

Sind Prä- und Probiotika in der Intensivmedizin relevant?

PD Dr. R. Meier
Abt. Gastroenterologie
Med. Universitätslinik
CH-4410 Liestal



Der MD-Trakt spielt mit seiner
Flora eine wesentliche Rolle
zum Schutz von Erkrankungen



“Cross talk” zw Lumen und GALT

Intensivpatienten haben ein erhöhtes Risiko für

- Nosokomiale Infekte
→ **SIRS, Sepsis, MOF**
- Pseudomembranöse Kolitiden
- Diarrhoe
 - ↳ **AB- induziert**
 - Enterale Ernährung**
 - Hypalbuminämie**

Intensivpatienten und nosokomiale Infekte

- **Inzidenz** 5-10x grösser als bei Patienten auf einer Normalstation
- **Hauptsächliche Infektionen**
 - Pneumonie 65%
 - Urogenitaltrakt 18%
 - Bakteriämie 12%

Weber et al, Chest, 1999

Vincent et al, JAMA, 1993

MD-Trakt und Intensivpatienten

- **Mukosale Dysfunktion ist häufig bei Intensivpatienten**
- **Ischämie / Reperfusion**
- **Produktion von freien Radikalen und proinflammatorischen Cytokinen**
- **Mangelhafte luminale Ernährung**
- **Mukosaatrophie**

Konsequenzen der Mukosa-Dysfunktion

- **Veränderung der antibakteriellen Wirtsabwehr**
- **Veränderung der immunologischen Abwehr**
- **Veränderung des ökologischen Gleichgewichtes der intestinalen Mikroflora**
- **Förderung der bakteriellen Translokation**
- **Erhöhung der Morbidität und Mortalität**

Mikroflora und Mukosabarriere I

Das mukosale Immunsystem ist permanent in Kontakt mit der Mikroflora und bildet **eine Barriere zum Schutz** von Nahrungsantigenen und Bakterientranslokation

Mikroflora und Mukosabarriere II

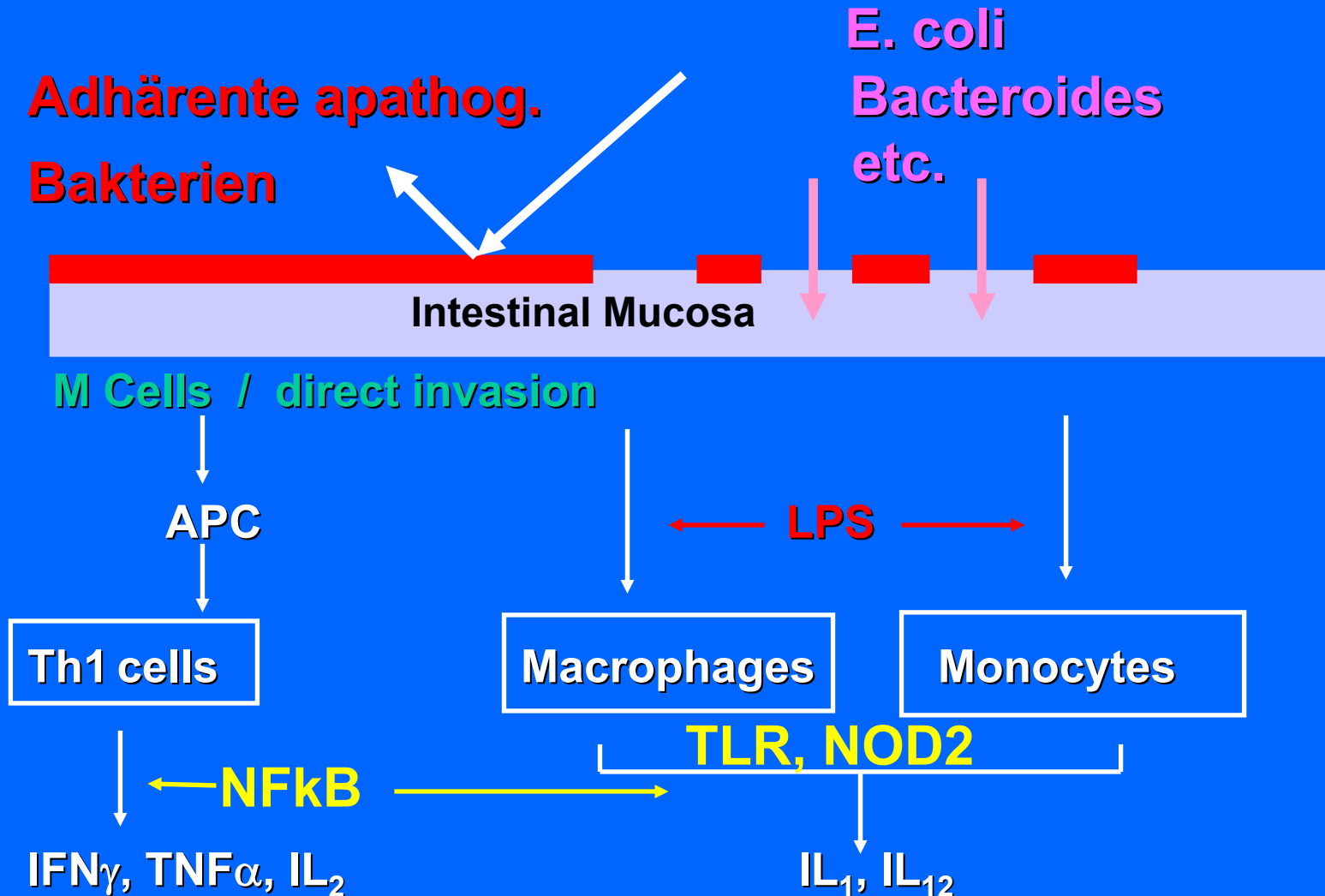
Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen **apathogenen und pathogenen Bakterien** hat negative Auswirkungen für den Wirtsorganismus

