine zeigte keinen Vorteil für Probiotika. In der Metaanalyse kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die Probiotika eine wirksame Methode sind, um die Schwere der Mukositis-Symptome zu vermindern (Minervini, 2023).

### **Postoperative Infektionen und andere Komplikationen**

In einem systematischen Review aus 15 RCTs mit Patienten mit kolorektalem Karzinom gab es einen Trend zu weniger postoperativen infektiösen und nicht-infektiösen 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, Kombination von Spezies 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% CI 0,79-3,12). Methodische Qualitätsbeurteilungen ergaben ein insgesamt erhebliches Verzerrungsrisiko, wobei nur fünf RCTs als geringes Verzerrungsrisiko eingestuft wurden (Cogo, 2021).

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden 21 RCTs mit perioperativer Gabe von Probiotika/Symbiotika im Vergleich zu Placebo oder Standardbehandlung bei kolorektalen Operationen verglichen. 15 RCTs untersuchten Probiotika und 6 Symbiotika. Unter Probiotika oder Symbiotika traten signifikant weniger infektiöse Komplikationen (RR 0,59; 95% CI 0,47-0,75,  $I^2=15\%$ ) und weniger Infektionen an der Operationsstelle (RR 0,70; 95% CI 0,52-0,95,  $I^2=0\%$ ) auf. Es traten auch signifikant weniger Lungeninfektionen (RR 0,35; 95% CI 0,20-0,63) und Harnwegsinfektionen (RR 0,41; 95% CI 0,19-0,87) auf. Im Gegensatz fand sich bzgl. Anastomosenlecks (RR 0,83; 95% CI 0,47-1,48) und Wundinfektionen (RR 0,74; 95% CI 0,53-1,03) kein Unterschied. Sensitivitätsanalysen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Probiotika und Symbiotika bei der Verringerung postoperativer Infektionen (RR 0,55; 95% CI 0,42-0,73 versus RR 0,69; 95% CI 0,42-1,13,  $p=0,46$ ) (Veziat, 2022).

In einer Metaanalyse wurden die Auswirkungen von Probiotika/Symbiotika auf das Auftreten infektiöser Komplikationen bei Patienten, die wegen Darmkrebs operiert wurden, untersucht. 14 RCTs mit 1566 Patienten (502 mit Probiotika, 273 mit Symbiotika und 791 mit Placebo) wurden analysiert. Insgesamt verringerte die Verabreichung von Probiotika oder Symbiotika das Risiko, postoperative infektiöse Komplikationen zu entwickeln, signifikant um 37% (relatives Risiko (RR)=0,63, 95% Konfidenzintervall (CI) 0,54-0,74,  $p<0,001$ ). Bei der Betrachtung der verschiedenen Arten von postoperativen infektiösen Komplikationen (Septikämie, Inzisionsinfektion, Infektion der zentralen Leitung, Lungenentzündung, Harnwegsinfektion und Auftreten

von Durchfall) war die Verabreichung von Probiotika oder Symbiotika bei allen Komplikationen von Vorteil. Für das Hauptergebnis infektiöser Komplikationen wurden jedoch Hinweise auf eine mögliche Publication Bias gefunden, obwohl die Schätzungen nach der Trim-and-Fill-Analyse immer noch eine Verringerung zeigten (RR=0,72, 95% CI 0,62-0,84,  $p < 0,001$ ) (Chen, 2022).

In einem Systematischen Review wurden 23 RCTs zu Probiotika bei Patienten mit kolorektalem Karzinom eingeschlossen. Die Gabe von Probiotika verbesserte deren Lebensqualität, erhöhte die Diversität der Darmmikrobiota, verringerte postoperative Infektionskomplikationen und hemmte die Produktion proinflammatorischer Zytokine. Die Verwendung verringerte auch die Nebenwirkungen der Chemotherapie, verbesserte die Ergebnisse der Operation, verkürzte die Krankenhausaufenthalte und verringerte das Sterberisiko. Bifidobakterien und Lactobacillus waren die in allen Studien am häufigsten verwendeten Probiotika (Dikeocha, 2022)

