

# Health Technology Assessment



## HTA-rapport Probiotika

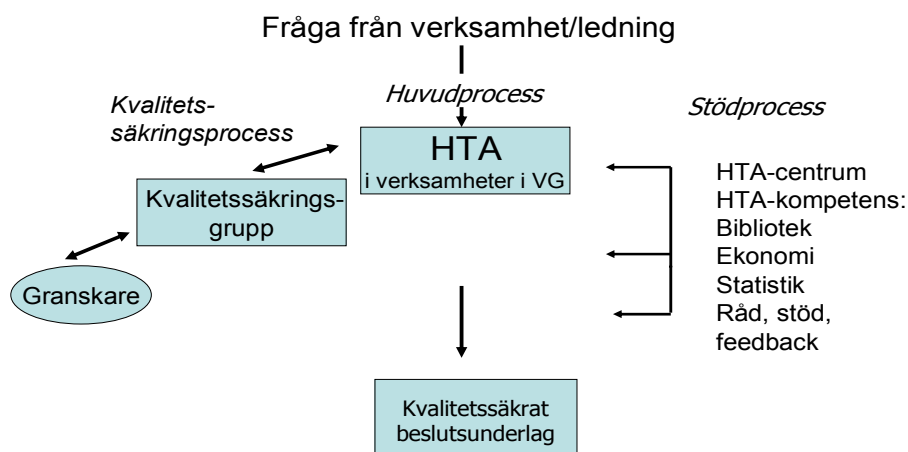
# HTA-centrum



## Vad är HTA?

HTA står för Health Technology Assessment – en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende.

- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader



Christina Bergh, professor, HTA-chef  
HTA-centrum

## Innehållsförteckning

VAD ÄR HTA? .....	1
INNEHÅLLSFÖRTECKNING .....	2
UTLÅTANDE OCH SAMMANFATTANDE BEDÖMNING KVALITETSSÄKRINGSGRUPPEN.....	3
PROJEKTETS NAMN OCH DELTAGARE .....	5
AKTUELL SJUKDOM OCH VÅRD .....	6
AKTUELL TEKNOLOGI.....	8
EVIDENSPRÖVNING.....	9
ETISKA ASPEKTER.....	11
ORGANISATIONEN .....	12
EKONOMI.....	13
OBESVARADE FRÅGESTÄLLNINGAR .....	14
SAMMANFATTNING .....	14
BILAGOR.....	15

## Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

### VÄRDERING AV NYTTAN MED PROBIOTIKA SOM KOMPLEMENT TILL ANTIBIOTIKA BEHANDLING AV VUXNA SJUKHUSVÄRDAD PATIENTER

HTA-kvalitetssäkringsgruppen i Västra Götalandsregionen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i VGR. Yttrande skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker, ekonomiska och etiska aspekter för den studerade teknologin.

Denna HTA-rapport har genomförts på begäran av Ingela Tuvegran, sjukhusdirektör, SÄS. och utfördes under perioden 2009-04-01 – 2009-06-10.

HTA-projektgrupp utsedd av verksamhetschefen har varit:

Lisbeth Karlsson, överläkare, Vårdhygien, SÄS  
Anders Larsson, överläkare, Neurologsektionen, SÄS  
Gunilla Ockborn, specialistläkare, Infektionskliniken, SÄS

Resurspersoner från HTA-centrum har varit Ola Samuelsson, docent och Therese Svanberg, Bibliotekarie. Resurspersoner från Medicinska biblioteket som svarat för biblioteksarbetet har varit Maria Bohlin, bibliotekarie, SÄS, och Therese Svanberg, bibliotekarie, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Granskning av HTA-rapporten: Rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har granskats av Gösta Granström, professor, Avd. för Öron,-Näs- och Halssjukdomar, Inst. för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Akademien och Elisabeth Hansson-Olofsson, med.dr., anestesijuksköterska, master i ekonomi, Ortopeden SU/Sahlgrenska sjukhuset.

Inklusion av artiklar, granskning och slutsatser av granskningen har diskuterats vid sammanlagt fyra möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen.

Ett förslag till utlåtande har tagits fram i HTA-centrum och diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkringsgruppens möte 2009-06-10.

### Fokuserad fråga:

Kan profylaktisk probiotikatilförsel förhindra Clostridium Difficile-infektion (CDAD) eller ospecifik antibiotikaassocierad diarré (AAD) hos ineliggande vuxna patienter som behandlas med antibiotika?

### PICO

- P = vuxna patienter  $\geq 18$  år ineliggande på sjukhus som behandlas med antibiotika (exklusion: lokal antibiotikabehandling)
- I = profylaktisk probiotika [av alla typer/bakteriestammar]
- C = placebo, annan farmakologisk behandling, ingen behandling
- O = primärt utfall: prevention av Clostridium difficile-infektion (CDAD).  
sekundärt utfall: prevention av antibiotikarelaterad diarré (AAD), antal vård dagar på sjukhus, antal återinskrivningar på sjukhus, komplikationer.

### Resultatet av HTA-processen:

#### Metod och målgrupp

Antibiotikabehandling av patienter kan ibland leda till tarminfektion med Clostridium Difficile (CDAD). Den kan då uppvisa en mycket varierande klinisk bild vilken i enstaka fall kan vara mycket svår men är vanligen ganska mild. Även annan typ av antibiotikarelaterad diarré (AAD) kan uppkomma under eller efter insatt antibiotikabehandling. Profylaktisk behandling med probiotika (kulturer av levande mikroorganismer som kan gynna tarmens naturliga bakterieflora och ha positiva effekter på hälsan) har använts med syfte att minska uppkomst av såväl CDAD som AAD.

### Kunskapsläge

Litteratursökningen identifierade 12 randomiserade, kontrollerade studier och sju systematiska översikter.

### CDAD

De studier som redovisar effekter av probiotika på Clostridium Difficile associerad diarré har divergerande resultat. De bedöms alla vara underdimensionerade för utvärdering av insjuknande i CDAD. Slutsatsen blir därför att det för närvarande saknas vetenskapligt stöd för en eventuell profylaktisk effekt av probiotika på CDAD hos antibiotikabehandlade patienter.

Otillräckligt vetenskapligt underlag.

### AAD

Av de studier som har högt eller medelhögt bevisvärde visar tre av fem att profylaktisk behandling med probiotika minskar risken för AAD med 30 - 40%.

Måttlig starkt vetenskapligt underlag.

### Vård dagar

Det saknas stöd för att profylaktisk behandling med probiotika påverkar antalet vård dagar för inläggande patienter som har antibiotikabehandling.

Otillräckligt vetenskapligt underlag.

### Biverkningar

Gastrointestinala besvär av lindrig karaktär kan uppkomma vid probiotika-behandling men inga allvarliga biverkningar har rapporterats i de kontrollerade studierna. Däremot har ett mindre antal fallrapporter av sepsis i anslutning till probiotika-behandling rapporterats hos patienter med nedsatt immunförsvar.

### Etiska aspekter

Är det motiverat att ge probiotika som förebyggande behandling för att 1/40 av antibiotika-behandlade patienter inte skall drabbas av AAD?

Användning av dyra probiotika kan ge undanträngningseffekter.

### Ekonomiska aspekter

Ca 30 % av sjukhusvårdade patienter i Sverige antibiotikabehandlas. För VGR skulle det årligen innebära ca 100 000 slutenvårdspatienter som under (som mest) 5 dygn skulle få probiotika. Det innebär 500 000 dygnsdoser. Kostnad per dygnsdos för Precosa® är ca 35 kr, för Proviva™ ca 7 kr, och för kommersiell yoghurt 4 kr. Årskostnaden för respektive alternativ av Precosa® blir då 17,5 milj. Kr, för Proviva™ 3,5 milj. kr, och för kommersiell yoghurt 2 milj. kr.

