

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Νεότερα δεδομένα για τις βακτηριακές λοιμώξεις στην κίρρωση του ήπατος

Οι λοιμώξεις αποτελούν συχνή επιπλοκή της κίρρωσης λόγω δυσλειτουργίας της συστηματικής ανοσίας, η οποία επιτείνεται με την πρόοδο της ηπατικής νόσου. Ο κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω λόγω του φαινομένου της βακτηριακής μετατόπισης ως συνέπεια της αναποτελεσματικής τοπικής άμυνας του εντερικού βλεννογόνου και της βακτηριακής υπερανάπτυξης. Η λοίμωξη οδηγεί στην ανάπτυξη εκσεσημασμένης φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω αύξησης των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Οι εν λόγω κυτταροκίνες, επιδρώντας σε πληθώρα υποδοχέων και σηματοδοτικών μορίων, προκαλούν επιδείνωση της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και περαιτέρω αιμοδυναμική επιβάρυνση, βλάβες τελικών οργάνων με προεξάρχουσα την οξεία νεφρική βλάβη, καθώς και διαταραχές του μηχανισμού της πήξης. Στην κλινική πράξη, τα ανωτέρω εκφράζονται ως επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας που συχνά πληροί τα κριτήρια της οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας, ως εκδήλωση επιπλοκών της κίρρωσης (κίρρωση, εγκεφαλοπάθεια, ηπατονεφρικό σύνδρομο) και ως εμφάνιση συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, σήψης και σηπτικής καταπληξίας. Έτσι, η λοίμωξη συσχετίζεται με τετραπλάσια αύξηση της θνητότητας του κίρρωτικού ασθενούς. Η έγκαιρη διάγνωση των λοιμώξεων αποτελεί συχνά πρόκληση καθώς οι καθιερωμένοι κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες δεν είναι ευαίσθητοι και ειδικοί στους κίρρωτικούς ασθενείς. Συχνά υπάρχει λευκοπενία λόγω του υπερσπληνισμού, χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχυσφυγμία εξ αιτίας της πυλαίας υπέρτασης και της υπερδυναμικής κυκλοφορίας, ταχύπνοια λόγω ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ενώ ο πυρετός μπορεί να απουσιάζει. Επί πλέον, οι αιμοκαλλιέργειες θετικοποιούνται μόλις στο 40%. Προφυλακτική αντιβίωση χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας, με ασκίτη και συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου και με κίρρωση. Είναι απαραίτητες περισσότερες μελέτες, σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, για τον καθορισμό των βέλτιστων μέτρων πρόληψης και αντιμετώπισης των λοιμώξεων σε κίρρωτικούς ασθενείς.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της κίρρωσης του ήπατος και στην αντιμετώπισή της, με την ένταξη στην κλινική πράξη των νέων αντι-ιικών θεραπειών, των επεμβατικών μεθόδων αντιμετώπισης της πυλαίας υπέρτασης και των επιπλοκών της και την εφαρμογή της μεταμόσχευσης ήπατος στα τελικά στάδια της νόσου.<sup>1</sup> Παρ' όλα αυτά, ανάλογη πρόοδος δεν επιτεύχθηκε στη μείωση της σχετιζόμενης με τις λοιμώξεις θνητότητας.<sup>2</sup> Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος η λοίμωξη σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα (30% τον πρώτο μήνα, 60% στον χρόνο),<sup>1,3-5</sup> με επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας έως

και στο 62% των ασθενών, συχνά μη αναστρέψιμη,<sup>1</sup> και πρόκληση ακαταλληλότητας για μεταμόσχευση ήπατος.<sup>6</sup>

Η παθοφυσιολογία των λοιμώξεων στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι σύνθετη.<sup>1</sup> Η κίρρωση του ήπατος επάγει προοδευτικά την καταστολή της χυμικής και της κυτταρικής ανοσίας μέσω πληθώρας μονοπατιών.<sup>1</sup> Επί πλέον, η κίρρωση είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη βακτηριακή μετατόπιση, που προκαλεί λοιμώξεις ενδογενούς προέλευσης από τη μετακίνηση μικροβίων της εντερικής χλωρίδας προς την κυκλοφορία.<sup>3</sup>

Ως συνέπεια των ανωτέρω, οι κίρρωτικοί ασθενείς είναι ευάλωτοι στην εκδήλωση ευκαιριακών και νοσοκομειακών λοιμώξεων.<sup>1</sup> Η εκδήλωση λοίμωξης οδηγεί σε εκσεσημασμέ-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(1):7-28  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(1):7-28

Η. Μάνη,  
Λ. Βασιλίεβα,  
Σ.Π. Ντουράκης

2η Παθολογική Κλινική, Γενικό  
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Ιατρική  
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Bacterial infection in cirrhosis  
of the liver: New aspects

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Βακτηριακές λοιμώξεις  
Βακτηριακή μετατόπιση  
Κίρρωση  
Σήψη

Υποβλήθηκε 1.3.2017  
Εγκρίθηκε 6.3.2017

νη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες με ποικίλους τρόπους επιβαρύνουν την ήδη επηρεασμένη αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών. Έτσι, προκύπτει ευρύ φάσμα επιπλοκών, όπως η οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (ΟΕΧΝΑ), η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, περιλαμβανομένου του νεφρού και η αύξηση της θνητότητας στην οξεία φάση και μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο.<sup>3</sup>

Η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη αντιμετώπιση της λοίμωξης, καθώς και η λήψη των κατάλληλων μέτρων πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, είναι καθοριστικής σημασίας για τη βελτίωση της πρόγνωσης των κίρρωτικών ασθενών με λοίμωξη.<sup>1</sup>

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση των λοιμώξεων στους νοσηλευόμενους κίρρωτικούς ασθενείς εκτιμάται στο 25–35%.<sup>7,8</sup> Αναφορικά με τον χρόνο εκδήλωσης και την πηγή της λοίμωξης, αυτές διακρίνονται σε νοσοκομειακές (36% του συνόλου), που ορίζονται ως οι λοιμώξεις μετά τις πρώτες 48 ώρες από την εισαγωγή του ασθενούς, σε σχετιζόμενες με τις δομές υπηρεσιών υγείας (healthcare associated) (32% του συνόλου), οι οποίες ορίζονται ως οι λοιμώξεις πριν από την εισαγωγή ή εντός των δύο πρώτων ημερών μετά από αυτή, σε ασθενείς που είχαν έλθει σε επαφή με το περιβάλλον του νοσοκομείου εντός των τελευταίων 3 μηνών, και σε λοιμώξεις της κοινότητας (32% του συνόλου).<sup>1,9,10</sup>

Ο ρόλος της αιτιολογίας της κίρρωσης ως προς την ευπάθεια στις λοιμώξεις παραμένει ασαφής. Σε μελέτη σε 382 κίρρωτικούς ασθενείς (201 με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας), οι λοιμώξεις ήταν συχνότερες σε ασθενείς με Child-Pugh C σε σύγκριση με εκείνους με Α ή Β ( $p=0,003$ ,  $p=0,0002$ , αντίστοιχα). Το είδος της κίρρωσης σχετιζόταν με την επίπτωση λοίμωξης για τα στάδια Child-Pugh Α και Β, με τους ασθενείς με αλκοολική κίρρωση να εμφανίζουν συχνότερα λοιμώξεις ( $p=0,02$ ), αλλά όχι και υψηλότερη θνητότητα ( $p=0,1$ ). Αντίθετα, για το στάδιο Child-Pugh C δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με την επίπτωση λοίμωξης ( $p=0,8$ ) ή τη θνητότητα ( $p=0,8$ ). Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και άλλη μελέτη<sup>12</sup> σε 633 κίρρωτικούς ασθενείς (363 αλκοολικής αιτιολογίας, 270 μη αλκοολικής), σύμφωνα με την οποία οι λοιμώξεις δεν ήταν συχνότερες στους ασθενείς με αλκοολική κίρρωση. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η ομάδα της αλκοολικής κίρρωσης διέφερε ως προς την αυξημένη επίπτωση πνευμονίας ή λοίμωξης από gram θετικά βακτήρια και τα υψηλότερα ποσοστά ανθεκτικότητας των εμπλεκόμενων παθογόνων μικροβίων στα αντιβιοτικά.<sup>11</sup> Σε 246 ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα αναδείχθηκε λοίμωξη

κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε ποσοστό 25,6%, όσο δηλαδή στο σύνολο των κίρρωτικών ασθενών.<sup>13</sup>

Από μετα-ανάλυση σε κίρρωτικούς ασθενείς με λοίμωξη, ως αιτίες θανάτου αναγνωρίζονται η ηπατική ανεπάρκεια (34,2%), η σήψη (33,4%), η αιμορραγία πεπτικού (16,1%), το ηπατονεφρικό σύνδρομο (9,6%), ο καρκίνος (2,2%), η καρδιαγγειακή νόσος (1,4%), η πολυοργανική ανεπάρκεια (0,6%) και άλλα/άγνωστα αίτια στο 4%.<sup>2</sup>

Πολλαπλές μελέτες έχουν ήδη διενεργηθεί για την αποσαφήνιση των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης, με τα έως τώρα αποτελέσματα να είναι συχνά αντικρουόμενα. Πάντως, στην πλειοψηφία των μελετών, η αιμορραγία πεπτικού και οι χαμηλές λευκωματίνες του ορού αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης λοίμωξης.

