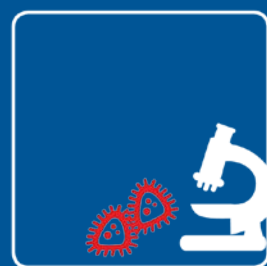


# Probiotika mod Irritabel tyktarm. Et randomiseret kontrolleret dobbeltblindet forsøg med 6 måneders behandling



# Probiotika mod Irritabel tyktarm. Et randomiseret kontrolleret dobbeltblindet forsøg med 6 måneders behandling.

### Projektleder:

Luise Mølenberg Begtrup  
Forskningsenheden for almen praksis  
J.B.Winsløvsvej 9A  
5000 Odense C

### Projekt periode:

September 2008 – Maj 2013

### Øvrige deltagere:

- Hovedvejleder: Professor, dr.med Ove B. Schaffalitzky de Muckadell, Medicinsk Gastroenterologisk afdeling S, Odense Universitets hospital, [sdm@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:sdm@ouh.regionsyddanmark.dk)
- Projektvejleder: Assisterende forskningsleder, lektor, ph.d., praktiserende læge Dorte Jarbøl, Forskningsenheden for Almen Praksis, IST, SDU, [djarbol@health.sdu.dk](mailto:djarbol@health.sdu.dk)
- Vejleder: Overlæge, ph.d. Jens Kjeldsen, Medicinsk Gastroenterologisk afdeling S, Odense Universitets hospital, [jens.kjeldsen@ouh.regionsyddanmark.dk](mailto:jens.kjeldsen@ouh.regionsyddanmark.dk)
- Vejleder: Professor, dr.med Jakob Kragstrup
- Samarbejdspartner: Ph.d. Ulla Svensson, tidl. Bioscience, ARLA FOODS

### Finansieringskilder:

- Mejeribrugets forskningsfond MFF
- Kvalitet- og efteruddannelses fonden, KEU i Region Syddanmark
- Trygfonden
- Fabrikant Mads Clausens fond
- Odense University Hospitals Forsknings fond
- Lægeforeningens Forskningsfond

## Kort sammendrag

Formålet med projektet var at undersøge virkningen af 6 måneders probiotisk kost tilskud (kapsler) sammenlignet med placebo på personer, diagnosticeret med irritable tyktarm.

Patienterne skulle indtage 2x2 kapsler om dagen indeholdende henholdsvis mælkesyrebakterier (probiotika) eller placebo. Hver måned besvarede patienterne spørgsmål vedrørende hvorvidt de havde haft tilstrækkelig lindring af deres symptomer (ja/nej), og spørgsmål vedrørende øvrige mave-tarm symptomer. Patienternes livskvalitet ved undersøgelsens start, efter 6 - og efter 12 måneder blev undersøgt ved hjælp af validerede spørgeskemaer.

131 patienter deltog i studiet, heraf modtog 67 patienter mælkesyrebakterier og 64 patienter placebo kapsler. 100 patienter gennemførte alle 6 måneders behandling; 54 (81%) i probiotika gruppen og 46 (72%) i placebo gruppen. Af de patienter, der gennemførte 6 måneders behandling var henholdsvis 46% (25) i probiotika gruppen og 54% (25) fuldt kompliant og indtog den angivne dosis.

Efter 6 måneders behandling fandt vi at 52% (35/67) af patienterne i probiotika gruppen havde tilstrækkelig lindring mindst halvdelen af tiden, mod 41% (26/64) i placebo gruppen. Forskellen var ikke stor nok til, at vi i dette studie kunne konkludere signifikant effekt. Effekten af probiotika behandlingen aftog efter ophør af behandlingen. Efter 3 måneders follow-up var der ingen forskel i andel af patienter med tilstrækkelig lindring sammenlignet med baseline.

Overordnet var der ikke vedvarende forskel mellem grupperne med hensyn til øvrig mave-tarm symptomer. Begge grupper oplevede forbedret livskvalitet, men der var ikke forskel mellem grupperne.

