Journal für Anästhesie
und Intensivbehandlung
Nr. 1-2004 – S. 112

Immunnutrition zur Senkung der Infektionsrate

A.R. Heller

Stand der Forschung und Lehren aus der Vergangenheit

SIRS, Sepsis und ARDS sind eine stetige Herausforderung für die Intensivmedizin (1). Trotz großer Aufwendungen, neuer antibiotischer und anti- inflammatorischer Pharmaka, sowie einer Verbesserung supportiver Maßnahmen wurde bis vor kurzem ein vergleichsweise geringer Fortschritt in der Behandlung der Sepsis erzielt. Erfreuliche Perspektiven könnten sich jedoch eröffnen, wenn sich neueste Ansätze mit der Anwendung von Kortikoiden in Substitutionsdosen, aktiviertem Protein C, intensivierter Insulintherapie und konsequente algorithmenorientierte Therapiestrategien im breiten Einsatz bei Sepsis bewähren (2).

Therapeutische Anstrengungen septischen Gewebeschaden zu vermindern zielten in den letzten Jahrzehnten darauf ab, die Auswirkungen pro-inflammatorischer Kaskadensysteme zu dämpfen. Dazu wurde versucht die Produktion pro-inflammatorischer Mediatoren oder ihre rezeptorvermittelten Wirkungen auf unterschiedlichen Ebenen der Signaltransduktion zu blockieren. Solche Konzepte müssen aber die Immunantwort des Organismus – die zwar potenziell gewebeschädigend sein kann – dennoch insoweit erhalten, dass eine effektive Erregerabwehr weiterhin möglich ist. Vor dem Hintergrund gleichzeitig ablaufender pro- und anti-inflammatorischer Vorgänge (3) sowie einer teilweise schwer kalkulierbaren zeitlichen Erkrankungsdynamik erscheint heute eine monokausale Inflammationshypothese und das hieraus abgeleitete Therapieziel einer Immunblockade zunehmend weniger plausibel. Vielmehr gewinnt die Frage Bedeutung: „Wie viel Inflammation braucht der (septische) Organismus zu welchem Zeitpunkt?" Das Therapieziel muss also sein, lediglich die überschießende Immunantwort zu dämpfen.

Bei einem derart multikausalen „Krankheitsbild" wie der Sepsis kann nicht erwartet werden, dass die Therapie mit einem einzigen „Wundermedikament" für alle Patenten gleich hilfreich sein kann (3). Wichtige Weichenstellungen für eine rationale patientenadaptierte Sepsistherapie erfolgten kürzlich durch die Definition des PIRO-Konzeptes (1). Nach diesem Konzept sollen individuelle Therapiestrategien bei Sepsis auf der Basis der präexistierenden Erkrankungen (P), spezifischer Parameter der vorhandenen Infektion (I), der Reaktion des Organismus (R) und der Art der Organdysfunktionen (O) entwickelt werden.

Aus den Fehlern der vergangenen 20 Jahre Sepsisforschung, insbesondere was die Übertragung von ermutigenden experimentellen Befunden auf entsprechende klinische Situationen angeht, wurden für immunnutritive Konzepte Lehren gezogen, beispielsweise durch konsequentes fortlaufendes und kritisches Monitoring der Datenlage mit entsprechenden Metaanalysen und der Zurückhaltung im Bezug auf verfrühte Empfehlungen. Im Rahmen einer solchen rational gesteuerten Evolution eines Verfahrens können neue kritische Ergebnisse (4) objektiv in den komplexen Kontext eingefügt werden und führen nicht zu übereilten Reaktionen.

Immunnutrition

Eine Möglichkeit immunmodulatorisch in die Balance der komplexen Abläufe einzugreifen wird unter den Begriffen *„Immunnutrition"* oder *„Pharmakonutrition"* subsummiert. In der Regel ist hiermit die Supplementierung von enteralen Formeldiäten mit einer Reihe von Substraten gemeint, die günstige Auswirkungen auf die biologische/immunologische Antwort des Organismus auf Trauma, Infektion und Sepsis gezeigt haben. Dabei werden die Substrate wie Glutamin, langkettige mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren, MCT/LCT-Fettemulsionsgemische und Nukleotide derzeit klinisch mit Erfolg eingesetzt. Die strikte Trennung zwischen Ernährung und Pharmakotherapie wird bei diesen Substanzen zunehmend aufgehoben. Immunnutrientien vermindern über ihre Doppelfunktion als Ernährungssubstrate und als Pharmaka die Inzidenz septischer Komplikationen, die Ausprägung der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) und des Multiorganversagens. Durch Verkürzung der Krankenhausliegedauer und des Antibiotikaverbrauchs ist trotz höherer Ausgaben für die supplementierte Ernährung unter Umständen eine Nettokosteneinsparung möglich.