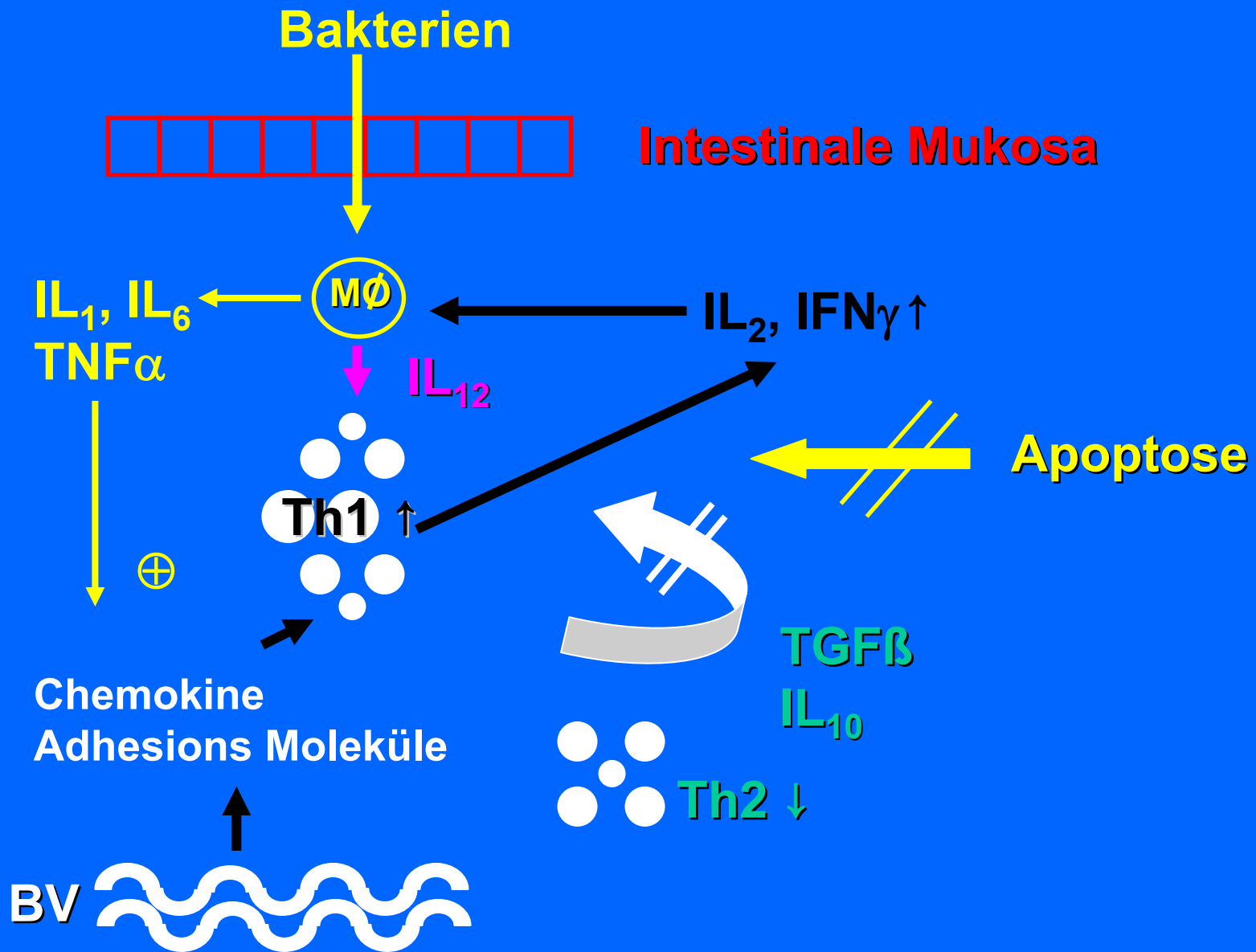
- Ändern der Immunantwort
- Ändern der intestinalen Mukosabarriere
 - Antigen, Toxin und Bakterienkontakt mit den Mukosazellen
 - Fördern der bakteriellen Translokation
- Ändern der Nährstoffabsorption

Mikroflora und Mukosabarriere III

- **Apathogene Bakteiren** haften an der luminalen Seite der Mukosa und schützen die Mukosa vor dem Kontakt mit pathogenen Bakterien
- **Apathogene Bakterien** kontrollieren die pathogenen Bakterien durch
 - Produktion von Bakteriozinen
- Stimulieren die Mukosazellproliferation und Differenzierung über die Fermentation von Substraten (KKFS)
- Senkt des pH im Lumen

