

Perioperative Gabe von Probiotika bei großen viszeralchirurgischen Operationen

Nada Rayes

Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie

Charité Berlin

Campus Virchow-Klinikum

Bedeutung von nosokomialen bakteriellen Infektionen

- Infektionsraten nach Pankreaskopfresektion liegen bei 46-57%.

Pisters et al, Ann Surg 2001;234:47-55

- Chirurgische Infektionen nach Lebertransplantation verursachen 24 zusätzliche Krankenhaustage pro Patient, 159.967 US-Dollar Extrakosten und 10% erhöhte Mortalität.

Hollenbaek et al, Surgery 2001;130:388

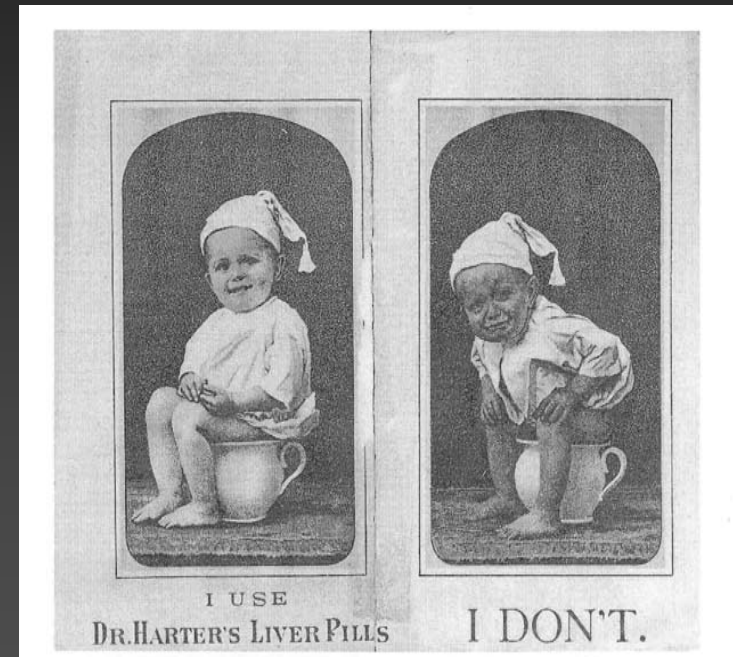
Pathogenese von postoperativen bakteriellen Infektionen

Risikofaktoren:

- Operatives Trauma
- Mangelernährung, parenterale Ernährung
- Antibiotikagabe
- Manipulation des Darmes
- Verminderte Darmmotilität
- Gabe von Blutprodukten
- Ikterus, Verlust von Gallensäuren
- eingeschränkte Filterfunktion der Leber

Nachgewiesene Effekte von Probiotika

- Kolonisationsresistenz gegen pathogene Keime
- Stabilisierung der Darmbarriere
- Prävention bakterieller Überwucherung
- Stimulation des Enterozytenwachstums
- Stimulation des Immunsystems
- Stimulation von Mukusbildung
- Verbesserung der Motilität und der Splanchnikus-Durchblutung



Konzept der Prä- und Probiotika

- 15 prospektiv-randomisierte klinische Studien bei chirurgischen Patienten

(OP an Colon, Leber, Pankreas, Magen/akute Pankreatitis/Lebertransplantation/Trauma)

