

Probioteka

Efekty stosowania probiotyków przed zabiegiem transplantacji wątroby:
randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie
ślepej próby, kontrolowane podawaniem placebo



Probiotyki

SANPROBI

4 Enteric

1. Tytuł, autorzy, afiliacje, pismo

Tytuł: Efekty stosowania probiotyków przed zabiegiem transplantacji wątroby: randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, 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, Waław 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

- Ze względu na stosowaną immunosupresję, choroby prowadzące do niewydolności wątroby oraz uraz wywołany operacją, pacjenci po transplantacji wątroby są szczególnie narażeni na zakażenia oraz śmiertelność pooperacyjną.
- Coraz więcej danych świadczy o zależności pomiędzy mikrobiotą jelitową a funkcją wątroby. Zaburzenia mikrobioty powodują uszkodzenia funkcji bariery krew-jelito, co prowadzi do przedostawania się takich substancji jak endotoksyna (lipolisacharyd) z krążeniem wrotnym do wątroby, a to z kolei może stymulować rozwój stanu zapalnego, stłuszczenia itd.
- Ze względu na związek między mikrobiotą a funkcją wątroby sugeruje się, że poprawa składu mikrobioty jelitowej może uchronić przeszczepiony organ przed dysfunkcją wynikającą z zaburzenia bariery jelitowej.
- Zespół Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, wyspecjalizowany w przeszczepach wątroby, podjął się realizacji badania klinicznego dotyczącego oceny efektów podawania probiotyku wieloszczepowego u pacjentów przed planowaną transplantacją wątroby.

Key message: Mikrobiota jelita wpływa na funkcję wątroby.

3. Cel pracy i hipoteza badawcza

- Głównym celem pracy (pierwotny punkt końcowy) była ocena wpływu podawania probiotyku (w porównaniu z placebo) na śmiertelność pooperacyjną i częstość infekcji po transplantacji.
- Dodatkowo w pracy oceniono wpływ przyjmowania probiotyku na biochemiczną czynność wątroby po transplantacji, śmiertelność w czasie oczekiwania na przeszczep oraz na występowanie zakażeń przed operacją.

Hipoteza: Wieloszczepowy probiotyk stosowany przed operacją transplantacji wątroby zmniejsza śmiertelność pooperacyjną, częstość infekcji oraz poprawia funkcję przeszczepionego organu.

4. Materiał i metody

- Badanie przeprowadzono w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego – czołowym ośrodku transplantologii wątroby w Polsce.
- Badanie było randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane podawaniem placebo.

- Do badania włączono dorosłych pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby ze względu na marskość wątroby o znanej etiologii.
- Z badania wykluczono pacjentów z nowotworem, HIV, aktywną infekcją, mukowiscydozą, niewydolnością nerek lub leczeniem immunosupresyjnym przed transplantacją.
- Grupę badaną stanowiło 55 pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby, jednak do analizy włączono 44 osoby. W trakcie badania dane 11 osób nie podlegały analizie ze względu na nieprzestrzeganie protokołu, wycofanie zgody, wycofanie z listy oczekujących itp.
- Probiotyk zawierający 3×10^9 CFU (jednostek tworzących kolonie) *Lactococcus lactis* PB411 (50%), *Lactobacillus casei* PB121 (25%), *Lactobacillus acidophilus* PB111 (12,5%) oraz *Bifidobacterium bifidum* PB211 (12,5%) podawano raz dziennie po śniadaniu, do czasu wykonania przeszczepu.
- Probiotyk jest dostępny w Polsce pod nazwą handlową Sanprobi 4 Enteric.
- Pacjenci w grupie badanej otrzymywali probiotyk przez: < 2 tygodnie (n = 4), 2-10 tygodni (n = 9) lub >10 tygodni (n = 11). W grupie otrzymującej placebo podgrupy te wynosiły odpowiednio: n = 4, n = 14 oraz n = 8.
- Ostatecznie do analizy włączono wyniki n = 21 osób stosujących probiotyk i n = 23 osób stosujących placebo.
- Śmiertelność i częstość infekcji oceniano po 30 i 90 dniach od transplantacji.
- Czynność wątroby oceniano, mierząc w ciągu pięciu dni po transplantacji aktywność aminotransferazy: alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), stężenie bilirubiny całkowitej we krwi oraz wartość wskaźnika INR.
- Dodatkowo u pacjentów oceniano częstość infekcji przed transplantacją, śmiertelność w okresie oczekiwania na przeszczep oraz zmianę wydolności wątroby przy użyciu skali Childa-Turcotte'a-Pugha.
- Ponadto u części badanych wykonano analizę składu mikrobioty jelitowej poprzez analizę stolca przed i po zastosowanej interwencji.

