

Potentiële rol voor probiotica bij de preventie van infectieuze complicaties tijdens acute pancreatitis

H.C.van Santvoort, M.G.H.Besselink, L.P.van Minnen, H.M.Timmerman, L.M.A.Akkermans en H.G.Gooszen*

- Acute pancreatitis kent een hoge sterfte wanneer infectie van (peri)pancreatische necrose optreedt.
- Bacteriële translocatie wordt verantwoordelijk gehouden voor het ontstaan van de meeste infectieuze complicaties bij ernstige acute pancreatitis.
- Preventieve behandelingsstrategieën dienen aan te grijpen op de 3 pathofysiologische mechanismen van bacteriële translocatie: een verstoorde dunnedarmmotoriek en bacteriële overgroei, het falen van de mucosale darmbarrière en een verstoorde reactie van het immuunsysteem.
- In-vitrostudies en dierexperimenteel onderzoek hebben aangetoond dat speciaal geselecteerde probiotica effect uitoefenen op deze mechanismen en zo in staat zijn om bacteriële translocatie te voorkomen.
- Recent hebben enkele gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trials goede resultaten laten zien van een profylactische behandeling met enterale probiotica. Een Nederlandse multicentrische trial, 'Probiotica in pancreatitis trial' (PROPATRIA), is inmiddels gestart.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:535-40

Acute pancreatitis kan een zeer ernstig beloop hebben. Secundaire bacteriële infectie van pancreatische of peri-pancreatische 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. ICAAC-congres 2005; www.icaac.org; doorklikken op 'Past/Future', '45th ICAAC', 'Online program planner'; zoeken op 'Dellinger').³ 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 multi-resistentie. In 2 recente richtlijnen voor acute pancreatitis,

respectievelijk van de Nederlandsche 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 dunnedarmmotoriek 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 yoghurtranken. Sinds enkele jaren worden niet-commerciële, geselecteerde probiotica onderzocht volgens de richtlijnen van evidence-based geneeskunde. Aangezien

* Namens de Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland, waarvan de leden aan het einde van dit artikel worden vermeld.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Heelkunde, Go4.228, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.

Hr.H.C.van Santvoort en hr.dr.ir.H.M.Timmerman, onderzoekers; hr. M.G.H.Besselink en hr.L.P.van Minnen, artsen-onderzoekers; hr. prof.dr.L.M.A.Akkermans, gastro-intestinaal fysioloog; hr.prof.dr.H.G.Gooszen, chirurg.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.H.G.Gooszen (h.gooszen@umcutrecht.nl).

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-responssyndroom (SIRS).¹⁴ Sterfte wordt in deze fase voornamelijk veroorzaakt door met SIRS samenhangend 'acuut respiratoir distressyndroom' (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 sterftetekans 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

