

Reinisch W

Probiotika bei Antibiotika-assoziiierter Diarrhö

Journal für Ernährungsmedizin 2009; 11 (2), 24-26

Homepage:

www.aerzteverlagshaus.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

MIT NACHRICHTEN DER



**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



ÖAIE-Symposium Mai 2009 im Billrothhaus „Probiotika-Forschung – quo vadis?“

PROBIOTIKA BEI ANTIBIOTIKA-ASSOZIIERTER DIARRHOE

Wie neue Untersuchungen zeigen, können gesundheitsfördernde Lebensmittel auch im klinischen Bereich additive Wirkungen haben: Probiotika haben sich als effektiv bei der Reduktion Antibiotika-assoziiertes Diarrhoe erwiesen.

Walter Reinisch*

Die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe (AAD) ist die häufigste Nebenwirkung der Antibiotika-Behandlung, wobei die Prävalenz je nach eingesetztem Antibiotikum bei 5 bis 25 % liegt. Das klinische Spektrum reicht dabei von „lästigem Durchfall“ bis hin zur potentiell lebensbedrohenden Colitis.(1) Die meisten der milden Verlaufsformen der AAD werden durch Veränderungen der Darmflora und damit verbundenen Veränderung des Kohlenhydrat- und Gallensäureabbaues, durch allergisch/toxische Einflüsse des Antibiotikums auf die Mucosa und/oder Veränderungen der Darmmotilität hervorgerufen.(2) Bis zu 20 % der AAD sind durch *Clostridium difficile* (CDAD) bedingt.(3) Die Zunahme der CDAD in Nordamerika und Europa, das gehäufte Auftreten eines besonders virulenten Stammes (B1/NAP1 oder PCR-Ribotyp 027) und Berichte einer damit assoziierten gesteigerten Mortalität geben Anlass zur Sorge.(4,5) An die 3 % der gesunden Erwachsenen und 15 bis 25 % der hospitalisierten Patienten dürften mit *C. difficile* kolonisiert sein. Die die berichtete Inzidenz der CDAD schwankt von einem bis 30 Fällen pro 1000 Spitalsentlassungen. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer CDAD wurden neben der Therapie mit Antibiotika auch die Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI), chronisch entzündliche Darmerkrankungen, chirurgische Manipulationen am Darm, höheres Alter, schwere Grunderkrankung, reduzierter Immunitätsstatus, verlängerte Spitalsaufenthalte sowie eine Hypoalbuminämie identifiziert.(6,7)

Unter der Hypothese, die Antibiotika-bedingten Störungen der Darmflora durch die Gabe von Probiotika zu kompensieren, wurden zahlreiche Studien mit unterschiedlichen Keimen bzw. Keimgemischen zur Vermeidung von ADD und CDAD durchgeführt und bescheinigen

bestimmten *Laktobazillen* und *Sacharomyces boulardii* das größte Potential.(8) In der bislang größten publizierten Metaanalyse(9) zeigten sich *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG und Mischprobiotika in der Prävention der AAD signifikant wirksam. Zur Prävention der CDAD war nur *S. boulardii* effektiv.

Nach dieser Metaanalyse wurden nun Studien publiziert, die Lactobazillen-haltige probiotische Milchprodukte als potentielle neue Option in der Prävention von AAD und CDAD untersuchten (Tabelle 1). Alles in allem geht damit der Einsatz von Probiotika immer mehr in die Richtung einer echten Ernährungsmedizin.

L. CASEI DN 114 001, S. THERMOPHILUS, L. BULGARICUS,

In der ersten randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie(11) mit einem Lebensmittel konnte gezeigt werden, dass sich die Inzidenz einer AAD auf diesem Wege um annähernd zwei Drittel verringern lässt. 135 Spitalpatienten im Alter über 50 Jahren erhielten zweimal täglich entweder 97 ml eines handelsüblichen probiotischen Joghurt-Getränks oder ein Placebo. Das Joghurt-Getränk enthielt *L. casei* DN 114 001 (108 CFU/ml), *S. thermophilus* (1,0x10⁸ CFU/ml) und *L. bulgaricus* (1,0 x 10⁷ CFU/ml). Als Placebo diente ein steriler Milchshake. Die Einnahme erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Antibiotika-Behandlung und wurde für eine Woche nach deren Beendigung fortgeführt. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 4 Wochen.

