

## Probioticaprofylaxe bij voorspeld ernstige acute pancreatitis: een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial\*

M.G.H. Besselink, H.C. van Santvoort, E. Buskens, M.A. Boermeester, H. van Goor, H.M. Timmerman, V.B. Nieuwenhuijs, T.L. Bollen, B. van Ramshorst, B.J.M. Witteman, C. Rosman, R.J. Ploeg, M.A. Brink, A.F.M. Schaapherder, C.H.C. Dejong, P.J. Wahab, C.J.H.M. van Laarhoven, E. van der Harst, C.H.J. van Eijck, M.A. Cuesta, L.M.A. Akkermans, H.G. Gooszen en de leden van de Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland

Zie ook de artikelen op bl. 666, 668, 674 en 679.

**Doel.** Onderzoeken of een enterale profylaxe met probiotica bij patiënten met een voorspeld ernstige acute pancreatitis in staat is infectieuze complicaties te voorkomen.

**Opzet.** Multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial.

**Methode.** Er werden 296 patiënten met een voorspeld ernstig verloop acute pancreatitis (APACHE II-score  $\geq 8$ ,  $\delta f$  'Imrie-score'  $\geq 3$ ,  $\delta f$  concentratie C-reactieve proteïne  $> 150$  mg/l) geïncubeerd en gerandomiseerd in 2 groepen. Binnen 72 h na aanvang van de symptomen kregen zij tweemaal per dag via een jejunumsonde *of* een preparaat met meerdere soorten probiotica *of* een placebo toegediend, gedurende 28 dagen. De primaire uitkomstmaat was het optreden van 1 van de volgende infecties tijdens ziekenhuisopname of tijdens 90 dagen follow-up: geïnfecteerde necrose, bacteriëmie, pneumonie, urosepsis of geïnfecteerde ascites. Secundaire uitkomstmaten waren sterfte en bijwerkingen. De studie was geregistreerd onder nummer ISRCTN38327949.

**Resultaten.** Bij start van de studie waren de behandelgroepen vergelijkbaar wat betreft patiëntkarakteristieken en ernst van de ziekte. Infecties traden op bij 30% van de patiënten in de probioticagroep (46 van 152 patiënten) en bij 28% in de placebogroep (41 van 144 patiënten; relatief risico (RR) 1,1; 95%-BI: 0,8-1,5). De sterfte was 16% in de probioticagroep (24 van 152 patiënten) en 6% (9 van 144 patiënten) in de placebogroep (RR: 2,5; 95%-BI: 1,2-5,3). In de probioticagroep kregen 9 patiënten darmischemie (van wie er 8 overleden), terwijl in de placebogroep geen darmischemie optrad ( $p = 0,004$ ).

**Conclusie.** Bij patiënten met acute pancreatitis met een voorspeld ernstig verloop leidde het gebruik van deze combinatie van probiotische stammen niet tot minder infecties. Probioticaprofylaxe ging samen met een meer dan tweevoudige toename van sterfte en moet daarom worden afgeraden bij deze categorie patiënten.

Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:685-96

\* Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *The Lancet* (2008;371:651-9) met als titel 'Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial'.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.

Afd. Heelkunde, Huispost G04.228: hr.M.G.H. Besselink en hr.H.C. van Santvoort, artsen-onderzoekers; hr.dr.H.M. Timmerman en hr.prof.dr. L.M.A. Akkermans, onderzoekers; hr.prof.dr.H.G. Gooszen, chirurg (tevens: voorzitter Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland).

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde: hr.prof.dr.E. Buskens, klinisch epidemioloog en MTA-expert (tevens: Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Epidemiologie, Groningen).

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Heelkunde, Amsterdam.

Mw.dr.M.A. Boermeester, chirurg en klinisch epidemioloog.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Heelkunde, Nijmegen.

Hr.dr.H. van Goor, chirurg.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Heelkunde, Groningen.

Hr.dr.V.B. Nieuwenhuijs en hr.prof.dr.R.J. Ploeg, chirurgen.

St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

Afd. Radiologie: hr.T.L. Bollen, radioloog.

Afd. Heelkunde: hr.dr.B. van Ramshorst, chirurg.

Ziekenhuis Gelderse Vallei, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Ede.

Hr.dr.B.J.M. Witteman, maag-darm-leverarts.

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Nijmegen.

Hr.dr.C. Rosman, chirurg.

Meander Medisch Centrum, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Amersfoort.

Hr.dr.M.A. Brink, maag-darm-leverarts.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Heelkunde, Leiden.

Hr.dr.A.F.M. Schaapherder, chirurg.

Academisch Ziekenhuis Maastricht, afd. Heelkunde, Maastricht.

Hr.dr.C.H.C. Dejong, chirurg (tevens: Nutrition and Toxicology Research Institute Maastricht, Maastricht).

Rijnstate Ziekenhuis, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Arnhem.

Hr.dr.P.J. Wahab, maag-darm-leverarts.

St. Elisabeth Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Tilburg.

Hr.dr.C.J.H.M. van Laarhoven, chirurg.

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, afd. Heelkunde, Rotterdam.

Hr.dr.E. van der Harst, chirurg.

Erasmus MC, afd. Heelkunde, Rotterdam.

Hr.dr.C.H.J. van Eijck, chirurg.

VU Medisch Centrum, afd. Heelkunde, Amsterdam.

Hr.prof.dr.M.A. Cuesta, chirurg.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.H.G. Gooszen

([h.gooszen@umcutrecht.nl](mailto:h.gooszen@umcutrecht.nl)/[m.besselink@umcutrecht.nl](mailto:m.besselink@umcutrecht.nl)).

De incidentie van acute pancreatitis in Europa en de Verenigde Staten stijgt jaarlijks met ongeveer 5%, vooral door een toename van de incidentie van biliare pancreatitis.<sup>1-3</sup> Bij ongeveer 1 op de 5 patiënten met een acute pancreatitis ontstaat pancreasnecrose, waarvan de mortaliteit, vooral door infectieuze complicaties zoals infectie van de (peri)pancreatiscle necrose, 10 tot 30% bedraagt.<sup>1-4</sup> Zoals eerder beschreven in dit tijdschrift,<sup>5</sup> zijn deze infecties het gevolg van bacteriële overgroei in de dunne darm, falen van de mucosale darmbarrière en het ontstaan van een pro-inflammatoire respons, die resulteren in translocatie van darmbacteriën naar buiten de darm gelegen organen.<sup>6-8</sup>

Intraveneuze antibioticaprofylaxe is een veelvuldig onderzochte behandelstrategie om secundaire infecties bij acute pancreatitis te voorkomen.<sup>1</sup> Nadat 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde trials<sup>9-10</sup> en 2 meta-analysen<sup>11-12</sup> echter geen positief effect aantoonde van de antibioticaprofylaxe, zijn veel klinici gestopt met het toepassen ervan. In de 2 recente trials naar antibioticaprofylaxe was de incidentie van extrapancreatiscle infecties zoals bacteriëmie en pneumonie, en geïnfecteerde pancreatiscle en peripancreatiscle necrose hoog, respectievelijk 28 en 11%.<sup>9-10</sup> Er is dus behoefte aan nieuwe preventieve strategieën gericht tegen de infectieuze complicaties bij patiënten met acute pancreatitis.

Probiotica, als supplement bij enterale voeding, worden in toenemende mate wereldwijd ingezet vanwege hun gezondheidsbevorderende effecten.<sup>13-14</sup> Bepaalde probiotiscle stammen voorkomen mogelijk infectieuze complicaties doordat ze in de dunne darm bacteriële overgroei remmen, de darmbarrière versterken en het immuunsysteem moduleren.<sup>13-14</sup> Een aantal kliniscle studies met probioticaprofylaxe bij patiënten die electieve buikoperaties ondergingen<sup>15-16</sup> en bij patiënten met een acute pancreatitis<sup>17-18</sup> lieten gunstige effecten zien. Door de kleine studiegrootte en beperkte methodologische kwaliteit hebben deze studies te weinig zeggingskracht om protocollair gebruik van probiotica bij acute pancreatitis te rechtvaardigen.

Wij verrichtten een landelijke, multicentrisch studie met een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd ontwerp, de 'Probiotica in pancreatitis trial' (PROPATRIA, [www.pancreatitis.nl](http://www.pancreatitis.nl)), om te onderzoeken of probiotica infectieuze complicaties bij patiënten met een acute pancreatitis met een voorspeld ernstig verloop kunnen voorkómen.

