

Probiotica pancreatitis

De Consumentenbond rukt het onderzoek naar de toepassing van probiotica bij mensen met een acute alveesklierontsteking geheel uit zijn verband en bedrijft paniekvoetbal. Dat schrijft de immunoloog Eric Claassen, hoogleraar aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam, op de website van het tijdschrift gezondNU, een maandblad over voeding, gezondheid en psyche. Claassen noemt de oproep van de Consumentenbond aan minister Ab Klink van Volksgezondheid om de veiligheid van probiotica te onderzoeken "volstrekt onzinnig".

Alveesklier

Het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC) maakte woensdag bekend dat bij een onderzoek naar de toepassing van probiotica bij mensen met een acute alveesklierontsteking aanzienlijk meer patiënten waren gestorven die de probiotica hadden gekregen dan patiënten in de controlegroep. Het UMC coördineerde het onderzoek, dat in vijftien ziekenhuizen plaatshad.

Een dramatisch resultaat

23 januari werd het dramatische resultaat van een onderzoek naar de beschermende werking van probiotica tegen infecties bij patiënten met acute pancreatitis wereldkundig gemaakt. Er overleden in dit onderzoek met 296 patiënten negen patiënten in de placebo groep, terwijl de statistische verwachting zo'n 15 patiënten (10%) was. Mogelijk is dit gunstige resultaat te danken aan de vezels (prebiotica) die ze wel kregen. In de groep die probiotica en prebiotica kreeg overleden 24 patiënten, terwijl de statistische verwachting, wanneer de probiotica geen gunstig effect zouden hebben, ook 15 overledenen zou zijn. Natuurlijk hebben de onderzoekers in de probiotica groep een lager aantal verwacht, anders waren ze er niet aan begonnen. Het geheel suggereert een gunstig effect van de placebo (met prebioticum) en een dramatisch slecht effect van het probioticum, of van de combinatie van het probioticum met het prebioticum. Nu zou de totale sterfte aan acute pancreatitis in Nederland 4,5% zijn. In het onderzoek werden alleen die patiënten meegenomen waarvan voorspeld kon worden dat ze een ernstige vorm van acute pancreatitis zouden ontwikkelen. Vandaar waarschijnlijk de hogere verwachte sterfte van 10%.

Wat is hier aan de hand? We hopen allemaal dat snel te horen. Dat zal gelden voor de nabestaanden, maar ook voor iedereen die vertrouwen heeft in probiotica in andere situaties waar ze veelvuldig met succes gebruikt worden.

Wat kregen de patiënten in het onderzoek (naast de vastgestelde protocollaire behandelingsmaatregelen)?

Nutrison Multifibre, (NV Nutricia, Zoetermeer, Netherlands) een sonde voeding met er aan toegevoegd het volgende mengsel van vezels: cellulose, soja polysaccharide, acacia vezel, inuline, fructo-oligosaccharides (FOS), en resistent zetmeel.

Gemiddeld gehalte per 100 g poeder.

	Energie	Eiwitten	Koolhydraten	Vetten	Vezels
Nutrison Multi Fibre	100 kcal	4 g	12,3 g	3,9 g	1,5 g

1500-2000 ml per dag voorziet in de gemiddelde dagelijkse behoefte aan vitamines, mineralen en spoorelementen

Ecologic 641 (Winclove),

een multispeciespreparaat bestaande uit 6 geselecteerde probiotische microorganismen:

Bifidobacterium bifidum

Bifidobacterium infantis

Lactobacillus acidophilus

Lactobacillus casei

Lactobacillus salivarius

Lactococcus lactis

De placebogroep kreeg wel de Nutrison sondevoeding, maar in plaats van de Ecologic 641 een placebo met een mij onbekende samenstelling.

In de probiotica groep werd in 2 doseringen 10.10 bacteriën per dag via een neussonde in het jejunum gebracht.

In een Hongaars onderzoek dat gunstiger afliep, werden ook zowel prebiotica als probiotica gegeven. De controle groep kreeg alleen prebiotica, de onderzoeksgroep kreeg zowel prebiotica als probiotica.

Probioticum: vier verschillende lactobacilli met 10.10 CFU (oa *Lactobacillus plantarum* 299)
Prebioticum met inuline, beta-glucaan, resistent zetmeel en pectine.

In recente vergelijkbare Duitse onderzoeken bij pancreatoduodenectomie en levertransplantaties gaf men ook 4 typen lactobacillen en 4 typen vezels. In beide onderzoeken werden de preparaten goed verdragen en traden er minder infecties op dan in de placebo groep.

Een van de thema's van het Utrechtse onderzoek was om meer bacterie soorten te gebruiken om een synergistisch effect van de specifieke eigenschappen van de verschillende stammen te bereiken. De keuze van de 6 verschillende stammen (uit 75) werd gebaseerd op in vitro onderzoek. Hierbij werd gekeken naar:

- (1) Stimulatie van de productie van anti-inflammatoire cytokines, met name interleukin-10, op het niveau van de darmmucosa.
- (2) Stimulatie van de gastrointestinale motiliteit
- (3) competitieve inhibitie van opportunistische pathogenen

De achterliggende gedachte is dat Upper gastrointestinal dysmotility kan leiden tot bacteriele overgroei in de dunne darm. In immuungecompromitteerde patiënten kan deze overgroei leiden tot bacteriele translocatie. Bacterieele translocatie is verantwoordelijk voor zowel infectieuze complicaties als voor de overproductie van pro-inflammatoire cytokines. Deze cytokines zijn vervolgens de sleutels in het ontstaan van multi-organ failure en sepsis.

Zou een andere keuze van probiotica stammen en prebiotica vezels dan in de Hongaarse en Duitse studies de ontstane ramp kunnen verklaren?

Produceerden de probiotische bacteriën te veel gas, te veel zuur, of te veel van een andere stof die onverwacht schadelijk blijkt? Of trad er misschien zoveel sterfte van de aanwezige 'pathogene' flora op waardoor er te veel schadelijke stoffen vrijkwamen? Een groot deel van de overleden patiënten in de probiotica groep zou problemen hebben gekregen door necrose van de dunne darm. Nu gebeurt dat vaker bij patiënten met pancreatitis. Om dit te voorkomen worden vezels (prebioticum) toegevoegd aan de sonde voeding om de motiliteit van de darm te verbeteren.

Volgens Dr Bongaerts (www.gutflora.org): Ingeval van onvoldoende neutraliserend vermogen van het pancreassap, wordt uitgroei van lactobacillen begunstigd; probiotische lactobacillen therapie zou dan de zuurbelasting van het lichaam onnodig kunnen vergroten.

Probiotica zijn zelfregulerend; ze doen hun werk als er voldoende suiker in de darm aanwezig is. Is de opnamecapaciteit van de dunne darm goed, dan is voor probiotica niet veel suiker beschikbaar en kunnen ze hun werk niet doen. Daarom kan ook worden gesteld: baat het niet, dan schaadt het niet! Dit geldt dus voor relatief gezonde personen.

Misschien zit daar het probleem, te veel prebioticum, voeding, voor deze grote hoeveelheid melkzuur producerende bacteriën bij deze al ernstig zieke patiënten, direct ingebracht in een darm die neigt tot stil liggen.

Het is gissen. We wachten af welke verklaring gevonden wordt.

Het moge duidelijk zijn dat de groep patiënten waarin de sterfgevallen plaatsvonden een bijzonder kwetsbare groep vormde, waarbij de prebiotica en probiotica direct in de dunne darm werden ingebracht. Wanneer relatief gezonde mensen deze middelen innemen via de mond is er geen risico bekend. Dit heeft het jarenlange probleemloze gebruik van diverse preparaten overtuigend laten zien.

Hieronder volgen de bronnen waaruit de informatie voor deze reactie afkomstig is.

Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Mogl M, Langrehr JM, Nüssler NC, Bengmark S, Neuhaus P. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. Ann Surg. 2007 Jul;246(1):36-41.

OBJECTIVE: Patients undergoing pancreas resection carry several risk factors for nosocomial bacterial infections. Pre- and probiotics (synbiotics) are potentially useful for prevention of these infections. **SUMMARY BACKGROUND DATA:** First trials in patients following major abdominal surgery including liver transplantation using one Lactobacillus (LAB) and one fiber showed significant reduction of infection rates and reduced length of antibiotic therapy compared with a control group. The present study was designed to analyze whether a combination of different LAB and fibers would further improve outcome.

METHODS: A prospective randomized monocentric double-blind trial was undertaken in 80 patients following pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (PPPD). All patients received enteral nutrition immediately postoperatively. One group (A) received a composition of 4 LAB and 4 fibers, and another group (B) received placebo (fibers only) starting the day before surgery and continuing for 8 days. Thirty-day infection rate, length of hospital stay, duration of antibiotic therapy, noninfectious complications, and side effects were recorded. **RESULTS:** The incidence of postoperative bacterial infections was significantly lower with LAB and fibers (12.5%) than with fibers only (40%). In addition, the duration of antibiotic therapy was significantly shorter in the latter group. Fibers and LAB were well tolerated. **CONCLUSION:** Early enteral nutrition supplemented with a mixture of LAB and fibers reduces bacterial infection rates and antibiotic therapy following PPPD.

Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, Bengmark S, Neuhaus P Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. Am J Transplant. 2005 Jan;5(1):125-30.

Bacterial infections frequently occur early after liver transplantation. We recently reported significant progress with a synbiotic composition, consisting of one lactic acid bacteria (LAB) and one fiber, which reduced the infection rate from 48% (with selective bowel decontamination) to 13%. Now, our aim is to study if a combination of different LAB and fibers would further improve outcome. A prospective randomized double-blind trial was undertaken in 66 liver transplant recipients. All patients received enteral nutrition immediately post-operatively. Comparison was made between one group (A) receiving a composition of four LAB and four fibers and another group (B) receiving the fibers only. The treatment started the day before surgery and continued for 14 days. Thirty-day infection rate, length of hospital stay, duration of antibiotic therapy, non-infectious complications and side effects of enteral nutrition were recorded. The incidence of post-operative bacterial infections was significantly reduced; being 48% with only fibers and 3% with LAB and fibers. In addition, the duration of antibiotic therapy was significantly shorter in the latter group. In both groups, mainly mild or moderate infections occurred. Fibers and LAB were well tolerated. Early enteral nutrition supplemented with a mixture of LAB and fibers reduces bacterial infection rates following liver transplantation. Treatment with only fibers led to a low incidence of severe infections.

