

TRAJTIMI ME ANTIBIOTIKË NË PANKREATITIN AKUT. INDIKACIONE DHE PROTOKOLLE PËR PRAKTIKËN KLINIKE

FLORETA KURTI, DORINA OSMANAJ, JOVAN BASHO*

Summary

ANTIBIOTIC TREATMENT IN PANKREATITIN ACUTE. INDICATIONS AND PROTOCOL FOR CLINICAL PRACTICE

Acute pancreatitis is characterized by a wide range of clinical manifestations, ranging from mild self-limiting to severe life-threatening. The "gold standard" for treatment of acute pancreatitis is conservative management with fluid balance correction and treatment of pain. The aim of antibiotic prophylaxis is to prevent super infection of necrotic tissue. The indication for the prophylactic schedules includes the presence of glandular necrosis demonstrated by CT-scan and a serum value over 150mg/dL in a sample obtained at least 48 hours after onset of disease. The accepted antibiotics are those of broad-spectrum such as imipenem, which is particularly active against gram-negative bacteria of intestinal origin.

The current evidence suggests a lack of benefit of antibiotic prophylaxis, albeit limited by underpowered studies. Prophylactic antibiotics and their usage on demand is likely to continue despite this current evidence base, largely dictated by past experience and economic pressures within individual health care systems.

Pankreatiti Akut (PA) karakterizohet me një gamë të gjerë manifestimesh klinike, që variojnë nga dëmtime të lehta të cilat zakonisht vetëkufizohen, deri në dëmtime të rënda të cilat kërcënojnë seriozisht jetën. Standarti i artë i trajtimit të PA është menaxhimi konservativ i ekuilibrit hidro-eletrolitik dhe trajtimi i dhimbjes. Pacientët të cilët paraqiten me forma të rënda të PA mund të ndiqen edhe në njësitë e terapisë intensive. Në PA të rëndë, prognoza e sëmundjes lidhet ngushtësisht me shkallën e nekrozës së gjendrës, sepse rreziku për infeksion varet shumë nga shtrirja e nekrozës pankreatike. Qëllimi i antibioprolaksisë është të parandalojë mbivendosjen e infeksioneve në indin pankreatik të nekrotizuar. Indikacioni për antibioprolaksi përfshin praninë e nekrozës

glandulare e vërtetuar me Tomografi të Kompjuterizuar – CT, ose niveli i PCR mbi 150 mg/dL kur ekzaminimi është kryer brenda 48 orëve të para pas instalimit të sëmundjes. Arsyetimi për përdorimin e antibioprolaksisë mbështetet mbi përdorimin e antibiotikëve me spektër të gjerë, të tillë si imipenemi, të cilët janë veçanërisht aktiv ndaj bakterieve gram-negative me origjinë intestinale.

Arsyetimi

Prania e nekrozës së infektuar është faktori prognostik negativ më i rëndësishëm dhe i vetëm gjatë ecurisë së pankreatitit akut dhe faktori më i rëndësishëm që përcakton morbiditetin dhe mortalitetin në PA (2,4,15).

Tabela nr.1 Mikroorganizmat e gjetur në 1100

Echerichia coli	35%
Klebsiella pneumonie	24%
Enterococcus spp.	24%
Staphylooccus spp.	14%
Pseudomonas spp.	11%

Raste me PA nekrotizant të infektuar (5)

Shkalla e infektimit lidhet me shkallën e nekrozës, dhe infeksioni është i pranishëm në rreth 30-40% të pacientëve me më shumë se 30% të indit pankreatik të nekrotizuar. Mikroorganizmat infeksiozë të cilët janë në gjendje të arrijnë parenkimën pankreatike janë kryesisht bakterie gram-negative me origjinë intestinale (tabela nr.1). Ato e arrijnë indin pankreatik të nekrotizuar përmes barrierës së mukozës intestinale (2), e cila mund të jetë dëmtuar më parë, gjatë pankreatitit akut prej shumë faktorëve, përfshi aktivizimin e citokinave dhe isheminë. Të dhënat nga modelet eksperimentale dhe kulturat e hershme mikrobiologjike të indit nekrotik kanë treguar se infeksioni është një pasojë e hershme e pankreatitit të rëndë. Prandaj, efikasiteti i profilaksisë me antibiotikë (ose siç parapëlqejmë ne t'a quajmë, trajtimi i hershëm me antibiotikë) është tërësisht i varur nga terapia e përdorur, si edhe nga koha e përdorimit të tyre (3). Tentativat e hershme për të treguar efikasitetin e terapisë me antibiotikë në 1970 dështuan për shkak të përdorimit asokohe të ampicilinës, një antibiotik që nuk mund të penetrojë në indin pankreatik.

