

4. Diskussion

4.1. Inzidenz der bakteriellen Infektionen

Die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion ist hinsichtlich postoperativer Infektionen ein Risikoeingriff, da die Patienten oft ikterisch und durch ein Malignom oder chronischen Alkoholabusus mangelernährt sind. Zudem bestehen lange Operationszeiten, und es werden Resektionen und Anastomosen an verschiedenen Organen durchgeführt.

Es liegt momentan leider nur eine geringe Anzahl an aktuellen Daten über bakterielle Infektionsraten nach Pankreasresektion vor. Sie liegen zwischen 46-57% trotz hochentwickelter Operationstechniken und fast ubiquitär eingesetzter Antibiotika-prophylaxe [⁶⁵].

Es werden Infektionen mit milder und auch mit schwerer Ausprägung beobachtet [^{8,9,10,12}].

In der vorliegenden prospektiven randomisierten Doppelblindstudie reduzierte frühzeitige enterale Ernährung ergänzt mit einer Kombination von vier Probiotika und vier Ballaststoffen signifikant die Inzidenz von nosokomialen bakteriellen Infektionen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion im Vergleich zu der Placebogruppe ohne Probiotika.

Es wurden in dieser Studie alle Arten von bakteriellen Infektionen analysiert, da alle negativen Einfluss auf die postoperative Morbidität, die stationäre Aufenthaltsdauer, die Dauer der antibiotischen Therapie und die Kosten haben können.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der wichtigsten bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung von bakteriellen Infektionen, wie hohes Lebensalter, begleitende Leber- und Nierenerkrankungen, Malnutrition, eine große Menge an intra- und postoperativ transfundierten Blutprodukten sowie erfolglos durchgeführten Operationen [²⁰].

Im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Infektionsraten nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion ist die Inzidenz von Infektionen nach Verabreichung von Probiotika prä- und postoperativ in der durchgeführten Studie deutlich geringer.

Die postoperative Infektionsrate ohne Probiotika liegt, wie bereits erwähnt, bei 46-57% [^{10,65}], in der aktuellen Studie bei Patienten die Probiotika erhielten, bei 12,5% (Tabelle 9).

Vor allem schwere lebensbedrohliche Komplikationen konnten in der Studiengruppe vermieden werden.

Während in der Kontrollgruppe der Studie elf schwere Infektionen auftraten (Peritonitis, Sepsis und Pneumonie) und in der Literatur Pneumonie- und Sepsisraten von 9% beziehungsweise 14% beobachtet werden, wurden solche ausgeprägten Infektionen in der Studiengruppe mit Probiotika nicht beobachtet (Pneumonie 0% und Sepsis 0%).

Ebenso wurden in dieser Studiengruppe keine Cholangitiden (0%) verzeichnet, jedoch bei 5% der Patienten in großen Studien nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion [¹²].

Lediglich Harnwegsinfektionen (2,5%) und Wundinfektionen (10%) sind bei Patienten unter Probiotika aufgetreten, wobei jedoch anzumerken ist, dass Wundinfektionen meist durch Hautkeime verursacht werden und vermutlich durch eine Veränderung der Darmflora nicht zu beeinflussen sind. Die Rate der Wundinfektionen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion liegt in der Literatur bei 10-21,5% und die Rate für Harnwegsinfektionen bei 10% [^{9,10}] (Tabelle 9, Diagramm 3).

Dies zeigt im Vergleich zu den Daten der Literatur deutlich, dass die Infektionsraten nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion mit einer Applikation der synbiotischen Kombination von verschiedenen Prä- und Probiotika niedriger sind als die in beschriebenen Studien ohne perioperativer Verabreichung von Probiotika.

	Literaturangaben in % ohne Probiotika	jetzige Studie in % mit Probiotika
Infektionen allgemein	47-56%	12,5%
Sepsis	13,9%	0%
Pneumonie	9%	0%
Cholangitis	5%	0%
Wundinfektionen	10-21,5%	10%
Harnwegsinfektionen	10%	2,5%

Tabelle 9: Vergleich der Literaturangaben über bakterielle Infektionsraten mit denen der aktuellen Studie nach pyloruserhaltener Pankreaskopfresektion [^{9,10,12,65}]

