Biologisk kontroll – ett bättre sätt att få bukt med intensivvårdsinfektioner

Dekontaminering av mag–tarmkanalen som profylax av intensivvårdsinfektioner har måttlig effekt och flera nackdelar. Det finns alternativ, däribland strikt blodsockerkontroll, tillförsel av antioxidanter samt synbiotisk behandling, dvs tillförsel av bioaktiva växtfibrer och speciellt utvalda bioaktiva laktobaciller, avsedda att stimulera immunförsvaret.

STIG BENGMARK
professor emeritus, London
s.bengmark@ucl.ac.uk

I LT 11/2004 (sidorna 966-7) propagerar Blomquist et al för selektiv dekontaminering av tarmkanalen (SD) som ett sätt att förhindra infektioner i intensivvården [1]. Om man tror att den mest framgångsrika vägen är att maximalt reducera angriparen – patogenerna – och därtill baserar sin slutsats enbart på en nyligen publicerad holländsk undersökning [2] så förefaller förslaget vara riktigt.

Ett trubbigt vapen

Men tyvärr måste konstateras att antibiotika, använt som profylax, genom åren visat sig vara ett ganska trubbigt vapen. Framgången har ofta varit ringa och det gäller också för SD. Under de mer än 20 år som gått sedan idén lanserades har mer än 30 randomiserade studier publicerats, oftast med ingen skillnad mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp, och med som bäst en signifikant reduktion av enbart luftvägsinfektioner, och eventuellt en liten förbättrad överlevnad i vissa subgrupper av sjuka, men för övrigt ingen skillnad i utgång [3, 4]. Det måste därtill påpekas att ledande holländska intensivvårdsläkare i ett »letter to the editor« påpekat allvarliga metodfel i den refererande undersökningen [5].

Den högsta 30-dagars infektionsfrekvens, 86 procent, som någonsin observerats förekom just i en patientgrupp som SD-behandlades efter levertransplantation, enligt en ganska färsk holländsk studie [5]. De två senaste studierna av SD vid levertransplantation, en från Europa [6] och en från USA [6], fann inga som helst fördelar med SD, utan rapporterade betydande 30-dagars infektionsfrekvens: små och stora infektioner 86 procent (SD) vs 84,5 procent (kontroll) [6], och enbart större infektioner 32,5 procent (SD) vs 27,9 (kontroll) i den amerikanska [7]. Därtill är också viktigt att påpeka att SD är en mycket krävande behandling, mest för patienterna, men också för personalen. Under vanligtvis sex veckor ges parallellt fyra–sex läkemedel, och fyra gånger dagligen behandlas patienten med omfattande sköljningar och penslingar av både mun och tarm. Därtill är behandlingen behäftad med betydande biverkningar.

Det finns alternativ

De patienter som råkar ut för infektiösa komplikationer är de som har det sämsta immunförsvaret; majoriten är över 65 år, har tidigare kroniska sjukdomar och är ofta neutropena. Man räknar idag med att 75 procent av immunförsvaret är lokaliserat till mag–tarmkanalen [8] och därmed lätt tillgängligt för behandling. Tidigare praxis med stora mängder av kalorier, s k parenteral hyperalimentation, har visat sig helt förkastligt och förenat med hög komplikations-/infektionsfrekvens. Enbart genom att använda sig av aggressiv och tidig (aldrig avbruten) oral/enteral näringstillförsel kan man man väsentligen sänka infektionsfrekvensen [9, 10]. Men det finns också andra alternativ.

Strikt kontroll av blodsocker

Graden av hyperglukosemi och hyperlipidemi hos intensivvårdspatienter står i klar relation till sjukdomens utgång [11]. Genom en strikt blodsockerkontroll (under 6,1 mmol/l) kan man minska s k blood stream infections med 46 procent, akut njursvikt och behov av hemofiltration med 41 procent, polyneuropati med 44 procent, behov av blodtransfusion med 50 procent och dödlighet med 34 procent [12]. En nyligen publicerad amerikansk studie av barn med brännskador rapporterar en signifikant minskning av cirkulerande proinflammatoriska cytokiner och proteiner, parallellt med en signifikant minskning av fria fettsyror och serumtriglycerider ($P< 0,05$) vid strikt blodsockerkontroll [13].