In der Gruppe, die das probiotische Joghurt-Getränk erhielt, trat eine AAD bei sieben von 57 Patienten (12 %), in der Placebo Gruppe bei 19 von 56 Patienten

(34 %) auf (p = 0.007). Eine CDAD wurde bei keinem Patienten in der Verum-Gruppe und bei neun von 53 Patienten in der Placebo-Gruppe (17 %) gefunden (p = 0.001). Probiotikum-bezogene unerwünschte Wirkungen waren keine zu verzeichnen.

L. CASEI SHIROTA

McFarland et al.(12) fanden in einem Kollektiv von 428 Patienten, die über einen Zeitraum von 11 Monaten ins Spital aufgenommen wurden, dass 7 % bei Spitalsaufnahme positive *C. difficile* Kulturen hatten, weitere 21 % akquirierten *C. difficile* während des Aufenthaltes (63 % blieben asymptomatisch, 37 % wurden symptomatisch). 59 % des Spitalspersonals wurden an ihren Händen für *C. difficile* positiv getestet. Darüber hinaus waren 49 % der Räume, die mit symptomatischen Patienten und 29 % der Räumlichkeiten, die mit asymptomatischen Patienten belegt waren, *C. difficile* kontaminiert.

Vor diesem Hintergrund verfolgte eine österreichische Studie(13) einen innovativen Ansatz. Durchgeführt wurde die Untersuchung in der Abteilung für Innere Medizin im Allgemeinen Krankenhaus Oberpullendorf (Burgenland). Patienten unter Antibiotika-Behandlung erhielten für die Dauer der Einnahme und drei Tage darüber hinaus ein handelsübliches probiotisches Milchgetränk mit 6,5 x 10⁹ *Lactobacillus casei* Shirota/Flasche. Auf diesen Stationen stand das Milchgetränk auch den Patienten ohne Antibiotika-Behandlung und dem Personal zur Verfügung. Auf Stationen, wo die Antibiotika-Patienten das Probiotikum nicht erhielten, stand das Getränk weder anderen Patienten noch Personal zur Verfügung. Hochrisikoantibiotika wie Clindamycin, Cephalosporine und

Quinolone waren erlaubt. Preliminäre Resultate wurden bei der United European Gastroenterology Week (UEGW) im Oktober 2008 vorgestellt und zeigen eine signifikante Reduktion sowohl der AAD als auch der CDAD: 17 von 340 Antibiotika-Patienten der Probiotikum-Gruppe (5 %) und 63 von 338 Antibiotika-Patienten in der Kontrollgruppe (18 %) entwickelten eine AAD ($p < 0.001$). Keiner der Antibiotika-Patienten in der Probiotikum-Gruppe, aber 21 der 338 Patienten der Kontroll-Gruppe entwickelten eine CDAD (6 %) ($p < 0.001$).

* Univ.-Prof. Dr. Walter Reinisch, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien

REFERENZEN

1. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346:334-9.
2. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998;27:702-10.
3. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 2002;162:2177-84.

4. Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recent advances in Clostridium difficile-associated disease. *Postgrad Med J.* 2009;85:152-62.
5. Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:237-44
6. Blondeau JM. What have we learned about antimicrobial use and the risks for Clostridium difficile-associated diarrhea? *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:238-42
7. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1554-80
8. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324:1361.
9. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:812-22
10. Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, L'ecuyer A, Savoie M, Franco M, Lachaine J, Weiss K. Effect of a fermented milk combining Lactobacillus acidophilus C1285 and Lactobacillus casei in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol.* 2007;21:732-6.
11. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomised double blind

placebo controlled trial. *BMJ.* 2007;335:80.

12. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. *N Engl J Med.* 1989;320:204-10
13. Stockenhuber A, Karnhuber C, Leeb G, Adelmann K, Prager E, Mach K, Stockenhuber F. Preventing antibiotic associated diarrhea using a probiotic lactobacillus casei preparation. *Gut* 2008; 57(Suppl II): A20
14. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Wittman 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; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 ;371:651-9

Resümee

- » Wiewohl der genaue Mechanismus nicht geklärt ist, lassen die genannten Studien den Schluss zu, dass der Wechselwirkung von Probiotika und Darmflora eine **Rolle in der Prävention** von AAD und CDAD zukommt.
- » Eine **generalisierte Empfehlung** für den routinemäßigen Einsatz von Probiotika lässt sich jedoch nur **schwierig** ableiten. Zu heterogen sind die Studien bezüglich der untersuchten probiotischen Stämme, deren Dosierung, der Definition einer Diarrhoe, des Nachbeobachtungszeitraumes oder der eingesetzten Antibiotika.
- » Darüber hinaus gilt ein Resultat nur für das **jeweils untersuchte Probiotikum**, da probiotische Wirkungen nicht Spezies- sondern Stamm-spezifisch sind.
- » Zudem bleibt zu klären, ob Probiotika bei **Risikopatienten** auch als sicher angesehen werden dürfen. Diese Frage wird vor allem durch die Resultate einer kürzlich publizierten Studie an Patienten mit schwerer, akuter Pancreatitis aufgeworfen.(14)
- » In Summe sollte der ernährungsmedizinische **Ansatz** einer Prävention von AAD und CDAD mittels Probiotika **begünstigt** werden. Voraussetzung für die praktische Umsetzung ist jedoch, dass es sich um Produkte mit **definiertem Bakterienstamm** und entsprechender klinischer Datenlage handelt. Die **Kosten-effizienz** eines probiotischen Ansatzes wurde zumindest ebenfalls bereits nahe gelegt. (11,13)

Autor	Probiotikum	Kontrolle	Signifikanz	Kommentar
Hickson ¹¹				
	<i>L. casei</i> DN 114 001, <i>S. thermophilus</i> [§] , <i>L. bulgaricus</i> [§]	Plazebo		Probiotikum als Joghurt-Drink, Hochrisikoantibiotika ausgeschlossen
Häufigkeit AAD n/N (%)	7/57 (12%)	19/56 (34%)	P = 0,007	
Häufigkeit CDAD n/N (%)	0/56 (0%)	9/53 (17%)	P = 0,001	
Stockenhuber ¹³				
	<i>L. casei</i> Shirota ^{§§}	Kein Probiotikum		Probiotikum als Milchgetränk, Hochrisikoantibiotika erlaubt
Häufigkeit AAD n/N (%)	17/340 (5%)	63/338 (18%)	P < 0,001	
Häufigkeit CDAD n/N (%)	0/340 (0%)	21/338 (6%)	P < 0,0001	

§ Bakterienstamm nicht näher bezeichnet.

§§ Auch dem Personal und den Nicht-Antibiotikapatienten der Station zugänglich.

Tabelle 1: Rezente Studien mit probiotischen Milchprodukten zur Vermeidung von AAD und CDAD



IM INTERVIEW

Prim. Univ.-Prof Dr. Felix Stockenhuber

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Stockenhuber ist Ärztlicher Leiter des Krankenhauses Oberpullendorf und Vorstand der Internen Abteilung. Im Gespräch mit dem Journal für Ernährungsmedizin erläutert er Details zu der Studie über die Wirkung von Probiotika in der Prävention Antibiotika-assoziiertes Diarrhoe.

JEM: Wie sieht die aktuelle Entwicklung bei *Clostridium difficile*-verursachten Diarrhoe aus?