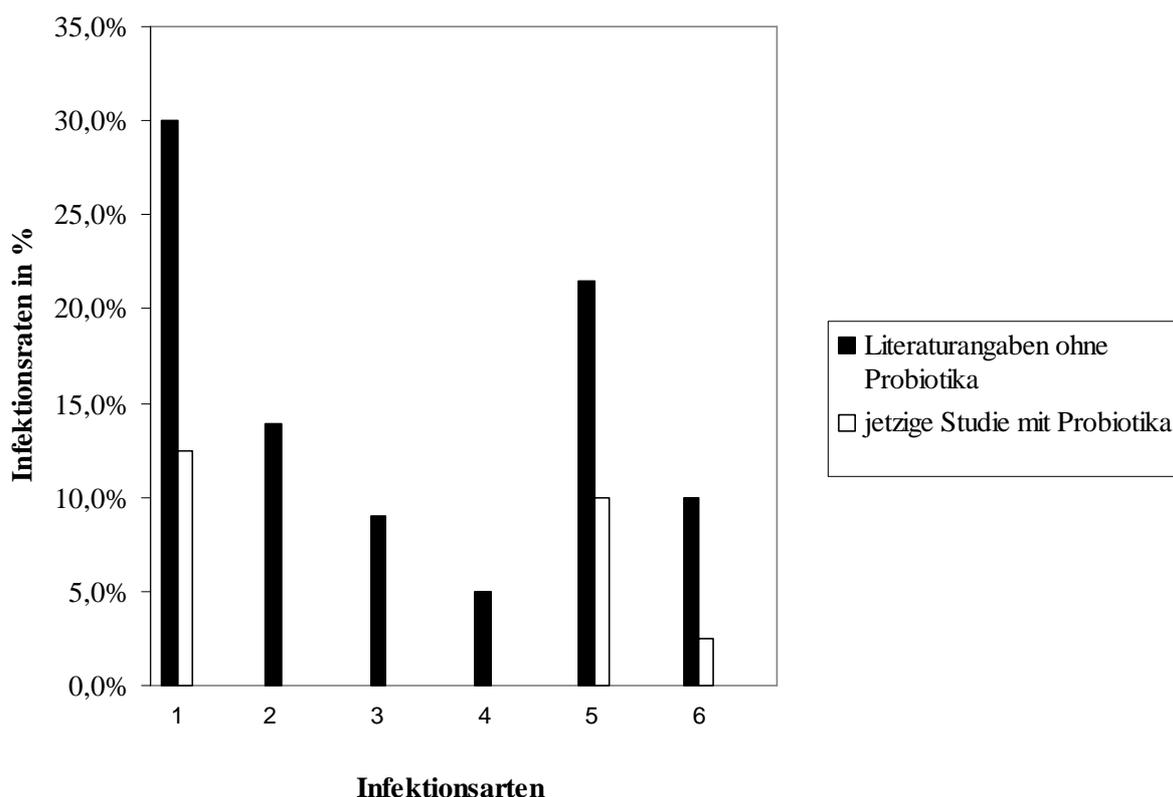


Diagramm 3: Vergleich der Literaturangaben über bakterielle Infektionsraten mit denen der aktuellen Studie nach pyloruserhaltener Pankreaskopfresektion [^{9,10,12,65}] (1=Infektionen allgemein, 2=Sepsis, 3=Pneumonie, 4=Cholangitis, 5=Wundinfektionen, 6=Harnwegsinfektionen).

Die Gesamtrate an bakteriellen Infektionen erscheint bei den Patienten der aktuellen Studie nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion dennoch relativ hoch. Dies liegt daran, dass in den meisten veröffentlichten Studien lediglich Daten über intraabdominelle Abszesse oder Wundinfektionen existieren, nicht jedoch über die Anzahl an anderen bakteriellen Infektionen wie Pneumonie, Sepsis, Harnwegsinfektionen oder Cholangitiden [8,12].

Die Erfahrungen mit Probiotika bei viszeralchirurgischen Patienten sind bisher gering. In der bereits erwähnten vorhergehenden Studie wurden 90 Patienten nach visceralchirurgischen Eingriffen an Leber, Pankreas, Magen oder Kolon in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe A (konventionelle parenterale Ernährung), Gruppe B (frühe enterale Ernährung mit Ballaststoff (Inulin) und *Lactobacillus plantarum* 299) und Gruppe C (frühe enterale Ernährung mit Inulin und hitzeinaktiviertem *Lactobacillum plantarum* 299-Placebo). Die Inzidenz von postoperativen bakteriellen Infektionen war in Gruppe B und C (je 10%) signifikant niedriger als in Gruppe A (30%). Zudem erhielten die Patienten der Gruppe B über einen signifikant kürzeren Zeitraum Antibiotika als die Patienten der Gruppe A und C [59].

Im Vergleich zu der aktuell durchgeführten Studie wurden hier ähnliche Ergebnisse erzielt. Die Patienten, die in der jetzigen Studie Prä- und Probiotika erhielten, entwickelten in 12,5% der Fälle bakterielle Infektionen. Die Ergebnisse implizieren aber auch, dass die enterale Ernährung alleine beziehungsweise die Gabe von Ballaststoffen alleine eine Reduktion der bakteriellen Infektionsraten bewirken kann im Vergleich zu parenteraler Ernährung.

Leider hatte diese Studie einige methodische Probleme: es gab keine Stratifizierung für die Operationsarten (Gastrektomie, Leberteileresektion, pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion und Kolonresektion), und somit waren die Operationen mit verschiedenen Risikofaktoren für Infektionen nicht gleich verteilt in den Gruppen. Es wurde eine intravenöse Antibiotikaprophylaxe für drei Tage verabreicht, die vermutlich einen Teil der Probiotika inaktivierte,

und die enterale Ernährung wurde nicht sofort nach der Operation begonnen, sondern erst am ersten postoperativen Tag.

Deshalb entwickelten einige Patienten postoperativ gastroenterale Motilitätsstörungen, die die enterale Ernährung erschwerten.