### **Sammanfattning och bedömning:**

Det saknas vetenskapligt stöd för att profylaktisk behandling med probiotika minskar insjuknande i Clostridium Difficile sjukdom.

Det föreligger ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att probiotika har en profylaktisk effekt och kan minska antalet fall med antibiotikarelaterade diarrébesvär med 30 – 40 %, dock utan påvisad effekt avseende antal vård dagar på sjukhus.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppens Göteborg 2009-06-10

Christina Bergh  
Ordförande

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Eva Alopeus,  
Åsa Axelsson,  
Magnus Hakeberg  
Hans Hedelin

Peter Johansson  
Lennart Jivegård  
Anders Larsson  
Ola Samuelson

Henrik Sjövall  
Maria Skogby  
Annika Strandell  
Therese Svanberg

## Statement from the Regional HTA Centre of the Western Region in Sweden

### Probiotics in the Prevention of Clostridium Difficile–Associated Colitis and Antibiotic Associated Diarrhea in Adult In-Patients

The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) of the Western Region in Sweden (Region Västra Götaland, VGR) has the task to make statements on HTA reports carried out in VGR. The statement should summarise the question at issue, level of evidence, efficacy, risks, and economical and ethical aspects of the particular health technology that has been assessed in the report.

The Chief Executive Officer of, Södra Älvsborgs Sjukhus (SÄS), the hospital in Borås, Sweden, Ingela Tuvegran requested the present HTA. The HTA was accomplished during the period of 2009-04-01 – 2009-06-10.

A working group under the chairmanship of Lisbeth Carlsson, MD, at “Vårdhygien SÄS”, Borås, produced the HTA report. The other members of the working group were Anders Larsson, MD, Department of Neurology, and Gunilla Ockborn, MD, Department of Infectious Diseases, both at SÄS, Göteborg, Sweden.

The participants from the HTA centre were Ola Samuelsson MD, PhD, and Therese Svanberg, information specialist.

Gösta Granström, MD, professor, and Elisabeth Hansson-Olofsson, RN, PhD, have critically appraised the report.

#### Question at issue:

Is probiotic therapy effective in prevention of Clostridium Difficile associated disease and antibiotic associated diarrhea?

#### PICO

- P = Adult in-patients ( $\geq 18$  years) receiving antibiotic treatment
- I = Prophylactic therapy with probiotics
- C = Placebo, other preventive treatment or no treatment
- O = Primary outcome variable: Clostridium Difficile disease (CDAD)  
Secondary outcome variables: antibiotic associated diarrhea (AAD), days in hospital, readmission to hospital, complications.

### Summary of the health technology assessment:

#### Method and patient category:

Clostridium Difficile associated disease and antibiotic associated diarrhea occurs in about 30 % of patients receiving antibiotics. Prevention of CDAD and AAD by probiotics (monoculture or mixed-culture of live microorganisms that benefit the microbiota indigenous to humans) has been used to reduce the incidence of these antibiotic related disorders.

#### Level of evidence:

The systematic literatures search identified 12 randomised, controlled trials and seven systematic reviews, which reported the outcome of prophylactic use of probiotics in patients receiving antibiotics.

#### CDAD

The trials that studied the effects on Clostridium Difficile associated disease reported divergent results. They were all of small sample size without sufficient power to evaluate the effects on CDAD. The scientific documentation of potential beneficial effects of probiotics is insufficient (Level of evidence 4).

#### AAD

There is fair scientific evidence that prophylactic treatment with probiotics can reduce the incidence of antibiotic associated diarrhea by 30 – 40 % (Level of evidence 2).

Days in hospital

There is insufficient scientific documentation that prophylactic treatment with probiotics affects the duration of hospitalisation (Level of evidence 4).

Side effects and complications:

The use of probiotics was associated with mild gastrointestinal side effects in the controlled trials. No serious adverse events were reported. However, there are case reports of bacteremia or fungemia associated with probiotic use in debilitated and immunosuppressed patients.

Ethical aspects:

Should probiotics be used to prevent AAD in about one out of 40 patients receiving antibiotics? There is a risk of septicemia associated with probiotics in high-risk patients.

Economical aspects

About 30% of all in-patients in Sweden receive antibiotic treatment. In the Western Region in Sweden this would mean that 100,000 patients during one year might be given prophylactic probiotic therapy up to 5 days. The daily cost of Precosa® is 3:10 Euro, of Proviva™ 0:60 Euro and of commercial yoghurt 0:35 Euro. The annual cost for these treatment alternatives would then be 1.55 million Euro for Precosa®, 300,000 Euro for Proviva™, and 175,000 Euro for commercial yoghurt.

Concluding remarks

The scientific documentation of a potential beneficial effect of probiotic therapy to prevent Clostridium Difficile associated disease is insufficient, whereas there is fair documentation that it can reduce the incidence of antibiotic associated diarrhea by 30 – 40 %. However, the reduction of AAD does not affect the duration of hospitalization.

On behalf of the Regional HTA Centre of the Western Region in Sweden  
Göteborg, Sweden, 2009-06-10

Christina Bergh, Professor, MD.  
Head of Regional HTA Centre of the Western Region in Sweden

The HTA-centre:

Eva Alopeus, Information specialist  
Åsa Axelsson, PhD, RN  
Magnus Hakeberg, Professor, MD  
Hans Hedelin, PhD, MD

Peter Johansson, PhD, MD  
Lennart Jivegård, PhD, MD  
Anders Larsson, PhD, MD  
Ola Samuelson, PhD, MD

Henrik Sjövall, Professor, MD  
Maria Skogby, MD,  
Annika Strandell, PhD, MD  
Therese Svanberg, Information  
specialist

## Projektets namn och deltagare

*Värdering av nyttan med probiotika som komplement till antibiotika behandling av vuxna sjukhusvårdade patienter.*

**Frågan ställd av:**

Ingela Tuvegran, sjukhusdirektör, Södra Älvsborgs sjukhus (SÄS)

**Ytterligare frågeställare:**

Nej

**Samordnare:**

Lisbeth Karlsson, Överläkare, Vårdhygien, SÄS

**Medarbetare:**

Anders Larsson, Överläkare, Neurologsektionen, SÄS  
Gunilla Ockborn, Specialistläkare, Infektionskliniken, SÄS

**Resurspersoner från HTA-centrum:**

Ola Samuelsson, Docent  
Therese Svanberg, Bibliotekarie.  
Maria Bohlin, Bibliotekarie, SÄS,

**Externa granskare:**

Gösta Granström, professor, Avd. för Öron,-Näs- och Halssjukdomar,  
Inst. för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska Akademien  
Elisabeth Hansson-Olofsson, med.dr., anestesijuksköterska, master i ekonomi,  
Ortopeden SU/Sahlgrenska sjukhuset.

**Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?**

Nej.

**Projekttid:**

2009-04-01 – 2009-06-10.



# AKTUELL SJUKDOM OCH VÅRD

## 2. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad:

- a)  Risk för förtida död.
- b)  Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- c)  Påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

### Beskrivning:

Clostridium difficile-sjukdom (CDAD) presenterar en klinisk bild av varierande svårighetsgrad alltifrån enbart påvisad förekomst av cytotoxin hos asymtomatisk patient eller lindrig diarré till fulminant pseudomembranös colit. En svensk studie från 1989 rapporterade en trefaldig mortalitetsökning hos patienter med CDAD jämfört med kontrollpatienter matchade för ålder, kön och underliggande sjukdomar, (Eriksson 1989). I en prospektiv fall-kontroll studie från Israel 2008 kunde inte förekomst av Clostridium difficile-toxin per se associeras med risk för död. (Bishara J 2008). En retrospektiv kohortstudie från USA rapporterade "CDAD attributable death" vid 180 dagar till 5,7 % (Dubberke 2008).