Prof. Stockenhuber: Die Häufigkeit hat in den vergangenen Jahren rasant zugenommen. Zwischen 2003 und 2007 hat sich sowohl die Zahl der Infektionen als auch die Zahl der assoziierten Todesfälle verdreifacht. Vor allem die Spitäler stehen hier von einem beträchtlichen und wachsenden Problem. Man muss also nach Möglichkeiten suchen, dieser Entwicklung gegenzusteuern.

Wie lässt sich dieser Anstieg erklären?

Hier kommen mehrere Ursachen zum Tragen, die teilweise auch zusammen wirken. Vor einigen Jahren ist ein neuer, hochvirulenter Subtyp – PCR-Ribotyp 027 – von *Clostridium difficile* aufgetreten, der eine deutlich höhere Konzentration an Toxinen bildet. Die demografische Entwicklung bringt es mit sich, dass die Patienten immer älter und auch multimorbider werden. Ab 65 Jahren verlaufen Erkrankungen oft dramatischer. Zudem ist der Antibiotika-Verbrauch weiter gestiegen, wobei besonders Risikoantibiotika wie Cefalosporin, Gyrasehemmer und Clindamycin ins Gewicht fallen. Protonenpumpenhemmer, Immunsuppression und parenterale Ernährung stellen weitere Risikofaktoren für eine Erkrankung dar, wie auch längere Krankenhausaufenthalte und ganz besonders die Nachbarschaft im Zimmer mit Keimträgern.

Das Krankenhaus als Risikoumgebung?

Auch wenn man die genannten Patientencharakteristika berücksichtigt, so muss man doch einräumen, dass das Kranken-

haus auch ursächlich an einer nicht unwesentlichen Anzahl von Erkrankungen beteiligt ist. Untersuchungen zufolge sind in manchen Abteilungen bei 50 bis 60 Prozent der Mitarbeiter die Keime an den Händen zu finden und damit auch auf oft berührten Flächen wie Türschnallen. Es gilt also verstärkt auf Hygienemaßnahmen zu achten.

Sie konnten in einer Studie (Gut 2008;57(Suppl II):A20) zeigen, dass die Gabe eines handelsüblichen Probiotikaprodukts, nämlich Yakult, zu einer signifikanten Verbesserung der Situation führt. Wie sehen die Konsequenzen für die Praxis aus?

Die Verbesserung war eklatant, wir haben harte Daten und die Ergebnisse sind absolut praxisrelevant. Auch wenn es natürlich noch einige interessante Frage zu klären gibt – zum Beispiel die Frage, ob alle Personen an der Abteilung oder nur diejenigen unter Antibiotika das Probiotikum erhalten sollten – so ist die Konsequenz für die Praxis für mich eindeutig: Wir geben deshalb das Probiotikum natürlich weiter.

Welcher Benefit ist in klinischer Hinsicht zu erwarten?

Abgesehen davon, dass den Patienten eine durch *Clostridium difficile* verursachte – und das heißt oft eine besonders unangenehme – Diarrhoe erspart bleibt, die meist auch zu einer Verlängerung des Spitalsaufenthalts führt, verringert sich das Risiko für zum Beispiel eine Exsikkose oder ein toxisches Megakolon deutlich.

Und auf der ökonomischen Seite?

Kurz gesagt: Es rechnet sich. Allein in der Abteilung für Innere Medizin in Oberpullendorf beträgt das Einsparungspotenzial 150.000 Euro pro Jahr. In dieser Höhe liegen nämlich die Kosten *Clostridium difficile*-verursachter Diarrhoe und ihre Folgeerscheinungen.

Vielen Dank für das Gespräch!

K.G.

Ihre Patenschaft schenkt Nahrung,
Schutz und Freude um 1 Euro pro Tag.

Werden Sie **Pate**

H
I
E
U
T
E!

**KINDER
NOT
HILFE**

Werden Sie heute noch Pate: Tel. 01/513 93 30, www.kindernothilfe.at

Foto: Uta Rademacher
bluetango