

Antibiotikaprofylakse ved akutt pankreatitt – er bevisa gode nok?

Samandrag

Bakgrunn. Randomiserte studiar indikerer at tidleg antibiotikabehandling kan redusere mortalitet og morbiditet hos pasientar med akutt nekrotiserande pankreatitt ved å førebyggje infeksjon i og rundt pancreas.

Materiale og metode. Alle relevante randomiserte, kontrollerte studiar vart vurderte med verktøyet Clinical Appraisal Skills Programme.

Resultat. Åtte studiar er publiserte etter 1990. Dei første studiane fann at antibiotikaprofylakse reduserte morbiditet og mortalitet, men metodiske svakheiter svekkar resultatata. Sidan har resultatata i studiar variert. Isemann og medarbeidarar publiserte i september 2004 ein studie som samanlikna med tidlegare studiar har ein klart betre design. Denne studien viser ingen effekt av antibiotikaprofylakse samanlikna med målretta antibiotikabehandling ved behov.

Talking. Det føreligg ikkje gode nok bevis til å anbefale antibiotikaprofylakse. Det er framleis behov for ein ny, stor studie. Denne studien må ta omsyn til alle sider av sjukdommen, til dømes påvising og behandling av abdominalt kompartment-syndrom, og må gi klare retningslinjer for metodeval og tidspunkt for kirurgi.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Åsmund Avdem Fretland

aasmund@fretland.no

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

og
Sykehuset Innlandet Hamar
2307 Hamar

Pasientar med akutt pankreatitt viser stor klinisk variasjon. Om lag 20 % av pasientane får akutt nekrotiserande pankreatitt. Mortaliteten blant desse er 15–30 % (1). Infiserte nekrosar i eller rundt pancreas er vist å

vere den viktigaste prognostiske faktoren for desse pasientane (2). Overlevande pasientar har god livskvalitet trass i manglar i eksokrin og endokrin funksjon (3). Pasientane krev ofte langvarig og kostbar intensivbehandling, og gevinsten ville vere stor viss ein medikamentelt kunne førebyggje infiserte nekrosar.

Målet med denne studien har vore å finne litteratur om emnet og vurdere graden av bevis som føreligg per september 2004.

Materiale og metode

Litteraturlasene Ovid Medline og the Cochrane library vart gjennomgått med søkeord «acute necrotizing pancreatitis», «antibiotics», «carbapenem», «imipenem» og «RCT». Siste søk er utført i september 2004.

Artiklane vart vurdert etter kriterium for kunnskapsbasert medisin. (Clinical Appraisal Skills Programme (CASP), Institute of Health Sciences, Oxford, England).

Sacketts «rules of evidence and clinical recommendations» (4) er blitt brukt for å gradere bevis (e-tab 1).

Det er sidan 1990 publisert åtte randomiserte studiar som tek for seg antibiotikaprofylakse ved akutt nekrotiserande pankreatitt. Det er også publisert ei rekkje oversiktsartiklar om emnet.

Studiane kan prinsipielt delast inn i tre grupper: Seks samanliknar tidleg og sein antibiotikabehandling hjå pasientar med etablert akutt nekrotiserande pankreatitt (5–10). Ein omhandlar antibiotika injisert direkte i den arterielle blodforsyninga til pancreas (11). Den siste studien samanliknar selektiv dekontaminasjon av mage-tarmkanalen med standard intensivbehandling (12). Dei seks først nemnde vil bli gjennomgått her; dei to siste tek strengt tatt ikkje for seg antibiotikaprofylakse.

Resultat

I tillegg til teksten er studiane vurdert systematisk i e-tabell 2 (5, 7–10, 12). Det vanlege inklusjonskriteriet i studiane er CT-påviste nekrosar i pancreas (fig 1–4) saman med klinisk akutt pankreatitt.

Pederzoli og medarbeidarar (1993)

74 pasientar blir randomisert til tidleg imipenem 500 mg × 3 i to veker eller standard intensivbehandling. Denne studien viser nedgang i talet pasientar med pancreasrelatert sepsis og sepsis utan relasjon til pancreas. Det er inga statistisk signifikant endring i talet pasientar med multiorgansvikt, behov for kirurgi eller dødsfall.

