

# Immunomodulation in der Chirurgie

Das Immunsystem chirurgischer Patienten ist nach dem Eingriff substanziiell geschwächt. Diese mit dem Eingriff verbundene Immundepression bewirkt ein erhöhtes Risiko, an nosokomialen Infektionen zu erkranken. Solche Infektionen werden primär chirurgisch und/oder pharmakologisch behandelt, wobei eine prophylaktische perioperative Antibiose heute in der Chirurgie standardmässig eingesetzt wird. In den vergangenen zehn Jahren hat sich gezeigt, dass eine frühere enterale respektive eine perioperative Ernährung mit immunmodulierenden Sondennahrungen die postoperative Immundepression positiv beeinflusst und dadurch die postoperative Komplikationsrate senken kann. Dieser günstige Effekt wurde in vielen klinischen Studien beschrieben, und in mehreren Metaanalysen wurde aufgezeigt, dass die Anwendung immunmodulierender Sondennahrung bei Kritischkranken, speziell aber bei chirurgischen Patienten nach schweren Eingriffen zu einer signifikanten Reduktion des postoperativen Infektionsrisikos und der Aufenthaltsdauer in

der Intensivstation und im Hospital führt mit entsprechenden Auswirkungen auf den Ressourcenverbrauch.

---

Heinz Schneider

---

Ein schlechter Ernährungszustand bei chirurgischen Patienten ist ein wichtiger Faktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen. Je nach Patientenpopulation treffen bis zu 30 Prozent der Patienten bereits mit einer Mangelernährung im Spital ein. Dazu kommt, dass das Immunsystem chirurgischer Patienten durch den Eingriff selbst stark geschwächt wird und damit postoperativen inflammatorischen Aktivitäten kaum genügend körpereigener Widerstand entgegengehalten werden kann. Die Prävention respektive die Behandlung von Infektionen bildet nach wie vor die grösste Herausforderung sowohl in der elektiven als auch in der notfallmässigen Chirurgie. Aus diesem Grund hat der Einsatz einer angemessenen Ernährung vor und nach einem Eingriff im letzten Jahrzehnt eine substantielle Aufwertung erhalten und ist mittlerweile zum «standard of care» geworden. In den vergangenen Jahren ist auch das Interesse an einer Beeinflussung des Immunsystems via Ernährung stark gewachsen, und die immunmodulierende Wirkung so genannter «Immunonutrition» wurde in mehreren klinischen Studien untersucht (1–15). Die Resultate dieser Studien waren zum grossen Teil positiv, und in vier seit 1999 veröffentlichten Metaanalysen wurde aufgezeigt, dass die Anwendung immunmodulierender Sondennahrung bei Kritischkranken, speziell aber bei chirurgischen Patienten nach schweren Eingriffen zu einer signifikanten Reduktion des Infektionsrisikos und der Aufenthaltsdauer in der Intensivstation und im Hospital führt (1, 9–11).

## Immunonutrition

Immunmodulierende Sondennahrungen und Supplemente enthalten neben den normalen Kalorienträgern,

wie Kohlenhydraten, Proteinen und Fett, spezielle Komponenten, die unter physiologischen Stressbedingungen das Immunsystem positiv beeinflussen, wie etwa die Aminosäuren Arginin und Glutamin, n-3-ungesättigte Fettsäuren (Omega-3-Fettsäuren) und Nukleotide.

*Arginin* ist Ausgangskomponente für die Synthese von NO, dem wichtigsten Vasodilatator im menschlichen Körper. Im Normalzustand wird Arginin als eine nichtessenzielle Aminosäure bezeichnet. Unter physiologischem Stress (Trauma, Operation, Infektion, Sepsis u.a.) hingegen werden die Argininkonzentrationen im Blut und auf zellulärer Ebene aufgrund ungenügender endogener Synthese reduziert. Eine Supplementierung mit Arginin ist in der Lage, die Argininkonzentration zu normalisieren und die Immunantwort zu erhöhen. So verbessert sich die Aktivität der natürlichen Killerzellen wie auch die Zellpopulation dieser Killerzellen (16–18). Mehrere Studien haben auch die Rolle von Arginin für die Prävention von Infektionen bei Patienten mit Krebserkrankungen, Traumatopatienten und chirurgisch behandelten Patienten untersucht. Die Resultate zeigen an, dass eine Supplementierung mit Arginin die Funktion des Immunsystems verbessert, die Häufigkeit des Auftretens von Infektionen reduziert und die Sterblichkeit verringert (19–21).