## PATIËNTEN EN METHODE

**Studieopzet.** Het ontwerp en de rationale van deze studie werden eerder beschreven, onder andere in dit tijdschrift.<sup>5-19</sup> In 8 universitaire mediscle centra en 7 grote opleidingsziekenhuizen werd bij volwassen patiënten die met een eerste aanval van acute pancreatitis werden opgenomen, beoor-

deeld of zij in aanmerking kwamen voor deelname aan de studie. 'Acute pancreatitis' was gedefinieerd als: 'buikpijn in combinatie met een meer dan drievoudig verhoogde amylase- en/of lipaseserumconcentratie'. Patiënten werden geëxcludeerd van deelname als zij voldeden aan één of meer van de volgende criteria: aanwezigheid van een pancreatitis die ontstaan was na endoscopiscle retrograde cholangiopancreatiscleografie (ERCP), een vermoeden van een maligniteit van het pancreas of de galwegen, aanwezigheid van een niet-pancreatiscle infectie of sepsis die door een andere ziekte veroorzaakt werd, een pancreatitis die peroperatief gediagnosticeerd werd of een mediscle voorgeschiedenis van immunodeficiëntie.

Patiënten met acute pancreatitis en een 'Acute physiology and chronic health evaluation' (APACHE) II-score  $\geq 8$ ,<sup>20</sup> óf een 'Imrie-score'/gemodificeerde glasgow-score  $\geq 3$ ,<sup>21</sup> óf een concentratie C-reactieve proteïne  $> 150$  mg/l,<sup>22</sup> indicatoren voor een ernstig beloop van de pancreatitis, werden geïncludeerd en gerandomiseerd over 2 groepen. Zij ontvingen zo snel mogelijk na opname, maar uiterlijk binnen 72 h na aanvang van de symptomen, óf een preparaat dat verschillende soorten probiotica bevatte óf een placebo.

Alle patiënten of hun wettelijke vertegenwoordigers verleenden mondeling en schriftelijk toestemming voor deelname aan de studie. De studie werd geïnitieerd en uitgevoerd door de onderzoekers zelf, in overstemming met de verklaring van Helsinki. De mediscle-ethiscle commissie van ieder deelnemend ziekenhuis keurde het protocol goed.

Randomisatie vond plaats met een computergegeneerde lijst met een blok grootte van 4, waarbij de randomisatie gebalanceerd werd per centrum en voor etiologie (bilair versus niet-bilair).

De studie was dubbelblind. Zowel het probiotica- als het placebo-preparaat was verpakt in identiscle, witte, genummerde sachets, die opgeslagen werden in identiscle, witte, genummerde dozen. Het probiotica- en het placebo-preparaat waren beide witte poeders, identiscle in gewicht, reuk en smaak. Geen van de betrokken artsen, verpleegkundigen, onderzoekers en patiënten was op de hoogte van de door randomisatie toegewezen behandeling tijdens de gehele duur van het onderzoek.

Een onafhankelijke monitoringcommissie werd geïnformeerd in het geval van optreden van ernstige bijwerkingen die mogelijk samenhangen met het studieproduct. Tijdens de protocollaire interimanalyse<sup>18</sup> adviseerde de monitoringcommissie over het al dan niet stoppen van de studie.

**Studieproduct.** De motivatie voor de keus van het preparaat met verschillende soorten probiotica werd eerder in detail beschreven.<sup>23</sup> Samengevat: het preparaat bevatte 6 verschillende, gevriesdroogde, levende bacteriën, te weten *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*,

*Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* en *Bifidobacterium lactis* (voorheen geclassificeerd als *Bifidobacterium infantis*), in een totale dagelijkse dosis van  $10^{10}$  bacteriën, met maïszetmeel en maltodextrinen. Het ging om probioticastammen die afzonderlijk werden verkocht door probioticaproductanten als ingrediënten voor voedingssupplementen of de zuivelindustrie en die de Europese 'Qualified presumption of safety'-(QPS)-status hadden. De stammen werden geselecteerd op basis van hun in-vitrocapaciteit om de groei van pathogenen die infectie van (peri)pancreatiscne necrose veroorzaken te remmen.<sup>23, 24</sup> Probioticaspecies die ooit in verband gebracht waren met een infectieuze complicatie, onafhankelijk van de onderliggende aandoening, werden uitgesloten van het product.<sup>23</sup> De placebosachets bevatten maïszetmeel en maltodextrinen, maar geen bacteriën. Zowel de probiotica- als de placebopreparaten werden gecontroleerd volgens de daarvoor geldende nationale richtlijnen op besmetting met pathogenen. Het probioticapreparaat werd in december 2003 als 'dieetvoeding voor medisch gebruik' aangemeld bij de Voedsel en Waren Autoriteit. Tijdens de studie werden 3 verschillende leveringen probiotica geproduceerd, getest en gebruikt.

**Behandelingsprotocol.** Na randomisatie ontvingen de patiënten een nasojejunaal voedingssonde. Het probioticapreparaat (Ecologic 641, Winlove Bio Industries, Amsterdam) of placebopreparaat werd tweemaal daags toegediend naast continue vezelrijke sondevoeding (Nutrison Multi Fibre, Nutricia Nederland BV, Zoetermeer). Het studieproduct werd opgelost in gedestilleerd water en toegediend gedurende maximaal 28 dagen. Indien plaatsing van een nasojejunaal sonde meer dan 12 h vertraagd werd, werd de eerste dosis oraal toegediend. De nasojejunaal sondes werden geplaatst door middel van endoscopie of met behulp van röntgendoorlichting. Indien een sonde verstopt raakte of accidenteel verwijderd werd, werd deze bij de eerstvolgende gelegenheid opnieuw gepositioneerd, doorgaans binnen 24 h. De hoeveelheid sondevoeding werd in de eerste dagen opgevoerd tot een energiedoel van 30 kcal/kg (tot 90 kg) op de vierde dag na start van de voeding. Indien een patiënt in staat was tot orale inname, werd de sonde verwijderd en werden de probiotica of het placebo opgelost in kraanwater en oraal ingenomen tot maximaal 28 dagen. De toediening van probiotica of placebo werd gestaakt op het moment dat de diagnose 'geïnfecteerde necrose' werd gesteld. Patiënten die binnen 28 dagen werden ontslagen uit het ziekenhuis mochten alleen dan stoppen met de behandeling als bij computertomografie (CT) met toediening van intraveneus contrastmiddel de afwezigheid van pancreasnecrose of peripancreatiscne necrose was bevestigd. Tijdens de studie mochten patiënten geen commerciële probioticabevattende producten gebruiken. Verpleegkundigen registreerden het aantal toegediende sachets en alle eventuele bijwerkingen, zoals buikklachten.

Antibiotica werden niet routinematig als profylaxe toegediend aan patiënten met necrotiserende pancreatitis. Het gebruik van antibiotica werd geregistreerd, onafhankelijk van de indicatie. Bij het verrichten van een ERCP vanwege biliaire pancreatitis was eenmalige antibioticaprofylaxe toegestaan. Standaard werd 7-10 dagen na opname CT met toediening van intraveneus contrastmiddel verricht om pancreasnecrose aan te tonen. Eén ervaren radioloog (T.L.B.), die niet op de hoogte was van de behandeling van de patiënt, bepaalde de 'CT-severity index' bij alle patiënten. Dit is een score om de uitgebreidheid van de afwijkingen in en rond het pancreas bij pancreatitis vast te stellen en loopt van 0 tot en met 10.<sup>25</sup> Bij een bewezen geïnfecteerde necrose of een vermoeden daarvan werden, tijdens chirurgische interventie of percutane drainage, routinematig kweken afgenomen van vocht en/of necrotisch materiaal. De lichaamstemperatuur werd tenminste tweemaal daags gemeten, en in geval van koorts werden bloedkweken afgenomen. De verdere diagnostiek en behandeling werden overgelaten aan de behandelend artsen.

**Studieparameters.** De primaire uitkomstmaat van de studie was het optreden van 1 van de volgende infectieuze complicaties gedurende de ziekenhuisopname en de 90 dagen durende follow-up: geïnfecteerde necrose, bacteriëmie, pneumonie, urosepsis of geïnfecteerde ascites. Tabel 1 geeft een overzicht van de definities van de infectieuze complicaties. Alle infecties wogen even zwaar; multipale infecties bij

TABEL 1. 'Probiotica in pancreatitis trial' (PROPATRIA): definities van de primaire uitkomstmaat: het optreden van 1 van de volgende infectieuze complicaties

uitkomstmaat	definitie
geïnfecteerde necrose	positieve kweek van peripancreatiscne vocht of pancreasnecrose, verkregen door dunne-naaldaspiratie, bij de eerste percutane drainage of de eerste operatieve ingreep
bacteriëmie	positieve bloedkweek*
pneumonie	hoesten, dyspnoe, infiltraat op röntgenfoto van de thorax, verlaagde bloedgaswaarden en positieve sputumkweek bij verblijf op de Intensive Care: een positieve endotracheale kweek
urosepsis†	dysurie met bacteriëmie op dezelfde dag, bij een patiënt zonder urinekatheter
geïnfecteerde ascites‡	positieve kweek van intraperitoneale vloeistof verkregen door aspiratie of tijdens chirurgische interventie

\*Voor niet-pathogenen, zoals coagulase-negatieve stafylokokken, moesten tenminste 2 monsters positief zijn.

