

Pankreatitis na oddelku za intenzivno zdravljenje – antibiotik da ali ne?

Tereza Rojko

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

UKC Ljubljana

Akutni pankreatitis (AP)

- Pojavnost 34/100.00 prebivalcev letno
↔ eno izmed pogostejših nujnih stanj iz področja GE
- 80% - potek bolezni blag
20% - akutni hudo potekajoči pankreatitis
vztrajajoča (>48 ur) okvara organov in/ali lokalni zapleti

Boxhorn L et al. Lancet 2020; 396: 726–34.

- Atlantska klasifikacija (2012) pankreatitis deli na:
 - 1) blag (intersticijski) AP
 - 2) zmerno hudi (lokalni ali sistemski zapleti) AP
 - 3) hudo potekajoči (vztrajajoča odpoved organov) AP
20 % - 40 % smrtnost

Banks PA et al. Gut 2013; 62 (1): 102–11.

Vrste lokalnih (peri)pankreatičnih zapletov AP:

- akutna tekočinska kolekcija
- psevdocista (≥ 4 tedne, ovojnica) \pm okužba
- **akutna nekrotična kolekcija \pm okužba**
- **z ovojnico zamejena nekroza (≥ 4 tedne)**
(= „walled of necrosis“ = WON) \pm okužba

Odpoved organov:

- 38% bolnikov s hudo potekajočim AP v prvem tednu
- pljuča 92% > kardiovaskularna odpoved 82% > ALO 44%
- smrtnost v primeru vztrajajoče organske odpovedi 42% v prvem tednu

Okužbe in akutni pankreatitis

- **Okužbe: 40% – 70 % bolnikov z nekrotizirajočim pankreatitisom**
- **Ekstrapankreatične okužbe**
- **Okužbe (peri)pankreatične nekroze**
 - 20 – 40% bolnikov s hudo potekajočim pankreatitisom
 - poslabšanje z vztrajanjem/ponovnim pojavom odpovedi organov
 - smrtnost se podvoji!
 - kritični pankreatitis: okužba nekroze + vztrajajoča odpoved organov
40 % smrtnost

Wolbrink DRJ et al. Clin Microbiol Infect 2020.

70 % - 80 % smrti v poznem obdobju bolezni posledica okužbe
(peri)pankreatične nekroze

Maher MM et al. Cardiovasc Intervent Radiol 2008.

UPORABA ANTIBIOTIČNE ZAŠČITE PRI BOLNIKI S HPAP?

Raziskave/metaanalize, v katerih so ocenjevali vpliv **zaščitnega antibiotičnega zdravljenja** na smrtnost bolnikov in incidenco okužb (peri)pankreatične nekroze/ekstrapankreatičnih okužb

Pred letom 2002: zmanjšanje smrtnosti + infekcijskih zapletov

Po letu 2002: dobrobit antibiotične zaščite ni potrjena

Razlogi: metodološke pomanjkljivosti starejših raziskav?

- razlike v vključitvenih kriterijih (CRP, nekroza na CT, tekočinska kolekcija na CT ...)
- različne vrste antibiotikov (cefuroksim, kinoloni, karbapenemi)
- različni časi začetka in trajanja antibiotične zaščite
- kasnejša uvedba antibiotikov tudi v kontrolni skupini
- vključene raziskave:
le del dvojno slepe
pogosto niso s placebom kontrolirane

Raziskava (prvi avtor)	Leto	Vrsta raziskave/ vklj. raziskav	Število raziskav	Bolniki		Vrsta pankreatitisa	Zmanjšanje v skupini, zdravljeni z antibiotiki	
				Vključeni bolniki (n)	Kontrole (n)		Smrtnost	Okužba nekroza pankreasna
Poropat *	2022	MA/RCT	21	1383	680	AP	Ne	Ne (da EP okužbe)
Guo	2022	MA/RCT+ kohortna	7 (5+2)	3864	1097	SAP	Ne	Ne
Ding	2020	MA/RCT	11	649	322	AP	Ne	Ne
Ukai**	2015	MA/RCT	6	397	195	NP	Da	Da
Lim	2015	MA/RCT + kohortna	11 (9+2)	864	413	NP	Vse raziskave: da Le RCT: ne Le kohortne: da	Da
Jiang	2012	MA/RCT	11	183(< 2000) 439(> 2000)	95 219	SAP	Da (< 2000) Ne (> 2000)	/