**I denne gruppe af patienter med irritable tyktarm kan vi ikke påvise signifikant effekt af 6 måneders behandling med mælkesyrebakterier sammenlignet med placebo.**

## Engelsk resumé

**Background:** Meta-analyses have indicated effect of probiotics on irritable bowel syndrome (IBS). However, few long-term trials have been conducted and uncertainty remains to effectiveness in a primary care setting as well as to the long-term effect

**Aim:** To investigate the effect of probiotics compared with placebo in the management of IBS in general practice during a 6 months treatment period and with a 6 months follow-up.

**Methods:** We randomized IBS-patients to receive two capsules twice daily either containing placebo or a probiotic mixture of *Lactobacillus paracasei ssp paracasei F19*, *Lactobacillus acidophilus La5* and *Bifidobacterium Bb12* in an amount of  $1.3 \times 10^{10}$  CFU per capsule . Primary endpoint was proportion of responders defined as patients reporting adequate relief (AR) at least 50% of the time in the 6 months treatment period. Secondary outcomes were proportions of patients reporting AR at different time points, and change in gastrointestinal symptoms and health-related quality of life (HrQOL) from baseline to 3, 6 and 12 months.

**Results:** A total of 131 patients were included in the study. The proportion of responders in the treatment period was 52% (35/67) in the probiotic group vs. 41% (26/64) in the placebo group,  $p=0.18$ . Overall we found no difference between the groups in change in gastrointestinal symptoms after treatment. Patients improved in HrQOL, but with no statistically significant difference between the groups.

**Conclusion:** During a 6 month treatment period we were not able to detect a positive effect of this probiotic when compared with placebo.

## Projektets baggrund, mål, metode, resultater og konklusion

### Baggrund

Colon irritabile er karakteriseret ved kroniske eller tilbagevendende symptomer fra mavetarm kanalen, hvor der ikke findes nogen påviselig organisk årsag. Colon irritabile er en hyppig lidelse med en prævalens på omkring 12 % i vestlige lande. Den patofysiologiske mekanisme er ukendt, hvorfor mange fysiologiske forklaringer har været foreslået, så som abnorm gastrointestinal motilitet, visceral hypersensitivitet, ændret hjerne-tarm forbindelse, low-grade inflammation og ændret intestinal flora.

De seneste år har der været et øget fokus på en mulig indflydelse fra tarmens microbiota. Den aktuelle arbejdes hypotese er, at abnorm microbiota aktiverer mucosas naturlige immun respons, hvorved permeabiliteten af epitelet øges, de sensoriske nociceptive nerve forbindelse aktiveres og det enteriske nervesystem dysreguleres. Klinisk evidens for dette er støttet ved 1) colon irritabile symptomer kan udvikles i prædisponerede individer efter en gastrointestinal infektion, 2) behandling der retter sig mod microbiota, så som antibiotika, probiotika og prebiotika har vist effekt og 3) microbiota i fæces fra patienter med colon irritabile har vist sig signifikant anderledes end i raske kontroller.

Probiotika studier har været gennemført og metaanalyser har indikeret effekt på globale symptomer med NNT fra 4-21. Desværre har studierne været meget heterogene med hensyn til valg af probiotika stammer, dosis og effekt mål. Derudover har mange af studierne metodiske begrænsninger. Bevis på effekt har ofte været baseret på rapporteret ændring i sammensat eller specifik symptom score, hvori den kliniske relevans for patienten ikke er integreret. Der er behov for længere varende studier, eftersom colon irritabile er en kronisk og tilbagevendende tilstand og sværhedsgrad så vel som symptomer kan variere i den samme patient over tid. Desværre er der kun gennemført tre lange probiotika studier og ingen af dem havde lang follow up, som kan give mulighed for at bestemme varigheden af effekten.

### Formål

Formålet med studiet var at undersøge effekten af probiotika sammenlignet med placebo i en almen praksis population gennem 6 måneders behandling og 6 måneders follow up.

### Metode

Studiet var et randomiseret double-blindet placebo kontrolleret studie med to parallelle grupper. Det fandt sted fra januar 2009-juni 2011.

