

La profilassi antibiotica dopo terapia endoscopica previene il risanguinamento nell'emorragia acuta da varici: un trial randomizzato

Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial
Hepatology 2004;39:746-753

Ming-Chih Hou
Han-Chieh Lin
Tsu-Te Liu
Benjamin Ing-Tieu Kuo
Fa-Yauh Lee Full-Young Chang
and Shou-Dong Lee

Corrispondenza

Ming-Chih Hou, M.D.
Division of Gastroenterology,
Department of Medicine, Taipei-Veterans
General Hospital, No. 201
Sec 2 Shih-Pai Road
Taipei, Taiwan 11217
e-mail: mchou@vghtpe.gov.tw
fax: 886-2-28739318

Riccardo Marmo

U.O.C. Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
ASL SA 3
P.O. di Polla e Sant'Arsenio (SA)

Disegno dello studio

Trial clinico randomizzato.

Cecità

Non riportata.

Ipotesi di partenza

I pazienti con cirrosi complicata da emorragia da varici esofago-gastriche sono a rischio di alta mortalità ed il tasso di risanguinamento è di circa 1 su 3 pazienti. Tra i sopravvissuti il rischio di un successivo episodio di emorragia è di circa un altro terzo entro 6 settimane dall'emorragia e più di 80% degli episodi di recidiva in-

tervengono entro 2 settimane. Nonostante il trattamento endoscopico, il rischio di recidiva emorragica è ancora elevato 25-50% (1-3). I pazienti con cirrosi ed emorragia gastrointestinale sono particolarmente vulnerabili alle infezioni a causa dello stato di immunocompromissione, l'aumento della translocazione batterica, le manipolazioni invasive frequenti durante l'emorragia digestiva. L'infezione batterica è documentata fino al 66% dei casi; la profilassi antibiotica può ridurre l'incidenza di infezione che ha un impatto negativo sull'emostasi.

Obiettivo dello studio

Verificare il vantaggio della profilassi antibiotica nel ridurre il risanguinamento da varici gastro-esofagee dopo trattamento endoscopico in pazienti con cirrosi epatica.

END-POINT primario

Riduzione della frequenza di risanguinamento da varici gastro-esofagee dopo trattamento endoscopico e trattamento profilattico con antibiotico terapia.

END-POINTS secondari

Riduzione della frequenza di infezione e mortalità dopo trattamento endoscopico e trattamento profilattico con antibiotico terapia.

Dimensione campionaria

È stato assunto un tasso di recidiva del 20% per i pazienti trattati con profilassi antibiotica e 45% per quelli trattati con terapia antibiotica *on demand*. Per errore α del 5% ed errore β del 20% è stato stimato essere necessario arruolare un campione di 54 pazienti per gruppo.

Criteri di inclusione

Pazienti con cirrosi epatica ricoverati per emorragia digestiva alta in cui l'endoscopia d'urgenza dimostrava emorragia da varici gastro-esofagee.

Criteri di esclusione

Età non compresa fra 18 e 80 anni, pazienti portatori di malattia terminale; precedente trattamento endoscopico o chirurgico delle varici; positività iniziale all'esame colturale batteriologico.

Descrizione dei partecipanti allo studio

172 pazienti sono stati reclutati e randomizzati dal febbraio 2001 al febbraio 2003. Di questi 17 nel gruppo profilassi e 19 nel gruppo "a richiesta" sono stati esclusi dall'analisi per una infezione occulta. Nove pazienti nel gruppo profilassi e 7 in quello "a richiesta" sono stati successivamente esclusi per impossibilità ad essere seguiti nel follow up o per rifiuto a continuare lo studio. 59 pazienti sono stati assegnati al gruppo profilassi e 61 a quello "a richiesta".

Tipo di randomizzazione

L'assegnazione avveniva, consecutivamente, utilizzando una sequenza di numeri casuali, imbustati, non noti, generati da computer.

Analisi dei dati

Non riportato se secondo intenzione al trattamento o secondo protocollo.

Tipo di trattamento

I pazienti assegnati, con randomizzazione, al trattamento profilattico ricevevano ofloxacina per via endovenosa 200 mg ogni 12 ore per i primi 2 giorni e successivamente ofloxacina per via orale 200 mg ogni 12 ore per cinque giorni.

Quelli assegnati al trattamento al bisogno ricevevano la terapia antibiotica quando l'infezione era sospettata o stabilita sulla base di elementi clinici, laboratoristici o strumentali. L'antibiotico somministrato era scelto in base alla sensibilità dimostrata all'esame colturale.

Prima del trattamento endoscopico i pazienti venivano trattati con farmaci vasoattivi (terlipressina, somatostatina) o tamponamento con sonda dedicata. Se all'esame endoscopico veniva riscontrato sanguinamento attivo, veniva praticata endoscopia terapeutica con legatura o scleroterapia con cianoacrilato e lipiodol.