Bakterien und Mukosa

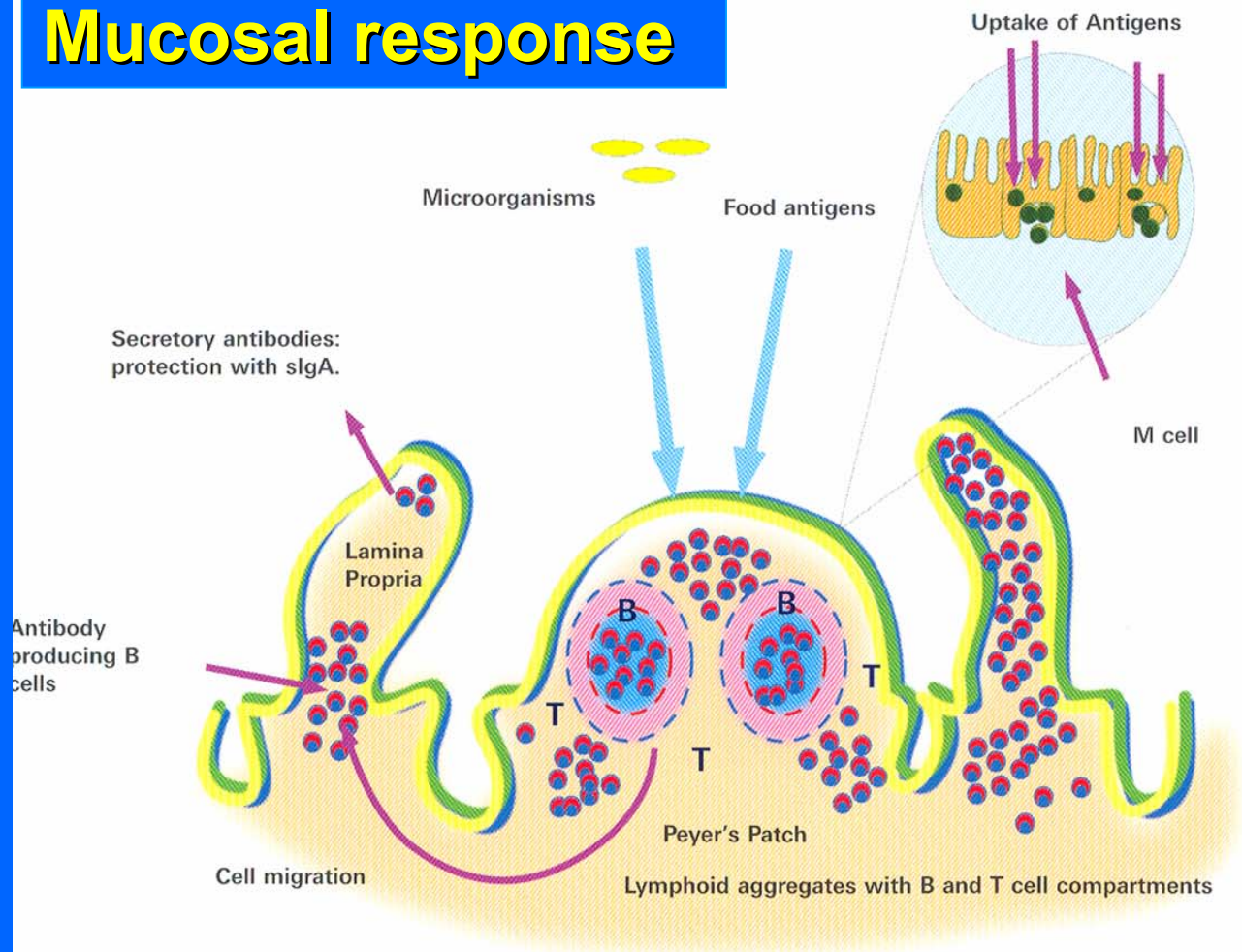




MDT und Immunsystem I

- **Zum Schutz vor den pathogenen Bakterien, deren Toxinen und Antigenen, wurde ein spezifisches Abwehrsystem entwickelt**
 - **Mukosales Immunsystem (GALT)**
 - **Sekretion von antimikrobiellen Peptiden**
 - **Spezifische „Tight junction“ Aktivität**
 - **Bildung von Mukosaprotektiven protease-resistenter Trefoilpeptiden**

Mucosal response



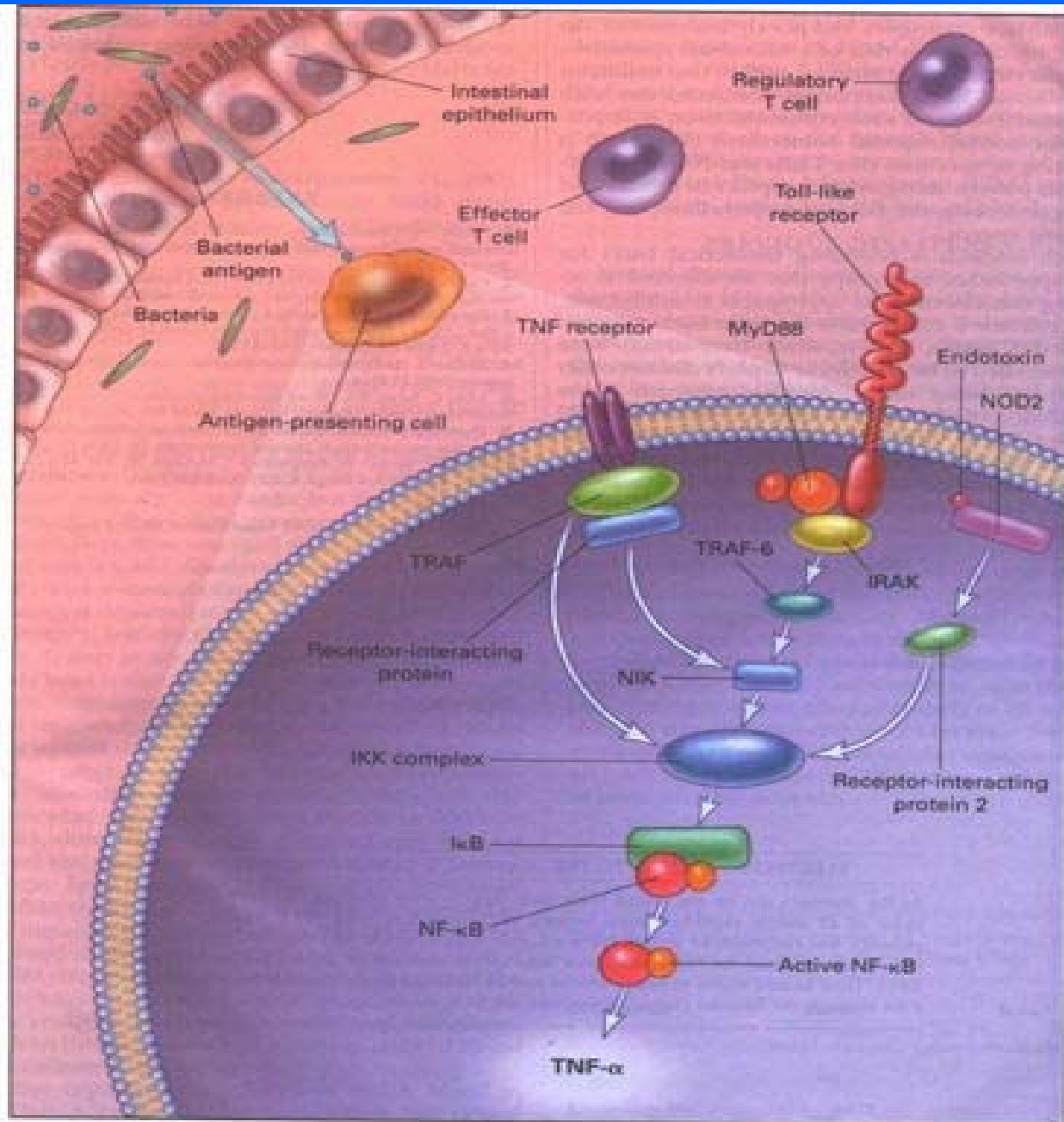
MDT und Immunsystem II

Luminale Bakterien, Toxine und Antigene werden kontrolliert durch spezifische intestinale absorptive Epithelzellen und die Peyer'schen Patches