Antibiotikaassocierad diarré (AAD) är inte entydigt definierad. Flera studier definierar AAD som  $\geq 3$  icke formade avföringar per dygn. Svårighetsgraden kommenteras oftast inte i befintliga studier. Ett mått kan tänkas vara i vilken utsträckning förekomsten av AAD påverkar vårdtidens längd. I en svensk prospektiv multicenterstudie från 2001 omfattande 2462 antibiotikabehandlade patienter kunde inte någon vårdtidsökning påvisas (Wiström 2001).

## 3. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?

CDAD är ingen anmälningspliktig sjukdom i Sverige. Incidensdata baseras därför huvudsakligen på data avseende Clostridium difficile cytotoxinpositiva prover från mikrobiologiska laboratorier och befolkningsregisteruppgifter. Incidensen 2007 i Sverige var 90/100 000 (25 – 200/100 000) och i Västra Götalandsregionen 60/100 000 (Källa: Smittskyddsinstitutet).

Flera studier visar att antibiotikaintervention kan påverka förekomsten av CDAD. Det gäller speciellt cefalosporiner men även kinoloner (ciprofloxacin) och clindamycin (Bo Svenungsson, SMI-dagen om CDAD 2009). Strama (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) rekommenderar sedan 2007/2008 uttalade restriktioner avseende användning av cefalosporiner och kinoloner inom svensk sjukvård. I samverkan med skärpta hygienrutiner kan detta tänkas minska incidensen.

På SÄS (Södra Älvsborgs sjukhus) hade under 2008 125 patienter i slutet vård positiva toxintester motsvarande 10,4 fall per månad. Då SÄS vårdtillfällen utgör ca 13 % av VGRs (VGR årsredovisning 2008) skulle det, allt annat lika, motsvara ca 1200 fall per år i VGR. Under fem månader med registrering av vårdrelaterade infektioner på SÄS nov 2008 – april 2009 registrerades i medeltal 5 patienter med CDAD per månad. Under samma period minskade cefalosporin-användningen inom SÄS markant.

En svensk prospektiv multicenterstudie från 2001 omfattande 2462 patienter som fått antibiotika under sjukhusvistelse rapporterade en frekvens AAD till 4,9 %. (Wiström 2001). Under 2008 hade SÄS 29000 vårdtillfällen och VGR 274000. Under förutsättning att ca 30 % av sjukhusvårdade patienter i Sverige antibiotikabehandlas enligt nationella prevalensstudier (Strama och SKL) skulle det innebära drygt 400 respektive 4000 patienter med AAD per år på SÄS och i VGR.

#### **4. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom slutenvård/primärvård/tandvård?**

Det finns inga generella rekommendationer om eller strukturerad användning av profylax mot CDAD eller AAD vid antibiotikaförskrivning.

Probiotika saluförs som läkemedel, hälsokostpreparat eller livsmedel. Inom primärvård förekommer det att man ger generella kostråd omfattande probiotikainnehållande livsmedel (personligt meddelande distriktssköterska i Södra Älvsborg ). Inom slutenvård förekommer en ostrukturerad rekvisition och icke läkarordinerad användning av probiotikainnehållande produkter.

Övrig handläggning består av diagnostik, vårdhygieniska åtgärder, ökat behov av omvårdnad vid diarré samt i de fall då Clostridium difficiletoxins påvisas riktad antibiotikabehandling.

#### **4a. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?**

Se punkt 3! Hur stor andel av patienter med CDAD som handläggs i primärvård är oklart. I Södra Älvsborg 2008 var 140 av 201 patienter (70 %) med positiva cytotoxintest provtagna i slutenvård.

#### **4b. Patientens normala väg genom vården.**

Vid misstänkt CDAD ges riktad antibiotikabehandling ( i normalfallet 7 - 10 dagar) efter positivt cytotoxintest som kan erhållas inom 1-2 dygn under vardagar. Om möjligt avkortas CDAD-utlösande pågående antibiotikabehandling. Vid mera uttalade symtom och stark misstanke om CDAD påbörjas riktad antibiotikabehandling direkt utan att avvakta provsvar. I normalfallet behandlas inte AAD annat än symtomatiskt.

#### **4c. Faktisk väntetid till utredning/ behandling i dagar.**

Se 4b

## AKTUELL TEKNOLOGI

### **5a. Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser**

Probiotika som profylaktisk behandling vid antibiotikaterapi hos sjukhusvårdade vuxna i syfte att förhindra Clostridium difficile-sjukdom.

Probiotika är kulturer av levande mikroorganismer som kan gynna tarmens naturliga bakterieflora och ha positiva effekter på hälsan. Produkter som används i Sverige idag är t.ex. Precosa, Proviva och Actimel.

### **5b. Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde. Max 1 A4**

Om systematisk probiotikaanvändning vid antibiotikaterapi kan minska förekomsten av CDAD respektive AAD skulle potentiellt stora vinster för individ och sjukvård kunna göras rörande olägenhet, vårdkostnader, vårdtider, återinläggningar och troligen i vissa fall död (CDAD).

### **5c. Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening**

Kan profylaktisk probiotikatillförsel förhindra Clostridium Difficile-infektion (CDAD) eller ospecifik antibiotikaassocierad diarré (AAD) hos ineliggande vuxna patienter som behandlas med antibiotika?

### **5d. Ange PICO**

P- vuxna patienter  $\geq 18$  år ineliggande på sjukhus som behandlas med antibiotika (exklusion: lokal antibiotikabehandling)

I- profylaktisk probiotika [av alla typer/bakteriestammar]

C- placebo, annan farmakologisk behandling, ingen behandling

O- primärt utfall: prevention av Clostridium difficile-infektion (CDAD).

sekundärt utfall: prevention av antibiotikarelaterad diarré (AAD), antal vård dagar på sjukhus, antal återinskrivningar på sjukhus, komplikationer.

### **5e. Ämnesord**

Sv: probiotika, Clostridium Difficile, antibiotika

Eng: probiotics, Clostridium Difficile, anti-bacterial agents

## EVIDENSPRÖVNING

### **6. Systematisk litteratursökning - görs av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum.**

Biblioteket utförde under april 2009 sökningar i databaserna PubMed, Cochrane Library, samt ett antal kompletterande HTA-databaser. I tillägg gick biblioteket igenom referenslistor till relevanta artiklar. Sammanlagt identifierades 377 artiklar, varav 328 abstracts kunde sorteras bort av biblioteket. 27 artiklar sorterades bort av biblioteket; 15 originalartiklar och 7 meta-analyser skickades vidare till gruppen. 12 av dessa artiklar stämde med PICO, har granskats enligt mall och utgör underlag för rapporten. Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor.

Sökning samt bortsortering av abstracts genomfördes av två bibliotekarier, i samråd med HTA-gruppen och HTA-centrum

### **6 a-e. Redovisas av biblioteket, bilaga 3**

### **7a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin.**

Med de valda inklusions-, exklusions- och kvalitetskriterierna resulterade vår systematiska litteratursökning i 12 randomiserade, kontrollerade originalstudier. Av dessa bedömdes två studier vara av högt, tre av medelhögt och sju av lågt bevisvärde. Dessutom har sju metaanalyser/systematiska översikter identifierats. Dessa har inte granskats enligt mall.

Clostridium Difficile associerad diarré

Av de inkluderade studierna saknade två analyser av CD förekomst. I ytterligare två studier testades CD endast hos ett fåtal studiedeltagare. I de åtta kvarvarande studierna (två av högt, en av medelhögt och fem av lågt bevisvärde) observerades divergerande resultat avseende effekt av probiotika.

Konfidensintervallen avseende effektmåttet är mycket vida. I samtliga fall bedöms studierna vara underdimensionerade för att kunna svara på den ställda frågan.

Det saknas för närvarande vetenskaplig dokumentation som stöder en eventuell positiv effekt av probiotika på CDAD (Otillräckligt bevisvärde).

