

Probiotika – Pro und Kontra

Ist die Wirksamkeit bei verschiedenen Indikationen ausreichend belegt?

In einer Pro-und-Kontra-Session an der SGP-Jahrestagung in St. Gallen erläuterten zwei Referenten die aktuelle Studienlage zu Probiotika als Schutz vor Dreimonatskoliken, antibiotikaassoziierter Diarrhö und Infektionskrankheiten aus positiver und eher kritischer Sicht. Manche Kongressteilnehmer änderten nach den Pro- und Kontra-Statements ihre ursprüngliche Meinung zu Probiotika, die meisten blieben vorerst bei ihrer persönlichen Einschätzung.

Renate Bonifer

Als Befürworter des Probiotikagebrauchs in der Pädiatrie trat Dr. med. Eric Giannoni ans Rednerpult. Er ist Neonatologe am Service de Néonatalogie, CHUV Lausanne, und hat gute Erfahrungen mit Probiotika bei Frühgeborenen auf der neonatologischen Intensivstation gemacht. Darüber hinaus verwies er auf 25 Studien mit 7345 Frühgeborenen, in denen Probiotika die Inzidenz der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) und die damit verbundene Mortalität senken konnten. Das sei für ihn der «proof of concept», dass Probiotika eine segensreiche Wirkung entfalten könnten. Selbstverständlich seien aber nicht alle Probiotika gleich. Es gebe grosse Unter-

Dreimonatskoliken

In seiner Pro-Argumentation sagte Giannoni, dass Säuglinge mit Koliken eine geringere bakterielle Artenvielfalt im Mikrobiom des Darms und häufiger eine Besiedelung mit gramnegativen Bakterien, aber weniger *Lactobacillus acidophilus* und Bifidobakterien aufwiesen (1). Bezüglich der Probiotikawirksamkeit ergab eine Metaanalyse von sechs randomisierten Studien (n = 423) mit *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 eine Reduktion der täglichen Schreidauer um durchschnittlich 28 Minuten in der ersten Behandlungswoche und um 56 Minuten in der vierten; eine mindestens 50-prozentige Verminde-

maximal 85/82 in der Verum- und der Plazebogruppe (2). Generell sei die Datenbasis wegen der kleinen Probandenzahlen also eher dünn, sagte Steenhout. Auch gebe es generell nicht viele Studien zu diesem Thema. In der Datenbank *clinicaltrials.gov* habe er gerade einmal 28 Studien zu Probiotika bei Dreimonatskoliken gefunden. Überdies müsse man immer bedenken, dass negative Studien tendenziell gar nicht erst publiziert würden.

Als weiteres Kontra-Argument nannte Steenhout die Tatsache, dass die meisten positiven Studien mit gestillten Kin-

Viele Probiotikastudien sind sehr klein.

dern erfolgten; es mache aber einen Unterschied, ob das Kind parallel gestillt oder mit Formulanahrung gefüttert werde. Dies wurde in einer negativen Studie mit *L. reuteri* DSM 17928 deutlich (4), die ebenfalls Teil der oben genannten Metaanalyse gewesen war. 167 Kinder unter 3 Monaten, gestillt oder mit Formulanahrung, erhielten oral ein Jahr lang täglich entweder 1×10^8 CFU *L. reuteri* (n = 85) oder Plazebo (n = 82). Die Dauer der täglichen Schrei- beziehungsweise Unruheperiode sank in beiden Gruppen kontinuierlich. Nach einem Monat war sie in der Probiotikagruppe im Durchschnitt 49 Minuten länger (!) als mit Plazebo. Dieses Phänomen war in erster Linie bei den mit der Formulanahrung gefütterten Kindern zu beobachten. Bei den gestillten Kindern zeigte sich praktisch kein Unterschied zwischen Probiotikum und Verum. Es gebe darum zurzeit keine Evidenz dafür, Probiotika zur Behandlung von Säulingskoliken bei Kindern zu empfehlen, die mit Formulanahrung ernährt würden, resümierte Steenhout seine Sicht der Dinge.

Man muss auf die unterschiedliche Wirksamkeit und Qualität der Probiotika achten.

schiede bezüglich Wirksamkeit und Qualität der Produkte, und auch die Dosis müsse stimmen und hoch genug sein, betonte Giannoni.

All diesen Punkten konnte auch der Vertreter des Kontra-Standpunkts zustimmen. Diese Rolle übernahm Dr. med. Philippe Steenhout. Er war viele Jahre in der Forschung des Unternehmens Nestlé tätig und ist nun Medizinischer Direktor des Unternehmens Gnubiotics, das nicht auf Probiotika, sondern auf Oligosaccharide der humanen Milch (HMO) setzt, wenn es um die Pflege des Mikrobioms geht.