Πιο αναλυτικά, σε μελέτη δείγματος 150 νοσηλευόμενων ασθενών με κίρρωση ήπατος, ως παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν η ύπαρξη λοίμωξης τους προηγούμενους 12 μήνες ( $p<0,0001$ ), η τιμή του Model for End-Stage Liver Disease (MELD)  $\geq 15$  ( $p=0,001$ ) και τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού ( $p=0,004$ ). Μάλιστα, ο αυξημένος αριθμός ιατρικών παρεμβάσεων (καθετήρες, ενδοσκοπήσεις κ.λπ.) ( $p=0,02$ ) και η νοσηλεία σε θαλάμους με πολλαπλές κλίνες ( $p=0,0002$ ) αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης νοσοκομειακής λοίμωξης.<sup>1</sup> Άλλη μελέτη σε 140 κίρρωτικούς ασθενείς κατέδειξε ότι η αιμορραγία πεπτικού ως αιτία εισαγωγής και τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης κατά τη νοσηλεία.<sup>14</sup> Σε μελέτη σε 361 κίρρωτικούς ασθενείς, οι λοιμώξεις της κοινότητας παρουσίαζαν συσχέτιση με πιο προχωρημένη ηπατική νόσο, όπως εκφράζεται από το στάδιο κατά Child-Pugh ( $p<0,05$ ), με την ύπαρξη νεφρικής νόσου ( $p<0,05$ ) και με υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων ( $p<0,01$ ).<sup>15</sup> Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις είναι συχνότερες σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού ( $p<0,05$ ). Σε μελέτη των Yoneyama et al<sup>16</sup> σε 325 κίρρωτικούς ασθενείς με και χωρίς ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης ήταν η ύπαρξη χαμηλών επιπέδων λευκωματίνης ορού ( $p<0,01$ ). Αντίθετα, το στάδιο Child-Pugh ( $p=0,641$ ), το ΗΚΚ ( $p=0,608$ ) και η αιτιολογία της κίρρωσης ( $p=0,173$ ) δεν είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση στην αύξηση του κινδύνου.

## 3. ΤΥΠΟΙ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Οι συνηθέστερες εστίες λοίμωξης είναι η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ) (25–31%),<sup>3,17</sup> οι λοιμώξεις ουροποιητικού (20–25%),<sup>21</sup> η πνευμονία (15–21%),<sup>3,18</sup> η αυτόματη βακτηριαιμία (12%)<sup>21</sup> και οι λοιμώξεις μαλακών μοριών (11%) (πίν. 1).<sup>3,19</sup>

Αναφορικά με τα είδη των μικροοργανισμών, καθώς ο βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός επαγωγής της λοίμωξης είναι η μετατόπιση της εντερικής χλωρίδας, τα gram αρνητικά βακτήρια απομονώνονταν, μέχρι πρόσφατα, κατά πλειοψηφία (75–80%).<sup>20</sup> Ακολουθούσαν τα gram θετικά στο 20%, τα αναερόβια στο 3%,<sup>21</sup> και οι μύκητες, ιδίως τα είδη *Candida* (4–10%) (πίν. 2).<sup>22–24</sup> Με την πάροδο του χρόνου, παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδημιολογικές αλλαγές. Η πρώτη αφορά στην ανάπτυξη ανθεκτικών στην κινολόνη στελεχών σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια προφύλαξη με τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά. Σε μελέτη των Dupeyron et al,<sup>25</sup> το 50% των ασθενών ανέπτυξαν ανθεκτικά στελέχη σε καλλιέργειες κοπράνων, σύντομα μετά την έναρξη προφυλακτικής αγωγής με νορφλοξασίνη. Κατά τους Ortiz et al,<sup>26</sup> σε δείγμα 99 κίρρωτικών ασθενών με λοίμωξη από *Escherichia coli*, η μακροχρόνια αγωγή με νορφλοξασίνη σχετιζόταν με την ανάπτυξη λοίμωξης από ανθεκτικά στελέχη, εύρημα βέβαιο που δεν συσχετίστηκε με διαφορά στην ολική επιβίωση, καθώς τα στελέχη παρουσίαζαν ευαισθησία στην κεφοταξίμη.

Η δεύτερη σημαντική επιδημιολογική αλλαγή αφορά στην αύξηση του ποσοστού των λοιμώξεων από gram θετικούς μικροοργανισμούς, ιδίως από *Staphylococcus aureus*.<sup>22,27</sup> Σε μελέτη σε δείγμα 405 κίρρωτικών ασθενών με 572 διαπιστωμένες λοιμώξεις,<sup>28</sup> gram θετικά βακτήρια απομονώθηκαν στο 53% του συνόλου και στο 59% των

νοσοκομειακών λοιμώξεων. Πλέον, υπολογίζεται ότι το 60% των νοσοκομειακών λοιμώξεων οφείλεται σε gram θετικά βακτήρια.<sup>20</sup> Η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) (77% έναντι 48%,  $p < 0,001$ ) και οι επεμβατικές διεργασίες, όπως η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, η περίδεση κίρσων οισοφάγου, η τοποθέτηση διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης και ο χημειοεμβολισμός (58% έναντι 40%,  $p < 0,02$ ) συσχετίστηκαν με αύξηση του κινδύνου λοίμωξης από gram θετικά βακτήρια.<sup>28</sup> Στις λοιμώξεις της κοινότητας, τα gram αρνητικά κατέχουν ακόμη την πρώτη θέση, με ποσοστό που υπολογίζεται στο 60%.<sup>9</sup>

Η τρίτη και σημαντικότερη επιδημιολογική μεταβολή αφορά στην αύξηση του ποσοστού των πολυανθεκτικών μικροβίων (multiresistant bacteria, MR) και των εξαιρετικά ανθεκτικών στελεχών (extensively resistant, XR). Ως MR ορίζονται τα βακτήρια με ανθεκτικότητα σε τρεις ή περισσότερες από τις βασικές οικογένειες αντιβιοτικών, περιλαμβανομένων των β-λακταμικών,<sup>20</sup> ενώ ως XR αυτά με ανθεκτικότητα σε  $\geq 1$  παράγοντα σε όλες εκτός από  $\leq 2$  κατηγορίες αντιβιοτικών.<sup>4,29,30</sup>

Τα πλέον συνήθη MR και XR είναι τα *Enterobacteriaceae* με έκφραση ευρέος φάσματος β-λακταμασών (extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, ESBL-E), η *Pseudomonas aeruginosa*, ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant

**Πίνακας 1.** Είδος λοιμώξεων, εκτός της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας, σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος (από Christou et al, τροποποιημένο<sup>37</sup>). PBC: Primary biliary cirrhosis (πρωτοπαθής χολική κίρρωση).

Είδος λοίμωξης	Επίπτωση, χαρακτηριστικά και παράγοντες κινδύνου
Βακτηραιμία/σήψη	Θνητότητα της βακτηραιμίας 26–39,3%, υψηλότερη σε αλκοολική κίρρωση Τα gram θετικά είναι η συχνότερη αιτία. Σε Child-Pugh A, ο <i>Staphylococcus aureus</i> είναι το συχνότερο αίτιο, με θνητότητα 6% Σε Child-Pugh C, συχνότερο αίτιο η <i>Escherichia coli</i> με θνητότητα 48% Στη σήψη, η θνητότητα είναι 55–100%, με τη μη αναστρεψιμότητα της σχετικής με τη σήψη νεφρικής βλάβης να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου
Λοίμωξη αναπνευστικού	Συχνότητα 13,6–48,1% στο σύνολο των λοιμώξεων Η θνητότητα υπολογίζεται στο 40,9% Το στάδιο Child-Pugh αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θνητότητας
Λοίμωξη ουροποιητικού	Συχνότητα 7–74,1% στο σύνολο των λοιμώξεων Το στάδιο Child-Pugh αποτελεί παράγοντα κινδύνου λοίμωξης ουροποιητικού Ο <i>Enterococcus faecalis</i> είναι το υπεύθυνο βακτήριο έως και στο 20% των περιπτώσεων Οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις έχουν σχετιστεί με την εκδήλωση PBC, μέσω επαγωγής της παραγωγής αυτοαντισωμάτων
Μηνιγγίτιδα	Συχνότερη στην κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας Τα συχνότερα παθογόνα είναι ο <i>Streptococcus pneumoniae</i> , η <i>Escherichia coli</i> και η <i>Listeria</i> Η αυχενική δυσκαμψία εμφανίζεται όψιμα ή και καθόλου στην πορεία της νόσου Η θνητότητα ανέρχεται έως και στο 80% για το Child-Pugh C

**Πίνακας 2.** Είδη βακτηρίων, οι εκδηλώσεις λοίμωξης από αυτά και παράγοντες κινδύνου (από Bunchorntavakul et al, τροποποιημένο<sup>3</sup>).

Βακτήριο	Κλινικές εκδηλώσεις	Παράγοντες κινδύνου	Επιδημιολογικά δεδομένα
<i>Aeromonas</i> spp	ΑΒΠ, βακτηριαμία, SSTI, εντεροκολίτιδα	Σακχαρώδης διαβήτης, κονσερβοποιημένα τρόφιμα	Αυξημένη επίπτωση σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό
<i>Campylobacter</i> spp	Βακτηριαμία, ΑΒΠ	Αλκοολική κίρρωση	Θνητότητα 10% στη βακτηριαμία
<i>Clostridium</i> spp	SSTI	Σακχαρώδης διαβήτης	Θνητότητα 54–65%
<i>Clostridium difficile</i>	Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα	Ευρέος φάσματος αντιβιοτικά, PPIs, συχνές νοσηλείες	Αυξημένη συχνότητα, θνητότητα 14%, παράταση νοσηλείας
<i>Enterococcus</i> spp	ΑΒΠ, βακτηριαμία, UTI, λοιμώξεις χοληφόρων, ενδοκαρδίτιδα	HCA λοιμώξεις, προφύλαξη με κινολόνες	Θνητότητα 30% στη βακτηριαμία και 60% στην ΑΒΠ Αυξημένη συχνότητα VRE σε μεταμοσχευθέντες
<i>Listeria monocytogenes</i>	ΑΒΠ, βακτηριαμία, μηνιγγίτιδα	Αιμοχρωμάτωση	Αυξημένη επίπτωση
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Πνευμονική TB, TB περιτονίτιδα και λεμφαδενίτιδα, κρυψιγενής TB	Αλκοολική κίρρωση, αναπτυσσόμενες χώρες, έκθεση σε TB	Αυξημένη συχνότητα εξωπνευμονικών εκδηλώσεων Θνητότητα 22–48%
<i>Pasteurella multocida</i>	ΑΒΠ, σηπτική αρθρίτιδα, μηνιγγίτιδα	Κατοικίδια ζώα	Θνητότητα 10–40% στη βακτηριαμία
<i>Staphylococcus aureus</i>	ΑΒΠ, βακτηριαμία, ενδοκαρδίτιδα, UTI, SSTI	Αλκοολική κίρρωση, επεμβατικές πράξεις, συχνές νοσηλείες	Αυξημένη επίπτωση φορέας και λοίμωξης από MRSA Θνητότητα 30% σε βακτηριαμία, απομάκρυνση της εστίας, βελτίωση της έκβασης
<i>Streptococcus bovis</i>	ΑΒΠ, βακτηριαμία, μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα	Προφύλαξη με κινολόνες, αδένωμα ή αδενοκαρκίνωμα παχέος (18–40% των περιπτώσεων)	Θνητότητα 40% σε προχωρημένη κίρρωση
<i>Streptococcus group B</i>	ΑΒΠ, βακτηριαμία, μηνιγγίτιδα, πνευμονία, SSTI	Σκληροθεραπεία	Θνητότητα 10–25% σε ΑΒΠ και βακτηριαμία, 45% στη μηνιγγίτιδα
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Πνευμονία, ΑΒΠ, βακτηριαμία, μηνιγγίτιδα, SSTI	Αλκοολική κίρρωση, σπληνεκτομή, μη εμβολιασμός	Αυξημένη επίπτωση διηθητικών λοιμώξεων Θνητότητα 10–20%
<i>Vibrio</i> spp	Βακτηριαμία, γαστρεντερίτιδα, ΑΒΠ, SSTI	Αιμοχρωμάτωση, μη επαρκώς μαγειρεμένα θαλασσινά	Θνητότητα 50–60% στη βακτηριαμία, 24% στις λοιμώξεις μαλακών μορίων
<i>Yersinia</i> spp	Βακτηριαμία, ΑΒΠ, ηπατοσπληνικά αποστήματα	Αιμοχρωμάτωση Έκθεση σε ζώα	Θνητότητα 50% στη βακτηριαμία