Delcenserie og medarbeidarar (1996)

Studien inkluderer 23 pasientar med alkoholindusert pankreatitt. Her er inklusjonskriteria klinisk pankreatitt pluss to eller fleire væskeansamlingar. Difor har denne studien blitt utelukka frå somme metaanalyser. Behandlingsgruppa får ceftazidim, amikacin og metronidazol. Kontrollgruppa får berre standard intensivbehandling. Det er ingen statistisk signifikant reduksjon i mortalitet, men signifikant reduksjon i førekomst av sepsis.

Schwartz og medarbeidarar (1997)

Studien inkluderer 26 pasientar og samanliknar tidleg gitt ofloxazin og metronidazol med standard intensivbehandling. Antibiotika betrar det kliniske forløpet, registrert ved APACHE II-skåre, hos pasientar med påviste nekrosar på kontrast-CT. Pasientar som fekk antibiotika i gjennomsnitt vart betre etter ti dagar (APACHE II-skåre dag 1–5–10: 15–13,0–9,5) Pasientane i kontrollgruppa vart dårlegare i same tidsrom (APACHE II-skåre: 11,5–15,0–16,0). Ein registrerte ingen innverknad på grad av infiserte nekrosar eller mortalitet. Behov for kirurgi blir ikkje registrert.

Sainio og medarbeidarar (1995)

60 pasientar med etylindusert akutt nekrotiserande pankreatitt vart randomisert til cefuroxim 1,5 g × 3 eller berre standard intensivbehandling med antibiotika ved behov. Sainio finn at tidleg cefuroxim reduserer førekomsten av sepsis og reduserer mortalitet.

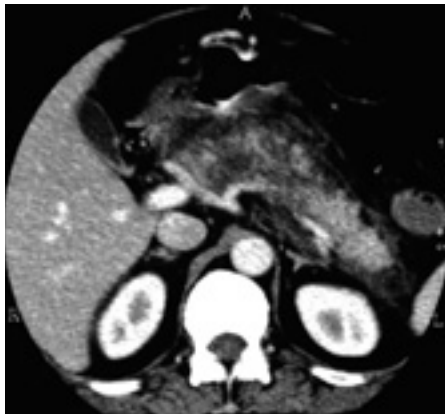
Studien til Sainio har ein del svakheiter. Han inkluderer berre pasientar med etylutløyst akutt nekrotiserande pankreatitt, og berre sju er kvinner. Cefuroxim er ikkje verksamt mot ein del bakteriar ein vanlegvis

Hovudbodskap

- Antibiotikaprofylakse er stadig meir brukt i behandlinga av akutt nekrotiserande pankreatitt
- Bevisgrunnlaget for denne behandlinga er svakt, behovet for ein ny studie er stort
- Det føreligg per i dag ikkje bevis for at antibiotikaprofylakse er effektivt ved akutt nekrotiserande pankreatitt



Figur 1 Kontrast-CT. Etyluløyst akutt nekrotiserende pankreatitt. Initialfase med ødem og bløding. Foto Radiologisk bildedatabase, Universitetet i Oslo



Figur 2 Kontrast-CT. Etyluløyst akutt nekrotiserende pankreatitt. Etter 3–5 dagar er det ytterlegare reaksjon i omliggande vev og affeksjon av om lag 50 % av pancreas. Foto Radiologisk bildedatabase, Universitetet i Oslo



Figur 3 Kontrast-CT. Etyluløyst akutt nekrotiserende pankreatitt. Uttalt nekrotisering – knapt noko synleg pancreasvev. Foto Radiologisk bildedatabase, Universitetet i Oslo



Figur 4 Kontrast-CT. Etyluløyst akutt nekrotiserende pankreatitt. Svær pseudocyste ved kontroll 2–3 månadar seinare. Foto Radiologisk bildedatabase, Universitetet i Oslo

finn i infiserte pancreasnekrosar, og er dårlegare enn imipenem ved akutt nekrotiserende pankreatitt (13). *Staphylococcus epidermidis* er det vanlegaste bakteriefunnet hos pasientane, ein bakterie som er svært uvanleg i pancreasnekrosar, og som heller ikkje alltid er følsam for cefuroxim (14). Pasientane i kontrollgruppa har uvanleg høg førekomst av urinvegsinfeksjonar, 57% mot normalt 20% hos intensivpasientar (14).

