

# Nuove acquisizioni nel trattamento dell'infezione della necrosi pancreatica: prevenzione o cura?

Raffaele Pezzilli, Bahjat Barakat

Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente e Medicina Interna, Dipartimento Emergenza/Urgenza, Chirurgia Generale e dei Trapianti, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna.

## SINTESI

*Il trattamento antibiotico precoce è ancora una sfida terapeutica nella gestione clinica della pancreatite acuta necrotica. L'antibiotico di scelta nel prevenire l'infezione della necrosi pancreatica sembra essere l'imipenem e di recente è stato riportato che il meropenem, un antibiotico della stessa famiglia dell'imipenem rispetto al quale ha una maggiore stabilità in presenza di deidropeptidasi-I renale e una aumentata attività contro i batteri gram-negativi, ha un'efficacia simile all'imipenem nel prevenire l'infezione pancreatica e le in-*

*fezioni extra-pancreatiche in corso di pancreatite acuta grave. Altri due studi hanno d'altro canto sconsigliato l'uso profilattico dell'antibiotico nella prevenzione della pancreatite acuta necrotica.*

*È stato per ultimo ipotizzato anche un ruolo dei probiotici nella prevenzione della necrosi pancreatica. In questo articolo prenderemo in considerazione gli ultimi studi pubblicati sulla profilassi e terapia della necrosi pancreatica infetta e li valuteremo criticamente.*

Il trattamento antibiotico precoce è ancora una sfida terapeutica nella gestione clinica della pancreatite acuta necrotica (Figura 1) e su questo argomento sono stati ormai pubblicati numerosi articoli<sup>1-14</sup>.

In particolare, l'antibiotico di scelta nel prevenire l'infezione della necrosi pancreatica sembra essere l'imipenem<sup>4,9-11,13</sup>. Manes e collaboratori hanno recentemente riportato che il meropenem, un antibiotico della stessa famiglia dell'imipenem rispetto al quale ha una maggiore stabilità in presenza di deidropeptidasi-I renale e una aumentata attività contro i batteri gram-negativi, ha un'efficacia simile all'imipenem nel prevenire l'infezione pancreatica e le infezioni extra-pancreatiche in corso di pancreatite acuta grave<sup>15</sup>. Tuttavia alcuni quesiti sono in attesa di una risposta:

- quali sono le dosi ottimali di meropenem da utilizzare in pazienti con pancreatite acuta?
- qual è il momento in cui il trattamento antibiotico dovrebbe iniziare?

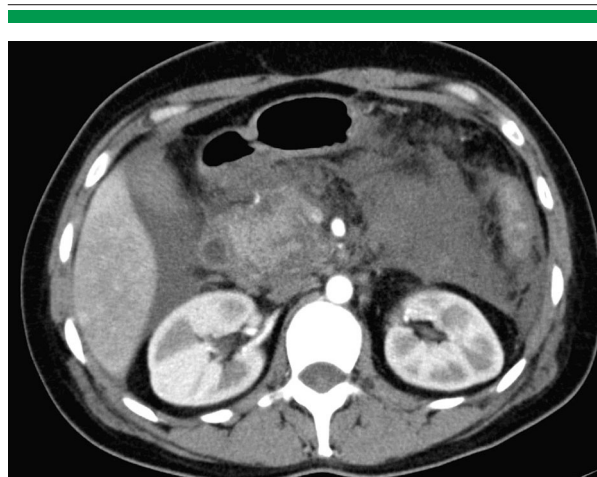


Fig. 1 - Vasta area necrotica in corso di pancreatite acuta.

