

N3 aanbeveling 2021 Probiotica bij prematuur geboren neonaten opgenomen op de NICU

De aanbeveling werd ontwikkeld door Marijn Vermeulen (kinderarts-neonatoloog, Rotterdam), Chris van den Akker (kinderarts-neonatoloog, Amsterdam), Margreet Koolen (NICU-verpleegkundige, Rotterdam) en Robert Flint (ziekenhuisapotheker, Rotterdam), in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), deels op de overeenkomsten tussen de bestaande protocollen en deels op kennis of ervaring waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt. Het protocol werd besproken in de landelijke werkgroep Implementatie probiotica en doorliep de standaard procedure voor N3 aanbevelingen. De definitieve versie is akkoord bevonden in september 2021.

NICU-verpleegkundige: Margreet Koolen

Doelgroep

Dit protocol is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de intensive care zorg voor pasgeborenen met een zwangerschapsduur <30 weken en/of een geboortegewicht <1000 gram. Het toedienen van probiotica in regionale algemene ziekenhuizen ter preventie van NEC wordt op dit moment afgeraden, omdat daar de kosten (financieel en potentiële veiligheidsrisico's) onvoldoende opwegen tegen de potentiële baten (onvoldoende positieve bewijslast voor effectiviteit bij relatief laag risico op NEC), en er in Nederland nog beperkte ervaring en goedkeuring is met betrekking tot probiotica toediening bij prematuur geboren kinderen.

Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld VOOR en DOOR de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

Samenvatting

Indicatie	AD <30 weken en/of GG <1000 g
Dosering	1 dd 0,5 g ProPrems® probiotica (waterige suspensie 1,2-1,5 ml)
Bereiding	suspensie dagelijks bereid in specifieke bereidingsruimte
Toediening	rond vaste tijd, via maagsonde, direct voorafgaand aan voeding
Start	minimaal 48 uur oud, bij opbouw voeding vanaf minimaal 2,0 ml per keer*
Stop	bij AD 35 weken of eerder bij ontslag NICU

*maar niet in het kader van MEF, dus pas bij 12 dd 2 ml.

Afkortingen

Een overzicht van in het document gebruikte afkortingen:

AD	amenorroeduur
CFU	colony forming units
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
GG	geboortegewicht
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
MEV	minimale enterale voeding
NEC	necrotiserende enterocolitis
NICU	neonatal intensive care unit
NPO	niets per os
pp	postpartum
R	resistent
RCT	randomised controlled trial
S	sensitief
SOP	standard operating procedure

Definities

Probiotica zijn voedingssupplementen die levende bacteriën bevatten, met een positief effect op de gezondheid wanneer ze in voldoende hoeveelheden (gastro-)enteraal worden toegediend.

Necrotiserende enterocolitis (NEC) is een ernstig ziektebeeld van acute inflammatie van het maagdarmsstelsel, dat vooral voorkomt na vroeggeboorte. In dit document wordt met NEC bedoeld op de bewezen en ernstige vorm, die geclassificeerd wordt als NEC met Bell stadium II of III. NEC stadium I (verdenking NEC) wordt in deze aanbeveling buiten beschouwing gelaten.

Indicaties

Prematuur geboren neonaat, opgenomen op IC neonatologie, met:

- Zwangerschapsduur <30 0/7 weken en/of geboortegewicht <1000 gram
- Minimale postnatale leeftijd 48 uur
- Minimale hoeveelheid enterale voeding van 2,0 ml per voedingsgift (niet in het kader van MEV).

Contra-indicaties

- (Nog) beperkte voedingsinname of voedingstolerantie, waarbij de voedingsgiften (nog) <2,0 ml per keer zijn.
- Voeding die wordt gegeven in het kader van 'minimale enterale voeding'.
- Niets per os; zoals bij verdenking NEC, ernstige perinatale asfyxie of perioperatief.
- Ernstige darmafwijkingen, waarbij de integriteit van de darm is gecompromitteerd, zoals congenitale darmafwijkingen met passagestoornissen of NEC

- De aanwezigheid van een stoma of duodenumsonde wordt als een relatieve contra-indicatie beschouwd. Bij een goede passage van voeding en stoma-productie, kunnen bij een geheelde stoma-uitmonding probiotica wel gegeven worden.

Start, herstart en duur van de behandeling

Vanaf 48 uur postnataal kan gestart worden met probiotica, mits het voedingsvolume minimaal 2,0 ml per gift is. Dus kinderen met MEF of een lager voedingsvolume dan 2 ml per gift, starten nog niet met probiotica. De behandelduur loopt tot de doorgerekende zwangerschapsduur van 35 weken is bereikt, of stopt eerder indien het kind wordt overgeplaatst naar een ander ziekenhuis of andere afdeling dan de IC neonatologie. Bekend is dat kolonisatie van de darm nog enkele weken aanhoudt na staken van probiotica toediening en op grond van de literatuur kan verondersteld worden dat het risico op NEC bij kinderen die stabiel genoeg zijn voor overplaatsing zeer gering is. Er is geen rationale of wetenschappelijke onderbouwing voor het uitstellen van overplaatsing vanwege staken van probiotica. Ten tijde van antibioticagebruik of van een sepsis kunnen probiotica door gedoseerd worden, zo lang de voeding verdragen wordt, maar dienen gestopt te worden als overgegaan wordt op MEF of niet per os.