ΑΒΠ: Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, SSTI: Skin and soft tissue infection (λοίμωξη δέρματος και μαλακών μορίων), UTI: Urinary tract infection (λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος), HCA: Health care associated (σχετιζόμενος με υπηρεσίες υγείας), PPIs: Proton pump inhibitors (αναστολείς της αντλίας πρωτονίων), VRE: *Vancomycin* resistant *Enterococcus* (ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *Enterococcus*), MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*), TB: Tuberculosis (φυματίωση)

*Staphylococcus aureus*, MRSA), ο ευαίσθητος στη βανκομυκίνη *Enterococcus* (vancomycin-susceptible *Enterococcus*, VSE) και ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *Enterococcus* (vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE). Σε μονοκεντρική μελέτη από την Ισπανία, την περίοδο 1998–2011, παρατηρήθηκε αύξηση των MR από το 10% στο 23%.<sup>9</sup> Πλέον, υπολογίζεται ότι ευθύνονται για το 35–39% των νοσοκομειακών λοιμώξεων, το 14–20% των σχετιζόμενων με τις υπηρεσίες υγείας και το 0–4% των λοιμώξεων κοινότητας.<sup>31</sup> Έτσι, η έως τώρα συνηθισμένη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή έχει καταστεί αναποτελεσματική έως και στο 60% των νοσοκομειακών λοιμώξεων.<sup>9</sup>

Ως παράγοντες κινδύνου θεωρούνται οι προηγηθείσες

νοσοκομειακές ή σχετιζόμενες με δομές υγείας λοιμώξεις, η πρόσφατη λοίμωξη με MR βακτήριο, η μακροχρόνια προφυλακτική αγωγή με νορφλοξασίνη, η πρόσφατη χρήση β-λακταμικών παραγόντων τους τελευταίους 3 μήνες, η συστηματική χορήγηση αντιβίωσης τις τελευταίες 30 ημέρες, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αιμορραγία ανώτερου πεπτικού.<sup>31–33</sup>

Πρέπει να επισημανθεί ότι η επιδημιολογία των MR δι-αφέρει μεταξύ των χωρών, ακόμη και μεταξύ νοσοκομείων της ίδιας περιοχής. Επομένως, είναι ουσιώδους σημασίας η γνώση της επιδημιολογίας στο εκάστοτε νοσοκομειακό ίδρυμα για τη χορήγηση της καταλληλότερης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής.<sup>33</sup>

**4. ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ**

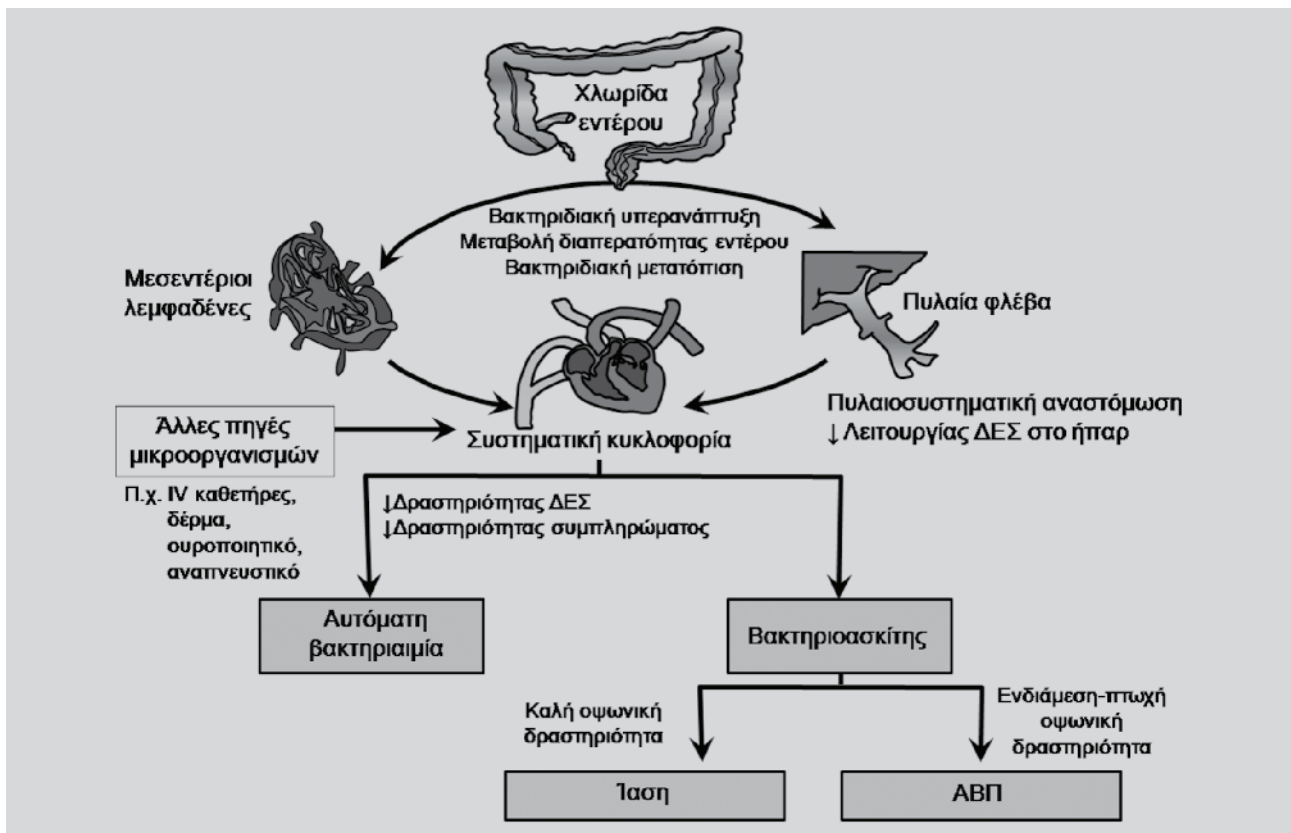
Η ΑΒΠ περιγράφεται ξεχωριστά, καθώς αποτελεί ιδιαίτερη και χαρακτηριστική μορφή λοίμωξης της κίρρωσης. Διαγιγνώσκεται στο 10–30% των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ασκίτη που προσέρχονται στο νοσοκομείο, με το 50% των περιπτώσεων να διαπιστώνεται κατά την εισαγωγή και το 50% να εκδηλώνεται κατά τη νοσηλεία.<sup>3</sup> Η βακτηριακή μετατόπιση και η διαταραχή της συστηματικής και της τοπικής ανοσίας, ιδιαίτερα η μειωμένη οψωνοποίηση στο ασκίτικο υγρό, αποτελούν το παθοφυσιολογικό της υπόβαθρο (εικ. 1).<sup>8</sup>

Η κλινική της εικόνα περιλαμβάνει πυρετό, κοιλιακό άλγος και συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (εμέτους, διάρροια ή δυσκοιλιότητα). Σε ποσοστό 30–50% τα συμπτώματα είναι αμβληχρά ή και απουσιάζουν,<sup>3,8</sup> ενώ συχνά προεξάρχουν επιπλοκές της κίρρωσης όπως η κίρροραγία, η εγκεφαλοπάθεια και η λειτουργική νεφρική βλάβη (ηπατονεφρικό σύνδρομο).<sup>8</sup> Έτσι, διαγνωστική παρακέντηση του ασκίτικου συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με ασκίτη κατά την εισαγωγή τους και κατά τη νοσηλεία τους επί μεταβολής της κλινικής τους εικόνας.<sup>8</sup>