- quali sono i ceppi resistenti che sono selezionati dal meropenem?
- qual è l'incidenza di sovrainfezioni fungine in corso di trattamento con meropenem?<sup>16,17</sup>

## Recenti acquisizioni: a favore della profilassi

Lo studio di Manes ha tentato di rispondere ad alcuni di questi quesiti<sup>18</sup>; in questo studio sono stati arruolati 215 pazienti successivi con pancreatite acuta e sono stati randomizzati in due gruppi: un gruppo (gruppo A, n = 108) ha iniziato la terapia antibiotica con meropenem all'ammissione in ospedale e l'altro gruppo (gruppo B, n = 107) ha ricevuto l'antibiotico dopo che la tomografia computerizzata aveva mostrato la presenza di necrosi. La proteina C-reattiva è stata determinata in tutti i pazienti entro 48 ore dall'inizio dei sintomi e la tomografia computerizzata è stata eseguita in entrambi i gruppi dopo almeno 48 ore dall'ospedalizzazione. 30 pazienti del gruppo A e 29 del gruppo B hanno mostrato la presenza di necrosi pancreatiche alla tomografia. Il trattamento antibiotico è stato iniziato dopo 1,1±0,6 giorni dall'ospedalizzazione nel gruppo A e dopo 4,6±1,2 giorni nel gruppo B.

Un'infezione pancreatica è stata evidenziata in quattro pazienti del gruppo A (13,3%) e in nove del gruppo B (31%) senza alcuna differenza statisticamente significativa. L'infezione extra-pancreatica è avvenuta in circa il 17% dei pazienti del gruppo A e in 45% del gruppo B ( $p < 0,05$ ). La necessità di intervento chirurgico e la durata dell'ospedalizzazione erano significativamente più elevate nel gruppo B e la mortalità è risultata simile nei due gruppi.

Che cosa aggiunge questo studio? La prima risposta è che non è necessario "profilassare" tutti i pazienti con pancreatite acuta (57% dei pazienti sono stati curati inutilmente con l'antibiotico perché avevano una pancreatite edematosa). La seconda risposta è che la proteina C-reattiva è un indicatore utile nell'identificare la pancreatite necrotizzante e solo questi pazienti dovrebbero ricevere il trattamento antibiotico. Per ultimo, la tomografia computerizzata dovrebbe essere effettuata in quei pazienti nei quali la proteina C-reattiva è superiore a 150 mg/dl<sup>19</sup> e il trattamento antibiotico dovrebbe essere continuato solo in coloro che hanno una dimostrata necrosi pancreatica<sup>11</sup>.

## Recenti acquisizioni: contro la profilassi

A questo punto sembrerebbe tutto chiaro ma, come sempre avviene, due articoli hanno rimescolato le carte. Uno studio multicentrico tedesco<sup>14</sup> ha suggerito che la profilassi antibiotica è inefficace. In questo studio sono stati arruolati 114 pazienti con pancreatite acuta e proteina C-reattiva sierica > 150

mg/l e/o necrosi alla tomografia computerizzata. Un gruppo ha ricevuto ciprofloxacina e metronidazolo e un secondo gruppo placebo. Il farmaco di studio è stato interrotto e sostituito con altro trattamento antibiotico in presenza di complicanze infettive, sepsi, disfunzione d'organo o risposta infiammatoria sistemica. Dei pazienti arruolati, 58 sono stati trattati con ciprofloxacina/metronidazolo e 56 con placebo. Il 12% dei pazienti del gruppo ciprofloxacina/metronidazolo ha sviluppato una necrosi pancreatica infetta rispetto al 9% del gruppo del placebo ( $p = 0,585$ ).

Per quanto riguarda gli *end-points* secondari dello studio (mortalità, incidenza di infezione extra-pancreatica, ricorso al trattamento chirurgico, durata della degenza in terapia intensiva, durata dell'ospedalizzazione) non vi erano differenze statisticamente significative tra il gruppo ciprofloxacina/metronidazolo e il gruppo placebo, probabilmente per la bassa numerosità del campione.

