

Ronny Lehmann
Dr. med.

Auswirkungen von Meropenem und Bactisubtil auf die bakterielle Translokation bei akuter nekrotisierender Pankreatitis der Ratte

Geboren am 19.12.1980 in Bautzen
Staatsexamen am 02.06.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Werner

Prognose und Verlauf einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis (ANP) werden hauptsächlich von einer bakteriellen Infektion der Nekrosen bestimmt. Auch heute noch ist die pankreatogene Sepsis mit einer Letalität von bis zu 40 % behaftet, selbst die chirurgische Sanierung ist mit einer relativ hohen Letalität assoziiert. Jedoch ist der prophylaktische Einsatz von Antibiotika noch immer umstritten, die Datenlage klinischer Studien uneinheitlich. Vorliegende Metaanalysen sowie die Cochrane-Analyse weisen darauf hin, dass es bisher keine Studie mit ausreichender statistischer Aussagekraft gibt, da stets zu wenige Patienten in die Studien eingeschlossen wurden. Einzelne Probiotika, insbesondere *Lactobacillus plantarum*, scheinen eine zusätzliche Option in der Prophylaxe infizierter Pankreasnekrosen zu bieten.

In dieser tierexperimentellen Studie wurde die Wirkung von Meropenem und Bactisubtil (*Bacillus IP5832*) auf die bakterielle Translokation untersucht. Wir induzierten eine akute nekrotisierende Pankreatitis mittels intraduktaler Instillation von GDOC und intravenöser Hyperstimulation mit Caerulein bei 36 männlichen Wistar-Ratten. Tiere der Gruppe I erhielten außer einer Analgesie und Flüssigkeit keine weitere Therapie (Kontrollgruppe). Gruppe II erhielt sofort nach Beendigung der Pankreatitisinduktion Meropenem 40 mg/kg KG i.v. in achtstündlichen Abständen, analog einer prophylaktischen Therapie. Gruppe III erhielt ebenfalls achtstündlich Meropenem, jedoch mit einer Verzögerung des Therapiebeginns von 24 h zur Simulation einer Therapie on-demand nach stattgehabter bakterieller Translokation. Gruppe IV erhielt bereits drei Tage vor Versuchsbeginn Bactisubtil ($0,5 \cdot 10^9$ Sporen pro Tag), diese Gabe wurde auch nach Induktion fortgesetzt. Gruppe V erhielt analog der Gruppe II Meropenem. Nach drei Tagen (außer Gruppe V) wurden bei den überlebenden Tieren Gewebeproben aus Pankreas, Darmmesenterien und Lunge genommen. Außerdem wurde Blut sowie Aszites laborchemisch als auch mikrobiologisch untersucht, und das histologische Präparat des Pankreaskopfes zur Beurteilung des Schweregrades der Entzündung entnommen. Gruppe V bekam nach den ersten drei Tagen keine Antibiose mehr; die Probenentnahme erfolgte hier nach insgesamt sieben Tagen.

Alle in die Studie eingeschlossenen Versuchstiere entwickelten eine laborchemisch und histologisch vergleichbare, homogene nekrotisierende Pankreatitis. Die Letalitätsrate wurde nur bei Gruppe II signifikant von 42,9 % auf 0 % gesenkt ($p=0,05$). Die Rate pankreatischer Infektionen konnte bei beiden mit Meropenem behandelten Gruppen II und III signifikant von 100 % auf 0 % bzw. 37,5 % gesenkt werden ($p<0,001$ bzw. $p=0,026$). Extrapankreatische Infektionen der mesenterialen Lymphknoten sowie positive Blutkulturen wurden nur in Gruppe II signifikant reduziert: von 87,5/100 % auf 12,5 % ($p=0,010$ und $p=0,001$) bzw. von 87,5 % auf 25 % ($p=0,041$). Die mit Bactisubtil behandelte Gruppe IV zeigte keinen

signifikanten Unterschied der Infektionsraten und der Letalität gegenüber der Kontrollgruppe. In der Langzeitbeobachtung der Gruppe V zeigten die Tiere nach früher Meropenem-Administration auch vier Tage später eine signifikante Reduktion der Infektionsrate von Blutkulturen, Pankreas und mesenterialen Lymphknoten. Bei den nachgewiesenen Keimen aller Gruppen handelte es sich überwiegend um gramnegative Darmflora, vereinzelt Enterokokken. Ein Erreger-Shift von gramnegativen zu grampositiven Keimen oder Pilzen konnte unter Therapie nicht beobachtet werden.

Meropenem wirkt somit im Tierexperiment effektiv in der Therapie pankreatischer Sekundärinfektionen. Die prophylaktische Gabe war der Therapie on-demand im Hinblick auf Verbesserung des Überlebens und extrapancreatischer Infektionen deutlich überlegen. Bakterielle Translokationen scheinen ausschließlich in der Frühphase der experimentellen Erkrankung aufzutreten, da das Langzeitergebnis nach sieben Tagen dem nach drei entsprach. Bactisubtil zeigte keine signifikante Veränderung der Infektionsraten. Die Ergebnisse dieser Studie legen die Befürwortung der frühzeitigen Gabe von effektiven Antibiotika wie z.B. Meropenem nahe, wenn ein schwerer Verlauf mit Nekrotisierung bei akuter Pankreatitis befürchtet werden muss. Eine Therapie on-demand ist unter standardisierten experimentellen Bedingungen schlechter. Die Therapie mit Probiotika ist ebenfalls abzulehnen.