†Voordat analyses plaatsvonden, besliste de toewijzingcommissie dat de definitie van urineweginfectie beperkt moest worden tot urosepsis.

‡Voordat analyses plaatsvonden, voegde de toewijzingscommissie deze groep infecties toe aan de uitkomstmaat infectieuze complicaties.

1 patiënt werden als een enkele uitkomst beschouwd. Secundaire uitkomstmaten tijdens opname en tijdens de 90 dagen follow-up waren: sterfte, hoogte van de 'Sequential organ failure assessment' (SOFA)-score, het ontstaan van (multi)orgaanfalen tijdens de opname, het ontstaan van (multi)orgaanfalen na randomisatie, noodzaak van chirurgische interventie vanwege bewezen geïnfecteerde necrose of vermoeden daarvan of vanwege catastrofale intra-abdominale complicaties, ziekenhuisverblijf, intensivecareverblijf, gebruik van antibiotica en aanwezigheid van abdominale klachten. Abdominale klachten werden gedefinieerd als: misselijkheid en/of een opgeblazen gevoel, gemeten met een visueel-analoge schaal (VAS, 0-10) waarbij 3,0 als afkapwaarde gold; en/of aanwezigheid van door de patiënt vastgestelde diarree op dag 5, 10, 14, 21, 28 en 35.

Per patiënt werd de inname van probiotica of placebo berekend en gecategoriseerd als < 80%, 80-89%, 90-95% en > 95%. Van elke infectie of van elke bereikte primaire uitkomst werden de microbiologische data van de initieel positieve kweken verzameld.

Orgaanfalen werd, gebaseerd op de 'Atlanta-classificatie', per orgaansysteem gedefinieerd als: respiratoir falen: arterieel  $PO_2 < 60$  mmHg ondanks een  $F_iO_2$  van 30%, of de noodzaak van mechanische ventilatie; nierfalen: serumcreatinineconcentratie > 177 mmol/l na rehydratie, of noodzaak voor dialyse; circulatoir falen: systolische bloeddruk < 90 mmHg ondanks adequate vulling, of noodzaak van inotropagebruik.<sup>26</sup> Multiorgaanfalen was gedefinieerd als falen van tenminste 2 orgaansystemen op dezelfde dag. Orgaanfalen vóór randomisatie was gedefinieerd als het begin van orgaanfalen vóór de dag van randomisatie. Omdat de probiotica en het placebo op elk moment gedurende de dag van randomisatie konden worden toegediend, werd begin van orgaanfalen op de dag van randomisatie zelf buiten deze definitie gelaten. Het beginnen van orgaanfalen na randomisatie was gedefinieerd als eerste aanvang van orgaanfalen na de dag van randomisatie.

**Gegevensverzameling en verificatie van uitkomsten.** De lokale artsen vulden de studieformulieren in. Tijdens de studie controleerde een onafhankelijke onderzoeker tenminste 10% van de gegevens per patiënt met behulp van de brondata, ter plaatse in elk deelnemend centrum. Nadat de laatste patiënt de follow-up had doorlopen, bezochten 2 onderzoekers (M.G.H.B. en H.C.v.S.) alle centra om alle primaire en secundaire uitkomsten te controleren met behulp van de brondata. Voordat er analyses plaatsvonden, kwam de geblindeerde toewijzingscommissie bijeen om te beslissen over exclusie van patiënten, over uitkomsten van individuele patiënten die niet volledig gespecificeerd waren in het protocol en over opgetreden ernstige bijwerkingen. Pas nadat overeenstemming was bereikt over alle uitkomsten werden analyses verricht, terwijl de blinding werd gehandhaafd. Nadat de resultaten waren gepresenteerd aan de monito-

ringcommissie, werd de randomisatiesleutel verbroken op 26 oktober 2007.

**Statistische analyse.** Er werd berekend dat er 200 patiënten met acute pancreatitis met een voorspeld ernstig verloop geïnccludeerd moesten worden in de studie om een afname van 20% van het absolute risico op het optreden van infectieuze complicaties (van 50 naar 30% tijdens opname en tijdens 90 dagen follow-up) te kunnen meten, bij een onderscheidend vermogen van 80% en een tweezijdig significantieniveau van 0,05. Deze berekening hield rekening met het feit dat tot 40% van de pancreatitispatiënten bij wie in het begin een ernstig verloop voorspeld was, uiteindelijk een minder ernstige pancreatitis kreeg (gedefinieerd als pancreatitis zonder orgaanfalen of pancreasnecrose).

Nadat de eerste 100 patiënten gerandomiseerd waren en de complete follow-up hadden doorlopen, werd het aantal infectieuze complicaties bepaald in de totale groep. Omdat het aantal infecties lager was dan verwacht (28%), adviseerde de monitoringcommissie de steekproefgrootte te verhogen van 200 naar 296 patiënten om het onderscheidend vermogen te behouden. De medisch-ethische commissie gaf toestemming voor deze uitbreiding. Nadat 184 patiënten waren gerandomiseerd en de follow-up hadden doorlopen, vond een semigeblindeerde interimanalyse (groep 0 versus groep 1) plaats voor de primaire uitkomstmaat en meerdere secundaire uitkomstmaten, waaronder sterfte. Voor géén van de uitkomstmaten werden significante verschillen waargenomen tussen de groepen en aan de criteria die vooraf waren geformuleerd als 'stopregel' werd niet voldaan. De totale sterfte bedroeg met 11% niet meer dan mocht worden verwacht op basis van literatuurgegevens.<sup>27</sup> De monitoringcommissie adviseerde dan ook om de studie af te ronden.

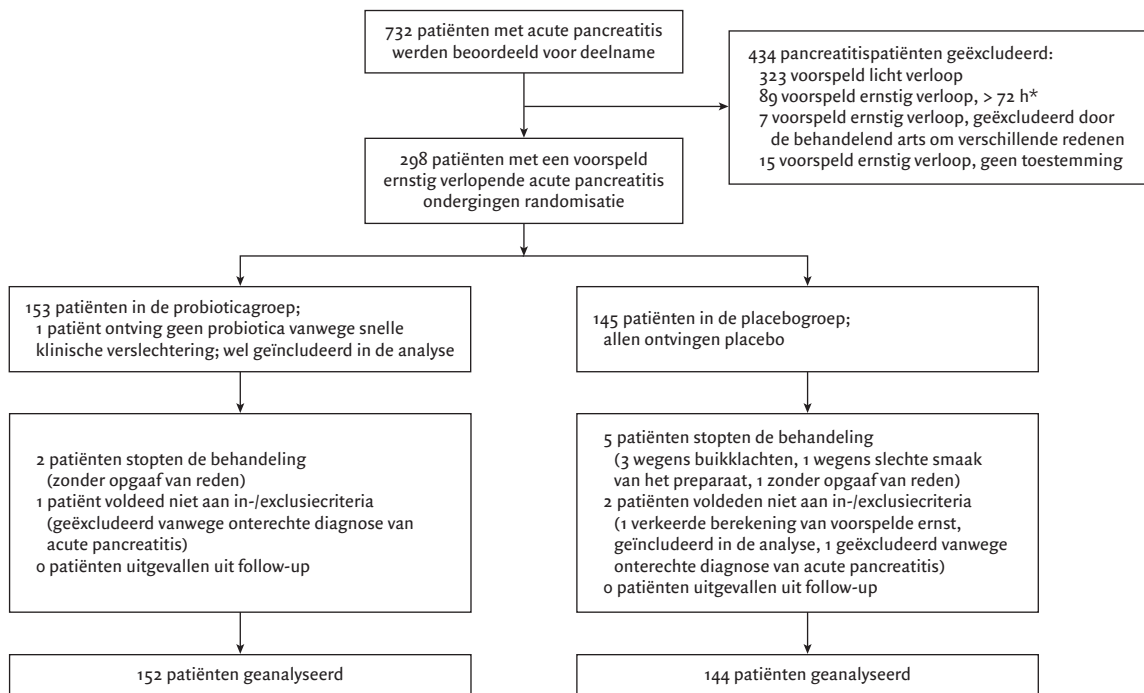
De resultaten worden weergegeven als gemiddelde (SD) of als mediaan (uitersten). Alle analyses werden uitgevoerd volgens een vooraf vastgelegd analyseplan. De incidentie van de primaire uitkomst werd tussen de 2 groepen vergeleken; de resultaten worden weergegeven als relatief risico met exacte 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Verschillen tussen continue variabelen werden getoetst met de t-toets voor normale verdeling en de mann-whitneytoets voor niet-normaal verdeelde data. Voor proporties werd in alle gevallen de exacte toets van Fisher gebruikt. Bij significante verschillen tussen de incidentie van de primaire uitkomst of sterfte tussen de groepen werden kaplan-meiercurven met logranktoetsen gegenereerd. Alle analyses werden verricht volgens het 'intention-to-treat'-principe. Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses vonden plaats voor 'etiologie van pancreatitis' en voor 'aanwezigheid van necrose van pancreasparenchym'. Met logistische-regressiemodellen werd een formele test voor interactie verricht om te zien of de effecten van de behandeling significant verschilden tussen deze subgroepen. Een tweezijdige p-waarde < 0,05 werd beschouwd als statistisch significant.

