

**Har probiotisk terapi effekt mot  
*Clostridioides difficile*-assosiert diare i sykehus?  
En systematisk litteraturstudie**

**Does probiotic therapy have an effect on  
*Clostridioides difficile*-associated diarrhea in hospitals?  
A systematic literature study**

Examensarbete för 1-årig Magisterutbildning i medicinsk mikrobiologi med inriktning mot smittskydd och vårdhygien, 15 hp

Degree Project in 1 year Master programme in medical microbiology, with specialization in infection prevention and control, 15 hp

**Anne Berit Lysberg Brønlund**

Göteborg, Sverige 2022  
(Gothenburg, Sweden 2022)

Veileder: Kyriakos Zaragkoulias  
Overlege i medisinsk mikrobiologi  
Avdeling for laboratoriemedisin  
Sykehuset Levanger, Helse Nord Trøndelag

SAHLGRENSKA AKADEMIN

## Innholdsfortegnelse

1.0 Abstrakt .....	2
2.0 Introduksjon/Bakgrunn .....	3
3.0 Målsetting.....	5
4.0 Metoder.....	5
4.1 Seleksjonskriterier .....	5
4.2 Litteratursøk .....	6
Tabell 1. PICO-skjema for søk i databasen PubMed .....	7
Tabell 2. PICO-skjema med engelsk termer, mesh-ord og tekst-ord.....	8
Tabell 3. Søkestrategi i PubMed .....	9
Tabell 4. Antall studier funnet i PubMed.....	10
Tabell 5. Søkestrategi i Google Scholar .....	10
Tabell 6. Utvelgelse av studier til kvalitetsvurdering.....	11
Tabell 7 sammenfatning og resultater av inkluderte studier .....	12
4.3 Kvalitetsbedømming.....	13
Tabell 8 GRADE, Kvalitetsvurdering.....	14
5.0 Etikk.....	15
6.0 Resultat.....	15
6.1 Kvalitetsvurdering .....	18
7.0 Diskusjon .....	20
7.1 Betydning.....	23
8.0 Konklusjon .....	23
9.0 Avslutningsord / Takk.....	24
10.0 Referanseliste .....	25
Vedlegg 1. Sammenfatning og resultater av de inkluderte artiklene .....	29

## 1.0 Abstrakt

- **Innledning:** *Clostridioides difficile*-assosiert diaré (CDAD) er en sykdom som er karakterisert fra mild antibiotika-assosiert diaré, til alvorlig og livstruende pseudomembranøs kolitt på grunn av den toksin-produserende *Clostridioides difficile*. *Clostridioides difficile*- infeksjon (CDI) regnes hos voksne for å være en vanlig årsak til sykehuservervede infeksjon. Tidligere randomiserte kontrollerte studier som er registrert før 21. mars 2017, tyder på at probiotika er effektive for å forebygge CDAD hos pasienter som er innlagt på sykehus, spesielt de med høy risiko for CDAD. Nyere retningslinjer for klinisk praksis anbefaler likevel ikke probiotisk profylakse.
- **Formål:** Hensikten med oppgaven er å undersøke om det finnes nye og godt dokumenterte studier som støtter eller styrker bruk av probiotika for å forebygge og/eller redusere CDAD til innlagte eller nylig utskrevet voksne pasienter som mottar antibiotikabehandling.
- **Metode:** Kliniske studier fra 2017-2022 som undersøkte probiotika for forebygging av CDAD eventuelt antibiotika-assosiert diaré (AAD) i tillegg, eller *C. difficile*-infeksjon inngår i litteraturstudien. Kun studier med engelskspråklige tekst og voksne pasienter er inkludert. Det er utført søk i databasene Pubmed og Google Scholar. Studiene er kvalitetsvurdert ved bruk av systemet GRADE (Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation).
- **Resultat** Fem kliniske studier (17205 deltakere), to av dem randomiserte og blindet oppfylte kvalifikasjonskravene for vår gjennomgang. Kvaliteten på dokumentasjonen i disse studiene ble vurdert som høy for én, lav for tre og svært lav for tre av totalt syv relevante utfall. Studien med høyest dokumentasjonskvalitet viste ingen signifikant effekt av probiotika mot AAD, mens resten viste at probiotika kunne redusere forekomsten av CDI spesielt hos eldre pasienter under antibiotikabehandling.
- **Konklusjon/Betydning:** Man finner fortsatt lav evidens for at probiotika kan forebygge eller redusere CDAD til innlagte eller nylig utskrevet voksne pasienter som mottar antibiotikabehandling.

## 2.0 Introduksjon/Bakgrunn

Når små patogene mikroorganismer, usynlig for det blotte øye trenger inn gjennom huden, luftveiene eller øker i mage/tarmkanalen, kan sykdom og infeksjon oppstå. Når kroppen utsettes for bakterielle infeksjoner, benyttes antibiotika for å drepe sykdomsfremkallende bakterier og hemme videre formering. Antibiotika dreper ikke bare de sykdomsfremkallende bakteriene, men også uskyldige bakterier som finnes i kroppens normale bakterieflora i tarmen. Selv om antibiotika redder mange liv, byr den også på utfordringer.

US Center for Disease Control and Prevention beskriver at cirka 55 % av alle pasienter som legges inn på sykehus får minst en type antibiotika. Antibiotikabehandling sammen med økt alder og liggetid gir relativt økt risiko for *clostridioides difficile*-infeksjoner (1). Enkelte antibiotikavarianter har høy risiko for å utvikle antibiotika- assosiert diaré og *clostridioides difficile*- infeksjoner. Cefalosporiner, penicilliner og flurokinoloner er de mest vanlige (2).

Prevalensen er ofte høyere på en intensivenhet enn på andre avdelinger, og over 70 % av pasientene får en eller flere typer antibiotika under sykehusoppholdet (2). Mikrobiomet til pasienter som er innlagt på intensivheter skiller seg mye fra friske pasienter. Dette skyldes at intensivpasienter ofte får antibiotikabehandling, har lav blodtilførsel i tarmen og har mangel på enteral ernæring. Dette kan redusere antall sunne bakterier som finnes naturlig i tarmen i løpet av få dager (3).

I Norge har Helse og omsorgsdepartementet nedfelt en nasjonal handlingsplan for å redusere overforbruk av antibiotika og forebygge antibiotikaresistens i helsetjenesten. Ett av tiltakene som er rettet spesielt mot spesialisthelsetjenesten er å få ned forbruket av bredspektret antibiotika med 30 % (4).

Vi ser en økning av infeksjoner og dødsfall forårsaket av *C. difficile*. Bare i USA fikk nesten en halv million mennesker *C.difficile*-infeksjon (CDI) og nesten 30.000 mennesker døde av sykdommen i 2011 (5). I følge Carstensen *et. al.* (1) har CDI blitt en av de mest pressende truslene på sykehus i USA og Europa.

*Clostridioides difficile*-assosiert diaré (CDAD) er en sykdom som er karakterisert fra mild antibiotika-assosiert diaré, til alvorlig og livstruende pseudomembranøs kolitt på grunn av den toksin-produserende *Clostridioides difficile*. *Clostridioides difficile*, tidligere kaldt *Clostridium difficile*, er en obligat anaerob gram-positiv stavbakterie som også kan forekomme normalt i mage-tarmkanalen. Bakterien kan produsere toksiner som er i stand til å fremkalle CDAD, og regnes hos voksne for å være en vanlig årsak til sykehuservervede infeksjoner (6, 7). Toksin-produserende *C. difficile* er robust og aggressiv, og kan overleve lenge i sitt miljø (8).

Forekomsten av CDI er også økende i Norge. I 2018 kunne Folkehelseinstituttet melde om 3086 tilfeller totalt. Det var først i 2019 CDI ble en meldepliktig sykdom til meldingssystem for infeksjonssykdommer (MSIS) i Norge (9). Dagens tall vil sannsynligvis være høyere.

Flere sosiale medier reklamerer for mat og drikke, samt kapsler med levende mikroorganismer som gir helsefremmende effekt og gjenoppretter en sunn bakterieflora i tarmen. Probiotika kalles mikrobene og betyr ”for livet”. Det finnes mer enn 500 forskjellige arter som kan anses som "gode bakterier" ifølge Harvard Medical School (10). Studier viser at administrering av probiotika samtidig med antibiotika kan gi helsemessige fordeler for verten når de administreres i tilstrekkelige mengder (11). Så hvorfor anbefaler ikke nasjonale retningslinjer en slik praksis hvor probiotika blir gitt samtidig med antibiotika (3)?