Raziskava (prvi avtor)	Leto	Vrsta raziskave oz. vklj. raziskav	Število raziskav	Bolniki		Vrsta AP	Zmanjšanje v skupini, zdravljeni z antibiotiki	
				Vključeni bolniki (n)	Kontrole (n)		Smrtnost	Okužba nekroza pankreas
Wittau	2011	MA/RCT	14	841	421	SAP	Ne	Ne
Bai	2010	MA/RCT	9	519	256	SAP	Ne	Ne
Yao	2010	MA/RCT	9	564	277	NP	Ne	Da
Villatoro	2010	MA/RCT	7	404	201	NP	Ne	Ne
Dellinger *	2007	RCT	1	100	50	NP	Ne	Ne
Dambrauskas*	2007	MA/RCT	10	1279	638	NP	Da	Da
Rokke *	2007	RCT	1	73	37	SAP	Ne	/

Cochranov sistematični pregled

Namen: določitev učinkovitosti in varnosti antibiotične zaščite pri bolnikih z akutnim pankreatitisom s CT potrjeno nekrozo

Vključenih: 7 randomiziranih kontroliranih raziskav (1995 – 2007), le 2 dvojno slepi
404 bolniki

Smrtnost:

8,4 % z ATB vs 14,4 % kontrolna skupina (p=0,07)

Okužbe (peri)pankreatične nekroze:

19,7 % z ATB vs 24,4 % kontrolna skupina (p=0,42)

Zunajpankreatične okužbe:

23,7 % z ATB vs 36 % kontrolna skupina (p=0,08)

Vse okužbe: 34,4 % z ATB vs 52,8 % kontrolna skupina (p=0,12)

Imipenem-cilastatin: pomembno manj okužb pankreatičnih nekroz

10,2% z ATB vs 24,4% kontrolna skupina (p=0,02)

Negativni učinki antibiotične profilakse

AB širokega spektra

→ razvoj odpornosti proti antibiotikom

VOB 21% brez in 78% po predhodnem AB zdravljenju

→ povečana verjetnost za okužbe z glivami

Candida spp. 5-8% brez in 20-30% po predhodnem AB zdravljenju

→ povečano število drisk povzročenih s *Clostridioides difficile*

Wolbrink DRJ et al. Clin Microbiol Infect 2020.

Večina novejših smernic:

- Antibiotična zaščita **ni** indicirana
- Kakovost dokazov sicer majhna do srednja

Potreba po večjih randomiziranih multicentričnih raziskavah
in identifikacija bolj ogroženih skupin bolnikov

- 1) zelo obsežna nekroza? ±
- 2) vztrajajoča organska odpoved?

Vege SS et al. Gastroenterology 2018.

Prvi avtor	Leto objave	Priporočilo
Laterre (Francija)	2022	Profilaktično antibiotično zdravljenje za preprečevanje okužbe pankreatične nekroze ni več priporočeno.
Jaber (Francija)	2021	Pri bolnikih, sprejetih v enoto intenzivne terapije, uporaba profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja z namenom zmanjšanja smrtnosti, okužene nekroze pankreasa oziroma ekstrapankreatičnih okužb, verjetno ni indicirana
Leppäniemi (WSES guidelines)	2019	Rutinska antibiotična profilaksa za vse bolnike z akutnim pankreatitisom ni več priporočena.
Crockett (ZDA)	2018	Pri bolnikih z nekrotizirajočim in težko potekajočim akutnim pankreatitisom profilaktično antibiotično zdravljenje odsvetujemo .
Greenberg (Kanada)	2016	Antibiotična profilaksa ni priporočena .
Yokoe (Japonska)	2015	Antibiotična profilaksa v prvih 72 urah od začetka bolezni oz. 48 h od sprejema, se priporoča pri bolnikih s težko potekajočim pankreatitisom ali nekrotizirajočim pankreatitisom . Če ni znakov okužbe, naj profilaksa traja ≤ 2 tedna.
Pezzilli (Italija)	2015	Rutinska antibiotična profilaksa ni priporočena . V primeru pankreatične nekroze, ki zajema več kot 50% pankreasa , se zaradi velikega tveganja okužbe priporoča razmislek o profilaksi.

