

Isolde Dinkel

Dr. med.

Effekt einer parenteralen Glutaminsubstitution auf Langzeitletalität und Morbidität von Patienten mit schwerer kardiopulmonaler Insuffizienz

Geboren am 26.11.1976 in Crailsheim

Staatsexamen am 16.6.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Eike M. Martin

Kardiopulmonal insuffiziente Patienten, die künstlich beatmet und parenteral ernährt werden müssen, befinden sich in einer akut lebensbedrohlichen Situation und stellen das größte Klientel auf einer internistischen Intensivstation.

Vorraussetzung und Grundlage für den Erfolg einer intensivmedizinischen Behandlung dieser Patienten ist die optimale Einstellung der Nährstoffzufuhr. Es zeigte sich, dass in solchen katabolen Situationen vor allem die Konzentration der nicht essentiellen freien Aminosäure Glutamin im Serum und Muskel drastisch sinkt, da die de novo Synthese den gesteigerten Bedarf der schnellproliferierenden Zellen wie die des Gastrointestinaltrakts und des Immunsystems nicht mehr zu decken vermag. Konsekutiv kommt es zu einer negativen Stickstoffbilanz, einer Immunsuppression und einem Verlust an Muskelmasse.

Ziel dieser prospektiven, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Pilotstudie war es, einen möglichen Einfluss einer parenteralen Glutaminsubstitution auf das Langzeitüberleben, die Klinikverweildauer, die Entwicklung der Immunglobulinkonzentrationen im Serum und auf verschiedene andere Morbiditätsparameter von kardiopulmonal insuffizienten Intensivpatienten nachzuweisen.

32 beatmete Patienten der Intensivstation (23 Männer, 9 Frauen, mittleres Alter: 62,6 Jahre, Range 38-84 Jahre, mittlerer Apache Score 22,97) wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten über mindestens 5 Tage eine isokalorische und isonitrogene totale, parenterale Ernährung. In der Glutamingruppe wurden 0,3 g der täglich benötigten 1,5 g Aminosäuren/kg KG als L-Alanyl-L-Glutamin zugeführt. Der Proteinbedarf der Kontrollgruppe wurde ausschließlich durch die Verabreichung einer glutaminfreien Aminosäurenlösung gedeckt. Die Länge der TPE, des Aufenthaltes auf der Intensivstation und des gesamten Klinikaufenthaltes wurden berechnet und dokumentiert. Die Beatmungsdauer, -art (kontrolliert/ assistiert) und die FiO₂ wurden bei jedem Patienten

kontinuierlich computertechnisch erfasst und ausgewertet. Innerhalb der ersten 14 Tage nach Studienbeginn wurden zusätzlich an durch das Studienprotokoll festgelegten Tagen Blut-, Urin- und Trachealsekretkulturen, Dopplerechokardiographien und Blutabnahmen zur Bestimmung der Immunglobulinkonzentrationen sowie anderer Laborparameter durchgeführt. 6 Monate nach Entlassung aus der Intensivstation wurde bei allen noch lebenden Patienten anhand des Whiston Health Questionnaires ein Follow-up durchgeführt.

Unerwünschte Nebenwirkungen der parenteralen Glutaminsubstitution zeigten sich weder klinisch noch laborchemisch. Keine positive Wirkung einer Glutaminsubstitution konnte in dieser Studie bei den Morbiditätsparametern Dauer der Intensivtherapie bzw. des Klinikaufenthaltes, Gesundheitszustand im Langzeitverlauf gemessen mit dem Apache Score und dem Whiston Health Questionnaire, Dauer und Art der maschinellen Beatmung und Häufigkeiten von Bakteriämien festgestellt werden.

Die Ergebnisse der folgenden Parameter erreichten zwar ebenfalls kein Signifikanzniveau zwischen den Studiengruppen, zeigen aber einige wichtige Trends auf. So war die Mortalität in der Studiengruppe, die mindestens 5 Tage eine parenterale Glutaminsubstitution erhielt, nach 6 Monaten geringer als in der Vergleichsgruppe. Eine mindestens neuntägige Glutaminsubstitution wirkte sich sogar noch positiver auf das Langzeitüberleben der Patienten gegenüber den glutaminfrei parenteral ernährten Patienten aus. Es zeigte sich außerdem ein tendenziell geringeres Auftreten von positiven Trachealsekretkulturen und ein tendenziell späteres Auftreten positiver Blutkulturen unter Glutamin. Dies könnte in Zusammenhang mit der schnelleren Erholung der Immunglobulinkonzentrationen und damit einem wichtigen Teil des spezifischen Immunsystems durch Glutamin stehen. In den erstmals in einer klinischen Studie über die Wirkung von Glutamin durchgeführten Echokardiographien scheint sich die E/A-Ratio unter Glutamin schneller zu erholen.

Die parenterale Glutaminsubstitution von 0,2 g/kgKG bei Patienten mit schweren kardiopulmonalen Erkrankungen erwies sich somit als sicher. Eine Verbesserung der Morbidität und eine Kosteneinsparung durch einen verkürzten Klinikaufenthalt wie in Studien bei chirurgischen Patienten wurden jedoch nicht erreicht. Ein Trend zu einer verminderten Mortalität vor allem während, aber auch 6 Monate nach der Therapie lässt eine positive Glutaminwirkung auf diesen wichtigsten Parameter vermuten. Ob die Ergebnisse dieser Pilotstudie statistische Signifikanz erreichen wird eine Folgestudie an einer größeren Patientenpopulation zeigen müssen.