*Glutamin*, ebenfalls als nichtessenziell klassiert, ist ein Vorläufer für andere Aminosäuren sowie für Purine und Pyrimidine (Proteinsynthese) und dient als wichtige Nahrungsquelle für mehrere Zelltypen, wie intestinale Enterozyten, Kolonozyten und Fibroblasten. Die Muskeln enthalten etwa 60 Prozent des gesamten freien Glutamins im Körper und sind der Hauptlieferant von Glutamin. Unter physiologischen Stressbedingungen wird Glutamin vom Muskel freigesetzt und dient als wichtige Energiequelle für den gesamten Körper (22–24). Glutamin verbessert die Funktion von Immunzellen, verhindert (zu) frühen Zelltod (Apoptosis) und verbessert die Stickstoffbilanz. Während es genügend klinische Daten gibt, welche die positi-

ven Aspekte einer parenteralen Applikation von Glutamin zeigen, ist die Datenlage im Bereich der enteralen Applikation von Glutamin noch umstritten, da nur wenige klinische Studien einen klinischen Vorteil nachweisen konnten.

Die *Omega-3-ungesättigten Fettsäuren* (zur Hauptsache EPA) haben ebenfalls einen grossen Einfluss auf das Immunsystem (25, 26). Die Effekte der Omega-3-Fettsäuren erfolgen über deren Einbau in die Lipidkomponente von Membranen, welche die Bindung von Zytokinen beeinflusst und für die Bildung zellulärer Signalstoffe wie zum Beispiel Prostaglandine verantwortlich ist. Unter metabolischen Stressbedingungen werden – ausgehend von Arachidonsäure – vorwiegend proinflammatorische Immunmediatoren wie Leukotriene (LTB<sub>4</sub>) und Prostaglandine (PGE<sub>2</sub>) gebildet. Im klinischen Versuch wurde gezeigt, dass durch Gabe von Omega-3-Fettsäuren eine Verschiebung der Mediatorensynthese stattfindet, weg von den proinflammatorischen Komponenten und hin zu den biologisch weniger schädlichen Immunmediatoren LTB<sub>5</sub> und PGE<sub>3</sub> (6, 27). Zudem fördern die Omega-3-Fettsäuren auch andere wichtige Immunabwehrprozesse, wie verbesserte T-Zell-Funktion, Aktivität der natürlichen Killerzellen und verminderte Produktion von Interleukin (IL)-1, IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) in freiwilligen Probanden (28, 29).

Die *Ribonukleinsäure (RNS)* liefert Purin- und Pyrimidinbasen (Nukleotide) und ist daher ein wichtiger Bestandteil der Protein-Biosynthese. Der Einsatz von RNS ist vor allem für Zellen mit hoher Proliferationsrate (Immunzellen und Enterozyten) wichtig, was speziell beim schwerkranken hypermetabolen Patienten von Bedeutung ist. Spezifisch fördert die RNS die intestinale Zellreifung und reguliert die T-Zellen-vermittelte Immunantwort (30–33).

## **Die klinische Evidenz der Immunonutrition**

In den vergangenen Jahren hat sich gezeigt, dass eine perioperative respektive eine frühe enterale Immunernährung die infektiöse Komplikationsrate senken kann und die postoperative Immundepression positiv beeinflusst. Dieser günstige klinische Effekt wurde in verschiedenen klinischen Studien beschrieben und in bisher vier Metaanalysen aufgezeigt (1, 9–11).

Allerdings sind Resultate von Metaanalysen nicht unumstritten, denn ein grosses Problem der metaanalytischen Methodik ist eine eventuelle Heterogenität verschiedener Faktoren.

Einer der Hauptkritikpunkte der vier oben erwähnten Metaanalysen ist die Tatsache, dass verschiedene unter der Bezeichnung «Immunonutrition» vermarktete Produkte unabhängig von der nichtidentischen Zusammensetzung (Produkteheterogenität) miteinander verglichen wurden. Die Zusammensetzungen dieser von verschiedenen Herstellern produzierten Präparate unterscheiden sich zum Teil massiv (34). Im Falle der oben erwähnten vier Metaanalysen zur Wirkung immunmodulierender Sondennahrungen ist aber nicht nur die Heterogenität der Produkte, sondern auch die Heterogenität des untersuchten Patientengutes bemerkenswert, es reicht von elektiven chirurgischen Patienten, unfallchirurgischen Traumapatienten bis hin zu medizinischen Intensivpatienten. In drei dieser Metaanalysen wurden zwar Subgruppenanalysen durchgeführt, die in allen drei Fällen klar aufzeigten, dass das Gesamtergebn, nämlich die signifikante Reduktion des postoperativen Infektionsrisikos und der Aufenthaltsdauer in der Intensivstation und im Hospital, auf die eindeutigen Effekte in der chirurgischen Subgruppe zurückzuführen ist (1, 9, 11). Allerdings wurden auch bei den chirurgischen Patienten unterschiedliche Aspekte vermischt, indem die perioperative und die postoperative Applikation zusammen ausgewertet wurden. Dies führt wiederum zu einer Heterogenität, die einer Metaanalyse methodisch abträglich ist. Aus diesen Gründen erschien es angezeigt, eine Metaanalyse durchzuführen, die den Produkteaspekt wie auch die unterschiedlichen Applikationsformen berücksichtigt, mit dem spezifischen Ziel, die tatsächlichen klinischen Effekte der perioperativen Immunmodulation zu evaluieren. Bezüglich der Produkte-Heterogenität ergab sich eine einfache Lösung: Die meisten mit so genannten «Immunonutritionlösungen» durchgeführten klinischen Studien wurden mit ein und demselben Produkt\* durchgeführt, das auf einer Kombination von Arginin, n-3-Fettsäuren und RNS basiert. Dieses Produkt wurde in verschiedenen Stu-