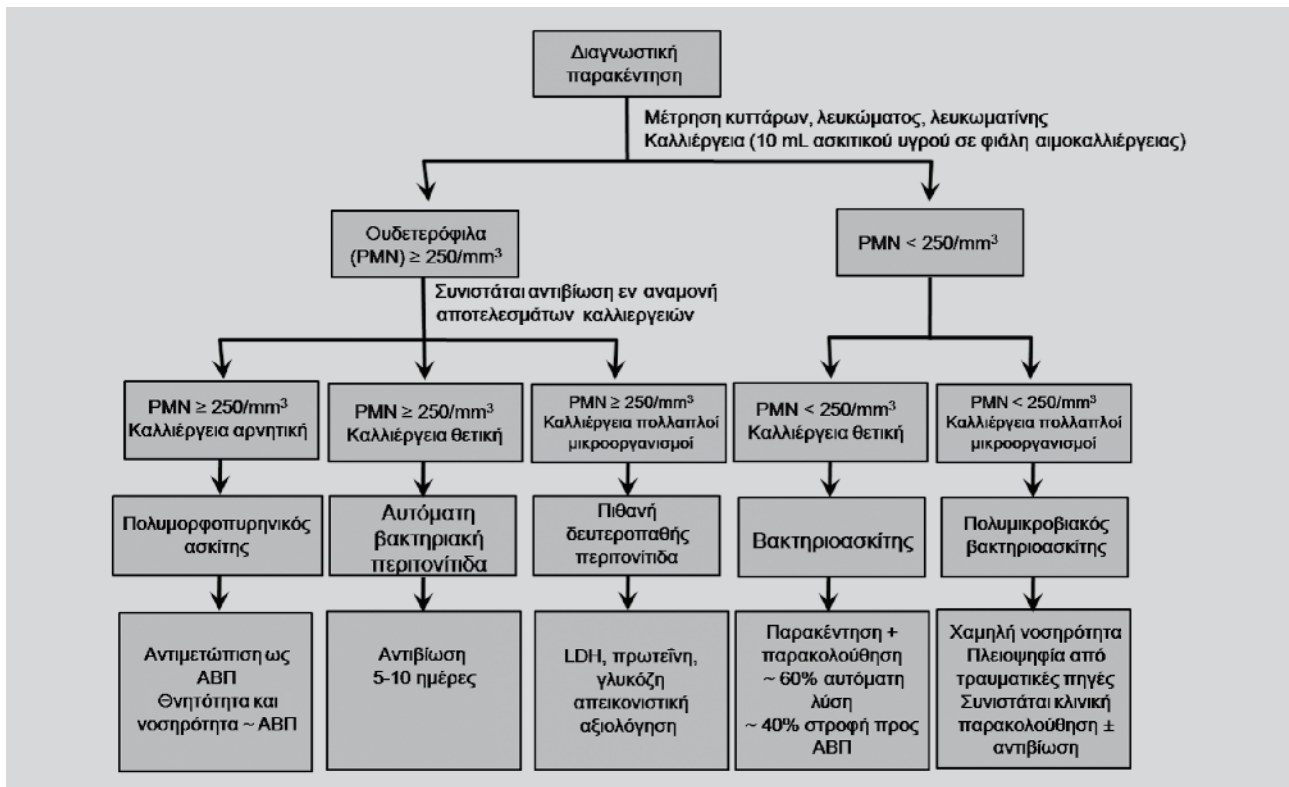
Η διάγνωση τίθεται με την παρακέντηση της ασκίτικης συλλογής και την εύρεση σε αυτή >250 πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων ή και τη θετική καλλιέργεια του ασκίτικού υγρού (εικ. 2).<sup>34</sup> Η χρήση ταινιών, ανάλογων αυτών που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση λοιμώξεων του ουροποιητικού, δεν συστήνεται καθώς τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα ανέρχονται έως και στο 50% των περιπτώσεων.<sup>8</sup> Οι καλλιέργειες του ασκίτικού υγρού είναι θετικές σε ποσοστό 25–77%, όταν αυτές γίνονται με τη χρήση φιαλιδίων αιμοκαλλιέργειας.<sup>35,36</sup> Απαραίτητη είναι η ταυτόχρονη λήψη αιμοκαλλιιεργειών, καθώς στο 50% των περιπτώσεων συνυπάρχει βακτηριαιμία.<sup>8</sup>

Η ΑΒΠ είναι κατά κύριο λόγο μονομικροβιακή λοίμωξη, με τα συχνότερα αναπτυσσόμενα παθογόνα να είναι αυτά της εντερικής χλωρίδας, όπως *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Enterococci* και *Streptococci*.<sup>3</sup>

Η θεραπευτική αγωγή στοχεύει στον έλεγχο της λοίμωξης και στη μείωση της πιθανότητας νεφρικής βλάβης, που συχνά συνοδεύει την ΑΒΠ. Η ανταπόκριση στην αγωγή αξιολογείται με βάση τη μείωση του ποσοστού των ουδετεροφίλων στο ασκίτικο υγρό κατά τουλάχιστον 25%,



**Εικόνα 1.** Παθογένεση της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας (ΑΒΠ) (από Bonnel et al, τροποποιημένο<sup>34</sup>). ΔΕΣ: Δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, ίν: Intravenous (ενδοφλέβιος).



**Εικόνα 2.** Αλγόριθμος διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης της περιτονίτιδας (από Bonnel et al, τροποποιημένο<sup>24</sup>). PMN: Polymorphonuclear (πολυμορφοπύρρηνα), ΑΒΠ: Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, LDH: Lactate dehydrogenase (γαλακτική δεϋδρογενάση), mL: Millilitre (χιλιοστόλιτρο).

48 ώρες από την έναρξη αντιβιοτικής αγωγής. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο δευτερογενούς περιτονίτιδας. Ισχυρή υποψία γι' αυτή τίθεται επί πολυμικροβιακής ανάπτυξης, λοίμωξης από αναερόβια ή μύκητες, μη ικανοποιητικής κλινικής ανταπόκρισης ή μη επαρκούς μείωσης των ουδετεροφίλων υπό την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή.<sup>8</sup>

## 5. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Οι λοιμώξεις σε κίρρωτικούς ασθενείς σχετίζονται σαφώς με δυσμενέστερη πρόγνωση, αυξάνοντας τη θνητότητα κατά 3,75 φορές.<sup>2</sup> Η θνητότητα υπολογίζεται στο 26–44% τον πρώτο μήνα από τη διάγνωση της λοίμωξης και στο 63% τον πρώτο χρόνο.<sup>3</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι, σύμφωνα με μετα-ανάλυση,<sup>2</sup> η θνητότητα στις 30 ημέρες παρουσιάζει μείωση τα τελευταία έτη λόγω της σωστότερης αντιμετώπισης της ΑΒΠ. Ενδεικτικά, μεταξύ 1978–1999 η θνητότητα στις 30 ημέρες υπολογίστηκε στο 37,3%, έναντι 26% την περίοδο 2000–2009 ( $p=0,01$ ). Αντίθετα, η ολική θνητότητα στον πρώτο χρόνο δεν διαφέρει σημαντικά, υπολογιζόμενη στο 69,7% και στο 60%, αντίστοιχα ( $p=0,6$ ).

Εκτός από τη θνητότητα, η λοίμωξη οδηγεί σε επιβά-

ρυνση της ηπατικής λειτουργίας στην πλειοψηφία των ασθενών.<sup>1</sup> Ενδεικτικά, σύμφωνα με μελέτη,<sup>1</sup> το Child-Pugh score παρουσίασε μέση αύξηση 1,9 μονάδες στο 62% των ασθενών με λοίμωξη και 2,5 μονάδες στο 71% των ασθενών με σήψη. Στους ίδιους ασθενείς, παρατηρήθηκε αύξηση του MELD score κατά 3,8 μονάδες ενώ στη σήψη κατά 4,9. Παράλληλα, είναι σαφής η συσχέτιση με την εκδήλωση οξείας ρήξης της αντιρρόπησης με εμφάνιση επιπλοκών της κίρρωσης, όπως ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια και το ηπατονεφρικό σύνδρομο.<sup>1</sup>

Οι παράγοντες κινδύνου για τη θνητότητα κατά τη διάρκεια ή μετά τη λοίμωξη, σύμφωνα με πληθώρα μελετών, χωρίζονται αδρά σε τρεις κατηγορίες: τη βαρύτητα της υποκείμενης ηπατικής νόσου, όπως εκφράζεται από τα score Child-Pugh ή MELD και τις επιπλοκές αυτής (γαστρεντερική αιμορραγία, εγκεφαλοπάθεια, ΗΚΚ), την ανεπάρκεια οργάνων εκτός του ήπατος με προεξάρχουσα τη νεφρική ανεπάρκεια και, τέλος, το είδος και τη βαρύτητα των λοιμώξεων με έμφαση στις νοσοκομειακές λοιμώξεις και τις λοιμώξεις από ανθεκτικά βακτήρια, καθώς και την εκδήλωση σήψης.<sup>7,37</sup>

Τα scores Child-Pugh και MELD, σε πολλές μελέτες, καταδεικνύονται ως ανεξάρτητοι δείκτες πρόγνωσης της

θνητότητας στη λοίμωξη.<sup>2</sup> Ωστόσο, η συμβολή της λοίμωξης είναι ίσως ο πλέον καθοριστικός παράγοντας. Ενδεικτικό είναι το γεγονός ότι η θνητότητα σε ασθενείς με MELD score >18 υπολογίστηκε στο 43% για ασθενείς με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) και στο 12% για ασθενείς χωρίς εκδήλωση του συνδρόμου. Αντίστοιχα, η θνητότητα έναν μήνα μετά από ΑΒΠ, για MELD score  $\geq$ 22 παρουσία λευκοκυττάρωσης, υπολογίστηκε στο 52% έναντι 30% απουσία αυτής.<sup>7</sup>

Αναφορικά με τη σημασία της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB), η θνητότητα αυξάνεται ανάλογα με την εκδήλωσή της (34% θνητότητα στις 90 ημέρες έναντι 7% χωρίς νεφρική βλάβη), τη βαρύτητά της (ενδονοσοκομειακή θνητότητα 2%, 7% και 21% για τα στάδια 1, 2 και 3, αντίστοιχα) και την πορεία της (θνητότητα στις 90 ημέρες 80% σε παραμονή ή επιδείνωση της νεφρικής βλάβης, 40% σε μερική βελτίωση και 15% σε πλήρη αποδρομή).<sup>7</sup>

Ειδικά για τις νοσοκομειακές λοιμώξεις, η θνητότητα εκτιμάται σε ποσοστό 25–48%, σημαντικά υψηλότερη από την παρατηρούμενη στις συνδεδεμένες με τις δομές υγείας λοιμώξεις (9–23%) και τις λοιμώξεις στην κοινότητα (7–21%).<sup>9</sup> Επί πλέον, οι λοιμώξεις από ανθεκτικά βακτήρια παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία, μεγαλύτερη επίπτωση σηπτικού shock και μεγαλύτερη νοσοκομειακή θνητότητα (25% σε σύγκριση με 12%).<sup>9</sup>