In der aktuellen Studie wurden diese Probleme berücksichtigt und beseitigt. Die Ergebnisse sind umso deutlicher, da in der vorliegenden Studie lediglich single shot-Antibiotika-prophylaxe verabreicht und nur Patienten mit Pankreasresektion eingeschlossen wurden. Diese Operation hatte in der ersten Studie die höchsten Infektionsraten zur Folge.

Es steht nun zur Diskussion, ob eine Kombination von mehreren Prä- und Probiotika der Gabe nur eines probiotischen Stammes überlegen ist.

Diese Hypothese wird von den Ergebnissen zweier randomisierter placebo-kontrollierter Studien an Lebertransplantat-Empfängern mit identischem Studiendesign unterstützt [^{58,66}].

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie gab es hier drei Studiengruppen:

Gruppe 1, die eine konventionelle Ernährung (herkömmliche enterale Ernährungslösung und selektive Darmdekontamination) erhielt, Gruppe 2, die nur ein Probiotikum, *Lactobacillus plantarum* 299 plus Ballaststoffe (als Studienernährung) zu sich nahm und Gruppe 3, die nur Ballaststoffe mit hitzeinaktivierten *Lactobacillus plantarum* 299 (Placebogruppe) erhielt.

Selektive Darmdekontamination beinhaltet die orale Gabe von Antibiotika zur Reduktion der bakteriellen Kolonisation von potentiell pathogenen Keimen im Gastrointestinaltrakt, um eine bakterielle Translokation zu verhindern.

Bei den insgesamt 95 Patienten wurde eine Lebertransplantation durchgeführt. Die bakterielle Infektionsrate in Gruppe 1 betrug 48%, in Gruppe 2 13% und in der Gruppe 3 34%. Damit war die bakterielle Infektionsrate in der Verumgruppe 2 signifikant niedriger als in der Gruppe mit konventioneller enteraler Ernährung und selektiver Darmdekontamination [⁵⁸].

Die Inzidenz von Infektionen in dieser Studie bei Patienten mit Probiotika (13%) ist im Vergleich zu der Infektionsrate in der jetzigen Studie (12,5%) bei Patienten, die Probiotika erhielten, ähnlich niedrig, jedoch unterscheiden sich die Infektionsarten.

Die häufigsten Infektionen bei Patienten mit Probiotikaeinnahme sind in der vorherigen Studie nach Lebertransplantation Cholangitiden (6%) und Pneumonien (3%), und in der aktuellen Studie Wundinfektionen (10%) und Harnwegsinfektionen (2,5%), also leichtere Infektionen. Dies kann einerseits an den unterschiedlichen Operationen liegen, aber es lässt andererseits auch eine effizientere Wirkung der Kombination mehrerer Prä- und Probiotika hinsichtlich der Ausprägung von bakteriellen Infektionen vermuten.

Außerdem entstehen diese Infektionen nicht durch bakterielle Translokation aus dem Darm, sondern durch Keimaszension oder externe Besiedelung.

In einem zweiten Schritt wurde eine Doppelblindstudie an 66 Lebertransplantatempfängern durchgeführt, in der dieselbe Kombination von Milchsäurebakterien und Ballaststoffen verwendet wurde wie in der jetzigen Studie (Synbiotic 2000[®]) und verglichen mit einer Gruppe, die nur Ballaststoffe erhielt. In der zuletzt genannten Gruppe entwickelten 48% der Patienten bakterielle Infektionen, in der Probiotika-Gruppe dagegen nur 3% der Patienten, lediglich einer der 33 Patienten der Gruppe mit Synbiotic 2000[®] entwickelte einen Harnwegsinfekt [⁶⁶], weitere Infektionen wurden in dieser Gruppe nicht beobachtet. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Im Vergleich zu der soeben erwähnten Studie an 95 Lebertransplantatempfängern [⁵⁸] sind die Infektionsraten hier deutlich niedriger. Dies lässt eine synergistische Wirkung der diversen Prä- und Probiotika vermuten.

Im Vergleich zur jetzigen Studie ist die Infektionsinzidenz zwar ebenso deutlich niedriger, aber die Lokalisationen der Infektionen scheinen ähnlich zu sein. In beiden Studien mit Synbiotic 2000[®] sind lediglich mild ausgeprägte Infektionen, wie Wund- und Harnwegsinfektionen aufgetreten, jedoch keine Sepsis oder Pneumonie. Dies unterstützt die Hypothese des Synergismus von Synbiotika hinsichtlich bakterieller Infektionen nach operativen Eingriffen, jedoch wurden diese in unterschiedlichen Studien getestet, und die Ergebnisse sind daher nicht direkt zu vergleichen.

In der folgenden Übersicht sind die Infektionsraten beider vorhergehenden Studien und der aktuellen Studie zusammengefasst und veranschaulicht (Tabelle 10).

	Synbiotic 2000 [®] nach PPKR	Synbiotic 2000 [®] nach LTX	<i>Lactobacillus plantarum</i> + Inulin nach LTX
Infektionsrate	12,5%	3%	13%
Pneumonie	0%	0%	3%
Sepsis	0%	0%	0%
Cholangitis	0%	0%	6%
Harnwegsinfektion	2,5%	3%	0%
Wundinfektion	10%	0%	0%

Tabelle 10: Vergleich der Infektionsraten nach PPKR (=pyloruserhaltende Pankreas-
kopfresektion) und LTX (=Lebertransplantation) mit Probiotika Einnahme [^{58,66}].

