

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kontrol- og interventionsgruppen. *Stratton et al* [7] er opmærksomme på dette problem, men inddrager det ikke i deres diskussion. Forfatterne er enige med *Langer et al* [3] i, at kvaliteten af de medtagne RCT generelt er lav, og at behovet for yderligere studier på området er stort.

**Forfatterens kommentar**

I overensstemmelse med den omtalte diskrepans i tolkningen af den foreliggende evidens på området, er det forfatterens opfattelse, at det ikke er muligt at afgøre, om ernæringsstikud og/eller specifikke næringsstoffer kan have en selvstændig gavnlige effekt på forebyggelse og behandling af tryksår hos ældre.

Korrespondance: *Anne Marie Beck*, Afdeling for Ernæring, Danmarks Fødevarerforskning, DK-2860 Søborg. E-mail: ambe@dfvf.dk

Antaget 8. februar 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Sørensen JL, Lassen MK, Alsbjörn BF, Gottrup F. Tryksår. Ugeskr Læger 1997; 159:275-9.
2. Christensen K. Hudens fysiologi. København: DSR Forlag, 1982.
3. Langer G, Schloemer G, Knerr A et al. Nutritional intervention for preventing and treating pressure ulcers. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD003216. DOI: 10.1002/14651858.CD003216.
4. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: An evidence-based approach to treatment. Wallingford, UK: CAB International, 2003.
5. Mathus-Vliegen EM. Old age, malnutrition and pressure sores: An ill-fated alliance. J Gerontol 2004;59A:355-60.
6. Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V et al. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. Nutrition 2000;16:1-5.
7. Stratton RJ, Ek A-C, Engfer M et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 2005;4:422-50.
8. Ek A-C, Unosson M, Larsson J et al. The development and healing of pressure sores related to the nutritional state. Clin Nutr 1991;10:245-50.
9. Hessov I. Can nutritional intervention reduce the incidence of pressure sores? Nutrition 2000;16:141.

## Probiotika – skal vi ændre behandlingsstrategi for pouchitis?

Reservelæge Lone Gabriels Klinge & overlæge Jens Kjeldsen

Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S

Kolektomi er indiceret hos patienter med aktiv colitis ulcerosa, hvis medicinsk behandling ikke er tilstrækkelig effektiv eller ledsages af uacceptable bivirkninger. Patienter med pankolitis har 20-25% risiko for at få behov for operation i forløbet af sygdommen, mens dette tal er lavere for patienter med proktitis eller proktosigmoiditis. Den mest almindelige kirurgiske behandling for colitis ulcerosa er i dag proktokolektomi og anlæggelse af en ileal *pouch*, som anastomoseres til anal-kanalen (*ileal pouch-anal anastomosis* (IPAA)). Hos de fleste patienter er det funktionelle resultat af *pouch*-anlæggelsen tilfredsstillende eller godt. Den hyppigste komplikation i forbindelse med IPAA hos patienter, der er opereret pga. colitis ulcerosa, er imidlertid *pouchitis*, som er en uspecifik inflammation, som opstår i slimhinden i reservoiret. Risikoen for udvikling af *pouchitis* ligger formentlig på op mod 50%, afhængigt af diagnostiske kriterier og opfølgningsstid [1]. Dette skal ses i forhold til, at *pouchitis* kun ses hos 0-10% af de patienter, som får foretaget IPAA pga. familiær colonpolypose. Hos patienter med colitis ulcerosa har man afdækket visse faktorer, som er relateret til risikoen for, at der udvikles *pouchitis* efter

operation. Det drejer sig især om patienter, hos hvem sygdommen har haft et fulminant forløb, og om tilfælde, hvor der er ekstraintestinale manifestationer, specielt primær skleroserende kolangitis. I andre undersøgelser har man påvist, at forekomsten af antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer (ANCA) er associeret med øget risiko for udvikling af *pouchitis* [2].

Symptomer på *pouchitis* er øget afføringsfrekvens og løsere afføring evt. med blodiblanding. Desuden optræder der mavesmerter, tenesmi, inkontinens og subfebrilia. Diagnosen bør altid bekræftes ved endoskopi med biopsier. Ved endoskopi ses ophævet submukøs kartegning, ødem og vulnerabilitet. Ulcerationer kan også optræde. Histologisk undersøgelse af biopsier fra *pouch*'en viser akut inflammation i form af et infiltrat af neutrofile granulocytter og tegn på kronisk inflammation med villusatrofi, krypthyperplasi og infiltration med kroniske betændelsesceller.