Τέλος, η εκδήλωση SIRS, με ή χωρίς σήψη, έχει συσχετιστεί με την επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών σε σειρά μελετών. Σε μελέτη των Behroozian et al<sup>38</sup> σε 109 κίρρωτικούς ασθενείς, η εμφάνιση SIRS σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου, όπως εκφράζεται από το MELD score ( $p < 0,001$ ) και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνητότητας ( $p < 0,001$ ). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν οι μελέτες των Cazzaniga et al<sup>39</sup> και των Abdel-Khalek et al,<sup>40</sup> στις οποίες το SIRS ήταν ο κύριος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης των σχετικών με πυλαία υπέρταση επιπλοκών, αλλά και παράγοντας κινδύνου για τη θνητότητα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, σε μελέτη σε 162 ασθενείς με οξεία αλκοολική ηπατίτιδα, η θνητότητα στις 90 ημέρες στους ασθενείς με SIRS ήταν παρόμοια στις ομάδες με και χωρίς διαπιστωμένη λοίμωξη ( $p = 0,503$ ) και υψηλότερη συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια του SIRS ( $p < 0,01$  και για τις δύο).<sup>41</sup>

## 6. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ

### 6.1. Βακτηριακή μετατόπιση

Ο όρος βακτηριακή μετατόπιση (αλόθεση, διαμετάθεση,

bacterial translocation) αναφέρεται στη διαπίδυση ζώντων μικροοργανισμών, τμημάτων τους, όπως το βακτηριακό γενετικό υλικό, ή τμήματα του τοιχώματός τους ή παράγωγά τους, όπως οι ενδοτοξίνες, από τον εντερικό αυλό στους μεσεντέριους λεμφαδένες και στη συνέχεια συχνά στη συστηματική κυκλοφορία.<sup>3</sup>

Σε μετατόπιση ζώντων μικροοργανισμών προκαλείται αυτόματη μικροβιαμία και ΑΒΠ. Στην περίπτωση των παραγώνων των μικροοργανισμών, το τελικό αποτέλεσμα είναι η πρόκληση «στείρας» φλεγμονής, με αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO).<sup>42</sup>

Πληθώρα παραγόντων έχουν σχετιστεί με την παθοφυσιολογία του φαινομένου, που αδρά χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: βακτηριακή υπερανάπτυξη, αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού αυλού και διαταραχή στην τοπική και στη συστηματική ανοσία.<sup>43</sup>

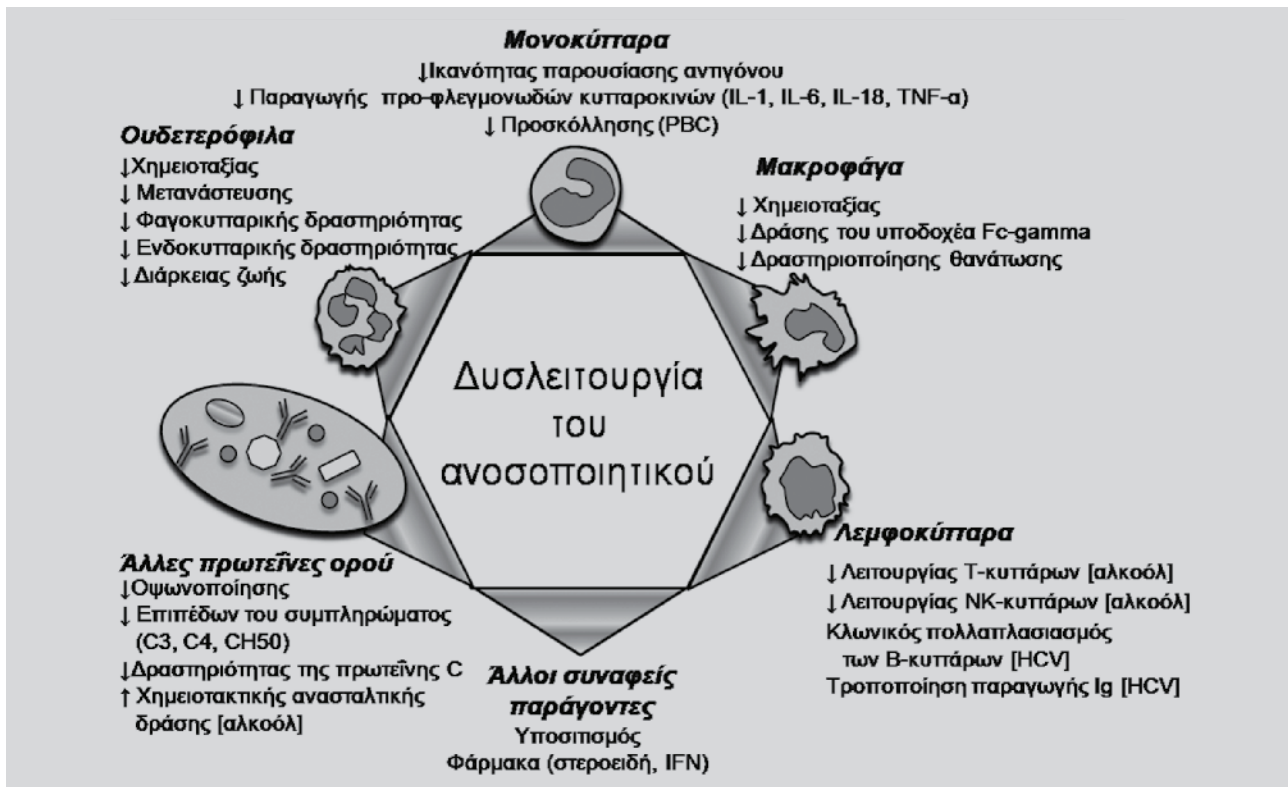
Η βακτηριακή υπερανάπτυξη είναι συχνότερη στην κίρρωση σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Μεταξύ των κίρρωτικών, είναι συχνότερη στα προχωρημένα στάδια της νόσου και στην ύπαρξη ασκίτικης συλλογής.<sup>44</sup> Παράγοντες που σχετίζονται είναι η ελαττωμένη εντερική κινητικότητα,<sup>45</sup> τα μειωμένα επίπεδα χολικών οξέων<sup>46</sup> και η θεραπεία με αναστολείς διαύλων πρωτονίων.<sup>47</sup>

Αναφορικά με την αυξημένη διαπερατότητα, σε πειραματικά μοντέλα, ο εντερικός αυλός των κίρρωτικών ασθενών παρουσιάζει υπεραίμια, οίδημα, υποβλενογονία φλεγμονή και αύξηση των μεσοκυττάρων διαστημάτων.<sup>43</sup> Η αιτία για τις ανωτέρω μεταβολές δεν έχει αποσαφηνιστεί. Πιθανόν σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών και NO που παρατηρούνται στην κίρρωση και επιδεινώνουν την πυλαία υπέρταση και τη σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή.<sup>43</sup>

### 6.2. Διαταραχή στην ομοιοστασία της ανοσιακής απάντησης

Οι κίρρωτικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχή στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα ευπάθεια στις λοιμώξεις αλλά και παθολογική ανοσιακή απάντηση σε αυτές. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι ο συνδυασμός ανοσοπάρεσης και αυξημένων επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί τα τελευταία έτη αντικείμενο έρευνας και χαρακτηρίζεται ως σχετιζόμενη με την κίρρωση ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος (cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome) (εικ. 3).<sup>48</sup>

Πιο αναλυτικά, στο ήπαρ εδράζεται το 90% των κυτάρων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ), όπως



**Εικόνα 3.** Μηχανισμοί ανάπτυξης του συνδρόμου της σχετιζόμενης με την κίρρωση ανεπάρκειας του ανοσοποιητικού συστήματος (cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome, CAIDS) (από Bonnel et al, τροποποιημένο<sup>34</sup>). IL-1: Interleukin 1 (ιντερλευκίνη-1), IL-6: Interleukin 6 (ιντερλευκίνη-6), IL-18: Interleukin 18 (ιντερλευκίνη-18), TNF-α: Tumor necrosis factor α (παράγοντας νέκρωσης όγκου α), PBC: Primary biliary cirrhosis (πρωτοπαθής χολική κίρρωση), HCV: Hepatitis C virus (ιός της ηπατίτιδας C), IFN: Interferon (ιντερφερόνη), Ig: Immunoglobulin (ανοσοσφαιρίνη), NK: Natural killers (φυσικοί φονείς).

