

Preventivní podání antibiotik a probiotik u těžké akutní pankreatitidy

J. Lata, O. Stibůrek

Interní hepatogastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

Souhrn: Na vysoké mortalitě těžké akutní pankreatitidy se výrazně podílí i infekční komplikace. Pokud by se infekcím podařilo zabránit, mohlo by to snížit úmrtnost na toto onemocnění. V článku je diskutováno preventivní podávání antibiotik či probiotik v této indikaci.

Klíčová slova: akutní pankreatitida – antibiotika – probiotika

Antibiotics and probiotics in acute pancreatitis

Summary: Severe acute pancreatitis is serious disease. High mortality is also due to infection complications. If we will be able to prevent the infection, it could diminish mortality. The role of prevention of infection with antibiotics and probiotics is discussed in the paper.

Key words: acute pancreatitis – antibiotics – probiotics

Akutní pankreatitida (AP) je definována jako akutní, primárně neinfekční zánětlivé onemocnění slinivky břišní. Jde o závažnou chorobu nepříliš častou (s incidencí dle různých zdrojů 5–40/100 000 obyvatel za rok), nicméně počty nemocných se stále zvyšují. Zhruba ve čtvrtině případů jde o pankreatitidu těžkou s řadou závažných komplikací. Přes pokles mortality z 25–30 % z let 80. minulého století na nynějších 8–10 % je stále závažným medicínským problémem [1].

K časné mortalitě dochází v důsledku oběhového selhání (sekvestrace a těžký intravaskulární deficit tekutin). Častější však bývá mortalita pozdní, nejčastěji v důsledku sepse a septického šoku u infikované pankreatické nekrózy (sterilní nekróza pankreatu je spojena s mortalitou kolem 10 %, mortalita infikované nekrotizující pankreatitidy přesahuje 30 % a může dosáhnout až 70 %). Infekce pankreatické nekrózy je tedy pro prognózu akutní pankreatitidy zásadní. Infekce se po 1. týdnu objevuje ve 24 % případů nekrotizující AP, po 3. týdnu dokonce v 72 %. Vzniklá sepsa bývá často příčinou multiorgánového selhání a úmrtí. V časné fázi onemocnění je imunitní systém

v aktivovaném prozánětlivém stavu, v pozdní fázi se vlivem feedbacku nachází naopak ve stavu deprese, proto se infekční komplikace zpravidla objevují v pozdní fázi choroby.

Zdrojem infekce je patrně střevo a infekce vzniká v důsledku zvýšené bakteriální translokace (tj. přestupem bakterií nebo jejich produktů mechanicky neporušenou stěnou střevní). Během akutní pankreatitidy je funkce slizniční střevní bariéry porušena, což translokaci bakterií zvyšuje. Translokace bakterií je zodpovědná za vznik většiny infekčních komplikací akutní pankreatitidy, otázkou však stále zůstává, zda je zdrojem bakteriální translokace tenké, či spíše tlusté střevo.

Konzervativní léčba těžké akutní pankreatitidy je mnohdy nepříliš úspěšná a specifická léčba neexistuje. Mimo podpurnou léčbu, masivní hydrataci, spíše enterální než parenterální výživu a papilosfinkterotomii u biliární etiologie neexistují jednoznačná doporučení. Vzhledem k výše uvedenému faktu, že mortalita v případě infikované pankreatické nekrózy je výrazně vyšší než u nekrózy sterilní, je dlouhou dobu diskutována možnost této infekci předejít profylaktickým podáním antibiotik

a v poslední době i případně ovlivnit bakteriální translokaci probiotiky.

Pokud je již nekróza infikovaná, je indikace k antibiotické léčbě jasná. Mnohem obtížnější je situace v názorech na profylaxi. Vzhledem k riziku vzniku rezistence na antibiotika a vzniku oportunních mykotických infekcí je navzdory řadě publikovaných studií [2–4] možnost profylaxe neustále diskutována. V praxi se používají antibiotika patrně více než méně. Ve Velké Británii se antibiotika profylakticky podávají u více než 80 % pacientů a 24 % lékařů je podává vždy [5]. Vzhledem k tomu, že lehká akutní pankreatitida je choroba s minimální mortalitou, je tato praxe evidentně nesprávná. Dle doporučení American College of Gastroenterology [6] neexistují doposud důkazy podporující rutinní podávání antibiotik jako prevenci infekce u intersticiální, sterilní či u nekrotizující pankreatitidy. Je pochopitelné, že v průběhu 1. týdne či 10 dnů se u nemocných s pankreatickou nekrózou může objevit sepsa s leukocytózou, teplotou a/nebo orgánovým selháním. V tomto období bývají často antibiotika nasazena a současně se pátrá po infekčním originu. Pokud jsou však bakteriologická

vyšetření negativní (včetně tenkojehlové biopsie z případného pankreatického ložiska) a není-li nalezen zdroj infekce, je i v tomto případě doporučeno podávání antibiotik zastavit.