På den andre sida viste Rätty og medarbeidarar (15) at grampositive bakteriar var vanlegare hjå pasientar med etylindusert akutt nekrotiserende pankreatitt, medan gramnegative bakteriar oftast var å finne hjå pasientar med gallesteinspankreatitt. Kanskje heng bakteriefunnet saman med den spesielle pasientseleksjonen til Sainio.

Nordback og medarbeidarar (2001)

Nordback og medarbeidarar finn at tidleg behandling med imipenem 1 g × 3 og cilas-tatin reduserer organkomplikasjonar og behov for kirurgi samt halverer mortaliteten. 90 pasientar vart inkludert, 32 av desse vart ekskludert undervegs.

Studien har ein god design, men også den-

ne studien har svakheiter. Dei pasientane som måtte leggjast rett på intensivavdeling grunna tidleg multiorgansvikt vart ekskluderte. Det same vart pasientar over 70 år. Det er med 51 menn og sju kvinner.

Kontrollgruppa fekk imipenem når det var indikasjon for kirurgi, så venta ein fem dagar før ein eventuelt opererte. Alle fem som måtte opererast døydde, noko som kan tyde på at ein lét det gå for lang tid før operasjon. Ni pasientar unngjekk på denne måten kirurgi. Dette overskuggar ikkje det faktum at ingen overlevde operasjonen, og det påverkar mortalitetsstatistikken i studien.

Trass i svakheitene: Til utvalde pasientar kan vi truleg overføre resultatata frå studien.

Isenmann og medarbeidarar (2004)

I denne første placebokontrollerte, dobbeltblinde studien av behandling av akutt nekrotiserende pankreatitt finn Isenmann og medarbeidarar ingen reduksjon i førekomst av infiserte pancreasnekrosar ved 21 dagars profylaktisk behandling med ciprofloksacin og metronidazol. Studien har ein design som rettar opp mange feil frå tidlegare studiar. Det er også svært gode kliniske data om pa-

sientane. Antibiotikavalet er godt (16). Mortaliteten i studien er lav (9,2% av pasientane med påviste nekrosar).

Ein leiarartikkel i same utgåve av *Gastroenterology* rosar studien, men konkluderer med at spørsmålet om antibiotika enno ikkje er avklara.

Isenmann sin studie har også svakheiter. CT-påviste nekrosar er ikkje nødvendig for inklusjon, og 44 av pasientane vart inkludert på basis av CRP over 150 mg/l. Open antibiotikabehandling (imipenem er anbefalt i protokoll) blir initiert ved infeksjon, systemisk inflammatorisk respons-syndrom (SIRS) eller klinisk forverring. 26 av 56 pasientar i placebogruppa måtte skifte til slik behandling i forløpet, 16 av 58 pasientar i behandlingsgruppa. Slik kan bias oppstå ved at behandlingseffekt blir kamouflert. Fem av pasientane (26%) fekk påvist infeksjon med *staphylococcus epidermidis* i pancreasnekrosar.

Den «vide» inklusjonen og antibiotikavalet gjer studien vanskeleg å samanlikne med andre. Studien gir gode argument for at målretta behandling ved behov (sepsis, multiorgansvikt, infeksjon) gir like godt resultat som profylaktisk antibiotika.

Diskusjon

Pankreatitt er ein sjukdom vi manglar full forståing av, og som kan ha eit raskt og dødeleg forløp. Prevalensen er lav, og det er vanskeleg å lage store nok studiar. Multi-senterstudiar er vanlege. Vi har ingen gullstandard til å vise kor alvorleg forløpet vil bli.

Problemet med datagrunnlaget

Med unntak av studien til Isenmann er eit hovudproblem at studiane er for små. Vi veit for lite om pasientane på inklusjonstidspunktet. Ny kunnskap om abdominalt kompartmentsyndrom (ACS) hos pankreatitt-pasientar har gjort at ein er meir merksam på behov for tidleg kirurgi. Saggi og medarbeidarar (17) slår fast at abdominalt kompartmentsyndrom er endestadiet i ei progredierende, ukontrollert auke i intraabdominalt trykk som til sist fører til multiorgansvikt. Syndromet kan skuldast ei lang rekkje tilstandar, deriblant akutt pankreatitt.