Tillförsel av antioxidanter

Halten av prooxidanter i serum och i vävnader är nästan alltid hög och halten av antioxidanter låg hos intensivvårdspatienter. Så rapporteras t ex vitamin C vara <25 procent av normalvärdet hos svårt sjuka patienter [14]. Tillförsel av enbart α-tokoferol och askorbat resulterar i en minskning av lungkomplikationer med 19 procent och frekvensen av multipel organsvikt med 57 procent [15]. Liknande erfarenheter rapporteras också efter tillförsel av glutamin, glutation och andra andra antioxidanter [16].

Synbiotisk behandling

Vår skyddsflora i tarmen försvinner inom timmar vid svårartad sjukdom och avsaknad av normalt ätande. Studier på intensivvårdsavdelningen i Nottingham visar att så gott som alla patienter som vårdas på intensivvårdsavdelning har förlorat sin normala skyddsflora, men också att den kan återställas med tillförsel av en synbiotisk komposition (kom-

Tabell I. Infektiösa komplikationer vid akut pankreatit.

	Med värmedödad Lactobacillus plantarum	Med levande Lactobacillus plantarum	P
SIRS (systemic inflammatory response syndrome)	6	11	
MOF (multiple organ failure)	2	2	
Positiv bakterieodling av finnålsbiopsi från pankreas	7	1	
Positiv blododling	4	1	
Pankreasabscess	3	–	
Infekterad pankreasnekros	4	1	
Lunginfektion	2	2	
Behov av antibiotika	9	4	
Septiska komplikationer som krävde operation	7	1	<0,05
Mortalitet	2	1	iss[1]

[1] iss = icke statistiskt signifikant

bination av bioaktiva växtfibrer och speciellt utvalda bioaktiva laktobaciller). Den använda kompositionen togs fram efter noggranna studier av ca 350 humana tarmbakterier och 180 bakterier från växande råg [17, 18].

De utvalda laktobacillerna överlever magsyra och galla på vägen till tarmen och etablerar sig väl på tarmslemhinnan. De har en serie mycket specifika egenskaper: de producerar antioxidanter, bioaktiva peptider, bl a »heat-shock proteins«, både pro- och antiinflammatoriska cytokiner, transkriberar NF-kB, fermenterar svårsmälta fibrer, m m.

I en studie på 45 patienter jämfördes resultaten av tillförsel av levande och värmeavdödade laktobaciller (L plantarum 299) plus havre till patienter med svår bukspottkörtelinflammation. Infektion av pankreasnekros iakttogs hos 1/22 (4,5 procent) av dem som tillfördes levande laktobaciller och hos 7/23 (30 procent) av dem som tillfördes värmeavdödade laktobaciller och fibrer (Tabell I). Den enda patient som visade tecken på infektion gjorde det på 15:e dagen, vilket var 8 dagar efter att behandlingen upphört [19]. Liknande iakttagelser gjordes när samma behandling gavs i samband med större bukoperationer. När en jämförelse gjordes mellan samma behandling och selektiv dekontamination i samband med levertransplantation blev 30-dagarsinfektionsfrekvensen: SD 48 procent (15/32) med värmedödade laktobaciller och 13 procent (4/31) med levande laktobaciller, P=0,017 (Tabell II) [20].

När samma forskargrupp upprepade studien i en andra serie av levertransplantation men använde en betydligt större dos laktobaciller, flera laktobacillarter och flera fibrer (ovannämnda synbiotiska kombination med fyra olika laktobaciller och fyra fibrer, Synbiotic 2000), så kunde tecken på infektion iakttas hos endast 1/33 patienter (3 procent) [21].