En nylig systematisk gjennomgang av Goldenberg *et al.* som ble publisert i 2017, basert på 31 randomiserte kontrollerte studier (8672 deltakere), med primære mål for å vurdere effekten og sikkerheten til probiotika for forebygging av CDAD hos voksne og barn, viste en statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av CDAD til fordel for bruk av probiotika (12). I tillegg indikerte gjennomgangen, basert på 32 studier (8305 deltakere), at probiotika reduserer risikoen for bivirkninger med 17 %. Imidlertid ble det totalt sett vurdert 27 studier som enten hadde høy eller uklar risiko for systemiske feil, og 75% av de inkluderte studiene som ble brukt er nå over 10 år gamle.

Hensikten med denne oppgaven er derfor å se på om det har kommet nye vitenskapelige studier om temaet, som viser tydeligere bevis for at bruk av probiotisk terapi kan forebygge eller reduserer CDAD til pasienter som er innlagt i sykehus eller nylig utskrevet.

## 3.0 Målsetting

Målet med denne litteraturstudien er å undersøke om det finnes nye bevis/studier etter 2017, som forteller om probiotika har effekt eller ikke mot CDAD, og om dette er godt dokumentert slik at det bør gis til pasienter i sykehus, eller nylig utskrevet pasienter for å forebygge/forkorte sykdomsforløp. Hvis den er effektiv, kan den lave kostnaden og den lave forekomsten av uønskede hendelser gjøre probiotika til en attraktiv intervensjon for å forebygge CDI (13).

**Problemstilling: Finnes det nye og godt dokumenterte bevis for at probiotika kan forebygge eller redusere CDAD hos innlagte eller nylig utskrevet voksne pasienter?**

## 4.0 Metoder

For å finne svar på problemstillingen er det valgt å foreta en systematisk gjennomgang av litteraturen. Da benyttes eksisterende forskning. Det finnes en systematisk litteraturoversikt fra Goldenberg *et.al.* på databasen Cochrane som ble utgitt i mars 2017 (12). Det har derfor vært ønskelig å se om det finnes nyere forskning som gir gode råd for anbefalt praksis, og søket er derfor begrenset til de siste fem årene.

For å arbeide kunnskapsbasert og strukturert er det foretatt søk ved bruk av verktøyet PICO, som står for, P: pasient/populasjon, I: intervensjon/behandling, C: sammenligning/kontrollgruppe og O: utfall (13).

### 4.1 Seleksjonskriterier

Studien avgrenses ved bruk av inklusjon og eksklusjonskriterier.

Det var fra starten ønskelig å søke etter studier kun fra spesialisthelsetjenesten. Engelske termer som ”hospital”, ”hospitalized” og ”inpatients” ble brukt i søketrategien, men ble senere fjernet da det ga svært få treff innen kategorien randomiserte kontrollerte studier. Det endelige søket er bredt og inneholder alle studier som finnes, både i spesialisthelsetjenesten og kommunalhelsetjenesten. Det brede søket sikrer også at man får med alle studier som handler om pasienter som er innlagt og/eller nylig utskrevet av sykehuset.

Det er valgt å foreta et bredt søk ved bruk av ordet ”probiotika”, men søket begrenses etterhvert ved å legge til to typer melkesyrebakterier og en gjærsopp som regnes som de mest vanlige brukte mikrober når vi snakker om probiotika (10).

Det er foretatt systematiske søk etter originalstudier som er publisert de siste fem år, i tidsrommet, januar 2017 til mars 2022. Det ble i starten søkt hovedsaklig etter randomiserte kontrollerte studier som er fagfellevurdert, fordi disse har høy evidens og regnes som ”gullstandard” når man skal finne ut om en behandling har effekt (14). Det er etterhvert valgt å inkludere kontrollerte kliniske studier som ikke er randomisert, på grunn av begrenset tilgang på randomiserte kontrollerte studier.

Studiene som granskes omhandler voksne pasienter fra 18 års alder. Det er valgt å ekskludere barn, fordi de ofte har *C. difficile* i tarm og utvikler sjelden CDI. Kolonisering er svært vanlig hos små barn. Det er ikke påvist en klar sammenheng mellom påvisning av toksigene *C. difficile* og diarétilstander hos barn under 2 år (15). Det finnes imidlertid noen studier som viser en økende sykdomsbyrde hos barn også de siste årene. Men dette må undersøkes videre ifølge flere studier (16).

Alle studier har abstrakt og følger IMRAD-modellen (Introduksjon-metode-resultater-diskusjon) i oppbygning, som er en mal for hvordan en vitenskapelig artikkel er bygd opp. Kun studier med engelskspråklig tekst er inkludert.

## 4.2 Litteratursøk

Det er hovedsaklig søkt i databasene PubMed og Google Scholar, men det er også foretatt prøvesøk i flere databaser som blant annet Cochrane og Scopus. PubMed regnes som en av verdens største database innen klinisk vitenskap, medisin, sykepleie, helsestell og veterinærmedisin og Google Scholar kan også utføre store søk etter akademisk litteratur. De to sistnevnte databaser er viet mindre oppmerksomhet.

Det er foretatt søk med få sentrale ord i startfasen. Ved å sette sammen elementære søkeord, forkortelser, synonymer og oversette til engelsk terminologi, er søket etterhvert avgrenset og spesifisert.

Har også undersøkt andre studiers mesh-termer og nøkkelord for idèer før endelig søkestrategi ble valgt og utført. Det er benyttet både mesh-termer og tekst-ord i søket, samt trunkering av enkeltord. Boolske operatorer som ”OR” og ”AND” er benyttet for å utvide eller avgrense søket. Resultatene fremstilles i tabell 1- 7.

Tabell 1 viser hvordan pico-skjema gir en mer detaljert beskrivelse av problemstillingen. Hvilke pasienter/populasjon dette dreier seg om, hvilken behandling som skal gis, tiltak man ønsker å sammenligne med, og utfall/resultat man er interessert i.

Tabell 1. PICO-skjema for søk i databasen PubMed

Sett spørsmålet ditt inn i PICO		
<b>P:</b> pasient/populasjon	Hvilken pasientgruppe eller populasjon dreier det seg om?	Alle innlagte eller nylig utskrevet pasienter som har fått antibiotika (både per oralt og intravenøst) og deretter fått diaré
<b>I:</b> intervensjon/behandling	Hva er det med denne pasientgruppen/populasjon du er interessert i?	Pasienter som får probiotika før, under eller etter antibiotikabehandling
<b>C:</b> kontrollgruppe/sammenligning	Ønsker du å sammenligne to typer tiltak?	Pasienter som ikke får probiotika før, under eller etter antibiotikabehandling
<b>O:</b> utfall	Hvilke resultat/utfall er du interessert i?	forbedring, helbredelse, kortere varighet eller opphør av diaré

Tabell 2 viser PICO-skjema med de engelske termer som er valgt. Hvilke ord som er mesh-ord og hvilke ord som er tekstord. Det er foretatt søk ved å bruke ordene som finnes under pasient/problem og intervensjon.



Tabell 2. PICO-skjema med engelsk termer, mesh-ord og tekst-ord

<b>P</b> <b>pasient/problem</b>	<b>I</b> <b>intervensjon</b>	<b>C</b> <b>evt.sammen- ligning</b>	<b>O</b> <b>utfall</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>patients</b> (mesh-ord)</li> <li>• <b>patients</b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>Clostridium infection</i></b> (mesh-ord)</li> <li>• <b><i>Clostridium infection*</i></b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>CDI</i></b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>Clostridium difficile</i></b> (mesh-ord)</li> <li>• <b><i>Clostridium difficile</i></b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>C. difficile</i></b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>Clostridioides difficile</i></b> (tekst-ord)</li> <li>• <b>diarrhea</b> (mesh-ord)</li> <li>• <b>diarrhea</b> (tekst-ord)</li> <li>• <b>antibiotic-associated diarrhea</b> (mesh-ord)</li> <li>• <b>AAD</b> (tekst-ord)</li> <li>• <b>antibiotic-associated diarrhea</b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>C. difficile</i>-associated diarrhea</b> (tekst-ord)</li> <li>• <b>CDAD</b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>Clostridioides difficile</i>-associated diarrhea</b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>Clostridium difficile</i> – associated diarrhea</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>probiotics</b> (mesh-ord)</li> <li>• <b>probiotic*</b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>Lactobacillus</i></b> (mesh-ord)</li> <li>• <b><i>Lactobacillus</i></b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>Bifidobacterium</i></b> (mesh-ord)</li> <li>• <b><i>Bifidobacterium</i></b> (tekst-ord)</li> <li>• <b><i>Saccharomyces boulardii</i></b> (mesh-ord)</li> <li>• <b><i>Saccharomyces boulardii</i></b> (tekst-ord)</li> </ul>	<p>Control group</p>	<p>Treatment-outcome  effect</p>

(tekst-ord)			
-------------	--	--	--

Tabell 3 viser søkestrategitabell med antall treff i Pubmed og hvordan disse er satt sammen.