Baggrunden for udvikling af *pouchitis* er ikke klarlagt. Det er dokumenteret, at der sker en ændring i bakteriefloraen i *pouch*'en, således at bakterieantallet øges fra det normale tyndtarmsniveau, uden dog at nå det normale niveau i colon. Det ser imidlertid ikke ud til at være bakteriefloraen i sig selv, som udløser *pouchitis*. Man har således ikke kunnet finde korrelation mellem koncentrationen af bakterier i *pouch*-indholdet og graden af akut inflammation i biopsier fra *pouch*'en. Derimod ser der ud til at være en vis sammenhæng mellem

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

bakteriespecies og risiko for udviklingen af *pouchitis*. Hvis *pouch*'en overvejende koloniseres af anaerobe bakterier, sker der en øget adaptation af slimhinden i *pouch*'en i form af villusatrofi og kronisk inflammation. Slimhinden kommer hermed til at få en større lighed med den oprindelige colonslimhinde, hvilket formentlig gør den mere sårbar for den oprindelige inflammatoriske proces, colitis ulcerosa.

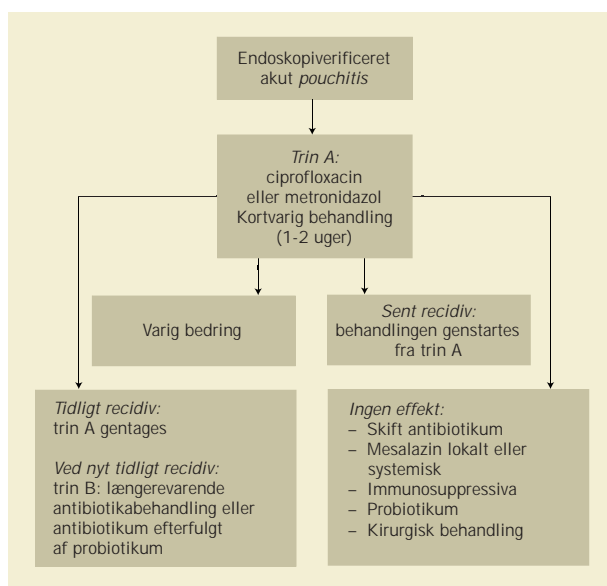
Ud fra det såkaldte *Pouch Disease Activity Index (PDAI)*, som er baseret på dagbogsregistrering af symptomer samt endoskopiske og histologiske fund, kan patienter med *pouchitis* klassificeres som værende i remission ( $PDAI < 7$ ) eller som havende aktiv *pouchitis* ( $PDAI \geq 7$ ) [3]. Dette indeks anvendes primært i forbindelse med forskning, hvorimod man i klinikken oftest anvender de kliniske symptomer suppleret med endoskopi, og ud fra dette skelner mellem let til moderat *pouchitis*, når patienter oplever øget afføringsfrekvens, imperios afføringstrang og sporadisk forekommende inkontinens samt svær *pouchitis*, som er karakteriseret ved dehydrering og hyppige tilfælde af inkontinens. *Pouchitis* klassificeres desuden efter sygdommens varighed og tendens til recidiv. Cirka 40% af de patienter, hos hvem der udvikles *pouchitis*, oplever et enkelt tilfælde af akut *pouchitis*, som responderer på behandling og ikke reciderer. Ca. 60% oplever således mere end et tilfælde af *pouchitis*, og en mindre gruppe af disse får gentagne recidiver ved ophør med behandlingen. Hos mindre end 10% af patienterne udvikles der kronisk *pouchitis*, som responderer dårligt på behandling, men af denne lille gruppe må op mod 50% reopereres med nedlæggelse af *pouch*'en.