Aftësia e ndryshme penetruese në indin pankreatik e antibiotikëve të tjerë (tabela nr.2) e gjetur në studime klinike e mikrobiologjike çoi në një sërë studimesh prospektive të randomizuara (1,5,8,10,12,13) rezultatet e të cilave janë paraqitur në mënyrë të përmbledhur në tabelën nr.3.

Tabela nr.2 Agjentët antibakterialë dhe aftësia penetrative e tyre në indin pankreatik (3)

Penetrim i mirë
Clindamycina
Fluoroquinolonet
Imipenemi
Metronidazoli
Mezlocillina
Penetrim i dobët
Aminoglycosidet
Ampicillina
Cephalosporinat
Tetracyclina

Prej këtyre studimeve u arrit në konkluzionin se trajtim i hershëm me antibiotikë ul morbiditetin, dhe, në një studim madje ishte ulur edhe mortaliteti (Tabela nr.3). Në metaanaliza të tjera u gjet se profilaksia e hershme me antibiotikë gjithashtu ul shkallën e mortalitetit (7,14).

Përdorimi i imipenem-cilastatinës rezultoi të kishte ulur incidencën e infeksionit bakterial të nekrozës krahasuar me një grup kontrolli me pacientë të trajtuar me antibiotikë (12.2% vs. 30.3%; $P < 0.01$). Në grupin e trajtuar me antibiotikë nuk u vu re ndonjë ulje e rëndësishme në mortalitet krahasuar me kontrollet, ndoshta edhe për shkak të numrit të vogël të pacientëve (74 pacientë) dhe numrit të vdekjeve në pacientët e trajtuar, të cilët kishin kryer ndërhyrje kirurgjikale të hershme për shkak të dëmtimeve multiorganore pa sepsis pankreatik (10). Për më tepër, numri i pacientëve të cilët iu nënshtruan kirurgjisë për nekrozë të infektuar ose abses pankreatik ishte dy herë më i madh në grupin që nuk kishte marrë antibiotikë krahasuar me grupin e pacientëve që kishin marrë imipenem për profilaksi. Në 35.7% të rasteve me nekrozë të gjerë të indit pankreatik (>50% të volumit të gjendrës), imipenemi nuk e parandaloi infeksionin.

Në një studim tjetër u krahasua efikasiteti i imipenemit (500 mg tre herë në ditë) me atë të pefloxacinës (40 mg dy herë në ditë) në pacientët me nekroza të gjera të indit pankreatik (>50% e volumit të gjendrës) me 60 pacientë (1). Pacientët e trajtuar me pefloxacinë kishin shkallë më të lartë të infektimit

krahasuar me ata të trajtuar me imipenem (37% vs 10%), megjithë potencialin e tij teorik. Kështu që, ky antibiotik është ende terapia e zgjedhur për trajtim profilaktik (9). E megjithatë, nuk ka ndryshime të

rëndësishme të dokumentuara në shkallën e mortalitetit midis grupeve me trajtime të ndryshme, kryesisht për faktin se shumica e studimeve kanë numër të kufizuar pacientësh.