Také doporučení Britské gastroenterologické společnosti nejsou jednoznačná [7] a je v nich konstatováno, že v této oblasti neexistuje konsenzus. Zastánci antibiotické profylaxe argumentují studiemi, které při ATB profylaxi nepotvrdily signifikantně vyšší nález mykotických infekcí v tenkojehlových aspirátách z pankreatických nekrotéz (obvykle pod 10 % a neliší se od kontrolních skupin). I mezi nimi je však jen malá shoda, co se týče výběru antibiotika či doby podávání. Pokud bychom o antibiotické profylaxi uvažovali, je doporučováno 7–14denní podání a nemělo by být prodlužováno, pokud není potvrzen bakteriální zdroj infekce.

Snad ještě méně jasná je situace týkající se podávání probiotik v průběhu akutní pankreatitidy. Probiotika byla původně definována jako „mikroorganismy vyvolávající růst jiných mikroorganismů“ [8], později jako „živé mikroorganismy, které vyvolávají nebo podporují prospěšnou rovnováhu autochtonní mikrobiální populace gastrointestinálního traktu“. Tyto mikroorganismy nemusejí být nezbytně stálou součástí gastrointestinálního traktu, ale měly by mít „prospěšný vliv na celkový a zdravotní stav člověka“ [9,10]. Nyní se probiotika definují přesněji jako „mono- nebo smíšené kultury živých mikroorganismů, které, pokud jsou podány člověku, příznivě hostitele ovlivňují zlepšením vlastností vlastní mikroflóry“ [11]. Již ve starověku bylo známo, že konzumace kysaných mléčných produktů vede k dlouhému a zdravému životu. Novodobým průkopníkem probiotických potravin byl Rus Ilja Mečnikov [12], který spojil vysoký věk dožití při dobrém zdraví u obyvatel bulharského venkova s konzumací kysaného mléka v této oblasti. Němečtí autoři však často za první popis mož-

ného probiotika uvádějí práci Döderleina [13], který 16 let před Mečnikovem navrhl vaginální bakterie produkující kyselinu mléčnou k inhibici růstu patogenních bakterií.

Teoreticky by podání probiotik mělo být výhodné, neboť redukuje bakteriální přerůstání několika mechanismy:

1. produkci kyseliny mléčné (a tím snižování střevního pH)
2. narušením schopnosti koordinovaného růstu patogenů (quorum quenching)
3. adhezí ke střevnímu epitelu (kompetitivní inhibicí)
4. regulací genové exprese
5. stimulací imunitního systému

Probiotika mají tedy pozitivní vliv i na všechny 3 aspekty translokace. V experimentu s akutní pankreatitidou u krysy vedla modifikace střevní mikroflóry multidruhovým probiotikem k redukcii růstu patogenních mikroorganismů ve střevě, redukcii bakteriální translokace do krevního řečiště, sleziny, jater a pankreatu, méně závažnému klinickému průběhu onemocnění, snížení pozdní mortality. V pozdní fázi akutní pankreatitidy je tedy jednoznačně prokázán pozitivní efekt, zatímco vliv na časné komplikace prokázán nebyl [14].

Již v roce 2002 byla publikována maďarská studie s podáváním probiotika u pacientů s akutní pankreatitidou. Jednalo se o studii s celkem 45 pacienty a byl podáván *Lactobacillus plantarum* 299 po dobu 1 týdne nazojejunální sondou. Infikovaná pankreatická nekróza, event. absces se vyskytovaly u 1 ze 22 pacientů v léčené skupině, naproti tomu ve skupině kontrolní bylo 7 z 23 pacientů postižených. Dle výsledku byl prokázán pozitivní efekt podávání *Lactobacillus plantarum* 299 na snížení výskytu sepse a nutnosti chirurgické intervence [15]. Studii jsou však vytýkány některé metodologické nedostatky.