τα κύτταρα Kupffer και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των κολλοειδών, που κατέχουν κεντρικό ρόλο στην κάθαρση των βακτηρίων. Στην κίρρωση, οι πυλαισοσθηματικές αναστομώσεις που επιτρέπουν σε μεγάλο όγκο αίματος να παρακάμψει το ήπαρ αλλά και ο ελαττωμένος αριθμός κυττάρων του ΔΕΣ, οδηγούν σε μειωμένη κάθαρση βακτηρίων και ενδοτοξινών.<sup>34</sup>

Επί πλέον, οι ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν ελάττωση του αριθμού και της λειτουργικότητας των ουδετεροφίλων, που επιδεινώνονται με την εξέλιξη της ηπατικής νόσου.<sup>49</sup> Πολλαπλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί. Η τουφθίνη, φυσικό τετραπεπτιδίο που επάγει τη φαγοκυττάρωση, παρουσιάζει μειωμένα επίπεδα στην κίρρωση, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, ιδιαίτερα στα προχωρημένα της στάδια.<sup>50</sup> Η φωσφολιπάση C παρουσιάζει μειωμένη λειτουργικότητα, αποτελώντας την αιτία της μειωμένης ικανότητας των ουδετεροφίλων για παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και κατά συνέπεια της δυσλειτουργίας του φυσικού μονοπατιού άμυνας υπεροξειδίου του υδρογόνου-μυελοϋπεροξειδάσης-χλωρίου. Έτσι, η ικανότητα επαγωγής ενδοκυττάρου θανάτου εμφανίζεται

περιορισμένη.<sup>51,52</sup> Επιπρόσθετα, η υπεραμμωναιμία και η υπονατρίαμία, συχνές στους κίρρωτικούς, σε *in vitro* μελέτη δρουν συνεργικά μεταβάλλοντας την ωσμωτικότητα του πλάσματος και κατ'επέκταση τον όγκο των ουδετεροφίλων και επηρεάζοντας την ικανότητα φαγοκυττάρωσης.<sup>53</sup> Τέλος, η επιβίωση των ουδετεροφίλων είναι μειωμένη εξ αιτίας του υπερσπληνισμού και της αυξημένης απόπτωσής τους.<sup>54</sup> Η αιτιολογία δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά ενδέχεται να ερμηνεύεται μερικώς από τα χαμηλά επίπεδα αντιγόνου Fas, καθώς το σύστημα Fas/Fas συνδέτη εμπλέκεται σαφώς στη ρύθμιση του κυτταρικού θανάτου των ουδετεροφίλων.<sup>54</sup>

Παράλληλα, στην κίρρωση παρατηρείται επηρεασμένη οψωνοποίηση στον ορό και στο ασκτικό υγρό.<sup>34</sup> Οι κίρρωτικοί ασθενείς έχουν μειωμένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών IgG, IgM, IgA στο ασκτικό υγρό,<sup>55</sup> και χαμηλότερα επίπεδα C3 και C4 στο ασκτικό υγρό και στον ορό, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη βακτηριοκτόνο ικανότητα.<sup>55,56</sup>

Επί πλέον, συχνά συνυπάρχουν παράγοντες με πρόσθετη, ανεξάρτητη των ανωτέρω συμβολή στην παθογένεια της φυσικής ανοσίας. Τέτοιοι είναι η υποθρεψία και η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, λόγω κατασταλτικής δράσης στην



κυτταρική ανοσία.<sup>34,57</sup> Ειδικά για το οινόπνευμα, η οξεία αλλά και η χρόνια κατάχρηση σχετίζονται με δυσλειτουργία των Β- και Τ-λεμφοκυττάρων, των κυττάρων φυσικών φονέων και των μακροφάγων.<sup>58</sup> Επίσης, σε μελέτη σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, αναδεικνύεται η σαφής επίδρασή του στη μειωμένη ικανότητα φαγοκυττάρωσης των μακροφάγων, καθώς η λειτουργικότητα του υποδοχέα Fcγ, υποδοχέα με κεντρικό ρόλο στην αναγνώριση αντιγόνων, είναι σαφώς μειωμένη, σε βαθμό μάλιστα που σχετίζεται με τη βαρύτητα της υποκείμενης ηπατικής νόσου.<sup>59</sup>

Στον αντίποδα, ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της κίρρωσης είναι η εκσεσημασμένη φλεγμονώδης αντίδραση, όπως αυτή εκφράζεται με την παρουσία υψηλών επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών.<sup>48</sup> Στην αντιρροπούμενη και στη μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος τα επίπεδα των κυτταροκινών ιντερλευκίνης-6 (IL-6), ιντερλευκίνης-7, ιντερλευκίνης-8, ιντερλευκίνης-12 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) παρουσιάζονται αυξημένα.<sup>48</sup> Η αύξηση αυτή σχετίζεται με την πρόοδο της ηπατικής νόσου.<sup>48</sup> Παράλληλα, οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες όπως η ιντερλευκίνη-10, η ιντερλευκίνη-4, η ιντερλευκίνη-13, η προσταγλανδίνη E2 και η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C αδυνατούν να αναστείλουν τη δράση των εκκινητών της φλεγμονής. Οι εν λόγω μεταβολές είναι περισσότερο έκδηλες σε καταστάσεις λοίμωξης και επάγουν την εμφάνιση πλήθους επιπλοκών από το καρδιαγγειακό

σύστημα, το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το αναπνευστικό, αλλά και την πήξη.<sup>8</sup>

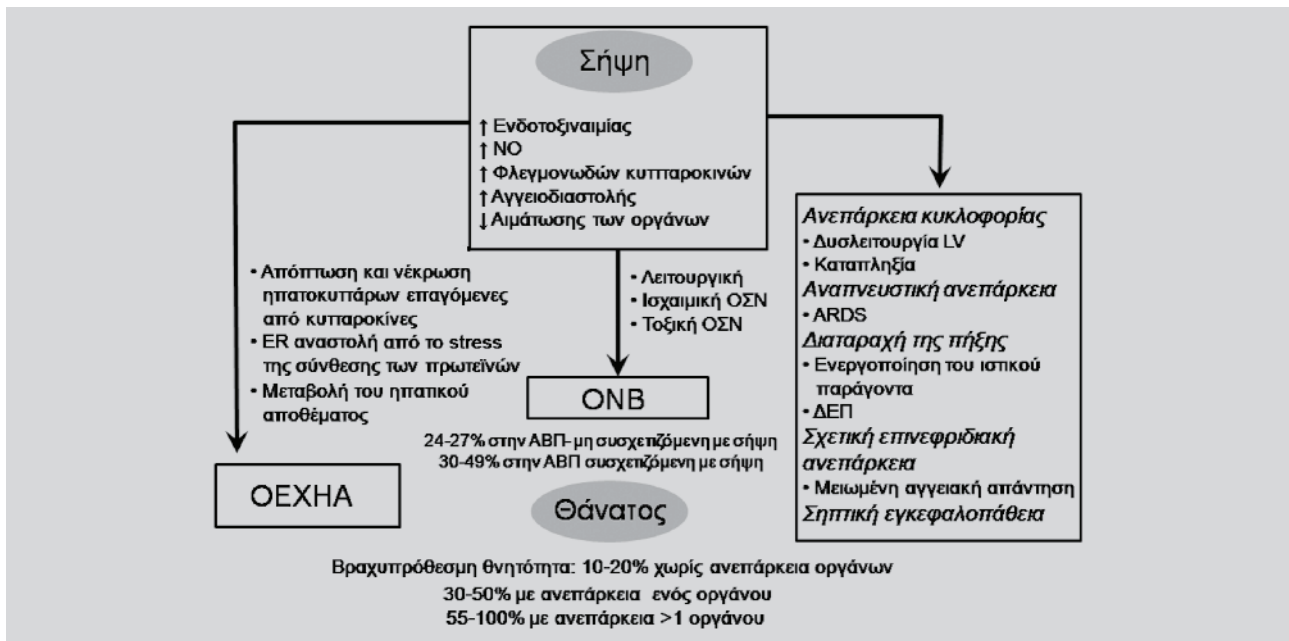
### 6.3. Γενετικοί παράγοντες

Η μειωμένη ανοσιακή απάντηση, εκτός από τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν, ενδεχομένως έχει και γενετικό υπόβαθρο. Παράδειγμα αποτελεί ο υποδοχέας Toll-like 2 (Toll-like receptor 2, TLR2), ο οποίος εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των μακροφάγων και των άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και αναγνωρίζει διακριτά μόρια σχετιζόμενα με παθογόνα (pathogen-associated molecular patterns, PAMS) και, συγκεκριμένα, παράγωγα των gram θετικών βακτηρίων, όπως οι πεπτιδογλυκάνες.<sup>60</sup> Σύμφωνα με μελέτη σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη, συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου του TLR2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο βακτηριακής μετατόπισης και εκδήλωσης ΑΒΠ.<sup>60</sup>

## 7. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ

### 7.1. Οξεία ρήξη της αντιρρόπησης και οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια

Οι λοιμώξεις είναι γνωστό ότι αποτελούν την πρώτη αιτία οξείας απορρύθμισης της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενή με γνωστή υποκείμενη ηπατική νόσο (εικ. 4).<sup>61</sup> Ο



**Εικόνα 4.** Επιπτώσεις της σήψης στον οργανισμό (από Bonnel et al, τροποποιημένο<sup>39</sup>). NO: Nitric oxide (μονοξείδιο του αζώτου), ER: Endoplasmic reticulum (ενδοπλασματικό δίκτυο), ONB: Οξεία νεφρική βλάβη, ΟΣΝ: Οξεία σωληναριακή νέκρωση, ΟΕΧΗΑ: Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια, LV: Left ventricular (αριστερή κοιλία), ARDS: Acute respiratory distress syndrome (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας), ΔΕΠ: Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.

όρος οξεία ρήξη της αντιρρόπησης σε κίρρωτικό ασθενή αναφέρεται στην εμφάνιση μίας ή περισσότερων μειζόνων επιπλοκών της βασικής νόσου, δηλαδή, ασκίτη, ίκτερου, κίρροραγίας ή και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.<sup>62</sup> Σε ορισμένους ασθενείς, η οξεία ρήξη της αντιρρόπησης συνοδεύεται από ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων οργάνων, γεγονός που έχει συσχετιστεί σαφώς με υψηλή θνητότητα στην οξεία φάση. Η διακριτή αυτή κλινική συνδρομή της οξείας ρήξης της αντιρρόπησης σε κίρρωτικό ασθενή με συνοδό οργανική ανεπάρκεια και υψηλή θνητότητα στην οξεία φάση, ορίζεται ως ΟΕΧΝΑ.<sup>62</sup>

Η θνητότητα της ΟΕΧΝΑ εκτιμάται σε ποσοστό 50–90%.<sup>62</sup> Οι λοιμώξεις, εκτός από εκλυτικό αίτιο, αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου ασθενών με ΟΕΧΝΑ (28%) μετά από την πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια χωρίς σηπτικό ή υποογκαιμικό shock (44%).<sup>62</sup> Ωστόσο, αξιολογείται ότι είναι το γεγονός ότι δεν καθορίζουν την τελική έκβαση, καθώς η επιβίωση των ασθενών με ΟΕΧΝΑ με ή χωρίς λοίμωξη στην εισαγωγή δεν διαφέρει σημαντικά (37% και 33%, αντίστοιχα).<sup>62</sup>