Alvorleg intraabdominal hypertensjon må raskt avlastast, elles vil pasienten døy av påfølgjande multiorgansvikt. Lungesvikt og nyresvikt som følgje er vanleg. Minuttvolumet blir redusert grunna mindre venøs tilbakestraum og senka ventrikulært endesystolisk volum. Iskemisk skade på tarm aukar moglegheita for translokasjon av mikrobar og påfølgjande sepsis (17).

Det er altså store likskapar mellom den multiorgansvikten ein ser hos pasientar med alvorleg pankreatitt og hos pasientar med abdominalt kompartmentsyndrom. Det er nærliggjande å tru at ein del komplikasjonar til pankreatitt skuldast abdominalt kompartmentsyndrom. Viss så er tilfelle, er behand-

linga i første omgang ikkje antibiotika, men trykkavlastning.

Desse aller sjukaste pasientane blir ofte ikkje inkludert i studiar. Difor kan vi heller ikkje trekke behandlingsskonklusjonar om dei frå litteraturen. Ei retrospektiv registrering av slike pasientar ved Ullevål universitetssykehus finn det beste behandlingssresultatet i den gruppa som ikkje fekk antibiotika (Å.A. Fretland, innlegg ved norsk kirurgisk høstmøte, 2002).

Perspektivskilnader mellom studiane

På grunn av ulikskapane er det vanskeleg å lage metaanalysar. Dette er likevel blitt gjort, med konklusjon i favør av antibiotikaprofylakse (18). Oversiktsartiklar spriker meir i konklusjonen; Wyncoll og medarbeidarar (19) og Ihse og medarbeidarar (1) er negative til antibiotika, medan Baron og medarbeidarar (20) og Villatoro og medarbeidarar (21) er positive. Grunnsteinane i materialet er Sainio og medarbeidarar samt Nordback og medarbeidarar. Men å samanlikne desse er problematisk, då dei er ulike med tanke på både design og funn (tab 2, punkt 9). Isenmann og medarbeidarar er ikkje inkludert.

Skadeeffektar og biverknader av behandling

Karbapenem og fluorokinolon er dei antibiotika som har best penetrasjon av pancreas kombinert med breitt nok antibakterielt spektrum til å vere effektivt ved akutt nekrotiserande pankreatitt (16). Karbapenem blir ofte sett på som siste val i antibiotikasamanheng, både av kostnadsårsaker, biverknader og på grunn av stor økoskugge.

Det er uklart om imipenem aukar førekomsten av soppinfeksjonar hos pasientar. Ein norsk studie (O. Røkke, innlegg ved norsk kirurgisk høstmøte, 2002) konkluderer med at ein ikkje såg dette. Isenmann finn det motsette (22). Dette forblir usikkert, men viss det totale talet komplikasjonar er lågare hjå pasientar som blir behandla med imipenem, kan slik behandling forsvarast.

Den aukande resistensutviklinga, også mot imipenem, er også grunn til å vere tilbakeholden.

Kvifor blir spinkle data tolka så positivt?

Ti randomiserte studiar på antibiotikaprofylakse ved akutt nekrotiserande pankreatitt er gjennomført, inkludert to som førebels berre er publisert som abstrakt (O. Røkke, innlegg ved norsk kirurgisk høstmøte, 2002) (23). Effekten av antibiotikabehandling spriker i studiane, frå ingen effekt til mogleg reduksjon i mortalitet.

Kvifor tolkar review-forfattarar spinkle data så positivt? Det er ingenting som peikar i retning av upassande påverknad frå industrien. Er det ein aukande kultur for medikamentalisering i kirurgien? Er tanken på å unngå vanskeleg kirurgi ved å gi førebyggjande behandling ei drivkraft?

Kva må til i framtida?