Oláh A, Belágyi T, Póto L, Romics L Jr, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatology*. 2007 Mar;54(74):590-4.

BACKGROUND/AIMS: Experimental and clinical studies demonstrated that probiotics containing lactobacilli significantly improve the outcome of acute pancreatitis. In a prospective, randomized, double-blinded study the role of "Synbiotic 2000", a new synbiotic composition with high colony forming unit (CFU) was evaluated in the treatment of severe acute pancreatitis. **METHODOLOGY:** Patients with severe acute pancreatitis were randomized into two groups. Nasojejunal feeding was commenced within 24 hours after admission in both groups and continued for at least seven days. The first group of patients received four different lactobacilli preparations with 10¹⁰ CFU, respectively, and prebiotics containing four bioactive fibers (inulin, beta-glucan, resistant starch and pectin) in addition. Patients in the second (control) group received only prebiotics. **RESULTS:** 62 patients with severe acute pancreatitis completed the study. Altogether 8 patients died. Lower incidence of multiorgan failure (MOF), septic complications and mortality were detected in the first group compared to the control, but the differences were not significant statistically. The total incidence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and MOF were significantly different between the two groups (8 vs. 14; $p < 0.05$). Furthermore, the number patients recovering with complications were significantly less in the first group receiving modern synbiotic therapy compared to the control ($p < 0.05$). Finally, lower rate of late (over 48 hours) organ failure was detected in the first versus the control group (3.0% vs. 17.2%). **CONCLUSIONS:** The results suggest that early nasojejunal feeding with synbiotics may prevent organ dysfunctions in the late phase of severe acute pancreatitis. In addition, the data also indicate that the infection of pancreatic necrosis may be associated with early phase organ failure.

Hieronder volgt een abstract van een in vitro onderzoek waarin men vond dat het probiotica preparaat de groei van bacteriën die een rol spelen bij infectie in pancreas necrose.

Ridwan BU, Koning CJ, Besselink MG, Timmerman HM, Brouwer EC, Verhoef J, Gooszen HG, Akkermans LM.

Antimicrobial activity of a multispecies probiotic (Ecologic 641) against pathogens isolated from infected pancreatic necrosis. *Lett Appl Microbiol*. 2008 Jan;46(1):61-7. Epub 2007 Oct 15.

Aims: Although probiotic prophylaxis has been suggested to prevent small bowel bacterial overgrowth, bacterial translocation and infection of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis, limited data are available on their antimicrobial activity. **Methods and Results:** Using the well-diffusion method, we studied the antimicrobial properties of a multispecies probiotic product (Ecologic 641) against a collection of pathogens cultured from infected pancreatic necrosis. All individual probiotic strains included in the multispecies preparation were able to inhibit the growth of the pathogens to some extent. However, the combination of the individual strains (i.e. the multispecies preparation) was able to inhibit all pathogenic isolates. Probiotic-free supernatants adjusted to pH 7 were not able to inhibit pathogen growth. **Conclusion:** Ecologic 641 is capable of inhibiting growth of a wide variety of pathogens isolated from infected pancreatic necrosis. The antimicrobial properties are to a large extent explained by the production of organic acids. **Significance and Impact of the Study:** Ecologic 641 is currently being used in a Dutch nationwide double-blind, placebo-controlled, randomized multicentre trial in patients with predicted severe acute pancreatitis

Dr Ger Bongaerts gaf tijdens het jaarlijkse symposium in oktober 2007 uitgebreide informatie over zijn inzichten in het gebruik van probiotica en prebiotica. De volledige presentatie is te vinden op de website van de MBOG (www.mbog.nl). Hier volgt de tekst van een aantal relevante slides.

MO (micro-organismen)-CONCENTRATIES IN DE DARM

- Maag: < 10³ kve / g
- Dunne darm: 10³ - 10⁷ kve / g
- Colon: 10⁷ - 10¹¹ à 10¹² kve / g

BACTERIËLE ACTIVITEIT

* Metabole activiteit

- mo's pikken "graantje" mee van voeding
- fermentatie met doel: energie-generatie
- (fermentatie)producten: laag-moleculair
- Melkzuur (lactaat)
- Ethanol ("alcohol")
- boterzuur (butyraat)
- daarbij soms 'ongewenste' producten (bv. tyramine)
- 'wegwerken' onnodige stoffen (bv. glycosylering)

* Gevolg metabolisme: productie van:

– **Korte-keten vetzuren**

- azijnzuur en boterzuur

– **Vitamines**

- o.a. vitamine B-complex

– **Gas** :

- H₂, CO₂ en CH₄
- vrij als 'wind' (flatus)

– **Stank**

- boterzuur, amines, H₂S, indol

* Aanmaak toxische en allergene producten:

- toxische metabolieten (bv. methanol)
- allergene metabolieten (bv. tyramine)
- toxines zoals:
 - (pyrogeen) LPS (lipo-polysaccharide)
 - cholera-toxine
- immunologisch 'ongewenste' producten

• Cel-opbouw

- energieproductie voor cel-opbouw
- aanmaak laag-moleculaire bouwstoffen
- aanmaak hoog-moleculair producten
- Vermenigvuldiging en daardoor groei

PROBIOTISCHE LACTO'S :

• **Homolactische lactobacillen:**

alleen 2 mol melkzuur

• **Heterolactische lactobacillen:**

1 mol melkzuur, 1 mol ethanol, 1 mol CO₂

• **Facultatief heterolactische lactobacillen:**

zie homolactisch, maar met een klein percentage CO₂

PRIMAIRE EFFECTEN:

EERSTE PRIMAIRE EFFECT:

- Wegvangen fermenteerbare substraten
- Effect: **tekort voedsel voor andere MO's**

- Organismen: lacto's, bifido's en gisten

TWEDE PRIMAIRE EFFECT:

Intestinale gas-druk verhoging

- Effect: **stimulatie peristaltiek** met uitdrijving
- Organismen: heterolactische lacto's en gist

Intestinale pH-verlaging door melkzuur-productie

- Effect: **groei-remming** niet-acidotoleranten
- Organismen: lacto's en bifido's

SECUNDAIRE EFFECTEN:

Eventueel afdoden andere microorganismen m.b.v. hoog-moleculaire antimicrobiële stoffen, zoals:

- nisine (brede range)
- lactobacillines (smalle range)
- Stimulatie gluconeogenese vanuit melkzuur in lever
- Verwijderen van virussen via absorbtie
- Verwijderen van toxines via absorbtie
- Vernietigen van toxines

TERTIAIRE EFFECTEN:

- Stimulatie gluconeogenese vanuit melkzuur in lever
- Verwijderen van virussen via absorbtie
- Verwijderen van toxines via absorbtie
- Vernietigen van toxines

TOTAAL INTESTINAAL EFFECT PROBIOTICA

- Verdringing andere flora
- Minder microbiële diversiteit
- Slechts "microbiële ruis"
- Minder stimulatie Peyerse plaques
- Minder brede aanmaak antilichamen
- Wel grotere specifieke aanmaak
- Minder aantasting darm-barrières
- Geen aantasting mucines en membranen
- Minder "vervuilende" micro-organismen
- minder toxines
- minder mutagene activiteit
- Verdere aanvullingen:
- antimicrobiële stoffen
- inactivering **C.difficile** toxine
- Divers:
- versnelde passage
- verminderde vet-opname

PROBIOTISCHE MANIPULATIE

- Gebruik: bij voorkeur **tijdens grotere maaltijden**
- Bij flatulentie: homolactische lacto's
- Bij stasis: heterolactische lacto's of gisten
- Bij D-lactaat effecten: L-lactaat producenten en gisten
- Bij alcohol-gevoeligheid: geen gisten en heterolactische lacto's

(MOGELIJKE) BEPERKINGEN

- Niet bij onvoldoende neutralisatie door pancreas-sap
- Niet bij malabsorptie-syndromen vb coeliakie

- Niet bij kanker en aantal andere ziekten met te hoge inwendige zuurbelasting
- Antibioticum-gebruik: afdoding probioticum
- Orale/ enterale voeding nodig
- Tekort aan vet-oplosbare vitamines mogelijk

MANIPULATIE DARMFLOORA m.b.v. "PREBIOTICA"

- Onverteerbaar, niet-microbieel supplement, dat de gezondheid kan verbeteren
- Mits in voldoende aantallen ingenomen
- Na ingestie doorstroming naar colon: er is geen resorptie van prebiotica in dunne darm
- In colon metabolisatie door anaërobe darmflora
- In concreto: *een in de dikke darm vergistbare stof met potentieel gunstige effecten op stofwisseling*

PREBIOTICUM:

- Onverteerbaar, niet-microbieel supplement, dat de gezondheid kan verbeteren
- Mits in voldoende aantallen ingenomen
 - Na ingestie doorstroming naar colon: er is geen resorptie van prebiotica in dunne darm
 - In colon metabolisatie door anaërobe darmflora
 - In concreto: *een in de dikke darm vergistbare stof met potentieel gunstige effecten op stofwisseling*

- In colon anaërobe metabolisatie door gewone colonflora met positief effect op gebruiker

- Metabole gebeurtenissen zijn:
 - Depolymerisatie onverteerbare polysaccharides
 - Daarna specifieke vergisting ontstane suikers

- Metabool effect:

- Vorming melkzuur en korte keten vetzuren
- Gassen
- Nevenproducten: vitamines

- Welzijnseffect:

- ad a.: energie-rijke substraten voor lichaam
 ad b.: drukverhoging stimuleert peristaltiek
 ad c.: verbetering fysiologische conditie

- Voorbeelden:

- laagmoleculair: lactulose en lactitol
- medio-moleculair: fructose-oligosaccharides
- hoog-moleculair: inuline, resistent starch

- Praktische voorbeelden:

- Uien, bruine bonen (bevordert stoelgang)
- Supermarkt: diverse stoelgangmiddelen

reikwijdte PROBIOTICA en PREBIOTICA ter voorkoming ANTIBIOTICA therapie:

PROBIOTICA :

- UITHONGEREN pathogenen in dunne darm
- VERDRIJVEN pathogenen aanwezige in dunne darm via gas-geïnduceerde peristaltiek

PREBIOTICA:

- VERDRIJVEN pathogenen en ongewenste stoffen aanwezige in colon via gas-geïnduceerde peristaltiek

De pancreas

De alvleesklier is een langgerekt trosvormige klier, die een belangrijke rol speelt bij de spijsvertering. De alvleesklier ligt achter in de bovenbuik, achter de maag en vlak voor de wervelkolom en is ongeveer 15 cm lang en 1 tot 3 cm dik. De medische naam voor alvleesklier is pancreas. De alvleesklier speelt, door het aanmaken van hormonen zoals onder andere insuline, een belangrijke rol bij het regelen van de bloedsuikerspiegel. Een andere belangrijke functie van de alvleesklier is de productie van alvleeskliersap. Dit pancreassap bevat enzymen die nodig zijn voor de vertering van het voedsel.