\*Impact®

dien ausschliesslich postoperativ als Sondennahrung eingesetzt, wurde aber auch in oraler Supplementform im präoperativen Einsatz getestet.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, die mit dieser spezifischen Immunonutritionlösung (nachfolgend als «Testprodukt» bezeichnet) durchgeführten klinisch relevanten und methodisch guten Studien über die peri- und postoperative Anwendung in der Chirurgie zu identifizieren und diese Studien mit entsprechenden Subgruppenanalysen metaanalytisch auszuwerten.

## **Methoden**

### **Studienidentifikation:**

Eine Literatursuche nach relevanten Publikationen wurde in Medline durchgeführt mit den folgenden Suchbegriffen: «enteral nutrition», «surgical patients», «arginine», «fish oil», «omega-3 fatty acids», «nucleotides», «glutamine», «immunonutri\*», «perioperativ» und «postoperativ». Die Suche wurde auf klinische Studien beschränkt, die zwischen Januar 1985 und Dezember 2004 publiziert worden waren.

### **Studienauswahl:**

Die folgenden Kriterien wurden definiert und angewendet, um die Studien für die vorliegende Metaanalyse auszuwählen: 1) Studienart: randomisierte klinische Studie, 2) Patientengut: chirurgische Patienten mit grossen elektiven Eingriffen, 3) Art der Intervention: Einsatz des Testproduktes zur frühen postoperativen enteralen Ernährung oder zur präoperativen oralen Supplementation in Kombination mit früher postoperativer enteraler Ernährung, 4) klinische Endpunkte: postoperative infektiöse und nichtinfektiöse Komplikationen, Mortalität, Aufenthaltsdauer in der Intensivstation und im Hospital, 5) Publikationssprachen: Englisch, Deutsch.

Im Hinblick auf eine hohe Validität der Analyse wurden ausschliesslich randomisierte Studien selektioniert. Um eine Verwendung zweier- und mehrfach publizierter Daten auszuschliessen, wurden die Autoren der selektionierten Arbeiten telefonisch kontaktiert und entsprechend befragt.

### **Statistische Analyse:**

Als primäre Endpunkte wurden die Anzahl der Patienten mit einer oder mehreren postoperativen Infektionen,

Tabelle 1: Randomisierte Studien unter peri- oder postoperativer Anwendung des Testproduktes\* bei elektiven Eingriffen

Studie	Studienjahr und Land	Verblindung	Anzahl Patienten	Indikation	Kontrollernährung	Beginn der künstlichen Ernährung vor/nach Eingriff
<i>Perioperative Studien</i>						
Braga et al. 2002 (4)	1998–2000, Italien	ja	100	OGE + UGE	in, ic	7 Tage/ innerhalb 12 h
Gianotti et al. 2002 (8)	1998–2000, Italien	nein	203	OGE + UGE	Preop: nil Postop: IV Glukose	5 Tage/ innerhalb 12 h
Braga et al. 2002 (3)	NR, Italien	nein	100	UGE	nil	5 Tage/6 h
Braga et al. 1999 (2)	NR, Italien	ja	206	OGE + UGE	in, ic	7 Tage/6 h
Snyderman et al. 1999 (15)	1994–1996, USA	ja	129	HNO	Standard-Formel	5 Tage/NB
Senkal et al. 1999 (14)	1994–1997, Deutschland	ja	154	OGE	in, ic	5 Tage/12 h
<i>Postoperative Studien</i>						
Gianotti et al. 1997 (7)	1993–1997, Italien	nein	260	OGE	in, ic	- /6 h
Senkal et al. 1997 (13)	1992–1994, Deutschland	ja	154	OGE	in, ic	- /12 h
Schilling et al. 1996 (12)	NB, Schweiz	nein	41	OGE + UGE	Standard-Formel	- /so früh wie möglich
Daly et al. 1995 (6)	NB, USA	ja	60	OGE	Standard-Formel	- /1. post- operativer Tag
Daly et al. 1992 (5)	1988–1990, USA	nein	85	OGE	Standard-Formel	- /1. post- operativer Tag