In einem systematischen Review wurde der Einfluss von Probiotika oder Symbiotika auf prä-, peri- und postoperative Komplikationen bei der chirurgischen Resektion von Darmkrebs zusammengefasst. Aus 16 Studien wurde eine qualitative Synthese und aus 13 eine Metaanalyse erstellt. Insgesamt verringerte die Probiotikagabe das Auftreten von Ileus (Odds Ratio (OR)=.13, 95% CI .02-.78), Durchfall (OR=.32, 95% CI .15-.69), Bauchwassersucht (OR=.35, 95% CI .13-.92), Sepsis (OR=.41, 95% CI .22-.80), Lungenentzündung (OR=.39, 95% CI .19-.83) und Infektion der Operationsstelle (OR=.53, 95% CI .36-.78). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zeigten, dass eine niedrigere Dosis (<10<sup>9</sup> koloniebildende Einheiten), eine längere Verabreichungsdauer (>14 Tage) und eine Verabreichung ≤5 Tage vor und >10 Tage nach der Operation die Häufigkeit von Infektionen an der Operationsstelle wirksamer reduzierten (Araujo, 2022).

## **Anderes**

In einem Systematischen Review mit Metaanalyse wurden 21 RCTs mit 1776 Patienten mit Magen-Darm-Krebs eingeschlossen. Untersucht wurde die Wirkung von Probiotika oder Symbiotika auf die frühe postoperative Erholung der Magen-Darm-Funktion. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die Supplementierung mit

Probiotika und Symbiotika zu einer Verkürzung des ersten Flatus (MD, -0,53 Tage), der ersten Defäkation (MD, -0,78 Tage), der ersten festen Nahrung (MD, -0,25 Tage), der ersten flüssigen Nahrung (MD, -0,29 Tage) und des postoperativen Krankenhausaufenthalts (MD, -1,43 Tage). Darüber hinaus verringerte die Supplementierung mit Probiotika und Symbiotika das Auftreten von abdominaler Distension (RR, 0,62) und das Auftreten von postoperativem Ileus (RR, 0,47) (Tang, 2022).

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 67 Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie erhielt die Interventionsgruppe Symbiotika oder ein Placebo. Veränderungen des Stuhlganges ( $p=0,005$ ) und Fatigue ( $p<0/001$ ) waren in der Synmbiotikagruppe signifikant geringer. Auf Übelkeit/Erbrechen und Anorexie wurden nicht beeinflusst (Khazaei, 2023).

Ein einer doppelblind randomisierten Studie erhielten 12 Patienten mit malignem Lymphom, die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (Auto-HSCT) bekamen, Symbiotika mit Bifidobacterium longum ab von Beginn der Konditionierungstherapie bis zu 28 Tage nach der Auto-HSCT zweimal täglich. Die Dauer der totalen parenteralen Ernährung, die Dauer der Diarrhöe  $\geq 3$  und die Dauer des Krankenhausaufenthalts unterschieden sich in der kleinen Teilnehmergruppe von der Kontrolle. Symbiotische Infektionen, einschließlich Bakteriämie, wurden nicht beobachtet (Mizutani, 2023).

## 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 Einzelfälle von Bakteriämie oder Fungämie berichtet (Hassan, 2018; Koyama, 2019; Redman, 2014).

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

Probiotika können therapieinduzierte Diarrhö vermindern, wenn sie prophylaktisch gegeben werden. Ob sie in Form von Lutschtabletten auch die orale Mukositis bei Patienten mit Kopf- Hals-Tumoren vermindern können, kann anhand der publizierten Daten nicht eindeutig beurteilt werden.

Unerwünschte Wirkungen scheinen insgesamt sehr selten sind aber insbesondere bei höher als empfohlenen Dosen beschrieben.

Patienten mit starker Immunsuppression unter Hochdosischemotherapie sollten vorsichtshalber keine Probiotika einnehmen.

Ob die Kombination aus vergorenen Milchprodukten und ballaststoffreicher Ernährung genauso wirksam ist, wurde bisher nicht untersucht.