Tabell 3. Søkestrategi i PubMed

	Konsept	Mesh- ord	Tekst- ord	Antall treff
1	<b>pasient/populasjon:</b>			
2		patients		74584
3			patients	6459905
4	(2 or 3 )			6481811
5		<i>Clostridium infection</i>		31 652
6			<i>Clostridium infection*</i>	9 942
7			<i>CDI</i>	7832
8		<i>Clostridium difficile</i>		10 557
9			<i>Clostridium difficile</i>	14 768
10			<i>C.difficile</i>	8235
11			<i>Clostridioides difficile</i>	11 728
12		diarrhea		55 560
13			diarrhea	111186
14			antibiotic-associated diarrhea	1077
15			AAD	3556
16			<i>C. difficile</i> -associated diarrhea	256
17			<i>CDAD</i>	757
18			<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	610
19			<i>Clostridioides difficile</i> -associated diarrhea	14
20	(5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20)			152278
21	<b>Intervensjon:</b>			
22		probiotic(s)		21 803
23			probiotic*	35 374
24		<i>Lactobacillus</i>		31428
25			<i>Lactobacillus</i>	45810
26		<i>Bifidobacterium</i>		6761
27			<i>Bifidobacterium</i>	11612
28		<i>Saccharomyces boulardii</i>		158
29			<i>Saccharomyces boulardii</i>	800
30	(22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29)			70029
31	<b>Kontrollgruppe:</b>	control group		
32				
33	<b>Utfall:</b>	treatment outcome		
34			effect	

<b>35</b>	<b>Søkeresultat</b> (2 or 3) AND (5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20) AND (22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29)	<b>1270</b>
-----------	--	-------------

Endelig søk gjennomført 4. mars 2022

Tabell 4 viser en oversikt over hvor mange studier som er funnet totalt. Den viser også hvor mange studier som regnes som systematiske studier, randomiserte kontrollerte studier og kliniske studier. I tabellen fremstilles både studier fra alle år og de siste fem år.

Tabell 4. Antall studier funnet i PubMed

<b>Problemstilling:</b> «Finnes det nye og godt dokumenterte bevis for at probiotika kan forebygge eller redusere CDAD hos innlagte eller nylig utskrevet pasienter?»								
	Alle år				Siste 5 år			
Type studie	Total articles	Systematic reviews	(RCT)	Clinical trial	Total articles	Systematic reviews	(RCT)	Clinical trial
<b>Antall treff</b>	1270	93	256	295	<b>456</b>	<b>51</b>	<b>61</b>	<b>69</b>

Endelig oversikt foretatt 4.mars 2022

Tabell 5 viser søkestrategi for studiesøk i databasen Google Scholar.

Tabell 5. Søkestrategi i Google Scholar

	<b>Tekst-ord</b>	<b>Inklusjonskriterier/filtrering</b>	<b>Antall treff</b>
1	<i>Clostridium difficile</i>	2017-2022	17100
2	probiotics	2017-2022	52100
3	probiotics, <i>Clostridium difficile</i>	2017-2022 + ordene finnes i artikkelens overskrift	46
4	probiotics, <i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridioides difficile</i>	2017-2022 + ett av ordene finnes i artikkelens overskrift	1

Siste søk gjennomført 7. mars 2022

Tabell 6 viser utvelgelse av studier til kvalitetsvurdering GRADE.

Tabell 6. Utvelgelse av studier til kvalitetsvurdering

Databaser	Antall treff	Antall leste titler	Antal leste abstrakts	Antall leste studier i fulltekst	Antall leste studier som ekskluderes, samt årsak	Antall leste studier som inkluderes i studien
Søk i PubMed (RCT)	61	61	19	7	1 studie ekskluderes på grunn av språk (kinesisk). 2 studier ekskluderes på grunn av at de ikke omtaler CDI. 1 studie ekskluderes fordi den handler om fekal mikrobiota transplantasjon (FMT) og CDI- residiv	3
Søk i PubMed (clinical Trial)	69	69	7	2	1 studie ekskluderes på grunn av at den ikke omtaler CDI	1
Søk i Google Scholar	1	1	1	1		1
SUM						5

Tabell 7 viser en kort sammenfatning og resultater av de inkluderte studiene. En mer detaljert beskrivelse av hver enkelt studie finnes under vedlegg 1 s.29.

Tabell 7 sammenfatning og resultater av inkluderte studier

Nr	Forfatter	Studie	Konklusjon	Resultat
1	Barker A.K <i>et.al</i> 2017, USA (11)	Randomisert kontrollert pilotstudie  N=33	Probiotisk tilleggsbehandling gir signifikant forbedring i varigheten av diaré (døgn).  <b>Statistisk signifikant resultat</b>	3.5 versus 12.0 døgn; p= 0,005
2	Alberda C. <i>et.al</i> 2018, Canada (2)	Klinisk pilotstudie  N=32	Redusert forekomst av diaré, både CDAD og AAD, i probiotikagruppen vs kontrollgruppen.  <b>Viser tendenser men ingen statistisk signifikans</b>	6,3% versus 18,8%; p= 0,6 (CDAD)  12,5% versus 31,3%; p= 0,394 (AAD)
3	Carstensen J.W <i>et.al</i> 2018, Danmark (1)	Kontrollert prospektiv intervensjonsstudie  N=1389	<i>Saccharomyces boulardii</i> er effektiv for å forebygge <i>C. difficile</i> infeksjon i en uselektert kohort av eldre pasienter som bruker antibiotika.  <b>OR viser forebyggende effekt</b>	(95% CI 0.02– 0.16)  OR = 0.06
4	Jani og Dall 2019, USA (19)	Klinisk studie, kontrollert, men ikke blindet  N=1618	Probiotika reduserer forekomsten av <i>C. difficile</i> infeksjon hos pasienter > 60 år, som får antibiotikabehandling.  <b>Statistisk signifikant resultat, men svært mangelfull beskrivelse av metode</b>	0,62% i probiotikagruppen versus 1,72% i kontrollgruppen; p= 0,04

<b>5</b>	Rajkumar <i>et.al</i> 2020, Storbritannia (20)	Multisenter, dobbelblindet placebo- kontrollert, randomisert studie.  N=1127	Probiotika ga ingen signifikant forskjell i antall pasienter som fikk AAD.  <b>Ikke statistisk signifikant resultat, men tendenser</b>	19.3% i probiotikagruppen vs 17.9% i kontrollgruppen (OR 1.10, 95% CI 0.82-1.49, p= 0.53).
----------	---	--	--	--

### 4.3 Kvalitetsbedømming

For å kvalitetsbedømme de inkluderte studiene i oppgaven benyttes GRADE som står for: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.

GRADE er en systematisk metode som vurderer dokumentasjonens kvalitet og styrke.

Metoden er kanskje det mest brukte verktøyet innen forskning, og hjelper oss å vurdere hvor mye tillit man kan ha til en studie. GRADE er utviklet av en internasjonal gruppe mennesker innen forskning og brukes vanligvis både på randomiserte studier og observasjonsstudier.

Studiene vurderes ut fra studiedesign, studiekvalitet, konsistens, direktet, presisjon og rapporteringsskjevhet (17).

Kvaliteten på dokumentasjonen i studiene er delt inn i fire kategorier i GRADE: høy, middels, lav og svært lav, noe som viser hvor stor tillit vi har til resultatene. (18, 21).

Tabell 8 viser kvalitetsvurdering/bedømming av dokumentasjonen i de inkluderte studiene for totalt syv relevante utfall ved bruk av GRADE.