OGE = obere GI-Eingriffe; UGE = untere GI-Eingriffe; HNO = Hals, Nasen, Ohren  
in = isonitrogenös; ic = isokalorisch; NB = nicht beschrieben

\*Impact®

die Aufenthaltsdauer im Hospital und die Sterblichkeit im Spital festgelegt und analysiert. Obschon keine generelle Definition der unterschiedenen Infektionen in den verschiedenen Studien vorgenommen wurde, war es möglich, Wundinfektionen, intra-abdominelle Abszesse, Pneumonien, Harnwegsinfekte und Sepsis zu unterscheiden. Das Auftreten dieser einzelnen infektiösen Komplikationen wie auch von Anastomoseninsuffizienzen, der häufigsten nichtinfektiösen Komplikation in der Viszeralchirurgie, wurden als sekundäre Endpunkte ausgewertet.

Für die statistische Analyse wurde folgende Software eingesetzt: Comprehensive META ANALYSIS, Biostat, Inc., 14 North Dean Street, Englewood, NJ 07631, USA (www.MetaAnalysis.com). Die Metaanalyse wurde mit publizierten Daten auf einer «Intent-to-Treat» Basis durchgeführt.

Die Infektion wurde als binäre Variable behandelt. Die Resultate der Metaanalyse wurden als «relatives Risiko» (RR) ausgedrückt. Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für die behandelte Gruppe, ein RR > 1 favorisiert die Kontrollgruppe. Die aggregierten Ergebnisse von allen Studien wurden eingesetzt, um ein gesamtes «relatives Risiko» und das entsprechende 95%-Konfidenz-

intervall (CI) darzustellen. Die Mantel-Haenszel-Methode wurde eingesetzt, um die Signifikanz des Behandlungseffekts zu eruieren, und ein «Random Effects»-Modell, um das «relative Risiko» zu bestimmen. Die statistische Analyse der Aufenthaltsdauer erfolgte via «Effect Size» (ES). Hedges Methode wurde verwendet, um sowohl den individuellen als auch den aggregierten ES zwischen den zwei Behandlungen zu evaluieren. Da der aggregierte ES dimensionslos ist, wurde die aggregierte Differenz zwischen zwei Gruppenmittelwerten berechnet, um die Behandlungsdifferenz in Tagen auszudrücken. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert.

#### Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen:

Subgruppenanalysen wurden sowohl für die peri- als auch für die postoperative Behandlung durchgeführt. Für die Primäranalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Aussagekraft der Resultate ausschliesslich für die viszeralchirurgischen Patienten zu evaluieren.

#### Ergebnisse

#### Literatursuche:

Insgesamt wurden 61 Zitate unter den beschriebenen Suchbegriffen als

randomisierte klinische Studien identifiziert. Die Zusammenfassungen aller identifizierter Studien wurden analysiert im Hinblick auf die oben beschriebenen Auswahlkriterien. Sämtliche Studien, die diese Kriterien erfüllten, sowie diejenigen, die ungenügende Angaben in der Zusammenfassung aufwiesen, wurden im Volltext evaluiert. Schliesslich wurden 111 Studien identifiziert, die sämtliche Bedingungen erfüllten. In allen Studien entsprach das untersuchte Produkt dem (oben erwähnten) immunmodulierenden Testprodukt mit der Zusammensetzung aus Arginin, Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl und RNS.

In Tabelle 1 sind die evaluierten Studien mit insgesamt 1492 Patienten im Detail aufgelistet.

#### Chirurgische und immunonutritive Interventionen:

In zehn Studien (3–8, 12–15) wurden Patienten mit grossen gastrointestinalen Eingriffen untersucht (5 mit oberen GI-Eingriffen, 4 mit oberen und unteren GI-Eingriffen und 1 mit ausschliesslich kolorektalen Eingriffen). Eine Studie untersuchte chirurgische HNO-Patienten (15). Von den fünf Studien, die die postoperative Applikation untersuchten, wurden alle

mit dem frühen enteralen Ansatz (innerhalb 24 h nach der Operation) durchgeführt. In sechs Studien wurde der perioperative Ansatz, präoperative Supplementation über fünf bis sieben Tage in Kombination mit früher postoperativer enteraler Ernährung, untersucht.

Von den fünf postoperativen Studien (5–7, 13, 14) verwendeten zwei Studien ein dreiarmliges Studiendesign (12, 15), in dem das Testprodukt einerseits mit einer enteralen Standardformel und andererseits mit einer i.v.-Lösung (15) sowie mit parenteraler Ernährung (12) verglichen wurde. Es wurden aber nur diejenigen Patienten in die Auswertung miteinbezogen, die einen Vergleich zwischen dem Testprodukt und der enteralen Kontrolle erlaubten. Dadurch wurde die zu evaluierende Patientenzahl auf 1393 reduziert.