Eine weitere klinische Studie wurde mit 45 an einer akuten Pankreatitis erkrankten Patienten durchgeführt. Es erhielten 22 der Patienten *Lactobacillus plantarum* 299 mit einem Ballaststoff und die 23 übrigen Patienten hitzeinaktiviertes *Lactobacillus plantarum* 299.

In der Gruppe mit lebenden Probiotika entwickelte nur ein Patient von 22 eine infektiöse Pankreasnekrose oder Abszesse, in der Kontrollgruppe dagegen sieben von 23 Patienten, dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,023$) [67].

Derselbe Autor verglich Synbiotic 2000[®] mit Ballaststoffen alleine bei 62 Patienten mit akuten Pankreatitiden, wobei die Kombination der Prä- und Probiotika eine signifikant niedrigere Anzahl an Patienten, die ein SIRS (systemic inflammatory response syndrom) und Multiorganversagen entwickelten, aufwies (8 vs.14 Patienten; p -Wert $< 0,05$) [68].

In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde ebenfalls die Wirkung einer Kombination mehrerer Prä- und Probiotika an schwerstkranken Patienten, Patienten mit einem Polytrauma und beatmeten Patienten untersucht. Von 65 Patienten erhielten 35 Patienten Synbiotic 2000Forte[®] und 30 Patienten erhielten Maltodextrin als Placebo, einmal täglich für 15 Tage. Synbiotic 2000Forte[®] enthält eine höhere Konzentration an Probiotika als Synbiotic 2000[®] (10^{10} versus 10^9).

Die bakteriellen Infektionsraten in der Synbiotic 2000Forte[®] Gruppe sind mit 63% signifikant niedriger als die in der Placebogruppe mit 90% ($p=0,01$). Es traten signifikant weniger septische Komplikationen und SIRS in der Gruppe, die Probiotika erhielt, auf (49%) als in der Kontrollgruppe (77%). Zudem wurde auch eine signifikant kürzere Dauer der Beatmungspflichtigkeit und ein kürzerer Aufenthalt auf der Intensivstation verzeichnet. Selbst die Mortalität lag in der Probiotika-Gruppe mit 14,3% deutlich unter der der Placebogruppe mit 30% [69] (Tabelle 11).

	Synbiotic 2000Forte® (n=35)	Maltodextrin (n=30)
Infektionsrate	63%	90% (p=0,01)
septische Komplikationen	49%	77% (p=0,02)
Einteilung der Infektionen:		
- Respirationstrakt	54%	80%
- Zentraler Venenkatheter	37%	66%
- Harnwege	17%	43%
- Wunde	17%	26%
- schwere Sepsis	17%	40%
Mortalität	14,3%	30% (p=0,12)
Beatmungsdauer (Tage)	16,7	29,7 (p=0,001)
Aufenthalt auf der Intensivstation (Tage)	27,7	41,3 (p=0,01)

Tabelle 11: Infektionsraten und Einteilung der Infektionen, Mortalität, Dauer der Beatmung und des Aufenthaltes auf der Intensivstation (in Tage; Mittelwert) bei schwerstkranken Patienten mit und ohne Probiotikaeinnahme [69]. Unterschied statistisch signifikant bei $p < 0,05$.

Die Infektionsraten erscheinen im Vergleich zu unseren ermittelten Zahlen zunächst auch in der Probiotika-Gruppe sehr hoch, jedoch handelt es sich hier um schwerst beeinträchtigte Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit zum Teil mehreren operativen Eingriffen (abdominal, orthopädisch und neurochirurgisch) und schlechter Prognose. Berücksichtigt man dieses, kann man zusammenfassend zu dieser Studie sagen, dass eine Verabreichung der synbiotischen Kombination bei kritisch Kranken, mechanisch Beatmeten und polytraumatisierten Patienten einen großen Nutzen hinsichtlich der Infektionsraten, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und der Beatmungsdauer hat. Studien mit größeren Patientenzahlen sind nötig, um dies tatsächlich zu belegen.

4.2. Erregerspektrum

Escherichia coli, *Enterococcus faecalis/faecum*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus mirabilis* sind enterogene Keime aus dem Darm, die durch bakterielle Translokation in Lunge, Abdomen und Peritoneum gelangen können.

Staphylococcus aureus ist ein typischer Hautkeim, der Wundinfektionen verursacht, jedoch nicht durch bakterielle Translokation, sondern durch externe Kontamination.

In der aktuellen Studie wurden in der Patientengruppe, die Probiotika einnahm, ein Großteil der Infektionen durch *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* und *Enterococcus faecalis/faecum* verursacht, in der Patientengruppe, die lediglich Ballaststoffe erhielt, hauptsächlich durch *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* (Tabelle 12).