- Expression von „MHC Class II“ Moleküle binden Antigene und präsentieren sie den T-Zellen
 - Stimulieren CD8 zytotoxische und Suppressor-T-Zellen
- • **Prävention von Nahrungsalergien**
- **Hemmen die Immunantwort auf translozierte Bakterien und Toxine**

MDT und Immunsystem III

Der Transkriptionsfaktor **NF- κ B** ist ein wesentliches System in der Kontrolle der Immunabwehr



LPS

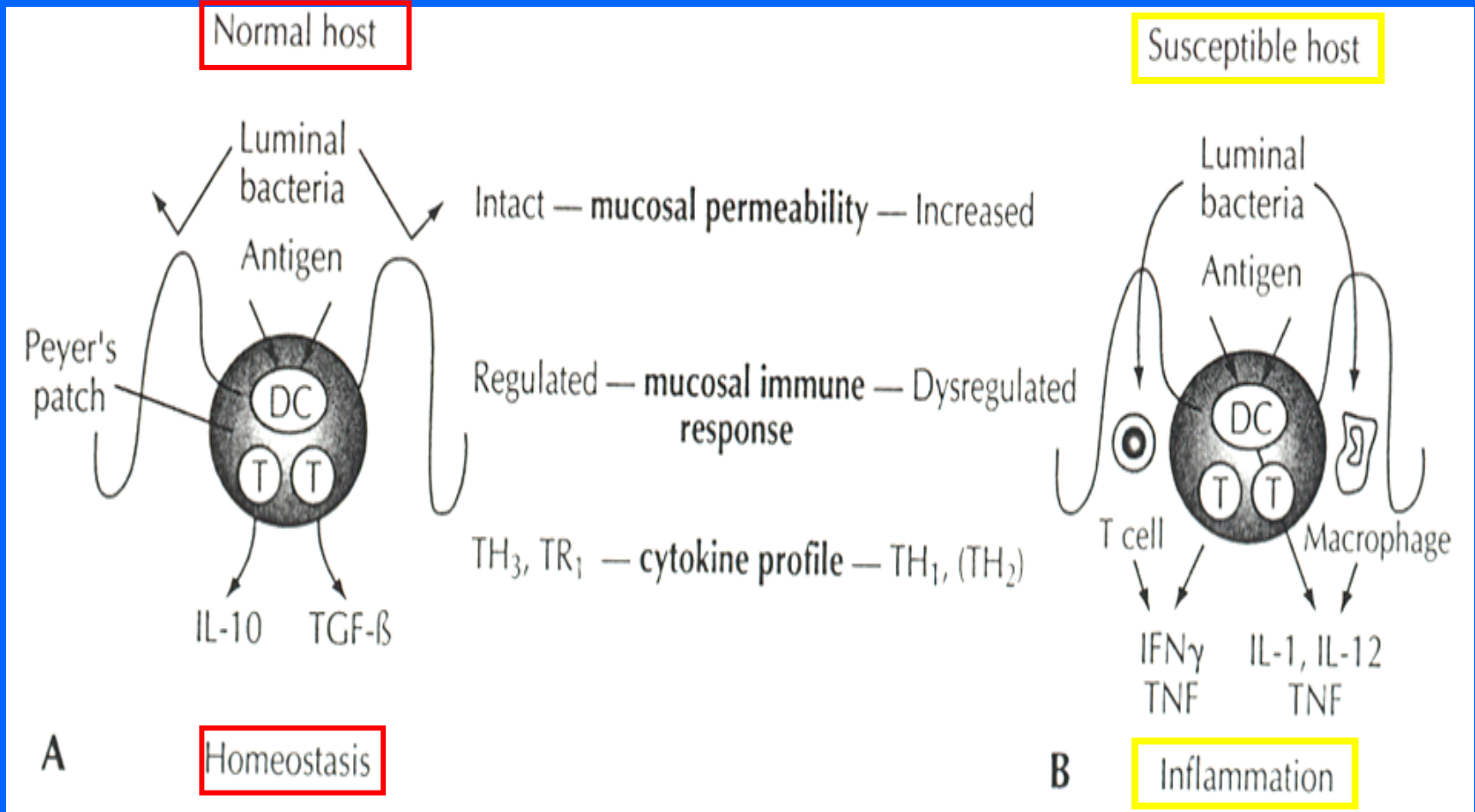
PDG

LPS

PDG

Fig. 1. Pathways of Microbial-Host Interactions in the Intestine

Cytokinproduktion bei Gesunden und Kranken



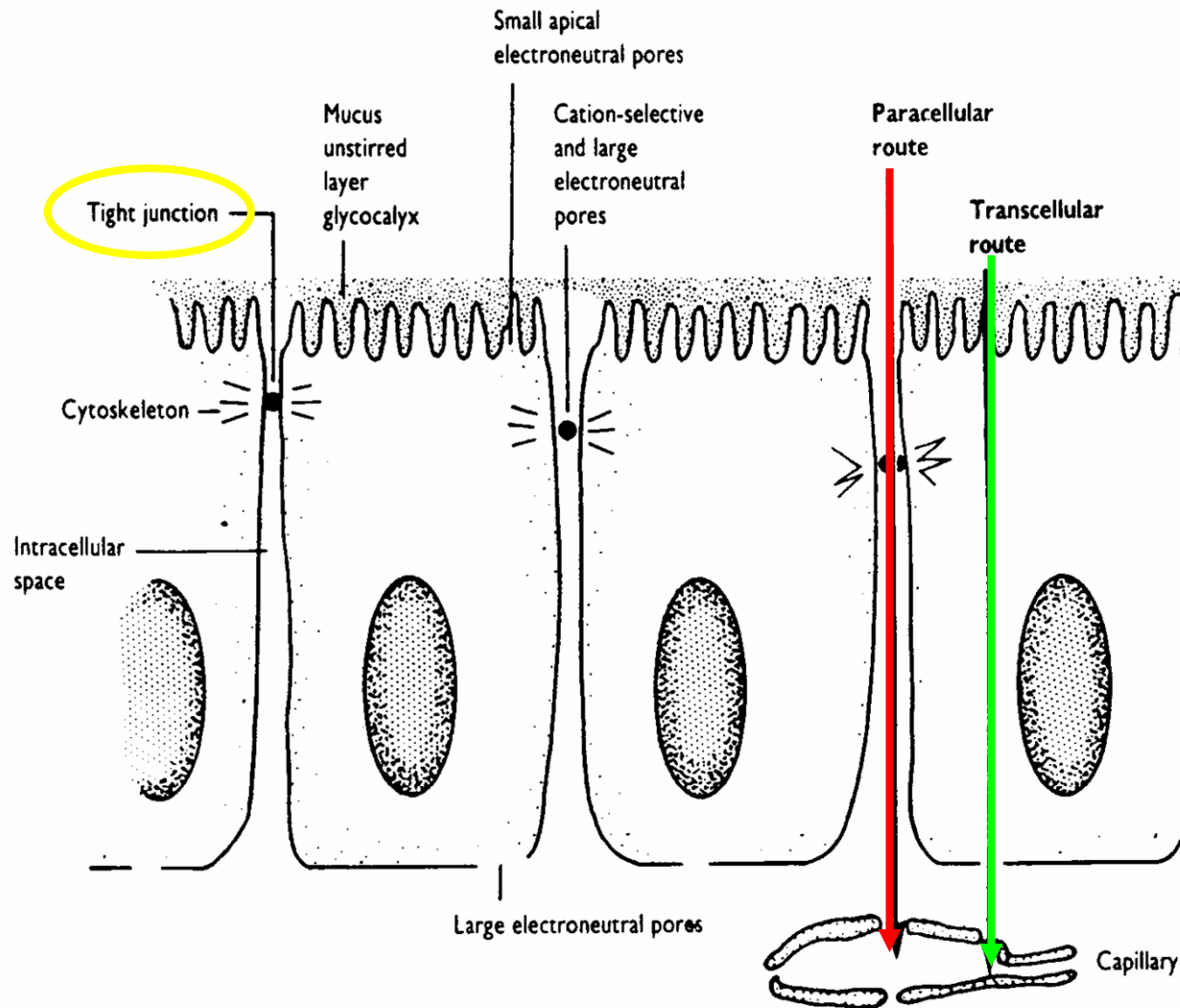


Fig. 1. Intestinal epithelial barrier: routes of non-mediated permeation. Larger molecules, including lactulose, cellobiose, raffinose and $^5\text{Cr-EDTA}$, are thought to pass through the paracellular pathway, whereas smaller molecules (mannitol, L-rhamnose) mainly permeate through the transcellular pathway.

MDT und Immunsystem IV

- Pathogene Mikroorganismen und deren Mediatoren (IL₄, IF_γ, TNF_α können die „Tight junctions“ zerstören
↓
- IL17 erhöht die Barrierefunktion durch stimulieren der Claudin-1/2 Expression
↓
Claudin steigert die Tight junction Okklusion

MDT und Sepsis

Chirurgische Patienten N = 279

Vergleich bakterieller Keime im NG Aspirat, mesenterischen Lymphknoten und postoperativer Sepsis