Tabell 8 GRADE,

Nr	Studieforfatter	Antall pasienter (N)	Studiedesign	Risiko for systematiske feil (Studiekvalitet)	Konsistens (samsvar mellom stud.)	Direkthet (sammenlignbarhet)	Presisjon (Upresise data)	Rapporterings-skjevhet (Publiseringsbias)	GRADE Kvalitets-vurdering
Primært utfall1: CDI -residiv inntil 8 uker etter en enkel multi-stamme oral probiotisk kapsel (2 x <i>Lactobacillus</i> og 2 x <i>Bifidobacterium</i> ) daglig i 4 uker, hos pasienter med initial episode med mild til moderat CDI under standard CDI-antibiotika-behandling.									
1	Barker A.K <i>et.al</i> 2017, USA (11)	33	Randomisert kontrollert studie	Alvorlige begrensninger	Ikke relevant	Ikke mangel på presisjon	Utvalgsstørrelsen og antall hendelser er beskjedne OG moderat tilfredsstillende Konfidensintervall (KI): 1. Ikke tilfredsstillende (small) KI og 2. Øvre og nedre grense for 95% KI er på samme side av beslutningsgrensen	Usannsynlig	LAV
Utfall 2: Varighet av diaré									
1	Barker A.K <i>et.al</i> 2017, USA (11)	33	Randomisert kontrollert studie	Ingen alvorlige begrensninger	Ikke relevant	Ikke mangel på presisjon	Utvalgsstørrelsen og antall hendelser er beskjedne OG konfidensintervall (KI) er ikke tilfredsstillende	Usannsynlig	LAV
Utfall: CDI- forekomst innen 30 dager etter antibiotikabehandling etter administrering av drikke med <i>Lactobacillus casei</i> hos ICU-pasienter som har startet med antibiotika									
2	Alberda C. <i>et.al</i> 2018, Canada (2)	32	kliniske-kontrollert studie	Alvorlige begrensninger	Ikke relevant	Ikke mangel på presisjon	Utilstrekkelig utvalgsstørrelse	Usannsynlig	VELDIG LAV
Utfall: AAD- forekomst innen 30 dager etter antibiotikabehandling etter administrering av drikke med <i>Lactobacillus casei</i> hos ICU-pasienter som har startet med antibiotika									
2	Alberda C. <i>et.al</i> 2018, Canada (2)	32	kliniske-kontrollert studie	Alvorlige begrensninger	Ikke relevant	Ikke mangel på presisjon	Utilstrekkelig utvalgsstørrelse	Usannsynlig	VELDIG LAV
Utfall: CDI-forekomst etter bruk av profylaktis <i>Saccharomyces boulardii</i> hos uselekterte pasienter som får antibiotikabehandling under oppholdet ved ni ulike avdelinger I de fire akuttstusene.									
3	Carstensen J.W <i>et.al</i> 2018, Danmark (1)	14394	kliniske-kontrollert studie	Alvorlige begrensninger	Ikke relevant	Ikke mangel på presisjon	Tilstrekkelig stor og tilfredsstillende Konfidensintervall (KI): 1. Tilfredsstillende (small) KI og 2. Øvre og nedre grense for 95% KI (0, 02-0, 16) er på samme side av beslutningsgrensen	Usannsynlig	LAV
Utfall: CDI- forekomst etter administrering av drikke <i>Lactobacillus casei</i> hos pasienter som startet med antibiotika									
4	Jani A. og Dall L. 2019, USA (19)	1619	Kliniske-kontrollert studie	Veldig alvorlige begrensninger	Ikke relevant	Ikke mangel på presisjon	Tilstrekkelig utvalgsstørrelse og sannsynligvis tilfredsstillende Konfidensintervall (KI) (p=0,04)	Usannsynlig	VELDIG LAV
Utfall: CDI-forekomst av AAD I den aktive gruppen og placebogruppen under eller i 14 dager etter seponering av probiotiske eller placebodrikker (eller ved siste oppfølgingskontakt hvis dette var tidligere)									
5	Rajkumar C. <i>et.al</i> 2020, Storbritania (20)	1127	Randomisert kontrollert studie	Ingen alvorlige begrensninger	Ikke relevant	Ikke mangel på presisjon	Tilstrekkelig stor utvalgsstørrelse og tilfredsstillende Konfidensintervall (KI):1. Tilfredsstillende (small) KI og 2. Øvre og nedre grense for 95%konfidensintervall KI (0, 75-1, 50) er på samme siden av beslutningsgrensen (OR 0, 55)	Usannsynlig	HØY

## 5.0 Etikk

Studiene nevner at de har søkt etisk komité for vurdering og godkjenning før studiene ble gjennomført. Det var kun studie nummer fire (19) som ikke nevner etikk i sin studie, kun at forfattere ikke erklærer interessekonflikter. Relevante studier som er funnet i litteratursøket er inkludert. Der artikkelene er ekskludert er årsak til ekskludering oppgitt. Risikoen for bivirkninger av behandling med probiotika er tydeligvis liten. Få/ingen ulemper/risiko for pasienter i intervensjonsgruppen. Dersom intervensjonsgruppen har signifikant effekt av behandlingen vil det være uetisk å ikke tilby behandling til hele populasjonen.

## 6.0 Resultat

I denne litteraturstudien gjennomgås fem studier som handler om probiotika og CDAD/AAD som er publisert de siste fem år. Tabell 7 (side 12) viser en kort sammenfatning av resultatene og vedlegg 1 (side 29) viser en mer utfyllende sammenfatning av resultatene.

En studie ble publisert i 2017, to studier i 2018, en studie fra 2019 og en studie fra 2020. To studier er fra USA, en fra Canada, Danmark og en fra Storbritania. Av studiene er to studier randomiserte kontrollerte studier, og tre er kontrollerte kliniske studier, men ikke randomiserte og ikke blindet heller.

Probiotika blir gitt til pasientene både som drikke og kapsler. Studie to og fem (2, 20) tilsetter probiotika i drikke/drikkeyoughurt, mens studie en og tre (1, 11) gir pasientene probiotika via kapsler. Det kommer ikke frem hvilken administrasjonsform studie fire (19) serverer probiotikaen, annet at den blir gitt oralt.

Det blir gitt arter av probiotiske stammer alene og sammen. Dette beskrives også nærmere i vedlegg 1. De ulike sammensetningene er for eksempel en blanding av to typer *Lactobacillus* i samme kapsel sammen med flere typer *Bifidobacterium* (11). En annen variant er *Lactobacillus casei* og *Lactobacillus acidophilus* som blir gitt sammen (2). *Saccharomyces boulardii* blir gitt både alene og sammen med *Lactobacillus rhamnosus* GG (1, 19). *Lactobacillus bulgaricus* og *Streptococcus thermophilus* blir gitt sammen (20).

Alle studier har kontrollgrupper. I tre av kontrollgruppene (11,19, 20) blir det gitt drikke/drikkeyoughurt eller kapsler som er identisk på smak og utseende. I de tre andre



kontrollgruppene blir det ikke gitt, eller fremkommer det ikke at det ble gitt placeboprodukter (1, 2, 19).

Populasjonen varierer i størrelse i de fem studiene. To studier (2, 11) er forholdsvis små med kun 20-30 deltakere, men de tre andre studiene (1, 19, 20) er store studier med over tusen deltakere tilsammen. Alle de inkluderte studiene har utført sine forsøk med probiotika mens pasientene får antibiotikabehandling enten per oralt eller intravenøst i sykehus, og tre studier beskriver at de har fortsatt sine forsøk ved å gi probiotika i en uke etter at pasienten har avsluttet antibiotikabehandling eller blitt utskrevet fra sykehuset (1, 2, 11).

Til felles har alle studiene at de inkluderer kun voksne pasienter over 18 år og ekskluderer pediatriavdelinger og barn. To av studiene inkluderer pasienter kun over 55 og 60 år i sin studie, fordi pasienter med høy alder har høyest risiko for å for sykdommen CDI (19, 20). Alberda *et.al.* (2) stiller krav i sin studie at pasienten har en funksjonell og inntakt mage/tarm kanal fra før.

Samtlige studier har flere fellesnevner når det gjelder hvilke pasienter som blir ekskludert. Studier nevner at pasienter som har en alvorlig CDI, eller har hatt sykdommen fra før de siste blir ekskludert (11, 2, ). Pasienter med kronisk diaré, kjent historikk med tarmsykdom eller inflammatorisk tarmsykdom, abdominal kirurgi siste 3 måneder, bruker immundempende medisin, har immunsvikt, er gravid, har betennelse i bukspyttkjertel, utilgjengelig for oppfølging, dårlig prognose og lignende er også gjentakende eksklusjonskriterier. Pasienter med kunstig hjerteklaff, infeksisøs endokarditt og annen hjertesykdom blir også ekskludert (2). Forskere har vært opptatt av å innhente samtykke fra pasienten selv, eller fra pårørende før pasientene ble inkludert i studiene.