### Effekt des Testprodukts auf infektiöse Komplikationsraten, Hospitalaufenthaltsdauer und Sterblichkeit:

Alle elf Studien erlaubten eine Auswertung der Raten infektiöser Komplikationen (Tabelle 2). Das aggregierte Resultat zeigt, dass der Einsatz des Testprodukts mit einem statistisch signifikanten ( $p < 0,0001$ ), im Vergleich zur Kontrolle um 50 Prozent niedrigeren Infektionsrisiko verbunden war (Abbildung).

Alle elf Studien erlaubten ebenfalls eine Auswertung in Bezug auf die Hospitalaufenthaltsdauer (Tabelle 2). Patienten, die das immunmodulierende Testprodukt erhalten hatten, zeigten

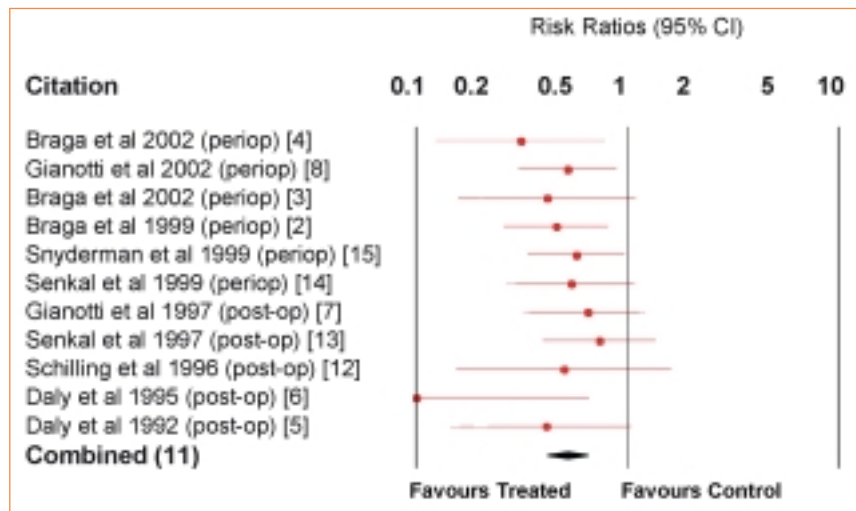


Abbildung: Einfluss des Testprodukts\* auf die Inzidenz infektiöser Komplikationen in 11 Studien

eine signifikant verkürzte Aufenthaltsdauer ( $p < 0,0001$ ), die durchschnittlich um 2,6 Tage kürzer ausfiel. Die Sterblichkeit war allgemein niedrig, und dementsprechend wurde kein signifikanter Sterblichkeitsunterschied gefunden.

### Effekt des Testprodukts auf die postoperative Morbidität:

Im Hinblick auf die postoperative Morbidität war die Gabe des Immun-nutritionpräparates mit einer signifikanten Reduktion der abdominalen Abszesse (60% weniger;  $p = 0,007$ ), Pneumonien (37% weniger,  $p = 0,037$ ) und Anastomosensuffizienzen (45% weniger,  $p = 0,0016$ ) verbunden (Tabelle 3). Bei Wundinfektionen (40% weniger,  $p = 0,074$ ), Harnwegsinfektionen (50% weniger,  $p = 0,075$ ) und

Sepsis (50% weniger,  $p = 0,074$ ) wurden ebenfalls klare Hinweise für eine entsprechende Reduktion gefunden.

### Subgruppenanalyse:

Hier untersuchten wir den Effekt des perioperativ applizierten Testprodukts gegenüber einer ausschliesslich postoperativen Anwendung. Im Vergleich zur Kontrolle reduzierten sich die postoperativen Infektionen unter perioperativen Bedingungen (50% weniger,  $p < 0,0001$ ) wie auch unter postoperativen Bedingungen (45% weniger,  $p = 0,0071$ ) signifikant.

Die perioperative Anwendung der Immunonutrition führte zu einer signifikanten Reduktion der Aufenthaltsdauer im Hospital ( $p < 0,0001$ ) von durchschnittlich 2,3 Tagen. Der postoperative Ansatz war ebenfalls mit

Tabelle 2: Randomisierte Studien zum Einfluss der peri- und postoperativen Anwendung des Testprodukts\* auf Mortalität, Infektionshäufigkeit und Aufenthaltsdauer im Hospital