Wat is acute pancreatitis?

Bij gezonde mensen worden de enzymen in het pancreassap in een niet actieve (=onwerkzame) vorm, via de afvoerbuis van de alvleesklier, naar de twaalfvingerige darm vervoerd. In de darm worden de enzymen vervolgens geactiveerd. Pas vanaf dat moment kunnen de enzymen het voedsel gaan verteren. Bij de ziekte Acute Pancreatitis worden de enzymen, door een aantal verschillende oorzaken, al binnenin de pancreas actief. Het pancreasweefsel wordt dan door zijn eigen enzymen verteerd. Steeds meer cellen van de pancreas worden vernietigd, waardoor nog meer enzymen worden afgescheiden en de weefselbeschadiging steeds verder toeneemt. Acute pancreatitis heeft een aantal mogelijke oorzaken.

In ongeveer 90% van de gevallen is er sprake van:

- pancreatitis als gevolg van verstopping van de afvoergang van de alvleesklier door galstenen (40%)
- pancreatitis als gevolg van alcoholmisbruik (30%)
- idiopathische pancreatitis, dit betekent dat de oorzaak onbekend is (20%).

In de resterende 10% van de gevallen wordt de pancreatitis veroorzaakt door:

- verwonding van de alvleesklier door een ongeval, of na een chirurgische ingreep
- een doorbloedingsstoornis
- een stofwisselingsziekte, zoals onder andere hypercalciëmie of hyperlipoproteïnaemie
- een virusinfectie, zoals onder andere het bofvirus
- het gebruik van bepaalde medicijnen
- een tumor in of nabij de alvleesklier
- als complicatie na een ERCP-onderzoek

(maag lever darm stichting)

Acute Pancreatitis is een ziekte die veel complicaties kan geven. Afhankelijk van de ernst van de ziekte onderscheiden we:

- **Oedemateuze pancreatitis**

Dit is een milde vorm van pancreatitis, waarbij de alvleesklier is opgezwollen door het zich ophopen van vocht. Bij het merendeel (80%) van de patiënten met acute pancreatitis is er sprake van deze milde vorm, waarbij de vooruitzichten voor de patiënt zeer gunstig zijn.

- **Necrotiserende pancreatitis**

Dit is een ernstige vorm van pancreatitis die gepaard kan gaan met versterf van weefsel (necrose). Ook kunnen de bloedvaten in de pancreas worden aangevreten, waardoor bloedingen kunnen ontstaan. In circa 25% van de gevallen is er sprake van deze ernstige vorm van acute pancreatitis, waarbij de vooruitzichten voor de patiënt veel minder gunstig zijn.

Bij deze ernstige vorm van acute pancreatitis kan onderscheid gemaakt worden in:

- **Necrotiserende pancreatitis met acute vochtophopingen**

Al in de beginfase van de ziekte is er sprake van, niet duidelijk begrensde vochtophoping in, of in de omgeving van de alvleesklier. In ongeveer de helft van de gevallen verdwijnt het vocht spontaan.

- **Necrotiserende pancreatitis met postacute pseudocysten**

Bij sommige patiënten ontstaat er in de pancreas, als gevolg van de ontsteking, een pseudocyste. Dit is een holte met een duidelijke wand die gevuld is met wondvocht. Door de druk die de pseudocyste uitoefent op de omliggende organen wordt de pijn heviger.

De pseudocysten blijven vaak lang na een aanval van acute pancreatitis aanwezig. In 50% van de gevallen verdwijnt de "pseudo-cyste" na verloop van tijd vanzelf.

Deze pseudocysten moeten duidelijk onderscheiden worden van de pseudocysten die bij chronische pancreatitis voor kunnen komen.

- Necrotiserende pancreatitis met pancreasabcesvorming

In de omgeving van de alvleesklier is er als complicatie van de pancreatitis, na meer dan 4 weken sprake van pusophoping die duidelijk begrensd is.

(citaat; maag lever darm stichting)

wat zijn de klachten?

Een aanval van acute pancreatitis kenmerkt zich vooral door plotseling (acuut) optredende hevige buikpijn in de bovenbuik. De pijn kan uitstralen naar de rug, linkerzij of linkerschouder. Karakteristiek hierbij is dat de patiënten de neiging hebben om voorovergebogen te gaan zitten, met de knieën opgetrokken voor de borst. Door deze houding staat er minder druk op de buik, waardoor de pijn iets afneemt. De patiënten zijn misselijk en moeten braken. Deze klachten verergeren na een maaltijd. Koorts en een oppervlakkige en snelle ademhaling is eveneens een algemeen voorkomende klacht bij acute pancreatitis. In ernstige gevallen kan er een zogenaamde "ileus" ontstaan. Door het uitvallen van de bewegingen van de darm, is de darmassage ernstig verstoord. Dit veroorzaakt een opgezette buik, hoge koorts en soms zelfs een shock.

Bij acute pancreatitis als gevolg van galstenen kan er 'geelzucht' optreden.

Bij bloedingen van de pancreas is er soms een karakteristieke verkleuring te zien van de huid rond de navel (teken van Cullen) en in de zij (teken van Grey-Turner).

Bij zeer ernstig verlopende vormen van acute pancreatitis kunnen patiënten ernstig verward zijn en in shock raken.

Hoe wordt de diagnose gesteld?

Bij het beoordelen van de karakteristieke klachten van de patiënt beschikt de arts over een aantal mogelijkheden om acute pancreatitis aan te tonen.

Laboratoriumonderzoek

Gedurende de eerste paar dagen is het gehalte aan onder andere amylase en lipase in het bloed sterk verhoogd.

Röntgenfoto

Op een gewone röntgenfoto van de buik kan bij een ernstige vorm van acute pancreatitis een obstructie in de darm (ileus) worden aangetoond.

CT-scan

Door middel van een CT-scan kan, na ongeveer 7 dagen na het begin van de ziekte, onderscheid gemaakt worden tussen de oedemateuze- en de necrotiserende vorm van pancreatitis. Bij de necrotiserende vorm van pancreatitis is een CT-scan noodzakelijk om goed te kunnen beoordelen of er operatief ingegrepen moet worden.

Endoscopische Retrograde Cholangio- en Pancreaticografie (ERCP)

Met behulp van dit endoscopische onderzoek kunnen galsteentjes in de gal- of alvleesklierafvoergang worden aangetoond en verwijderd.

Welke behandeling is mogelijk?

De behandeling van pancreatitis is, naast het bestrijden van de klachten (pijnstilling) en het voorkomen van complicaties, vooral gericht op het wegnemen van de oorzaak.

Bijvoorbeeld: galstenen verwijderen, stoppen met alcohol, behandelen van de stofwisselingsziekte en vervangen van schadelijke medicijnen.

Is er geen oorzaak bekend, dan zal de arts, afhankelijk van de ernst van de klachten, in eerste instantie even afwachten hoe de pancreatitis zich ontwikkelt. Gedurende de eerste paar dagen mag de patiënt meestal geen gewone voeding gebruiken en wordt via een infuus veel vocht toegediend. Het maagsap wordt vanuit de maag naar buiten afgevoerd via een slang die door de neus naar buiten wordt gebracht. Als een patiënt niet binnen 2 tot 3 dagen snel opknapt wordt sondevoeding via een darmsonde gestart. Indien een patiënt dit verdraagt wordt hierna weer begonnen met lichte voeding. Dit wordt dan snel uitgebreid naar volwaardige voeding. Daarna is voor een spoedig herstel vetarme en volwaardige voeding belangrijk.

De meeste patiënten genezen binnen 1 à 2 weken.

Als er ernstige complicaties optreden is intensieve behandeling noodzakelijk. Patiënten moeten dan worden verpleegd op de intensive care afdeling. Hier kunnen allerlei belangrijke lichaamsfuncties zoals onder andere bloeddruk, bloedgasen en pols voortdurend in de gaten gehouden worden.

Soms is een operatieve ingreep noodzakelijk om geïnfecteerd afgestorven pancreasweefsel te verwijderen. Deze operaties zijn zeldzaam (in kleine ziekenhuizen 1 tot 2 keer per jaar) en kunnen daarom het beste plaatsvinden in gespecialiseerde ziekenhuizen (zie www.pancreatitis.nl). In deze ziekenhuizen kan, in onderzoeksverband, vaak een kijkoperatie worden uitgevoerd. Deze techniek heet VARD (videoscopisch geassisteerde retroperitoneaal debriment). Via een kleine snede in de linkerzij wordt met behulp van een kleine camera het geïnfecteerde weefsel verwijderd.

Op dit moment is de standaardoperatie een grote buikoperatie.

Pseudocysten groter dan 5 cm, die langer dan ca. 6 weken blijven zitten, moeten worden aangeprikt en leeggezogen. Soms is een operatieve ingreep nodig om de pseudocyste geheel te verwijderen.

In ongeveer 10% van de gevallen geneest de pancreatitis niet. Er ontstaat dan een chronische pancreatitis. Zie voor meer informatie onze paper 'Chronische pancreatitis'.

(Overgenomen van de site van de maag, lever, darm stichting;

<http://www.mlds.nl/pages/aandoeningen.php?rID=155&aID=57&char=P>)

Internet biedt openheid en makkelijke publieke toegankelijkheid, ook van de richtlijnen voor medisch handelen. Hieronder volgt de richtlijn van het universitair medisch centrum Utrecht dat gevolgd wordt in geval van acute pancreatitis. *Dit protocol is gebaseerd op de Nederlandse Acute Pancreatitis Richtlijn 2005 (zie www.pancreatitis.nl), en geldig van 1 januari 2006 tm 1 januari 2008.*

Introductie

Galstenen, galsludge en alcoholmisbruik zijn in 80% de oorzaken van acute pancreatitis. Ook is acute pancreatitis een bekende complicatie (2%) van ERCP (**Endoscopische Retrograde Cholangio- en Pancreaticografie**).