Målgruppen var patienter i alderen 18-50 år, der henvendte sig til egen læge med gastrointestinale symptomer og hvor lægen mistænkte colon irritabile. Praktiserende læger på hele Fyn henviste patienter til projektet. Vurdering og inklusion af patienterne fandt sted i praksis lokaler ved Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense. Alle egnede patienter deltog først i et randomiseret studie omhandlende diagnostik af colon irritabile.(1) De patienter, der i dette studie fik en colon irritabile diagnose blev inkluderet og randomiseret til at modtage kapsler med enten placebo eller probiotika. Deltagerne skulle indtage 2x2 kapsler dagligt i 6 måneder, hvorefter de blev fulgt yderligere 6 måneder. Efter 3 og 6 måneder kom deltagerne til et projektbesøg hos en projektsygeplejerske. Efter 12 måneder var der et afsluttende besøg hos den projektansvarlige læge. Hver måned besvarede deltagerne månedsbreve med spørgsmål om tilstrækkelig lindring

(ja/nej) og gastrointestinale symptomer. Spørgsmål vedr. livskvalitet blev besvaret ved baseline, efter 6 og 12 måneder.

#### *Anvendte probiotika*

De probiotiske kapsler indeholdt *Lactobacillus paracasei ssp paracasei F19*, *Lactobacillus acidophilus La5* and *Bifidobacterium Bb12* i doser a  $3 \times 10^9 - 7 \times 10^9$  CFU givende et totalt indhold af alle stammer på  $1,3 \times 10^{10}$  CFU pr kapsel. Placebo kapslerne indeholdt, ligesom de aktive kapsler, maltodextrin. Kapslerne blev produceret og leveret af ARLA Foods.

Patienterne måtte ikke anvende anden probiotika i studie perioden, men det var tilladt at indtage kommercielle surmælksprodukter.

#### *Effektmål*

Det primære effektmål var andel af respondere efter 6 måneders behandling. Responder blev defineret som en patient, der i mindst 50% af månederne havde haft tilstrækkelig lindring (adequate relief). Sekundære effektmål var ændring i gastrointestinale symptomer, ændring i livskvalitet og andel af patienter med tilstrækkelig lindring hver måned.

Complians blev kontrolleret ved at tælle resterende kapsler i de udleverede æsker samt ved kvantitative og kvalitative fæces analyser (for 2x30 patienter).(2)

#### **Resultater**

306 patients blev henvist til studiet, heraf blev 244 patienter vurderet, 153 undersøgt (indgik i diagnostik studiet) og 131 patienter blev inkluderet og randomiseret; 67 patienter til probiotika og 64 til placebo. 54 patienter i probiotika gruppen (81%) og 46 patienter i placebo gruppen (72%) gennemførte interventionen (6 måneders behandling), dog ikke alle per protokol pga. for lav complians (se flow skema/figur 1). Drop-outs var yngre og havde en kortere historie med symptomer. Årsager til drop out ses af figur 1.

97 (74%) af de inkluderede patienter var kvinder. Gennemsnits alder var 31 år og gennemsnits varighed af symptomer var 6,8 år. Det var ens fordelt i de to grupper.

#### *Primære effektmål*

Efter 6 måneders behandling var antallet af respondere 35 (52%) i probiotika gruppen mod 26 (41%) i placebo gruppen,  $p=0,18$ . Vi lavede også en subgruppe analyse, hvor kun de patienter, der havde generende symptomer ved baseline (ikke tilstrækkelig lindring) blev inkluderet ( $n=79$ ). I denne analyse var antallet af respondere 15 (39%) i probiotika gruppen mod 12 (29%) i placebo gruppen,  $p=0,34$ . I per protokol analysen kun indeholdende patienter med generende symptomer ved baseline ( $n=26$ ) var antallet 8 (50%) vs. 2 (20%),  $p=0,13$ .

#### *Sekundære effekt mål*

Efter 3 måneders behandling observerede vi en forskel mellem grupperne med hensyn til ændring i gennemsnitlig total score, diaré score, overmætheds score og oppustetheds score. Der var ingen forskel efter 6 måneders behandling. Efter de ekstra 6 måneders follow up var der forskel i total score, smerte score og overmætheds score. Alle de observerede forskelle var til placebo gruppens fordel. Resultatet skal dog tolkes varsomt, da der ikke var taget højde for multiplicity.