Tabela nr.3. Infeksioni pankreatik dhe mortaliteti në disa studime të randomizuara për trajtimin me antibiotikë

Studimi	Nr.i Pacientëve	Antibiotiku	Infeksioni pankreatik (%)		Vdekshmëria (%)	
			Kontrolle	Raste	Kontrolle	Raste
Pederzoli et al	74	Imipenem	30	12	12	7
Luiten et al.	102	Cefotaxime iv	38	18	35	22
Sainino et al.	60	Cefuroxime	40	30	23	3
Delcenserie et al.	23	Ceftazidime, amikacin, Metronidazol	58	0	25	9
Schwartz et al.	26	Ofloxacin, metronidazol	53	61	15	0
Bassiet al	60	Pefloxacin vs. imipenem	34	0	24	10

Indikacionet

Trajtimi i hershëm me antibiotikë indikohet në të gjithë pacientët me pankreatit akut nekrotizant (6) megjithëse ka ende shumë diskutime mbi kriteret që duhen përdorur për të identifikuar këtë nëngrup pacientësh me pankreatit akut. Nevoja për të seleksionuar vetëm pacientë me nekrozë për të filluar trajtimin e hershëm lidhet me spektrin e gjerë të antibiotikëve dhe mundësinë që ato të seleksionojnë shtame multirezistente. Kriteri për të përcaktuar nivelin e PCR-së pas 48 orësh nga fillimi i sëmundjes, dhe niveli serik i saj më shumë se 150mg/dL konsiderohet si tregues i besueshëm i nekrozës. Një CT duhet kryer pa 48-72 orësh për të përcaktuar shkallën e nekrozës. Më tej, gjatë qëndrimit në spital, vlerësimi gjatë 24 orëve të para i disa parametrave të tjerë serikë si kreatinina (vlerat >2mg/dL) dhe përfshirja e sistemit respirator (efuzione pleurale ose densifikime të parenkimës), mund të kenë rëndësi prognostike dhe janë përdorur me sukses të vetëm ose të kombinuar në disa studime multicentrike. Megjithëse të gjithë pacientët me nekrozë pankreatike mund të përfitojnë nga trajtimi i hershëm me antibiotikë bazuar mbi të dhënat klinike që disponohen

deri më tani, disa ekspertë të fushës mendojnë se kjo terapi nuk duket përdorur rutinë, ose së paku duket përdorur me kujdes në pacientë që plotësojnë kriteret të mirëpërcaktuara. Berger dhe Imrie kanë nënvizuar problemin e rezistencës ndaj antibiotikëve si edhe infeksionet mykotike. E njëjta gjë është konfirmuar nga një studim i kryer në Britani dhe Irlandë që në 1999.

Në ekzaminimet mikrobiologjike në pacientët me nekroza të infektuara janë gjetur *Staphylococcus aureus* (metilino-rezistent), *Candida glabrata* dhe *Pseudomonas aeruginosa*. Këto të dhëna paraqesin një problematikë të rëndësishme, sepse shtamet metilino-rezistente dhe infeksionet mykotike, edhe nëse trajtohen saktë, çojnë në shkallë të lartë mortaliteti.

Protokolle

Antibiotiku i zgjedhur për trajtimin e hershëm profilaktik në pankreatitin akut nekrotizant është imipenemi, siç është vërtetuar edhe nga studime të randomizuara. Imipenemi duhet filluar me 500 mg iv çdo 8 orë për 2 javë (11). Për të shmangur zhvillimin e shtameve multirezistente, pacientët të cilët do të vendosen në terapi profilaktike duhet të për zgjidhen

me kujdes. Së bashku me fillimin e antibioterapisë, duhet të fillohet edhe ushqyerja enterale totale përmes sondës nazoenterike (e vendosur përtej ligamentit të Treitz). Ushqyerja enterale është e parapëlqyer dhe është strategjia e propozuar aktualisht krahasuar me atë parenterale, sepse ushqyerja enterale parandalon dëmtimin e mukozës së traktit tretës dhe translokimin bakterial. Vendimi për të filluar terapinë antifungike me fluconazol krahas me antibioterapinë ngre një tjetër problem, atë të zhvillimit të shtameve candida multirezistente, edhe pse ende nuk ka të dhëna konfirmuese lidhur me këtë çështje. Kur nekroza është më shumë se 50%, rreziku për infeksion është shumë i lartë, ndërsa në pacientët me nekroza më pak se 30%, rreziku për infeksion është vetëm 20%. Monitorimi i kujdesshëm klinik mund të shmangë përdorimin e antibiotikëve ose së paku t'a kufizojë përdorimin e tyre në 5-7 ditë dhe jo 2 javë. Pacientët që nuk kanë përmirësim ose në të kundërt kanë përkeqësim klinik, duhet t'i nënshtrohen biopsisë aspirative të indit nekrotik, në mënyrë që të merren të dhëna të hershme lidhur me mikroorganizmat infeksiozë të pranishëm. Vendimi për të zgjedhur midis rezekimit kirurgjikal të nekrozës së infektuar apo terapisë me antibiotikë është një çështje që meriton debat, edhe pse kirurgjia mbetet standarti i preferuar (16).