Antibiotika associerad diarré

Avseende AAD var de 12 studierna inte helt samstämmiga. Resultaten i fyra av fem studier med hög eller medelhögt bevisvärde visade dock på en konsistent profylaktisk behandlingseffekt av probiotika avseende AAD med i storleksordningen 30-40% riskreduktion. Antalet studier är allt för få för att kunna bedöma om skillnader i effekt av olika probiotika föreligger. Likaledes kan säkra systematiska slutsatser rörande optimal behandlingstid med probiotika inte dras. I de flesta studierna har interventionen initierats inom 48 timmar och pågått under den tid antibiotika givits och 1-2 veckor därefter.

Det föreligger ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att probiotika har en profylaktisk effekt på AAD (Måttligt starkt bevisvärde).

Antal vård dagar

Fyra av de 12 identifierade artiklarna redovisade data rörande antal vård dagar. Tre angav icke-signifikanta skillnader (två av medelhögt och en av lågt bevisvärde), och en studie fann att CD infektion signifikant förlängde vårdtiden.

Det vetenskapliga underlaget för eventuell effekt på vårdtider är otillräckligt (Otillräckligt bevisvärde).

Antal återinläggningar

Ingen studie har redovisat data avseende behov av återinläggning på sjukhus p.g.a. CDAD eller AAD.

Litteraturöversikt

Tre tidigare systematiska översikter inkluderande metaanalyser har entydigt indikerat effekt av probiotika som profylax mot AAD och en av dem även mot CD infektion (D'Souza-2002, Cremonini-2002, McFarland-2006). Analyserna inkluderade 9, 7 respektive 31 originalstudier omfattande 1214, 881 respektive 2810 (AAD)/ 354 (CD) patienter. Dessa metaanalyser har dock omfattat alla åldersgrupper, öppen som slutet vård, olika antibiotikaregimer samt olika typer av probiotikaregimer. Alla tre visade på poolade effekter avseende ADD på nivån 0,40 (OR/RR) och McFarlands analys rörande CD 0,59 (RR) dock endast för ett specifikt probiotikum (Saccharomyces boulardi).

Litteratursökningen identifierade två HTA rapporter

Dendukari och medarbetare har publicerat en rapport avseende profylax och behandling av CD (Dendukari 2005). Deras litteratursökning resulterade endast i en randomiserad kontrollerad studie varför säkra slutsatser inte kunde dras.

En HTA-rapport från Storbritannien (Scheike 2006) med samma huvudsakliga frågeställningar som föreliggande rapport identifierade 23 kontrollerade studier omfattande 3522 patienter som underlag för sina slutsatser. CDAD reducerades med 46% (95% KI 14-76). Emellertid fann man inget stöd för att kolonisering med CD minskade med probiotika. AAD reducerades med ca 50% (95% KI 37-63%) men påverkade inte symtomdurationen (-0,6 dagar; 95% KI 0,04-1,11 d.). Nyttå sågs både vid jämförelse med placebo eller ingen behandling. Denna HTA rapport inkluderade alla åldersgrupper och såväl slutna som öppna vård. Rapporten kunde inte identifiera någon studie avseende kostnadseffektivitet. Ej heller redovisades data rörande vårdtid eller återinläggningsfrekvens.

Gruppen bedömer att denna rapport är omfattande och välgjord. Ingen av de fem studier inkluderade i föreliggande rapport som publicerats efter (och därmed inte ingår i) Scheikes et al:s rapport (Can 2006, Hickson 2007, Beusoleil 2007, Safdar 2008, Wenus 2008) talar emot dess slutsatser utan indikerar även de en effekt av probiotika avseende AAD.

**Risker-biverkningar**

Biverkningar rapporterades i fyra av de 12 inkluderade studierna, i tre av dessa på procentnivå, i en upp till 50%, i alla fall gastrointestinala, i inget fall allvarlig biverkan inklusive sekundärinfektion.

HTA-rapporten av Scheike et al. konstaterar att ingen av studierna rapporterade några allvarliga biverkningar. McFarland 2006 identifierade inte heller något fall av allvarliga biverkning i de ingående studierna.

Boyle et al (Boyle 2006) beskriver i en översiktsartikel sammanlagt 23 fallrapporter av sepsis som sammanfallit i tiden med probiotikaintag hos människa. Detta har setts hos intensivvårdspatienter, patienter med immunbristtillstånd, svårare kroniska sjukdomar, utmärgling och hos prematura barn. I en randomiserad placebo-kontrollerad studie av probiotikabehandling till patienter med svår akut pankreatit observerade man en signifikant högre dödlighet (vanligen i multiorgansvikt) hos probiotikabehandlade patienter, medan frekvensen infektiösa komplikationer var lika i probiotika- och placebogruppen (Besselink 2008).

Risken för allvarliga biverkningar hos patienter med normalt immunförsvar bedöms vara mycket låg.

## **7b. Inkluderade artiklar - bilaga 1**

## **7c. Exkluderade artiklar - bilaga 2**

## **8. Pågående vetenskapliga studier?**

Två randomiserade kontrollerade studier omfattande 480 respektive 200 patienter har identifierats via Clinical Trials.gov; Study NCT00328263 och NCT00748748. Den första är avslutad men resultaten är ännu ej publicerade. Enligt protokollet har man studerat AAD, CDAD, hälsoekonomiska och säkerhetsmässiga aspekter. Den andra pågår och studerar enbart prevention av AAD.

## **9. Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?**

- a)  Socialstyrelsen
- b)  Specialistföreningar
- c)  Sektorsråd
- d)  Annat

**Vilken specialistförening eller sektorsråd?**

Inga

## ETISKA ASPEKTER

### **10a. Etiska konsekvenser.**

**AAD är en vårdskada som innebär en olägenhet för den enskilde patienten. Var tjugonde patient som antibiotikabehandlas drabbas. Är det då etiskt att avstå från profylaktisk behandling med probiotika då omkring hälften av dessa fall kan förhindras?**

Studier av olika probiotikainnehållande produkter som visar effekt på AAD-förekomst har använt mikroorganismer av flera arter. Ett omotiverat val av en dyr produkt innebär risk för undanträngningseffekter av annan terapi. Att idag använda de dyra alternativen är därför etiskt tveksamt.

Det finns beskrivet ett mindre antal antal sepsisfall där en koppling till probiotikaanvändning inte kan uteslutas. Samtliga de patienter som drabbats har varit immuninkompetenta eller haft kronisk sjukdom. En betydande andel av de patienter som antibiotikabehandlas i slutenvård tillhör någon av dessa riskkategorier. En generell rekommendation om användning av probiotika till vuxna som antibiotikabehandlas i slutenvård skulle kunna innebära att dessa utsattes för risk.

### **10b. Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?**

Nej

## ORGANISATIONEN

### **11a. När kan den nya teknologin börja användas?**

Omgående.

### **11b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?**

Ja, men inte på ett strukturerat sätt (nationella rekommendationer saknas).

### **11c. Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?**

En generell rekommendation om användning av probiotika vid antibiotikabehandling av vuxna med påbjudna undantag från rekommendationen skulle ställa krav på rapportering och dokumentation av konsumtionen. Sådan saknas i dagsläget.

### **12. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?**

Kostsektionen inom Regionservice Västra Götalandsregionen tillhandahåller och transportsektionen levererar produkter efter beställning och kan påverkas i mindre omfattning.

## EKONOMI

### 13. Nuvarande kostnader?

Kostnaden för CDAD härrör huvudsakligen från förlängning av vårdtiden. Med en vårdryggningskostnad på ca 8000 kr och en förlängning av vårdtiden med 3-4 dygn (Kyne L 2002) blir merkostnaden per fall 24 – 32 000 kr, och per månad för SÄS 120 – 160 000 kr och för VGR ca 1,2 - 1,5 miljoner. Detta medför en årskostnad för VGR på 14-18 miljoner kr.