In einer bereits erwähnten Studie, in der Risikofaktoren für intraabdominale Infektionen analysiert wurden, sind 355 Patienten mit einer Peritonitis auf verursachende Keime hin untersucht worden. Bei 51% der Patienten wurde die Infektion durch *Escherichia coli*, bei 30% durch Enterokokken und weitere 25% durch *Bacteroides species* verursacht [²⁰].

Eine weitere Studie an Patienten mit subphrenischen Abszessen erhielt ähnliche Ergebnisse: als aerobe Keime traten hauptsächlich *Escherichia coli*, Enterokokken und *Staphylococcus aureus* auf [70].

Im Vergleich zu den vorherigen Studien mit Synbiotic 2000® [66] und *Lactobacillus plantarum* 299 und Ballaststoffen [58], wurde in der jetzigen Studie eine größere Vielfalt an Keimen nachgewiesen. Dabei handelt es sich mit Klebsiellen, Enterobacter und Proteus fast ausschließlich um Enterobakterien. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass in der aktuellen Studie nur eine single shot-Antibiotikaprophylaxe durchgeführt wurde und dass es intraoperativ zu einer Eröffnung des Darmlumens kam.

Keime	aktuelle Studie nur Präbiotika Gruppe B	aktuelle Studie Synbiotic2000® Gruppe A	LTX [66] Synbiotic2000®	LTX [58] <i>Lactobacillus plantarum</i> 299 und Ballaststoff	LTX [58] SDD ohne Prä- und Probiotika
<i>Escherichia coli</i>	7	0	0	0	2
Enterokokken	7	1	1	1	8
Staphylokokken	2	0	0	1	6
Klebsiellen	2	2	0	0	0
Enterobacter	8	2	0	0	0
Proteus	1	1	0	0	0

Tabelle 12: Vergleich von Erregernachweisen bei Patienten mit Probiotika und mit Ballaststoffen (Anzahl der Patienten mit entsprechendem Erregernachweis) [58,66].

Insgesamt zeigt die Aufstellung, dass fast alle Kieme aus dem Darm stammen und somit tatsächlich bakterielle Translokation als Hauptmechanismus für die Entstehung von post-operativen bakteriellen Infektionen verantwortlich ist.

Zudem sind Synbiotika und *Lactobacillus plantarum* 299 in der Lage, bakterielle Translokation zu vermindern.

Andererseits wurden in der Studie mit Synbiotic2000[®] nach Lebertransplantation vor allem Harnwegsinfekte durch Probiotika vermindert im Vergleich zu Präbiotika allein. Diese werden durch Keimaszension und nicht durch Translokation verursacht.

Dies kann wiederum ein Hinweis darauf sein, dass Probiotika nicht nur durch Hemmung der bakteriellen Translokation wirken, sondern auch durch die Verbesserung der lokalen Immunabwehr, sowie, dass auch Ballaststoffe alleine einen gewissen Effekt auf die bakterielle Translokation haben [⁶⁶] .

4.3. Probiotika und bakterielle Translokation

Da, wie soeben beschrieben, vorwiegend enteropathogene Keime nachgewiesen wurden, wird angenommen, dass die synbiotische Kombination über die Verminderung von bakterieller Translokation wirkt [⁵³].

Diese Annahme wird durch ähnliche Studien unterstützt [^{28,70}]. In den klinischen Studien wurde die bakterielle Translokation nicht direkt gemessen, da dies aus ethischen und chirurgisch-technischen Gründen nicht möglich war. Man konnte jedoch in tierexperimentellen Studien nachweisen, dass nach großen visceralchirurgischen Eingriffen eine bakterielle Translokation regelhaft auftritt.

In einem Tierversuch wurde in zwölf Ratten eine künstliche Gallengangsobstruktion (AP) erzeugt: bei allen zwölf Tieren sind nach dem Eingriff Bakterien in den mesenterialen Lymphknoten nachgewiesen worden sowie eine bakterielle Translokation in weit entfernte Organe bei vier von zwölf Tieren nach AP. In der Kontrollgruppe (sham-Operation) konnte in nur drei von 14 Tieren eine Besiedelung der mesenterialen Lymphknoten durch Bakterien nachgewiesen werden sowie keine bakterielle Translokation in entfernte Organe [²⁸].

Dasselbe Resultat zeigte eine weitere Studie an 68 Ratten, in der simultane Leberresektion und Kolonanastomose die bakterielle Translokation enorm steigerten im Vergleich zu der jeweiligen Einzeloperation. Es konnte hier mit der gleichen Kombination von vier Probiotika und vier Ballaststoffen (Synbiotic2000[®]) die Bakterienkonzentration in Lymphknoten, im Blut der Portal- und Hohlvene, Leber und Milz gesenkt werden [⁶⁰].

Zwei weitere neue Studien an Ratten untersuchten den Einfluss von einer Vorbehandlung mit Probiotika und Ballaststoffen auf den Schweregrad der Ausprägung und den Verlauf einer akuten Pankreatitis. Die Vorbehandlung senkte den Schweregrad von histopathologischen Befunden wie Fibrose, Ödeme, parenchymale Nekrose, Gallengangsschäden etc. [⁷¹] und verringerte die durch Pankreatitis induzierte Zunahme von Endotoxinen und Transaminasen im Vergleich zu Natriumchlorid oder Metronidazol [⁷²].