Glutamin

Glutamin dient einerseits als Energiequelle und ist wesentlich für die Proteinbiosynthese, spielt aber andererseits auch die Rolle eines Stickstofftransporters um den intrazellulären Glutamatbedarf sicherzustellen. Daneben ist Glutamin Vorläufersubstanz für Glutathion, das wichtige antioxidative Funktionen im Organismus wahrnimmt. Insbesondere für Enterozyten stellt Glutamin eine bedeutende Nährstoffquelle dar. Gerade im Rahmen von SIRS und Sepsis kann die körpereigene Glutaminproduktion mit dem Bedarf nicht mehr Schritt halten und ein Defizit entsteht.

Omega-3-Fettsäuren

Ein weiteres Erfolgversprechendes Substrat sind Omega-3-Fettsäuren wie Eicosapentaensäure oder Docosahexaensäure. Omega-3 Fettsäuren greifen konkurrierend zu Omega-6-Fettsäuren, die den überwiegenden Anteil der Zellmembranen ausmachen, in die Synthesewege zahlreicher pro-inflammatorischer Prostaglandine und Leukotriene ein (5). Am Ende der Umsetzung der Omega-3-Fettsäuren durch Cyclooxygenase und Lipoxygenase stehen Mediatoren mit geringeren pro-inflammatorischen und geringeren immunsuppressiven Eigenschaften.

Nukleotide

Nukleotide sind die Bausteine von RNA und DNA. Auf zellulärem Niveau werden Nukleotide für eine Vielzahl von Funktionen, wie die Koordinierung hormoneller Signale, Energietransfer oder als Katalysatoren benötigt. Während sie normalerweise aus endogenen Recyclingprozessen stammen oder exogen mit der Nahrung aufgenommen werden, gestaltet sich ihre *de novo*- Synthese sehr energieaufwändig. Unter Stressbedingungen werden daher exogene Nukleotidressourcen besonders wichtig.

Arginin

Seit einigen Jahren umstritten und in den jüngsten Guidelines der kanadischen Fachgesellschaften für Intensivmedizin und Ernährung als nicht mehr empfehlenswert für kritisch Kranke klassifiziert ist das Substrat Arginin (10). Nachdem beim septischen Patienten ein relativer Argininmangel gezeigt werden konnte, wurde von dieser stickstoffreichen Aminosäure ursprünglich sowohl eine Verbesserung der T-Zell-vermittelten Immunantwort als auch der Wundheilung erwartet. Gerade aber im Hinblick darauf, dass Arginin als Vorläufer von NO eine septische Vasodilatation weiter aggravieren kann und dass der tatsächliche zusätzliche Argininbedarf auch endogen aus der Umwandlung von Glutamin zu Arginin gedeckt werden kann, muss seine Anwendung eher kritisch betrachtet werden.

Datenlage und Interpretation

Die Interpretation der Vielzahl von Daten zur Immunnutrition gestaltet sich aufgrund einer Reihe von Faktoren schwierig. Zunächst sind die untersuchten Patientenpopulationen sehr heterogen und schließen neben internistischem und elektiv-chirurgischem Krankengut ebenso Trauma- und Sepsispatienten ein. Demnach variieren *a priori* die Mortalitätsraten bereits zwischen 0 und 45%. Zum Zweiten sind derzeit (noch) 7 Fertiglösungen mit unterschiedlichen spezifischen Substratanteilen auf dem Markt. Durch die fixierten Gemische können demnach keine Aussagen zu den Einzelsubstraten gemacht werden. Drittens entsteht gerade bei enteraler Applikation ein Problem bei der Dateninterpretation, wenn bei einer *intention to treat*- Analyse ein Teil der Studienpopulation die geplante Menge der Studienmedikation nicht enteral transportiert. Um die Vielzahl der Einflüsse handhabbar zu machen wurden die Methoden der Ernährung kritisch Kranker in den letzten Jahren durch eine Anzahl von Metaanalysen konsequent und systematisch im Sinne von EBM hinterfragt [z.B.(6, 7). Vor diesem Hintergrund wurde bei der Betrachtung von Outcome-Parametern begonnen Subgruppen zu definieren, die spezifische Reaktionsmuster auf Immunnutrition zeigen. Ein wesentlicher Unterschied wurde zwischen Patienten offenbar, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff unterziehen, und solchen, die im eigentlichen Sinne kritisch krank sind. Durch frühe Immunnutrition konnten infektiöse Komplikationen nach Elektivoperationen (9 Studien) auf nahezu die Hälfte signifikant gesenkt werden (RR 0,53; $CI_{95\%}$ 0,42-0,68). Diese günstige Beobachtung konnte aber für kritisch kranke Patienten (9 Studien) nicht nachvollzogen werden. Hier ergab sich keine Veränderung des Infektionsrisikos (RR 0,96; $CI_{95\%}$ 0,77-1,20). Ähnliche Effekte ließen sich auch für die Krankenhausverweildauer zeigen. Gerade im Zeitalter fallpauschalierter Entgeltsysteme (DRG) muss ein neues Verfahren auch Kosten-Nutzen Gesichtspunkten gerecht werden. Hierzu konnten zwei Untersuchungen an 154 und 206 Patienten Kosteneinsparungen im Rahmen der Behandlung von Komplikationen von 200-2.300 Euro pro komplikationsfreiem Patienten unter Immunnutrition zeigen, obwohl diese 3-9-mal höhere Medikamentenkosten ausweist.