Endoscopische retrograde cholangiopancreaticografie of ERCP is een vorm van endoscopie, een medisch onderzoek om de galwegen af te beelden. Bij een ERCP wordt een endoscoop door de mond van de patiënt naar binnengebracht. Dit is een lange slang met aan het eind een camera en verschillende instrumenten. Deze passeert de maag en komt dan in de twaalfvingerige darm. Daar bevindt zich de uitmonding van de galgang, die de papil van Vater wordt genoemd. Instrumenten kunnen worden opgevoerd in de papil van Vater.

Als er dan contrastvloeistof in de galgang wordt gespoten, kunnen er röntgenfoto's worden gemaakt die de galgang afbeelden. Afwijkingen die kunnen worden vastgesteld met een ERCP zijn galstenen in de galgang, een pancreaskopcarcinoom (kanker van de kop van de alvleesklier) of andere aandoeningen van de galgang. Ook kunnen met een ERCP interventies worden uitgevoerd, zoals het verwijderen van galstenen uit de galgang of het plaatsen van een plastic of metalen buisje in de galgang als die vernauwd is om ervoor te zorgen dat de gal kan blijven afvloeien naar de darm. (Wikipedia)

Belangrijk is het onderscheid tussen milde en ernstige acute pancreatitis. Milde pancreatitis komt vaker voor (ca. 80%) en heeft een goede prognose met een mortaliteit <1%. Binnen 48 uur na opname voorspelt een Imrie score van 3 (zie onder) of een CRP >150 een ernstige acute pancreatitis. In dat geval is er 50% kans dat de patiënt daadwerkelijk een ernstige pancreatitis zal ontwikkelen. In geval van een voorspeld ernstige acute pancreatitis zijn meer frequente controles en laboratoriumonderzoek aangewezen. Ernstige pancreatitis, gedefinieerd door de aanwezigheid van orgaanfalen en/of pancreasnecrose, komt minder voor (10-20%) en heeft een slechte prognose met een mortaliteit tot 40% in geval van geïnfecteerde pancreasnecrose. Absces (def: holte gevuld met pus zonder necrose), acute vochtcollecties (def: holte met vocht zonder wand) en pseudocystevorming (def: pas na 4 weken, alleen vocht, wand, geen necrose) zijn complicaties van acute pancreatitis.

Meldt elke patiënt met acute pancreatitis aan voor landelijke pancreatitis-registratie en studie naar effectiviteit van probiotica profylaxe (PROPATRIA).

Diagnose

De diagnose acute pancreatitis wordt gesteld bij een patiënt met bovenbuikspijn en een amylase en/of lipase gehalte in het serum >3x de bovengrens

- Differentiaal diagnose: maag-perforatie, acute cholecystitis.
- Klinisch onderzoek
- Ziek
- Buikpijn, doorgaans géén peritonitis, immers het pancreas ligt in het retroperitoneum
- Paralytische ileus
- Opgezette buik
- Pleuravocht
- Stel oorzaak vast (80% biliair/alcohol): biliair (galstenen/ sludge en/of leverfunctiestoornissen met name hoog ALAT tov ASAT is goede voorspeller), alcohol, toxisch-medicamenteus, trauma, post-ERCP, metabole oorzaken (hypertriglyceridemie, hypercalciemie), vasculitis, post-operatief, idiopatisch.
- Laboratorium onderzoek: voorspeld ernstig (Imrie score van 3 of hoger of CRP > 150 in de eerste 24 uur) of voorspeld mild?
- Amylase, lipase, CRP
- Hb, Ht, leuco's met diff., trombo's, PT, APTT, Na+, K+, Tot. Ca, Ca++, kreat, ureum, bili, γ GT, AF, ASAT, ALAT, amylase, lipase, glucose, albumine, LDH, CRP, triglyceriden, art. bloedgas
- Verricht altijd echo-bovenbuik: galstenen/sludge, verwijde galwegen? Indien eerste echo bovenbuik niet te interpreteren is, spreek controle echo af over 1-2 weken. Ook sludge is een indicatie om electief cholecystectomie te verrichten.
- ERCP/ papillotomie bij galsteenpancreatitis zie schema hieronder.

Imrie score, elk item is 1 punt.

1. Leeftijd > 55 jaar
2. Calcium < 2 mmol/l
3. Ureum > 16 mmol/l
4. LDH > 600 U/l
5. Glucose > 10 mmol/l (niet bij diabetes mellitus)
6. Leuco's > 15x10⁹ /l
7. Albumine < 32 g/l

8. Pa O₂ < 8,0 kPa

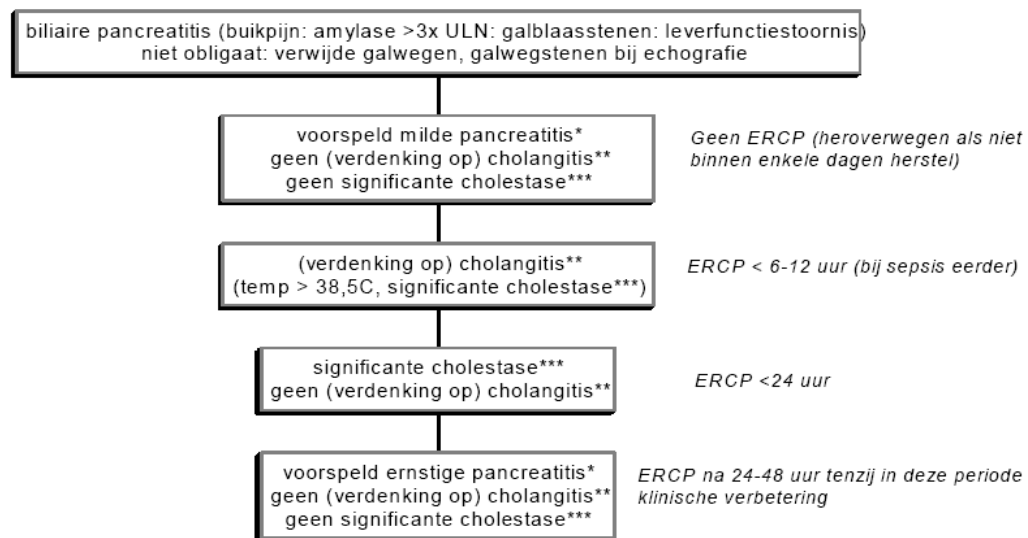
De score wordt bepaald uit de slechtste waarden binnen 48 uur na opname.

Drie of meer criteria positief betekent een voorspelde ernstige pancreatitis. Mortaliteit bij voorspeld milde pancreatitis verwaarloosbaar. Bij 3-4 punten mortaliteit 15%, bij 5-6 punten 40%, bij 7 of meer richting 100% mortaliteit.

SIRS criteria (SIRS indien 2 of meer van onderstaande positief)

1. Temperatuur <36 of >38
2. Hartfreq. >90x minuut
3. Ademfreq. >20 p.minuut of PaCO₂<32mm Hg
4. Leuco's >12.000, <4000 of >10% bandvormig

ERCP protocol afdeling gastroenterologie (KJ van Erpecum)



*voorspeld ernstige pancreatitis indien 3 of meer Imrie criteria, APACHE >7 of CRP 150

** (verdenking op) cholangitis bij temp >38,5C, vooral bij significante cholestase

***significante cholestase: indien bilirubine > 40uMol/L en/of verwijde galwegen bij echografie

Beleid

Indien haemodynamisch en respiratoir stabiel of stabilisatie na intraveneus vocht en 3-5 liter zuurstof via neusbril, helder en aanspreekbaar opname op verpleegafdeling. Afspraken bij opname:

- Observatie 3dd pols, bloeddruk, temperatuur, urineproductie (!)
- 4 liter infuus, afbouwen op geleide kliniek (cave: overvulling!), doorgaans op 4-5e dag te verminderen.
- Niets per os, (maagslang/hevel op indicatie)
- Bedrust, vrij voor wassen / toilet.
- Na 24 en 48 uur herhalen van uitgebreid lab (zie Diagnose)
- Beloop acute pancreatitis: SIRS, CRP, leuco's, temperatuur, cave: urineproductie en orgaanfalen
- Zuurremming: slechts bij zuurbranden of bekend ulcuslijden indicatie voor H₂-receptor blokkers of protonpompremmers.
- Geen antibioticaprofylaxe, antibiotica alleen op geleide van kweken
- Bloedkweken indien temperatuur >38,5 graden
- Voeding: bij voorspeld ernstige pancreatitis (Imrie >2 of CRP >150) en patiënt die niet binnen 2-3 dagen verbetert start enterale voeding (Nutrison Multifibre) middels een voedingssonde onder doorlichting ingebracht voorbij Treitz. Liefst triple lumen catheter in het jejunum.

- Na enkele dagen orale intake hervatten en op geleide van de pijn vlot uitbreiden
- Dagelijks oefenen met Tri-flow voor longfunctie (cave: pleuravocht veel voorkomend)

Indicatie CT scan

- CT-scan heeft in de eerste 3-4 dagen na aanvang van de symptomen geen waarde omdat necrose nog niet zichtbaar is. Uitzondering: onzekerheid over de diagnose pancreatitis)
- Verricht een CT-scan met intraveneus contrast routinematig bij voorspeld ernstige acute pancreatitis en geen klinische verbetering na 5-7 dagen
- Verricht een herhalings CT-scan alleen bij klinische achteruitgang, waarbij interventie (punctie en drainage of operatie) wordt overwogen

Indicatie antibiotica / fijne naald aspiratie

- Infectie van pancreasnecrose en peripancreatische necrose treedt doorgaans pas na 2-3 weken op.
- Er is geen indicatie voor profylaxe met antibiotica bij pancreasnecrose op CT-scan, ook niet in geval van koorts. Koorts in de eerste 14 dagen aanvang van de symptomen is doorgaans een teken van SIRS (**systemic inflammatory response syndrome**) en niet van infectie.
- Indicatie FNA: pancreasnecrose met SIRS met temperatuur boven 39 graden en klinische achteruitgang (verdenking van infectie van de necrose). Een positieve FNA moet leiden tot een operatieve ingreep. Bij FNA: cito gram(!) en kweek.
- Indien infectie waarschijnlijk wordt geacht en FNA niet mogelijk is: start imipenem 500mg 3dd1 en overleg over chirurgische interventie.

Het vervolg van het protocol is voor het doel van deze reactie minder interessant en handelt over necrostomie.

Rationale voor het probiotica onderzoek

In het NTVG (Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:535-40) publiceerden de onderzoekers onlangs een artikel over de rationale voor de studie die zo slecht is afgelopen. Hieronder volgen delen uit dit artikel.