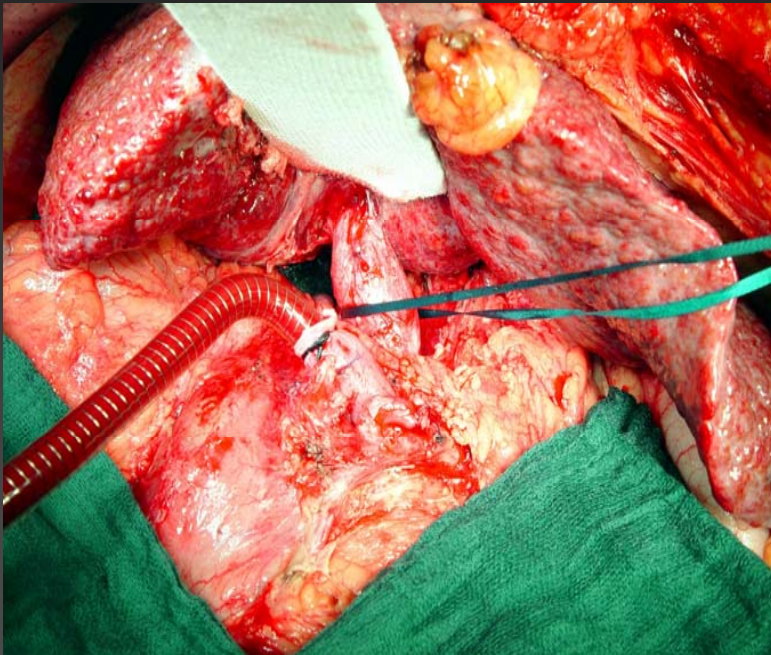
10/15: Reduktion der bakteriellen Infektionen

2/15: positiver Trend ohne Signifikanz

2/15: kein Effekt

1/15: höhere Mortalität

Studienendpunkte



- primärer Endpunkt = Auftreten einer bakteriellen Infektion
- andere analysierte Parameter: Dauer des stationären Aufenthaltes und der Antibiotikatherapie, Nebenwirkungen der Therapie

Studien nach Colonresektion

McNaught, Gut 2002: prosp. randomisiert, 129 Pat.

- 10^7 Lactobacillus plantarum 299v+Hafer (Proviva) vs keine Therapie
- 9 Tage prä-, 5 Tage postoperativ
- Infektionsraten **13%** versus **15%** (n.s.)

Anderson, Gut 2004: prosp. randomisiert, 137 Pat.

- 10^9 L. acidophilus, L. bulgaricus, Bifidob. lactis, Strept. thermophilus + Oligofructose (Trevis) versus Plazebo
- 12 Tage prä-, 4 Tage postoperativ
- Infektionsraten **32%** versus **31%** (n.s.)

Studien nach Colonresektion

Reddy, Brit J Surg 2007: prosp. randomisiert, 88 Pat.

- 10^9 L. acidophilus, L. bulgaricus, Bifidob. lactis, Strept. thermophilus + oligofruktose (Trevis)+DP+Neomycin vs DP vs Neomycin+DP vs Trevis+Neomycin
- ? Tage
- Infektionsraten 15% versus 21% vs 18% vs 14% (n.s.)
- weniger bakterielle Translokation mit Synbiotika

Problem der Studien:

- kurze postoperative Synbiotika-Gabe
- orale Gabe
- viele Niedrig-Risiko-Patienten mit wenig bakterieller Translokation und Infektionen insgesamt

Studie bei gemischten Patienten

Rayes, Nutrition 2002: prosp. randomisiert, 90 Pat.

- enteral mit 10^9 Lactobacillus plantarum 299+Inulin vs parenteral vs enteral nur mit Inulin
- 5 Tage postoperativ
- Infektionsraten **10% vs 10% vs 30%** (n.s.)

Problem:

- kurze Gabe der Synbiotika
- parenterale Gruppe vorhanden
- Operationen unterschiedlich verteilt

Subgruppenanalyse der Patienten mit PPPD und Gastrektomie

	parent.	Syn	Inulin
Infektionen			
PPPD (n=26)	5/10 (50%)	1/7 (14%)	2/9 (22%)
Gastrektomie (n=22)	3/6 (50%)	0/8	1/8 (12%)

Studien nach PPPD

Nomura, Hepato-Gastroenterology 2007: prosp. randomisiert, 70 Pat.

- E. faecalis, Clostridium butyricum, Bacillus mesentericus (BIO-THREE) versus keine Therapie
- 3-15 Tage prä-, 10 Tage postoperativ
- Infektionsraten **23%** versus **53%**
- weniger Magenentleerungsstörungen mit Probiotika

Rayes, Ann Surg 2007: prosp. randomisiert doppelblind, 80 Pat.