Στην επαγόμενη από λοίμωξη ΟΕΧΝΑ, ως προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας αναγνωρίζονται το υψηλό MELD score κατά την εισαγωγή, η χαμηλή αρτηριακή πίεση, η λευκοκυττάρωση, τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού, ο αριθμός οργάνων που ανεπαρκούν εκτός του ήπατος και η εμφάνιση δεύτερης λοίμωξης κατά τη νοσηλεία.<sup>63</sup>

## 7.2. Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης

Το SIRS ορίζεται ως η παρουσία δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα: θερμοκρασία  $>38,8$  °C ή  $<36,8$  °C, καρδιακή συχνότητα  $>90$  σφύξεις/min, ρυθμός αναπνοών  $>20$  αναπνοές/min, μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα  $<4,3$  kPa, αριθμός λευκών  $>12 \times 10^9/L$  ή  $<4 \times 10^9/L$  ή  $>10\%$  άωρα ουδετερόφιλα στο περιφερικό αίμα.<sup>8</sup>

Η εκδήλωση SIRS είναι συχνή στην κίρρωση, εκφράζοντας ουσιαστικά εκσεσημασμένη και ανεξέλεγκτη φλεγμονώδη αντίδραση.<sup>64</sup> Ως εκλυτικό αίτιο, εκτός από τις διαπιστωμένες λοιμώξεις, αναγνωρίζεται και η αντίδραση σε παράγωγα μικροοργανισμών, όπως οι πεπτιδογλυκάνες των gram θετικών βακτηρίων και οι λιποπολυσακχαρίδες των gram αρνητικών.<sup>65</sup>

Στην όλη διεργασία συμμετέχει πληθώρα υποδοχέων και κινασών, όπως οι TLR2, η οδός της ενεργοποιούμενης από μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (mitogen activated protein kinase, MAP kinase) και η οδός του πυρηνικού παράγοντα κB (nuclear factor κB, NF-κB).<sup>65</sup> Ως τελικό αποτέλεσμα προκύπτει η «καταιγίδα κυτταροκινών», όπως περιγράφηκε προηγουμένως.<sup>8</sup>

Καθοριστικής σημασίας στην εκδήλωση SIRS είναι τα αυξημένα επίπεδα NO. Η παραγωγή του NO επάγεται από τις ενδοτοξίνες, με τα επίπεδά του μάλιστα να συσχετίζονται με τα επίπεδα αυτών, υποδηλώνοντας αιτιολογική σχέση με τις κυτταροκίνες. Είναι γνωστό ότι ο TNF-α, δρώντας στο μονοπάτι του NF-κB, επάγει την παραγωγή συνθετάσης του NO, έχοντας άμεση σχέση με την αυξημένη παραγωγή του.<sup>65</sup> Το NO αντιδρά με τα υπεροξειδία για την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Τα εν λόγω παράγωγα επιδρούν στον κύκλο αναπνοής των μιτοχονδρίων, επηρεάζοντας την κυτταρική αναπνοή και επάγοντας την κυτταρική νέκρωση. Η νέκρωση των κυττάρων απελευθερώνει σχετιζόμενα με καταστροφή μόρια (damage-associated molecular patterns, DAMPs), με αποτέλεσμα την περαιτέρω παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και συντήρηση του φαύλου κύκλου της εκσεσημασμένης φλεγμονώδους αντίδρασης.<sup>65</sup>

## 7.3. Διαταραχές κυκλοφορικού συστήματος

Η επίδραση του NO στις λείες μυϊκές ίνες και στα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί σε σπλαγγική αγγειοδιαστολή, ελαττωμένη φλεβική επιστροφή, μειωμένη καρδιακή παροχή και κατ'επέκταση μείωση του δραστικού όγκου αίματος. Ως συνέπεια, προκύπτει ανθεκτική στη χορήγηση υγρών υπόταση, υποάρδευση των ιστών και οργανική ανεπάρκεια.<sup>8</sup> Επί πλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα υψηλά επίπεδα TNF-α και η ιντερλευκίνη-1β εμπλέκονται στην εκδήλωση του φαινομένου της σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας, με χαρακτηριστικά αριστερής και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και τελική συνέπεια την περαιτέρω μείωση της καρδιακής παροχής.<sup>66</sup>

## 7.4. Οξεία νεφρική βλάβη

Η νεφρική βλάβη είναι συχνό φαινόμενο σε κίρρωτικούς ασθενείς με λοίμωξη. Σε μελέτη σε 104 ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη που ανέπτυξαν διαφόρους τύπους λοίμωξης<sup>67</sup> η επίπτωσή της υπολογίστηκε στο 33,6%, ποσοστό παρόμοιο και με τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών σε ασθενείς με ΑΒΠ (33%).<sup>68</sup> Η νεφρική βλάβη σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, ακόμη και στις περιπτώσεις όπου είναι αναστρέψιμη.<sup>69</sup> Η παθογένεια της νεφρικής βλάβης σε κίρρωτικούς ασθενείς με λοίμωξη είναι συνέπεια της υποάρδευσης των νεφρών ως αποτέλεσμα της μείωσης του δραστικού όγκου αίματος. Περαιτέρω μείωση της νεφρικής αιμάτωσης επέρχεται από την ενεργοποίηση νευροορμονικών συστημάτων που οδηγεί σε αγγειοσυσπασση των νεφρικών αγγείων.<sup>8</sup> Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη ασθενών με ΑΒΠ,<sup>70</sup> τα επίπεδα δραστικότητας της ρενίνης πλάσματος, της νορεπινεφρίνης και της αλδοστερόνης παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα ασθενών που ανέπτυξε νεφρική βλάβη,

εμφανίζοντας στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τα επίπεδα κρεατινίνης και σαφώς αρνητική με τη μέση αρτηριακή πίεση. Κομβικό ρόλο στα ανωτέρω φαινόμενα κατέχει η συστηματική φλεγμονή, καθώς τα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης σχετίζονται σαφώς με τα αυξημένα επίπεδα των TNF-α και IL-6.<sup>71</sup>

### 7.5. Διαταραχές ηπαιτικής λειτουργίας

Οι διαταραχές πήξης στην κίρρωση προκύπτουν από τη μείωση στην ηπατική σύνθεση των παραγόντων VII, V, X, τη μείωση της προθρομβίνης και της βιταμίνης K, καθώς και ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων.<sup>8</sup>

Στους ασθενείς με σήψη, οι ανωτέρω μεταβολές είναι πιο έκδηλες. Κατ' αρχάς, οι λοιμώξεις σχετίζονται με επιδείνωση της συνθετικής ικανότητας του ήπατος.<sup>1</sup> Περαιτέρω ελάττωση των παραγόντων πήξης επέρχεται από την κατανάλωσή τους στην οδό του ιστικού παράγοντα, που ενεργοποιείται σε περιπτώσεις σήψης.<sup>72</sup>

Επιπρόσθετα, στη σήψη, τα υψηλά επίπεδα NO, ιντερλευκίνης-1 (IL-1), IL-6 και TNF-α μειώνουν τη συσώρευση των αιμοπεταλίων και τη λειτουργικότητά τους. Τέλος, η λοίμωξη στους κίρρωτικούς ασθενείς επάγει την παραγωγή ενδογενών παραγόντων με δράση παρόμοια με της ηπαρίνης. Ο μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά ενδέχεται να εμπλέκονται η ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων (mast cells) με τη συνακόλουθη απελευθέρωση ηπαρίνης, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και η συνοδός απελευθέρωση γλυκοζαμινογλυκανών με αντιπηκτική δράση, όπως η θειική ηπαράνη και η θειική δερματάνη<sup>73</sup> και η αύξηση της δραστηριότητας των γλυκοζαμινογλυκανών υπό την επίδραση βακτηριακών πρωτεϊνών.<sup>74</sup> Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω προκύπτει η αυξημένη αιμορραγική διάθεση κατά τη λοίμωξη.

### 7.6. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια εκδηλώνεται στο 50–70% των ασθενών με κίρρωση ήπατος και πυλαία υπέρταση ως ευρύτατο φάσμα νευροψυχιατρικών διαταραχών.<sup>75</sup> Η παθοφυσιολογία της είναι πολύπλοκη. Διαχρονικά, οι ποικίλες προσεγγίσεις της αιτιολογίας της περιλαμβάνουν τα υψηλά επίπεδα αμμωνίας, την επίδραση των κυτταροκινών, την επίδραση ουσιών όπως οι βενζοδιαζεπίνες και την εναπόθεση μαγγανίου.<sup>75</sup>

Νεότερα δεδομένα συσχετίζουν τη συνεργική δράση λοίμωξης και φλεγμονής με την εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας μέσω πολλών και σύνθετων παθοφυσιολογικών μονοπατιών.