Die Schreidauer war mit dem Probiotikum wahrscheinlicher als mit Plazebo (2).

Kritischer beurteilte Steenhout die Datenlage. Die Begeisterung für die Probiotika bei Dreimonatskoliken begann mit einer sehr kleinen, 2010 publizierten Studie von Savino et al. mit gerade einmal 25 Kindern in der Verum- und 21 Kindern in der Plazebogruppe (3). Diese Studie war Teil der oben genannten Metaanalyse, in welcher auch die anderen einbezogenen Studien durchwegs klein waren, mit Probandenzahlen von 15/14 pro Studienarm bis zu

«Health Claims» erlaubt

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA = European Food Safety Authority) hatte mit dem Argument mangelnder wissenschaftlicher Evidenz bis vor Kurzem noch nie einen sogenannten «health claim» (Postulat einer gesundheitsfördernden Wirkung) für ein probiotikahaltiges Produkt zugelassen.

Das hat sich kürzlich jedoch geändert. Für Produkte mit dem B₁₂-produzierenden *Propionibacterium freudenreichii* W200 darf künftig mit dem B₁₂-Gehalt der Produkte geworben werden (16). Anders als in der EU sind in der Schweiz bereits seit Längerem einige gesundheitsbezogene Aussagen zu probiotikahaltigen Nahrungsmitteln erlaubt (17).

Die Kongressteilnehmer hingegen waren offenbar nach wie vor von der Probiotikawirksamkeit bei Dreimonatskoliken überzeugt und blieben bei ihrer ursprünglichen Einschätzung: Rund 60 Prozent votierten mit «Ja, Probiotika sind wirksam bei Dreimonatskoliken», 40 Prozent sagten Nein.

Antibiotikaassoziierte Diarrhö

Zur Prävention einer antibiotikaassoziierten Diarrhö (AAD) mittels Probiotika konnte Giannoni auf eine positive Cochrane-Metaanalyse mit 23 Studien und insgesamt 3938 Patienten verweisen (5). Die Inzidenz der AAD mit Probiotika sank von 19 auf 8 Prozent, was einer relativen Risikominderung von 54 Prozent entspricht.

Die Arbeitsgruppe Pro- und Präbiotika der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) empfiehlt *Lactoba-*

tion Pédiatriques (GFHGNP) in Paris wurden kürzlich eine Untersuchung zur Sensitivität 18 verschiedener Probiotikastämme gegenüber 16 Antibiotika vorgestellt. Das Ergebnis: In 75 Prozent der Fälle waren die bakteriellen Probiotika gegenüber 8 häufig verwendeten Antibiotika empfindlich (Amoxicillin, Amoxiclav, Cefuroxim, Azithromycin, Clarithromycin, Pristinamycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin). Aufgrund dieses Befunds bezweifelt Steenhout die Sinnhaftigkeit bakterieller Probiotika bei AAD. Anders sieht es bei Hefen aus, wie *Saccharomyces boulardii*, die unempfindlich gegenüber Antibiotika sind. Nur wenige Kongressteilnehmer änderten nach den Pro- und Kontra-Statements ihre Meinung: 62,2 Prozent glaubten nun an die Wirksamkeit von Probiotika bei AAD (vorher 67,7%), 37,8 Prozent verneinten sie (vorher 32,2%).

Hefen sind möglicherweise sinnvoller zur Prävention einer antibiotikaassoziierten Diarrhö (ADD).

cillus rhamnosus GG oder *Saccharomyces boulardii* zur Prävention einer AAD und falls es um die Prävention einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarrhö geht *Saccharomyces boulardii* (6). Generell empfiehlt die ESPGHAN-Arbeitsgruppe nur Probiotika, die sich in randomisierten Studien bewährt haben und von einem seriösen Hersteller mit hohen Qualitätsstandards stammen. Kontra-Referent Steenhout machte auf einen anderen Aspekt der AAD-Prävention mittels Präbiotika aufmerksam: Ist es überhaupt sinnvoll, Probiotika mit Antibiotika zu verabreichen? Werden die Mikroben nicht sowieso von den Antibiotika getötet und damit nutzlos? Am Treffen der Groupe Francophone d'Hépatogastroentérologie et Nutri-

