

AMB 2008, 42, 29

### **Probiotika bei der schweren akuten Pankreatitis?**

Die Inzidenz der akuten Pankreatitis nimmt in Europa und den USA zu und liegt zurzeit bei etwa 40/100 000 (1-3). Ungefähr ein Fünftel dieser Patienten entwickelt eine nekrotisierende Pankreatitis, die mit einer Letalität von bis zu 35% assoziiert ist. Ein Großteil der Todesfälle wird durch infektiöse Komplikationen, wie z.B. Infektionen im Bereich nekrotischer Pankreasanteile verursacht (1). Die aktuellen Vorstellungen zur Pathogenese dieser Infektionen gehen von folgender Sequenz aus: Fehlbesiedlung des Dünndarms mit Bakterien durch Abnahme der Peristaltik, Störung der Mukosa-Barriere und Induktion einer Entzündung, die schließlich zur Translokation von Darmbakterien in die Bauchhöhle und in den Bereich der nekrotischen Pankreasareale führt (4-6). Man glaubte lange Zeit, dass durch die systemische Gabe von Antibiotika dieses Problem reduziert werden kann. Zwei plazebokontrollierte Studien (7-8) und zwei Metaanalysen haben jedoch ergeben, dass diese Strategie versagt (9-10). Daher ist es notwendig, sich über andere Strategien Gedanken zu machen. Probiotika haben in den letzten Jahren große Erwartungen hinsichtlich ihrer gesundheitsfördernden Wirkung geweckt (11-12). Bestimmte als probiotisch bezeichnete Bakterienstämme könnten infektiöse Komplikationen dadurch reduzieren, dass sie die bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms verhindern, damit zur Erhaltung der mukosalen Barriere beitragen und die Entzündungsreaktion dämpfen (11-12). Hinweise für eine Reduktion infektiöser Komplikationen durch Probiotika gibt es aus kleineren Studien zu elektiven operativen abdominalen Eingriffen (13-14) und zur akuten Pankreatitis (15). Die Studien waren aber wegen ihrer kleinen Patientenzahlen und methodischer Schwächen nicht geeignet, diese Strategie zu etablieren. Jetzt wurde über eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie zur Wirkung von Probiotika bei der schweren akuten Pankreatitis berichtet (16).

Es wurden 732 Patienten mit akuter Pankreatitis überprüft und 298 in die beiden Arme der Studie eingeschlossen. Es handelte sich ausschließlich um Patienten, bei denen zu erwarten war, dass sie eine schwere Pankreatitis entwickeln werden. Diese Prognose wurde anhand von „Scores“ (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation = APACHE, Imrie) und vom CRP > 150 mg/l in den ersten 72 h nach

Einsetzen der Symptome abgeschätzt. 153 Patienten mit akuter Pankreatitis, die diese Bedingungen erfüllten, erhielten enteral Probiotika (bestehend aus sechs gefriergetrockneten Bakterienstämmen: Ecologic 641, Winlove Bio Industries, Niederlande) in einer täglichen Dosis von  $10^6$  Bakterien und 145 Patienten erhielten Plazebo. Die Therapie wurde spätestens 72 h nach den ersten Pankreatitissymptomen begonnen und 28 Tage lang fortgeführt. Der primäre Endpunkt war das Auftreten infektiöser Komplikationen wie: infizierte Pankreasnekrosen, Bakteriämie, Pneumonie, Urosepsis oder infizierter Aszites während der Intervention und während der Nachbeobachtungszeit von 90 Tagen.

In jeder Gruppe wurde je ein Patient wegen einer inkorrekten Pankreatitisiagnose ausgeschlossen. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in der Patientencharakteristik und im Schweregrad der Pankreatitis. Eine infektiöse Komplikation, wie oben definiert, trat bei 46 (30%) der Patienten in der Probiotika- und bei 41 (28%) in der Plazebo-Gruppe auf. Darin zeigte sich also kein Unterschied. Allerdings kam es in der Probiotika-Gruppe signifikant häufiger zu Todesfällen (24 versus neun;  $p = 0,01$ ), meist als Folge eines Multiorganversagens: 18 (12%) in der Probiotika- und 11 (8%) in der Plazebo-Gruppe. Die Differenz in der Zahl der Todesfälle ist durch Darmischämien in der Probiotika-Gruppe zu erklären, die bei neun Patienten auftraten, von denen acht starben. In der Plazebo-Gruppe wurde kein solches Ereignis registriert. Die neun Darmischämien traten innerhalb der ersten 14 Tage auf und betrafen bei acht Patienten den Dünndarm. Sechs dieser Patienten wurden obduziert. Die Pathogenese blieb unklar. Bei keinem fand sich eine Stenose in den Mesenterialgefäßen.

**Fazit:** Probiotika (Kombinationspräparat aus verschiedenen probiotischen Bakterienstämmen) reduzieren nicht die infektiösen Komplikationen bei der schweren Pankreatitis. Sie sind sogar mit einer höheren Letalität assoziiert und sollten deshalb bei dieser Erkrankung nicht mehr eingesetzt werden.

## Literatur

1. Working Party of the British Society of Gastroenterology: UK guidelines for the management of acute pancreatitis: Gut 2005, **54 Suppl. 3**, iii1.
2. Frey, C.F., et al.: Pancreas 2006, **33**, 336.
3. Yadav, D., und Lowenfels, A.B.: Pancreas 2006, **33**, 323; Erratum ibid. 2007, **34**, 174.
4. Ammori, B.J., et al.: J. Gastrointest. Surg. 1999, **3**, 252.

5. Deitch, E.A.: Arch. Surg. 1990, **125**, 403.
6. Van Leeuwen, P.A., et al.: Gut 1994, **35 (1 Suppl.)**, S28.
7. Dellinger, E.P., et al.: Ann. Surg. 2007, **245**, 674; s.a. AMB 2008, **42**, 28.
8. Isenmann, R., et al.: Gastroenterology 2004, **126**, 997.
9. de Vries, A.C., et al.: Pancreatology 2007, **7**, 531.
10. Mazaki, T., et al.: Br. J. Surg. 2006, **93**, 674.
11. Bengmark, S.: Gut 1998, **42**, 2.
12. Guarner, F., und Malagelada, J.R.: Lancet 2003, **361**, 512.
13. Rayes, N., et al.: Am. J. Transplant. 2005, **5**, 125.
14. Rayes, N., et al.: Ann. Surg. 2007, **246**, 36.
15. Oláh, A., et. al.: Br. J. Surg. 2002, **89**, 1103.
16. Besselink, M.G.H., et al.: Lancet 2008, **371**, 651.