- **Translokation in 59 Patienten (21%)**
- **Wichtigster Keim in Lymphknoten war E. coli (48%)**
 - **Identischer Keim:**
 - NG Aspirat/septischer Fokus (30%)
 - NG Aspirat und Lymphknoten (31%)
 - Lymphknoten und septischer Fokus (45%)

MacFie et al, GUT, 1999

MD-Barriere bei Intensivpatienten

Prosp. rand. Studie (N = 90)

Lb acidophilus, Bifidob lactis, Streptoc thermoph, Lb bulgaricus und Oligofructose vs. Plazebo

- **Intesitnale Permeabilität**
- **Kulturen Magensaft, 1/8 Tag**

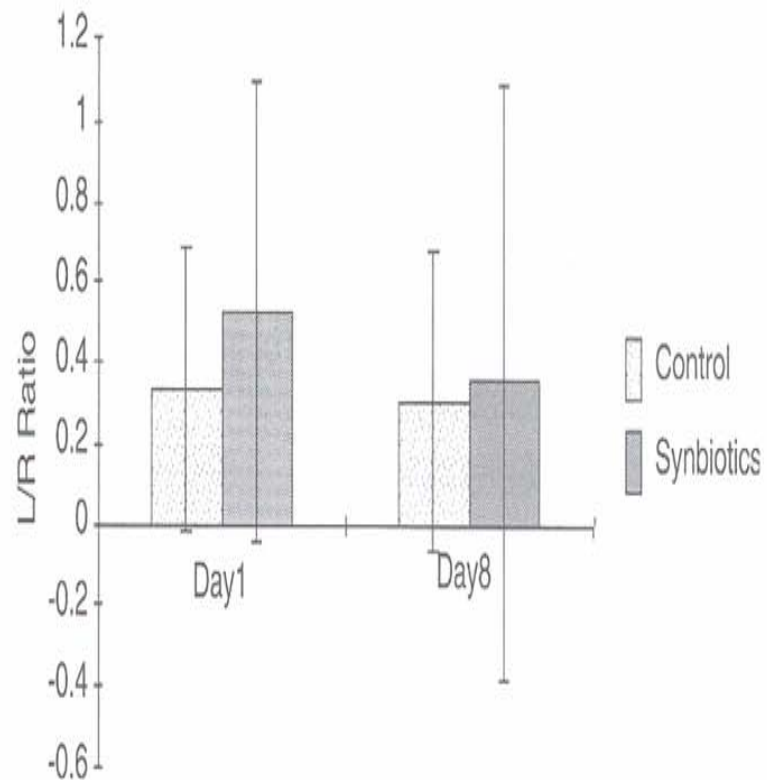


Figure 1 Intestinal permeability (L/R ratio). Normal value of Lactulose/Rhamnose ratio < 0.05 , bars represent means and error bars represent standard deviation.

Table 3 Nasogastric aspirates: pH, potentially pathogenic organisms and multiple organisms.

Nasogastric aspirate	Control group		Synbiotics group	
	Day 1 (n = 34)	Day 8 (n = 24)	Day 1 (n = 38)	Day 8 (n = 23)
Aspirate pH [Mean \pm SD]	4.6 \pm 1.9	4.0 \pm 1.9	5.0 \pm 2	4.8 \pm 1.7
Positive culture [n (%)]	31(91%)	24(100%)	32(84%)	21(91%)
Multiple organisms [n (%)]	20(59%)	18(75%)	18(47%)	9(39%) [#]
Potentially pathogenic organism [n (%)]	22(65%)	18(75%)	21(55%)	10(43%)*

n = number of patients,

[#]P = 0.01,

*P = 0.05.