Inte yoghurt

Resultat som ovan kan förväntas bara vid användning av ett fåtal välidentifierade laktobaciller. Nyligen prövades en kombination av laktobaciller, som vanligen används i mjölkindustrin, på patienter i intensivvården [22] – se också kommentar [23]. Man kunde iaktta en viss reduktion av antalet sjukdomsalstrande bakterier i mag–tarmkanalen, men ingen minskning av bakterietranslokation, ej heller några andra »clinical benefits«.

Endast ett fåtal mjölksyrabakterier överlever syran i magsäcken, och endast ett fåtal kan fermentera vissa hälsobringande men svårsmälta fibrer; åtta av 712 studerade olika laktobaciller kan smälta t ex inulin; nämligen arterna Lactobacillus plantarum (flera), Lactobacillus paracasei subsp paracasei, Lactobacillus brevis och Pediococcus [24]. Av dessa ingår tre i den synbiotiska komposition som använts i en del av ovannämnda studier.

Slutord

Tarmen och dess flora utgör ett betydande immunologiskt organ. Den anses innehålla inte mindre än 2 miljoner gener. Genom att fermentera fibrer hålls blodsockret och blodfetter nere och otaliga nyttigheter frisätts: aminosyror, polyaminer, antioxidanter, korta fettsyror, koagulations- och fibrinolysreglerande substanser. Tillförsel av synbiotika är relativt billigt, har inga sidoeffekter och skapar ingen antibiotikaresistens. Det förefaller klokt att i stället för att satsa alla resurser på att genom antibiotika till varje pris söka hålla patogenfloran nere satsa på ekobiologisk kontroll, dvs använda synbiotika till att stimulera det naturliga (innata) immunförsvaret.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har varit och är engagerad i utvecklandet av och kliniska studier av de synbiotiska kompositioner som omnämns i artikeln.

Tabell II. Infektiösa komplikationer vid levertransplantation.

	Med selektiv dekontaminering		Med värmedödad Lactobacillus plantarum		Med levande Lactobacillus plantarum		
	n	procent	n	procent	n	procent	P
Patienter med infektioner	15	48	11	34	4	13	0,017
Totalt antal infektioner	23		17		4		
Typ av infektion, n							
– kolangit	8		7		2		
– pneumoni	6		4		1		
– sepsis	3		0		0		
– urinvägsinfektion	0		3		1		
– sårinfektion	1		0		0		
– annat	5		3		1		
Isolerade bakterier, n							
– enterokocker	8		8		1		
– E coli	2		1		0		
– stafylococker	6		3		1		
– Klebsiella	0		1		0		
– inga	7		5		2		
Vistelse i intensivvården, dagar	15,7±12		13,5±12		11,5±12		iss[1]
Sjukhusvistelse, dagar	39±5		36+2,7		35±2,4		iss[1]
Sammanlagd tid av antibiotikabehandling, dagar	24±17		15±18		15±7		iss[1]

[1] iss = icke statisktiskt signifikant

Referenser

5. Bonten MJ, Kluytmans J, de Smet AM, Bootsma M, Hoes A. Selective decontamination of digestive tract in intensive care. Lancet 2003;362:2118-9; author reply 2119-20.
6. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaker IJ, Haagsma EB, Bottema JT, Laseur M, et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infections: A randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. Crit Care Med 2002;30: 1204-9.
9. Bengmark S, Andersson R, Mangiante G. Uninterrupted perioperative enteral nutrition. Clin Nutr 2001;20:11-9.
12. Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, Gallivan L, Al-Hazaa AH, Sanderson MJ, et al. Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill. Am J Clin Nutr 1996;63:760-5.
13. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
15. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. Ann Surg 2002;236:814-22.
16. Bengmark S. Bioecological control of perioperative and ITU morbidity. Langenbecks Arch Surg 2004;389:45-54.
17. Kruszewska K, Lan J , Lorca G, Yanagisawa N, Marklinder I, Ljungh Å. Selection of lactic acid bacteria as probiotic strains by in vitro tests. Microecology and Therapy 2002;29:37-51.
19. Oláh A, Belágyi T, Issekutz Á, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002;89:1103-7.
20. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation 2002;74:123-7.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
http://ltarkiv.lakartidningen.se
är artikeln kompletterad
med fullständig referenslista.