Dosering

De dosering van ProPreams® probiotica is voor alle premature neonaten gelijk en dus onafhankelijk van het gewicht: 1 dd 0.5 g (totaal volume is 1.3-1.5 ml na verwerken in 1.0 ml water). Deze hoeveelheid vocht krijgt de neonaat boven op de normale hoeveelheid voeding en hoeft dus niet van het toe te dienen volume aan melk afgetrokken te worden.

Vanwege patiëntveiligheid wordt aanbevolen om probiotica individueel voor te schrijven in het elektronisch patiëntendossier, doseringen individueel te etiketteren en toediening te registreren.

Vorbereiding

Aangezien probiotica hoge concentraties van levende bacteriën betreffen (10^9 CFU per gift), dient ongewenste contaminatie voorkomen te worden. Probiotische sepsis (m.n. bij immuun gecompromitteerde patiënten waaronder premature neonaten) is een van de gekende potentiële complicaties. Om dit risico te minimaliseren worden probiotica nimmer bedside bereid, noch elders in de patiëntenruimte of een ruimte waar parenterale medicatie bereid wordt. De bereiding van het ProPrems® poeder kan bijvoorbeeld plaatsvinden in de melkkeuken of in een speciale bereidingsruimte van de apotheek, door getrainde voedings- / apothekersassistenten. Bij de bereiding wordt het poeder gemengd met water en in een sondevoeding-spuitje opgetrokken, waarbij bij voorkeur gewerkt wordt in een LAF-kast met down-flow (in ieder geval geen cross-flow) of met een poederafzuigkast. Na bereiding dient het werkgebied ontsmet te worden. De spuitjes met probiotica dienen dagelijks geleverd te worden aan de afdeling. De spuitjes kunnen gedurende maximaal 8 uur op kamertemperatuur worden bewaard tot aan toediening. Mocht een gift of dosis gemist worden, dan wordt er geen extra gift bereid door de verpleging of artsen op/rond de unit. De volgende dag wordt dan op het reguliere tijdstip een dosis gegeven; een gemiste dosis hoeft niet te worden ingehaald.

Toediening

Gezien de hoge bacterie dichtheid van het product, dient zeer hygiënisch gewerkt te worden, met name ter voorkoming van contaminatie van infusen en lijnen, potentieel leidend tot een probiotische sepsis (zie bijwerkingen en veiligheid).

Bij voorkeur vindt toediening plaats op een dagelijkse standaardtijd die samenvalt met een voedingsmoment maar niet samenvalt met (dagelijkse) infuuswissels. Voorafgaand aan de voeding wordt het probiotisch mengsel door de verpleegkundige met handschoenen

toegediend via de neus-maagsonde of orale maagsonde. Het gebruikte spuitje van de probiotica dient direct in de vuilnisbak (of eventueel naaldencontainer) bij de patiënt worden weggegooid. Na toediening dient de verpleegkundige de handschoenen weg te gooien en handdesinfectie toe te passen. In overleg met de lokale afdeling infectiepreventie kan, na zorgvuldige afweging, besloten worden af te wijken van het beleid rond gebruik van handschoenen.

Indien direct na toediening de reguliere dosis voeding wordt gegeven, hoeft de sonde niet tussendoor met water schoongespoeld te worden. Indien per abuis de voeding reeds gegeven is alvorens de probiotica te hebben gegeven, dan kan de probiotica voorafgaand aan de daaropvolgende voeding gegeven worden.

Bij uitspugen van de voeding met probiotica, hoeft de probiotica niet opnieuw gegeven te worden. Wel dient het verontreinigd laken of andere oppervlakten direct te worden verschoond gezien de hoge bacterie dichtheid en het risico op contaminatie.

Indien er gemorst wordt op een hand(schoen): trek de handschoenen uit, desinfecteer je handen, en trek nieuwe handschoenen aan. Als er op de huid van het kind is gemorst: veeg dit af met een gaas, en veeg na met een ander gaas met huiddesinfectiemiddel. Bij morsen in de couveuse: verschoon het laken of ander oppervlak. Bij morsen elders: maak dit direct schoon met een klamvochtige microvezeldoek en desinfecteer vervolgens volgens lokaal infectiepreventieprotocol.