- 10^{10} L. plantarum 2362, L. paracasei, Leuconostoc mesenteroides, Pediacoccus pentosaceus + Inulin, Pektin, Stärke, Betaglukan (Synbiotic 2000) versus nur Präbiotika
- 1 Tag prä-, 8 Tage postoperativ
- Infektionsraten **12,5%** versus **40%**
- weniger Antibiotika mit Synbiotika

Studie bei akuter Pankreatitis

**Besselink, Lancet 2008: prosp. randomisiert doppelblind
Multicenter, 296 Pat.**

- enteral mit 10^{10} Lactobacillus acidophilus/ casei/ salivarius/lactis, Bifidobacterium bifidum/lactis mit Maltodextrin/Mais vs nur Präbiotika
- 28 Tage
- Infektionsraten **30% vs 28%** (n.s.)
- höhere Mortalität in der Verumgruppe (16% vs 6%)

Problem:

- mehr Patienten mit Organversagen vor Therapie in der Verumgruppe (13,2% vs 4,9%)
- große Menge an enteraler Ernährung mit Präbiotika
- häufigste Todesursache Darmischaemie

Studien nach Leberresektion

Kanazawa, Langenbecks Arch Surg 2005: prosp. randomisiert, 44 Pat.

- 10⁸ Bifidob. breve, L. casei+Galakto-oligosaccharides (Yakult BL Seichoyaku) vs keine Therapie
- 14 Tage postoperativ
- Infektionsraten **19%** versus **52%**
- weniger pathogene Bakterien und mehr organische Säuren im Stuhl mit Synbiotika

Sugawara, Ann Surg 2006: prosp. randomisiert doppelblind, 81 Pat.

- 10¹⁰ Bifidob. breve, L. casei (Yakult 400) vs Therapie nur postop
- 14 Tage prä-, 14 Tage postoperativ
- Infektionsraten **12%** versus **30%**
- weniger pathogene Bakterien im Stuhl, bessere Immunantwort mit Synbiotika

Studien nach Lebertransplantation

Rayes, Transplantation 2002: prosp. randomisiert, 95 Pat.

- 10^9 Lactobacillus plantarum 299 + Inulin vs SDD vs nur Inulin
- 12 Tage postoperativ
- Infektionsraten **13% versus 48% versus 34%**

Rayes, Am J Transplant 2005: prosp. randomisiert doppelblind, 66 Pat.

- 10^{10} L. plantarum 2362, L. paracasei, Leuconostoc mesenteroides, Pediococcus pentosaceus + Inulin, Pektin, Stärke, Betaglukan (Synbiotic 2000) versus nur Präbiotika
- 14 Tage postoperativ
- Infektionsraten **3% versus 48%**
- weniger Antibiotika mit Synbiotika

Studien bei Traumapatienten

Kotzampassi, World J Surg 2006: prosp. randomisiert, 65 Pat.

- 10^{10} L. plantarum 2362, L. paracasei, Leuconostoc mesenteroides, Pediacoccus pentosaceus + Inulin, Pektin, Stärke, Betaglukan (Synbiotic 2000) versus nur Präbiotika
- 15 Tage
- Infektionsraten **49%** versus **77%**
- weniger schwere Sepsisfälle (17% vs 40%), ITS- und Beatmungstage

Spindler-Vesel, J Parent Enteral Nutr 2007: prosp. randomisiert, 113 Pat.

- Synbiotic 2000 versus Glutamin, nur Präbiotika oder Eiweißnahrung
- ? Tage
- Infektionsraten **19%** versus **50%** vs **59%** vs **50%**
- Verminderte intestinale Permeabilität mit Synbiotika

Nebenwirkungen

- bisher schwere NW in einer Studie
- leichte Nebenwirkungen: Diarrhoen, Meteorismus und Krämpfe
- keine Infektion durch Probiotika

Schlußfolgerungen

- Bisher in den meisten Studien Senkung der Infektionsraten durch Probiotika.
- Nur eine Studie mit schweren Nebenwirkungen.
- Verschiedene Präparationen und Konzentrationen sind unterschiedlich wirksam.
- Möglichst lange Gabe prä- und postoperativ.
- Größter Nutzen bei Hoch-Risiko-Operationen.
- Probiotika: Alternative oder Ergänzung zu Antibiotika?

Patient fünf Monate nach LTX



Patient 5 Tage nach LTX