Replik:

Selektiv dekontaminering är ingen standardbehandling

Selektiv dekontaminering är inte tänkt som en standardbehandling för alla intensivvårdspatienter utan endast avsedd för patienter som förväntas respiratorbehandlas i mer än två dygn eller vårdas under minst tre dygn på intensivvårdsavdelning.

HANS BLOMQUIST
docent, överläkare, anestesi-och intensivvårdsavdelningen, S:t Görans sjukhus, Stockholm
hans.blomquist@stgoran.se

LARS BURMAN
laborator, Smittskyddsinstitutet, Stockholm

ERIK EKWALL
med dr, överläkare, infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Vi tackar för Stig Bengmarks inlägg. Syfte med vår kommentar [1] till de Jonges artikel [2] var just att få igång en bred och saklig debatt huruvida selektiv dekontaminering av mag–tarmkanalen är något för svensk intensivvård eller ej. Vi ser därför gärna ytterligare inlägg i ämnet från såväl intensivvårdsläkare som infektionister och hygieniker.

Selektiv dekontaminering

Vi begränsar oss här till att kommentera endast SD och ej de övriga nyare profylax- och behandlingsmetoder som Stig Bengmark tar upp i sitt inlägg. Även om studien [2] har kommenterats [3] avseende sin uppläggning så har författaren i samma korrespondens givit väl avvägda svar som i vårt tycke försvarar slutsatserna i artikeln [2].

Denna SD-studie [2] torde vara den hittills största, mest välgjorda och, såvitt vi vet, den enda med optimalt upplägg, dvs rumslig separation av interventionsrespektive kontrollgrupp. I andra studier där dessa vårdats på samma avdelning får man räkna med att interventionsgruppen smittas av kontrollerna och att de senare drar nytta av interventionen så att skillnaderna mellan grupperna minskas.

Halvering av bakteriestammarna

Förutom kraftigt minskad morbiditet och mortalitet uppnåddes här en halvering av förekomsten av bakteriestammar med resistens mot viktiga terapipreparat. Liksom författarna påpekar vi än en gång att SD inte är tänkt som en standardbehandling för alla intensivvårdspatienter utan endast avsedd för patienter som förväntas respiratorbehandlas i mer än två dygn eller vårdas under minst tre dygn på intensivvårdsavdelning [2].

Vi har i vår kommentar [1] själva ställt frågan huruvida problemet med intensivvårdsinfektioner (morbiditet, kostnader och mortalitet) är av sådan grad i Sverige att SD bör användas här. Tillgängliga data talar för att resistensproblematiken är mer gynnsam hos oss än på andra håll.

Vi har i vår kommentar själva ställt frågan huruvida problemet med intensivvårdsinfektioner (morbiditet, kostnader och mortalitet) är av sådan grad i Sverige att selektiv dekontaminering bör användas här. Tillgängliga data talar för att resistensproblematiken är mer gynnsam hos oss än på andra håll.

Referenser

1. Blomqvist H, Burman L, Ekwall E. Selektiv dekontaminering av mag–tarmkanalen. Ett sätt att få bukt med intensivvårdsinfektioner. Läkartidningen 2004;101:966-7.
2. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. Lancet 2003;362:1011-6.
3. Bonten MJ, Kluytmans J, de Smet AM, Bootsma M, Hoes A. Selective decontamination of digestive tract in intensive care. Lancet 2003;362:2118-9; author reply 2119-20.