Eine erste Metaanalyse für die Wertigkeit eines einzelnen Substrates wurde für Glutamin durchgeführt (7 Studien; n = 326) (8). Auch hier ergab sich ein besonderer Vorteil bei postoperativen Patienten durch eine Reduktion der infektiösen Komplikationen auf rund ein Drittel (RR 0,36; $CI_{95\%}$ 0,14-0,92). Hingegen war bei den kritisch Kranken allenfalls ein positiver Trend zu erkennen (RR 0,86; $CI_{95\%}$ 0,68-0,68). Entsprechend war die Krankenhausverweildauer bei den postoperativen Patienten signifikant um 3,4 Tage verkürzt, während sich bei den kritisch Kranken kein Unterschied ergab. Bezogen auf die Dosis zeigte sich, dass Glutamin erst dann in der Lage war Komplikationen und Verweildauer zu reduzieren, wenn mehr als 0,2g/kg/d gegeben wurden.

Trotz einer Reihe ermutigender Einzelstudien sind Metaanalysen für die Verwendung von Omega-3-Fettsäuren in der Intensivmedizin derzeit noch nicht verfügbar. Bereits Mitte der 90-er Jahre fanden wir in einem experimentellen ARDS-Modell reduzierte Lungenödembildung unter Omega-3-Fettsäuren und konnten dies über ein günstig moduliertes LTB_4/LTB_5-Verhältnis auf eine Verminderung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und der kapillären Permeabilität zurückführen. Diese ermutigenden Befunde wurden kürzlich in einer Studie an 146 Patienten mit ARDS bestätigt, die enteral mit Omega-3-Fettsäuren ernährt wurden. Sie zeigten einen verbesserten pulmonalen Gasaustausch mit schnellerer Entwöhnung vom Respirator und Verkürzung des Intensivaufenthaltes (9). Eine biochemische Folgeanalyse dieser Patienten ergab wie bereits von uns experimentell postuliert eine Verschiebung des Lipidmediatorspektrums hin zu immunneutraleren Substanzen. Aus dieser Datenlage leitet sich auch die aktuelle Empfehlung der kanadischen Ernährungsgesellschaft ab, Omega-3-Fettsäuren in der Therapie des ARDS einzusetzen (10).

In einer eigenen Untersuchung an 44 postoperativen Patienten, die in der Therapiegruppe 0,2g/kg/d Fischöl erhielten, waren die Serumspiegel von ASAT und ALAT sowie von Bilirubin und Lipase signifikant reduziert (5). Diese Ergebnisse stehen mit experimentellen Befunden im Einklang, die eine verbesserte Splanchnikusperfusion nach Omega-3-Fettsäuren zeigen konnten. Interessant war ebenso die Beobachtung, dass Patienten, die mit einem Verhältnis von IL-6/IL-10 von über 8 ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten, nach der Fischölsubstitution um 0,8 Tage kürzer intensivstationspflichtig waren.

In einer weiteren von uns betreuten Untersuchung an 661 Patienten (postoperative Patienten n=233, Peritonitis n=268, Polytrauma n=45), die Omega-3-Fettsäuren (Omegaven-Fresenius 0,1g/kg/d) > 3 Tagen erhielten, traten Infektionen nach Einschätzung der behandelnden Ärzte signifikant seltener auf, als es ohne Omega-3-Supplementierung zu erwarten gewesen wäre. Diese Bewertung wurde untermauert durch die Beobachtung dass Patienten mit einem Omega-3-Anteil von >5% der Gesamtkalorienmenge im Beobachtungszeitraum einen geringeren Antibiotikabedarf hatten. Interessanterweise ergab sich auch wie bereits in den Metaanalysen für Immunnutrition (6) und Glutamin (8) ein besonderer Vorteil für die Subgruppe der postoperativen Patienten. Hier wurde eine signifikant verkürzte Dauer des Krankenhausaufenthaltes gefunden.