Ekstrapankreatične okužbe in okužbe nekroze pankreasa

40 %– 70 % vseh bolnikov z NP

→ vpliv na prognozo

Antibiotično zdravljenje vedno indicirano

- Ekstrapankreatične okužbe

Kako pogosto: 30 % do 40 %

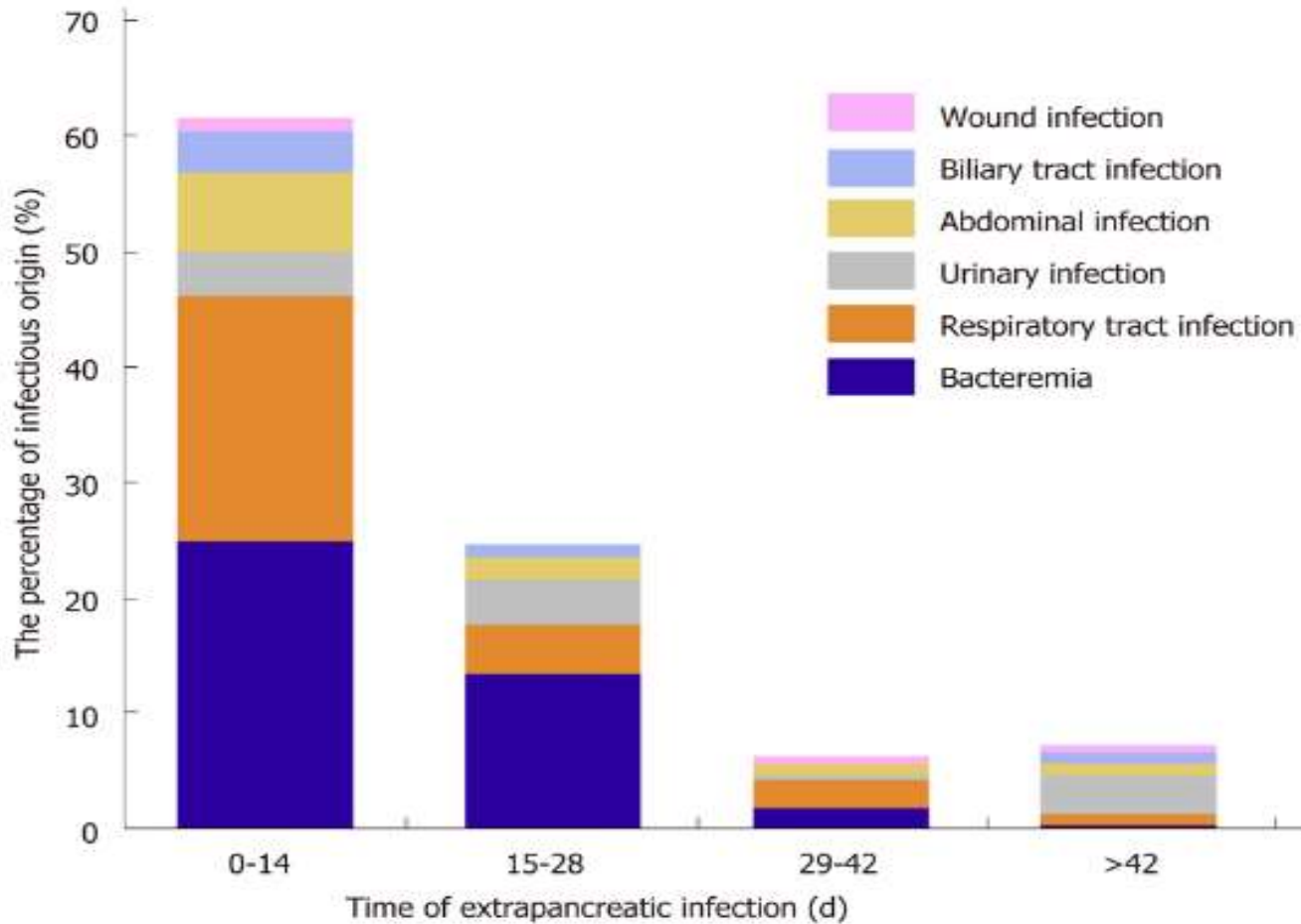
Katere: bakteriemija > okužbe dihal > okužbe sečil