Neben der Prävention von bakterieller Translokation reduziert und beseitigt eine Kombination von Prä- und Probiotika potentiell pathogene Mikroorganismen sowie verschiedene Toxine und Mutagene im Urin und Stuhl [⁷³], moduliert angeborene und adaptive Immunabwehrmechanismen über eine Steigerung der Phagozytoseaktivität von peripheren Leukozyten und peritonealen Makrophagen sowie einer Proliferation von Milzzellen [⁷⁴], fördert die Apoptose und setzt zahlreiche Nährstoffe, Antioxidantien und Wachstumsfaktoren von verbrauchten Ballaststoffen frei [⁷⁵].

Dies kann potentiell die Anzahl von chirurgischen Infektionen senken.

4.4. Nichtinfektiöse Komplikationen

Die Anzahl der Patienten in dieser Studie mit nichtinfektiösen Komplikationen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion war in beiden Studiengruppen nahezu gleich.

Wie bereits erwähnt, treten neben den Infektionen häufig noch weitere Komplikationen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion auf. Diese werden in schwere und leichte Komplikationen eingeteilt.

Die gefürchteten schweren Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz treten bei pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion ohne Probiotika in 7,5%-16% der Fälle auf, mit Probiotika bei 7,5%. Schwere Nachblutungen wurden bei 1-2,5% der Patienten ohne probiotische Studienmedikation und bei 2,5% der Patienten mit dieser Medikation beobachtet. Eine Lungenembolie wurde nur bei 2,5% in der Patientengruppe mit Probiotika verzeichnet. Hinsichtlich der leichten postoperativen Komplikationen gab es auch keinen deutlichen Unterschied für das Auftreten von nichtinfektiösen Komplikationen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion.

Da Anastomoseninsuffizienz und Nachblutungen Risikofaktoren für bakterielle Infektionen sind, ist es von Bedeutung dass die Raten der nichtinfektiösen Komplikationen in beiden Gruppen wie in der vorliegenden Studie vergleichbar sind, um auszuschließen, dass dies das Ergebnis beeinflusst.

	aktuelle Studie nur Präbiotika Gruppe B	aktuelle Studie Synbiotic2000® Gruppe A	Pisters et al. [⁹] ohne Probiotika	Jagannath et al. [¹⁰] ohne Probiotika
Anastomoseninsuffizienz	7,5%	7,5%	10%	16%
Nachblutung	2,5%	0%	3%	11%
Lungenembolie	2,5%	0%	0%	0%
Pankreasfistel	2,5%	2,5%	1%	0%
Lymphfistel	5%	2,5%	1%	0%
Magenausgangsstenose	2,5%	2,5%	0%	7%
Niereninsuffizienz	0%	2,5%	0%	0%
Relaparatomie	2,5%	5%	2%	0%

Tabelle 13: Vergleich nichtinfektiöser Komplikationen mit und ohne Probiotika Einnahme nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion [^{9,10}].

4.5. Mortalität

Die Mortalität beträgt in sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B 2,5% und unterscheidet sich somit nicht signifikant. Die Patienten verstarben an Anastomoseninsuffizienzen, die nicht auf die Probiotika-Einnahme zurückzuführen sind.

Im Vergleich dazu sind die Zahlen aus den bereits erwähnten Studien auch relativ gering abweichend [^{8,9,10,66}]. In der Studie von Pisters et al. beträgt die Mortalität 1% [⁹], bei Jagannath et al. immerhin 6,3% [¹⁰] und bei Tran et al. 3% [⁸]. In diesen Studien wurde eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion ohne Probiotika Einnahme durchgeführt. In der Studie von Rayes et al. lag die perioperative Mortalität nach Lebertransplantation in der Synbiotic2000® Gruppe sowie in der Placebogruppe bei 0% [⁶⁶].

Dies lässt keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten, die Probiotika perioperativ erhielten und Patienten die gar keine Studienmedikation oder nur Placebo erhielten erkennen (Tabelle 14).

	Mortalität in %
Gruppe A Synbiotic2000 [®]	2,5%
Gruppe B Ballaststoffe	2,5%
Pisters et al. [⁹]	1%
Jagannath et al. [¹⁰]	6,3%
Tran et al. [⁸]	3%
Raves et al. Synbiotic2000 [®] [⁶⁶]	0%

Tabelle 13: Vergleich der postoperativer Mortalitätsraten verschiedener Studien.

Selbst in der bereits erwähnten Studie mit schwer kranken Patienten oder Polytraumatisierten, die Synbiotic2000Forte[®] einnahmen, war der Unterschied in der Mortalität zur Vergleichsgruppe statistisch nicht signifikant, obwohl 30% der Patienten ohne Probiotika-Einnahme verstarben. In der Probiotika Gruppe dagegen sind 14,3% perioperativ verstorben [⁶⁹].

Insgesamt ist die Mortalität in den vorliegenden Studien zu gering, um signifikante Unterschiede hinsichtlich der Studienarme zu ergeben. Deshalb ist die Mortalität kein primärer Studienendpunkt.