Risico's	Risicoreductie
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis (door contaminatie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dagelijks bereide suspensie op specifieke locatie (zie bereiding) • Hygiënisch werken: <ul style="list-style-type: none"> - toedienen met handschoenen, nadien handschoenen wisselen - bij spugen, direct verschonen - bij morsen, direct schoonmaken
<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis (door translocatie over de darm) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zie contra-indicaties (niet toedienen bij NPO, MEV, ernstige paralytische ileus)

Probiotisch product

ProPrems® is formeel gezien geen medicament maar een voedingssupplement. De aanbeveling is om het lokale product dossier voor inkoop en logistiek op te bouwen als ware het een medicament. Toezicht wordt geleverd door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), en niet door de Voedsel en Warenautoriteit (VWA). ProPrems® wordt geleverd in zakjes met daarin 0,5 gram poeder dat 10^9 CFU gevriesdroogde probiotische bacteriën bevat (*Bifidobacterium infantis* BB-02™, *Bifidobacterium lactis* BB-12® en *Streptococcus thermophilus* TH-4). ProPrems® poeder kan op kamertemperatuur bewaard worden. Bestelling en voorraadbeheer verloopt doorgaans via de Apotheek. Verdere informatie: [zie achtergrond](#).

Bijwerkingen en veiligheid

Bijwerkingen zijn zeer zeldzaam. Er dient rekening gehouden te worden met de zeer zeldzame bijwerking van een probiotische sepsis, hetgeen in de achtergrondinformatie nader wordt toegelicht. Indien gastro-intestinale bijwerkingen optreden die (mogelijk) in verband staan met de toediening van ProPrems®, of een probiotische sepsis wordt vermoed, dient dit in het dossier vastgelegd worden en per e-mail of telefoon te worden gemeld aan de betrokken neonatoloog. Landelijk worden alle episodes van bewezen probiotische sepsis gemeld aan c.h.vandenakker@amsterdamumc.nl en m.j.vermeulen@erasmusmc.nl.

Implementatie

Implementatie van probiotica vergt een lokaal multidisciplinair team, minimaal bestaande uit een kinderarts-neonatoloog (aanspreekpunt), neonatologie verpleegkundige, ziekenhuis-apotheker en medisch microbioloog. Het implementatieplan dient lokaal besproken te worden met de ziekenhuis hygiënische dienst (ofwel: afdeling infectiepreventie) en kinder-infectiologie. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wordt in 2021 op de hoogte gebracht dat probiotica landelijk worden toegediend. De zorgverleners betrokken bij bereiding, voorschrijven en toediening van probiotica, dienen daartoe specifiek geïnstrueerd te worden en te werken volgens een richtlijn of standard operating procedure (SOP).

Data registratie en evaluatie

In lijn met de afspraken die in het verleden zijn gemaakt met de IGJ, wordt in de landelijke perinatale registratie (LNR) prospectief bijgehouden welke patiënten behandeld worden met probiotica en wordt mortaliteit en de NEC incidentie bijgehouden.

Ouders

Ouders worden op de hoogte gebracht van het gebruik van probiotica bij hun kind via de oudergesprekken, en via een algemene informatiefolder over het voedingsbeleid op de intensive care neonatologie. Het gebruik van probiotica vormt een onderdeel van de standaard klinische behandeling voor premature neonaten, waarvoor geen specifieke of uitdrukkelijke toestemming gevraagd hoeft te worden.

Achtergrond inclusief eventuele PICO(s)

Necrotiserende enterocolitis

Necrotiserende enterocolitis (NEC) is één van de belangrijkste doodsoorzaken bij prematuren, met name bij kinderen met een zwangerschapsduur onder de 30 weken. NEC noodzaakt vaak tot chirurgisch ingrijpen, verlengt de opnameduur en vergroot de kans op ernstige complicaties. Daardoor groeien en ontwikkelen kinderen met NEC zich gemiddeld minder goed dan kinderen zonder NEC (4). De incidentie van bewezen NEC (graad II-III) onder prematuren <32 weken en/of <1500 gram ligt rond de 5-8% (5). Bij patiënten geboren <30 weken en/of <1000 gram ligt dat zelfs rond 11%.

NEC is een complex multifactorieel ziekteproces in de onrijpe darm, waarbij genetische en omgevingsfactoren een rol spelen en het microbioom van de darm en een overactieve immuunrespons centraal staat. Met name door de onnatuurlijke omgeving in het ziekenhuis, veelvuldig gebruik van antibiotica, en hoogosmolaire (kunst)voeding, wordt de natuurlijke opbouw van het microbioom verstoord. Naast het voorkómen van prematuriteit en toedienen van antenatale steroïden, is verse eigen moedermelk de belangrijkste beschermende factor tegen NEC. Hoewel het mechanisme nog niet volledig opgehelderd is, danken probiotica hun gunstige effect waarschijnlijk voor een groot deel aan verbetering van de balans in het microbioom.

Probiotica

Probiotica zijn levende bacteriën met een positief effect op de gezondheid wanneer ze in voldoende hoeveelheden worden geconsumeerd. Verse moedermelk is niet steriel, maar bevat natuurlijk aanwezige probiotische bacteriën (10^3 tot 10^6 /mL) zoals bifidobacteriën en lactobacillen, die een onderdeel vormen van het microbioom van gezonde atermepasgeborenen. Net zoals probiotica kunnen worden toegevoegd aan zuivelproducten,

kunnen ze ook worden toegevoegd aan moedermelk of kunstvoeding. Het gebruik van probiotica ter preventie van NEC is veelvuldig getest en wordt wereldwijd veel toegepast.