Målemetoden som blir brukt til Baker *et. al.* (11) er at deltakere har sendt inn ferske avføringsprøver til mikrobiologisk laboratorium og ført daglig avføringsdagbok. Definisjonen på diaré er tre eller flere løse avføringer i løpet av 24 timer. En definisjon som går igjen i flere av studiene (2, 11). Studie to forteller også diaré ble definert som mer enn 750 ml flytende avføring per dag (2). Kun en studie definerer diaré som minst to løse avføringer i løpet av ett døgn (20). CDI eller tilbakefall blir definert som tilstedeværelse av enterotoksiner A og/eller B i avføringen til en symptomatisk pasient.

Det er kun en studie som ikke sier noe om hvordan de har fulgt opp pasientene og hvordan de kom frem til svarene de utgir i sitt resultat og konklusjon (19).

I tillegg til avføringsprøver viser studiene at de følger opp pasientene i etterkant. Studie en besøkte pasientene flere ganger i løpet av ukene forsøkene pågikk. I tillegg ble deltakerne fulgt opp med ukentlige telefonsamtaler for å evaluere at de overholdt behandlingen, fortelle om eventuelle pågående symptomer og uønskede hendelser. 30 dager etter siste antibiotikadose ble pasientenes papirer gjennomgått hvor de spesifikt noterte resultatene av avføringsprøver og forekomst av diaré og andre eventuelle hendelser (11).

Flere studier har både primære og sekundære utfallsmål. Studie en beskriver at de ønsker å se på helseresultatene som kan oppnås når det gis probiotika som tilleggsbehandling til pasienter som har en initial, mild til moderat CDI (11). De ønsker også å vurdere flere formål, som hvor lenge diaré til den enkelte pasient varer, hvor mange dager totalt pasientene har diaré, og frekvensen eller hyppigheten pasientene har diaré (11).

Studie to ønsker å demonstrere og måle sikkerheten og gjennomførbarheten til svært syke pasienter som får intensiv behandling i sykehus ved å gi probiotika via ernæringssonde flere ganger per dag (2). Både studie tre og fire ønsker å vurdere og evaluere effekten av å tilskrive probiotika til pasienter for å forebygge antibiotika-assosiert diaré og CDI (1, 19). Studie fem ønsker også å måle den kliniske effekten av probiotika, men vil i tillegg se på kostnadseffekten til probiotisk terapi (20).

I denne oppgaven er fokuset først og fremst å finne ut om probiotisk terapi har effekt eller ikke. Det vil være formål her som ikke er like aktuelt å drøfte for å finne svar på oppgavens problemstilling.

Studie en sitt resultat viser at pasienter som fikk probiotisk tilleggsbehandling ble assosiert med en signifikant forbedring av diaréutfall i forhold til kontrollgruppen (11). Alle deltakere i intervensjonsgruppen reduserte antall dager og frekvens med diaré sammenlignet med placebogruppen. Det ble ikke funnet forbedring i *C. difficile*-residiv og funksjonell forbedring. Nesten alle pasientene (96, 8%) opplevde minst en bivirkning og den mest vanlige var mage-tarm kanal (75% probiotika og 80% placebo) (11).

Studie to viser at probiotika kan være effektiv for å forebygge primær antibiotika assosiert diaré og CDI uten at pasienter for alvorlig bivirkninger. Probiotika er mest effektiv hvis det gis nærmere tidspunktet for den første antibiotikadosen (2).

Studie tre beskriver at behandling med *Saccharomyces boulardii* er effektiv for å forebygge CDI til en uselektert gruppe eldre pasienter (1).

Studie fire viser at 1,72 % som ikke fikk probiotika fikk CDI, mens 0,62% som fikk probiotika fikk CDI. En Chi-kvadratansalyse viste at P-verdien ble beregnet til 0,04. Bruk av probiotika reduserer CDI til pasienter over 60 år eller eldre (19).

Studie 5 viser at det ikke ble funnet signifikante bevis for at probiotika har effekt for å forhindre antibiotika assosiert diaré til eldre. Studien viste lavere forekomst av CDI i intervensjonsgruppen (19,3%) sammenlignet med kontrollgruppen (17,9%), (OR 1.10, 95% CI 0.82-1.49, P=0.53) (20).

## 6.1 Kvalitetsvurdering

Barker *et. al.* (11) er en randomisert kontrollert studie som er tilstrekkelig randomisert ved bruk av tilfeldig tallgenerator. Studien er dobbelblindet og det blir gitt identisk matchende placebo. Det første primære utfallet for CDI-residiv viser at det er nokså stor tapsgrad mellom intervensjon (18,8%) og kontrollgruppa (11,7%). Det andre primære utfallet for varighet av diaré viser ingen viktige forskjeller i tapsgrad til oppfølging (5,9% vs. 6,3%). Symptom-mål er klart definert. Risiko for skjevhet blir vurdert som alvorlig og lite alvorlig for henholdsvis det første og det andre primære utfallet. Populasjonen og tiltaket i studien er tilstrekkelig lik den populasjonen og intervensjonen som dokumentasjonen skal anvendes på i vår gjennomgang. Liten studie med moderat tilfredsstillende 95% konfidensintervall i det første primære utfallet. Man finner ingen tilfredsstillelse i primærutfall nummer to.

Rapporteringsskjevheter blir vurdert som lite sannsynlig. Kvaliteten på dokumentasjonen for de primære utfallene: LAV

Alberda *et al.* (2) er en klinisk-kontrollert studie med passende inklusjonskriterier, men mangel på studiens planlegging og utførelse særlig med tanke på randomiseringsprosess samt blinding av deltakere og forskere. Det blir ikke påvist forskjeller når det gjelder sykdomsdefinisjon og måling mellom intervensjons- og kontrollgruppen; CDI per laboriebekreftelse ved avføringsenzymimmunanalyse for enterotoksin A eller cytotoxin B produsert av *C. difficile* -bakterier. Intensivpasientene matchet med kontrollgruppa med tanke på alder, BMI og alvorlighetsgrad av sykdom. Overholdelse av den probiotiske drikken ble notert til å være 92%. Så risiko for skjevhet gir totalt sett alvorlige begrensinger for begge utfallene (CDI- og AAD-forekomst). Studien har derimot en utilstrekkelig utvalgsstørrelse. Populasjonen og tiltaket i studien er tilstrekkelig lik den populasjonen og intervensjonen som

dokumentasjonen skal anvendes på i vår gjennomgang. Rapporteringsskjevheter blir vurdert som lite sannsynlig. Kvaliteten på dokumentasjonen for de primære utfallene: VELDIG LAV. Carstensen *et.al.* (1) er en klinisk-kontrollert studie med passende inklusjonskriterier hvor det gis intravenøs eller peroral antibiotikabehandling. Medikamenter mot sopp er ikke ett inklusjonskriterie, men heller ikke ett eksklusjonskriterie. Intervensjonsgruppen og kontrollgruppen kommer fra ni ulike avdelinger i de fire akuttsykehusene som er sammenlignbare på størrelse. På ett av sykehusene har det vært økt fokus på antibiotikastyring, samt en økning av renhold og forbedret hygienerutiner, noe som kan ha betydning for resultatet. Studien påviste ingen forskjeller når det gjelder sykdomsdefinisjon og måling mellom intervensjons- og kontrollgruppen. Alle pasienter med mistanke om CDI fikk testet innsendt avføringsprøve med PCR for *C. difficile* toksiner. Pasientene i intervensjon og kontrollgruppen var sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og liggetid. Ved intervensjonssykehuset var etterlevelsen av intervensjonen 44%. Risiko for skjevhet vurderes som alvorlig på grunn av mangel på studiens utførelse med tanke på randomiseringsprosess og blinding av deltakere og forskere. Studien viser en stor populasjon og ett tilfredsstillende 95% konfidensintervall (0.02–0.16). Populasjonen og tiltaket i studien er tilstrekkelig lik den populasjonen og intervensjonen som dokumentasjonen skal anvendes på i vår gjennomgang. Rapporteringsskjevheter blir vurdert som lite sannsynlig. Kvaliteten på dokumentasjonen for studiens utfall: LAV.