Begge grupper fik forbedret livskvalitet i løbet af studiet, men der var ingen forskel mellem grupperne.

Vi observerede en meget fluktuerende andel af patienter, der rapporterede tilstrækkelig lindring hver måned. Andelen faldt under follow up i begge grupper. I probiotika gruppen var andelen af patienter med tilstrækkelig lindring størst 3 og 6 måneder, mens den største effekt sås efter 1 måned i placebo gruppen.

### *Compliance*

Ud af de patienter der gennemførte behandlingen var 55 compliant (spist mindst 80% af den givne dosis), 25 patienter (46%) i probiotika gruppen og 30 (65%) i placebo gruppen. Der var ingen forskel mellem compliant og noncompliant patienter med hensyn til alder, køn og subtype. Imidlertid var 18 (62%) af de non-compliant patienter i probiotika gruppen compliant i 3 af de 6 behandlingsmåneder.

Vi fandt probiotiske stammer i 23 (79%) af prøverne fra probiotika gruppen (*LA-5* i 3(10,3%), *BB-12* i 20(74%), *F19* i 11(39%)). Ingen af de tre probiotiske stammer blev fundet i fæces var patienter i placebo gruppen.

### *Bivirkninger*

Der blev ikke rapporteret alvorlige bivirkninger. I probiotika gruppen rapporterede en patient et kløende udslæt på overarme og lår og droppede derfor ud af studiet, og en anden patient rapporterede et forbigående udslæt ved albuerne og tommelerne men fortsatte behandlingen.

### **Konklusion**

I dette længere varende studie var vi ikke i stand til at vise at en probiotisk blanding indeholdende *Lactobacillus paracasei ssp paracasei F19*, *Lactobacillus acidophilus La5* and *Bifidobacterium Bb12* havde større effekt på colon irritable patienters symptomer end placebo behandling. Vi fandt at gruppen behandlet med probiotika havde en store andel af patienter, der var respondere, men forskellen mellem grupperne var ikke statistisk signifikant. Effekten af behandlingen var fluktuerende gennem de 6 måneder i begge grupper. Efter stop af behandling faldt effekten.

## Publikationer og offentliggørelser

### Videnskabelige artikler:

**Luise M Begtrup\***, Anne Line Engsbro\*, Jens Kjeldsen, Pia V Larsen, Ove Schaffalitzky de Muckadell, Peter Bytzer, Dorte E Jarbøl. *A Positive Diagnostic Strategy is Non-Inferior to a Strategy of Exclusion for Patients with Irritable Bowel Syndrome*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan 25. doi:pil: S1542-3565(13)00096-7. 10.1016/j.cgh.2012.12.038. [Epub ahead of print](1)

\*fælles førsteforfatterskab

Anne Line Engsbro\*, **Luise Mølenberg Begtrup\***, Jens Kjeldsen, Pia Veldt Larsen, Ove Schaffalitzky de Muckadell, Dorte E Jarbøl, Peter Bytzer. *Patients suspected of irritable bowel syndrome – Cross-sectional study exploring the sensitivity of Rome III criteria in primary care*. Am J Gastroenterol. 2013 Feb 19. doi: 10.1038/ajg.2013.15. [Epub ahead of print](3)

\*fælles førsteforfatterskab

**Luise Mølenberg Begtrup**, Ove B Schaffalitzky de Muckadell, Jens Kjeldsen, René dePont Christensen, Dorte E Jarbøl. *Clinical trial: Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome – a randomised, double-blind, placebo controlled study*. Submitted til Alimentary Pharmacology and Therapeutics

### Abstrakt accepteret til 18.th Nordic Congress of General Practice, Tampere, Finland, 21-24 August 2013:

**Luise Mølenberg Begtrup**, Ove B Schaffalitzky de Muckadell, Jens Kjeldsen, René dePont Christensen, Dorte E Jarbøl. *Clinical trial: Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome – a randomised, double-blind controlled study*. Submitted to Alimentary Pharmacology and Therapeutics

### Ikke videnskabelige artikler

*Probiotika –til personer med irriteret tyktarm*. Mælkeritidende no.10, 2009



## Redegørelse for forskeruddannelse

Projektet er del af en ph.d.-uddannelse påbegyndt i slutningen af 2008. Afslutning af uddannelsen er blevet udskudt pga. barsel (Nov.2010-Jan 2012) og forlængelse. Projektleder skriver aktuelt på afhandlingen, der indleveres til august.