Effectiviteit

Inmiddels hebben in totaal meer dan 12.000 prematuren deelgenomen aan klinische gerandomiseerde probiotica studies. Meta-analyses laten zien dat probiotica over het algemeen de kans op NEC en mogelijk ook op sepsis en mortaliteit verlagen (1-3, 6). Een grote studie in de UK waarbij geen effect werd gezien bij het gebruik van *Bifidobacterium breve* BBG-001 illustreert echter dat niet elke probiotische stam effectief is (7). Het is derhalve essentieel een bewezen effectieve probiotische stam of combinatie van stammen te geven (8). De ESPGHAN heeft recent aanbevelingen gedaan over de meest veilige en effectieve probiotica (9).

De enige combinatie van stammen die door de ESPGHAN aangeraden wordt én nu in de juiste vorm beschikbaar is, bestaat uit *Bifidobacterium infantis* BB-02™, *Bifidobacterium lactis* BB-12® en *Streptococcus thermophilus* TH-4. Deze combinatie is getest in de zogenaamde ProPrems-trial, een gerandomiseerde klinische studie in Australië en Nieuw Zeeland (n=1099, <32 weken en <1500 g). Daarin werd weliswaar geen effect gevonden op sepsis of mortaliteit, maar wel een grote reductie van NEC stadium II-III (van 4,4% naar 2,0%, relatief risico 0,46 (0,23-0,93)) (10). Eerder was deze combinatie van stammen ook al getest in een kleinere Israëlische trial (n=145, <1500 g) met een reductie van NEC van 16% naar 4% (p=0,03) en met vermindering van de ernst van NEC (11). Op basis van samenvoeging van de resultaten van beide studies, zou dit product ~70% van de NEC II-III gevallen kunnen voorkómen (risk ratio 0,29 (0,07-0,78)) (8). De effecten op mortaliteit, sepsis of voedingstolerantie waren echter niet significant. Hoewel de studies te klein waren om gedegen uitspraken te doen over subgroepen, is het niet aannemelijk dat de effectiviteit in patiënten met een geboortegewicht < 1000 gram of < 28 weken veel lager ligt. De ProPrems trial zag een duidelijke trend in NEC reductie van 5.9% naar 4.3% (RR 0.73) en van 7.2% naar 5.0% (RR 0.69), respectievelijk in beide subgroepen. De ProPrems-trial liet in

de totale onderzoekspopulatie geen effect zien op psychomotorische ontwikkeling op de leeftijd van 2-5 jaar (12). Er werden in beide studies geen bijwerkingen (waaronder geen probiotische sepsis) gerapporteerd.

PICO

Patient: premature neonaat

Intervention: de combinatie van *B. infantis* Bb-02, *B. lactis* Bb-12, en *Str. thermophilus* TH-4

Control: standaardzorg (placebo)

Outcome: mortaliteit, NEC stadium II/III en late-onset sepsis.

GRADE

Tabel 1. GRADE tabel met samenvatting van de RCTs die antwoord geven op de PICO

Certainty assessment						No of events and patients		Effect		Certainty
No of RCTs (ref)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	<i>B. infantis</i> Bb-02, <i>B. lactis</i> Bb-12, and <i>Str. thermophilus</i> TH-4	usual care	Relative (95% CrI)	Absolute (95% CrI)	
Mortality										
2 (10, 11)	not serious ^a	serious ^b	not serious	very serious ^{c,d}	none	30/620 (4.8%)	36/624 (5.8%)	RR 0.73 (0.29 to 1.50)	16 fewer per 1.000 (from 41 fewer to 29 more)	⊕○○○ VERY LOW
NEC stage 2 or 3										

Certainty assessment						№ of events and patients		Effect		Certainty
№ of RCTs (ref)	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	<i>B. infantis</i> Bb-02, <i>B. lactis</i> Bb-12, and <i>Str. thermophilus</i> TH-4	usual care	Relative (95% CrI)	Absolute (95% CrI)	
2 (10, 11)	not serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^e	none	12/620 (1.9%)	34/624 (5.4%)	RR 0.29 (0.073 to 0.78)	39 fewer per 1.000 (from 51 fewer to 12 fewer)	⊕⊕○○ LOW
Late-onset sepsis										
2 (10, 11)	not serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	103/620 (16.6%)	113/624 (18.1%)	RR 0.98 (0.56 to 1.80)	4 fewer per 1.000 (from 80 fewer to 145 more)	⊕⊕○○ LOW

Abbreviations:

CrI: Credible interval; RR: Risk ratio.