	Symbiotika	Plazebo
Gleicher Keim-septischer Fokus und Magensaft (8 Tg)	7/23 (30.4%)	8/24 (33.3%)

Septische Komplikationen (25/27) [92.5%] der Patienten mit potentiellen pathogenen Organismen (8 Tg) vs (11/20) [55%] ohne potentiellen pathogenen Organismen (p = 0.007)

Wie kann man diese negativen Prozesse beeinflussen?

- Fasern
- Präbiotika
- Probiotika

Fasern

- **Lösliche Fasern**
 - Pectine
 - Agar
 - Pflanzengummi
 - Pflanzenschleime
 - Oligosaccharide (Präbiotika)

- ⇒ • Fermentation

Fermentation

Lösliche Fasern



Bakterien

Kurzkettige Fettsäuren (Butyrate,
Acetate, Propionate)

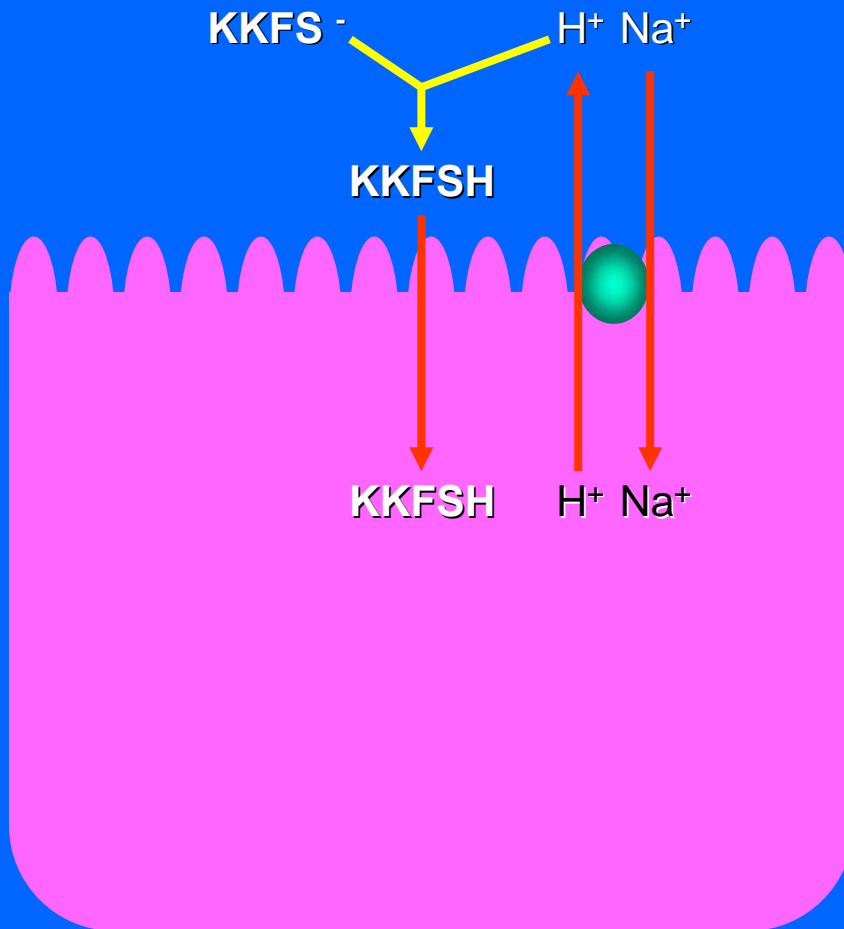
und

Gase (H_2 , CO_2)

Wirkung von KKFS

- Energie für Dickdarmepithel
- Stimulation Epithelwachstum und -differenzierung
- Stimulation der Wasser- und NaCl-Rückresorption
- Antiproliferativ, antientzündlich
- Reduktion des luminalen pH's
- Nahrungssubstrat für Bakterien

KKFS-Absorption

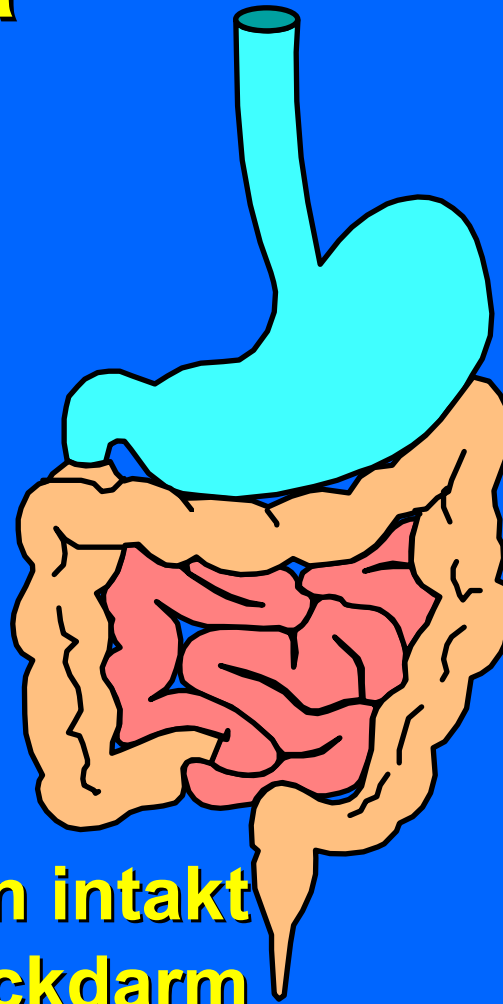


- ❖ Absorption ist gekoppelt an ein apikales $\text{Na}^+:\text{H}^+$ Austausch System

Präbiotika

3. Selektiver Metabolismus (stimulieren Wachstum nützlicher Bakterien)

2. Müssen intakt in den Dickdarm gelangen



1. Stabil unter saueren und basischen Bedingungen (Magen, Dünndarm)

Präbiotika

- Inulin
- Fruktooligosaccharide (FOS)
- Galaktooligosaccharide (GOS)
- Guar
- Weizen-Oligosaccharide
- Soya-Oligosaccharide