Der er gennemført kurser sv.t. 33 ECTS-point

Projektleder har undervist praktiserende læger, gastroenterologer, sygeplejersker og medicin studerende. Endvidere er projektet og resultater herfra blevet formidlet internationalt på kongresser og nationalt til årsmøder, praksisdage, i forbindelse med undervisning mv.

## Samarbejdes relationer

Studiet blev lavet i samarbejde med Arla Foods, der stod for produktion af kapsler med mælkesyrebakterier og desuden kvantitative og kvalitative analyser af fæces fra projektpatienter udstrøget på agarplader. Projektgruppen har arbejdet uafhængigt af Arla Foods, der ikke har været involveret i endelige beslutninger om design, analyser, tolkning og beskrivelse af studiet.

Projektgruppen har haft samarbejde med en forskningsgruppe på Medicinsk afdeling, Køge sygehus.

Projektleder Luise M. Begtrup har været del af et nationalt symptom forskning netværk, der bl.a. har fokus på patienter med funktionelle lidelser

## Betydning for mejeribruget

Inden nye probiotiske kosttilskud kan anbefales til patientgrupper, er det nødvendigt at afprøve dem på de rette målgrupper i et videnskabeligt design, der kan imødekomme eventuelle fejlslutninger. Det randomiserede design i dette studie giver netop mulighed for at undersøge effekt af en behandling i en gruppe af patienter, hvor randomiseringen sikrer at eventuelle udefrakommende influerende faktorer fordeles ligeligt på de to grupper. For at resultaterne kan overføres (generaliseres) til den kliniske hverdag, er det vigtigt at setuppet i vides mulige omfang afspejler virkeligheden. Vi tog derfor udgangspunkt i patienter, der selv havde henvendt sig til praktiserende læge med gastrointestinale symptomer.

I valg af effekt mål i studier, er det nødvendigt at bruge videnskabeligt velafprøvede mål for effekt, der samtidig afspejler den virkelighed, patienterne står i. Colon irritabile er en funktionel lidelse, hvor man ikke kan finde en organisk årsag, hvorfor man er nød til at bruge subjektive mål, når man vil vurdere effekt af behandling. Yderligere vil patienter med colon irritabile kun sjældent opnå smertefrihed, hvorfor det giver mening at anvende et mål, der angiver, om de synes, de har tilstrækkelig lindring.

I dette studie valgte vi i samarbejde med ARLA at benytte stammerne *Lactobacillus paracasei ssp paracasei F19*, *Lactobacillus acidophilus La5* and *Bifidobacterium Bb12* i doser a  $3 \times 10^9 - 7 \times 10^9$  CFU resulterende et totalt indhold af alle stammer på  $1,3 \times 10^{10}$  CFU pr kapsel. Daglig dosis var 2x2 kapsler. Vi erfarede, at det var vanskeligt at gennemføre for vores gruppe af patienter, der var yngre og ikke er vant til at tage medicin. For at imødekomme dette gjorde vi meget ud af mundtlig og skriftlig information, tilbød doserings æsker mv. Det skal overvejes i

fremtidige studier, om det er muligt at opnå samme dosis i én kapsel, så gennemførligheden evt. kan forbedres. Dette er især af stor betydning i længere varende studier.

## **Relationer til andre/nye mejerirelaterede samarbejdsprojekter**

Nej

### **Reference liste**

- (1) Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J et al. A Positive Diagnostic Strategy is Non-Inferior to a Strategy of Exclusion for Patients with Irritable Bowel Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2013.**
- (2) Janet Håkansson. Report IBS III. Arla Foods GFDP. 2011**
- (3) Engsbro AL, Begtrup LM, Kjeldsen J et al. Patients Suspected of Irritable Bowel Syndrome-Cross-Sectional Study Exploring the Sensitivity of Rome III Criteria in Primary Care. Am J Gastroenterol 2013.**

**Figur 1, Forløb af patienter gennem studiet**