Explanations

a. Randomization procedure not clearly explained by Bin-Nun et al., yet, this did not form a clear reason to downgrade level of evidence here. In both RCTs it was not described when outcome assessors were deblinded.

b. Moderate to substantial heterogeneity between results from both studies (I^2 ranges from 43 to 71%).

c. Wide CrI

d. Underpowered

e. Low event rates

Het product

ProPrams® (Probio-Tec® BIT-Stick-5 IF PRE (GIN 719598)) is een voedings supplement met een combinatie van de drie probiotische stammen *Bifidobacterium infantis* BB-02™, *Bifidobacterium lactis* BB-12® en *Streptococcus thermophilus* TH-4. De effectiviteit en veiligheid van deze combinatie zijn aangetoond in klinische studies (10-12). Dit is anno 2021 het enige product met een bacteriële samenstelling dat overeenkomt met de recente ESPGHAN aanbeveling en tevens beschikbaar en geschikt is voor de Nederlandse IC neonatologie afdelingen (9). ProPrams wordt zonder winsttoogmerk verkocht door het Zweedse bedrijf Neobiomics. Indien er alternatieve producten beschikbaar komen voor de Nederlandse markt met een vergelijkbaar of zelfs beter effectiviteits- en veiligheidsprofiel, dient deze landelijke aanbeveling herzien te worden.

Veiligheid van probiotica

De position paper van de ESPGHAN beschrijft in detail de veiligheidsaspecten van probiotica bij prematuren en stelt een aantal voorwaarden waaraan voldaan zou moeten worden om probiotica veilig te kunnen implementeren op een afdeling neonatologie (9). Aan die voorwaarden wordt in ons geval voldaan. Drie belangrijke aspecten worden hieronder kort omschreven:

A. De kwaliteit en veiligheid van het product.

ProPrams® wordt geproduceerd conform Good Manufacturing Practice (GMP)-kwaliteitseisen (FDA GMP; 21 CFR Part 111) door een gecertificeerd bedrijf (Chr Hansen, Denemarken, <https://www.chr-hansen.com/>), geleverd via Neobiomics (Zweden, <https://propreams.eu/>). ProPrams® voldoet aan alle kwaliteits- en veiligheidsstandaarden voor correcte stam identificatie, puurheid, levensvatbaarheid, antibiotica gevoeligheid, en resistentie patronen. De bacteriestammen zijn twee jaar lang stabiel op kamertemperatuur. Ze hebben lage MIC-waarden, bevatten geen mobiele antibiotica-resistentiegenen (plasmiden) en produceren geen D-lactaat.

B. Kruisbesmetting

Besmetting van andere patiënten zou op kunnen treden door verstuiwing van het poeder, slechte handhygiëne, knoeien, of contaminatie van medicatie. Het is van belang dat de zorgmedewerkers die met probiotica werken, zich bewust zijn van de enorm hoge concentratie van bacteriën in het product, en de werkafspraken volgen. Hoewel het de vraag is in welke mate kruisbesmetting werkelijk schadelijk is (de bacteriën worden niet als pathogeen beschouwd en worden gedekt door onze empirische therapie), dienen alle voorzorgsmaatregelen nageleefd te worden om dit risico te minimaliseren. Mede op aandringen van de IGJ en infectiepreventie afdelingen, is besloten om op dit vlak een nog voorzichtiger beleid te voeren dan de producent voorschrijft en dan in andere landen wordt gevoerd.

Door niet het poeder bed-side toe te voegen aan melk, maar aan te leveren in een spuitje met vloeistof, trachten we de kans op aerogene verspreiding te minimaliseren. Daartoe wordt de bereiding gedaan buiten de IC neonatologie en buiten de medicatieruimte door een getrainde medewerker, bij voorkeur met gebruikmaking van een LAF-kast met laminaire down-flow. Een goedkoper alternatief is te werken met een poederafzuigkast met HEPA filter. Een conventionele cross-flowkast is niet geschikt, omdat deze schone lucht horizontaal naar de bereider blaast en daarmee het product beschermt, maar niet de omgeving.

C. Probiotische sepsis

Een zeldzame bijwerking is een probiotische sepsis, welke in case reports/series zijn gemeld, maar in de trials tot nu toe niet zijn gevonden. Hygiënisch werken ter voorkoming van probiotische contaminatie van infusen of lijnen is van groot belang.

Ontstaan van probiotische sepsis

Veel gevallen van probiotische sepsis bij neonaten zijn terug te voeren op problemen met de darm integriteit, zoals bij NEC, aangeboren darm afwijkingen of na laparotomie. Hierbij kan

via de zieke, beschadigde of abnormaal aangelegde darm, translocatie van darmbacteriën optreden. Ook hebben direct na (vroeg)geboorte de tight junctions in de darm zich nog niet volledig gesloten, wat pas gebeurt na enkele dagen mede onder invloed van colostrum. Aangezien de darm dan dus nog verhoogd doorgankelijk is, wordt geadviseerd niet voor de derde levensdag te starten met probiotica.