Altri punti di questo studio non sono chiari; l'uso di proteina C-reattiva per stratificare la pancreatite necrotizzante è discutibile senza una conferma con tecniche di *imaging*. Infatti, dei 114 pazienti che sono stati arruolati, 45 sono stati reclutati in base all'elevazione sierica della proteina C-reattiva e, in questo gruppo, solo sei (13,3%) hanno sviluppato una necrosi pancreatica documentata alla tomografia computerizzata. Una elevata percentuale dei pazienti del gruppo placebo (26/56, 46%) è stata trattata comunque con terapia antibiotica durante il periodo di studio e 16 su 58 (28%) sono stati trattati con antibiotici differenti da quelli del protocollo di studio, dimostrando che, comunque, una terapia antibiotica è necessaria nei pazienti con necrosi pancreatiche.

D'altra parte, perché gli Autori hanno scelto un trattamento con fluorochinolone che in uno studio clinico precedente<sup>12</sup> non aveva dimostrato un'efficacia simile all'imipenem? In questo studio, inoltre, non è indicato quanti pazienti sono stati sottoposti ad alimentazione entrale; la nutrizione entrale, infatti, si è dimostrata efficace per ridurre il rischio di traslocazione batterica in pazienti con pancreatite acuta severa, riparare i danni mucosi intestinali indotti dal digiuno e preservare l'integrità epiteliale e l'ecologia batterica endoluminale, incrementando così la funzione di barriera della parete intestinale<sup>17</sup>.

Il secondo studio<sup>20</sup> ha arruolato 100 pazienti con pancreatite necrotizzante: 50 hanno ricevuto meropenem e 50 placebo entro 5 giorni dell'inizio dei sintomi per un periodo di 7-21 giorni. Le infezioni pancreatiche o peripancreatiche si sono sviluppate

nel 18% dei pazienti del gruppo meropenem rispetto al 12% del gruppo placebo ( $p = 0,401$ ). La mortalità è stata del 20% nel gruppo meropenem e 18% nel gruppo placebo ( $p = 0,799$ ). L'intervento chirurgico è stato effettuato nel 20% del gruppo meropenem e nel 26% del gruppo placebo ( $p = 0,476$ ). Gli Autori quindi hanno concluso che l'uso di un antibiotico in profilassi non è indicato nei pazienti con pancreatite necrotizzante. Tutto chiaro, si potrebbe concludere. Ma così non è. Ancora una volta i pazienti da arruolare sulla base del calcolo statistico riguardante la numerosità del campione da studiare sarebbero dovuti essere 120 per gruppo, ma, come sottolineato dagli stessi Autori, lo studio è stato interrotto anticipatamente per le difficoltà di arruolamento e per problemi economici; inoltre, sia i pazienti del gruppo placebo sia quelli del gruppo meropenem avevano ricevuto altri antibiotici differenti da quelli in studio e quindi il gruppo placebo non era "pulito".

### Solo antibiotici? Il ruolo dei probiotici

Nel 2002 un gruppo di ricercatori ungheresi ha suggerito che il *Lactobacillus plantarum* 299 associato a un substrato di fibra di avena è efficace nel ridurre la sepsi pancreatica e il numero di interventi chirurgici relativi al danno pancreatico<sup>21</sup>. Questi risultati nell'uomo sono stati confermati nell'animale da esperimento<sup>22</sup>. Lo studio sperimentale basato su 50 cavie ha dimostrato che negli animali con pancreatite acuta e trattati con alimentazione enterale e probiotici vi è stata una riduzione della gravità della pancreatite acuta. Tuttavia queste iniziali e ottime prospettive sono state smentite da un recente studio basato su un'ampia casistica di pazienti con pancreatite acuta<sup>23</sup>. In questo studio è stata eseguita una profilassi con probiotici in pazienti con pancreatite acuta grave e gli Autori hanno dimostrato non solo l'inutilità dei probiotici nel prevenire la infezione della necrosi, ma anche che nel gruppo di pazienti trattati con probiotici si è avuta una significativa maggiore incidenza di infarto intestinale rispetto ai pazienti non trattati con probiotici.