Nordback hevdar at det ikkje er behov for nye studiar (10). Eg er ueinig i dette. Det er behov for ein studie som er stor nok og som brukar adekvat antibiotikabehandling. Det er kritisk at protokollen skildrar alle viktige sider av sjukdommen, til dømes korleis abdominalt kompartmentsyndrom skal påvisast og behandlast. Det same gjeld tidspunkt for og retningslinjer for metodeval ved kirurgi. Abdominalt kompartmentsyndrom kan ta livet av pasienten medan ein ventar på at antibiotika skal virke. Ein ny studie må eliminere denne feilkjelda. Det må stillast store krav til registrering av kliniske data om pasientane, så samanlikning blir mogleg. Det må spesifiserast om enteral (distalt for Treitz' ligament) eller parenteral ernæring er brukt, då det førstnemnde er blitt vist å gi mindre bakteriell translokasjon (24).

Alle formalitetar må vere på plass, dvs. formell randomisering, ei konkret målsetting og systematisk oppfølging og registrering av alle pasientane.

Det må også kunne seiast at det ikkje er behov for fleire små studiar av tidleg mot sein antibiotikabehandling. Skal ny forskingsinnsats gjerast, må ressursane samordnast så vi får studiar utan systemfeila som vi her peikar på.

Kva gjer vi no?

Studien til Isenmann og medarbeidarar gir gode argument for å vente med antibiotika til det er behov. Eit nytt materiale på tidleg behandling med meropenem som hittil kun er publisert som abstrakt, viser heller ingen effekt (23). Til det kjem ein avklarande studie kan det ikkje anbefalast å setje i gang tidleg antibiotikabehandling av pasientar med akutt nekrotiserande pankreatitt. Dette kan seiast med grad B av bevis etter Sacketts gradering.

Talking

Jakta på den perfekt gjennomførte studien kan gå utover pasientane ved at vi ikkje torer å la verda gå framover.

Pasienten blir også skadelidande viss vi gir behandling som ikkje verkar, men som gir biverknader vi ikkje veit konsekvensane av. Bakgrunnen for kunnskapsbasert medisin er å førebyggje slik unødvendig lidning. Viss kunnskapsbasert medisin skal styre behandlinga av pankreatitt, må nytt bevis leggjast fram før tidleg antibiotika blir standard behandling.

e-tab 1 og e-tab 2 finst i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Ihse I, Andersson R, Blind J et al. Guidelines for management of patients with acute pancreatitis. *Läkartidningen* 2000; 97: 2216–8.
- Gloor B, Muller CA, Worni M et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 975–9.
- Broome AH, Eisen GM, Harland RC et al. Quality of life after treatment for pancreatitis. *Ann Surg* 1996; 223: 665–70.

- Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95 (suppl 2): 4S.
- Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1993; 176: 480–3.
- Isenmann R, Runzi M, Kron M et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997–1004.
- Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 198–201.
- Schwarz M, Isenmann R, Meyer H et al. Antibiotic use in necrotizing pancreatitis. Results of a controlled study. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 356–61.
- Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346: 663–7.
- Nordback I, Sand J, Saaristo R et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis – a single-center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 113–8.
- Takeda K, Matsuno S, Sunamura M et al. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996; 171: 394–8.
- Luiten EJ, Hop WC, Lange JF et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57–65.
- Bassi C, Falconi M, Talamini G et al. Controlled clinical trial of pefloxacin versus imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 1513–7.
- Baudin F, Ozier Y. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995; 346: 1374–5.
- Raty S, Sand J, Nordback I. Difference in microbes contaminating pancreatic necrosis in biliary and alcoholic pancreatitis. *Int J Pancreat* 1998; 24: 187–91.
- Buchler M, Malfertheiner P, Friess H et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992; 103: 1902–8.
- Saggi BH, Sugerman HJ, Ivatury RR et al. Abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998; 45: 597–609.
- Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 496–503.
- Wyncoll DL. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med* 1999; 25: 146–56.
- Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340: 1412–7.
- Villatoro E, Larvin M, Bassi C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002941.
- Isenmann R, Schwarz M, Rau B et al. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002; 26: 372–6.
- Spicak J, Hejtmanekova S, Cech P et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: Randomized Multicenter Prospective Trial with Meropenem. *Pancreatol* 2003; 3: 220.
- Windsor AC, Kanwar S, Li AG et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431–5.