In de periode maart 2004-maart 2007 werden 732 patiënten met een eerste episode van acute pancreatitis geregistreerd (figuur 1). Van de 298 patiënten met een acute pancreatitis en een APACHE II-score  $\geq 8$  (n = 135), óf een 'Imrie-score'  $\geq 3$  (n = 204), óf een concentratie C-reactieve proteïne > 150 mg/l (n = 252) als voorspellers van een ernstig verloop werden er 153 gerandomiseerd voor probioticabehandeling en 145 voor placebobehandeling. Er werden 2 patiënten, 1 in elke groep, geëxcludeerd vanwege een incorrecte diagnose van acute pancreatitis; bij hen werden uiteindelijk als diagnoses gesteld: acute cholecystitis (n = 1) en naadlekkage (n = 1). De gegevens van 1 patiënt die geen studieproduct ontving en van 1 patiënt die in retrospectie pancreatitis met een voorspeld mild beloop bleek te hebben, werden wel meegenomen in de eindanalyse (zie figuur 1).

De studiegroepen waren vergelijkbaar voor alle demografische en klinische parameters (tabel 2). Behalve bij 5 patiënten werd de behandeling altijd binnen 72 h na aanvang van de symptomen gestart. De mediane inname van probiotica of placebo per patiënt was 100% (25%-ondergrens: 91%). Er was tussen de groepen geen verschil in de gecategoriseerde inname (p = 0,78).

Tijdens de studie werden 2 ernstige potentiële bijwerkingen gemeld bij patiënten die overleden. De monitoringcommissie vergaderde in beide gevallen: bij 1 patiënt werd een geruptureerd coecum aangetroffen tijdens spoedlaparotomie en de tweede patiënt bleek tijdens spoedlaparotomie ischemie van de dunne darm te hebben. In beide gevallen werd de code verbroken; beide patiënten hadden probiotica ontvangen. Deze informatie werd bekendgemaakt aan de leden van de monitoringcommissie en de stuurgroep. Een overzicht van de literatuur op dat moment leverde geen enkel bewijs van een relatie tussen probioticabehandeling en darmperforatie of -ischemie. De monitoringcommissie adviseerde daarop de studie voort te zetten. De medisch-ethische commissie werd in beide gevallen geïnformeerd.

**Primaire uitkomsten.** Infectieuze complicaties traden op bij 30% van de patiënten in de probioticagroep (46 van 152 patiënten) en bij 28% van de patiënten in de placebogroep (41 van 144 patiënten); dit verschil was statistisch niet significant. Het relatieve risico (RR) op de totale primaire uitkomst bedroeg 1,1 (95%-BI: 0,8-1,5; tabel 3). Er werden geen significante verschillen per afzonderlijke component van de primaire uitkomstmaat gevonden tussen de 2 behandelgroepen. Tabel 4 toont de gekweekte pathogenen bij 87 patiënten met een infectieuze complicatie; er waren geen



FIGUUR 1. Stroomdiagram van de 'Probiotica in pancreatitis trial' (PROPATRIA); geëvalueerde patiënten met acute pancreatitis. \*Niet gerandomiseerd vanwege klinische symptomen van pancreatitis die langer dan 72 h bestonden ten tijde van de diagnose 'acute pancreatitis met een voorspeld ernstig verloop'; deze patiënten waren (a) initieel gemist voor randomisatie, (b) meer dan 72 h na aanvang van symptomen overgeplaatst uit andere ziekenhuizen, of (c) hadden al bij opname langer dan 72 h klachten.

TABEL 2. Demografische en klinische kenmerken in de 'Probiotica in pancreatitis trial' (PROPATRIA) naar de effectiviteit van probioticaprofylaxe bij patiënten met acute pancreatitis met een voorspeld ernstig verloop

	probioticagroep (n = 152)	placebogroep (n = 144)
gemiddelde leeftijd; jaren (SD)	60,4 (16,5)	59,0 (15,5)
mannelijk geslacht; n (%)	91 (60)	83 (58)
gemiddelde 'body-mass index'; kg/m <sup>2</sup> (SD)	27,1 (6,1)	27,8 (5, 9)
etiologie van de pancreatitis; n (%)		
biliair	92 (61)	75 (52)
relatie met alcoholgebruik	27 (18)	28 (19)
onbekend	21 (14)	28 (19)
relatie met medicatie	4 (3)	6 (4)
hypertriglyceridemie	4 (3)	3 (2)
overig	4 (3)	4 (3)
ASA-klasse; n (%)		
I, gezond	62 (41)	62 (43)
II, minder ernstige systeemziekte	76 (50)	64 (44)
III, ernstige systeemziekte	14 (9)	18 (13)
ernst van de pancreatitis; (SD)		
gemiddelde APACHE II-score*	8,6 (4,4)	8,4 (4,5)
gemiddelde 'Imrie-score', eerste 48 h†	3,3 (1,7)	3,4 (1,6)
C-reactieve proteïne, gemiddeld hoogste serumwaarde in de eerste 48 h; mg/l	268 (127)	270 (122)
gemiddelde SOFA-score, bij opname‡	2,1 (2,0)	1,9 (1,6)
gemiddelde MODS-score, bij opname§	1,6 (1,6)	1,5 (1,5)
orgaanfalen vóór randomisatie; n (%)	9 (6)	5 (4)
multiorgaanfalen vóór randomisatie; n (%)	5 (3)	1 (1)
endoscopische sfincterotomie; n (%)	48 (32)	35 (24)
mediane tijd tussen symptomen en opname; dagen (uitersten)	0 (0-3)	0 (0-3)
mediane tijd tussen opname en eerste gift; dagen (uitersten)	2 (0-4)	2 (0-3)
mediane tijd tussen opname en enterale voeding; dagen (uitersten)	2 (0-7)	2 (0-7)
contrastversterkte computertomografie (CT)		
necrotiserende pancreatitis; n (%)¶	46 (30)	34 (24)
≤ 30% necrose van pancreasparenchym	16 (11)	14 (10)
> 30% necrose van pancreasparenchym	30 (20)	20 (14)
geen contrastversterkte CT verricht; n (%)	6 (4)	12 (8)
mediane 'CT severity index' (uitersten)**	4 (0-10)	4 (0-10)

ASA = American Society of Anaesthesiologists; CT = computertomografie

\*'Acute physiology and chronic health evaluation'(APACHE II)-score, bepaald bij opname; hogere scores duiden op een grotere ernst van de ziekte.

†De 'Imrie-score' loopt van 0-10; bij 3-4 punten is de sterfte 15%, bij 5-6 punten 40%, bij 7 of meer gaat deze richting 100%.

‡Sequential organ failure assessment'(SOFA)-score, loopt van 0-24, hogere scores duiden op een grotere ernst van de ziekte.

§Multiple organ dysfunction'(MODS)-score, loopt van 0-24, hogere scores duiden op een grotere ernst van de ziekte.

||Patiënten met multiorgaanfalen zijn geïnccludeerd bij de parameter orgaanfalen.

¶CT verricht op dag 7-10 na opname.

\*\*De 'CT severity index' loopt van 0-10, hogere scores duiden op meer uitgebreide necrose van pancreasparenchym en peripancreatische vochtcollecties.

significante verschillen tussen de groepen. Er traden geen infecties op met de toegediende probioticastammen.

