

AMB 2007, 41, 87b

Schützen *Lactobacillus*-haltige Probiotika vor einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö?

Der Wert von Probiotika in der Gastroenterologie wird nach wie vor kontrovers eingeschätzt. Die Antibiotika-assoziierte Diarrhö ist ein zunehmendes medizinisches und ökonomisches Problem. Sie tritt bei 5-25% der Patienten, die im Krankenhaus wegen einer Infektion antibiotisch therapiert werden müssen, auf (1). *Clostridium difficile* wird in 15-25% als Ursache für eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö gefunden (2). Insbesondere bei älteren und schwerkranken Patienten ist das Risiko, eine *C. difficile*-assoziierte Diarrhö zu bekommen, sehr hoch. Gerade in dieser Patientengruppe sind Morbidität und Letalität durch *C. difficile* in den letzten Jahren deutlich gestiegen (3). Daher ist eine kürzlich publizierte, prospektive Studie zur Wirksamkeit eines probiotischen Präparats (Jogurt mit Kulturen von *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* und *Streptococcus thermophilus*) in dieser Patientengruppe zu begrüßen (4).

Von November 2002 bis Januar 2005 wurden in drei Londoner Krankenhäusern 1625 Patienten für die Teilnahme an der Studie geprüft und am Ende 135 in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren: Alter > 50 Jahre, Möglichkeit der oralen Ernährung und der Verschreibung von Antibiotika. Zu den Ausschlusskriterien gehörten: Diarrhö bei Aufnahme oder irgendein Hinweis auf eine Diarrhö-Episode in der letzten Woche, rezidivierende Diarrhö, chronische Diarrhö, die Einnahme von „Hochrisiko“-Antibiotika (Clindamycin, Cephalosporin, Aminopenicilline), vorangegangene Antibiotika-assoziierte Diarrhö, Herzklappenfehler, schwere Erkrankung, immunsuppressive Therapie, Laktose-Intoleranz, bauchchirurgischer Eingriff, regelmäßige Einnahme von Probiotika. Es wurden schließlich 69 Patienten in die Probiotikum- und 66 in die Plazebo-Gruppe randomisiert. Die Probiotikum-Gruppe erhielt zweimal 100 ml Actimel® (Danone, Frankreich) innerhalb von 48 Stunden nach Start bis eine Woche nach Beendigung der Antibiotika-Therapie. Die Plazebo-Gruppe erhielt für die gleiche Zeit ein steriles Milchgetränk (Yazoo, Campina, Niederlande). Die Stuhlfrequenz wurde mittels Protokoll verfolgt, der Stuhl wurde vor Beginn der Studie auf eine asymptomatische Besiedelung mit *C. difficile* analysiert. Trat während der Studie eine Diarrhö auf, wurde der Stuhl auf *C.-difficile*-

Toxin untersucht. Die Studienteilnehmer wurden nach Abschluss der Antibiotika-Therapie vier Wochen lang nachverfolgt.

Sieben von 57 (12%) in der Probiotikum-Gruppe entwickelten eine Antibiotika-assoziierte Diarrhö gegenüber 19 von 56 (34%) in der Plazebo-Gruppe ($p = 0,007$). Die absolute Risikoreduktion wurde mit 21,6% (95%-Konfidenzintervall = CI: 6,6-36,6) errechnet. Die Anzahl der Patienten, die behandelt werden mussten, um ein Ereignis zu verhindern, war 5 (3-15). Keiner aus der Probiotikum-Gruppe und 9 von 53 (17%) in der Plazebo-Gruppe entwickelten eine *C.-difficile*-assoziierte Diarrhö ($p = 0,001$). Die absolute Risikoreduktion war hier 17% (CI: 7-27%) und die Zahl der Patienten, die behandelt werden mussten, um ein Ereignis zu verhindern, betrug 6 (CI: 4-14).

Diese Ergebnisse scheinen sehr erfreulich. Die Studie hat jedoch so große Mängel, dass die Schlussfolgerungen nicht verallgemeinert werden können. Die wesentlichen Kritikpunkte wurden in drei Leserbriefen zum Ausdruck gebracht (5-7). Zunächst muss erwähnt werden, dass die hauptverantwortlichen Autoren Zuwendungen vom Actimel-Hersteller bekommen haben. Weiterhin ist zu bemängeln, dass sich das verwendete Plazebo in Verpackung und Geschmack vom Verum unterschied. Was aber die Studie vollkommen unrealistisch macht, zeigt die hohe Zahl ausgeschlossener Patienten ($n = 1263$) bzw. die geringe Zahl eingeschlossener Patienten ($n = 135$). Der Ausschluss von „Hochrisiko“-Antibiotika ist der klinischen Situation nicht angemessen, da gerade Cephalosporine in den letzten Jahren als eine wachsende Gefahr für die Induktion einer *C.-difficile*-assoziierten Diarrhö erkannt wurden. Weiterhin fehlt die wichtige Information, ob und wie häufig Protonenpumpenhemmer eingenommen wurden, da anzunehmen ist, dass ein höherer pH-Wert im Magen das Überleben der bakteriellen Kulturen aus dem Probiotikum-Jogurt begünstigt.

Fazit: Eine randomisierte, prospektive Studie zeigt bei einer kleinen und hoch selektionierten Patientengruppe eine mögliche Wirksamkeit eines Probiotikums (Actimel®) als Prophylaktikum einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö. Eine solche fein ausgewählte Patienten-Gruppe (< 7%) erlaubt jedoch keine allgemeingültigen Rückschlüsse.

Literatur

1. Bergogne-Berezin, E.: *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000, **16**, 521.
2. Barbut, F., und Petit, J.C.: *Clin. Microbiol. Infect.* 2001, **7**, 405.
3. Schneider, T., et al.: *Dtsch. Arztebl.* 2007, **104**, A-1588.
4. Hickson, M., et al.: *BMJ* 2007, **335**, 80.
5. Wilcox, M.H., und Sandoe, J.A.: *BMJ* 2007, **335**, 171.
6. Billyard, T.: *BMJ* 2007, **335**, 171.
7. Konfortov, M.B.: *BMJ* 2007, **335**, 171.