AAD förlänger inte vårdtiden enligt en svensk prospektiv multicenterstudie från 2001 (Wistöm 2001). Enligt Scheike 2006 förkortade probiotika symtomdurationen vid AAD med 0,6 dagar. Det är därför tveksamt om AAD innebär en merkostnad för slutenvård frånsett kostnad för diagnostik.

2008 rekviderades inom SÄS till vårdavdelningar 9054 förpackningar à 1 l av Proviva. Med en beräknad genomsnittlig dygnsförbrukning på 4 dl motsvarar detta drygt 22 500 dygnsdoser till en kostnad av 162 473 kr. Probiotika i form av *Saccharomyces boulardii* (Precosa®) klassificeras som ett läkemedel och förskrevs på SÄS under 2008 med ca 800 DDD (definierade dygnsdoser) till en kostnad av 28 390 kr, framför allt för användning i öppenvården. Precosa® används både som profylax mot AAD och tillägg till antibiotika vid behandling av CDAD varför slutenvårdskostnaden är okänd.

### 14. Förväntade kostnader med nya teknologin?

Ca 30 % av sjukhusvårdade patienter i Sverige antibiotikabehandlas enligt nationella prevalensstudier (Strama och SKL). Kostnad per dygnsdos för Proviva är ca 7 kr, för Precosa® ca 35 kr och för kommersiell yoghurt 4 kr.

För SÄS med 32650 vårdtillfällen (2007) skulle det årligen innebära ca 9600 antibiotikabehandlade patienter och för VGR ca 100 000 som under (som mest) 5 dygn skulle få probiotika. Det innebär 48 000 dygnsdoser (SÄS) och 500 000 dygnsdoser (VGR). Årskostnaden för respektive alternativ av Proviva blir då 3,5 milj. kr, för Precosa® 17,5 milj. kr och för kommersiell yoghurt 2 milj. kr.

### 15. Totala kostnadsförändringar?

Då effekten på vårdtiden är osäker kan totala kostnadsförändringar inte beräknas. I övrigt se punkt 14.

### 16. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? (verksamhet/område/sjukhus)

Kan inte besvaras. Se punkt 15.

### 17. Finns hälsoekonomiska analyser?

Kostnadseffektiviteten är inte känd genom formella analyser med hälsoekonomisk modellering.

Kyne et al (Kyne et al 2004) angav att merkostnaderna för vårdtillfällen som kompliceras av CDAD har beräknats till 54% mer än motsvarande vårdtillfälle utan CDAD och blir 3,6 dagar längre.

Wilcox (Wilcox 1996) angav att vårdtiden förlängdes ca 21 dagar för patienter vars vård komplicerades av CDAD.

Rappenhoner et al (Rappenhoner 1997) gjorde en "cost-benefit" analys med antagandet att probiotikabehandling med *S.Boulardi* kortade förekomsten av AAD med en dag. Deras analys angav att nettobesparingen per patient skulle motsvara ca 2000 kr i huvudsak genom kortad vårdtid och minskad frånvaro från arbete.

Hickson et al (Hickson 2007) gjorde utifrån sina resultat med "numbers needed to treat" för AAD respektive CDAD på 5 och 6 en kostnadsberäkning där kostnaden för att förebygga ett fall av AAD på motsvarande ca 500 kr och för CDAD ca 600 kr. Givet en merkostnad på ca 40000 kr per fall av CDAD var deras slutsats att probiotika var kostnadseffektivt.

Kan inte besvaras. Se punkt 15.



# OBESVARADE FRÅGESTÄLLNINGAR

## 18. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?

Det föreligger begränsad kunskap om huruvida probiotika

- påverkar förekomst eller svårighetsgrad av CDAD hos vuxna i slutenvård
- har en meningsfull effekt på AAD rörande vårdtid, återinlägningsbehov och kostnader

## 19. Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?

Nej

## SAMMANFATTNING

### 20. Sammanfattning

- Metod och målgrupp:

Profylaktisk probiotikatillförsel för att förhindra Clostridium Difficile-infektion (CDAD) eller ospecifik antibiotikaassocierad diarré (AAD) hos inneliggande vuxna patienter som behandlas med antibiotika.

- Frågeställning P I C O:

P- vuxna  $\geq 18$  år patienter inneliggande på sjukhus som får antibiotika

I - profylaktisk probiotika

C- placebo, annan farmakologisk behandling, ingen behandling

O- primärt utfall: prevention av Clostridium difficile-infektion.

Sekundärt utfall: prevention av antibiotikarelaterad diarré (AAD), antal vård dagar på sjukhus, antal återinskrivningar på sjukhus, komplikationer.

- Studerad patientnytta och risker:

Litteratursökningen identifierade 12 randomiserade, kontrollerade studier och sju systematiska översikter.

- CDAD

De studier som redovisar effekter av probiotika på Clostridium Difficile associerad diarré har divergerande resultat. De bedöms alla vara underdimensionerade för utvärdering av insjuknande i CDAD. Slutsatsen blir därför att det för närvarande saknas vetenskapligt stöd för en eventuell profylaktisk effekt av probiotika för CDAD hos sjukhusvårdade antibiotikabehandlade vuxna patienter.

- AAD

Av de studier som har tillräcklig god vetenskaplig kvalitet visar tre av fem att profylaktisk behandling med probiotika minskar risken för AAD med 30 - 40%.

- Vård dagar

Det saknas stöd för att profylaktisk behandling med probiotika påverkar antalet vård dagar för inneliggande patienter som har antibiotikabehandling.

- Etiska frågeställningar:

Är det motiverat att ge probiotika som förebyggande behandling för att 1/40 av antibiotikabehandlade patienter inte skall drabbas av AAD?

Risk för svår men sällsynt biverkan i form av sepsis.

Användning av dyra probiotika kan ge undanträngningseffekter.

- Ekonomiska aspekter

Probiotika i livsmedelsform är mycket billiga (4 - 7 kr/dygn). Det är oklart om det kan uppväga vinster i form av vårdtider och återinläggningar rörande AAD då de vetenskapliga underlagen på denna punkt är delvis motstridiga. Om insjuknande i CDAD kan påverkas torde vinster göras. Kostnader kontra vinster av dyrare specialiserade probiotikaformer är än mer osäkra.

- Samlad bedömning av evidensläget

Evidensläget för en positiv profylaktisk effekt av probiotika hos sjukhusvårdande antibiotikabehandlade vuxna patienter rörande CDAD är otillräckligt men rörande AAD är det måttligt starkt och effekten uppgår där till en 30-40% minskning. Avseende effekter på vårdtider, återinläggningar och kostnader är evidensläget otillräckligt. Risker hos immunkompetenta är mycket låga men kan föreligga hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar.

## **Bilagor**

- Bilaga 1 Inkluderade artiklar
- Bilaga 2 Exkluderade artiklar
- Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen

## Utfallsmått: Antibiotikaassocierad diarré

Författare, år, land, nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Givet antibiotika	Intervention/tid	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp  Biverkningar	OR 95%CI  Vård dagar/ Återinläggning	Bevisvärde
1/Beausoleil M, 2007, Canada	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=89, Powerberäknad pop. var 120, 116 tillfrågades, 27 avböjde, 89 (44/45) randomiserades, inga bortföll efter randomisering	Beta-lactam macrolider, Kinoloner, "övriga" ej vancomycin, aminoglycosid	Lactob. acidoph + Lactob. casei  Hela ab.tiden	AAD förekomst; IG 7/44 (15,9%), PG 16/45 (35,6%) <sup>1</sup>  Biverkningar; 50% Gastrointestinala, inga allvarliga.	0,343 (0,12-0,94)  N.S. Ej angivet	Medelhögt
2/Beniwal RS 2003, USA	Prospektiv, öppen, RCT, n=202, Powerberäknad pop. var 200, 210 tillfrågades, 8 avböjde, 202 (105/97) randomiserades, inga(?) bortföll efter randomisering	Beta-lactam Trimpetoprim Sulfabactam Macrolider Kinoloner Aminoglycosid Tertacyklin (IG) Metronidazol (IPG) Vancomycin (2 PG)	Lactob. acidoph + Lactob. bulgaricus+ St. thermophilus  8 dagar	AAD förekomst; IG 13/105 (12,4%), PG 23/97 (23,7%)  Biverkningar; Ej angivet.	0,46 (0,22-0,97)  Ej angivet	Medelhögt
3/Can M, 2006, Turkiet	Prospektiv, oklar blindning, RCT, n=151 (73/78), inga(?) bortföll efter randomisering	Beta-laktam, Övriga? ej vancomycin, teicoplanin, metronidazol.	Saccharomyces boulardi  Hela ab.tiden	AAD förekomst; IG 1/73 (1,4%), PG 7/78 (9,0%)  Biverkningar; Ej angivet.	0,14 (0,02-1,12)  Ej angivet	Lågt
4/Hickson M, 2007, Storbritannien	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=135, powerberäknad pop. var 164, 135 randomiserades,	Alla huvudtyper, Se Beniwal	Lactob. casei+ Lactob. bulgaricus + St. thermophilus	AAD förekomst; IG 7/57 (12%), PG 19/56 (34%)  Biverkningar;	0,26 (0,10-0,70)  Ej angivet	Högt

<sup>1</sup> IG=interventiongrupp, PG=placebo/kontrollgrupp, AAD=antibiotikaassocierad diarré, FOS= fructooligosackarider, ab=antibiotika

## Utfallsmått: Antibiotikaassocierad diarré

Författare, år, land, nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Givet antibiotika	Intervention/tid	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp  Biverkningar	OR 95%CI  Vård dagar/ Återinläggning	Bevisvärde
	lost-to follow up= 22, 113 analyserades för ADD, 109 för CD toxin		Ab.tiden+7d	Ej angivet.		
5/Lewis SJ, 1998, Storbritannien	Prospektiv, blindad, RCT, n=72 powerberäkning saknas, 81 tillfrågades, 9 avböjde, 72 randomiserades, 3 (4%) drop-out	Ej angivet	Saccharomyces boulardi  Hela ab.tiden	AAD förekomst; IG 7/33 (21%), PG 5/36 (14%) Biverkningar; Ej angivet.	1,64 (0,45-5,81)  Sign p=0,01 8/15d CDtox+/ Ej angivet	Lågt
6/Madeo M, 1999, Storbritannien	Prospektiv, dubbelblind??, RCT, n=66, powerberäkning saknas, ? tillfrågades, 66 randomiserades (30/18/18)	Alla huvudtyper utom aminoglycosid	Lactob. acidoph + Bifidobact+FOS /FOS  15 dagar	AAD förekomst; IGR 4/30 (13%), IGFOS 0/18 (0%), PG 2/18 (11%) Biverkningar; Ej angivet.	1,21 (0,20-7,22) (IGR kontra PG)  Ej angivet	Lågt
7/McFarland LV. 1995 USA	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=193, powerberäkning saknas, 208 tillfrågade, 15 ej inkluderbara, av de 193 som rand. (97/96) censurerades 64; 28 lost to follow-up, 36 övrigt, 129 fullföljde (67%)	Beta-lactam	Saccharomyces boulardi  Hela ab.tiden+3d (max 28)	AAD förekomst; IG 7/97 (7,2%), PG 14/96 (14,6%) Biverkningar; Gasbildning o feber (ca 5%) vanligare i placebogrupper, Inga allvarliga.	0,45 (0,17-1,18)  Ej angivet	Högt
8/Plummer S, 2004, Storbritannien	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=138, powerberäkning siktade på 400, 150 tillfrågades, 12 exkluderades, 138 randomiserades (69/69)	Ej angivet	Lactob. acidoph + Bifidobact.  20 dagar	AAD förekomst; IG 15/69 (22%), PG 15/69 Biverkningar; Ej angivet.	1  Ej angivet	Lågt
9/Safdar N, 2008, USA	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=40, powerberäkning? 82 tillfrågades, 42 avböjde, 40	Ej detalj angivet, Beta-lactam,	Lactob. acidoph  Hela ab-tiden+14? Bara	AAD förekomst; IG 4/23 (17%), PG 6/16 (37%)	0,35 (0,07-1,65)  Ej angivet	Lågt

## Utfallsmått: Antibiotikaassocierad diarré

Författare, år, land, nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Givet antibiotika	Intervention/tid	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp  Biverkningar	OR 95%CI  Vård dagar/ Återinläggning	Bevisvärde
--------------------------	---	-------------------	------------------	---	--	------------

	randomiserades (23/17), inga lost to follow-up	kinoloner, macrolider	14 d efter ab.?	Biverkningar; Lindriga i båda grupperna ca 10%, inga allvarliga.		
10/Surawicz CM, 1989, USA	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=180, powerberäkning?, 318 inkluderades, 138 bortföll, 180 fullföljde (116/64)	Pc, Ampicillin. Klindamycin TrimSulfa Cephalosporin	Saccharomyces boulardi  Hela ab.tiden+14 d	AAD förekomst; IG 11/116 (9,5%), PG 14/64 (21,8%)  Biverkningar; Inga biverkningar.	0,38 (0,15-0,97)  N.S/ Ej angivet	Lågt
11/Thomas MR, 2001, USA	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=302, powerberäkning?, 302 randomiserades (152/150), 32 drop-outs (12%) (19/16), 167 fullföljde	Ej detalj angivet, 69% beta-lactam	Lactob. GG  14 d.	AAD förekomst; IG 39/133 (29,3%), PG 40/134 (29,9%)  Biverkningar; Inga sign. skillnader, inga allvarliga.	0,97 (0,57-1,64)  N.S/ Ej angivet	Medelhögt
12/Wenus C, 2008, Norge	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=87, powerberäkning pekade på 152, 87 randomiserades (46/41), 24 drop-outs (27%), 63 fullföljde (34/29)	Ej detalj angivet, > 60% beta-lactam	Lactob. acidoph + Lactob. GG+ Bifidobact.  14 d	AAD förekomst; IG 2/46 (4%), PG 8/41 (20%)  Biverkningar; Ej angivet.	0,17 (0,03-0,93)  Ej angivet	Lågt

Bilaga 1b

**Utfallsmått: Clostridium Difficile infektion**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Intervention	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	OR 95%KI	Bevis värde
1/Beausoleil M, 2007, Canada	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=89, Powerberäknad pop. var 120, 116 tillfrågades, 27 avböjde, 89 (44/45) randomiserades, inga(?) bortföll efter randomisering	Lactob. acidoph + Lactob. casei	CDAD via toxinbestämning; 1/44 (2.3%) resp. 7/45 (15,6%)	CDtoxin bestämdes hos endast 2 av 7 med diarré i IG, hos 13 av 16 i PG.	0,129 (0,02-1,11)	Medelhögt
2/Beniwal RS 2003, USA	Prospektiv, öppen, RCT, n=202, Powerberäknad pop. var 200, 210 tillfrågades, 8 avböjde, 202 (105/97) randomiserades, inga(?) bortföll efter randomisering	Lactob. acidoph + Lactob. bulgaricus+ St. thermophilus	CD testades ej			Lågt
3/Can M, 2006, Turkiet	Prospektiv, oklar blindning, RCT, n=151 (73/78), inga(?) bortföll efter randomisering	Saccharomyces boulardi	CDAD via CDtoxAtestning; IG 0/73 (0%), PG 2/78 (2,6%)	CDtoxB testades ej	NA (ARR 2,6% (-1-6))	Lågt
4/Hickson M, 2007, Storbritannien	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=135, powerberäknad pop. var 164, 135 randomiserades, lost-to follow up= 22, 113 analyserades för ADD, 109 för Cl.D toxin	Lacto. casei+ Lactob. bulgaricus + St. thermophilus	CDAD via CDtoxin testning (A+B?); IG 0/56 (0%), PG 9/53 (17%)		NA (ARR 17% (7-27))	Högt
5/Lewis SJ, 1998, Storbritannien	Prospektiv, blindad, RCT, n=72 powerberäkning saknas, 81 tillfrågades, 9 avböjde, 72 randomiserades, 3 (4%) drop-out	Saccharomyces boulardi	CDAD via CDtoxin testning (A+B?); IG 5/33(15%), PG 3/36 (8%)		2,03 (0,43-9,61)	Lågt
6/Madeo M, 1999, Storbritannien	Prospektiv, dubbelblind??, RCT, n=66, powerberäkning saknas, ? tillfrågades, 66 randomiserades (30/18/18)	Lactob. acidoph + Bifidobact+FO S /FOS	CD testades ej			Lågt
7/McFarland LV. 1995 USA	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=193, powerberäkning saknas, 208 tillfrågade, 15 ej	Saccharomyces boulardi	CDAD via "standard procedures"+CDtoxin testning (A+B?); CD undersöktes hos 133		0,74 (0,16-3,5)	Högt