Acute pancreatitis kan een zeer ernstig beloop hebben. Secundaire bacteriële infectie van pancreatische of peripancreatische necrose, gevolgd door sepsis met een cascade van complicaties, veroorzaakt het merendeel van de sterfte.^{1 2} In 2 recente gerandomiseerde, placebogecontroleerde trials kon men met intraveneuze antibioticaprofylaxe bij al of niet necrotiserende pancreatitis secundaire bacteriële infecties niet voorkomen (Dellinger EP, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with severe acute necrotizing pancreatitis: a double-blind placebo-controlled study). Wel werd een toename gevonden van bacteriële resistentie bij de met antibiotische profylaxe behandelde patiënten.³

In een Nederlands onderzoek kon men met selectieve darmdecontaminatie (SDD) met enterale antibiotica voorkomen dat infectie van (peri)pancreatische necrose ontstond.⁴ Er is wereldwijd echter terughoudendheid tegenover SDD, onder andere vanwege de angst voor bacteriële multiresistentie.

In 2 recente richtlijnen voor acute pancreatitis, respectievelijk van de Nederlandse Internisten Vereniging en de UK Working Party on Acute Pancreatitis, wordt geconcludeerd dat er geen consensus bestaat over het gebruik van zowel antibiotische profylaxe als SDD.⁵

Bacteriële translocatie. Inmiddels wordt het steeds duidelijker dat de infectie van (peri)pancreatische necrose wordt veroorzaakt door bacteriële translocatie. Bacteriële translocatie is het fenomeen dat levende micro-organismen de gastro-intestinale mucosa passeren en zich verspreiden naar buiten de darm gelegen organen waar ze infectieuze complicaties kunnen veroorzaken.⁶

Men zou nieuwe profylactische behandelingsstrategieën dus moeten richten op de belangrijkste mechanismen van bacteriële translocatie: een verstoorde dunne darm motoriek en bacteriële overgroei, het falen van de mucosale darmbarrière en een verstoorde reactie van het immuunsysteem.⁷ Er is internationale consensus over de effectiviteit van enterale voeding bij de preventie van infectieuze complicaties bij acute pancreatitis.^{5 8} Het onthouden van enterale voeding leidt tot atrofie van de darmmucosa, bacteriële overgroei en uiteindelijk bacteriële translocatie.⁸

Probiotica. Op grond van recent onderzoek veronderstelt men dat een combinatie van geselecteerde probiotica en enterale voeding het aantal secundaire infecties verder kan reduceren.⁹ Probiotica zijn mono- of mengculturen van levende, niet-pathogene micro-organismen die een gezondheidsbevorderend effect hebben bij mensen en dieren. De laatste decennia kwamen probiotica in de publiciteit door gebruik in yoghurt dranken. Sinds enkele jaren worden nietcommerciële, geselecteerde probiotica onderzocht volgens de richtlijnen van evidence-based geneeskunde. Aangezien gezondheidsbevorderende effecten van probiotica specifiek zijn voor de gebruikte bacteriestam, zouden probiotische combinatiepreparaten effectiever kunnen zijn dan preparaten bestaande uit 1 probiotische stam.¹⁰ Het uiteindelijke doel is om combinatiepreparaten van geselecteerde probiotica samen te stellen met potentieel gunstige effecten voor patiënten met specifieke ziektebeelden.

In dit artikel verhelderen wij de centrale rol die bacteriële translocatie speelt in het verloop van acute pancreatitis. Daarbij bespreken wij de achtergrond en het op dit moment beschikbare bewijs voor een profylactische behandeling met probiotica.

acute pancreatitis

In 2003 werden in een Nederlands ziekenhuis gemiddeld 33 patiënten met acute pancreatitis opgenomen (uitersten: 5-71). In 1997 bedroeg dit aantal nog 21 (uitersten: 1-60). Dit is een toename van 33%, gecorrigeerd voor het afgenomen aantal ziekenhuizen. De sterfte door acute pancreatitis bedroeg 4,5% in 2003 (bron: Landelijke Medische Registratie, Prismant, Utrecht). Bij ruim 80% van de patiënten wordt acute pancreatitis veroorzaakt door alcoholabusus, galstenen of galgruis; bij 10% worden andere oorzaken gevonden, zoals endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP), medicamenten, hypertriglyceridemie en familiale ziekte en bij de overige 10% kan geen oorzaak worden vastgesteld.^{5 11} Vanuit klinisch oogpunt maakt men onderscheid tussen lichte en ernstige acute pancreatitis. Bij 80% van de patiënten heeft de ziekte een licht beloop en is er slechts pancreasoedeem,¹² hetgeen overigens in Nederland nogal eens ten onrechte 'pancreasprikkeling' wordt genoemd. Bacteriële infectie speelt hier geen rol en de sterfte is relatief laag (1-2%).¹¹ Bij 20% van de patiënten verloopt de acute pancreatitis ernstig en ontstaat (peri)pancreatische necrose of (multi)orgaanfalen.¹²

Bifasisch beloop van ernstige acute pancreatitis.

Volgens de nieuwste inzichten is het verloop van ernstige acute pancreatitis onder te verdelen in 2 fasen;¹³ dit bifasische model bepaalt de behandeling. In de vroege fase, dat wil zeggen tot dag 7-14, ontstaat door het vrijkomen van pancreasenzymen en pro-inflammatoire ontstekingsmediatoren in de circulatie, een systemisch inflammatoire-respons syndroom (SIRS).¹⁴ Sterfte wordt in deze fase voornamelijk veroorzaakt door met SIRS samenhangend 'acuut respiratoir distress syndroom' (ARDS) en (multi)orgaanfalen.^{13 15} Volgens sommige auteurs treedt ongeveer 40% van de sterfte bij acute pancreatitis op in deze fase;¹⁶ andere menen echter dat met maximale ondersteunende therapie op de Intensive Care het mogelijk is de sterftekans in de vroege fase tot een absoluut minimum te reduceren.¹⁷ In de late fase van ernstige acute pancreatitis, dat wil zeggen vanaf dag 7-14, vindt een verschuiving plaats van de initiële pro-inflammatoire respons naar een staat van immunosuppressie.

In deze fase van de ziekte worden patiënten in verhoogde mate gevoelig voor het ontstaan van infectieuze complicaties. Bij 40-70% van de patiënten treedt gedurende deze periode secundaire bacteriële infectie van (peri)pancreatische necrose op.¹⁴ Dit leidt tot sepsis en verergering van (multi)orgaanfalen. Ondanks optimale intensievecarebehandeling en chirurgische interventie bedraagt de sterfte in deze patiëntencategorie 20-70%.¹¹

de mogelijke rol van probiotica

Bacteriële translocatie en de daaropvolgende infectieuze complicaties tijdens acute pancreatitis treden op door 3 pathofysiologische processen (figuur 1).⁷:

- (a) verstoorde dunne darmmotoriek en bacteriële overgroei;
- (b) falen van de mucosale darmbarrière; en
- (c) verstoorde reacties van het immuunsysteem

Recent werd in een samenwerkingsproject van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de industrie een multispeciesprobioticapreparaat ontwikkeld: Ecologic 641 (Winclove Bio Industries, Amsterdam). In dit preparaat werden 6 verschillende probioticastammen gecombineerd nadat was gebleken dat ze alle in staat waren om op tenminste 1 van de 3 pathofysiologische mechanismen van bacteriële translocatie aan te grijpen (tabel). De bacteriestammen in Ecologic 641 zijn allemaal species die van nature kunnen voorkomen in de humane darmflora.

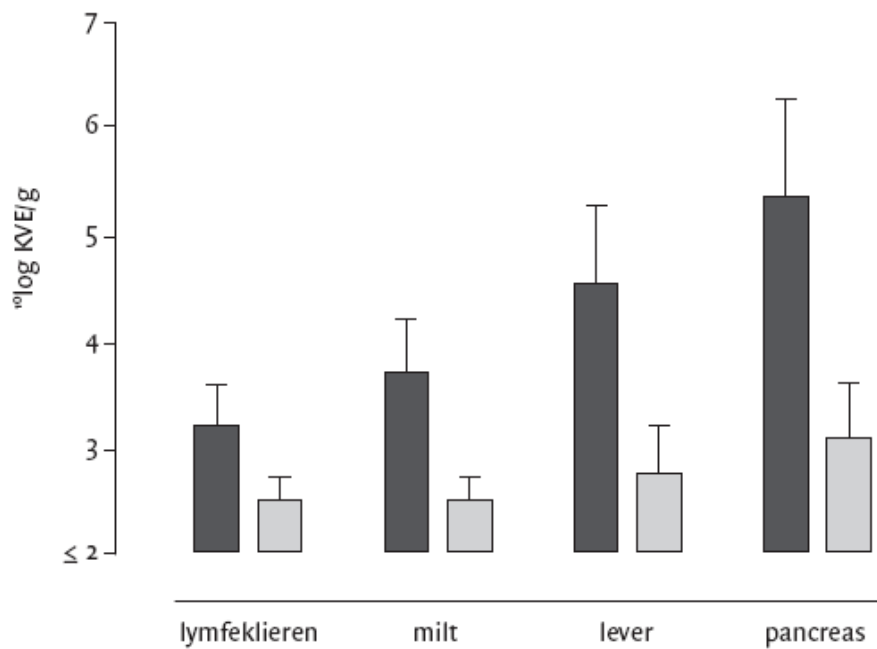
Samenstelling van het probioticapreparaat Ecologic 641, een multispeciespreparaat bestaande uit 6 geselecteerde probiotische microorganismen:

Bifidobacterium bifidum
Bifidobacterium infantis
Lactobacillus acidophilus
Lactobacillus casei
Lactobacillus salivarius
Lactococcus lactis

Dunne darmmotoriek en bacteriële overgroei.