Kdaj: najpogosteje prvih 14 dni od začetka bolezni

Brown LA et al. Pancreatology 2014.

Lu JD et al. World J Gastroenterol 2019.

Vrsta in čas najpogostejših ekstrapankreatičnih okužb



Okužba nekroze pankreasa

- **Kako pogosto?**
20 % - 40% bolnikov z nekrotizirajočim pankreatitisom
- **Kdaj?**
najpogosteje 2-4 teden po začetku vnetja trebušne slinavke
- **Klinična slika:**
vročina, ponovna/vztrajajoča organska odpoved
Lab: ↑L, ↑CRP, ↑PCT

Wolbrink DRJ et al. Clin Microbiol Infect 2020.

PCT okužba nekroze pankreasa versus sistemski vnetni odziv (SIRS)

> 0,5 ng/mL- občutljivost 73 %

- specifičnost 87 %

Mofidi R et al. Surgery 2009.

Patogeneza okužbe nekroze pankreasa

- translokacija bakterij prek okvarjene črevesne pregrade ob edemu črevesne stene ob SIRS
- migracija bakterij prek žolčevodov in pankreatičnega voda
- hematogen razsoj (črevo, druga mesta)

Preiskave pri sumu na okužbo nekroze pankreasa

Odvzem kužnin, izključitev ekstrapankreatičnih žarišč okužbe

CT trebuha s kontrastom:

prisotnost plinskih vključkov

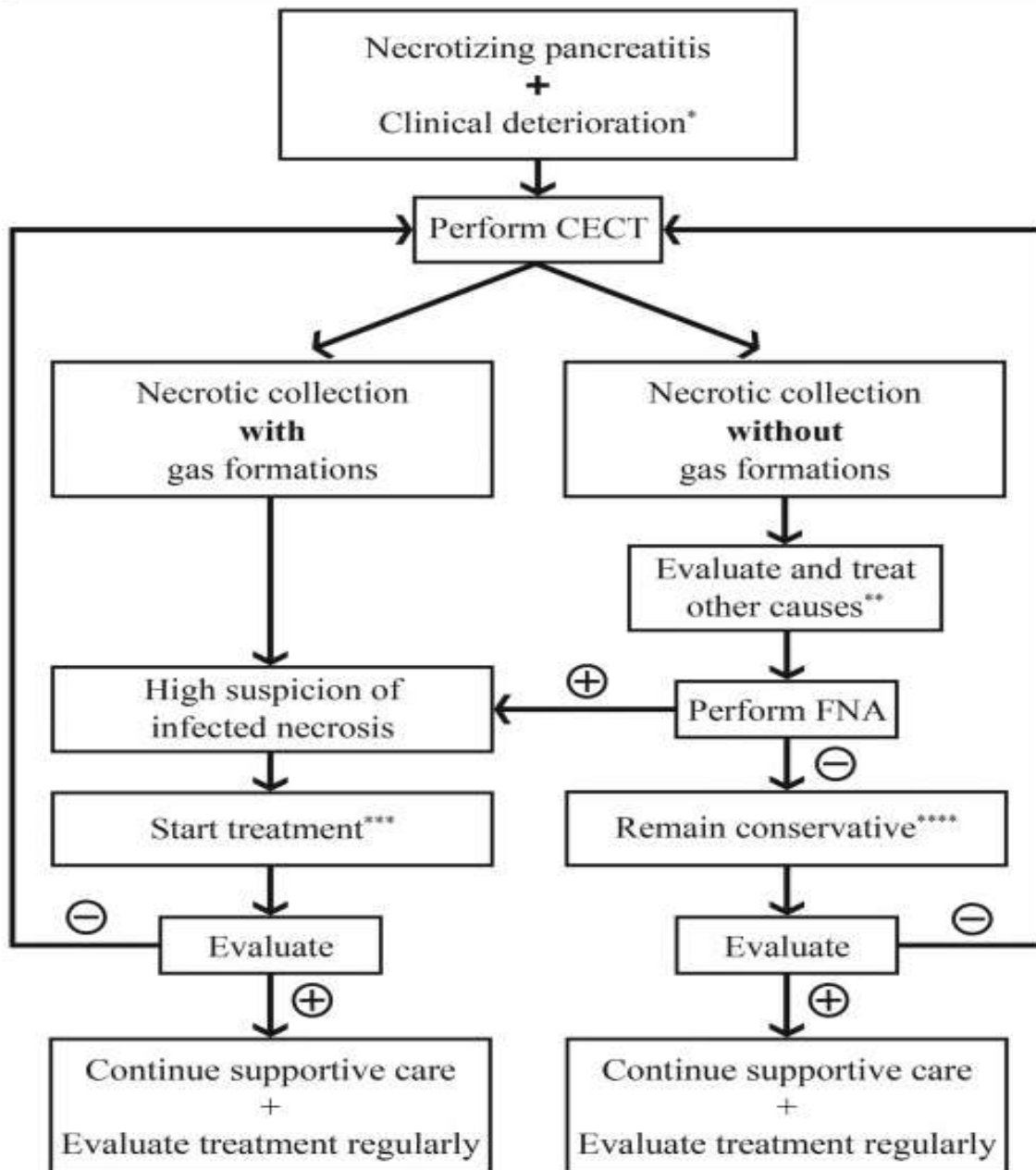
56 % senzivnost, 97 % specifičnost

Aspiracijska biopsija kolekcije/nekroze pankreasa s tanko iglo

Senzitivnost 79 %

lažno negativna 12-25 % primerov

→ ponovitev preiskave ob velikem sumu na okužbo



Povzročitelji okužbe pankreatične nekroze

Esherichia coli 20%, *Enterobacter* sp. 10%,
Enterococcus faecalis 22,5%, *Enterococcus faecium* 20%
anaerobi 12,5%

Mowbray NG et al. Hepatobiliary Pancreatic Dis Int 2018.

E. coli 16,1%, *Pseudomonas aeruginosa* 16,1%,
Klebsiella pneumoniae 16,0%, *Acinetobacter baumannii* 10,3%,
Enterococcus faecium 8,5%, *Staphylococcus aureus* 2,6%, *Staphylococcus*
epidermidis 2,6%, glive *Candida* spp. 1,9%

Lu JD et al. World J Gastroenterol 2019.

Antibiotično zdravljenje

- 1) Ustrezno kritje črevesne flore, povzročitelje IA bolnišničnih okužb
- 2) Po prejemu kužnin usmerjeno antibiotično zdravljenje
- 3) Dovolj visoka koncentracija antibiotika na mestu okužbe

Koncentracija protimikrobnih zdravil v tkivu pankreasa:

Dobra: karbapenemi, kinoloni, metronidazol, cefepim, ceftazidim, klindamicin, doksiciklin, flukonazol