4.6. Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation

Die mittlere Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation betrug bei Patienten nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion mit Probiotikaapplikation zwei Tage, ohne Applikation sechs Tage. Dies zeigt eine deutliche Tendenz zur kürzeren notwendigen intensivmedizinischen Betreuung durch Probiotika nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion. Leider liegen derzeit keine Zahlen im Zusammenhang mit dieser Operationsmethode zum Vergleich vor.

In den bereits erwähnten Studien [^{58,66}] jedoch war ebenso eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation nach Lebertransplantation beschrieben. So betrug der durchschnittliche Aufenthalt auf der Intensivstation nach Lebertransplantation und Gabe von Probiotika 11,7 Tage, im Vergleich zu der Gruppe, die nur konventionelle Ernährung und selektive Darmdekontamination erhielten mit 15,7 Tagen und die Placebogruppe mit 13,5 Tagen [⁵⁸]. Ebenfalls nach Lebertransplantation, jedoch mit Synbiotic2000[®] Einnahme, dauerte der Aufenthalt auf der Intensivstation 8,8 Tage, in der Kontrollgruppe 10,2 Tage (Tabelle 15) [⁶⁶].

Die Werte der Probiotikagruppen erreichen bei der jetzigen und den beiden erwähnten Studien kein Signifikanzniveau, sind aber dennoch niedriger als die der Kontrollgruppen.

	aktuelle Studie Synbiotic2000 [®] Gruppe A	aktuelle Studie nur Präbiotika Gruppe B	LTX [⁶⁶] Synbiotic2000 [®]	LTX [⁵⁸] <i>Lactobacillus</i> und Ballaststoff
Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- station (Tage)	2±3	6±12	8,8±0,9	11,7±7

Tabelle 15: Übersicht Dauer intensivmedizinischer Betreuung (Mittelwert und Standard-Abweichung vom Mittelwert).

4.7. Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes

Die Patienten in der aktuellen Studie tendieren nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion mit Einnahme von Synbiotic2000[®] zu verkürzter Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus, im Vergleich zu den Patienten, die lediglich Ballaststoffe erhielten, der Wert erreicht jedoch kein Signifikanzniveau.

Im Vergleich dazu beträgt der Durchschnittswert für die Verweildauer im Krankenhaus in der erwähnten Studie von Pisters et al. 14 Tage bei insgesamt 296 Patienten, die die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion überlebten [⁹], und in der Studie von Yeo et al. 13 Tage bei insgesamt 650 Patienten [¹²]. In diesen Studien wurden lediglich die Komplikationen postoperativ untersucht, und die Patienten erhielten keinerlei Studienmedikation (Tabelle 16).

Diese unwesentlich kürzere Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes erklärt sich unter Umständen daraus, dass in Deutschland die Ressourcen noch nicht so knapp sind wie beispielsweise in der USA und anderen Ländern und die Aufenthaltsdauer im stationären Bereich noch relativ lang sind.

Dies wird sich in Deutschland mit der Einführung des DRG-Systems sicher allmählich ändern.

	aktuelle Studie Synbiotic2000 [®] Gruppe A	aktuelle Studie nur Präbiotika Gruppe B	Pisters et al. [⁹]	Yeo et al. [¹²]
Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tage)	17±8	22±16	14	13

Tabelle 16: Übersicht der Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion (Mittelwert und Standard-Abweichung vom Mittelwert) [^{9,12}].

4.8. Dauer der Antibiotikatherapie

Die Dauer der Antibiotikabehandlung betrug im Durchschnitt bei Patienten, die Probiotika und Ballaststoffe zugleich erhielten, zwei Tage, bei Patienten, die nur Ballaststoffe erhielten, zehn Tage (Tabelle 5). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant (p=0,015).

Ein ähnliches Ergebnis erzielte die mehrmals zitierte Studie an Patienten nach Lebertransplantation, die ebenfalls Synbiotic2000[®] erhielten [66]. Die durchschnittliche Dauer der antibiotischen Therapie beträgt hier mit Probiotika 0,1 Tage und ohne 8,8 Tage.

Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Die Ergebnisse dieser Studien bestärken unsere Vermutung, dass bestimmte Kombinationen von Prä- und Probiotika in der Lage sind, die Dauer der Antibiotikatherapie nach operativen Eingriffen signifikant zu verkürzen. Dies führt zu Kostenersparnis und weniger Resistenzen. Durch die Anwendung von Prä- und Probiotika können Kosten durch Einsparen von SDD und Antibiotika sowie durch Verkürzung des stationären Aufenthaltes gesenkt werden. In einer Studie von Hedberg et al., wurde eine direkte Kostenersparnis von 4450 US-Dollar pro Patient, der keine postoperative Infektion entwickelt, errechnet [76].

Da, wie bereits erwähnt, die Dauer der Antibiotikatherapie signifikant verkürzt wurde, können Synbiotika einer Resistenzbildung gegen Antibiotika entgegenwirken. In einer amerikanischen Studie von Bakteriämien auf Intensivstationen waren bereits 70% der isolierten Enterokokken Vancomycin-resistent [77].

