

PROBIOTICA ALS MIDDEL TEGEN BACTERIËLE OVERGROEI

Een belangrijke complicatie bij acute ontsteking van de alvleesklier (acute pancreatitis) is pancreasnecrose. Als de necrose geïnfecteerd raakt met darmbacteriën, is de kans op overlijden zo'n 40 procent. Bacteriële overgroei in de darmen is meestal de oorzaak. In de PROPATRIA-studie wordt onderzocht of probiotica infecties kunnen voorkomen.

Bij veel ziekten komt de darmperistaltiek stil te liggen. Daardoor vermindert de afweer en krijgen schadelijke bacteriën in de darm de overhand. Dit proces staat bekend als bacteriële overgroei. Het gevaar is dat de ziekteverwekkers zich verplaatsen naar omliggende lymfeklieren en de bloedbaan (bacteriële translocatie). Op die manier kunnen zij elders in het lichaam een infectie veroorzaken.

Een bacteriële infectie levert bij acute pancreatitis met afstervend weefsel (necrose) ernstige complicaties op. Een gemiddeld ziekenhuis ziet jaarlijks 35 patiënten met acute pancreatitis. Bij circa 20 procent is sprake van een ernstige ontsteking, met necrose als gevolg. Tot voor kort kregen pancreatitispatiënten langdurig antibiotica om infecties te voorkomen. Dat gebeurt niet meer omdat recent is aangetoond dat antibiotica hiertoe niet in staat zijn (Dellinger e.a., 2007; Isenmann e.a., 2004). Bovendien kleeft aan het preventief toedienen van antibiotica het nadeel dat de darmflora verder uit evenwicht wordt gebracht en bacteriën resistentie op kunnen bouwen. Een alternatief is daarom meer dan welkom.

PROPATRIA-STUDIE

In 2002 is de Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland opgericht om de behandeling van ernstig zieke acute pancreatitispatiënten te verbeteren. Dat gebeurde op initiatief van het UMC Utrecht. In 2004 is de werkgroep een studie gestart om te onderzoeken of probiotica de kans op infectie bij acute pancreatitis

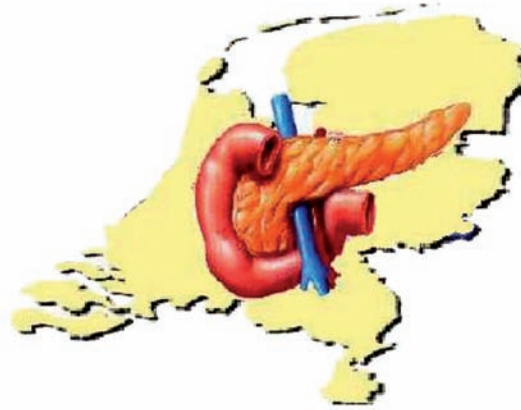


Arts-onderzoeker Marc Besselink: "Het probleem van infectie begint met bacteriële overgroei in de darm, daar moet je dus op ingrijpen."

kunnen verminderen. De veronderstelling is dat probiotica het evenwicht in de darmflora herstellen. De 'goede' bacteriën scheiden o.a. zure stoffen uit waardoor schadelijke bacteriën niet kunnen groeien. Op die manier wordt de balans in de darmflora hersteld.

De studie draagt de naam PROPATRIA, wat staat voor PRObiotica profylaxe bij voorspeld ernstige PANcreatitis; een dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde multicenter TRIA. Aan het onderzoek doen vijftien ziekenhuizen van de werkgroep mee, met in totaal 294 patiënten. Het ene deel van de patiënten krijgt binnen 72 uur na aanvang van de acute pancreatitis probiotica, het andere deel een placebo. Noch de patiënt, noch de arts weet wie wat krijgt. Antibiotica worden alléén gegeven wanneer er sprake is van een bewezen infectie (positieve kweek).

M.G.H. Besselink is arts-onderzoeker van de Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland en verbonden aan de afdeling Heelkunde van het UMC Utrecht.



Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland
www.pancreatitis.nl

In de Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland zijn twintig ziekenhuizen vertegenwoordigd, waaronder de acht academische. In elk ziekenhuis zijn ten minste één chirurg en een maag-darm-leverarts bij de werkgroep betrokken. De deelnemers bundelen hun kennis en inzicht en verrichten samen onderzoek.

Besselink, als arts-onderzoeker aan de werkgroep verbonden, vertelt dat de helft van de patiënten een mix krijgt van probiotica in combinatie met een vezelrijke sondevoeding, waarop de probiotica uitstekend groeien. Zijn de patiënten aan de betere hand, dan kunnen zij de poedervormige probioticamix oplossen in water en opdrinken.

De patiënten krijgen vier weken aaneengesloten om de twaalf uur de probiotica of placebo. Dat is van belang, want zodra het gebruik van probiotica wordt gestaakt, zijn ze na één tot twee dagen uit de darm verdwenen. Per dag kost de behandeling 2 à 3 euro. Ter indicatie: de ziekenhuisbehandeling van een acute pancreatitispatiënt met necrose kost rond de 120.000 euro. Voor een 'gewone' acute pancreatitispatiënt is dat circa 20.000 euro.

PROBIOTICA-MIX

PROPATRIA wordt gesubsidieerd door het Ministerie van Economische Zaken. De subsidie heeft als doel het midden- en kleinbedrijf in de probiotica te stimuleren. Dat zijn bedrijven die zich niet alleen richten op toepassingen bij mensen, maar ook bij dieren.

De probiotica die worden gebruikt in de studie, zijn afkomstig van het in Amsterdam gevestigde bedrijf Winclove. Winclove beschikt over een databank van allerlei soorten probiotica, met verschillende eigenschappen. Besselink: "We hebben eerst met Winclove in kaart gebracht welke darmbacteriën de infecties veroorzaken. Van alle soorten zijn dat er vijf tot tien. Daarna hebben we gekeken welke stammen probiotica daartegen actief zijn."