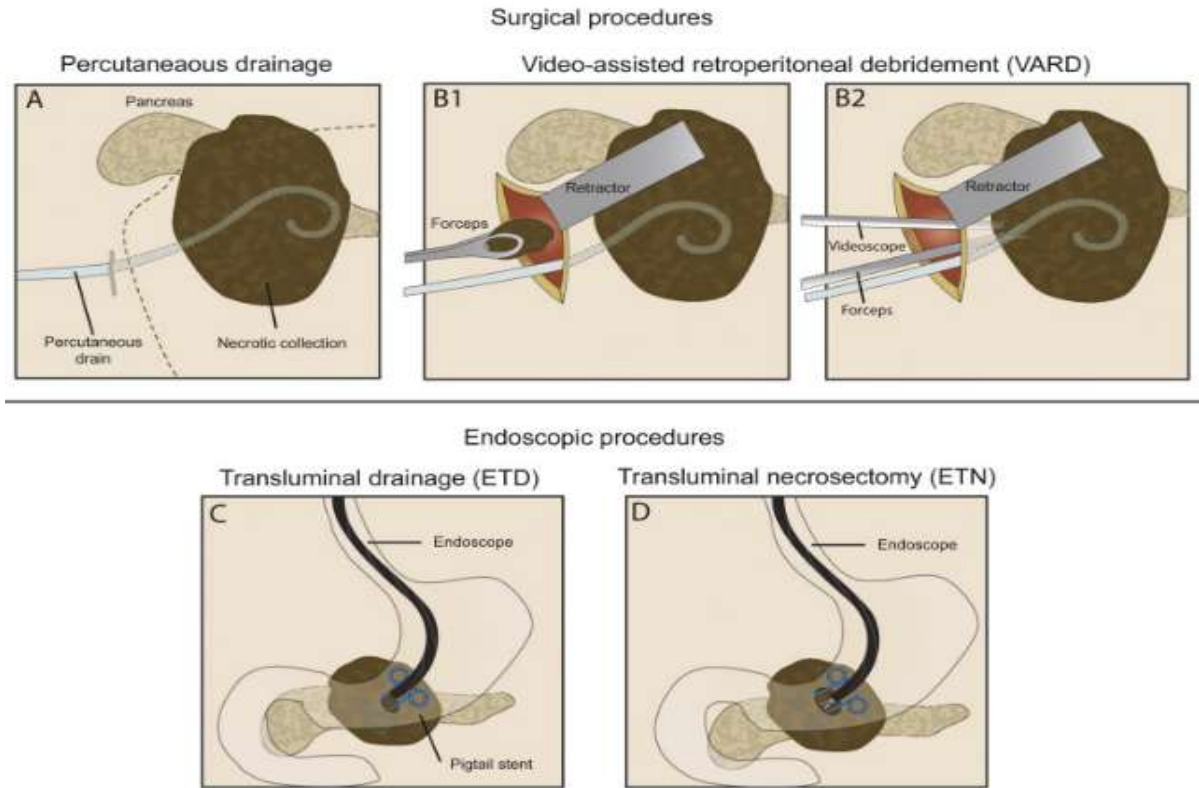
Slabša: ureidopenicilin – piperacilin/tazobaktam, ostali cefalosporini III. generacije

Zelo slaba: aminoglikozidi, ampicilin, cefalosporini I. generacije

Ustrezni odmerki in način aplikacije antibiotikov (PK-PD)

Vsi antibiotiki slabo prodirajo v nekrotično tkivo

→ kombinacija antibiotičnega zdravljenja z odstranitvijo okužene nekroze – uporaba minimalno invazivnih posegov, odložen poseg (WON)



Čas antibiotičnega zdravljenja

- 5-7 dni po odstranitvi okuženega tkiva („*source control*“)
bolnik stabilen
- sicer dalje (dokler znaki sepse, odpovedi organov)

Zaključek

Okužba (peri)pankreatične nekroze/zunajpankreatične okužbe

- ↑ smrtnost bolnikov z akutnim hudo potekajočim pankreatitisom
- pomembno hitra uvedba in ustrezno antibiotično zdravljenje

Antibiotična zaščita pri bolnikih z nekrotizirajočim pankreatitisom

- v novejših raziskavah ni povezana z zmanjšanjem smrtnosti in zmanjšanjem števila okužb (peri)pankreatičnih nekroz
- se NE priporoča
- potreba po večjih randomiziranih kontroliranih raziskavah

Hvala za pozornost!