Schutz vor Infektionen

Eric Giannoni präsentierte zu dieser Indikation Metaanalysen, die für einen Infektionsschutz durch Probiotika sprechen, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Im Einzelnen handelte es sich um nosokomiale Sepsis bei Frühgeborenen (7), postoperative Infektionen bei Erwachsenen (8), beatmungsassoziierte Pneumonie (9), Atemwegserkrankungen (10) und akute Gastroenteritis (11). Näher ging Giannoni auf eine Übersichtsarbeit zur Prävention von Atemwegsinfekten mit Probiotika ein (12). Einbezogen wurden hier 14 randomisierte Studien mit insgesamt 5857 Kindern, davon 7 Studien mit *Lactobacillus*, 4 mit Bifidobakterien und 3 mit Kombinationen mehrerer Probiotika.

Die Studien dauerten zwischen 3 und 12 Monate. Einen Rückgang der Inzidenz infektiöser Atemwegserkrankungen sah man in 7 von 13 Studien, eine Verminderung der Symptomintensität in 7 von 11, weniger Absenztage in der Schule in 4 von 8 und einen verminderten Antibiotikabedarf in 2 von 5 Studien. Auch die Autoren einer Metaanalyse zur Atemwegsinfektoprävention mit *Lactobacillus rhamnosus* GG kamen zu einem positiven Ergebnis (13), genauso wie die Studienautoren einer Untersuchung zur Diarrhöprävention mittels *Lactobacillus reuteri* im Kindergarten (14). Probiotika seien aber nicht nur für die Prävention, sondern auch zur Therapie bei Infektionskrankheiten geeignet, sagte Giannoni. Er verwies auf eine Publikation der ESPGHAN-Arbeitsgruppe Pro- und Präbiotika (15). Bei Kindern mit akuter Gastroenteritis können demnach *Lactobacillus rhamnosus* GG und *Saccharomyces boulardii* parallel zur Rehydrations-therapie erwogen werden. Auch eine Option ist *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 oder hitzeinaktivierter *Lactobacillus acidophilus* LB; für beide ist die Evidenz aber von noch schlechterer Qualität als für die beiden Erstgenannten.

Dass Probiotika vor Diarrhö schützen könnten, sei bereits seit Mitte der 1990er-Jahre bekannt, entgegnete Philippe Steenhout. Er vermisse jedoch bis heute wirklich grosse, qualitativ gute Studien zu dieser Fragestellung, zumal negative Studien schwerer zu publizieren seien (oder gleich in der Schublade blieben), sodass der Effekt von Probiotika systematisch überschätzt werde.

Zu guter Letzt präsentierte Steenhout eine negative Studie, in der man vergeblich versuchte, Kinder nach einer Otitis mit Probiotika vor einer erneuten Mittelohrentzündung zu schützen (18). Einige der Kongressteilnehmer liessen sich aber doch von Giannoni überzeugen und votierten nach den Pro- und Kontra-Statements mit einem Ja (43,2% gegenüber 31,1% vorher) für die präventive Wirksamkeit von Probiotika gegen Infektionen. ❖

Renate Bonifer

Quelle: Symposium «Pro/Con Probiotic Use» an der Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie am 1. Juni 2017 in St. Gallen.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Erstpublikation in «Pädiatrie» 4/2017.

Literatur:

1. de Weerth C et al.: Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics* 2013; 131: e550–e558
2. Xu M et al.: The efficacy and safety of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2015; 10(10): e0141445.
3. Savino F et al.: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010; 126: e526–533.
4. Sung V et al.: Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g2107.
5. Goldenberg JZ et al.: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD004827.
6. Szajewska H et al., ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(3): 495–506.
7. Rao SC et al.: Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(3): e20153684.
8. Lui PC et al.: Probiotics reduce postoperative infections in patients undergoing colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 6029075.
9. Bo L et al.: Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD009066.
10. Hao Q et al.: Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2): CD006895.
11. Szajewska H et al.: Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(9): 1079–1087.
12. Ozen M et al.: Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15(1): 9–20.
13. Liu S et al.: *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr* 2013; 50(4): 377–381.
14. Gutierrez-Castrellon P et al.: Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2014; 133(4): e904–909.
15. Szajewska H et al.: Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(4): 531–539.
16. Pressemitteilung der Firma Winclove Probiotics vom 14. März 2017.
17. Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. Lebensmittel und Ernährung: Zugelassene gesundheitsbezogene Angaben gemäss Art. 29g der Verordnung über die Kennzeichnung und Anpreisung von Lebensmitteln (LKV; SR 817.022.21); Stand: 4. April 2017
18. Cohen R et al.: Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(8): 810–814.