Standardbehandlingen for *pouchitis* er antibiotika, til trods for at der kun foreligger få klinisk kontrollerede undersøgelser heraf. Ved et akut tilfælde af *pouchitis* anvendes der sædvanligvis metronidazol i dosis 750-1.500 mg dagligt i en til to uger. Dette giver i de fleste tilfælde bedring af *pouchitis*-symptomerne i løbet af de første par døgn. Behandlingseffekten er overbevisende dokumenteret i en enkelt randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse [4]. Ved reciderende tilfælde kan det være nødvendigt at give metronidazol som langtidsbehandling. Rekommanderede dosisregimer varierer fra 250 mg hver tredje dag til 750 mg dagligt. Dette er en relativt prisbillig og ofte ganske effektiv behandling, men den er hos mange patienter ledsaget af bivirkninger i form af kvalme, opkastningstendens og metal-smag. Perifere polyneuropatier kan ses ved behandling ud over et halvt år. Midlet har desuden antabuseffekt og kan derfor ikke anvendes til patienter med dagligt alkoholindtag. På den baggrund har man forsøgt andre bredspektrede antibiotika og især ciprofloxacin både i forbindelse med akut *pouchitis* og som langtidsbehandling. I en randomiseret undersøgelse har man påvist, at ciprofloxacin er mindst lige så effektiv som metronidazol, og behandlingen har færre bivirkninger [5]. I en ny undersøgelse er dette fund blevet bekræftet, og det er samtidig vist, at ciprofloxacin eradikerer flere grupper af potentielt patogene bakterier

end metronidazol [6]. Da ciprofloxacin desuden ikke har effekt på størstedelen af de anaerobe bakterier, påvirkes den normale tarmflora i mindre grad end ved brug af metronidazol. Dosis af ciprofloxacin udgør 500-1.500 mg dagligt i den akutte fase. Ved behov for længerevarende behandling reduceres dosis som for metronidazol til den mindste dosis, som holder symptomerne under kontrol. Som alternativ til ciprofloxacin kan benyttes amoxicillin, erythromycin og tetracyclin. Ved behandlingssvigt er kombinationer af antibiotika også rapporteret at være effektive.

Ved manglende effekt af antibiotikabehandlingen kan forskellige mere eller mindre veldokumenterede former for behandling forsøges. Lokal eller systemisk behandling med mesalazin er således i ukontrollerede undersøgelser rapporteret at være effektivt, og i en dobbeltblind, kontrolleret undersøgelse er lokalbehandling med budesonid vist at være lige så effektiv som behandling med metronidazol til patienter med *pouchitis* [7]. Lokal og systemisk behandling med glukokortikoider har ligeledes været forsøgt med vekslende held, og brugen er ikke evidensbaseret. Yderligere immunsuppressiv behandling med ciclosporin (lokalbehandling) eller azathioprin (systemisk) har også været forsøgt og ser ud til at have nogen effekt. Fremgangsmåden ved behandling af *pouchitis* er summeret i rutediagrammet i **Figur 1**.

Sammenfattende har de behandlingsmuligheder, som fandtes indtil for nylig, således været relativt dårligt dokumenteret. Inden for den seneste tid er der imidlertid tilkommet nye behandlingsmuligheder i form af probiotika. Probiotika er defineret som levende mikroorganismer, som ved indtagelse giver helbredsmæssige fordele ud over de ernæringsmæssige. Ud fra den formodede patogenese for *pouchitis* er det nærliggende at tro, at en ændring i bakteriefloraen i



Figur 1. Rutediagram for behandling af *pouchitis*.

*pouch*'en vil kunne påvirke udviklingen og forløbet af *pouchitis*. Dette argument understøttes desuden af, at antibiotikabehandling, som ligeledes påvirker bakteriefloraen i tarmen, har effekt på tilstanden.

Gionchetti *et al* gennemførte i 2000 som de første en undersøgelse, hvori de overbevisende viste effekt af probiotikum til behandling af *pouchitis*. Fyrre patienter med kronisk *pouchitis* blev randomiseret til behandling med VSL#3 eller placebo. VSL#3 er en koncentreret blanding ( $300 \times 10^9$  mikroorganismer/g) af otte forskellige bakterier (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* og *Streptococcus salivarius*). VSL#3 blev givet som vedligeholdelsesbehandling, efter at sygdomsremission var opnået ved hjælp af antibiotika. Efter ni måneder viste det sig, at alle patienter i placebogruppen havde fået recidiv af deres *pouchitis*, hvorimod der kun optrådte tre tilfælde af recidiv i VSL#3-gruppen. Effekten blev yderligere bekræftet af, at alle patienter i VSL#3-gruppen fik recidiv inden for tre måneder efter behandlingsophør [8].