## Utfallsmått: Clostridium Difficile infektion

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Intervention	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	OR 95%KI	Bevis värde
	inkluderbara, av de 193 som rand. (97/96) censurerades 64; 28 lost to follow-up, 36 övrigt, 129 fullföljde (67%)		av de 193(69%), 24 var CD+, 7/18 med ADD var CD+, 17 var asymtom,; 3/10 av IGCD+ fick ADD, 4/14 i PGCD+ fick ADD, mao 3/97 (3%) i IG fick symtomatisk CD+AAD, 4/96 (4%) i PG fick CD+ AAD			
8/Plummer S, 2004, Storbritannien	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=138, powerberäkning siktade på 400, 150 tillfrågades, 12 exkluderades, 138 randomiserades (69/69)	Lactob. acidoph + Bifidobact	CD testades genom odling o toxinbestämning A+B. Alla odlades vid ankomst; 8/138 (6%) pos, inga toxin+. En av dessa utvecklade Diarré. Under studien utvecklade 5/69 (7%) AAD+CDtox+ i PG, 2/69 (3%) i IG		0,41 (0,08-2,17)	Lågt
9/Safdar N, 20 <sup>1</sup> 08, USA	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=40, powerberäkning?, 82 tillfrågades, 42 avböjde, 40 randomiserades (23/17), inga lost to follow-up	Lactob. acidoph	CDAD via CDtox (A+B?); CDtox bestämdes endast hos 7 pat med diarré av 10, endast en (i PG) var CDtox pos		NA	Lågt
10/Surawicz CM, 1989, USA	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=180, powerberäkning?, 318 inkluderades, 138 bortföll, 180 fullföljde (116/64)	Saccharomyces boulardi	CD testades genom odling o toxinbestämning 138/180 odlades, 48 var CD+, 8 utvecklade AAD, 32 hörde till IG, 3 av dessa var AAD+CDpos 9,4%, 16 till PG 5AAD+CD+ 31,3%. på hela pop. IG 3/116 (2,6%) resp. 5/64 (7,8%)	Bortfall primärt resp. avseende CD odl	0,32 (0,06-1,70)	Lågt

<sup>1</sup> IG=interventiongrupp, PG=placebo/kontrollgrupp, AAD=antibiotikaassocierad diarré, CDAD=clostridium diff associerad diarré, FOS= fructooligosackarider

Bilaga 1b

**Utfallsmått: Clostridium Difficile infektion**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Intervention	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	OR 95%KI	Bevis värde
11/Thomas MR, 2001, USA	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=302 , powerberäkning?, 302 randomiserades (152/150), 32 drop-outs (12%) (19/16), 167 fullföljde	Lactob. GG	Bara en testades för CDtox		NA	Medelhögt
12/Wenus C, 2008, Norge	Prospektiv, dubbelblind, RCT, n=87, powerberäkning pekade på 152, 87 randomiserades (46/41), 24 drop-outs (27%), 63 fullföljde (34/29)	Lactob. acidoph + Lactob. GG+ Bifidobact.	CD testades genom odling o toxinA bestämning Endast 55 fecesprov insamlades, hos symtomlösa i IG sågs 1 pos CDodl o 1 CDtox+, hos 1 pat i PG med symtom var CDodl pos		NA	Lågt



**Bilaga 2**

**Redovisa exkluderade artiklar** efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell.

<b>nr</b>	<b>Studie</b>	<b>Anledning till exklusion</b>
<b>1</b>	<b>Bleichner et al 1997</b>	<b>Fel population (intensivvårdade vuxna med nasogastrisk sond), antibiotikabehandling ej obligatorisk</b>
<b>2</b>	<b>Wullt et al 2003</b>	<b>Fel population, både öppen och slutenvård</b>
<b>3</b>	<b>Madden et al 2005</b>	<b>Fel population, öppenvård. Fel utfallsmått, endast mikrobiologiska data, ej diarré eller diarré utlöst av Clostridium Diff.</b>

### Bilaga 3: Fråga 6, Litteratursökningsprocessen

PICO:

P= vuxna (+ 18) patienter inneliggande på sjukhus som får [systemiskt, d.v.s ej lokalt som ögondroppar, kräm mm] antibiotika

I= profylaktisk probiotika [av alla typer/bakteriestammar]

C= placebo, annan farmakologisk behandling, ingen behandling

O= primärt utfall: prevention av Clostridium difficile-infektion.

Sekundärt utfall: prevention av antibiotikarelaterad diarré (AAD), antal vård dagar på sjukhus, antal återinskrivningar på sjukhus, komplikationer

Fokuserad fråga: Kan profylaktisk probiotika förhindra C. Difficile-infektion hos inneliggande vuxna patienter som behandlas med antibiotika?

#### 9a) Sökstrategi:

##### PUBMED

antibiotics OR antibiotic OR anti-bacterial agents

**AND**

microbial food supplements OR probiotics OR probiotic

**AND**

((antibiotic-associated OR antibiotic associated) AND (diarrhea OR diarrhoea)) OR clostridium difficile OR C difficile OR complication OR complications OR adverse effects

**AND**

"systematic review" OR meta-analysis OR metaanalysis OR systematic[sb] OR randomized controlled trial OR random OR randomized OR randomised OR randomisation OR randomization

**135 träffar**

##### COCHRANE

Cochrane reviews 10, DARE 11, HTA 2 totalt 23

probiotics OR probiotic OR microbial food supplements **in** Title, Abstract or Keywords

**AND**

clostridium difficile OR c difficile OR diarrhea OR diarrhoea **in** Title, Abstract or Keywords

**23 träffar**

##### CINAHL

antibiotics OR antibiotic OR anti-bacterial agents

**AND**

microbial food supplements OR probiotics OR probiotic

**AND**

((antibiotic-associated OR antibiotic associated OR antibiotic prophylaxis) AND (diarrhea OR diarrhoea)) OR clostridium difficile OR C difficile

**69 träffar**

**Kommentar:**

En kompletterande sökning över pågående studier har också gjorts i databaserna Cochrane och Clinical trials.gov. I den sistnämnda fanns 3 ev. intressanta studier, dessa har sänts till gruppen för kännedom.

