

Probioteka

Skuteczność stosowania probiotyków przed zabiegiem
transplantacji wątroby: badanie kliniczne z zastosowaniem podwójnie
ślepej próby, randomizowane i kontrolowane podawaniem placebo



Probiotyki

SANPROBI

4 Enteric

1. Tytuł, autorzy, afiliacje, pismo

Tytuł: **Skuteczność stosowania probiotyków przed zabiegiem transplantacji wątroby: badanie kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, randomizowane i kontrolowane podawaniem placebo**

Tytuł oryginału: Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Autorzy: Michał Grąt¹, Karolina M. Wronka¹, Zbigniew Lewandowski², Karolina Grąt³, Maciej Krasnodębski¹, Jan Stypułkowski¹, Wacław Hołowko¹, Łukasz Masior¹, Irena Kosińska⁴, Michał Wasilewicz⁵, Joanna Raszeja-Wyszomirska⁵, Sławomir Rejowski⁵, Emil Bik¹, Waldemar Patkowski¹, Marek Krawczyk¹

Afilacje:

- ¹ Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
- ² Zakład Epidemiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
- ³ Drugi Zakład Radiologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
- ⁴ Zakład Medycyny Prewencyjnej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska
- ⁵ Klinika Hepatologii i Medycyny Wewnętrznej, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Czasopismo: Clinical Nutrition 2018 (IF = 5,496)

2. Wstęp

- Dysbioza jelitowa jest istotnym czynnikiem patogenetycznym chorób wątroby, w tym zwłóknienia gruczołu.
- Stosowanie probiotyków ma działanie profilaktyczne w encefalopatii wątrobowej, zmniejsza intensywność endotoksemii, poprawia wskaźniki kliniczne wyrażane w skali Childa-Turcotte'a-Pugha oraz MELD, a także parametry hemodynamiczne.

Encefalopatia wątrobowa – zespół zaburzeń neuropsychiatrycznych wynikających z niewydolności wątroby i/lub wrotno-systemowego przecieku krwi.

Skala MELD (ang. Model of End-Stage Liver Disease) – skala punktowa, pozwalająca ocenić ciężkość przewlekłej choroby wątroby. W skali MELD uwzględniane są trzy parametry biochemiczne:

- > osoczowe stężenie bilirubiny;
- > osoczowe stężenie kreatyniny;
- > czas protrombinowy.

Maksymalna liczba punktów w skali MELD to 40, przy czym wynik powyżej 25 jest wskazaniem do pilnej transplantacji.

Skala Childa-Turcotte'a-Pugha – pierwotnie używana do ustalenia śmiertelności okołoperacyjnej, aktualnie pozwala określić rokowanie w schorzeniach prowadzących do niewydolności wątroby (głównie w marskości wątroby) oraz wyznacza konieczność przeszczepienia wątroby.

Bierze pod uwagę pięć parametrów:

- > obecność encefalopatii wątrobowej;
 - > obecność wodobrzusza;
 - > stężenie bilirubiny;
 - > poziom albumin;
 - > czas protrombinowy.
- Udowodniono również, że interwencja probiotyczna może skutecznie ułatwić regenerację wątroby w przebiegu przewlekłych schorzeń tego narządu oraz zmniejszyć częstość występowania powszechnych stanów zapalnych w populacji ogólnej.

Key message: Probiotyki mogą skutecznie łagodzić przebieg schorzeń wątroby.

3. Cel pracy i hipoteza badawcza

Celem głównym badania była ocena skutków podawania w trybie ciągłym probiotyków pacjentom oczekującym na przeszczep wątroby na przed- i pooperacyjne wskaźniki biochemiczne i objawy kliniczne.

Cele szczegółowe obejmowały:

- ocenę częstości występowania śmiertelności pooperacyjnej (90 dni po zabiegu) oraz zakażeń okołoperacyjnych (30 dni po zabiegu),
- analizę aktywności enzymów wątrobowych ASPAT i ALAT, stężenia bilirubiny, śmiertelności na liście oczekujących na przeszczep, zmian w ocenie stopnia zaawansowania choroby wątroby i zmian w klasie Childa-Turcotte'a-Pugha 5 dób po transplantacji, a także częstość występowania infekcji przed przeszczepem.