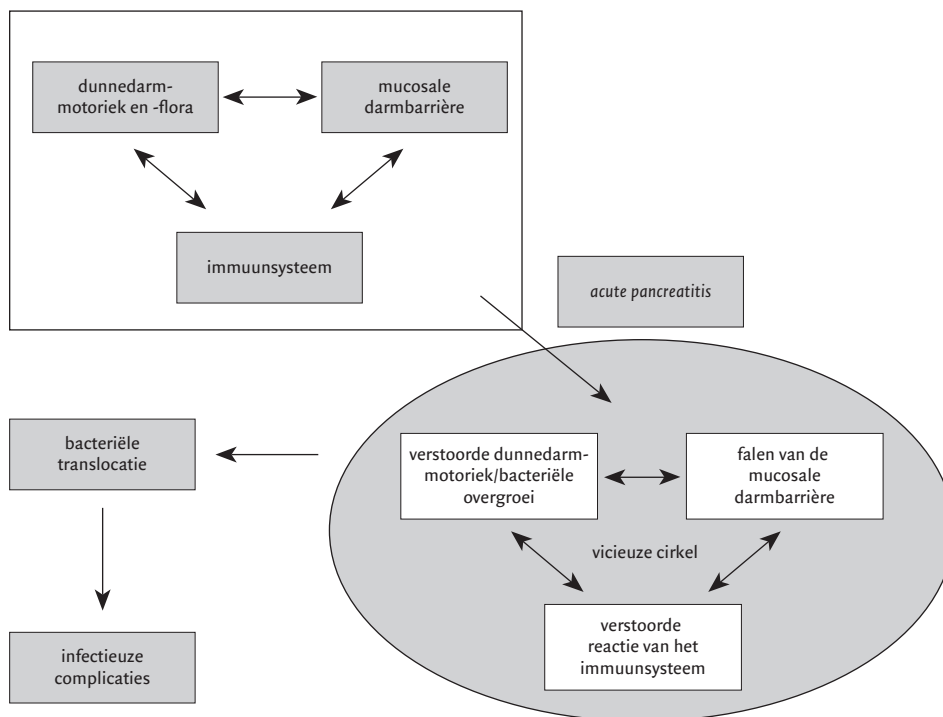
initiële pro-inflammatoire respons naar een staat van immunosuppressie. In deze fase van de ziekte worden patiënten in verhoogde mate gevoelig voor het ontstaan van infectieuze complicaties. Bij 40-70% van de patiënten treedt gedurende deze periode secundaire bacteriële infectie van (peri)pancreatische necrose op.¹⁴ Dit leidt tot sepsis en verergering van (multi)orgaanfalen. Ondanks optimale intensieve carebehandeling 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: (a) verstoorde dunnedarmmotoriek en bacteriële overgroei; (b) falen van de mucosale darmbarrière; en (c) verstoorde reacties van het immuunsysteem (figuur 1).⁷ Recent werd in een samenwerkingsproject van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de industrie een multispeciesprobioticapreparaat ontwikkeld: Ecologic 641 (Winlove 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.

Dunnedarmmotoriek en bacteriële overgroei. In een rattenmodel is aangetoond dat bij acute pancreatitis een verstoring van de dunnedarmmotoriek 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:²⁰ 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

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)pancreatische 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 dunne darmmotoriek 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.

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

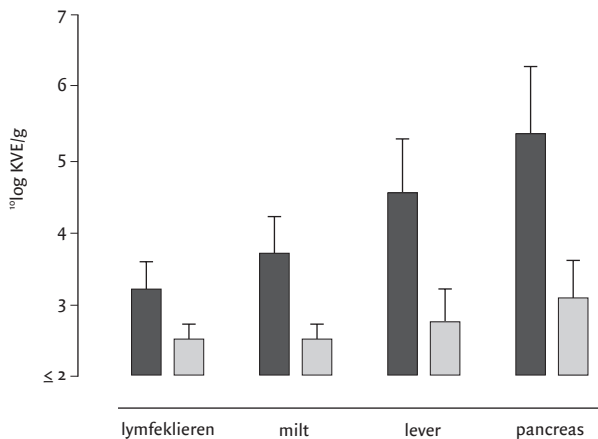
Het immuunsysteem. Het vrijkomen van pro-inflammatoire mediators, zoals plaatsvindt tijdens de vroege fase van acute pancreatitis, gaat samen met een toename van de permeabiliteit van het darmepitheel.²⁴ Dit leidt tot meer bacteriële translocatie, lokale ontsteking en verdere aantasting van de mucosale darmbarrière. Indien deze vicieuze 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 placebo-gecontroleerde 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.

Samenstelling van het probioticapreparaat Ecologic 641, een multispeciespreparaat bestaande uit 6 geselecteerde probiotische micro-organismen

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



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.

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 'Probiotics 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.

De leden van de Acute Pancreatitis Werkgroep Nederland zijn (met een * worden lokale hoofdonderzoekers van de 'Probiotics in pancreatitis trial' (PROPATRIA) aangegeven): Medisch Centrum Alkmaar, afd. Heelkunde, Alkmaar: A.P.J.Houdijk; Gelre Ziekenhuizen, afd. Heelkunde, Apeldoorn: E.J.Hesselink; Meander Medisch Centrum, afd. Heelkunde, Amersfoort: E.C.J.Consten; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: M.A.Brink*; afd. Radiologie: B.G.F.Heggelman; Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Heelkunde, Amsterdam: M.A.Boermeester* en D.J.Gouma; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: M.J.Bruno; afd. Radiologie: J.S.Laméris; VU Medisch Centrum, afd. Heelkunde, Amsterdam: M.A.Cuesta*; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: C.J.Mulder; Ziekenhuis Rijnstate, afd. Heelkunde, Arnhem: E.J.Spillenaar Bilgen; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: P.J.Wahab*; Reinier de Graaf Groep, afd. Heelkunde, Delft: T.M.Karsten en L.P.S.Stassen; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: C.J.M.Bolwerk; Ziekenhuis Gelderse Vallei, afd. Heelkunde, Ede: Ph.M.Kruyt; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: B.J.M.Wittman*; Medisch Spectrum Twente, afd. Heelkunde, Enschede: R.J.de Wit en J.J.G.M.Gerritsen; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: J.J.Kolkman; afd. Radiologie: A.B.Huisman; Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Heelkunde, Groningen: H.S.Hofker en R.J.Ploeg*; afd. Microbiologie: G.W.Welling; Medisch Centrum Leeuwarden, afd. Heelkunde, Leeuwarden: J.P.E.N.Pierie; afd. Intensive Care: R.Th.Gerritsen; afd. Maag-