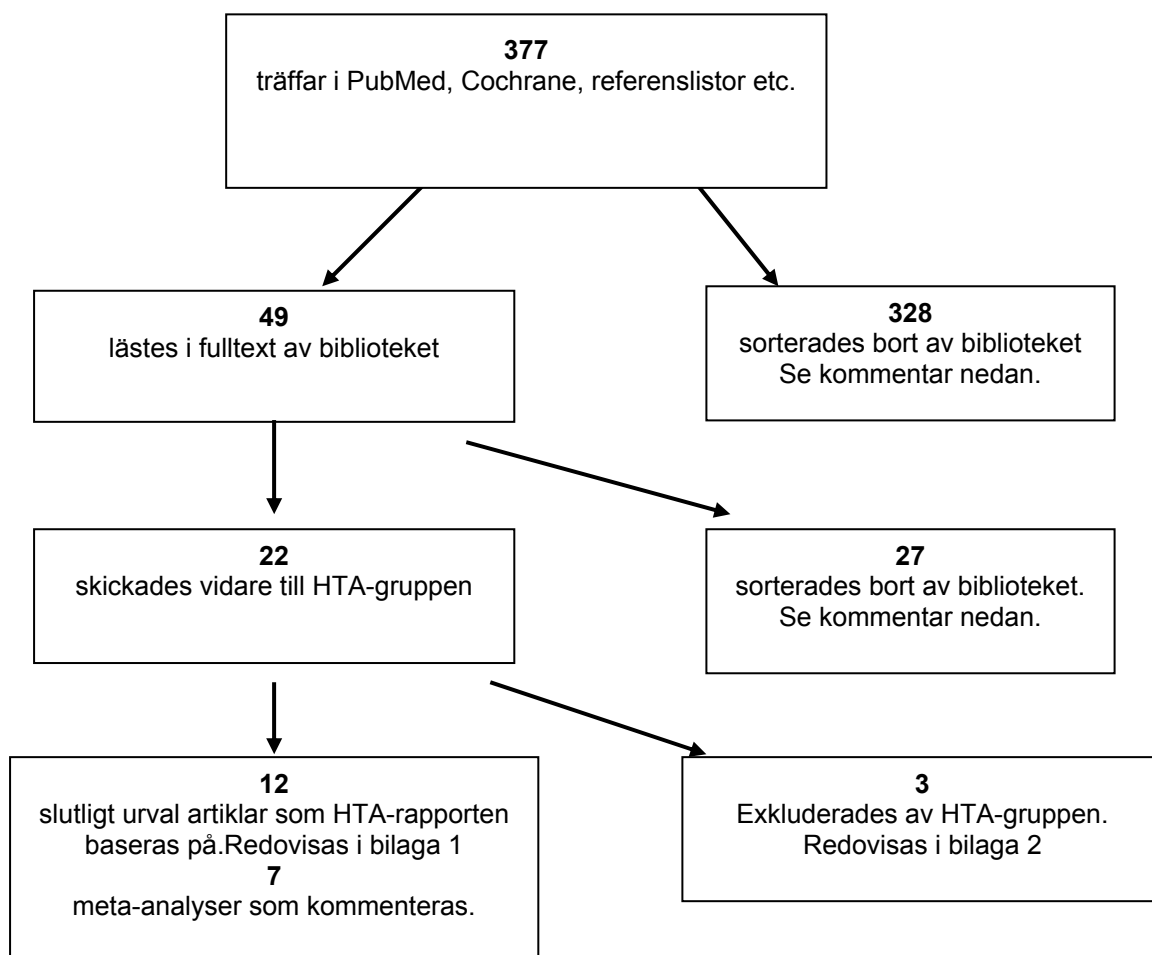
Likaså har en sökning över kommande kostnadsstudier gjorts, den gav 2 ev. intressanta studier som sänts till gruppen för kännedom. Dessa har dock inte granskats enligt mall.

**b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar:**

Studietyper: Enbart RCT-studier och meta-analyser. Publikationsår: 1980 och framåt

**c) Limitering:**

Språk: engelska, tyska, franska, svenska, norska, danska.

**d) Urvalsprocessen:**

**Kommentar till bortsortering/exkludering:**

Patient/problem: 124	Språk: 6
Intervention: 18	Övrigt: 1
Outcome: 51	
Fel studietyp/metod: 63	
Dubbletter: 55	
Fel ämne: 38	Totalt: <b>356</b>

**e) Referenslista:****Inkluderade studier:**

**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* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2007 Nov;21(11):732-6.

**Beniwal RS**, Arena VC, Thomas L, Narla S, Imperiale TF, Chaudhry RA, Ahmad UA. A randomized trial of yogurt for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2003 Oct;48(10):2077-82.

**Can M**, Beşirbellioglu BA, Avci IY, Beker CM, Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study. *Med Sci Monit*. 2006 Apr;12(4):PI19-22.

**Hickson M**, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, Bulpitt CJ. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2007 Jul 14;335(7610):80.

**Lewis SJ**, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. *J Infect*. 1998 Mar;36(2):171-4.

**Madeo M**, Whitlock M, Martin CR. A randomized controlled trial comparing *Lactobacillus* combined with *Bifidobacterium bifidum* against fructo-oligosaccharides in reducing the incidence of antibiotic-associated diarrhea: a preliminary investigation. *Clin Effect Nurs* 1999 Jun; 3(2): 83-7

**McFarland LV**, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol*. 1995 Mar;90(3):439-48.

**Plummer S**, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol*. 2004 Mar;7(1):59-62.

**Safdar N**, Barigala R, Said A, McKinley L. Feasibility and tolerability of probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized US military veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2008 Dec;33(6):663-8.

**Surawicz CM**, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology*. 1989 Apr;96(4):981-8.

**Thomas MR**, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2001 Sep;76(9):883-9.

**Wenus C**, Goll R, Loken EB, Biong AS, Halvorsen DS, Florholmen J. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Feb;62(2):299-301.

#### **Exkluderade originalstudier:**

**Bleichner G**, Bléhaut H, Mentec H, Moysé D. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 1997 May;23(5):517-23. PubMed PMID: 9201523.

**Madden JA**, Plummer SF, Tang J, Garaiova I, Plummer NT, Herbison M, Hunter JO, Shimada T, Cheng L, Shirakawa T. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Int Immunopharmacol*. 2005 Jun;5(6):1091-7.

**Wullt M**, Hagslätt ML, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(6-7):365-7.

#### **Systematiska översikter och meta-analyser skickade för kännedom:**

**Boyle RJ**, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks?. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1256-64; quiz 1446-7.

**D'Souza AL**, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1361.

**Dendukuri N**, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ*. 2005 Jul 19;173(2):167-70. Review. Erratum in: *CMAJ*. 2005 Aug 16;173(4):345.

**McFarland LV**. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Apr;101(4):812-22.

**Pillai A**, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004611. Review.

**Segarra-Newnham M**. Probiotics for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: focus on *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii*. *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1212-21.

**Scheike I**, Connock M, Taylor R Fry-Smith A, Ward D. Probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea: a systematic review. Department of Public Health and Epidemiology West Midlands Health Technology Assessment Group. DPH 2006, Report Number 56

**Övrigt litteratur:**

**Bishara** J, Peled N, Pitlik S, Samra Z. Mortality of patients with antibiotic-associated diarrhoea: the impact of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect*. 2008 Apr;68(4):308-14.

**Dubberke** ER, Butler AM, Reske KA, Agniel D, Olsen MA, D'Angelo G, McDonald LC, Fraser VJ. Attributable outcomes of endemic *Clostridium difficile*-associated disease in nonsurgical patients. *Emerg Infect Dis*. 2008 Jul;14(7):1031-8.

**Eriksson** S, Aronsson B. Medical implications of nosocomial infection with *Clostridium difficile*. *Scand J Infect Dis*. 1989;21(6):733-4.

**Kyne** L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2002 Feb 1;34(3):346-53.

**Lövtrup**, M. Tolv döda i danskt utbrott av *Clostridium Difficile*. *Läkartidningen*. 2009 106(14); 991.

**Rappenhoner** et al. On the socio-economic cost structure of the diarrhoea treatment: a cost benefit analysis of *S. Boulardii*. *Medwelt* 1997;48 :38-44.

**Wiström** J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Jan;47(1):43-50.

**Wilcox** MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 1996 Sep;34(1):23-30.