Jani og Dall (19) er en klinisk-kontrollert studie med passende inklusjonskriterier, hvor studiedata ble samlet inn fra to samfunnssykehus i Kansas City over en periode på 5 måneder. Alle pasienter i studien ble igangsatt på antibiotika og fikk deretter probiotika. Sykehuset hadde forskjellig probiotika, men *Lactobacillus* GG og *Saccharomyces boulardii* måtte være inkludert. Som sammenligning studerte de data fra to andre sykehus som ble brukt som kontrollgruppe. Sykdomsdefinisjon og måling mellom intervensjons- og kontrollgruppen er uklart. Det er også uklart om de matchet for prognostiske faktorer og/manglende justering i statistisk analyse mellom intervensjonsgruppa og kontrollgruppa. Det er ikke nevnt hvor mange pasienter som var kvalifisert for å bli inkludert i studien og hvor mye etterlevelsen var. Studien mangler på randomiseringsprosess og blinding av deltakere og forskere. Risiko for skjevhet blir derfor vurdert som veldig alvorlig. Populasjonen og tiltaket i studien er tilstrekkelig lik den populasjonen og intervensjonen som dokumentasjonen skal anvendes på i vår gjennomgang. Rapporteringsskjevheter blir vurdert som lite sannsynlig. Tilfredsstillende populasjonsstørrelse og tilfredsstillende konfidensintervall. Rapporteringsskjevheter blir

vurdert som lite sannsynlig. Kvaliteten på dokumentasjonen for studiens utfall: VELDIG LAV.

Rajkumar *et al.* (20) er en randomisert kontrollert studie som er tilstrekkelig randomisert ved bruk av tilfeldig tallgenerator og randomiseringssekvensen ble skjult for forskerteamet. Probiotika ble tildelt av en ekstern forskningsadministrator. Studien er dobbelblindet. Det finnes ingen viktige forskjeller i tapsgrad mellom intervensjon og kontrollgruppa. Heller ingen store tap ved oppfølging i forhold til antall hendelser. Symptomene er klart definert som minst to flytende avføringer i løpet av 24 timer og telefonkontakt med pleiepersonell. Risiko for skjevhet blir vurdert som lite alvorlig. Populasjonen og tiltaket i studien er tilstrekkelig lik den populasjonen og intervensjonen som dokumentasjonen skal anvendes på i vår gjennomgang. Studien har en tilfredsstillende stor populasjon og ett tilfredsstillende konfidensintervall. Rapporteringsskjevheter blir vurdert som lite sannsynlig. Kvaliteten på dokumentasjonen for studiens utfall: HØY.

## 7.0 Diskusjon

I denne litteraturstudien er det gått gjennom fem kontrollerte kliniske studier som har til felles at de utforsker bruk av probiotisk terapi til pasienter som har fått, eller står i fare for å utvikle CDAD. To studier er randomiserte og blindet, og alle fem er publisert de siste fem årene. Alle studiene handler om voksne pasienter som er innlagt på sykehus eller nylig utskrevet. Ellers vurderes studiene å ha nokså ulik vinkling og tilnærming til probiotisk terapi.

Barker *et al.* (8) undersøker probiotika som tilleggsbehandling til pasienter som allerede har fått en mild til moderat CDI. De fire andre studiene vurderer sikkerheten, gjennomførbarheten og effekten av probiotika, og om den kan forebygge antibiotika-assosiert diare og utvikling av CDI. Studienes primære og sekundære utfallsmål samt resultat er ikke entydige, og gås derfor igjennom hver for seg for å skape bedre oversikt.

Barker *et al.* (11) randomiserte kontrollerte studie hadde som primært utfall å se på varighet av diaré og tilbakefall av CDI, mens de sekundære utfall er å se på funksjonell status og totale bivirkninger. Probiotika som tilleggsbehandling virker lovende til pasienter som har fått en mild til moderat CDI, fordi deltakerne som får probiotikakapsler med *Lactobacillus* og *Bifidobakterier* reduserer antall dager med diaré og frekvens sammenlignet med placebogruppen. Med dette resultatet oppnås ett statistisk signifikant resultat. Derimot kan

man ikke se en forbedring verken med tanke på *C. difficile*- residiv eller funksjonell forbedring. Studiens strenge inklusjon og eksklusjonskriterer fører til at studien blir liten med svært få deltakere. Tidligere studier og metaanalyser har gitt moderate bevis for at probiotika reduserer risikoen for å utvikle CDI (6), men det er ikke funnet andre studier som ser på bruk av probiotika som tilleggsbehandling når sykdom allerede har oppstått.

Til tross for et positivt resultat viser Barker *et.al.* (11) at studien har lav kvalitet på dokumentasjonen i forhold til de undersøkte utfallene.

Alberda *et. al.* (2) hadde som primært mål å demonstrere både sikkerheten og gjennomførbarheten av å gi probiotiske drikke til intensivpasienter via ernæringssonde. Forekomsten av antibiotika- assosiert diaré og CDI ble sett på som et sekundært utfall. Bevis tyder på at noen probiotika kan være effektive når de blir gitt i primær forebygging av antibiotika- assosiert diaré og CDI. I tillegg er det viktig at probiotika blir gitt nærmere tidspunktet for den første antibiotikadosen. Dette støttes også av flere studier, blant annet Shen *et. al.* (22) studie fra 2017. Denne studien er liten, med få deltakere som skyldes de strenge inklusjon og eksklusjonskriteriene (2). Mye av årsaken til at pasienten ble ekskludert var at 307 av 850 pasienter hadde startet på antibiotikabehandling før innleggelse i sykehuset. Etisk godkjenning ble gitt før studien startet, men det kommer ikke frem på hvilke grunnlag den godkjennes. Det ble ikke funnet tegn til alvorlig bivirkninger ved å gi probiotika, men i kontrollgruppen fikk tre deltakere alvorlig bivirkninger. Denne studien viser ikke-signifikante positive trender i favør av probiotika, men studien har svært lav kvalitet på dokumentasjonen i forhold til de undersøkte utfallene.

Den danske studien av Carstensen *et.al.* (1) hadde som tilnærming å evaluere effekten av gi gjærsopp, *Saccharomyces boulardii* for å forhindre CDI hos uselekterte pasienter som får antibiotikabehandling. Resultatet viste at gjærsoppen er effektiv for å forebygge CDI til eldre pasienter som får antibiotika. Et viktig resultat da eldre over 65 år er målgruppen som har størst risiko for å utvikle CDI. Den store studien på over tusen deltakere i intervensjonsgruppen hadde en odds ratio (OR) på 0.06 som viser at *S. boulardii* har en forebyggende effekt. En tidligere studie fra Sveits i 2015 konkluderte også at *S. boulardi* var effektiv for å forebygge CDI (23). Til tross for begrensninger med tanke på studiens planlegging og utførelse som nevnt tidligere, vurderes det som en styrke at flere studier og metaanalyser viser samme resultat, har mange deltakere, men en slik studie vil ikke være generaliserbar til alle populasjoner, fordi studiepopulasjonen er eldre og kanskje mer skjøre enn pasienter i andre avdelinger (1).

Jani og Dall's (19) kliniske studie fra 2019 med 803 deltaker hadde som mål å vurdere effekten og sikkerheten til probiotika for å forebygge CDI til eldre over 60 år. Resultatet viste at 0,6 % fikk CDI i intervensjonsgruppa og 1,72% fikk CDI i kontrollgruppen. Studien konkluderte med at det kan være fordelaktig å anbefale at alle pasienter under antibiotikabehandling får probiotikatilskudd i tillegg. Derimot kan vi ikke ha mye tillit til dette resultatet på grunn av at kvaliteten på dokumentasjonen i denne studien var svært lav.

Den siste studien i denne oppgaven er Rajkumar *et. al.* (20) store studie fra 2020. Studiens primære utfall er å se på forekomsten av antibiotika-assosiert diaré til pasienter over 55 år, mens det sekundære utfallet er å se på forekomsten av CDI og varigheten av antibiotika-assosiert diaré. Man fant en lavere forekomst av antibiotika-assosiert diaré enn forventet. Forfatterne påpekte at dette kunne skyldes en britisk trend hvor flere sykehus hadde igangsatt en rekke smitteverntiltak for å forebygge CDI. Forbedring i håndhygieneteknikk og antibiotikaforvaltning ble trukket frem som medvirkende årsaker og kunne gi skjevhet i resultatet. Man fant derfor ingen signifikante bevis for at probiotika har effekt for å forhindre antibiotika-assosiert diaré til eldre mennesker, som er i samsvar med tidligere publiserte studier (24). Generelt sett var studien innformativ med tanke på metode og resultat.

Til tross for at det har blitt publisert mange studier som omhandler probiotika og CDI de siste fem år, har det vært utfordrende å finne gode studier med høy kvalitet på dokumentasjonen som svarer tilfredsstillende på problemstillingen. Studienes populasjon har vært voksne mennesker og deltakerstørrelsen har vært varierende. Kan man ha tillit til resultatene av små studier på 20-30 deltakere? De studiene som rangeres høyest er den randomiserte kontrollerte studien som Rajkumar *et. al.* presenterer (20). Den har mange deltakere, er informativ og tar for seg en mangfoldig populasjon av pasienter over 55 år, behandlet både i små sykehus og i spesialistenheter i store undervisningssykehus. De studiene som rangeres helt i bunnen er Jani og Dall (19) studie fra USA og Alberda *et. al.* (2) fra Canada som inneholder, som nevnt tidligere, store mangler i forhold til informasjon om metode og resultat.