### Conclusioni

In attesa di ulteriori studi ben condotti e con dimensione ottimale del campione, sarebbe utile seguire le linee guida nazionali e internazionali che suggeriscono, sulla base delle evidenze scientifiche finora disponibili, l'uso dell'antibioticoterapia precoce nei pazienti con documentata necrosi pan-

creatica<sup>24,25</sup>. L'antibiotico di scelta dovrebbe essere un carbapenemico, da utilizzare precocemente e per almeno due settimane. I probiotici non dovrebbero essere utilizzati nella prevenzione dell'infezione della necrosi pancreatica. Una stretta monitoraggio clinica, laboratoristica e radiologica in questi pazienti è comunque necessaria e l'intervento chirurgico per la terapia della necrosi infetta dovrebbe essere programmato con cura.

### Bibliografia

1. Craig RM, Dordal E, Myles L. The use of ampicillin in acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1975; 83: 831-832.
2. Howes R, Zuidema GD, Cameron JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1975; 18: 197-200.
3. Finch WT, Sawyers JL, Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1976; 183: 667-671.
4. 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: 480-483.
5. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57-65.
6. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V *et al.* Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346: 663-667.
7. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 198-201.
8. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H, Beger HG. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 356-361.
9. Bassi C, Falconi M, Talamini G, Uomo G, Papaccio G, Derveniz C *et al.* Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 1513-17.
10. Takeda K, Matsuno S, Ogawa M, Watanabe S, Atomi Y. Continuous regional arterial infusion (CRAI) therapy reduces the mortality rate of acute necrotizing pancreatitis: results of a cooperative survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 216-220.
11. Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis. A single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 113-118.
12. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001; 22: 28-31.
13. Maravi-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Dominguez-Munoz JE. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1974-80.
14. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N *et al.* Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
15. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003; 27: 79-83.
16. Pezzilli R. Which Antibiotic and What Dosage Must Be Used to Prevent Infection of Necrotic Pancreatic Tissue? *JOP J Pancreas* (Online) 2003; 4(6): Pancreas news.
17. Pezzilli R. Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis: yes or no? *JOP J Pancreas* (Online) 2004; 5: 161-164.

18. Manes G, Uomo I, Menchise A, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo G. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1348-53.
19. Dervenis C. Assessments of severity and management of acute pancreatitis based on the Santorini Consensus Conference report. *JOP J Pancreas* (Online) 2000; 1: 178-182.
20. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, Imrie CW, Johnson CD, Knaebel HP, Laterre PF, Maravipoma E, Kissler JJ, Sanchez-Garcia M, Utzolino S. Early Antibiotic Treatment for Severe Acute Necrotizing Pancreatitis. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Surg* 2007; 245: 674-683.
21. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103-07.
22. Muftuoglu MA, Isikgor S, Tosun S, Saglam A. Effects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2005; 60(4): 464-468.
23. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659.
24. Uomo G, Pezzilli R, Cavallini G. Management of acute pancreatitis in clinical practice. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 635-642.
25. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 Suppl. 3: 1-9.

## ABSTRACT

Early antibiotic treatment is still a therapeutic challenge in the clinical management of acute necrotic pancreatitis. The antibiotic of choice for the prevention of the infection of necrotic pancreatic tissue would appear to be imipenem and, more recently, meropenem has also been suggested. The latter belongs to the same family of antibiotics as imipenem but delivers greater stability in the presence of renal dehydropeptidase-I and an increase in activity against gram-negative bacteria, it offers similar efficacy to imipe-

nem in preventing pancreatic infection and extrapancreatic infections when associated with severe acute pancreatitis. Two further studies have advised against prophylactic use of antibiotics in the prevention of acute necrotic pancreatitis. Most recently, probiotics have been suggested as useful in the prevention of pancreatic necrosis. In this paper we will critically review the most recent studies published on the prophylaxis and treatment of infected pancreatic necrosis and a critical evaluation of the same.