

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 12:
Antidiarrhoika

Vom 12. Januar 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Rechtsgrundlagen	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
3	Verfahrensablauf	3
4	Bewertungsverfahren	7

1 Rechtsgrundlagen

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Ordnungsweise verbindlich festzulegen.

Er kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

2 Eckpunkte der Entscheidung

Nach § 16 AM-RL i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V dürfen Arzneimittel von Versicherten nicht beansprucht, von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten nicht verordnet und von Krankenkassen nicht bewilligt werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse

1. der diagnostische oder therapeutische Nutzen oder
2. die medizinische Notwendigkeit oder
3. die Wirtschaftlichkeit

nicht nachgewiesen ist.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff E. coli Stamm Nissle 1917 mit mindestens 10^8 vermehrungsfähigen Zellen/Dosiseinheit erfüllen nach Maßgabe der o.g. Rege-

lungen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) als Monopräparate oder in Kombination mit Elektrolyten erfüllen diese Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

Auch Arzneimittel mit gefriergetrockneten Milchsäurebakterien *Lactobacillus fermentum* und *delbrueckii* erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

3 Verfahrensablauf

Im Nachgang zum Inkrafttreten der Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie am 1. April 2009 sind bei der Geschäftsstelle des G-BA verschiedene Schreiben pharmazeutischer Unternehmer zur Änderung der Anlage III Nummer 12 hinsichtlich der Aufnahme weiterer Ausnahmeregelungen zur Anwendung nicht verschreibungspflichtiger Antidiarrhoika bei Kindern eingegangen. Zur Bewertung der eingereichten Unterlagen sowie zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 12. Januar 2010 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. Januar 2009 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
7. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	14. April 2009	Beauftragung der AG „Nutzen“ mit der Bewertung der Anträge auf Ausnahmeregelungen für Anlage III
AG „AM-RL“	10. Juli 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
AG „AM-RL“	27. Oktober 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
AG „AM-RL“	9. Dezember 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
16. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12. Januar 2010	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit

Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 12. Januar 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4 Bewertungsverfahren

Der G-BA kann nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA hat dementsprechend in Anlage III Nummer 12 der am 1. April 2009 in Kraft der Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie die Verordnungsfähigkeit von Antidiarrhoika eingeschränkt.

Im Nachgang zum Inkrafttreten der Regelung sind bei der Geschäftsstelle des G-BA verschiedene Schreiben pharmazeutischer Unternehmer zur Änderung der Anlage III Nummer 12 hinsichtlich der Aufnahme weiterer Ausnahmeregelungen zur Anwendung nicht verschreibungspflichtiger Antidiarrhoika bei Kindern eingegangen.

4.1 Bewertungsgrundlage

Grundlage der Bewertung waren die von den pharmazeutischen Unternehmen auf Basis systematischer Literaturrecherchen gefundenen und eingereichten Unterlagen.

4.2 Bewertungsentscheidung

Arzneimittel mit dem Wirkstoff E. coli Stamm Nissle 1917 mit mindestens 10^8 vermehrungsfähigen Zellen/Dosiseinheit erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmeregelung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.

In den Studien von Henker et al 2007¹ und Henker et al 2008² wurden Säuglinge und Kleinkinder unter 4 Jahren mit akuter Diarrhö (Henker 2007; n=113) oder

1 Henker J, Laass M, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG, Elze M, Wolff C, Schulze J.: "The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers.", Eur J Pediatr. 2007 Apr;166(4):311-8

2 Henker J, Laass MW, Blokhin BM, Maydannik VG, Bolbot YK, Elze M, Wolff C, Schreiner A, Schulze J.: "Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers.", Pediatr Infect Dis J. 2008 Jun;27(6):494-9

persistierender Diarrhö (Henker 2008a; n=151) eingeschlossen. Kinder mit starker Dehydration (5% bis 10% Verlust des Körpergewichts) wurden in beiden Studien ausgeschlossen. Das Alter der Kinder lag in den Studien zwischen 1 und 47 Monaten (Henker et al 2007: Median 21 Monate Interventions- und 23 Monate Kontrollgruppe; Henker et al 2008: Median 26,1 Monate Interventions- und 23,7 Monate Kontrollgruppe).