Hipoteza: Probiotyki stosowane przed operacją transplantacji wątroby poprawiają parametry biochemiczne u pacjentów i łagodzą przebieg kliniczny choroby.

4. Materiał i metody

- Badanie przeprowadzono w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od listopada 2012 roku do listopada 2015 roku.
 - Grupę badaną utworzyło 44 pacjentów (mediana wieku: 50 lat) z marskością wątroby (różnego pochodzenia: HBV, HCV, ALD, PBC, PSC, AIH) oczekujących na przeszczep narządu, których alokowano do 2 grup otrzymujących probiotyk (n = 21) lub placebo (n = 23).
 - Probiotyk zawierał szczepki: *Lactococcus lactis* PB411 (50.0%), *Lactobacillus casei* PB121 (25.0%), *Lactobacillus acidophilus* PB111 (12.5%) oraz *Bifidobacterium bifidum* PB211 (12.5%) w dawce 3 x 10⁹ CFU. Podawano go raz dziennie po śniadaniu, do czasu wykonania przeszczepu.
 - Pacjenci w grupie badanej otrzymywali probiotyk przez <2 tygodnie (n = 4/24), 2-10 tygodni (n = 9/24) lub >10 tygodni (n = 11/24). W grupie otrzymującej placebo liczebności te wynosiły n = 4/26, n = 14/26 oraz n = 8/26.*
- * liczba badanych na początku była większa niż w okresie analiz wyników interwencji i wynosiła dla grupy badanej oraz placebo odpowiednio n = 24 oraz n = 26

5. Najważniejsze wyniki

- Liczba infekcji w 30 dni po zabiegu wynosiła 4,8% (n = 1/21) w grupie z probiotykiem oraz 34,8% (n = 8/23) w grupie placebo. Była to różnica istotna statystycznie (p<0,02). Analizowana w okresie 90 dni po przeszczepie nie zwiększyła się w grupie probiotycznej, a w grupie placebo wynosiła 47,8% (n = 11/23); p<0,02.
- Stężenie bilirubiny było niższe, a spadek aktywności enzymów wątrobowych (ASPAT, ALAT) szybszy w grupie probiotycznej w porównaniu do placebo (p<0,05).
- Stosowanie probiotyków nie wpłynęło istotnie na pozostałe parametry biochemiczne i kliniczne (śmiertelność na liście oczekujących na przeszczep, stopień zaawansowania choroby wątroby i zmiany w klasie Childa-Turcotte'a-Pugha 5 dób po transplantacji, a także częstość występowania infekcji przed przeszczepem).
- Kompozycja mikrobioty jelitowej analizowana przed zabiegiem chirurgicznym u osób suplementowanych probiotykiem uległa zmianie. Istotnie wzrosła liczba *Bacteroides* spp. (p<0,008) oraz *Enterococcus* spp. (p<0,04).

Key message: Przyjmowanie probiotyków przed operacją transplantacji wątroby zmniejsza częstość występowania zakażeń pooperacyjnych.

6. Dyskusja

- Brak wpływu probiotykoterapii na parametry przedoperacyjne może być spowodowany zbyt krótkim czasem trwania suplementacji, niewystarczającą dawką lub zastosowaniem szczepów niewłaściwie dobranych do tego rodzaju pacjentów.

Key message: Potrzeba dalszych badań, aby ustalić rekomendacje dla probiotykoterapii stosowanej okołoperacyjnie.

7. Zalety i wady badania

Zalety:

- Protokół ciągłej interwencji probiotycznej.

Wady:

- Niewielka liczba badanych i duży współczynnik „odrzutu” osób zrekrutowanych (z powodów administracyjnych);
- Heterogenność czasu trwania suplementacji;
- Analiza mikrobioty w oparciu o technikę posiewu mikrobiologicznego;
- Brak informacji o żywieniu pacjentów przed okresem transplantacji.

8. Wnioski

Chociaż podawanie probiotyków w trybie ciągłym przed operacją transplantacji wątroby nie wydaje się wpływać na śmiertelność pooperacyjną, to skutecznie zapobiega infekcjom pooperacyjnym i poprawia wskaźniki biochemiczne alloprzeszczepu.