Studie	Mortalität No/total (%)		Patienten mit Infektionen No/total (%)		Hospitalaufenthalt in Tagen Mittelwert (SD)	
	Testgruppe	Kontrollgruppe	Testgruppe	Kontrollgruppe	Testgruppe	Kontrollgruppe
<i>Perioperative Studien</i>						
Braga et al. 2002 (4)	0/50	2/50 (4)	5/50 (10)	12/50 (24)	12,0 (3,8)	15,3 (4,1)
Gianotti et al. 2002 (8)	2/101 (2)	1/102 (1)	16/101 (16)	31/102 (30)	12,2 (4,1)	14,0 (7,7)
Braga et al. 2002 (3)	1/50 (2)	0/50 (0)	5/50 (10)	16/50 (32)	9,8 (3,1)	12,0 (4,5)
Braga et al. 1999 (2)	0/102 (0)	1/104 (1)	14/102 (14)	31/104 (30)	11,1 (4,4)	12,9 (4,6)
Snyderman et al. 1999 (15)	0/82 (0)	0/47 (0)	19/82 (25)	19/47 (41)	15,3 (9,1)	17,4 (11,9)
Senkal et al. 1999 (14)	0/78 (0)	0/76 (0)	10/78 (13)	18/76 (24)	22,2 (4,1)	25,8 (3,8)
<i>Postoperative Studien</i>						
Gianotti et al. 1997 (7)	1/87 (1)	2/87 (2)	13/87 (15)	20/87 (23)	16,1 (6,2)	19,2 (7,9)
Senkal et al. 1997 (13)	3/77 (4)	2/77 (3)	14/77 (18)	19/77 (25)	27,0 (2,3)	30,6 (3,1)
Schilling et al. 1996 (12)	0/14 (0)	0/14 (0)	3/14 (21)	6/14 (43)	14,5 (8)	14,0 (19)
Daly et al. 1995 (6)	1/30 (3)	2/30 (7)	1/30 (3)	11/30 (37)	16 (0,9)	22 (2,9)
Daly et al. 1992 [5]	2/41 (5)	0/44 (0)	5/41 (12)	13/44 (30)	18,8 (11,1)	20,4 (9,6)
*Impact*						



einer signifikanten Reduktion der Hospitalaufenthaltsdauer ( $p = 0,018$ ) verbunden, die durchschnittlich um 2,8 Tage kürzer war. Weder perioperativ noch postoperativ wurde ein signifikanter Unterschied für die beobachtete, geringe Patientensterblichkeit gefunden.

Wie in *Tabelle 3* aufgeführt, zeigte die perioperative Anwendung des Testproduktes eine signifikante Reduktion im relativen Risiko, postoperativ an einem abdominalen Abszess zu erkranken (60% weniger,  $p = 0,036$ ); es wurden signifikant weniger Wundinfektionen (RR: 0,60; 95%-CI, 0,38–0,96;  $p = 0,033$ , ns), Pneumonien (RR: 0,53; 95%-CI: 0,31–0,90;  $p = 0,018$ ) und Anastomoseninsuffizienzen (RR: 0,48; 95%-CI: 0,26–0,90,  $p = 0,021$ ) beobachtet. Bei diesen Parametern wurden unter postoperativen Bedingungen keine signifikanten Unterschiede (*Tabelle 3*) gefunden.

### Sensitivitätsanalyse:

Die Ausklammerung der einzigen Studie, die keine viszeralkirurgischen Patienten untersucht hatte (15), ergab keine Änderung der Resultate hinsichtlich der nach Gabe des Testproduktes beobachteten Reduktion der infektiösen Komplikationsrate und der Reduktion der Hospitalaufenthaltsdauer.

### Diskussion

Bisherige Erfahrungen mit früher postoperativer Ernährung unter Anwendung des Testproduktes haben gezeigt, dass die postoperative Immun-

depression erst vom fünften postoperativen Tag an positiv (statistisch signifikant) beeinflusst werden kann. Es erstaunt daher nicht, dass in einzelnen Studien keine klinisch signifikanten Effekte unter diesem Ansatz zu beobachten waren (7, 13). Basierend auf der Hypothese, dass eine präoperative Behandlung mit immunmodulierenden Substanzen die postoperative Immundepression abfangen oder partiell verhindern könnte, entwickelte sich der perioperative Ansatz. Grundlage dieser Überlegungen war die Tatsache, dass bereits wenige Minuten nach einer operativ bedingten Ischämie und nachfolgender Reperfusion eine massive Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (TNF, IL-6 u.a.) stattfindet, die unmittelbar zu mikrovaskulären Veränderungen führt. Diese proinflammatorische Kaskade verursacht letztlich die oben erwähnte Immundepression in den ersten postoperativen Tagen und bildet die Basis für SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) und eventuell nachfolgendes Organversagen.