Il trattamento endoscopico era praticato ogni settimana per le prime 3, successivamente ogni tre settimane sino ad eradicazione. In caso di recidiva emorragica veniva praticato lo stesso schema del primo episodio. Se il sanguinamento proveniva da escara, veniva istituito un trattamento conservativo o veniva considerata l'opzione chirurgica. I pazienti venivano seguiti sino al decesso o sino a tre mesi dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.

Definizione degli esiti studiati

Risanguinamento veniva definito come nuovo episodio di ematemesi, vomito a posa di caffè, melena o ematochezia, con un aumento della frequenza cardiaca oltre 110 b/m, e una riduzione della pressione arteriosa al di sotto di 90 mm Hg dopo 24 ore di stabilizzazione dei segni vitali e dell'ematocrito dopo il trattamento endoscopico. L'incidenza di infezione veniva definita come un evento infettivo occorso dal tempo dell'inclusione nel trial sino a 10 giorni o quelli che si verificavano durante il primo ricovero.

Valutazione dei risultati

Le caratteristiche cliniche del campione di pazienti inseriti nel trial sono indicate nella **tabella 1**.

In **tabella 2** sono riportati i risultati del trial per gli esiti considerati. L'infezione delle vie urinarie è stata la seconda più frequente. I batteri di origine enterica sono stati quelli più frequentemente identificati nei pazienti senza trattamento profilattico (0/59 vs. 12/61, $p < .001$). All'analisi univariata il rischio di risanguinamento era significativamente associato alla profilassi antibiotica, alla presenza di HCC, alla cateterizzazione urinaria e alla infezione urinaria.

tab.1: caratteristiche cliniche dei pazienti con sanguinamento da varici, trattamento profilattico con antibiotici o su richiesta dopo terapia endoscopica

	profilassi antibiotica n. 59	trattamento su richiesta n. 61	p
Età (anni)	60.02 ± 13.92	59.39 ± 14.85	0.813
Sesso (M/F)	43/16	48/13	0.597
Virale/alcool/misto/altro	29/6/10/14	34/10/10/7	0.297
Carcinoma epatocellulare	10/35/14	19/29/13	0.196
Child-Pugh's score	8.54 ± 1.90	7.90 ± 2.04	0.071
Albumina (g/dL)	2.86 ± 0.42	3.99 ± 0.43	0.109
Bilirubina (mg/dL)	2.90 ± 3.48	2.19 ± 1.50	0.151
T. Protrombina (sec.)	3.50 ± 3.04	2.70 ± 2.60	0.125
Ascite NR	33/26	29/32	0.465
Encefalopatia NR	8/51	5/56	0.517
Ematocrito(%)	1.05 ± 0.38	1.19 ± 0.47	0.076
Piastrine (K/cumm)	106.19 ± 50.63	98.69 ± 50.26	0.417
G.Bianchi (M/cumm)	7140.68 ± 3115.78	6814.10 ± 2995.73	0.559
Ematemesi o ematochezia	53/6	53/8	0.834
Trasfusioni sangue (unità)	3.49 ± 2.32	4.10 ± 2.94	0.213
Sanguinamento da varici esofagee /gastriche	49/10	50/11	0.937
Cateterizzazione urinaria	4/55	6/55	0.786
Tempo intercorso fra sanguinamento ed endoscopia terapeutica	8.27 ± 5.52	9.55 ± 5.82	0.219
Follow-up (giorni)*	255 (22 - 843)	270 (6 - 851)	1.000

* mediana (range)

tab.2: outcomes dei pazienti con emorragia da varici in rapporto al trattamento profilattico o, al bisogno, con antibiotici dopo terapia endoscopica

outcome	profilassi antibiotica n. 59	non profilassi antibiotica n. 61	riduzione assoluta del rischio	riduzione relativa del rischio	numero necessario da trattare
	N. pazienti (%)	N.pazienti (%)	(L.C. 95%)	(L.C. 95%)	(L.C. 95%)
Infezione	2 (0.034)	16 (0.262)	0.228 (0.108-0.348)	87% (41%-100%)	4 (3-9)
Risanguinamento	12 (0.203)	27 (0.443)	0.240 (0.079-0.401)	54% (18%-91%)	4 (2-13)
Decesso	16 (0.271)	13 (0.213)	-0.058 (-0.211-0.095)	-27% (-99%-45%)	-17 (11-INF)

Analisi dei costi

Non valutata

Analisi degli eventi avversi dovuti al trattamento

Non riportata

Conclusioni

La profilassi antibiotica rappresenta un aspetto critico ed importante per ridurre l'infezione batterica ed il risanguinamento da varici; contemporaneamente riduce la necessità di trasfusioni dopo terapia endoscopica.