**Secundaire uitkomsten.** Tabel 3 toont de secundaire uitkomsten. De sterfte bedroeg 16% in de probioticagroep (24 van 152 patiënten) en 6% in de placebogroep (9 van 144 patiënten; RR 2,5; 95%-BI: 1,2-5,3). Figuur 2 toont de Kaplan-meiercurve voor de tijd tot overlijden (logranktoets:  $p = 0,01$ ). De meeste patiënten overleden aan multiorgaanfalen: 83% in de probioticagroep (20 van 24 patiënten) en 78% in de placebogroep (7 van 9 patiënten). Andere oor-

zaken van overlijden waren in de probioticagroep respiratoire insufficiëntie na aspiratie ( $n = 1$ ) en herseninfarct of -bloeding ( $n = 3$ ), en in de placebogroep: geruptureerd aneurysma ( $n = 1$ ) en herseninfarct ( $n = 1$ ).

Darmischemie werd vastgesteld tijdens operatie of obstructie bij 9 patiënten in de probioticagroep; deze had een fatale uitkomst bij 8 patiënten. Darmischemie werd niet waargenomen in de placebogroep ( $p = 0,004$ ; tabel 5). De diagnose 'darmischemie' werd gesteld na mediaan 3 (uitersten 2-11) dagen probioticabehandeling in 7 verschillende

ziekenhuizen; 4 universitaire medische centra en 3 opleidingsziekenhuizen. De patiënt die de darmischemie overleefde, was een 22-jarige man. De CT-opnamen toonden bij alle 9 patiënten het beeld van acute pancreatitis. Bij alle 9 patiënten begon het orgaanfalen vroeg: mediaan 2 dagen na opname (uitersten 1-6 dagen). Op het moment dat de diagnose 'darmischemie' werd gesteld, werden 6 van de 9 patiënten behandeld met inotropica (14 patiënten in de placebogroep en 23 patiënten in de probioticagroep werden in de eerste 14 dagen van de ziekenhuisopname behandeld met inotropica). Bij 8 van de 9 patiënten (inclusief de overlevende) was de dunne darm aangedaan. Tijdens obductie (n = 6) waren er bij 5 patiënten met dunnedarmischemie geen tekenen van occlusie van de mesenteriale vaten.

Behalve de patiënten met darmischemie overleden nog 11 patiënten in de eerste 2 weken van opname, 8 in de probioticagroep en 3 in de placebogroep. Deze patiënten overleden aan de gevolgen van multiorgaanfalen zonder vermoeden van darmischemie.

Er werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden wat betreft de seriële 'Sequential organ failure assessment'-scores (data niet getoond). Hoewel er, over de totale studie bezien (ongeacht tijdstip van aanvang van orgaanfalen), meer patiënten in de probioticagroep orgaanfalen hadden, was er tussen de 2 groepen geen significant verschil in orgaanfalen dat na de dag van randomisatie was ontstaan (p = 0,6; zie tabel 3).

Tijdens de studie kregen 102 patiënten (34%) daadwerkelijk een ernstige acute pancreatitis (orgaanfalen en/of pancreasnecrose): 56 (37%) in de probioticagroep en 46 (32%) in de placebogroep. Bij 18 patiënten werd geen CT verricht: in 17 gevallen besloot de behandelend arts dat CT niet nodig was of weigerde de patiënt vanwege de goede klinische conditie; 1 patiënt overleed op dag 4 (placebogroep) voordat een CT kon worden gemaakt.

**Subgroepanalyse.** Voor zowel de primaire uitkomst als de sterfte werd een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse verricht voor necrose van het pancreasparenchym (wel of niet aanwezig) en etiologie (bilair versus niet-bilair). De interactietests waren niet-significant, hetgeen betekent dat er, voor zowel de primaire uitkomst als de sterfte, geen interactie vastgesteld kon worden tussen de toediening van probiotica en het wel of niet aanwezig zijn van necrose van het pancreasparenchym of de onderliggende etiologie van de pancreatitis. Wel waren de gevonden effecten op de uitkomsten duidelijker in de subgroep patiënten met pancreasnecrose: in de probioticagroep had 70% van deze patiënten (32 van 46) een infectie volgens de primaire uitkomstmaat versus 53% (18 van 34) in de placebogroep (p = 0,16). In de subgroep patiënten met pancreasnecrose was de sterfte in de probioticagroep 41% (19 van 46) versus 15% (5 van 34) in de placebogroep (p = 0,01).

TABEL 3. Primaire en secundaire uitkomsten van de 'Probiotica in pancreatitis trial' (PROPATRIA)

	probiotica- groep (n = 152)	placebo- groep (n = 144)	p*
primaire uitkomstmaat; n (%)			
infectieuze complicaties†	46 (30)	41 (28)	0,80
geïnfecteerde necrose	21 (14)	14 (10)	0,29
bacteriëmie	33 (22)	22 (15)	0,18
pneumonie	24 (16)	16 (11)	0,31
urosepsis	1 (0,7)	2 (1)	0,61
geïnfecteerde ascites	4 (3)	0 (0)	0,12
secundaire uitkomstmaten; n (%)			
gebruik van antibiotica, elke indicatie	75 (49)	76 (53)	0,56
percutane drainage	14 (9)	8 (6)	0,23
chirurgische interventie, elke indicatie	28 (18)	14 (10)	0,05
necrosectomie	24 (16)	14 (10)	0,16
intensivereopname	47 (31)	34 (24)	0,19
gemiddelde duur intensive- careverblijf; dagen (SD)‡	6,6 (17,1)	3,0 (9,3)	<b>0,08</b>
gemiddelde duur ziekenhuis- verblijf; dagen (SD)‡	28,9 (41,5)	23,5 (25,9)	0,98
orgaanfalen tijdens opname §	41 (27)	23 (16)	<b>0,02</b>
multiorgaanfalen tijdens opname	33 (22)	15 (10)	<b>0,01</b>
orgaanfalen, begonnen na randomisatie¶	21 (14)	16 (11)	0,60
multiorgaanfalen, begonnen na randomisatie¶	18 (12)	11 (8)	0,25
misselijkheid	20 (13)	23 (16)	0,51
opgeblazen gevoel	36 (24)	43 (30)	0,24
diarree	25 (16)	28 (19)	0,55
darmischemie	9 (6)	0 (0)	<b>0,004</b>
sterfte	24 (16)	9 (6)	<b>0,01</b>

\*Roodgedrukt zijn de significante p-waarden.

†Patiënten met één of meer infectieuze complicaties.

‡Continue data zijn gepresenteerd als gemiddelde (SD). Alle continue data waren niet-normaal verdeeld en werden geanalyseerd met de mann-whitneytoets.

§Patiënten met multiorgaanfalen zijn geïncludeerd bij de parameter orgaanfalen.

||Geïncludeerd werden patiënten met orgaanfalen op enig moment tijdens opname, ongeacht het moment van het begin van orgaanfalen.

¶Geïncludeerd werden patiënten bij wie orgaanfalen zich voor het eerst ontwikkelde na de dag van randomisatie. Patiënten bij wie orgaanfalen zich ontwikkelde vóór of op de dag van randomisatie zijn niet geïncludeerd in deze parameter.

TABEL 4. Pathogenen geïsoleerd bij 87 patiënten met een infectieuze complicatie in de 'Probiotica in pancreatitis trial' (PROPATRIA)\*

	probiotica- groep (n = 152)	placebo- groep (n = 144)
grampositieve bacteriën		
stafylokokken	20	20
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	11
coagulase-negatieve stafylokokken	9	5
enterokokken	10	3
streptokokken	3	3
andere grampositieve micro-organismen†	3	3
gramnegatieve bacteriën		
Enterobacteriaceae	28	20
<i>Escherichia coli</i>	17	7
<i>Klebsiella</i> spp.	8	8
andere gramnegatieve micro-organismen‡	4	8
schimmels§	6	2

\*Per patiënt werd alleen de eerste positieve kweek van elke primaire uitkomstmaat infectie meegenomen. Als bij een patiënt verschillende organismen gekweekt werden op verschillende locaties (bijv. eerste positieve bloedkweek en pancreasnecrose), dan werden deze alle vermeld. Als bij een patiënt hetzelfde organisme gekweekt werd op verschillende locaties, dan werd deze slechts eenmaal vermeld.

† *Bacillus* spp. (2), *Clostridium* sp. (1), *Corynebacterium striatum* (1), *Propionibacterium* sp. (1) en onbekend (1).

‡ *Aeromonas* spp. (1), *Bacteroides* spp. (2), *Moraxella catarrhalis* (1), *Neisseria meningitidis* (2), *Pasteurella multocida* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1), *Stenotrophomonas maltophilia* (3) en *Veillonella* sp. (1).

§ *Candida* spp. (6), *Chryso sporium* sp. (1) en onbekend (1).

## BESCHOUWING

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial bij patiënten met acute pancreatitis met een voorspeld ernstig verloop toonde geen gunstig effect van de gebruikte probiotica op het optreden van infectieuze complicaties. Integendeel, er werd een meer dan tweevoudige toename van de kans op overlijden gevonden bij patiënten die probiotica ontvingen.