In beiden Studien wurden die Kinder mit E.coli Nissle 1917 Suspension 108 KBE und Placebo behandelt. Die Behandlung erfolgte ambulant. In der Studie von Henker et al 2008 wurde zunächst stationär eine initiale orale Rehydrierung durchgeführt.

Primäres Zielkriterium in der Studie von Henker et al 2007 war die Zeit bis zum Therapie-ansprechen (definiert als Zeit bis zur Reduzierung der Anzahl wässriger oder dünn-flüssiger Stuhlgänge auf ≤ 3 in 24 Stunden über 2 konsekutive Tage). In der Intention To Treat Analyse zeigte sich ein signifikanter Vorteil einer Behandlung mit E. coli Nissle 1917 im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (Mittelwert 2,5 Tage vs. 4,8 Tage). Primäres Zielkriterium in der Studie von Henker 2008a war die „Responserate“ (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der Anzahl wässriger oder dünnflüssiger Stuhlgänge auf ≤ 3 in 24 Stunden über mindestens 4 konsekutive Tage) nach 7 und 14 Tagen. Nach 14 Tagen zeigte sich, basierend auf der Intention To Treat Analyse der Daten von 151 Kindern, ein signifikanter Vorteil einer Behandlung mit E. coli Nissle 1917 im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (93,3% vs. 65,8%; $p = 0,0017$).

Nebenwirkungen wurden in der Studie von Henker et al 2007 bei 3,6% (2/55) der Patienten in der Interventions- (Rhinitis, abdominale Schmerzen) und bei 3,4% (2/58) der Patienten in der Kontrollgruppe (Otitis Media) beobachtet. Keines dieser Ereignisse wurde gemäß EMEA Klassifikation (CPMP/ICH/377/95) als „serious“ oder „severe“ eingeordnet. In der Studie von Henker et al 2008 wurden bei 4% (3/75) der Patienten in der Interventions- und bei 5,3% (4/76) der Patienten in der Kontrollgruppe insgesamt 11 Ereignisse beobachtet. Vier dieser Ereignisse traten im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf (Intervention: Hypersensitivität; Kontrolle: Erbrechen, abdominale Schmerzen, Dermatitis).

Anhand dieser Studien kann der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit Escherichia coli Stamm Nissle 1917 zur Therapie der Diarrhö bei Säuglingen und Kleinkindern als nachgewiesen angesehen werden.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) als Monopräparate oder in Kombination mit Elektrolyten erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

Von 16 gefundenen klinischen Studien zum Einsatz von LGG-haltigen Arzneimitteln bei kindlichen Diarrhoen ist eine Studie (Shornikova 1997) prinzipiell zum Nutznachweis geeignet. In den anderen Studien lagen entweder keine adäquate Kontrollbedingung vor, die Dosierung von LGG erfolgte nicht gemäß der Zulassung in Deutschland oder LGG wurde nicht untersucht.

Bei der Studie von Shornikova (1997) handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit methodischen Mängeln (u.a. keine Fallzahlplanung, Angaben zum Patientenfluss unklar). Weiterhin bleibt unklar, ob die Patienten in den Gruppen gleich behandelt wurden (keine Angaben zu unterschiedlichen oraler Rehydrationslösung (ORS) (WHO oder geringere Osmolarität) bzw. intravenöse Rehydration in den Gruppen). Die Studie zeigt einen signifikanten Vorteil einer Behandlung mit ORS und LGG im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit ORS. Aufgrund der methodischen Mängel ist die Aussagekraft erheblich eingeschränkt.