Samlet sett finner man lav evidens for at probiotika kan forebygge eller redusere CDAD til innlagte eller nylig utskrevet voksne pasienter som mottar antibiotikabehandling oralt eller intravenøst.

Til tross for et omfattende arbeid med å gjennomføre denne litteraturstudien i forhold til krav som gjelder systematiske oversikter, er det flere begrensninger: det er ikke brukt noen

statistiske teknikker (eg. «pooled» statistisk analyse) for å kombinere resultatene av de utvalgte studiene. Det ble heller ikke utført en sensitivitetsanalyse for å undersøke innvirkningen av manglende data på studienes resultater, samt for å studere hvordan ulike usikkerhetskilder bidrar til den generelle usikkerheten. En slik grundig litteraturstudie krever imidlertid mer tid, og har vanligvis betydning når det er flere tilgjengelige studier og ikke minst av høyere kvalitet, noe som etter hvert kunne føre til noen endringer i dagens kliniske praksis. Målet med litteraturstudien var i utgangspunktet å gi en oppsummering av dette emnet basert på nyere studier og bevis.

## 7.1 Betydning

Av pasienter som utvikler antibiotika-assosiert diaré så vil gjennomsnittlig ca. 1/3 utvikle CDI (2). Vi står overfor et utfordrende arbeid både nasjonalt og internasjonalt med å bekjempe den aggressive og robuste bakterien, *C. difficile*. Skal man få redusert risikoen for å utvikle CDAD, må man jobbe aktivt for å redusere bruk av bredspektret antibiotika og forebygge antibiotikaresistens. Selv om forskning og enkelte studier viser resultater for helsefremming ved bruk av probiotiske melkesyrebakterier, gir de også uttrykk for at det trengs mer forskning på området. Dette er også et kostnadsspørsmål. Er det riktig å bruke helsekroner på et kosttilskudd som det ikke finnes god nok evidens for effekten av? Det bør videre forskes på blant annet optimal dosering, spesifikke probiotikastammer og behandling for å unngå residiv av CDI.

## 8.0 Konklusjon

Fem år etter at Goldenberg *et. al.* (12) konkluderte i sin systematiske litteraturstudie med moderat evidens for at probiotika har effekt for å forebygge CDAD, kan det se ut som man ikke har kommet særlig mye lenger på dette forskningsområdet.

Probiotika virker å fungere forebyggende for utvikling av antibiotika-assosiert diaré hos noen pasienter, men det finnes ikke mye, nye og godt dokumentert evidens for at probiotika forebygger CDAD.

Ytterligere forskning av høyere kvalitet er fortsatt nødvendig for å bedre identifisere populasjonskarakteristikker og flere andre faktorer (eg. forekomsten av CDI, lokale retningslinjer for smittevern og bruk av antibiotika, typen probiotika mfl.) som muligens kan



forklare de varierende resultatene på tvers av ulike studier om dette emnet. Denne heterogeniteten ser dessuten ut til å ha en betydelig innvirkning på reproduserbarheten av resultatene.

Man mangler bedre dokumentert evidens for at probiotika kan forebygge eller redusere CDAD til innlagte eller nylig utskrevet voksne pasienter som mottar antibiotikabehandling, noe som ikke støtter en endring i dagens praksis der probiotika ikke tilbys til pasienter som får antibiotikabehandling.

## 9.0 Avslutningsord / Takk

Takk til fagavdelinga og Helse-Nord Trøndelag for muligheten til å ta denne «magisterutbildning i medisinsk mikrobiologi, med innriktning mot smittskydd og vårdhygien» under en pandemi. Takk til bibliotekar for råd og veiledning i oppstartsfasen med søkestrategier og artikkelsøk. Tusen takk til mine nærmeste kolleger for råd, motivasjon og tålmodighet under mine studier. Tusen hjertelig takk til Kyriakos Zaragkoulias som tok på seg oppgaven å veilede meg under prosjektoppgaven og som har bidratt med sin faglige kompetanse i en travel hverdag.

## 10.0 Referanseliste

1. **Carstensen JW**, Chehri M, Schönning K, Rasmussen SC, Anhøj J, Godtfredsen NS, et al. Use of prophylactic *Saccharomyces boulardii* to prevent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a controlled prospective intervention study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(8):1431-9. DOI: 10.1007/s10096-018-3267-x
2. **Alberda C**, Marcushamer S, Hewer T, Journault N, Kutsogiannis D. Feasibility of a *Lactobacillus casei* Drink in the Intensive Care Unit for Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and *Clostridium difficile*. *Nutrients*. 2018;10(5). DOI: 10.3390/nu10050539
3. **McDonald LC**, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(7): e1-e48. DOI: 10.1093/cid/cix1085
4. **Helse- og omsorgsdepartementet**. Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten.[Internet] 2015: Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928fce917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf>
5. **Lessa FC**, Winston LG, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2369-70. DOI: 10.1056/NEJMc1505190

6. **Pozzoni P**, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, et al. Saccharomyces boulardii for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2012;107(6):922-31. DOI: 10.1038/ajg.2012.56
7. **Kwon JH**, Olsen MA, Dubberke ER. The morbidity, mortality, and costs associated with Clostridium difficile infection. Infect Dis Clin North Am. 2015;29(1):123-34. DOI: 10.1016/j.idc.2014.11.003
8. **Claro T**, Daniels S, Humphreys H. Detecting Clostridium difficile spores from inanimate surfaces of the hospital environment: which method is best? J Clin Microbiol. 2014;52(9):3426-8. DOI: 10.1128/jcm.01011-14
9. **FHI**. Folkehelseinstituttet. Clostridioides difficile (Clostridium difficile)-infeksjonveilder for helsepersonell.[Internet] 2021-04-14:Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/clostridium-difficile-infeksjon/>
10. **Harvard health Publishing**. Health benefits of taking probiotic. [Internet]. Harvard medical School; 2020-03-13: Available from: <https://www.health.harvard.edu/vitamins-and-supplements/health-benefits-of-taking-probiotics>
11. **Barker AK**, Duster M, Valentine S, Hess T, Archbald-Pannone L, Guerrant R, et al. A randomized controlled trial of probiotics for Clostridium difficile infection in adults (PICO). J Antimicrob Chemother. 2017;72(11):3177-80. DOI: 10.1093/jac/dkx254
12. **Goldenberg JZ**, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017;12(12):Cd006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4

- 13. Hempel S**, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2012;307(18):1959-69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
- 14. McKenzie JE**, Brennan SE, Ryan RE, Thomson HJ, Johnston RV, Thomas J. Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- 15. Del Vecchio GM**, Uria AA, Marin M, Alcalá L, Martín A, Montilla P. et.al. Clinical Significance of Clostridium difficile in Children Less Than 2 Years Old: A Case-Control Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Mar;35(3):281-5. doi: 10.1097/INF.0000000000001008.
- 16. Zilberberg MD**, Tillotson GS, McDonald C. Clostridium difficile infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(4):604-9. DOI: 10.3201/eid1604.090680
- 17. Vist GE**, Sæterdal I, Vandvik PO, Flottorp SA. Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen. *Norsk Epidemiologi*. 2013;23(2). DOI: 10.5324/nje.v23i2.1637
- 18. Schünemann HJ**, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Akl EA, Skoetz N, Guyatt GH. Chapter 14: Completing ‘Summary of findings’ tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

**19. Jani A, Dall L.** Can the use of probiotics reduce the incidence of nosocomial Clostridium difficile infection in 60 years or older patients? Ther Adv Infect Dis. 2019;6:2049936118808654. DOI: 10.1177/2049936118808654

**Rajkumar C, Wilks M, Islam J, Ali K, Raftery J, Davies KA, et al.** Do probiotics prevent antibiotic-associated diarrhoea? Results of a multicentre randomized placebo-controlled trial. J Hosp Infect. 2020;105(2):280-8. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.018

**BMJ Best Practice.** What is GRADE? [Internet]MBJ Publishing Group Limited 2022. Available from:  
<https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>

**Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al.** Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology. 2017;152(8):1889-900.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003

**McFarland LV.** Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of C. difficile Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. Antibiotics (Basel). 2015;4(2):160-78. DOI: 10.3390/antibiotics4020160