**Infectieuze complicaties.** Het percentage infectieuze complicaties in deze studie is nagenoeg gelijk aan het percentage dat in een recente grote Duitse multicentrische trial (31%) naar antibioticaprofylaxe bij patiënten met acute pancreatitis met een voorspeld ernstig verloop gevonden werd.<sup>10</sup> Hoewel antibioticaprofylaxe afgeraden werd in de huidige studie, ontving de helft van de patiënten antibiotica, terwijl maar een derde van alle patiënten een gedocumenteerde infectie had. Dit kan verklaard worden doordat behandeling met antibiotica soms gestart werd wegens klinisch vermoeden van een infectieuze complicatie voordat de kweekresultaten bekend waren. Deze strategie kan uiteraard leiden tot foutpositieve diagnoses van infectieuze complicaties. Het totale percentage patiënten dat in onze studie met antibiotica

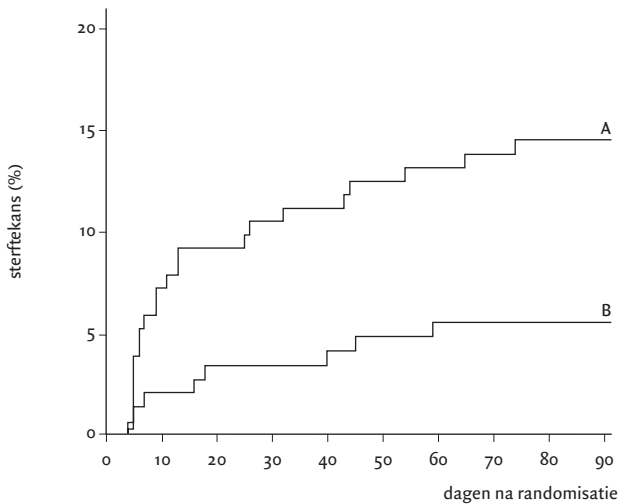
werd behandeld, komt overeen met dat in de placeboarmen van 2 recente gerandomiseerde trials naar de effectiviteit van antibioticaprofylaxe bij acute pancreatitis.<sup>9, 10</sup>

**Probiotica.** Nog nooit zijn in een studie negatieve effecten van probiotica gevonden die vergelijkbaar zijn met de effecten gevonden in de huidige trial. Verschillende studies hebben aangetoond dat probiotica infectieuze complicaties kunnen voorkómen.<sup>15, 16</sup> Veel van deze studies zijn verricht bij patiënten die een electieve grote buikoperatie (levertransplantatie of pancreaticoduodenectomie) moesten ondergaan. In een gerandomiseerde studie van 90 patiënten op een Intensive Care werd een niet-significante toename van septische complicaties gezien in de probioticagroep.<sup>28</sup> Recent werd een gerandomiseerde studie bij 61 kinderen die waren opgenomen op een Intensive Care vroegtijdig beëindigd vanwege een niet-significante toename van het aantal infecties in de probioticagroep.<sup>29, 30</sup> De grootste kritiekpunten op de gerandomiseerde studies naar probioticaprofylaxe zijn de methodologische tekortkomingen en een studiegrootte die te klein is om overtuigend bewijs over klinisch relevante uitkomstmaten te kunnen leveren.

**Probiotica bij pancreatitis.** Bij patiënten met acute pancreatitis zijn 2 kleine gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met probioticaprofylaxe verricht. In de eerste studie randomiseerde men 45 patiënten met pancreatitis met zowel een voorspeld mild als een voorspeld ernstig verloop, van uitsluitend niet-biliaire etiologie.<sup>17</sup> Het percentage infecties was lager in de probioticagroep, terwijl er geen effect op de sterfte werd gevonden. Deze studie werd bekritiseerd wegens exclusie van patiënten met biliaire pancreatitis en wegens methodologische tekortkomingen zoals de kleine studiegrootte en het niet verrichten van een intention-to-treatanalyse.<sup>31, 32</sup> In de tweede gerandomiseerde studie van dezelfde onderzoeksgroep bij 62 patiënten met voorspeld ernstige acute pancreatitis kon de reductie van infectieuze complicaties niet gereproduceerd worden.<sup>18</sup> In deze tweede studie gebruikten de onderzoekers een preparaat met meerdere soorten probiotica dat eerder effectief was in het voorkómen van infectieuze complicaties bij patiënten die electieve buikoperaties ondergingen.<sup>15, 16</sup>

Omdat de bevindingen van de huidige studie in contrast staan met die van eerdere onderzoeken bestudeerden wij onze resultaten en methoden om verklaringen voor het negatieve effect van probiotica te vinden. Allereerst was de randomisatie geslaagd, aangezien er geen statistisch significante verschillen in de demografische en klinische parameters tussen de groepen ten tijde van de randomisatie waren. In de probioticagroep was er een niet-significant groter aantal patiënten met multiorgaanfalen vóór randomisatie en een groter aantal patiënten met pancreasnecrose. Na correctie voor deze verschillen met logistische regressie bleef de gecorrigeerde sterfte significant hoger in de probioticagroep (data niet getoond). Wij vonden geen aanwijzingen





aantal patiënten nog in analyse	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
probiotica	152	141	138	136	135	133	132	131	130	130
placebo	144	141	139	139	138	137	136	136	136	136

FIGUUR 2. Kaplan-meier-tijd-tot-sterfteanalyse in de eerste 90 dagen na randomisatie van de 'Probiotica in pancreatitis trial' (PROPATRIA). 3 patiënten overleden na 90 dagen; 2 in de probioticagroep en 1 in de placebogroep. A = probioticagroep; B = placebogroep. De p-waarde bedroeg 0,01 (log-ranktoets).

dat het effect van probiotica sterk verschilde tussen de subgroepen gebaseerd op pancreasnecrose en etiologie van pancreatitis. Daarnaast overwogen wij of de samenstelling of dosering van het probioticapreparaat het geobserveerde effect kon verklaren.

**Het probioticapreparaat.** De dagelijkse dosis probiotica en de hoeveelheid stammen die werden gebruikt in onze studie waren gelijk aan die in eerdere studies, en, hoewel de combinatie van stammen nieuw was, hadden de afzonderlijke probioticastammen een uitstekende reputatie, zowel in (kleine) klinische studies als in de voedingsmiddelenindustrie. De 6 probiotische stammen die werden gebruikt in deze studie waren geselecteerd uit 69 verschillende probiotica op basis van hun capaciteit om de groei van pathogenen te remmen en de immunrespons te moduleren.<sup>23</sup>

De combinatie van stammen resulteerde in een breder antimicrobieel spectrum, een hogere inductie van interleukine-10 en demping van pro-inflammatoire cytokinen vergeleken met de afzonderlijke componenten.<sup>23</sup> De combinatie van stammen was eerder succesvol gebleken bij het in vitro remmen van de groei van verschillende pathogenen gekweekt uit geïnfecteerde pancreasnecrose.<sup>24</sup> Ook hier was de werking van de combinatie van stammen beter dan die van de afzonderlijke componenten.<sup>24</sup> Toediening van het probioticapreparaat aan ratten vóórdat bij deze dieren ernstige pancreatitis geïnduceerd werd, leidde tot een reductie van het aantal infecties en de late sterfte.<sup>33</sup> Hetzelfde prepa-

raat werd gebruikt in 3 kleine klinische studies onder electieve omstandigheden bij gezonde vrijwilligers, bij patiënten met een ileostoma, bij patiënten die een pancreaticoduodenectomie ondergingen en bij patiënten met primaire scleroserende cholangitis. Bij geen van deze onderzoeken werden bijwerkingen gezien (ongepubliceerde data, trialregistratienummer ISRCTN45167712, ISRCTN71637623; [www.controlled-trials.com/isrctn](http://www.controlled-trials.com/isrctn) en [NCT00161148](http://www.clinicaltrials.gov); [http://clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Deze patiënten waren echter veel minder ziek dan de patiënten in de huidige studie.

Alle voorgaande gerandomiseerde trials met probiotica waren kleiner van opzet en waren uitgevoerd bij minder ernstig zieke patiënten dan de huidige studie. Hierdoor was het onderscheidend vermogen van deze studies voor kleine verschillen in sterfte of zeldzame bijwerkingen, zoals darmischemie, kleiner dan dat van onze studie.