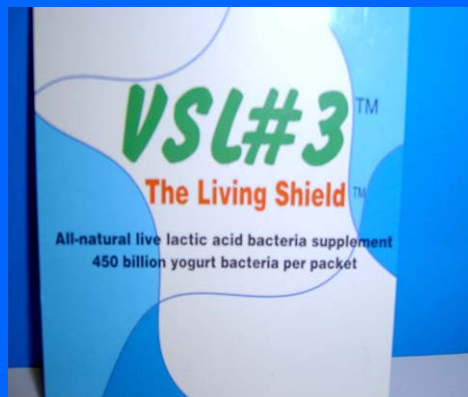
Probiotika

Definition

Lebende Mikroorganismen, die nach ihrer Einnahme gesundheitsfördernde Effekte ausüben, die über das Mass der grundgebenden ernährungsphysiologischen Effekte hinausgehen

Klassische Probiotika

- Bifidobakterien
- Lactobazillen
- E. coli Nissle
- [Hefen (*Saccharomyces boulardii*)]
- *Streptococcus faecium*
- VSL#3



Probiotische Wirkungen

- **Immunologisch**

- Stimulation der Phagozytosenaktivität
- Stimulation der IgA-Bildung

- **Antipathogen**

- Reduktion des intestinalen pH's
- Reduktion der Anhaftung pathogener Bakterien
- Sekretion natürlicher Antibiotikas

- **Antikarzinogen**

- Hemmung der Enzymwirkung
Prokarzinogen → Karzinogen

Probiotika und intestinale Barriere

- **Hemmen die Adhäsion und Invasion von pathogenen Keimen**
 - ↳ gesteigerte Phosphorylierung von Actinin und Occludin in den „Tight junction“

Resta-Lenert, Gut, 2003

- **Prävention cytokin-induzierter Apoptose von intestinalen Mukosazellen**
 - ↳ Hemmung TNF-induzierte Aktivierung der proapoptotischen p38/mitogen-aktivierten Proteinkinase

Yan, J Biol Chem, 2002

Lactobacillus acidophilus (La1) und rhamnosus

- **Hohe Ueberlebensrate in MDT**
- **Hohe Haftfähigkeit**
- **Hohe Verdrängungsfähigkeit von pathogenen Keimen (ETEC, EHEC, Salmonellen)**
- **Hohe Phagozytose-Fähigkeit**

Klinische Daten

Fasern und Probiotika bei Intensivpatienten

N = 38

	Lb plant + Haferfaser	Lb plant inaktiviert + Haferfaser
Mortalität	5/19 (26%)	8/19 (42%)

Gomersall, Bachelor's Thesis, 1998

Fasern und Probiotika bei der schweren Pankreatitis

Haferfasern (β -Glucan) und Lb plantarum 299

Prosp. rand. db, kontrollierte Studie (N = 45)

	Enterale Ernährung und Fasern	
	Lbp	Lbp (inaktiviert)
<ul style="list-style-type: none">• Inzidenz für infizierte Nekrosen und Abszesse• Hosp.-Dauer• Operation	1/22 (4.5%) 13.7 Tg 1	7/23 (30.4%)* 21.4 Tg 7*
*sig. (p<0.02)		

Olah et al, Br J Surg, 2002

Fasern und Probiotika bei Lebertransplantation

Haferfasern (β -Glucan) und *Lb plantarum* 299

Prosp. rand. Studie, N = 95

Enterale Ernährung

	Stand.EE + Darmdekont.	Fasern + Lb plant	Fasern + Lb plant (inaktiviert)
Bakterielle Infekte	48%	13%*	34%

* $p < 0.05$

Rays et al, Transplantation, 2002

Frühe enterale Ernährung mit Fasern und Lactobazillen bei grossen abdominalen Operationen

- **Prosp. rand. Studie (N=90)**
- Gruppe 1: TPE od. faserfreie EE
- Gruppe 2: Faserhaltige EE + lebende Lb/+Haferfaser
- Gruppe 3: Faserhaltige EE +hitzezerstörte Lb/+ Haferfaser

Endpunkte

- Bakterielle Infektion
- Dauer der AB-Therapie
- Spitaldauer
- Nicht infektiöse Komplikationen
- 1. Stuhlgang
- Zellulärer Immunstatus

TABLE I.

DEMOGRAPHIC DATA AND STATE OF HEALTH IN THE STUDY GROUPS

	Group 1	Group 2	Group 3	<i>P</i>
Mean age (y)	62 ± 15	60 ± 15	61 ± 12	NS
Male/female	18/12	11/19	19/11	0.04
ASA 1 (<i>n</i>)	3	1	3	NS
ASA 2 (<i>n</i>)	18	21	18	NS
ASA 3 (<i>n</i>)	9	8	9	NS
Mean number of accompanying diseases	1.9	2.5	2.5	NS
<i>n</i> Patients operated for malignancy	24/30	24/30	26/30	NS
Mean BMI	24.0	25.7	24.7	NS
<i>n</i> Patients with BMI > 30	2	4	2	NS
Number of malnourished patients	4/30	4/30	4/30	NS
Number of smokers	8/30	12/30	10/30	NS

ASA, American Society of Anaesthesiologists; BMI, body mass index; NS, not significant.

OPERATIVE DATA IN THE STUDY PATIENTS

	Group 1	Group 2	Group 3	<i>P</i>
Mean operating time (min)	240 ± 124	224 ± 79	218 ± 89	NS
Mean units of blood transfused (<i>n</i>)				
Intraoperatively	2.5 ± 1.5	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.5	NS
Postoperatively	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1	5.1 ± 1.6	NS
Patients with albumin infusion (<i>n</i>)	19	20	16	NS
Mean albumin infusion (mL)	700	695	806	NS
Kind of operation				
Liver resection	13	9	7	
Pancreatic resection	10	7	9	
Gastric resection	6	8	8	
Colon resection	0	4	5	
Intestinal bypass	1	2	1	

NS, not significant.