### Literatur

1. Ahren IL, Bjurberg M, Steineck G, Bergmark K, Jeppsson B. Decreasing the Adverse Effects in Pelvic Radiation Therapy: A Randomized Controlled Trial Evaluating the Use of Probiotics. *Advances in radiation oncology*. 2023; 8(1): 101089.
2. Amiri Khosroshahi R, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic supplementation on chemotherapy- and radiotherapy-related diarrhoea in patients with cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The British journal of nutrition*. 2023; 130(10): 1754-1765.

3. 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).
4. Araujo MM, Montalvao-Sousa TM, Teixeira PDC, Figueiredo ACMG, Botelho PB. The effect of probiotics on postsurgical complications in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2022.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Chen Y, Qi A, Teng D, Li S, Yan Y, Hu S et al. Probiotics and synbiotics for preventing postoperative infectious complications in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Techniques in coloproctology*. 2022; 26(6): 425-436.
9. 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.
10. Danis R, Mego M, Antonova M, Stepanova R, Svobodnik A, Hejnova R et al. Orally Administered Probiotics in the Prevention of Chemotherapy (+/- Radiotherapy)-Induced Gastrointestinal Toxicity: A Systematic Review With Meta-Analysis of Randomized Trials. *Integrative cancer therapies*. 2022; 21: 15347354221144309.
11. 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.
12. Dikeocha IJ, Al-Kabsi AM, Eid EEM, Hussin S, Alshawsh MA. Probiotics supplementation in patients with colorectal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*. 2022; 80(1): 22-49.
  13. Dizman N, Meza L, Bergerot P, Alcantara M, Dorff T, Lyou Y et al. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: a randomized phase 1 trial. *Nature Medicine*. 2022; 28(4): 704-712.
  14. 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.
  15. 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).
  16. Khazaei Y, Basi A, Fernandez ML, Foudazi H, Bagherzadeh R, Shidfar F. The effects of synbiotics supplementation on reducing chemotherapy-induced side effects in women with breast cancer: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC complementary medicine and therapies*. 2023; 23(1): 339.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Mahdavi R, Faramarzi E, Nikniaz Z, FarshiRadvar F. Role of Probiotics and Synbiotics in Preventing Chemoradiotherapy-Associated Toxicity in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review. *Iranian journal of medical sciences*. 2023; 48(2): 110-117.
  20. Manifar S, Koopaie M, Jahromi ZM, Kolahdooz S. Effect of synbiotic mouthwash on oral mucositis induced by radiotherapy in oral cancer patients:

- a double-blind randomized clinical trial. *Supportive Care in Cancer*. 2023; 31(1): 31.
21. Minervini G, Franco R, Marrapodi MM, Fiorillo L, Badnjevic A, Cervino G et al. Probiotics in the Treatment of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: Systematic Review with Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2023; 16(5).
  22. Mizutani Y, Kawamoto S, Takahashi M, Doi H, Wakida K, Tabuchi S et al. Efficacy and Safety of Synbiotics in Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Pilot Study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2023; 62(20): 2949-2958.
  23. Mohebian F, Mohammadzadeh Zarankesh S, Jenabian A, Ranjbar H. The Effectiveness of Yogurt+ Probiotic on Chemotherapy-Related Diarrhea in Patients with Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Middle East Journal of Cancer*. 2023; 14(1): 127-135.
  24. Morita A, Ichihara E, Inoue K, Fujiwara K, Yokoyama T, Harada D et al. Impacts of probiotics on the efficacies of immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *International Journal of Cancer*. 2024.
  25. 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.
  26. Pitsillides L, Pellino G, Tekkis P, Kontovounisios C. The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes. *Nutrients*. 2021; 13(5).
  27. 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.
  28. 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).
  29. Tang G, Huang W, Tao J, Wei Z. Prophylactic effects of probiotics or synbiotics on postoperative ileus after gastrointestinal cancer surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022; 17(3): e0264759.

30. 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.
31. 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.
32. Veziat J, Bonnet M, Ocean BV, Dziri C, Pereira B, Slim K. Probiotics/Synbiotics to Reduce Infectious Complications after Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2022; 14(15): 3066-3066.

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.