Uit laboratoriumonderzoek bleek een combinatie van zes 'goede' bacteriën de bacteriële overgroei het meest te remmen: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus*

casei, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* en *Bifidobacterium lactis*, met een dagelijkse dosis van 10^{10} bacteriën. Het effect van de mix was groter dan het effect van de bacteriën afzonderlijk."

Momenteel is PROPATRIA gesloten: in april van dit jaar werd de laatste patiënt geïncludeerd. De patiënten waren enthousiast over deelname aan het onderzoek, slechts enkelen weigerden. Ook artsen deden graag mee. Besselink: "Aanvankelijk reageerden sommigen een beetje sceptisch op het idee dat goedaardige bacteriën een zware complicatie zoals een infectie kunnen voorkomen. Het hielp dat er al een klein placebocontroleerd onderzoek was gedaan, dat aantoonde dat probiotica tot minder infecties bij pancreatitis leidden", (Olah e.a., 2002).

BACTERIËLE OVERGROEI

Besselink is zeer tevreden over het verloop van PROPATRIA. "Het onderzoek is exact volgens schema gelopen, dankzij het enthousiasme van de landelijke werkgroep." Aan het eind van dit jaar worden de resultaten verwacht. Begin 2008 zullen ze voor het eerst worden bekendgemaakt op congressen.

Dat bepaalde probiotica bij geselecteerde patiëntengroepen infecties kunnen voorkomen, staat voor de arts-onderzoeker buiten kijf. Besselink: "Uit onderzoek bij ratten weten we dat het geven van probiotica vóór aanvang van de pancreatitis werkt (Van Minnen e.a., 2007). Het is alleen de vraag of we er bij mensen snel genoeg bij zijn. In PROPATRIA krijgen de patiënten probiotica nadat pancreatitis is vastgesteld. De ontsteking is dan al even aanwezig en het proces van bacteriële overgroei is hoogstwaarschijnlijk al begonnen. Dat is een nadeel. Bij bijvoorbeeld grote buikoperaties

kun je al van tevoren probiotica geven. Uit klinische trials weten we inmiddels dat vóór én na operatie probiotica geven het beste resultaat oplevert.”

Besselink ziet in de toekomst vooral een grote rol weggelegd voor probiotica als het erom gaat bacteriële overgroei te voorkomen. Hij verwacht dat probiotica opgenomen zullen worden in sondevoeding of als standaard bijvoeding zullen worden gegeven: “Bij deze categorie patiënten is veel winst te behalen als het erom gaat infecties te voorkomen. De gemiddelde ziekenhuispatiënt probiotica geven heeft waarschijnlijk minder zin, omdat het infectiegevaar klein is.”

Gaandeweg wordt er steeds meer kennis opgedaan over probiotica. Hoe kunnen (para)medici het best omgaan met de resultaten uit onderzoek en de verschillende producten die worden ontwikkeld? Besselink benadrukt dat een positief onderzoeksresultaat niet zonder meer kan worden doorgetrokken: “Het is belangrijk je te realiseren dat onderzoeken doorgaans over verschillende producten gaan. In de toekomst zullen er zeker onderzoeken komen die soorten en hoeveelheden probiotica vergelijken, en laten zien wat het best werkt bij een bepaalde aandoening. Probiotica zijn maatwerk.”

Karin Lassche

LITERATUUR

- Besselink MGH, e.a. Prevention of infectious complications in surgical patients: potential role of probiotics. *Dig Surg* 2005; 22: 234-244.
- Besselink MGH, e.a. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial. *BMC Surgery* 2004; 29 (4): 1-12.
- Dellinger EP, e.a. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; 245 (5): 674-683.
- Isenmann R, e.a. Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126 (4): 997-1004.
- Minnen LP van, e.a. Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis. *Surgery* 2007; 141 (4): 470-480.
- Olah A, e.a. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89 (9): 1103-1107.
- Santvoort HC van, e.a. Potentiële rol voor probiotica bij de preventie van infectieuze complicaties tijdens acute pancreatitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150 (10): 535-540.

Internet

www.pancreatitis.nl, website van de Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland

De praktijk



“De PROPATRIA studie is een gedegen studie die nog loopt en waarvan de data nog niet beschikbaar zijn”, vertelt Elles Steenhagen. Zij is diëtist in het UMC Utrecht op de afdelingen chirurgische oncologie en heelkunde en betrokken geweest bij de opzet van de studie wat betreft het voedingsbeleid. “Onderzoek naar het effect van probiotica bij pancreatitis staat nog in de kinderschoenen. Er zullen meer onderzoeken gedaan moeten worden voordat we conclusies kunnen trekken voor de klinische praktijk. Diëtisten willen graag evidence based handelen. De werking van probiotica moet bij voorkeur wetenschappelijk worden onderbouwd, voordat we het actief zullen voorschrijven. Er zullen meer grote (placebo gecontroleerde) studies gedaan moeten worden naar de verschillende bacteriestammen, de dosis, de duur van gebruik en het gebruik bij specifieke patiëntengroepen. Op bepaalde gebieden zijn er wel al voldoende bewijzen, bijvoorbeeld voor het effect op reizigersdiarree, diarree bij antibioticagebruik en pouchitis. Als patiënten probiotica willen uitproberen kan dat prima, omdat probiotica veilig zijn en vrijwel geen bijwerkingen hebben. Ik heb sterk het gevoel dat probiotica de toekomst hebben. Wel zouden de claims op de verpakkingen verplicht wetenschappelijk onderbouwd moeten worden om consumenten en behandelers houvast te bieden.”