Zusätzlich lagen sechs³ systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (Allen 2003; Huang 2003; Sazawal 2006; Szajewska 2007; Szajewska 2001; van Niel 2002) vor. Aus diesen Publikationen lassen sich keine zusätzlichen Informationen ableiten, u.a. da entweder eine andere Fragestellung bearbeitet wurde oder die eingeschlossenen Primärstudien nicht vorlagen.

Weiterhin wurden zwei Leitlinien (Guarino 2008; Leitlinie Gastroenteritis GPGE, Stand 04/2008) gefunden, aus denen sich keine zusätzlichen Informationen ableiten lassen.

Bei der Leitlinie ESPGHAN/ESPID⁴ (Guarino 2008) handelt es sich um eine evidenzbasierte Leitlinie. Es finden sich Angaben zur Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche, zur Auswahl der Evidenz, zur Konsensfindung sowie zur Verbindung zwischen den Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz. Die Erstellung der Leitlinie wurde finanziell von GlaxoSmithKline Biolo-

3 Bei einem der eingeschlossenen Reviews (Bernaola 2008) handelt es sich lediglich um ein Protokoll einer systematischen Übersichtsarbeit zum Einsatz von Probiotika bei der Behandlung von Kindern mit persistierender Diarrhö, welches entsprechend nicht eingereicht wurde.

4 European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition/Europaen Society for Paediatric Infectious Diseases

gicals und Sanofi Pasteur MSD unterstützt, ohne dass die Firmen in die Definition der Methodik und Inhalte der Empfehlungen eingebunden waren.

Eine orale Rehydratation mit LGG wird als mögliche Behandlungsoption empfohlen (Härtegrad der Empfehlung A; Evidenzstufe I bzw. II) und darauf hingewiesen, dass wenige Daten zur Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung mit ORS vorhanden sind.⁵

“ORS with Lactobacillus GG may be of benefit in children with AGE, but there is insufficient evidence to recommend its routine use (II, A).”

“Probiotics may be an effective adjunct to the management of diarrhea. However, because there is no evidence of efficacy for many preparations, we suggest the use of probiotic strains with proven efficacy and inappropriate doses for the management of children with AGE as an adjunct to rehydration therapy (II, B).”

The following probiotics showed benefit in metaanalyses of RCTs: Lactobacillus GG (I, A) and Saccharomyces boulardii (II, B).”

In der Leitlinie werden quantitative Synthesen verschiedener Probiotika als kritisch angesehen, da diese zu falschen Schlussfolgerungen führen könnten⁶ und daher zwei Metaanalysen dargestellt, in denen die Wirksamkeit spezifischer Probiotika (LGG und Saccharomyces boulardii) untersucht wurde. Zu der entsprechenden Metaanalyse von Szajewska 2007 s.o.

Bei der Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE, Stand 04/2008) handelt es sich gemäß der Klassifizierung der AWMF um eine Leitlinie der Entwicklungsstufe 1 (S1-Leitlinie)⁷. In der Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass eine medikamentöse Behandlung bei der unkomplizierten Gastroenteritis in der Regel nicht notwendig ist; einige Medikamente jedoch die Durchfalldauer signifikant verkürzen können. Probiotika werden neben Racecadotril als eine mögliche medikamentöse Behandlung empfohlen, die für Säuglinge und Kleinkinder zugelassen ist und die in randomisierten kontrollierten

5 *“Although there is an abundance of data on the use of probiotics in treating AGE, much less is known about their efficacy if administered in ORS during ORT.”*

6 *“Critics of using a meta-analytical approach to assess the efficacy of probiotics argue that beneficial effects of probiotics seem to be strain-specific; thus, pooling data on different strains may result in misleading concl. Consequently, 2 recent meta-analyses focused on a single probiotic rather than on probiotics in general.”*

7 *„Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird.“* Methodische Empfehlungen ("Leitlinie für Leitlinien", Stand Dez. 2004); <http://leitlinien.net/>