**Probiotica en darmnecrose bij orgaanfalen.** In de huidige studie leidde het gebruik van probiotica tot een significante stijging van de sterfte. De oververtegenwoordiging van darmnecrose in de probioticagroep maakt het waarschijnlijk dat toediening van probiotica onder omstandigheden van orgaanfalen een nadelig effect op de (dunne)darmwand heeft. Dit effect trad op in de eerste weken van de ziekte, de fase waarin orgaanfalen doorgaans ontstaat bij acute pancreatitis. Aangezien na toediening van de probiotica niet vaker nieuw orgaanfalen werd waargenomen, hebben probiotica waarschijnlijk vooral een nadelig effect indien ze worden toegediend aan patiënten bij wie al orgaanfalen is ontstaan. Omdat het exacte mechanisme van het negatieve effect van probiotica onbekend is, kunnen wij noch uitsluiten, noch bevestigen dat een ander product, een combinatie van stammen of een enkele stam, soortgelijke effecten zou kunnen veroorzaken.

Gezien het fatale karakter van de complicaties in deze studie en het vooralsnog onopgehelderde mechanisme, moet de toediening van probiotica, in welke vorm dan ook, aan deze categorie van patiënten worden afgeraden.

**Darmischemie.** Dit is de eerste studie die rapporteert over darmischemie als complicatie bij ernstig zieke patiënten die probiotica ontvangen. Niet-occlusieve mesenteriale ischemie is een bekende complicatie bij ernstig zieke patiënten,<sup>34</sup> die zich bij heldere en niet-gesedeerde patiënten presenteert met hevige buikpijnklachten en bij gesedeerde patiënten met een snelle klinische achteruitgang. Er zijn meerdere gevallen van niet-occlusieve mesenteriale ischemie gerapporteerd bij patiënten met acute pancreatitis.<sup>35</sup> Dit verklaart mogelijk waarom slechts 2 van de 9 gevallen van niet-occlusieve mesenteriale ischemie in deze studie gemeld werden als potentieel ernstige bijwerking.

Het is bekend dat de intestinale doorbloeding op het mucosale niveau sterk gereduceerd is tijdens een ernstige acute pancreatitis. In een experimentele studie bij ratten met acute pancreatitis rapporteerde men een reductie van de

TABEL 5. Karakteristieken van 9 patiënten met darmischemie in de probioticagroep van de 'Probiotica in pancreatitis trial' (PROPATRIA).

sequentieel studie-nummer*	geslacht	leeftijd; jaren	tijdstip diagnose; dag†	duur behandeling voor diagnose; in dagen	inotropica-gebruik op de dag van diagnose	tijdstip begin orgaanfalen; dag†	tijdstip overlijden; dag†	ingreep	tijdstip ingreep; dag†
10	♀	40	5	3	nee	1	5	spoedlaparotomie	5
93	♂	61	12	11	nee	1	13	spoedlaparotomie	12
121	♂	62	4	2	ja	2	4	–	–
124	♀	88	6	4	ja	6	6	–	–
160	♀	62	4	2	ja	1	4	spoedlaparotomie	4
202	♀	60	12	10	ja	2	26	spoedlaparotomie	12
235	♂	57	9	9	ja	2	125	spoedlaparotomie	9
243	♂	22	4	3	nee	2	–	spoedlaparotomie	4
297	♂	57	3	3	ja	2	6	spoedlaparotomie	3

\*Patiënt nummer 1 was de eerste patiënt in de studie.

†Dag 0 = dag van opname.

doorbloeding van de intestinale mucosa tot 85%.<sup>36</sup> Bij een klinische studie bij patiënten met ernstige pancreatitis vonden de onderzoekers een significante toename van een biologische parameter voor darmischemie.<sup>37</sup>

Sommige onderzoekers hebben gesuggereerd dat bij ernstig zieke patiënten die een fase van ernstige ontsteking of orgaanfalen doormaken, de gevolgen van een reeds gereduceerde intestinale doorbloeding verergerd kunnen worden door de toediening van enterale voeding, omdat dit leidt tot een verhoogde zuurstofbehoefte.<sup>38-39</sup> Dit wordt beschouwd als een lokaal effect, aangezien de ischemie doorgaans optrad op de plaats van toediening van sondevoeding.<sup>38-39</sup> In geen van de studies tot nu toe is dit fenomeen beschouwd als reden om af te zien van enterale voeding bij ernstig zieke patiënten, omdat de voordelige effecten van enterale voeding vele malen groter zijn dan het kleine risico op niet-occlusieve mesenteriale ischemie.

Op dit moment kunnen wij slechts speculeren over het mechanisme van darmischemie in de probioticagroep. De toediening van  $10^{10}$  probiotische bacteriën naast de enterale voeding kan mogelijk hebben geleid tot een verhoogde zuurstofbehoefte, met een gecombineerd nadelig effect op de al ernstig gestoorde intestinale doorbloeding bij patiënten met multiorgaanfalen. Een tweede mogelijke verklaring is dat de aanwezigheid van probiotica heeft geleid tot een lokale ontsteking in de darmwand. Het is bekend uit experimenteel onderzoek dat darmepitheelcellen in situaties van metabole stress een ontstekingsreactie vertonen in reactie op de aanwezigheid van commensale bacteriën.<sup>40</sup> Men kan veronderstellen dat het verhogen van het aantal bacteriën in

de dunne darm heeft geleid tot een verergering van deze ontstekingsreactie, met als gevolg een verdere reductie van de capillaire bloedstroom en uiteindelijk ischemie. Het is opvallend dat 3 van de 6 obductieverslagen melding maken van 'ontsteking van de dunnedarmwand'.

**Immunonutritie.** Tevens kan een speculatieve parallel getrokken worden met zogenaamde immunonutritie. In een recente meta-analyse werd aangetoond dat enterale toediening van immunonutritie bij patiënten die een electieve operatie moeten ondergaan leidt tot een reductie van het aantal infecties, terwijl deze samenhangt met hogere sterfte bij kritiek zieke (intensivencare)patiënten.<sup>41</sup> Dit effect werd alleen gezien in studies van hoge methodologische kwaliteit en de oorzaken voor de verhoogde sterfte waren onbekend. Experimentele studies bij ratten lieten zien dat voorbehandeling met glutamine beschermd tegen de effecten van darmischemie,<sup>42</sup> terwijl de sterfte toenam als glutamine werd toegediend op het moment dat er al een verminderde intestinale doorbloeding was.<sup>43</sup> Er is dus blijkbaar reden voor zorg indien supplementen of immunonutritie worden toegediend aan patiënten met verminderde intestinale doorbloeding of, meer algemeen gesproken, aan ernstig zieke patiënten.

## CONCLUSIE

Het gevolg van onze bevindingen lijkt te zijn dat probiotica, en zeker de gebruikte samenstelling, niet routinematig moeten worden toegediend aan patiënten met acute pancreatitis met een voorspeld ernstig verloop. Of andere (com-

---

## bevindingen

---

coecumperforatie met daarnaast ischemie; bij obductie: mucosale ischemie van 80 cm dunne darm  
resectie van ischemische dunne darm; bij obductie: necrose met ontsteking van dunnedarmwand  
bij obductie: slechts het proximale jejunum vitaal, ischemie van de rest van de dunne darm  
bij obductie: ontsteking van het duodenum en necrotiserende oesofagitis  
ischemie van nagenoeg de hele dunne darm  
necrose van 40 cm jejunum; bij obductie: necrotiserende jejunitis  
resectie van 90 cm ischemisch ileum; patiënt overleed 4 maanden later aan een herseninfarct  
ischemie van het proximale jejunum  
ischemie en ontsteking van de volledige dunne en dikke darm

---

binaties van) stammen geleid zouden hebben tot soortgelijke resultaten is open voor discussie, maar totdat het mechanisme dat verantwoordelijk is voor de huidige bevindingen is opgehelderd, dient toediening van probiotica aan patiënten met voorspeld ernstige acute pancreatitis als onveilig te worden beschouwd. Tevens kan men een probioticapreparaat bij ernstig zieke patiënten of patiënten met een verhoogd risico op het ontstaan van niet-occlusieve mesenteriale ischemie niet langer beschouwen als een onschuldige toevoeging aan enterale voeding.