Aufgrund der vorliegenden Arbeit kommt der präoperativen Behandlung mit immunmodulierenden Ingredienzien offensichtlich eine präventive Bedeutung zu, die sich klinisch deutlich manifestiert. Obschon sich der klinische Vorteil einer frühen postoperativen Testprodukt-Gabe als signifikante Reduktion postoperativer Infektionen in der Metaanalyse eindeutig darstellt, zeigt die metaanalytische Aufarbeitung der perioperativen Studien unter Applikation des Testproduktes eine nochmals verbesserte Wirkung, die

sich darin manifestiert, dass nicht nur die Gesamtheit der Infektionen signifikant reduziert wurde, sondern dass auch für einzelne infektiöse Komplikationen wie abdominelle Abszesse, Wundinfektionen und Pneumonien eine signifikante Reduktion in der Grössenordnung von 40 bis 60 Prozent gefunden wurde bei praktisch gleicher Anzahl ausgewerteter Studien.

Anastomoseninsuffizienzen stellen die häufigste nichtinfektiöse Komplikation bei viszeralkirurgischen Eingriffen dar. Durch die perioperative Anwendung des immunmodulierend wirkenden Testproduktes reduzierte sich das Risiko einer Anastomoseninsuffizienz signifikant um 50 Prozent, während im postoperativen Ansatz nur ein nichtsignifikanter Trend zu einer Reduktion beobachtet wurde. Daraus lässt sich insgesamt schliessen, dass erstens eine frühe postoperative enterale Ernährung kein zusätzliches Risiko für die Entstehung einer Anastomoseninsuffizienz darstellt und dass zweitens eine präoperative Zufuhr immunmodulierender Substanzen zu einer zusätzlichen positiven Wirkung im Hinblick auf Anastomosenheilung führt. Es ist anzunehmen, dass eine bessere Sauerstoffversorgung, bedingt durch die verbesserte Mikroperfusion in der mesenterialen Region unter präoperativer Anwendung von immunmodulierenden Substanzen, zumindest partiell zu diesem klinisch hochrelevanten Resultat beiträgt (3).

Die Hospitalaufenthaltsdauer wurde durch den Einsatz des Testproduktes in zehn von elf Studien reduziert. Insgesamt wurden im Durchschnitt mehr

Tabelle 3: Relatives Risiko (95%-CI) für eine infektiöse oder nichtinfektiöse postoperative Komplikation in 11 randomisierten Studien bei elektiven GI-Eingriffen mit dem Testprodukt\*

Infektiöse Komplikationen	Alle Studien (n = 11)			Perioperative Studien (n = 6)			Postoperative Studien (n = 5)		
	Rel. Risiko (95%-CI)	p-Wert	p-Wert Heterogenitäts-Test	Rel. Risiko (95%-CI)	p-Wert	p-Wert Heterogenitäts-Test	Rel. Risiko (95%-CI)	p-Wert	p-Wert Heterogenitäts-Test
abdominaler Abszess	0,41 (0,21–0,79)	<b>0,007</b>	0,998	0,41 (0,18–0,95)	<b>0,036</b>	0,998	0,40 (0,15–1,12)	0,082	0,76
Wundinfektion	0,60 (0,30–1,06)	0,074	0,93	0,60 (0,38–0,96)	<b>0,033</b>	0,99	0,92 (0,51–1,66)	0,789	0,92
Pneumonie	0,63 (0,41–0,97)	<b>0,037</b>	0,65	0,53 (0,31–0,90)	<b>0,018</b>	0,93	0,79 (0,27–2,28)	0,661	0,25
Harnwegsinfektion	0,51 (0,24–1,07)	0,075	0,75	0,60 (0,23–1,19)	0,236	0,61	0,32 (0,07–1,41)	0,337	0,59
Sepsis	0,51 (0,25–1,07)	0,074	0,95	0,62 (0,25–1,53)	0,296	0,83	0,38 (0,11–1,27)	0,114	0,86
<b>nichtinfektiöse Komplikation</b>									
Anastomoseninsuffizienz	0,54 (0,32–0,89)	<b>0,016</b>	0,98	0,48 (0,26–0,90)	<b>0,021</b>	0,96	0,66 (0,28–1,59)	0,355	0,66
*Impact <sup>®</sup>									

als zwei Tage an Hospitalaufenthalt eingespart, was einer substanziellen ökonomischen Entlastung entspricht (13, 14, 35). Diese Reduktion in der Aufenthaltsdauer wird durch die signifikante Abnahme des Risikos für das Auftreten von infektiösen und nicht-infektiösen Komplikationen erklärt.