4.9. Nebenwirkungen

Probiotika sind gut verträglich und verursachen wenige Nebenwirkungen nach ihrer Einnahme.

Als Nebenwirkungen traten in der aktuellen Studie Diarrhoen, Obstipation, Motilitätsstörungen und abdominelle Krämpfe auf. Diese sistierten jedoch in der Regel spontan bei Pausieren oder Reduzieren der enteralen Ernährung. Ob die Nebenwirkungen tatsächlich auf die Prä- und Probiotika zurückzuführen sind oder auf die enterale Ernährung, lässt sich nicht klären.

Vorsicht ist bei bestimmten Patientengruppen geboten. Die Wirkung der Probiotika kann variieren und sich von Spezies zu Spezies unterscheiden. Dies ist vor allem bei Frühgeborenen und immunsupprimierten Patienten zu beachten [⁷⁸].

Eine Studie an Mäusen ergab, dass Probiotika (*Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus* und *Bifidobacterium animalis*) an ausgewachsenen Mäusen keine Komplikationen oder unerwünschte Wirkungen verursachten. Jedoch stieg das Risiko, eine von Probiotika ausgelöste Sepsis zu entwickeln, bei neugeborenen Mäusen deutlich an [⁷⁹]. Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Komplikationen durch Probiotika, neben Immunschwäche und Frühgeburten, sind Diabetes mellitus, zentrale Venenkatheter, parenterale Ernährung, Darmentzündungen, chronisch lymphatische Leukämie und HIV-Infektion zu nennen [^{80,81,82,83,84}].

Es gilt also zu beachten, dass auch bestimmte Probiotika die Fähigkeit zur mukosalen Adhäsion und über bakterielle Translokation die entsprechende potentielle Pathogenität besitzen, um eine schwere Sepsis auszulösen. Die Indikation ist in den Risikogruppen sorgfältig zu stellen.

Bei der vorliegenden Studie und auch bei den Studien an Lebertransplantatempfängern wurden keine probiotika-assoziierten Infektionen nachgewiesen.

Dennoch haben Probiotika, wie bereits beschrieben, immense positive Effekte auf den menschlichen Organismus, die ihnen zu einer zunehmenden prophylaktischen und therapeutischen Bedeutung in der Medizin verhelfen.

4.10. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluss von Kombinationen mehrerer Prä- und Probiotika auf die Inzidenz von nosokomialen bakteriellen Infektionen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion untersucht werden. Dazu nahmen 80 Patienten mit einem Pankreaskarzinom oder einer chronischen Pankreatitis nach einem elektiven chirurgischen Eingriff an der prospektiven randomisierten klinischen Studie teil. Eine Patientengruppe erhielt prä- und postoperativ eine Kombination von Synbiotika und die andere Gruppe lediglich Ballaststoffe.

Prä- und Probiotika reduzierten signifikant die bakterielle Infektionsrate und beugten schweren Infektionen nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion vor.

Lediglich Wund- und Harnwegsinfektionen sind in der Probiotikagruppe aufgetreten, keine schweren Infektionen wie Sepsis oder Peritonitis. Hierbei ist zu beachten, dass Wundinfektionen durch lokale Erreger und Harnwegsinfektionen durch Keimaszension verursacht werden, jedoch nicht durch bakterielle Translokation.

Als Haupterreger konnten Keime aus dem Gastrointestinaltrakt verantwortlich gemacht werden, die durch bakterielle Translokation Infektionen verursachen können. Die Kombination von Prä- und Probiotika war in der Lage dieser Translokation entgegen zu wirken.

Hinzuzufügen ist, dass die Patienten zu kürzeren stationären Aufenthalten und zu kürzeren Aufenthalten auf der Intensivstation tendierten, sowie signifikant weniger Antibiotika benötigten. Dies kann zu einer Kosteneinsparung und Verhinderung von Resistenzen führen.

Die Mortalität in den beiden Gruppen der vorliegenden Studie war nicht unterschiedlich und sehr gering. Sie war daher auch kein primärer Studienendpunkt.

Da bekannte Risikofaktoren für bakterielle Infektionen wie der präoperative Gesundheitszustand, die Operationsdauer, die Anzahl der transfundierten Blutprodukte und die Anzahl der nichtinfektiösen Komplikationen in beiden Gruppen nicht unterschiedlich waren, können sie nicht zu der höheren Infektionsrate in der Kontrollgruppe beigetragen haben.

Auch die postoperativen Laborwerte unterschieden sich nicht signifikant.

Insgesamt ist zu sagen, dass eine frühzeitige enterale Ernährung mit einer Kombination von Prä- und Probiotika in der Lage war, postoperative bakterielle Infektionen bei Patienten nach pyloruserhaltender Pankreaskopfresektion mit single shot-Antibiotikaprophylaxe signifikant zu senken.

Diese Prophylaxe ist relativ preiswert, verursacht keine bakteriellen Resistenzen oder andere ernste unerwünschte Arzneimittelwirkungen und wurde von den Patienten gut vertragen. Ob Synbiotika in Zukunft einen festen Platz in der Prophylaxe von bakteriellen Infektionen nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen haben werden, muss in größeren Studien evaluiert werden.