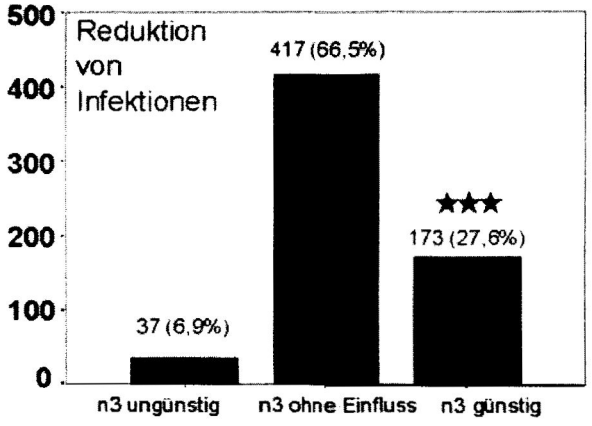

Abbildung
*Auswirkungen einer Fischölemulsion (n3) auf die Inzidenz postoperativer Infektionen. *** $p < 0{,}001$ U-Test.*

Empfehlungen

Auf der Basis der differenzierten Auswertung der vorliegenden Daten wurden Indikationsempfehlungen für Immunnutrition gegeben (Grade-A-Empfehlungen bei Level-I-Evidenz). Patienten die von Immunnutrition definitiv profitieren (EBM), sind demnach solche mit elektiven Operationen am Gastrointestinaltrakt, besonders bei vorbestehender Mangelernährung (Albumin < 35 g/l), Patienten mit Polytrauma oder stumpfem oder penetrierendem Torso-Trauma (Injury severity score ≥ 18). Abgestuft hiervon sind Patienten, die wahrscheinlich von Immunnutrition profitieren: elektive Aortenrekonstruktion (bei COPD oder absehbarer Respiratortherapie), Gesichts- und Halseingriffe (bei vorbest. Mangelernährung), Schädel-Hirn-Trauma mit GCS < 8 und pathologischem CT, Verbrennungen > 30% KOF, Grad 3 und beatmungspflichtige nichtseptische Patienten mit Infektionsrisiko. Enterale Pharmakonutrition bringt hingegen keinen Nutzen, wenn ein oraler Vollkostaufbau innerhalb von 5d erwartet wird, bei Kurzzeitliegern (Monitoring) und bei hämodynamischer Instabilität. Die enterale Immunnutrition bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen und Obstruktion distal der Sonde wird nicht empfohlen. Immunnutrition sollte günstigstenfalls 5-7 Tage präoperativ begonnen werden, ansonsten frühzeitig postoperativ z.B. per Magen- ggf. Jejunalsonde 1.200-1.500 ml/d. Die Therapie sollte mindestens 5-10 Tage aufrechterhalten werden oder so lange, bis keine infektiösen Komplikationen mehr erwartet werden (CRP↓, Präalbumin↑).

Bei kritisch kranken Patienten wird in erster Linie eine enterale Ernährung mit Standard-Formel-Diät innerhalb 24 bis 48 Stunden nach Intensivstations-Aufnahme empfohlen (10). Dabei sollte auf Produkte mit Arginin-Zusatz verzichtet werden. Insbesondere bei Patienten mit ARDS sollte jedoch die Verwendung von Fischöl und Antioxidantien erwogen werden. Ebenso sollte Glutamin bei Trauma-Patienten und nach schweren Verbrennungen Anwendung finden. Neben diesen Level-A-Empfehlungen können aufgrund der schwachen Datenlage für kritisch kranke Patienten noch keine definitiven Empfehlungen zum Nutzen von Spurenelementen, Antioxidantien oder Ballaststoffen, sowie zur optimalen Mischung von Fetten und Kohlenhydraten gegeben werden.

Literatur

1 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. (2003) Crit Care Med; 31(4):1250-6
2 Sablotzki A, Klöss T, Radke J, et al. (2003) Anästhesiol & Intensivmedizin; 44: 263-272
3 Bone RC. Crit Care Med 1996; 24(7):1125-1128
4 Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al. Intensive Care Med. 2003 May;29(5):834-40
5 Heller AR, Theilen HJ, Koch T: Fish or Chips? News in Physiological Sciences 2003; 18: 50-54
6 Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al. JAMA. 2001 Aug 22-29;286(8):944-53
7 Heyland DK, Novak F. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2001 Mar-Apr;25(2 Suppl): 51-6
8 Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al. Crit Care Med. 2002 Sep;30(9):2022-9
9 Gadeck JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Crit Care Med 1999; 27(8): 1409-1420
10 Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. J Parenter Enteral Nutr. 2003 Sep-Oct;27(5):355-73