In een rattenmodel is aangetoond dat bij acute pancreatitis een verstoring van de dunne darmmotoriek optreedt. Dit leidt tot bacteriële overgroei in de dunne darm met gramnegatieve en anaerobe flora, gevolgd door bacteriële translocatie en infectie van (peri)pancreatische necrose.¹⁸ Ecologic 641 vertoont in vitro een remmende werking op de groei van 14 soorten pathogene bacteriën geïsoleerd uit geïnfecteerde (peri)pancreatische necrose.¹⁹ De werking in vivo werd onderzocht in een rattenmodel voor ernstige acute pancreatitis:

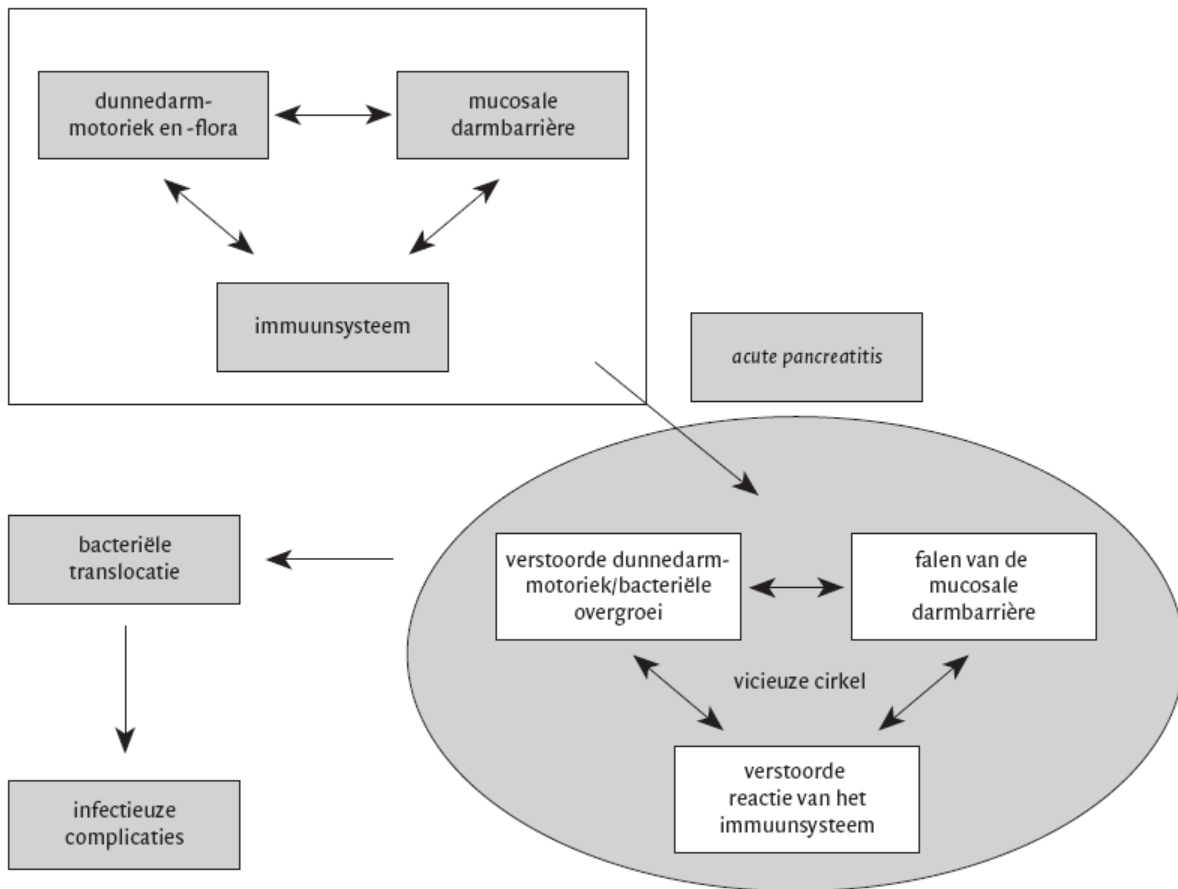
5 dagen vóór en 7 dagen na inductie van pancreatitis werd Ecologic 641 of placebo toegediend. In de met probiotica behandelde groep trad significant minder bacteriële overgroei met *Escherichia coli* in de dunne darm op dan in de placebogroep. Bovendien was er in de probioticagroep significant minder bacteriële translocatie naar mesenteriale lymfeklieren, lever en milt (figuur 2). Tot slot was de sterfte in de probioticagroep 44% lager dan in de placebogroep.²⁰



figuur 2. Totale bacteriegroei in mesenteriale lymfeklieren, milt, lever en pancreas bij ratten met experimentele acute pancreatitis behandeld met placebo () of met probiotica ().²⁰ De groei is een maat voor de bacteriële translocatie. Bij milt, lever en pancreas was er een significante reductie van bacteriële groei in de probioticagroep ten opzichte van de placebogroep ($p < 0,05$); KVE = kolonievormende eenheid; op de balken is de standaardfout aangegeven.

Mucosale darmbarrière.

In dierexperimenten is waargenomen dat er bij acute pancreatitis een verstoring van de mucosale darmbarrière optreedt die positief gecorreleerd is aan bacteriële translocatie en infectie van (peri)pancreatiscne necrose.²¹ Ook bij patiënten met acute pancreatitis is een correlatie vastgesteld tussen een verhoogde darmpermeabiliteit en het vóórkomen van sepsis en sterfte.²²



figuur 1. Pathofysiologisch model voor het ontstaan van bacteriële translocatie bij acute pancreatitis. Een verstoring van de dunnedarmmotoriek en bacteriële overgroei, het falen van de mucosale darmbarrière en een verstoorde reactie van het immuunsysteem leiden tot bacteriële translocatie, met infectieuze complicaties als gevolg.

Verscheidende in-vitrostudies en dierexperimentele studies hebben aangetoond dat bepaalde probiotica in staat zijn om pathologische toename van de darmpermeabiliteit te kunnen verminderen.²³

Het immuunsysteem.

Het vrijkomen van pro-inflammatoire mediators, zoals plaatsvindt tijdens de vroege fase van acute pancreatitis, gaat samen met een toename van de permeabiliteit van het darmepitheel.²⁴ Dit leidt tot meer bacteriële translocatie, lokale ontsteking en verdere aantasting van de mucosale darmbarrière. Indien deze viciuze cirkel niet wordt doorbroken, kan massale bacteriële translocatie bijdragen aan infectie van (peri)pancreatische necrose of verergering van SIRS en sepsis. Er is toenemend bewijs dat probiotica de lokale ontstekingsreactie van de darmmucosa kunnen remmen.²⁵ Uit dierexperimenteel onderzoek komt

naar voren dat probiotica mogelijk ook de systemische immuunrespons kunnen moduleren.²⁶ Geselecteerde probiotica bleken in vitro onder andere in staat om de productie van het anti-inflammatoire cytokine interleukine(IL)-10 te induceren en zo de balans tussen pro- en anti-inflammatoire cytokinen te herstellen.²⁷

klinisch onderzoek

Internationaal.

In een Hongaarse gerandomiseerde placebogecontroleerde trial werd het effect van probiotica bij 45 patiënten met acute pancreatitis onderzocht.⁹ Bij interimanalyse bleek in de groep patiënten die behandeld waren met levende probiotica minder geïnfecteerde (peri)pancreatische necrose te zijn voorgekomen dan in de groep behandeld met door hitte geïnactiveerde probiotica (1/20 (5%) versus 7/23 (40%); $p < 0,05$). Op grond van deze resultaten werd de studie vroegtijdig afgebroken. Deze trial werd bekritiseerd vanwege methodologische tekortkomingen en exclusie van patiënten met een acute pancreatitis met biliaire oorzaak.

In Duitsland zijn 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde trials uitgevoerd bij patiënten die een levertransplantatie ondergingen.^{28 29} Deze trials lieten beide een reductie van het aantal infecties zien bij patiënten behandeld met probiotica in vergelijking met placebo- of SDD-behandeling. Er zijn echter ook trials gepubliceerd die geen reductie van infecties tonen. Deze studies werden veelal uitgevoerd bij algemeen-chirurgische patiënten, bij wie de probiotica meestal oraal werden toegediend en niet in combinatie met enterale sondevoeding.⁷ Kortom, de effectiviteit van probiotica wat betreft het reduceren van infectieuze complicaties is nog niet onomstotelijk aangetoond.

Onderzoek in Nederland.

In 2002 werd de Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland opgericht, een samenwerking van de afdelingen Heelkunde, Maag-, Darm- en Leverziekten en Radiologie van alle universitair-medische centra en een aantal grote niet-academische ziekenhuizen.¹ Het doel van de werkgroep is het verbeteren van de behandeling van patiënten met (ernstige) acute pancreatitis door een combinatie van onderzoek, consultatie en centralisatie. Sinds 2004 nemen 15 ziekenhuizen van deze werkgroep deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, dat 'PROPATRIA' is genoemd (een acroniem van 'Probiotica in pancreatitis trial'; www.pancreatitis.nl).³⁰

Patiënten bij wie een ernstige pancreatitis is voorspeld, dat wil zeggen met een concentratie C-reactieve proteïne (CRP) > 150 mg/l, een imriescore > 2 of een 'Acute physiology and chronic health evaluation'(APACHE)-II-score > 7, worden binnen 72 h nadat er symptomen zijn ontstaan gerandomiseerd voor ofwel een multispeciesprobioticapreparaat (Ecologic 641) of een placebo. (De imriescore is een prognostische score voor acute pancreatitis,³¹ de APACHE II-score is een algemene score voor de ernst van een ernstige ziekte.³²) Alle patiënten krijgen zo snel mogelijk na opname enterale sondevoeding. De primaire uitkomst van het onderzoek is de fractie van patiënten met een infectieuze complicatie. Van het uitgebreide samenwerkingsverband wordt gebruikgemaakt om in meerdere centra fundamenteel klinisch onderzoek aan de trial te koppelen. Zo wordt onder andere de invloed van zowel acute pancreatitis als probiotica op de mucosale darmbarrière en de darmflora onderzocht. Ook patiënten met een geringe acute pancreatitis worden geregistreerd; van hen worden vooral epidemiologische gegevens verzameld. Eind 2005 waren volgens verwachting in 20 maanden tijd ruim 180 patiënten gerandomiseerd en waren van nog eens 250 patiënten met een geringe acute pancreatitis gegevens verzameld. De eindresultaten van het onderzoek worden in 2007 verwacht.

conclusie

Bacteriële translocatie speelt een centrale rol in de secundaire infectie van (peri)pancreatische necrose, hetgeen een groot deel van de sterfte veroorzaakt bij patiënten met acute pancreatitis. Wereldwijd wordt er experimenteel en klinisch onderzoek verricht naar de effectiviteit van probiotica bij de preventie van bacteriële translocatie en van infectieuze complicaties.

Probiotica, geselecteerd om aan te grijpen op de 3 besproken pathofysiologische mechanismen van bacteriële translocatie en systemische infectie, worden momenteel getest in een landelijk onderzoek bij patiënten met acute pancreatitis.