V posledních letech se problematikou probiotik v terapii těžké akutní pankreatitidy zabývala, jak v experimentální, tak i v klinické rovině, řada

nizozemských lékařů. V nizozemských nemocnicích také proběhla placebem kontrolovaná dvojité slepá multicentrická klinická studie s akronymním názvem Propatria. Pacientům s akutní pankreatitidou byl podáván Ecologic 641, tj. směs 6 probiotických kmenů (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus lactis*). Tato směs vykazuje velmi široké antimikrobiální spektrum [16] a celá studie byla velmi dobře teoreticky i experimentálně připravena. Bohužel netrpělivě očekávané výsledky byly velkým zklamáním nejen v oblasti užití probiotik v léčbě akutní pankreatitidy, ale do jisté míry pro probiotika obecně. Byla popsána vyšší mortalita ve skupině léčené probiotiky v porovnání se skupinou léčenou placebem (16 % vs 6 %) a nebyl rozdíl ve výskytu infekcí (30 % vs 28 %) [17]. Ve skupině léčené probiotiky se vyskytla 9krát ischemie střevní (8krát s fatálním koncem); v kontrolní skupině s placebem se tato komplikace neobjevila. Je otázkou, zda se v tomto případě na rozvoji tohoto stavu nepodílelo poměrně masivní podání (probiotik spolu s enterální výživou) enterální sondou u kriticky nemocného pacienta již primárně s vysokým rizikem vzniku neokluzivní mezenterické ischemie. V naší menší studii jsme při použití stejné probiotické směsi tyto nežádoucí účinky nenašli, naopak jsme potvrdili pozitivní vliv probiotik na translokaci snížením hladiny endotoxinu [18]. Nicméně lze konstatovat, že výsledky studie Propatria výrazně zbrzdily optimistická očekávání efektu probiotik u nemocných s akutní pankreatitidou.

Preventivní podání antibiotik není v tuto chvíli součástí guidelines odborných společností a ani není na základě výše uvedených dat i recentně uveřejněné metaanalýzy [19] v klinické praxi doporučeno. Na druhou stranu ovšem ani tento závěr nemůže být definitivní. Studií, které jsou metaanalýzou hodnoceny, je málo, a antibiotika podávaná ve studiích se liší. K definitivnímu

závěru jsou nutné řádně randomizované a vedené studie s úžejí definovaným antibiotikem, patrně nejvhodněji s karbapenemy [20].

Podání probiotik spolu s enterální výživou v průběhu těžké akutní pankreatitidy je v tuto chvíli kontraindikováno.

Literatura

1. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M et al. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998; 42: 886–891.
2. Isenmann R, Rünzi 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.
3. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 674–678.
4. Špičák J, Hejtmánková S, Hubaczová M et al. Antibiotická profylaxe infekčních komplikací u akutní pankreatitidy – výsledky randomizované studie s meropenemem. *Čes Slov Gastroent Hepatol* 2003; 57: 222–227.
5. Powell JJ, Campbell E, Johnson CD et al. Survey of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis in the UK and Ireland. *Br J Surg* 1999; 86: 320–322.
6. Banks BA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379–2400.
7. Working Party of the British Society of Gastroenterology. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 (Suppl 3): iii1–iii9.
8. Cahn DR. Über die nach Gram färbaren Bacillen des Säulingsstuhles (Bacilli of infant stools stainable according to Gram.) *Centralblatt für Bakteriologie I. Abteilung Originale* 1901; 30: 721–726.
9. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol* 1989; 66: 365–378.
10. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965; 147: 747–748.
11. Havenaar R, Ten Brink B, Huis in't Veld JH. Selection of strains for probiotic use. In: Fuller R (ed). *Probiotics: the scientific basis*. London: Chapman and Hall 1992: 209–224.
12. Döderlein A. Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber (The vaginal transsudate and its significance for childbed fever). *Centralblatt für Bakteriologie* 1892; 11: 699–700.
13. Metchnikoff E. *Prolongation of life – Optimistic Studies*. New York: Putnam & Sons 1908.
14. van Minnen LP. Acute pancreatitis – Surgery, pathophysiology, probiotic prophylaxis. Enschede: Gildeprint Drukkerijen BV 2006.
15. Oláh A, Belágyi T, Issekutz A et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 1103–1107.
16. Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L et al. Monostrain, multistain and multi-species probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol* 2004; 96: 219–233.
17. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651–659.
18. Lata J, Juránková J, Stibůrek O et al. Probiotika u akutní pankreatitidy – randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojité slepá studie. *Vnitř Lék* 2010; 56: 111–114.
19. Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR et al. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2009; 197: 806–813.
20. Pezzilli R. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: do we need more meta-analytic studies? *JOP* 2009; 10: 223–224.

prof. MUDr. Jan Lata, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: jlata@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 4. 5. 2010