Zusammenfassend lässt sich folgende Aussage treffen: Die frühe postoperative wie auch die perioperative Behandlung viszeralchirurgischer Patienten mit dem untersuchten immunmodulierenden Testprodukt führt zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Resultate. Metaanalysen der bisher durchgeführten Studien zeigen, dass sowohl die perioperative als auch die frühe postoperative Anwendung eine signifikante Senkung des postoperativen Infektionsrisikos um etwa 45 bis 50 Prozent mit sich bringt. Unter perioperativer Anwendung wurde zudem eine signifikante Reduktion bei einzelnen Infektionstypen (abdominelle Abszesse, Wundinfektionen, Pneumonien) gefunden. Diese Beobachtung erlaubt den Schluss, dass die präoperative Anwendung immunmodulierender Substanzen für einen Zeitraum von fünf Tagen eine zusätzliche präventive Wirkung entfaltet. Vor dem Hintergrund immer knapper werdender Ressourcen im schweizerischen Gesundheitswesen erscheint daher die perioperative Anwendung von oralen/enteralen Produkten mit immunmodulierender Wirkung, vor allem in der Viszeralchirurgie, von grosser Bedeutung. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass gemäss den heute weltweit angewendeten, evidenzbasierten Richtlinien nur die Verwendung klinisch geprüfter Produkte empfohlen werden kann. ■

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Heinz Schneider  
Managing Director  
HealthEcon AG  
Steinentorstrasse 19  
4001 Basel  
Tel. 061-284 95 67  
Fax 061-284 95 79

#### Literatur:

1. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27: 2799-2805.
2. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg*. 1999; 134: 428-433.
3. Braga M, Gianotti L, Vignali A, et al. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supple-

mentation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002;132: 805-814.

4. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002; 137: 174-180.
5. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112: 327-338.
6. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, et al. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221: 327-338.
7. Gianotti L, Braga M, Vignali A, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg*. 1997; 132: 1222-1230.
8. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, et al. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 1783-1770.
9. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286: 944-953.
10. Heys SD, Walker LG, Smith I, Erimin O. Enteral nutrition supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 476-477.
11. Montejó JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221-233.
12. Schilling J, Vranjes N, Fierz W, et al. Clinical outcome and immunology of postoperative arginine, omega-3 fatty acids, and nucleotide-enriched enteral feeding: a randomized prospective comparison with standard enteral ad low calorie/low fat i.v. solution. *Nutrition* 1996; 12: 423-429.
13. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1489-1496.
14. Senkal M, Zumbel V, Bauer KH, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999; 134: 1309-1316.
15. Snyderman CH, Kachman K, Molseed L, et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. *Laryngoscope* 1999; 109: 915-921.
16. Daly JM, Reynolds J, Thom A, et al. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1998; 208: 512-523.
17. Brittenden J, Heys SD, Ross J, et al. Natural cytotoxicity in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: effects of L-arginine supplementation. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 467-472.
18. Heys SD, Segar A, Payne S, et al. Dietary supplementation with L-arginine: modulation of tumor infiltrating lymphocytes in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 238-241.
19. Brittenden J, Heys SD, Erimin O. L-arginine and malignant disease: a potential therapeutic role? *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 189-192.
20. Caparros T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect in nosocomial infections and out-

come. *JPEN* 2001; 25: 299-309.

21. Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *JPEN* 1990; 14: 225-236.
22. Field CJ, Johnson I, Pratt VC. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (Suppl. 7): S377-S388.
23. Newsholm P. Why is L-glutamine metabolism important to cells in the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr* 2001; 131 (Suppl. 9): 2515S-2524S.
24. Griffiths RD. The evidence for glutamine use in the critically ill. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 403-410.
25. Calder PC. Dietary fatty acids and the immune system. *Nutr Rev* 1998; 56 (Suppl. 1): S70-S83.
26. Blok WL, Katan MB, van der Meer JW. Modulation of inflammation and cytokine production by dietary (n-3) fatty acids. *J Nutr* 1996; 126: 1515-1533.
27. Wachtler P, Hilger RA, König W, et al. Influence of a pre-operative enteral supplement on functional activities of peripheral leukocytes from patients with major surgery. *Clin Nutrition* 1995; 14, 275-282.
28. Meydani SN, Yogeewaran G, Liu S, et al. Fish oil and tocopherol-induced changes in natural killer cell-mediated cytotoxicity and PGE2 synthesis in young and old mice. *J Nutr* 1988, 118, 1245-1252.
29. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al. The effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989, 320, 265-271.
30. Grimble G. Dietary nucleotides and gut mucosal defence. *Gut* 1994; 35, 46-51.
31. Kulkarni AD, Fanslow WC, Rudolph FB, et al. Modulation of delayed hypersensitivity in mice by dietary nucleotide restriction. *Transplantation* 1987, 44, 847-849.
32. Rudolph FB, Kulkarni A.D., Fanslow WC, et al. Role of RNA as a dietary source of pyrimidines and purines in immune function. *Nutrition* 1990; 6: 45-51.
33. Uauy R, Quan R, Gil A. Role of nucleotides in intestinal development and repair: Implications for infant nutrition. *J Nutr* 1994; 124: 436-441.
34. Wyncoll D, Beale R. Immunologically enhanced enteral nutrition: current status. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 128-132.
35. Braga M, Gianotti L. Preoperative immunonutrition: Cost-benefit analysis. *JPEN* 2005; 29: 57-61.