Studien bei Kindern mit akuter Gastroenteritis einen positiven Therapieeffekt, bei gleichzeitigem Einsatz mit ORs zeigten. Es wird ausgeführt:

*„Es sollten nur Probiotika-Stämme zum Einsatz kommen, die in RCT eine nachgewiesene Wirkung aufwiesen. Eine hohe Dosis und ein früher Einsatz scheinen günstig zu sein. Metaanalysen zeigten eine Verkürzung der Durchfalldauer von 14 - 20h. Die genauen Wirkmechanismen sind nicht bekannt. Positive Studien liegen vor allem für Lebendbakterien von *Lactobacillus rhamnosus* GG (für Rotavirusinfektion, weniger bis fehlender Effekt bei bakterieller Genese) vor, weniger Studie für *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus* und *E. coli* Nissle, sowie für Kombinationspräparate. Die Studien sind von unterschiedlicher Qualität, die meisten von Herstellerfirmen gesponsert.“*

Da Literaturangaben bei den einzelnen Empfehlungen fehlen, kann die zugrunde liegende Evidenz nicht beurteilt werden.

Anhand der vorliegenden Studien kann der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit InfectoDiarrstop® LGG Mono Beutel sowie InfectoDiarrstop® LGG und InfectoDiarrstop® LGG Kirsch zur Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen und Kleinkindern nicht als nachgewiesen angesehen werden.

Auch Arzneimittel mit gefriergetrockneten Milchsäurebakterien *Lactobacillus fermentum* und *delbrueckii* erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

Von 6 gefundenen klinischen Studien zum Einsatz dieser Arzneimittel bei kindlichen Diarrhöen sind insgesamt 4 Studien prinzipiell zum Nutznachweis geeignet (Boullouche J. et al. 1994; Liévin-Le Moal V. et al.2007; Salazar-Lindo E. et al. 2007; Simakachorn N. et al. 2000).

Die beiden anderen Studien (Li Xie Bin et al. 1995 und Mezard-Eurin M. et al. 1979) sind aufgrund deutlicher methodischer Mängel nicht für den Nutznachweis geeignet (u. a. Zielparameter nicht eindeutig beschrieben, Intervention unklar).

In den 4 zum Nutznachweis geeigneten Studien wurden Säuglinge und Kleinkinder mit akuter Diarrhoe eingeschlossen. Das Alter der Kinder lag zwischen 1 Monat und 4,5 Jahre. Die 4 Studien wurden u.a. an Kindern in Frankreich, Ecuador, Peru und Thailand durchgeführt. Die Kinder in allen 4 Studien wurden mit

oralen Rehydrationslösung (ORS) in Kombination mit Lacteol® oder ORS als Monotherapie behandelt. In 2 der 4 Studien wurde die Dosierung von Lacteol® mit 10 billion L. adophilus, entspricht 10×10^9 , angegeben. In allen Studien wurde die Behandlung stationär durchgeführt.

3 der 4 Studien zeigen signifikante Vorteile der Kombinationsbehandlung von ORS und Lacteol® im Vergleich zur Monotherapie mit ORS bezogen auf zum Teil unterschiedliche Parameter in Bezug auf die Dauer der Diarrhö. Allerdings wird die Aussagefähigkeit der Ergebnisse durch methodische Mängel (u.a. keine Fallzahlplanung, nicht geplante Subgruppenanalysen, statistische Analysemethoden) erheblich eingeschränkt. Die methodisch adäquate Studie von Salazar-Lindo E. et al. zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des primären Zielkriteriums „Dauer der Diarrhö“.

Weiterhin wurde eine Leitlinie (Leitlinie Gastroenteritis GPGE, Stand 04/2008) gefunden, aus der sich keine zusätzlichen Informationen ableiten lässt (s.o.).

Anhand der gefundenen Studien kann der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit Lactobacillus (fermentum und delbrueckii) zur Behandlung von Diarrhöen bei Kindern nicht als nachgewiesen angesehen werden.