Literatuur

- 1 Besselink MGH, Bollen TL, Boermeester MA, Ramshorst B van, Leeuwen MS van, Gooszen HG. Timing en keuze van interventie bij necrotiserende pancreatitis. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:501-6.
- 2 Berger P, Mollema R, Girbes ARJ, Dullemen H van, Bosscha K, Gooszen HG, et al. Acute pancreatitis, een voorstel tot een protocol voor diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001;145: 1970-5.
- 3 Isenmann R, Runzi 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.
- 4 Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1995;222:57-65.
- 5 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.
- 6 Manson WL, Dijkstra HM. Bacteriële translocatie, een mechanisme bij het ontstaan van sepsis. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1994;138: 1603-6.
- 7 Besselink MGH, Timmerman HM, Minnen LP van, Akkermans LM, Gooszen HG. Prevention of infectious complications in surgical patients: potential role of probiotics. *Dig Surg.* 2005;22:234-44.
- 8 Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004;328: 1407.
- 9 Olah A, Belagyi 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.
- 10 Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics – a comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol.* 2004;96: 219-33.
- 11 Nieuwenhuijs VB, Besselink MGH, Minnen LP van, Gooszen HG. Surgical management of acute necrotizing pancreatitis: a 13-year experience and a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2003;(239):111-6.
- 12 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.
- 13 Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Buchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut.* 2005; 54:426-36.
- 14 Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg.* 1997;21:130-5.
- 15 Steer ML. Relationship between pancreatitis and lung diseases. *Respir Physiol.* 2001;128:13-6.
- 16 McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2004;91:1243-4.
- 17 Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2001;88:975-9.
- 18 Felius ID van, Akkermans LM, Bosscha K, Verheem A, Harmsen W, Visser MR, et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2003;15:267-76.

- 19 Ridwan BU, Besselink MGH, Koning CJ, Gooszen HG, Akkermans LMA. Prevention of secondary pancreatic infections with probiotics; in vitro studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:A42-3.
- 20 Lutgendorff F, Minnen LP van, Timmerman HM, Gooszen HG, Akkermans LMA. Prophylactic probiotics reduce bacterial translocation in experimental pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18:A2-3.
- 21 Felius ID van, Kroese ABA, Groot JA, Verheem A, Harmsen W, Visser MR, et al. Increased small intestinal permeability is correlated to experimental acute pancreatitis [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2003. p. 85-99.
- 22 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.
- 23 Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:711-24.
- 24 Fink MP. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9:143-51.
- 25 Petrof EO, Kojima K, Ropeleski MJ, Musch MW, Tao Y, de Simone C, et al. Probiotics inhibit nuclear factor-kappaB and induce heat shock proteins in colonic epithelial cells through proteasome inhibition. *Gastroenterology*. 2004;127:1474-87.
- 26 Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:520-8.
- 27 Niers LE, Timmerman HM, Rijkers GT, Bleek GM van, Uden NO van, Knol EF, et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1481-9.
- 28 Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74:123-7.
- 29 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 – a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant*. 2005;5:125-30.
- 30 Besselink MGH, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Gooszen 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 Pancreatitis Study Group. *BMC Surg*. 2004;4:12.
- 31 Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1978;65:337-41.
- 32 Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*. 1989;2(8656):201-5.

Hieronder volgt de inhoud van de aankondiging van het betreffende onderzoek in:
BMC Surg. 2004; 4: 12. Published online 2004 September 29. doi: 10.1186/1471-2482-4-12.

Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial

Background

Infectious complications are the major cause of death in acute pancreatitis. Small bowel bacterial overgrowth and subsequent bacterial translocation are held responsible for the vast majority of these infections. Goal of this study is to determine whether selected probiotics are capable of preventing infectious complications without the disadvantages of antibiotic prophylaxis; antibiotic resistance and fungal overgrowth.

Methods/design

PROPATRIA is a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial in which 200 patients will be randomly allocated to a multispecies probiotic preparation (Ecologic 641) or placebo. The study is performed in all 8 Dutch University Hospitals and 7 non-University hospitals. The study-product is administered twice daily through a nasojejunal tube for 28 days or until discharge. Patients eligible for randomisation are adult patients with a first onset of predicted severe acute pancreatitis: Imrie criteria 3 or more, CRP 150 mg/L or more, APACHE II score 8 or more. Exclusion criteria are post-ERCP pancreatitis, malignancy, infection/sepsis caused by a second disease, intra-operative diagnosis of pancreatitis and use of probiotics during the study. Administration of the study product is started within 72 hours after onset of abdominal pain. The primary endpoint is the total number of infectious complications. Secondary endpoints are mortality, necrosectomy, antibiotic resistance, hospital stay and adverse events. To demonstrate that probiotic prophylaxis reduces the proportion of patients with infectious complications from 50% to 30%, with alpha 0,05 and power 80%, a total sample size of 200 patients was calculated.

Conclusion

The PROPATRIA study is aimed to show a reduction in infectious complications due to early enteral use of multispecies probiotics in severe acute pancreatitis.

Background

Infection of pancreatic necrosis is the major cause of death in acute pancreatitis [1-4] Small bowel bacterial overgrowth and subsequent bacterial translocation are held responsible for the majority of these infections [5-9] Antibiotic prophylaxis has been studied in several trials [10-13]. Recently, a well-designed placebo-controlled trial failed to show a reduction of infectious complications [14]. A multicenter trial from the Netherlands, using topical and enteral antibiotics to reduce bacterial overgrowth (selective bowel decontamination, SBD) showed a reduction in infected necrosis [15]. Despite favourable results, SBD has not been widely implemented due to the workload associated with it and the reluctance to use antibiotics for a long period of time with risks of bacterial resistance and fungal infection [16,17]. Microbial antibiotic resistance has become a worldwide problem due to excessive use. The World Health Organisation has advocated the use of microbial interference therapy: non-pathogens (probiotics) to restrain pathogens [18]. It is the goal of the present study to investigate the use of prophylactic probiotics as an alternative strategy.

Several trials with enteral probiotics have shown a significant reduction of infectious complications both in acute pancreatitis and in patients undergoing major abdominal surgery [19-21]. A well-designed placebo-controlled trial with *Lactobacillus plantarum* in patients with acute pancreatitis showed very interesting results: a significant reduction of infected pancreatic necrosis (1/22 versus 7/23 infected necrosis)[19]. However, some criticised this study because of the exclusion of biliary pancreatitis patients and some statistical flaws [22,23]. In these and other trials a single probiotic strain was used.

It has been suggested that multispecies probiotics are more effective, because effects are strain specific. Combinations of probiotics can be designed so that strain-specific properties are additive or synergistic. Based on *in vitro* data, a selection of 6 out of 75 probiotic strains was made by Winclove Bio Industries (Amsterdam, the Netherlands) in co-operation with the Departments of Paediatric Immunology and Surgery, of the UMC Utrecht (Utrecht, The Netherlands). This paper describes the rationale of this product and the design of the study.

Rationale for the efficacy of multispecies probiotics in acute pancreatitis

The bacteria responsible for infection of (peri-)pancreatic necrosis most often originate from the gut [2,5,27]. The pathophysiology of infection of peri-pancreatic necrosis and the steps amenable to therapeutic intervention are essentially unknown. Upper gastrointestinal dysmotility (UGID) has been observed in acute pancreatitis (AP) as well as in cholestasis and sepsis [6-8]. UGID may lead to small bowel bacterial overgrowth (SBBO)[6]. In immunocompromised patients this bacterial overgrowth may lead to bacterial translocation (BT) [5,6]. BT is not only held responsible for infectious complications, but it also contributes to the overproduction of pro-inflammatory cytokines during acute necrotising pancreatitis (ANP) [28]. These cytokines are key factors in the pathogenesis of multi-organ failure and sepsis.

Prevention of UGID, SBBO and BT may lead to prevention of infected pancreatic necrosis and the resulting systemic complications. Intravenous antibiotic prophylaxis is considered an option to prevent pancreatic infection, but results from randomised clinical trials are conflicting [10-14].

Probiotics are living micro-organisms that upon oral delivery exert a range of health promoting properties. For a growing number of inflammatory diseases (gastrointestinal, airway or skin) probiotics are being used, with variable clinical outcome. It is hypothesised that probiotics have an effect on different levels. We developed a multispecies probiotic preparation that aims to prevent SBBO and BT in ANP through (1) stimulation of the production of anti-inflammatory cytokines, especially interleukin-10, at the level of the intestinal mucosa[29], (2) stimulation of gastrointestinal motility[30] and (3) competitive inhibition of opportunistic pathogens[31]. The individual strains each have their own capacity to inhibit growth of specific potential pathogenic micro-organisms (PMO's), as for instance *Escherichia Coli* or *Enterococcus species*. The combination of these probiotics, *in vitro*, inhibits the growth of all relevant PMO's known to infect pancreatic necrosis [31].

Methods / design

Study objectives

The study objective is to show that probiotics are effective in reducing the number of infectious complications during the course of acute pancreatitis.

Primary endpoint

The primary endpoint is the total numbers of infectious complications during the hospital stay for acute pancreatitis, see table 1.

Secondary endpoints

Secondary endpoints are mortality, necrosectomy, use of antibiotics, total hospital stay, intensive care stay, side effects, abdominal complaints by a patient visual analogue scale questionnaire, sequential organ failure assessment (SOFA) scores, bacterial resistance and total costs.

Design

PROPATRIA is a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial. The randomisation is stratified according to the aetiology of the acute pancreatitis (ie. biliary versus non-biliary), also block-randomisation per hospital is used. Its design and timing of the investigations are presented in Figure 1 and Table 2, respectively.