Commento

Nonostante i progressi del trattamento endoscopico e farmacologico il risanguinamento da varici rimane tutt'ora alto, 25-35% (1,2) ed è più frequente se è contemporaneamente presente epatocarcinoma o sanguinamento da varici gastriche (3). Il sanguinamento da varici è associato ad infezione batterica sino al 66% dei pazienti con cirrosi ed il trattamento con antibiotici riduce il rischio di risanguinamento e decesso (4-5).

Negli ultimi 20 anni la mortalità per emorragia digestiva da varici è si è progressivamente ridotta dal 43% circa degli anni 80 al 14,5% degli anni 2000 (6). In questo arco di tempo si è passati dal trattamento con sonda degli anni 80 all'istituzione di team dedicati al trattamento

delle urgenze emorragiche, alla disponibilità di sistemi di trasporto con trattamento iniziale al domicilio, all'utilizzo di metodiche endoscopiche e farmacologiche vasoattive che hanno contribuito a questo deciso miglioramento dell'esito dell'emorragia da varici. La riduzione di mortalità è fortemente correlata alla riduzione del risanguinamento e ad una più efficace gestione delle complicanze della cirrosi epatica.

Nello studio di *Ming-Chih Hou* (7) viene ribadita l'importanza della gestione complessiva del paziente cirrotico con emorragia digestiva da varici: la necessità di associare al trattamento endoscopico e vasoattivo quello teso a ricercare con sistematicità la presenza di infezione e a mettere in atto un trattamento profilattico con antibiotici come strumento di gestione della prevenzione della recidiva emorragica. Che il trattamento profilattico con antibiotici riducesse il rischio di recidiva e mortalità rispetto al non trattamento era noto (8), l'informazione aggiuntiva di questo lavoro è che **il trattamento profilattico riduce il rischio di recidiva emorragica rispetto ad un secondo trattamento antibiotico che inizi successivamente alla diagnosi di infezione**. L'infezione si sviluppa sino in circa il 66% dei pazienti (9) e circa il 20% la sviluppa entro le prime 48 ore (10) ed il 35-66% entro la seconda settimana (11).

Si è ipotizzato che il rapporto causale fra l'infezione ed il sanguinamento sia legato alla endotossinemia che provoca un rilascio di citochine a loro volta responsabili del rilascio di sostanze vasoattive che portano ad un aumento della pressione portale ed una ridotta capacità emostatica (6). I batteri più frequentemente coinvolti sono gram negativi di origine enterica in questo trial come in altri (4). Altre importanti cause di infezione sono rappresentate da: cateterizzazione, infezione delle vie uri-

narie, infezione delle vie respiratorie e la peritonite batterica spontanea. Tra gli obiettivi del trattamento dei pazienti con cirrosi epatica vi è la prevenzione del primo sanguinamento e del risanguinamento che condiziona fortemente la mortalità; tale obiettivo lo si deve realizzare non solo intervenendo con farmaci vasoattivi e con endoscopia terapeutica, ma anche con la prevenzione dello sviluppo di infezione soprattutto se acquisita nella degenza. Se la riduzione dell'infezione possa intervenire anche nella profilassi del primo sanguinamento rimane da chiarire.

Corrispondenza

Riccardo Marmo
 U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
 ASL SA 3
 P.O. di Polla e Sant'Arsenio
 Via L. Curto - 84035 Polla (SA)
 Tel. +39 097 5373242
 Fax +39 097 55373240
 e-mail: riccardo.marmo@libero.it

Bibliografia

1. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-354.
2. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-287.
3. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001;33:1060-1064.
4. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
5. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhosis patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-1212.
6. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, and Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-659.
7. Ming-Chih Hou, Han-Chieh Lin, Tsu-Te Liu, Benjamin Ing-Tieu Kuo, Fa-Yauh Lee, Full-Young Chang, and Shou-Dong Lee. Antibiotic Prophylaxis After Endoscopic Therapy Prevents Rebleeding in Acute Variceal Hemorrhage: A Randomized Trial. *Hepatology* 2004;39:746-753.
8. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
9. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 20:34-38, 1994.
10. Le Moine O, Adler M, Bourgeois N, Delhay M, Devie`re J, Gelin M, Vandermeeren A, Van Gossuin A, Vereerstraeten A, Vereerstraeten P, Cremer M. Factors related to early mortality in cirrhotic patients bleeding from varices and treated by urgent sclerotherapy. *Gut* 33:1381-1385, 1992.
11. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso LA and Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Digestive Diseases and Sciences* 46; 12: 2752-2757 2001.
12. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999;353:139-142.