Een probiotische sepsis zou ook kunnen ontstaan bij contaminatie van intraveneuze medicatie, lijnen of infusen met het product dat extreem hoge bacterieconcentraties bevat. Daarom bereiden we probiotica niet in de medicijnruimte of naast de patiënt en is voorzichtigheid geboden bij verstuiven of knoeien. De apothekers, microbiologen, kinderinfectiologen en medewerkers van de afdeling infectiepreventie dienen betrokken te zijn bij de lokale implementatie van dit product. De bereidingswijze dient in een standard operation procedure vastgelegd te worden (verwijzing naar voorbeelden). De bereider en verpleegkundige die het product toedienen dienen geïnstrueerd te zijn in de omgang met dit product met hoge bacteriedichtheid. Dit heeft weliswaar geen risico voor de bereider/verpleegkundige, maar kan wel leiden tot contaminatie van intraveneuze katheters.

Aantonen van probiotische sepsis

De twee bifidobacterium stammen in ProPremis® zijn strict anaeroob groeiende bacteriën, en zijn derhalve minder goed te kweken in de aerobe pediatrische bloedkweekfles (roze of gele dop, afhankelijk van merk), die standaard op de NICU's gebruikt worden. Alleen de *Streptococcus thermophilus* groeit hier wel probleemloos in. De twee bifidobacteriestammen zijn wel goed te kweken in een anaerobe bloedkweekfles met zeer hoge sensitiviteit; deze wordt echter niet standaard gebruikt. Bovenstaande maakt dus dat het moeilijk is een probiotische sepsis met bifidobacteriën aan te tonen, al fungeert de *Streptococcus thermophilus* mogelijk wel als “verklikker”. Het advies is om het huidige

standaard beleid (alleen een pediatrie aerobe kweekfles inzetten bij verdenking op nosocomiale infectie) niet te wijzigen.

Omdat de bacteriestammen in ProPrems® goed gevoelig zijn voor de empirische antibiotische therapie in Nederland (zie Tabel 2), is na starten van antibiotica de kans zeer klein dat de bifidobacteriën alsnog gekweekt kunnen worden in een anaerobe kweekfles. Dit wordt dus ook niet aanbevolen.

Behandeling van probiotische sepsis

Er zijn, voor zover ons bekend in de literatuur, geen prematuren overleden aan een probiotische sepsis, waarschijnlijk omdat probiotische bacteriën goed gevoelig zijn voor meerdere antibiotica en weinig pathogeen/ziekmakend zijn. Alle drie de stammen zijn relatief goed gedekt door de gangbare empirische antibiotische therapie (zie tabel 2). Bij een bewezen sepsis met een van de probiotische stammen dient echter gekozen te worden voor benzyl-penicilline, amoxicilline, augmentin, vancomycine, of meropenem.

Meldingen

Elke (concrete verdenking op een) probiotische sepsis of andere bijwerkingen melden aan de betrokken neonatoloog en de consulent kinderinfectieziekten. Landelijk worden alle episodes van bewezen probiotische sepsis gemeld aan c.h.vandenakker@amsterdamumc.nl en m.i.vermeulen@erasmusmc.nl. Zij zullen de werkgroep hierover terug rapporteren en in overleg met de betrokken afdelingshoofden zo nodig melding doen bij de IGJ.

Tabel 2. Antibioticagevoeligheid van de drie probiotische stammen in ProPrems®.

	<i>Bifidobacterium infantis</i> (BB-02™)	<i>Bifidobacterium lactis</i> (BB-12®)	<i>Streptococcus thermophilus</i> (TH-4)
	Strict anaerobe gram-positieve staaf	Strict anaerobe gram-positieve staaf	Facultatief anaerobe gram positive kok
Amoxicilline	S	S	S
Augmentin	S	S	S
Benzyl-penicilline	S	S	S
Flucloxacilline	MIC 0,38 mg/L*	MIC 0,38 mg/L*	MIC 1,0 mg/L*
Vancomycine	S	S	S
Cefazoline**	S	S	S
Cefotaxim	MIC 0,19 mg/L*	MIC 0,19 mg/L*	S
Meropenem	S	S	S
Metronidazol	R	R	R
Gentamicine	R	R	R
Tobramycine	R	R	R
Amikacine	R	R	R

* In EUCAST v11.0 zijn geen clinical breakpoints opgenomen voor deze middelen. De gevonden MIC's zijn echter dermate laag dat sensitiviteit pragmatisch mag worden verondersteld. Bij een bewezen sepsis met een van de probiotische stammen, vormen deze middelen echter geen eerste keus van therapie.

Gebaseerd op kweekresultaten van Microbiologisch Laboratorium van het ErasmusMC en het Amsterdam UMC, 2020-2021. ** op grond van gevoeligheid voor amoxicilline en benzyl-penicilline, kan gevoeligheid voor cefazoline worden verondersteld.

Referenties

1. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD005496.
2. Dermyshe E, Wang Y, Yan C, Hong W, Qiu G, Gong X, et al. The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;112(1):9-23.
3. Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Seminars in pediatric surgery*. 2018;27(1):39-46.
4. Jones IH, Hall NJ. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020; 220:86-92 e3.
5. Samuels N, van de Graaf R, Been JV, de Jonge RC, Hanff LM, Wijnen RM, et al. Necrotising enterocolitis and mortality in preterm infants after introduction of probiotics: a quasi-experimental study. *Sci Rep*. 2016; 6:31643.
6. Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, Lin CY, Peng CC. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171579.
7. Costeloe K, Hardy P, Juszczak E, Wilks M, Millar MR, Probiotics in Preterm Infants Study Collaborative G. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10019):649-60.
8. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;67(1):103-22.
9. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellof M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;70(5):664-80.

10. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirodda M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;132(6):1055-62.
11. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(2):192-6.
12. Jacobs SE, Hickey L, Donath S, Opie GF, Anderson PJ, Garland SM, et al. Probiotics, prematurity and neurodevelopment: follow-up of a randomised trial. *BMJ Paediatr Open*. 2017;1(1):e000176.

Bijbehorende documenten

- Voorbeeld S.O.P. Bereiding ProPrens® probiotica in de voeding- en speciaalkeuken
- Voorbeeld S.O.P, Bereiding ProPrens® probiotica in de apotheek
- Voorbeeld Informatiebrief ouders voeding neonatologie

Overzicht landelijke protocollen (bijlage)

1. Erasmus MC Rotterdam
2. Amsterdam UMC

Lokale betrokkenen Rotterdam:

M.J. Vermeulen, kinderarts/neonatoloog
R. Flint, ziekenhuisapotheker
M. van Westreenen, arts-microbioloog
M.R. Koolen-de Koninck, neonatologie verpleegkundige
H.E. Snel-Maat, verpleegkundig specialist
B. van Driel, verpleegkundig specialist
P.M. Snijder, fellow neonatologie
C.A. van den Berg, stafadviseur kwaliteit
T. Roorda-Wierenga, lactatiekundige
W.J.H. van Blaaderen, ziekenhuis hygienist
W. van Vianen, ziekenhuis hygienist
G. Vos, arts-microbioloog
A. Lindemans, ziekenhuisapotheker
E.J.A. Fennema-Rosing, zorgassistent melkkeuken
A. Emmens-Spienburg, manager neonatologie
B.J. Smit, stafadviseur directie patiëntenzorg
I.K.M. Reiss, kinderarts-neonatoloog
Ouderadviesraad neonatologie

Lokale betrokkenen Amsterdam:

C.H.P. van den Akker, kinderarts-neonatoloog
L. van Toledo, kinderarts-neonatoloog
D.H. Visser, kinderarts-neonatoloog
A.H. van Kaam, kinderarts-neonatoloog
S. van der Kruit, neonatologie verpleegkundige
N. van den Bosch, neonatologie verpleegkundige
W. Lefferts - Zant, teamleider neonatologie
M.B.A.M. Tolmijer, teamleider neonatologie
F. Bakker, stafadviseur patiëntenvoeding
J.D. van Kleef, teamleider speciaalkeuken
P.C. van Rijn - Bikker, ziekenhuisapotheker
F.S. Sinkeler, ziekenhuisapotheker i.o.
R.B. Van den Berg, ziekenhuisapotheker i.o.
K.I. Varga - Kirkaldy, ziekenhuis hygiënist
E. Sieswerda, arts-microbioloog
A.P. van Dam, arts-microbioloog
D. Pajkrt, kinderarts-infectioloog

Overzicht discrepanties tussen bestaande protocollen, landelijke aanvullingen en rationale

Tabel 3.