**Mallina R, Craik J, Briffa N, Ahluwalia V, Clarke J, Cobb AG.** Probiotic containing Lactobacillus casei , Lactobacillus bulgaricus , and Streptococcus thermophiles (ACTIMEL) for the prevention of Clostridium difficile associated diarrhoea in the elderly with proximal femur fractures RSS Download PDF. Journal of Infection and Public Health, 2018-01-01, Volume 11, Issue 1, Pages 85-88.  
DOI:/10.1016/j.jiph.2017.04.001

## Vedlegg 1. Sammenfatning og resultater av de inkluderte artiklene

Nr	Forfatter/år /land	Tittel	Formål	Metode	Populasjon/miljø	Resultat	Konklusjon
1	Barker A.K. <i>et.al</i> 2017 USA (11)	A randomized controlled trial of probiotics for <i>Clostridium difficile</i> infection in adults (PICO)	Vurdere helseresultatene ved bruk av probiotika hos pasienter med en initial mild til moderat <i>clostridioides difficile</i> -infeksjon  Vurdere resultat av varighet av diaré, total diarédager og frekvens.	Randomisert, kontrollert pilot-studie  Pasienter fikk 28 dagers kur med probiotisk oral kapsel x1 per dag som inneholdt 4 stammer probiotika.  <b>2 x Lactobacillus</b> <b>2 x Bifidobacterium</b>  Kontrollgruppa fikk placebokapsel som var identisk kapsel i smak og utseende.	Populasjon: 33 voksne deltakere som opplevde en innledende episode av mild til moderat <i>Clostridioides difficile</i> -infeksjon.  Eksklusjon av alvorlig CDI, sykdom, kronisk tarmsykdom og lignende.  Periode: februar 2013-februar 2015  Godkjent av Health Sciences Institutional Review Board ved University of Wisconsin Madison	Diaréutall: 0,0 versus 1,0 dager. Totalt diarédager: 3,5 versus 12dager. Diaréfrekvens:0,1 versus 0,3 dager.  Deltakere med probiotika reduserte antall dager og frekvens med diaré sammenlignet med placebogruppen.  Det var ikke forskjell i frekvens av <i>Clostridioides difficile</i> <i>residiv</i> eller funksjonell forbedring.	Probiotika er lovende tilleggsbehandling for initial CDI.  Probiotisk tilleggsbehandling er assosiert med en signifikant forbedring i diaréutfall.
2	Alberda C, Marcushama r S, Hewer T, Journault N, Kutsogiannis D. 2018 Canada (2)	Feasibility of a <i>Lactobacillus casei</i> Drink in the Intensive Care Unit for Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and <i>Clostridium difficile</i>	Gi probiotisk drikke ”danactive” til pasienter som får intensiv behandling for å forebygge antibiotika assosiert diaré og <i>Clostridium difficile</i> .  Demonstrere sikkerheten og gjennomførbarheten av gi probiotisk yoghurt-drikke til pasienter på intensiv avdeling.	Klinisk pilotstudie  Pasienter fikk <b>Lactobacillus casei</b> og <b>Lactobacillus acidophilus</b> gitt innen 48 timer etter antibiotikabehandling via ernæringssonde x 2 ganger daglig.	Populasjon 32 pasienter, over 18 år. Eksklusjon av pasienter som har mottatt oral/intravenøst antibiotika i 48 timer på sykehus eller mottatt antibiotikakur de siste 30 dager, samt tidligere historie med <i>Clostridioides difficile</i> siste 90 dager.  Etisk godkjenning ble gitt av University of Alberta Health Research Ethics Board.	Bevis tyder på at noen probiotika kan være effektiv i primær forebygging av antibiotika-assosiert diaré og <i>Clostridioides difficile</i> -infeksjon.  Ingen alvorlig bivirkning.	Probiotika er effektiv hvis det gis nærmere tidspunktet for den første antibiotikadosen

3	Carstensen J.W. <i>et.al.</i>  2018  Denmark  (1)	Use of prophylactic <i>Saccharomyces boulardii</i> to prevent <i>Clostridium difficile</i> infection in hospitalized patients: a controlled prospective intervention study	Produkt: <b>Sacchaflor kapsler</b>  Probiotika <i>Saccharomyces boulardii</i>  Evaluere effekt av <i>Saccharomyces boulardii</i> for å forhindre <i>Clostridioides difficile</i> -infeksjon hos uselekterte sykehuspasienter som behandles med antibiotika.	Kontrollert prospektiv intervensjonsstudie.  1 årig studie.  Probiotika, <i>Saccharomyces boulardii</i> ble foreskrevet x 2 per dag til pasienter som brukte antibiotika.  Kun nye tilfeller av <i>Clostridioides difficile</i> ble inkludert.	Populasjon: 1389 fikk probiotika.  Periode: november 2012 til oktober 2015 og november 2012 til oktober 2014.  Eksklusjon pankreatitt, alvorlig immunsvikt, planlagt intraabdominal inngrep, parenteral ernæring, barn.  Studien ble godkjent av det danske datatilsynet Agency og fulgte lokale etiske retningslinjer ved Hvidovre sykehus.	Behandling ble assosiert med redusert risiko for <i>Clostridioides difficile</i> infeksjon.	<i>Saccharomyces boulardii</i> er effektiv for å forebygge CDI i en uselektert kohort av eldre pasienter som bruker antibiotika.
4	Jani A. and Dall L.  2019  USA  (19)	Can the use of probiotics reduce the incidence of nosocomial <i>Clostridium difficile</i> infection in 60 days or older patients?	Vurdere effektiviteten og sikkerheten til probiotika <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> og <i>Saccharomyces boulardii</i> for forebygging av <i>Clostridioides difficile</i> -assosiert diaré.	Studiedata var kontrollert, men ikke blindet. Alle pas fikk oral eller iv antibiotika og intervensjonsgruppa fikk oral probiotika, <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> og <i>Saccharomyces boulardii</i> 2 dager etter første antibiotikadosen.  Kontrollgruppa fikk ikke placebo.	Populasjon: 803 pasienter fikk probiotika. 816 pasienter fungerte som kontroll.  Voksne > 60 år.  Studiedata fra to sykehus i Kansas City ble samlet inn over 5 måneder.	803 pasienter i intervensjonsgruppa hvor 5 pasienter (0, 6%) fikk <i>clostridioides difficile</i> - infeksjon.  816 pasienter i kontrollgruppa og 14 (1, 72%) av dem fikk <i>Clostridioides difficile</i> - infeksjon.	Studien viser en signifikant korrelasjon ved at bruk av probiotika reduserer forekomsten av nosokomial <i>Clostridioides difficile</i> - infeksjon til pasienter på 60 år eller eldre.

5	Rajkumar C. <i>et.al.</i> 2020 Storbritania (20)	Do probiotics prevent antibiotic-associated diarrhoea? Results of a multicentre randomized placebo-controllet trial	Evaluere den kliniske og kostadseffektiviteten til ett probiotisk youghurtprodukt, <b><i>Lactobacillus casei DN 114001</i></b> for å se om det reduserer antibiotika-assosiert diare og <i>Clostridioides difficile</i> -infeksjon til eldre.  Støtte eller tilbakevise probiotisk terapi.	Multisenter, dobbelblindet, placebokontrollert randomisert studie.  Utprøving av oralt probiotika, <b><i>Lactobacillus casei DN 114001</i></b> 100ml x 2 /døgn til 7 dager etter endt antibiotikakur.  Kontrollgruppa fikk placebodrikke.  Avføringsprøver ble sendt inn til mikrobiologisk analyse.	Populasjon: 1127 personer. Probiotikagruppen 549 stk og placebogruppen 577 stk  Innlagte sykehuspasienter i alderen >55år som kunne gi skriftlig samtykke og hadde startet med antibiotika før innkomst. Samtykke fra familie ble senere inkludert.  Periode: oktober 2009-juli 2013.	Andelen som opplevde antibiotika-assosiert diaré var 19,3% (106/549) i probiotikagruppen og 17,9 % (103/577) i placebogruppen.  Forekomst av AAD var lavere enn forventet, noe de trodde skyldes innføring av bedre antibiotika-forvaltning og håndhygiene-teknikk.  Den aktive gruppen fikk høyere risikoantibiotika.  <i>Clostridioides difficile</i> infeksjon gikk ned i kontrollgruppen	Ingen signifikante bevis for at probiotika har effekt for å forhindre antibiotika-assosiert diaré i den eldre befolkningen.
---	--	--	--	--	---	--	---