Disse første positive resultater er siden blevet eftervist af andre, herunder i et norsk studium, hvor behandlingen var 500 ml syrnnet mejeriprodukt indeholdende lactobacilli (La-5) og bifidobacteriae (Bb-12) [9]. Der foreligger endvidere data, hvor probiotika ser ud til at have effekt til primær forebyggelse af *pouchitis* efter anlæggelse af *pouch* [10, 11].

Selv om disse præliminære data vedrørende probiotika og *pouchitis* er lovende, er det endnu for tidligt at anbefale behandlingen som standard fraset hos patienter, som ikke responderer på den sædvanlige behandling, eller i tilfælde, hvor alternativet er langvarig antibiotikabehandling. Indtil videre bør behandlingen ideelt set foregå som led i en kontrolleret undersøgelse.

I lyset af de resultater, som allerede foreligger, må man forvente, at en del patienter allerede på eget initiativ forsøger sig med probiotika, specielt fordi probiotika er kosttilskud og naturredicin og dermed produceres og sælges relativt frit uden samme kontrol, som der er med egentlige lægemidler og uden dokumentation for nytteværdi. VSL#3, som har dokumenteret effekt ved *pouchitis* er ikke kommercielt tilgængeligt herhjemme, men kan erhverves via internettet ([www.vsl3.com](http://www.vsl3.com)). I udenlandske undersøgelser har man påvist, at mange af de kosttilskud, som sælges som probiotika, ikke indeholder de bakterier, som anføres på pakningerne og ej heller forekommer i de oplyste koncentrationer ligesom de i værste fald kan indeholde potentielt patogene bakterier [12]. Dette udgør et problem, når man skal vejlede om probiotika og kan desuden være med til at give et indtryk af, at probiotika ikke har effekt, idet præparaterne er for dårlige.

Den påviste effekt af probiotika ved *pouchitis* rejser desuden en række andre spørgsmål: Kan probiotika anvendes som adjuverende behandling af andre inflammatoriske tarm sygdomme? Hvilke bakteriestammer bør anvendes og i hvilke

koncentrationer? Bør cocktails som VSL#3 anvendes, eller opnår man lige så gode resultater med enkelte bakteriestammer? Bør et probiotikum i virkeligheden skræddersyes til den enkelte patient? Hvad er probiotikas virkningsmekanisme eller virkningsmekanismer? En del af disse spørgsmål er allerede delvist forsøgt belyst, men de fleste svar resterer. Der er fra dyreforsøg og sporadiske kliniske observationer gode holdpunkter for, at probiotika kan have effekt ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom. I den forbindelse gennemføres der i øjeblikket på Odense Universitetshospital og i samarbejde med Århus Kommunehospital to kliniske undersøgelser, som skal belyse effekten af probiotikum til behandling af henholdsvis colitis ulcerosa og colonlokaliseret Crohns sygdom. Spørgsmålene om virkningsmekanismer og hvad kravene er til »det ideelle probiotikum«, er der for tiden mange bud på, men der er stadig behov for yderligere forskning inden for dette område, før princippet i behandlingsstrategierne vil kunne funderes for kronisk inflammatorisk tarmsygdom.

Korrespondance: Lone Gabriels Klinge, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.  
E-mail: lone.klinge@ouh.fjns-amt.dk

Antaget: 16. januar 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

#### Litteratur

1. Farouk R, Pemberton JH, Wolff BG *et al*. Functional outcomes after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2000;231: 919-26.
2. Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY *et al*. High level perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut* 2001;49:671-7.
3. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP *et al*. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994;69: 409-15.
4. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1193-6.
5. Shen B, Achkar JP, Lashner BA *et al*. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:301-5.
6. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM *et al*. Eradication of pathogenic bacteria and restoration of normal pouch flora: comparison of metronidazole and ciprofloxacin in the treatment of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1519-25.
7. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S *et al*. Budesonide enema in pouchitis – a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:27-34.
8. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A *et al*. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
9. Laake KO, Bjornekleit A, Aamodt G *et al*. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:43-51.
10. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U *et al*. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-9.
11. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM *et al*. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum* 2004;47:876-84.
12. Hamilton-Miller JM, Shah S. Deficiencies in microbiological quality and labelling of probiotic supplements. *Int J Food Microbiol* 2002;72:175-6.