Përfundime

Arsyetimi për trajtim me antibiotikë në pankreatitin akut të rëndë nekrotik bazohet mbi të dhënat se mortaliteti është ngushtësisht i lidhur me mbiinfeksionin e indit nekrotik. Agjentët infeksiozë më të shpeshtë janë bakterie gram-negative me origjinë intestinale, transmetimi i të cilëve bëhet më lehtë për shkak të dëmtimit të barierrës intestinale dhe translokimit të tyre. Shumë studime prospektive të randomizuara kanë vërtetuar se profilaksia ul shkallën e infektimit të zonave nekrotike dhe për pasojë morbiditetin dhe mortalitetin (15).

Të gjitha rastet me pankreatit akut të rëndë e nekrotizant kanë indikacion për profilaksi me antibiotikë; vlerësimi dhe klasifikimi i hershëm i pankreatitit akut është i domosdoshëm në mënyrë që trajtimi profilaktik të bëhet sa më herët të jetë e mundur.

Protokollet bazohen kryesisht mbi antibiotikë të cilët mund të penetrojnë në indin nekrotik pankreatik (imipenem 500 mg tre herë në ditë për 2 javë ose 1 g tre herë në ditë për 10 ditë). Është me vend të theksohet se në pankreatitin akut me më pak se 30% nekrozë të parenkimës pankreatike, pacientët të cilët mund të fillojnë ushqyerjen enterale dhe që kanë ecuri të mirë (ulje të PCR) mund të përfitojnë nga antibioterapia duke u trajtuar për 5-7 ditë, duke shmangur rrezikun për infeksione mykotike.

BIBLIOGRAFIA

1. Bassi C, Falconi M, Talamini G.: Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* (1998), 115:1513-1517.
2. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M.: Bacterial contamination of pancreatic necrosis – a prospective clinical study. *Gastroenterology* (1986), 91:433-441.
3. Buchler M, Malfertheiner P, Friess H et al.: Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* (1992), 103(6):1902-1908.
4. Buchler MW, Gloor B, Müller CA et al.: Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* (2000), 232:619-626.
5. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix J.: Prophylactic antibiotics in the treatment of severe acute necrotising pancreatitis. *Pancreas* (1996), 13:198-201.
6. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, Imrie CW, Johnson CD, Knaebel HP, Laterre PF, Maravi-Poma E, Kissler JJ, Sanchez-Garcia M, Utzolino S.:

- Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Ann Surg* (2007), 245(5):674–683.
7. **Golub R, Siddiqi F, Pohl D.:** Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastr Surg* (1998), 2:496–503.
 8. **Manes G, Rabitti P, Menchise A et al.:** Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* (2003), 27:79–83.
 9. **Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paaanen H.:** Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis – a single-center randomized study. *J Gastr Surg* (2001), 5:113–120.
 10. **Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A.:** A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis With imipenem. *Surg Gynecol Obstet* (1993), 176:480–487.
 11. **Rokke O, Harbitz T, Liljedal J, et al.:** Early treatment of severe pancreatitis with imipenem. A prospective randomised clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2007, 42(6):771–776.
 12. **Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P.:** Early antibiotic treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Lancet* (1995), 346:663–667 Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger H Antibiotics in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wschr* (1997), 122:356–361.
 13. **Schwartz M, Isenmann R, Puolakkainen P.:** Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* (1997), 346:663–667.
 14. **Sharma VK, Howden CW:** Prophylactic antibiotic sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreas* (2001), 22:28–31.
 15. **Villatoro E, Bassi C, Larvin M.:** Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 18(CD002941).
 16. **Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Buehler M.:** Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* (2005), 54:426–436.