Darm- en Leverziekten: P.Spoelstra; afd. Radiologie: J.A.Dol; Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Heelkunde, Leiden: A.F.M.Schaapherder*; Academisch Ziekenhuis Maastricht, afd. Heelkunde, Maastricht: C.H.C. Dejong* en J.W.Greve; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: W.Hameete-man; afd. Radiologie: R.Vliegen; St. Antonius Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Nieuwegein: B.van Ramshorst*; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: B.L.A.M.Weusten en R.Timmer; afd. Radiologie: T.L.Bollen; Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Nijmegen: C.Rosman*; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: A.C.Tan; afd. Radiologie: P.H.Haarbrink en A.H.M.Molenaar; Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Heelkunde, Nijmegen: H.van Goor* en A.Nooteboom; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: J.B.M.J.Jansen; afd. Medische Microbiologie: G.P.A. Bongaerts; afd. Radiologie: S.P.Strijk; Erasmus MC, afd. Heelkunde, Rotterdam: C.H.J.van Eijck*; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: E.J.Kuipers; afd. Radiologie: J.J.Hermans; Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, afd. Heelkunde, Rotterdam: E.van der Harst en J.F.Lange*; St. Elisabeth Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Tilburg: C.J.H.M.van Laarhoven*; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: A.W.M.van Milligen de Wit; Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Heelkunde, Utrecht: H.G.Gooszen* (voorzitter werkgroep), M.G.H.Besselink (arts-onderzoeker werkgroep), H.C.van Santvoort (onderzoeker werkgroep) en V.J.M.Zeguers (researchverpleegkundige); afd. Epidemiologie: E.Buskens; afd. Experimentele Heelkunde: L.M.A.Akkermans, L.P.van Minnen en H.M.Timmerman; afd. Immunologie: G.Rijkers; afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: K.J.van Erpecum en M.P.Schwartz; afd. Medische Microbiologie: B.U.Ridwan; afd. Radiologie: M.S.van Leeuwen.

G.Rijkers, medisch immunoloog, en B.U.Ridwan, medisch microbioloog, gaven commentaar op het manuscript.

Belangenconflict: H.M.Timmerman is een medewerker van zowel het Universitair Medisch Centrum Utrecht als Winlove Bio Industries te Amsterdam. Financiële ondersteuning: Senter, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken, subsidieerde de beschreven probioticastudies (subsidienummer: TSGE3109).

Aanvaard op 20 december 2005

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.

Abstract

Potential role for probiotics in the prevention of infectious complications during acute pancreatitis

- Acute pancreatitis has a high mortality in case of secondary infection of (peri-)pancreatic necrosis.
 - Bacterial translocation is held responsible for the majority of these infectious complications of severe acute pancreatitis.
 - Prophylactic strategies should therefore be directed at the three most important pathophysiological mechanisms of bacterial translocation: disturbed small-bowel motility and bacterial overgrowth, failure of the mucosal barrier function and a disturbed response of the immune system.
 - In-vitro studies and research in experimental animals have shown that specially selected probiotics exert an effect on these mechanisms and can prevent bacterial translocation.
 - Recently, several randomised, double-blind, placebo-controlled trials evaluating prophylactic treatment with enteral probiotics have shown good results. A Dutch multicentre trial, 'Probiotics in pancreatitis trial' (PROPATRIA), is currently underway.
- Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:535-40