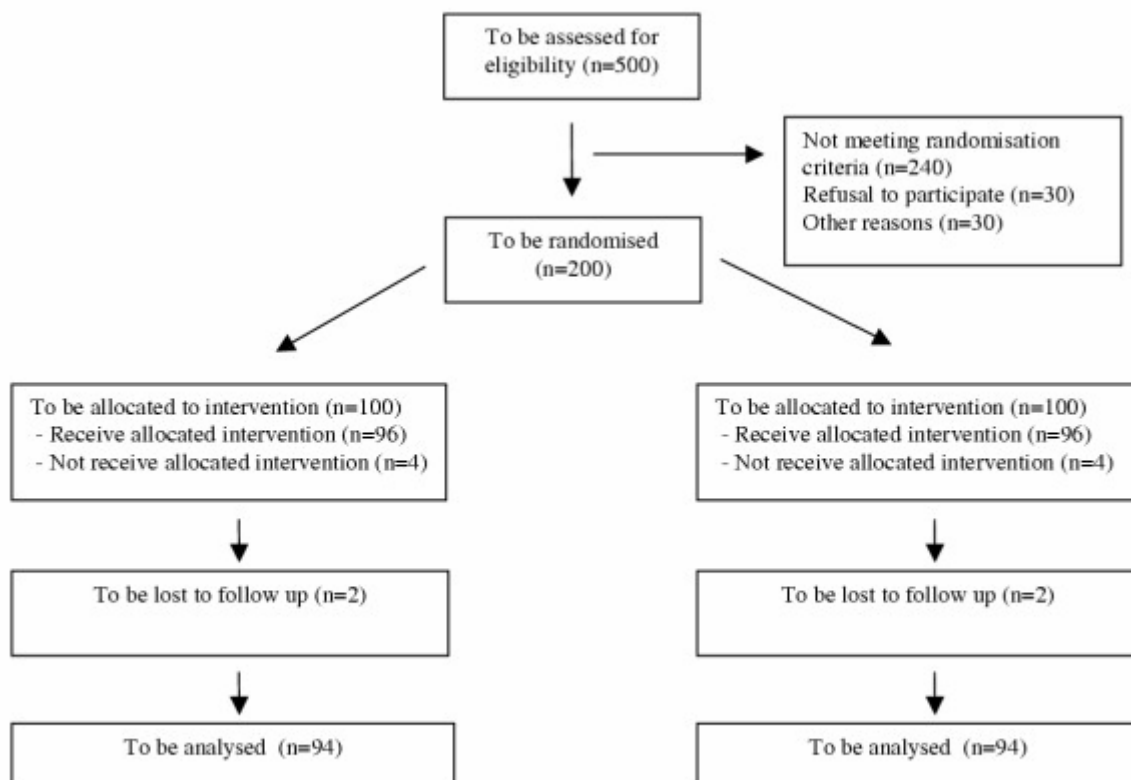


Table 1

Infectious complications

Complication	Definition
Bacterial infection	body temperature > 38 degrees and increased number of neutrophils and CRP in peripheral blood and one of the below:
Infected pancreatic necrosis	Positive fine needle aspiration culture or air bubbles in the pancreatic necrosis on CT-scan.
Pneumonia	Coughing, dyspnoea, radiography with infiltrative abnormalities, lowered arterial bloodgass. On the intensive care unit a positive endotracheal culture is mandatory.
Urinary tract infection	Dysuria with bacteraemia (>10.000 CFU/mL)

Setting

Patients will be enrolled from all 8 Dutch University Hospitals and 7 non-University hospitals.

Patients

A total of 200 adult patients with a first episode of predicted severe acute pancreatitis will be randomised.

Eligibility criteria

Inclusion Criteria

- age equal to or above 18 years
- first episode of acute pancreatitis
- written and oral informed consent

Exclusion criteria

- post-ERCP pancreatitis
- malignancy
- infection/sepsis caused by a second disease
- intra-operative diagnosis

- immunocompromised patients
- use of probiotics during admission

Randomisation criteria

After inclusion in the study, patients with predicted severe acute pancreatitis, represented by at least one of the following scores: 3 Imrie criteria, CRP 150 mg/L, APACHE II score 8, are randomised within the first 72 hours after the onset of abdominal pain. Patients with a predicted mild attack of acute pancreatitis do not receive the study product. They do give informed consent and are monitored.

Ethics, informed consent

This study is conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and 'good clinical practice' guidelines. The independent ethics committee of all 15 participating hospitals approved the final protocol. Oral and written informed consent in form is obtained from the patient before inclusion in the trial.

Safety

All the probiotics used in this study have a long history of use in the food industry. Probiotics have been studied in many critical ill and immunocompromised patients without any serious adverse events being noted. There is one trial that studied probiotics in acute pancreatitis patients and no serious adverse events were noted. If an infection with one of the administered probiotics might occur, this could be treated with antibiotics. During administration of the study-product both the patient and the nursing staff are asked to register any potential side effect or adverse event. An independent monitoring committee will discuss all reported (serious) adverse events.

Statistical analysis

Intention- to-treat

The analysis will be performed on the basis of an intention-to-treat (ITT) population and with respect to ITT principles. Also a per-protocol analysis and an analysis for necrotising versus non-necrotising pancreatitis will be performed.

Interim-analysis

For ethical reasons it is desirable to end a therapeutic experiment once a statistical significant difference in treatment results has been reached. This study uses the stopping-rules according to Snapinn [32]. An interim-analysis will be performed after the data of the first 100 patients (50% fraction) is obtained. According to Snapinn, the trial will be ended at this interim-analysis at $p < 0,0081$. The study will also be ended in case of adverse events without possibility of positive outcome, $p > 0,382$. The monitoring committee will discuss the results of the interim-analysis and advise the steering committee. The steering committee decides on the continuation of the trial.

Sample size

It is anticipated that probiotics will lead to a reduction of infectious complications from 50% (% of patients) to 30%. The sample size calculation is based on $\alpha = 0.05$, and a power of 80%. This leads to a required sample size of 188 patients. Taking into account a 5% loss-to-follow up, a total of 2×100 patients will be randomised. Based on hospital data of 2002 about 500 patients have to be included in order to randomise 200 patients with predicted severe acute pancreatitis. There is one post-discharge follow-up after three months. The expected study end is in 2006 (2 years inclusion period).

Randomisation

The randomisation list was generated by using the website Randomization.com <http://www.randomization.com>. According to this list a stratified random allocation of probiotics and placebo was performed. Each participating hospital received a series of subsequently numbered identical containers with probiotics or placebo. Patients with biliary cause of the pancreatitis are allocated to the lowest possible number available whereas patients with non-biliary cause are allocated to the highest possible number available (stratification).

Blinding

Both the probiotics and placebo are packed in identical, numbered sachets. These sachets are packed in identical, numbered containers. The probiotics and placebo are identical in weight, colour, smell and taste. All doctors, nurses, research staff and patients involved are unaware of the treatment administered to the patient.

Treatment program

Patients eligible for inclusion are followed during 72 hours after onset of the abdominal pain. When a patient meets a randomisation criteria (preferably within 24 hours), a nasojejunal feeding tube is passed and administration of the study product (Ecologic[®] 641, Winclove Bio Industries, Amsterdam, The Netherlands) and fibre enriched tube feeding (Multifibre[®], Nutricia, Zoetermeer, The Netherlands) is started. Ecologic[®] 641 consists of 6 strains of viable and freeze-dried bacteria, namely 4 lactobacilli: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, and 2 bifidobacteria: *Bifidobacterium bifidum* and *Bifidobacterium lactis* in a total daily dose of 10^{10} bacteria. The study-product is administered twice daily through a nasojejunal tube for a maximum of 28 days. The treatment is stopped when a patient is diagnosed with infected pancreatic necrosis, is discharged or dies. A standard protocol for the treatment of acute pancreatitis is followed. During ERC with sphincterotomy in case of biliary pancreatitis antibiotic prophylaxis is allowed. Prophylactic use of proton pump inhibitors is only allowed in case of a clinical history of peptic diseases like peptic ulcer disease and reflux esophagitis. Prophylactic use of antibiotics is not allowed. At 7–10 days after admission, a routine CT scan is performed to detect pancreatic necrosis. Fine needle aspiration in (peri)pancreatic collections is performed only in case of clinical suspicion of infected necrosis. Further culturing, imaging and treatment are all based on clinical findings.

Monitoring

A research nurse monitors the participating centres and patients. Every 6 months all centres are visited by a second independent research nurse who checks, at least, 10% of every patient's data.

Follow-up

Patients are followed during their hospital stay. There is one follow-up visit, 3 months after discharge, including an abdominal ultrasound and a short questionnaire regarding abdominal pain and daily activities.

Discussion

Only patients with predicted severe acute pancreatitis are randomised. Patients with mild acute pancreatitis are considered not eligible for randomisation because of their low risk to develop infectious complications. If such patients would be included, a very large number of patients would be needed to demonstrate a significant effect between the treated and the non-treated patients. To properly introduce the concept and potential of probiotic prophylaxis, the use of prophylactic antibiotics was discussed during the preparations of the study. About 30% of the hospitals participating in the study commonly used prophylactic antibiotics, once a patient was diagnosed with pancreatic necrosis. Because of the lack of evidence it was decided, even before the results of the most recent German trial^[14] were presented, not to administer prophylactic antibiotics in case of pancreatic necrosis without clinical suspicion of infected necrosis. When patients do receive antibiotics, for instance because of an urinary tract infection, effort is made to administer the study product with a 4-hour interval in order to minimise interference of the antibiotics with the probiotics.

The maximum of 72 hours between onset of symptoms and start of treatment was decided upon, based on the consideration that probiotics are expected to prevent infection of pancreatic necrosis. Therefore the probiotics should be administered prior to the stage that bacterial overgrowth starts and intraluminal bacteria migrate across the mucosal barrier. Experimental studies have shown that bacterial overgrowth occurs very early, within 24 hours after onset, in the course of acute pancreatitis and reduction of the bacterial load in the proximal small bowel by intraluminal antibiotics reduces the risk of infection of pancreatic necrosis ^[8,33,34].

The presence of pancreatic necrosis can only be detected reliably 5–7 days after onset ^[35]. This is too late to effectively prevent bacterial overgrowth and translocation and therefore "predictive laboratory scores" are used as randomisation criteria and not diagnosis of pancreatic necrosis on CT scan. The scoring systems used are also simple and generally available. A major disadvantage though, is the limited positive predictive value and the high number of false positives ^[36,37]. During interim-analysis the number of false positives will be calculated and the sample size may be adjusted.

All randomised patients will receive early enteral feeding by a jejunal feeding tube. Since patients with predicted severe pancreatitis would develop severe pancreatitis in only 50% of the cases, the fraction with a mild course would normally not receive a nasojejunal feeding tube. It is unavoidable to prevent this over treatment for patients with a mild course because the current scoring systems fail to select all patients with a severe course and early intervention is warranted.

The primary outcome parameter 'total of infectious complications', was chosen because it was shown in previous trials that also the number of pulmonary and urinary tract infections can be reduced by probiotics [19-21] This fits in with the concept that such complications are secondary to bacterial translocation.

All of the infectious complications are documented in the study period until the patient reaches one of the study-endpoints: infected necrosis, discharge or in-hospital death.

Conclusion

PROPATRIA is a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial that aims to show a reduction in infectious complications by the enteral use of a multispecies probiotics preparation in patients with predicted severe acute pancreatitis.