5. Najważniejsze wyniki

- Podawanie probiotyku nie wpłynęło na śmiertelność po operacji.
- Występowanie infekcji w ciągu 30 dni po zabiegu wynosiła 4,8% (n = 1/21) w grupie badanej oraz 34,8% (n = 8/23) w grupie placebo. Zaobserwowana różnica była istotna statystycznie (p = 0,002). Występowanie infekcji w okresie 90 dni po przeszczepie nie zwiększyła się w grupie probiotycznej, natomiast w grupie placebo wzrosła do 47,8% (n = 11/23). Różnica pozostała istotna statystycznie (p = 0,02).
- W grupie pacjentów stosującej probiotyk przed transplantacją zauważano istotnie mniejsze stężenie bilirubiny (p = 0,01) oraz istotnie szybsze zmniejszanie się aktywności aminotransferaz po przeszczepie (p = 0,03) w porównaniu z grupą placebo.
- Analizie mikrobioty przed i po operacji poddano n = 10 osób z grupy interwencyjnej i n = 6 z grupy placebo. Obserwowano istotny wzrost ilości bakterii z rodzaju *Bacteroides* po okresie suplementacji w porównaniu z dniem rozpoczęcia interwencji oraz istotny wzrost *Enterococcus* po okresie suplementacji w porównaniu z grupą placebo.

Key message: Stosowanie probiotyków przed transplantacją wątroby istotnie zmniejszyło częstość występowania infekcji 30 i 90 dni po operacji w porównaniu z placebo.

6. Dyskusja

- Probiotyki zmniejszyły częstość występowania infekcji po operacji prawdopodobnie dzięki poprawie składu mikrobioty jelitowej. Zespół badawczy zauważył dwie istotne różnice w składzie mikrobioty jelitowej w badanej grupie, jednak ze względu na małą liczbę analizowanych próbek oraz zastosowaną metodę analizy mikrobioty w stolcu wyniki te powinny być traktowane z ostrożnością. Autorzy sugerują, że pozytywna zmiana mikrobioty jelitowej mogła przyczynić się do lepszej, naturalnej regeneracji mikrobioty po antybiotykoterapii w porównaniu z placebo, co wpłynęło na zmniejszenie częstości infekcji w stanie immunosupresji.
- Zaobserwowana lepsza funkcja wątroby po przeszczepie mogła być związana z mniejszym natężeniem stanu zapalnego.

Key message: Prawidłowa mikrobiota jelitowa może przyczynić się do lepszej funkcji przeszczepionej wątroby.

7. Zalety i wady badania

Zalety:

- Badacze zastosowali najwyższy standard badawczy w celu oceny działania wieloszczepowego probiotyku na stan zdrowia po przeszczepie wątroby.
- Projekt badania zakładał szeroką ocenę wpływu interwencji na śmiertelność, częstość infekcji, stan wątroby.
- Badanie jest wyjątkowe ze względu na stosowanie probiotyków jeszcze przed transplantacją. Do czasu publikacji żaden zespół badawczy nie opublikował podobnych wyników.
- Zaobserwowano pozytywne efekty probiotyku, nawet pomimo stosowania antybiotyków w okresie okołoperacyjnym.

Key message: Zaobserwowano pozytywne efekty probiotyku, nawet pomimo stosowania antybiotyków w okresie okołoperacyjnym.

Wady:

- Badacze zwrócili uwagę na małą liczbę pacjentów włączonych do badania: zaledwie jeden na czterech pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia, zgodziło się na udział w badaniu.
- Pierwotnie zakładano, że optymalną liczbę stanowiłoby $n = 200$ badanych, po 100 w grupie stosującej probiotyk oraz 100 w grupie placebo.
- Ponadto około 20% badanych nie ukończyło badania.
- Badacze nie analizowali diety badanych. Wiadomo, że pożywienie może wpływać na mikrobiotę jelitową.
- Ze względu na różny czas oczekiwania długość suplementacji w badanej grupie nie była równa. Jednak w modelu regresji uwzględnienie czasu suplementacji nie wpływało istotnie na obserwowaną zależność, że suplementacja probiotyku wieloszczepowego zmniejszała częstość występowania infekcji.
- Badacze wykonali analizę bakterii jelitowych jedynie u części badanych. Ponadto wykorzystana technika oparta na hodowli bakterii jest techniką przestarzałą. Najlepszymi technikami są obecnie metody oparte na technikach sekwencjonowania DNA bakteryjnego.
- Brak analizy funkcji bariery jelitowej oraz endotoksemii.

8. Wnioski

Suplementacja wieloszczepowego probiotyku przed przeszczepem wątroby zmniejszała częstości infekcji oraz poprawiała funkcję przeszczepionej wątroby.