**PROPATRIA-onderzoekers.** Behalve de auteurs participeerden de volgende onderzoekers in de studie, met tussen haakjes het aantal patiënten gerandomiseerd per centrum: St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein (45) – afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: B.L.Weusten en R.Timmer; Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede (33) – afd. Heelkunde: Ph.M.Kruij; Universitair Medisch Centrum Utrecht (28) – afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: K.J.van Erpecum en M.P.Schwartz, afd. Heelkunde: V.J.M.Zeguers, G.A.Cirkel, H.G.Rijnhart, A.Roeterdink, U.Ahmed Ali, afd. Radiologie: M.S.van Leeuwen, afd. Microbiologie: B.U.Ridwan; Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen (21) – afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: J.B.Jansen, afd. Heelkunde: A.Nooteboom en H.C.Buscher, afd. Medische Microbiologie: G.T.Bongaerts; Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen (20) – afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: A.C.Tan en L.Ootes, afd. Heelkunde: B.Houben; Meander Medisch Centrum, Amersfoort (19) – afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: M.W.Mundt en R.Frankhuisen, afd. Heelkunde: E.C.Consten; Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden (19) – afd. Heelkunde: A.Haasnoot; Universitair Medisch Centrum Groningen (19) – afd. Heelkunde: H.S.Hofker, M.R.Kruijt-Spanjer, H.T.Buithuis, S.U.van Vliet en S.Ramcharan; Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem (16) – afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: P.van Embden, afd. Heelkunde: E.J.Spillenaar Bilgen; Academisch Ziekenhuis Maastricht (16) – afd. Heelkunde: J.P.Rutten; St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg (15) – afd. Heelkunde: T.A.Drixler; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (14) – afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: M.J.Bruno, afd. Heelkunde: O.van Ruler en D.J.Gouma; Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, Rotterdam (13) – afd.

Maag-, Darm- en Leverziekten: F.J.Kubben, afd. Heelkunde: J.F.Lange, N.A.Wijffels en L.A.van Walraven; Erasmus MC, Rotterdam (13) – afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: E.J.Kuipers, afd. Heelkunde: J.B.C.van der Wal en G.van 't Hof; VU Medisch Centrum, Amsterdam (7) – afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: C.J.Mulder.

Belangenconflict: H.M.Timmerman is medewerker van zowel het Universitair Medisch Centrum Utrecht als Winlove Bio Industries BV, Amsterdam. Financiële ondersteuning: Senter, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken, subsidieerde de beschreven studie (subsidienummer TSGE3109). M.G.H.Besselink ontving een AGIKO-subsidie van ZonMw (subsidienummer 920-03-368).

Aanvaard op 20 februari 2008

---

## Literatuur

- 1 Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54 Suppl 3:iii1-9.
- 2 Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33:336-44.
- 3 Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006;33:323-30.
- 4 Besselink MGH, Bollen TL, Boermeester MA, Ramshorst B van, Leeuwen MS van, Gooszen HG. Timing en keuze van interventie bij necrotiserende pancreatitis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:501-6.
- 5 Santvoort HC van, Besselink MGH, Minnen LP van, Timmerman HM, Akkermans LMA, Gooszen HG, et al. Potentiële rol voor probiotica bij de preventie van infectieuze complicaties tijdens acute pancreatitis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:535-40.
- 6 Ammori BJ, Leeder PC, King RF, Barclay GR, Martin IG, Larvin M, et al. Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality. *J Gastrointest Surg*. 1999;3:252-62.
- 7 Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg*. 1990;125:403-4.
- 8 Leeuwen PA van, Boermeester MA, Houdijk AP, Ferwerda CC, Cuesta MA, Meyer S, et al. Clinical significance of translocation. *Gut*. 1994;35(1 Suppl):S28-34.
- 9 Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg*. 2007;245:674-83.
- 10 Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;126:997-1004.
- 11 Vries AC de, Besselink MGH, Buskens E, Ridwan BU, Schipper M, Erpecum KJ van, et al. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. *Pancreatology*. 2007;7:531-8.
- 12 Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93:674-84.
- 13 Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1998;42:2-7.
- 14 Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998;39:237-8.

- 15 Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:125-30.
- 16 Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Mogl M, Langrehr JM, Nüssler NC, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg.* 2007;246:36-41.
- 17 Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89:1103-7.
- 18 Oláh A, Belágyi T, Póto L, Romics jr L, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:590-4.
- 19 Besselink MGH, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LMA, Goosen HG. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *Dutch Acute Pancreatic Study Group. BMC Surg.* 2004;4:12.
- 20 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
- 21 Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut.* 1984;25:1340-6.
- 22 Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2003;3:15-27.
- 23 Timmerman HM, Niers LE, Ridwan BU, Koning CJ, Mulder L, Akkermans LMA, et al. Design of a multispecies probiotic mixture to prevent infectious complications in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2007;26:450-9.
- 24 Ridwan BU, Koning CJ, Besselink MGH, Timmerman HM, Brouwer EC, Verhoef J, et al. Antimicrobial activity of a multispecies probiotic (Ecologic 641) against pathogens isolated from infected pancreatic necrosis. *Lett Appl Microbiol.* 2007;46:61-7.
- 25 Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174:331-6.
- 26 Bradley 3rd EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg.* 1993;128:586-90.
- 27 Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-400.
- 28 Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, MacFie J, Mitchell CJ. Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2004;23:467-75.
- 29 Honeycutt TC, El KM, Wardrop RM, Neal-Trice K, Honeycutt AL, Christy CG, et al. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care. A randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:452-8.
- 30 Singhi S. Probiotics in the critically ill. Handle with care! *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:499-501.
- 31 Weale R, Edwards A. Letter 1: Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis (*Br J Surg* 2002;89:1103-1107). *Br J Surg.* 2003;90:122-3.
- 32 Rahman SH, Catton JA, McMahon MJ. Letter 2: Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis (*Br J Surg* 2002;89:1103-1107). *Br J Surg.* 2003;90:123.
- 33 Minnen LP van, Timmerman HM, Lutgendorff F, Verheem A, Harmssen W, et al. Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis. *Surgery.* 2007;141:470-80.
- 34 Kolkman JJ, Mensink PB. Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:457-73.
- 35 Hirota M, Inoue K, Kimura Y, Mizumoto T, Kuwata K, Ohmuraya M, et al. Non-occlusive mesenteric ischemia and its associated intestinal gangrene in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2003;3:316-22.
- 36 Andersson R, Wang X, Ihse I. The influence of abdominal sepsis on acute pancreatitis in rats: a study on mortality, permeability, arterial pressure, and intestinal blood flow. *Pancreas.* 1995;11:365-73.
- 37 Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahon MJ. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:26-35.
- 38 McClave SA, Chang WK. Feeding the hypotensive patient: does enteral feeding precipitate or protect against ischemic bowel? *Nutr Clin Pract.* 2003;18:279-84.
- 39 Melis M, Fichera A, Ferguson MK. Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding. A complication of postoperative enteral nutrition. *Arch Surg.* 2006;141:701-4.
- 40 Nazli A, Yang PC, Jury J, Howe K, Watson JL, Soderholm JD, et al. Epithelia under metabolic stress perceive commensal bacteria as a threat. *Am J Pathol.* 2004;164:947-57.
- 41 Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA.* 2001;286:944-53.
- 42 Sukhotnik I, Khateeb K, Mogilner JG, Helou H, Lurie M, Coran AG, et al. Dietary glutamine supplementation prevents mucosal injury and modulates intestinal epithelial restitution following ischemia-reperfusion injury in the rat. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1497-504.
- 43 Omata J, Fukatsu K, Ueno C, Maeshima Y, Saitoh D, Mochizuki H. Intraluminal glutamine administration during ischemia worsens survival after gut ischemia-reperfusion. *J Surg Res.* 2007;143:260-4.

---

#### Abstract

#### Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

**Objective.** To evaluate whether enteral prophylaxis with probiotics in patients with predicted severe acute pancreatitis prevents infectious complications.

**Design.** Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

**Method.** A total of 296 patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II score  $\geq 8$ , Imrie score  $\geq 3$  or C-reactive protein concentration  $> 150$  mg/l) were included and randomised to one of two groups. Within 72 hours after symptom onset, patients received a multispecies preparation of probiotics or placebo given twice daily via a jejunal catheter for 28 days. The primary endpoint was the occurrence of one of the following infections during admission and 90-day follow-up: infected pancreatic necrosis, bacteraemia, pneumonia, urosepsis or infected ascites. Secondary endpoints were mortality and adverse reactions. The study registration number is ISRCTN38327949.

**Results.** Treatment groups were similar at baseline with regard to patient characteristics and disease severity. Infections occurred in 30% of patients in the probiotics group (46 of 152 patients) and 28% of those in the placebo group (41 of 144 patients; relative risk (RR): 1.1; 95% CI: 0.8-1.5). The mortality rate was 16% in the probiotics group (24 of 152 patients) and 6% (9 of 144 patients) in the placebo group (RR: 2.5; 95% CI: 1.2-5.3). In the probiotics group, 9 patients developed bowel ischaemia (of whom 8 patients died), compared with none in the placebo group ( $p = 0.004$ ).

**Conclusion.** In patients with predicted severe acute pancreatitis, use of this combination of probiotic strains did not reduce the risk of infections. Probiotic prophylaxis was associated with a more than two-fold increase in mortality and should therefore not be administered in this category of patients.

*Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:685-96