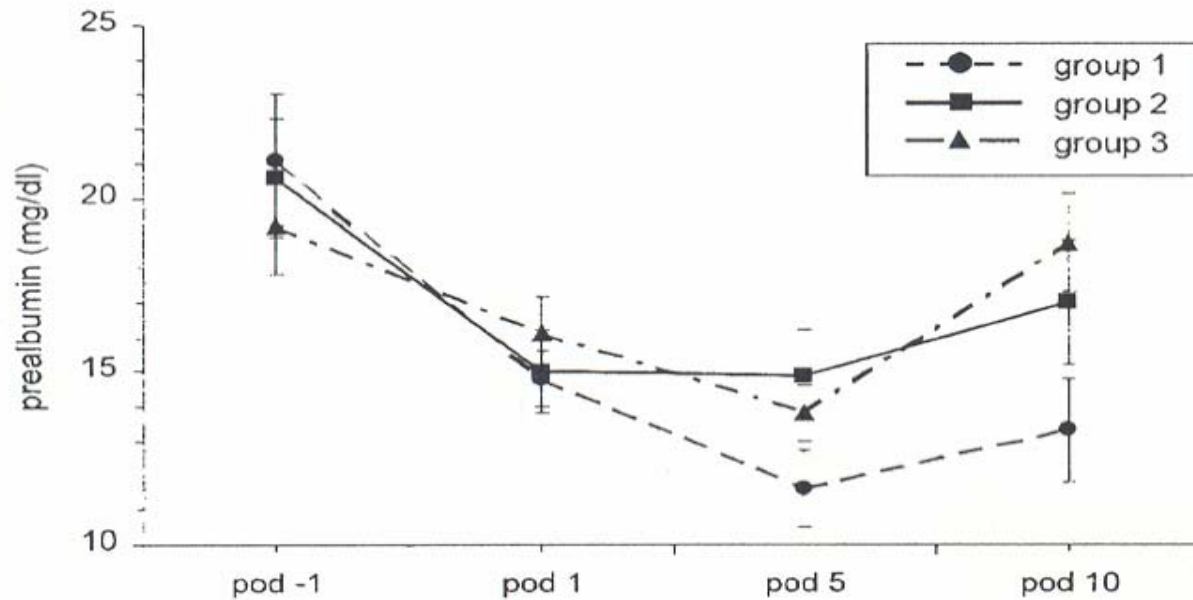


FIG. 1. Course of mean prealbumin level preoperatively, and on 1, 5, and 10 d postoperatively. pod, postoperative day.

POSTOPERATIVE INFECTIONS AND ISOLATED PATHOGENS

	Group 1	Group 2	Group 3	<i>P</i>
Patients with infections (<i>n</i>)	9 (30%)	3 (10%)	3 (10%)	0.01
Kind of infections				
Pneumonia	6 (1 EC)	2 (1 PM)	1	
Sepsis	1 (EC)	0	1 (EC)	
Peritonitis	1 (EC)	0	0	
Urinary tract infection	0	1 (EC)	0	
Wound infection	1 (SC)	0	0	
Ear infection	0	0	1	

EC, enterococci; PM; pseudomonas; SC, streptococci.

TABLE VII.

RESULTS IN THE PATIENTS WHO UNDERWENT GASTRIC AND PANCREATIC RESECTIONS

		Group 1	Group 2	Group 3
Infections	GR	3/6 (50%)	0/8 (0%)	1/8 (12%)
	PR	5/10 (50%)	1/7 (14%)	2/9 (22%)
Mean hospital stay (d)	GR	16	12	13
	PR	17.5	15	15
Antibiotic therapy (d)	GR	6	3.7	6.5
	PR	8.4	3.6	8
Complications	GR	2/6 (33%)	1/8 (12%)	1/8 (12%)
	PR	3/10 (30%)	1/7 (14%)	2/9 (22%)

GR, gastric resection; PR, pancreatic resection.

Lösliche Fasern (PHGG) und Diarrhö bei enteraler Ernährung

Rand., prosp. db Studie, (N = 100)

Resulte:

- Abnahme der Diarrhö-Inzidenz
6 vs 15; $p = 0.05$
- Höhere Flatulenzrate
11 vs 4; $p = 0.05$

Homann et al, JPEN, 1994

Lösliche Fasern (PHGG) und Diarrhö bei septischen Patienten mit EN

Rand., prosp. db Studie, (N = 25)

Resulte:

- Mittl. Frequenz der Diarrhötage days war sig. niedriger
 $8.8 \pm 10\%$ vs $32.0 \pm 15.3\%$; $p = 0.001$
- Weniger Tage mit Diarrhö
 $16/148$ Tg (10.8%) vs $46/146$ Tg (31.5%);
 $p = 0.001$
- Niedriger Diarrheascore
 4.8 ± 6.4 vs 9.4 ± 10.2 ; $p = 0.001$

Lösliche Fasern (PHGG) und Diarrhö bei Intensivpatienten mit EN

Rand., prosp. db Studie, (N=20)

•	Nr flüssige Stühle	
	Tag 1	Tag 4
Studien Grup.	2.0 ± 0.9	1.0 ± 0.7 *
Kontroll Grup.	1.2 ± 0.7	2.1 ± 0.8 **

*p<0.01; **p<0.05

Probiotika und AB-Diarrhö (Prävention) Metaanalyse

Ran, db, plazebo-kontrollierte Studien (N=9)

	OR
• <i>Saccharomyces boulardii</i>	0.39 (0.25-0.62), 0.001
• <i>Lactobacillus</i> spp	0.34 (0.19-0.61), 0.01

Sicherheit

- GRAS-Status (FDA)
- Endocarditis mit *Lb rhamnosus* (N=16)
- Leberabszess mit *Lb GG*
- Positive Blutkulturen mit *Saccharomyces boulardii*

Borriello et al, Clin Infect Dis, 2003

Alvarez-Olmos et al, Clin Infect Dis, 2001

Sind Prä- und Probiotika in der Intensivmedizin relevant?

JA

- Beeinflussung der Mikroflora
- Schutz der intestinalen Barriere
- Verhinderung der Translokation
 - weniger infektiöse Komplikationen
 - Reduktion SIRS, Sepsis, MOF (?)
- Reduktion Diarrhö bei EN
- Schutz vor AB induzierter Diarrhö
-

Nutrition 2005

www.geskes.ch
www.ake-nutrition.at
www.dgem.de
www.sge-ssn.ch

6th European Forum For Dietitians

www.efad.org
www.svde-asdd.ch

2-5 June 2005
Geneva
Switzerland

Save the Date