Discrepanties				
Onderwerp	EMC	AUMC	landelijk voorstel	rationale
1. stop moment probiotica toediening (indien nog niet overgeplaatst)	35 weken	32 weken	range 32-35 benoemen; lokale afweging maken	32 wk: in lijn met donormelk, effect werk door, en ouders minder bezwaren tegen overplaatsing; 35 weken: meer conform literatuur, na staken donormelk nog wel probiotica.
2. eindvolume na toevoegen steriel water	1,2- 1,3 ml (na toevoegen 1,0 ml)	1,5 ml	range 1,2-1,5 ml benoemen; lokale afweging maken	laag volume: minder vochtbelasting, 1 ml water erbij; hoger volume: mogelijk homogenere suspensie (?), verschil in vochtbelasting is miniem.
3. toedieningstijd	18:00	14:00	lokaal bepalen van 1 vaste tijd	zo mogelijk op uniform voedingsmoment, zo kort mogelijk na bereiden (interval max 8 uur), en niet op zelfde moment als infuuswissels.
4. instructies elektronisch patiëntendossier	HIX	EPIC	niet specificeren, lokaal bepalen / aanpassen	lokaal programmeren van standaard voorschrift en toedieningstijd, en instructies formuleren voor voorschrijven en registratie van toediening.
5. specifieke locatie bereiding suspensie	bereidings-ruimte enteralia in apotheek	melkkeuken	beide opties benoemen, lokaal bepalen wat meest passend is	In tegenstelling tot de instructies van de fabrikant (die poeder bed-side mengt met melk of water) is de landelijke aanbeveling om lokaal een geschikte ruimte toe te wijzen, die voldoet zolang het niet aan bed, op zaal/patiëntenkamer of in iv medicatiebereidingsruimte is, en poeder afgezogen wordt (preventie contaminatie van de omgeving).
6. afvoer gebruikte spuitjes	in hoogrisico container (naalden container of blauwe bak)	in afvalbak naast bed van het kind (waarin ook luiers geplaatst worden)	beide opties benoemen, lokaal (in samenspraak met afdeling infectiepreventie) bepalen wat meest passend is	Er zijn lokale verschillen in inzichten over het risico op verspreiding over de afdeling. Het eenvoudigst is om met een gebruikt spuitje om te gaan als met een volle luiert met ontlasting: deze bevat ook hoge concentraties van bacteriën. Algemene hygiënische maatregelen (inclusief wisselen van handschoenen) dienen vanzelfsprekend in acht genomen te worden. Een strengere aanpak vergt dat gebruikte spuitjes qua besmettingsgevaar beschouwd worden als hoog-risico. Nadeel daarvan is dat dit afwijkt van normaal beleid en spuitjes wellicht in een overvolle container gepropt worden of ermee over de afdeling gelopen wordt naar de dichtsbijzijnde blauwe bak.
7. PCR op bloedkweekflesjes bij verdenking op probiotische sepsis	PCR benoemd als optie	PCR niet benoemd als optie	consensus: niet benoemen in landelijke aanbeveling	alleen het microbiologisch lab van EMC geeft aan over dermate sensitieve technieken te beschikken dat ook bij een negatieve kweek de probiotische stammen gedetecteerd kunnen worden. Het zal in de praktijk moeten blijken of dit waar gemaakt kan worden en of dit klinische meerwaarde heeft.
8. overzichtstabel met antibioticaresistenties	geen MIC waarden	wel MIC waarden	consensus: wel MIC waarden weergegeven	beide laboratoria hebben AB gevoeligheidstesten gedaan, in landelijke aanbeveling MIC waarden vermeld voor de antibiotica die niet benoemd worden in de EUCAST als primair geschikt antibioticum omdat er geen officiële clinical breakpoints zijn (bacterie wordt niet als pathogeen beschouwd), Echter, bij dermate lage MIC zullen ze wel effectief zijn, maar mag je officieel niet de S(ensitief) weergeven.
9. keuze antibiotica in geval van (verdenking) probiotische sepsis	in overleg met kinderinfectie/microbiologisch team	eerstekeus antibiotica benoemd	consensus: eerstekeus antibiotica wel benoemen	antibioticabeleid wordt niet in alle centra multidisciplinair overlegd maar veelal primair door neonatoloog bepaald: de landelijke aanbeveling kan daar richting aan geven.
10. melden bijwerkingen / probiotische sepsis	o.a. neonatoloog	o.a. neonatoloog	consensus: benoem lokaal aan wie en hoe gemeld moet worden	bijwerkingen en probiotische sepsis dienen bijgehouden te worden; lokaal dient afgestemd te worden hoe. Landelijk elke casus van bewezen probiotische sepsis doorgeven aan c.h.vandenakker@amsterdamumc.nl en m.j.vermeulen@erasmusmc.nl.
Aanvullingen				
Onderwerp	rationale van toevoeging			
1. probiotica vinden geen toepassing in algemene ziekenhuizen voor de preventie van NEC	naar ouders en collega's in algemene ziekenhuizen moet duidelijk zijn dat, en waarom, deze aanbeveling alleen voor de NICU's geldt.			
2. alternatieve producten	momenteel, anno 2021, is Proprems het enige beschikbare, effectieve, veilige en geschikte product voor deze toepassing in deze populatie, dat aanbevolen wordt door de ESPGHAN. Zodra er goede alternatieven op de markt komen, dienen die toegevoegd te worden aan de aanbeveling.			
3. benoemen laminaire flowkast of afzuigkast voor bereiden van suspensie	met het oog op het beperken van besmettingsrisico: nadruk leggen op het doel de omgeving te beschermen (niet zozeer het product of de bereider), en dat een kast met cross-flow dus NIET geschikt is.			
4. implementatie adviezen (mn het samenstellen van een multidisciplinair probiotica team)	op grond van de ervaringen in EMC en AUMC is gebleken dat dit van essentieel belang is om tot een veilige en breed gedragen implementatie te komen.			

Leden landelijke werkgroep Implementatie Probiotica:

C.H.P. van den Akker, AUMC; V. Bekker, UMCU; V. Christmann, Radboud UMC; C. Duijsters, MMC; R. Flint, EMC; M. Van der Heide-Jalving, Isala; M.C. Hütten, MUMC, R.K. Jellema, MUMC; E.M.W. Kooi, UMCG; M.R. Koolen-de Koninck, EMC; E.G.J. Rijntjes-Jacobs, LUMC; M.J. Vermeulen, EMC (voorzitter); D.C. Vijlbrief, UMCU. (alfabetische volgorde)

Overzicht landelijk commentaar en reacties (bijlage)

Overzicht van het geleverde commentaar inclusief de reacties daarop (*apart document*)