Σε ασθενείς με κίρρωση και λοίμωξη, η υπεραμμωναιμία συσχετίζεται με σημαντική μεταβολή στις επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες παρουσία SIRS αλλά όχι μετά τη λύση αυτού, παρά τα αμετάβλητα επίπεδα αμμωνίας ορού. Το εν λόγω γεγονός καταδεικνύει ότι η συστηματική φλεγμονή και οι μεσολαβητές της ενδέχεται να μεταβάλλουν την απάντηση του εγκεφάλου στην υπεραμμωναιμία.<sup>76</sup>

Οι μηχανισμοί που πιθανολογείται ότι εμπλέκονται είναι ποικίλοι και περιλαμβάνουν την άμεση επίδραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών στα εγκεφαλικά ενδοθηλιακά κύτταρα και στα αστροκύτταρα, τη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα αστροκύτταρα, υπό την επίδραση της αμμωνίας.<sup>77</sup>

## 8. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η τεκμηρίωση της λοίμωξης στον ειδικό πληθυσμό των κίρρωτικών ασθενών αποτελεί πρόκληση, καθώς τα συνήθη κλινικά σημεία και τα εργαστηριακά ευρήματα δεν είναι αξιόπιστα: Η ταχυσφυγμία είναι συνήθης λόγω της υπερδυναμικής κυκλοφορίας της πυλαίας υπέρτασης,<sup>78</sup> ο πυρετός συνοδεύει την εκσεσημασμένη συστηματική φλεγμονή όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει στην αλκοολική ηπατίτιδα,<sup>79</sup> ενώ ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι συχνά μειωμένος λόγω του υπερσπληνισμού.<sup>78</sup>

Στη σύγχρονη κλινική πράξη, παρά την πληθώρα των διαθέσιμων εργαστηριακών εξετάσεων, ο «χρυσός κανόνας» για την αδιαμφισβήτητη διάγνωση κάποιας λοίμωξης παραμένουν οι θετικές αιμοκαλλιέργειες. Βασικό περιορισμό αποτελεί η χαμηλή ευαισθησία τους, καθώς σύμφωνα με πολλαπλές μελέτες ακόμη και στους σηπτικούς ασθενείς θετικοποιούνται μόλις στο 11–40%.<sup>80,81</sup> Ακόμη μικρότερη είναι η ευαισθησία στην ανίχνευση μυκηταιμίας.<sup>82</sup> Παρόμοια είναι τα ποσοστά και στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος.<sup>83</sup> Επί πλέον, ο χρόνος απάντησης είναι 24–48 ώρες και τα αποτελέσματα της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά συχνά καθυστερούν περισσότερο.<sup>80</sup> Τέλος, μειονέκτημα αποτελεί η υψηλή συχνότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, δηλαδή επιμολύνσεων, με τη συχνότητά τους να αυξάνεται κατά τη λήψη των καλλιιεργειών σε συνθήκες αυξημένου φόρτου εργασίας, όπως συμβαίνει στο τμήμα επειγόντων.<sup>84</sup>

Οι βιοδείκτες της σήψης είναι συνήθως διαθέσιμοι πριν από τα μικροβιολογικά αποτελέσματα, στερούνται όμως ευαισθησίας και ειδικότητας. Οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενοι είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP) και ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων. Όμως, αμφότεροι παρουσιάζουν αύξηση σε πληθώρα άλλων καταστάσεων, όπως οι αυτοάνοσες παθήσεις, τα κακοήθη νεοπλασμάτα, το

οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.λπ. Τελικά, η ευαισθησία της CRP για την ανίχνευση βακτηριαμίας εκτιμάται στο 95%, αλλά η ειδικότητά της μόλις στο 15%.<sup>85</sup> Επί πλέον, σε μελέτη σε 454 ασθενείς με πυρετό,<sup>86</sup> καταδεικνύεται η σημασία του χρόνου λήψης του δείγματος από την έναρξη των συμπτωμάτων, καθώς σε διάστημα <12 ωρών τα επίπεδα της CRP δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με βακτηριακή και μη βακτηριακή λοίμωξη.

Καλύτερα είναι τα αποτελέσματα για την προκαλσιτονίνη. Πρόκειται για πρόδρομο μόριο της ορμόνης καλσιτονίνης που παράγεται ως απάντηση στην ενδοτοξιναιμία. Η ευαισθησία και η ειδικότητα εκτιμώνται στο 75% και στο 79%, αντίστοιχα.<sup>87</sup> Όμως, και αυτή αυξάνεται σε καταστάσεις όπως η βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η οξεία παγκρεατίτιδα, οι λοιμώξεις από ιούς και παράσιτα κ.λπ.<sup>88</sup> Εναλλακτική επιλογή υπό μελέτη αποτελεί η IL-6. Πρόσφατη μελέτη σε δείγμα 233 κίρρωτικών ασθενών με ισχυρή υποψία λοίμωξης και εκδήλωση SIRS κατά τη νοσηλεία καταδεικνύει ότι η IL-6 παρουσιάζει αύξηση στους ασθενείς με σήψη ταχύτερα από την προκαλσιτονίνη, έχοντας μάλιστα ευαισθησία 94,8% και ειδικότητα 93,7% για τη διάγνωση της σήψης.<sup>89</sup>

Άλλος δείκτης ο οποίος μελετάται είναι η έκφραση του CD64 στα ουδετερόφιλα, που μπορεί να μετρηθεί με κυτταρομετρία ροής. Πρόκειται για υποδοχέα που αναγνωρίζει την περιοχή Fc της ανοσοσφαιρίνης G (IgG). Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα συνηγορούν στο ότι πρόκειται για αξιόπιστο δείκτη διάγνωσης βακτηριακής λοίμωξης, με ευαισθησία 79% και ειδικότητα 91%.<sup>90</sup> Άλλος δείκτης είναι η προσηψίνη, διαλυτός υπότυπος του CD14, με αρνητική προγνωστική αξία 94,4%.<sup>89</sup> Τέλος, μελετάται η συσχέτιση των επιπέδων της συνδετικής πρωτεΐνης της λιποπολυσακχαριδάσης (lipopolysaccharide-binding protein, LBP) με την ύπαρξη λοίμωξης στην κίρρωση. Η LBP είναι πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα βακτηριακής λιποπολυσακχαριδάσης.<sup>91</sup> Γενικά, όλοι οι βιοδείκτες της σήψης, εκτός από τη χαμηλή ειδικότητά τους, δεν προσφέρουν πληροφορίες για τον υπεύθυνο μικροοργανισμό ώστε να γίνει στοχευμένη έναρξη αντιβιοτικής αγωγής.

Η ανάγκη για ταχύτερες και περισσότερο ευαίσθητες μεθόδους στρέφει το ενδιαφέρον στις μοριακές μεθόδους, με πρώτηστη την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR).<sup>88,92</sup> Η τεχνική βασίζεται στη δυνατότητα της PCR να ενισχύσει συγκεκριμένες αλληλουχίες του γονιδιώματος των μικροοργανισμών, ακόμη και όταν παρουσιάζουν πολύ μικρή συγκέντρωση. Η περιοχή που ενισχύεται καθορίζεται από τον σχεδιασμό ολιγονουκλεοτιδικών εκκινητών, τμημάτων δηλαδή του

συνθετικού δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (deoxyribonucleic acid, DNA) που προσδένονται στο άκρο της στοχευμένης αλληλουχίας και αποτελούν το σημείο εκκίνησης για την DNA πολυμεράση. Στην πράξη, χρησιμοποιούνται δύο μέθοδοι: η χρήση εκκινητών για την ανίχνευση ενός συγκεκριμένου παθογόνου και η χρήση «καθολικών» εκκινητών που προσδένονται σε συγκεκριμένες, διατηρημένες εξελικτικά αλληλουχίες του DNA των παθογόνων παραγόντων, αλλά όχι του ανθρώπου. Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν εκκινητές για το γονίδιο του 16S ριβοσωμικού ριβονουκλεϊκού οξέος (ribosomal ribonucleic acid, rRNA) και μικρότερος αριθμός για το γονίδιο του 23S rRNA, αμφότερα μοναδικά για κάθε είδος μικροοργανισμού. Μετά την ενίσχυση των εν λόγω περιοχών, η ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού γίνεται με τη χρήση βάσης δεδομένων για τις νουκλεοτιδικές αλληλουχίες των ειδών των παθογόνων παραγόντων. Υπάρχουν αρκετές μελέτες αναφορικά με τη χρήση της real-time PCR με αντιδραστήρια (kits) για την ανίχνευση άλλοτε άλλου αριθμού συγκεκριμένων βακτηρίων ή και μυκήτων.<sup>93</sup> Τα έως τώρα δεδομένα καταδεικνύουν αύξηση της ευαισθησίας αναφορικά με την ανίχνευση μικροβιαμίας με τη χρήση της PCR.<sup>94,95</sup>

## 9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 9.1. Αντιβιοτική αγωγή

Από το 1980, οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς (κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη) θεωρούνται η πλέον κατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή καθώς καλύπτουν ευρύ φάσμα μικροβίων και είναι ασφαλείς.<sup>96</sup> Το 2000, μόλις το 1,2% των βακτηρίων ήταν ανθεκτικό στην εν λόγω κατηγορία αντιβιοτικών.<sup>33</sup> Όμως, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη,<sup>9</sup> οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς είναι πλέον αποτελεσματικές μόλις στο 40% των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Για τις σχετιζόμενες με υπηρεσίες υγείας και της κοινότητας, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 73% και 83%.<sup>9</sup> Το σχετικό εύρημα επιβεβαιώνεται και σε πρόσφατη ελληνική μελέτη, με το 49% των μικροβίων που απομονώνονται να παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς.<sup>29</sup> Στη συγκεκριμένη μελέτη, στις διάφορες κατηγορίες λοιμώξεων, τα ποσοστά επιτυχούς αντιμετώπισης για την ΑΒΠ, τη λοίμωξη ουροποιητικού και την αυτόματη βακτηριαμία κυμαίνονται στο 26%, 29% και 18%, αντίστοιχα.<sup>29</sup> Ανάλογα, ερευνητικές ομάδες από διάφορες χώρες υπολογίζουν τα ποσοστά αποτυχίας στην ΑΒΠ για τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς μεταξύ 18–41%.<sup>97</sup>

Καθίσταται λοιπόν αναγκαία η τροποποίηση της καθιερωμένης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής ανάλογα με το χρονικό διάστημα εκδήλωσης της λοίμωξης (νοσοκομει-

ακές, σχετιζόμενες με υπηρεσίες υγείας, κοινότητας), τον τύπο της, τη βαρύτητά της και την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για MR λοιμώξεις (πίν. 3).<sup>33</sup> Επίσης, κάθε κέντρο οφείλει να διενεργεί τακτικές επιδημιολογικές μελέτες για τον επιπολασμό των MR βακτηρίων και να τροποποιεί κατάλληλα τις συστάσεις για εμπειρική αντιβιοτική αγωγή.

**9.1.1. Εμπειρική αγωγή σε λοιμώξεις της κοινότητας.** Οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς είναι ακόμη δραστικές στις λοιμώξεις της κοινότητας, με αποτελεσματικότητα που υπολογίζεται στο 80%, αποτελώντας την κατάλληλη επιλογή.<sup>9</sup> Ως γενική αρχή, οι κινολόνες είναι λογικό να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν προφύλαξη με νορφλοξασίνη ή σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό ανθεκτικών στις κινολόνες βακτηρίων.

Για την εμπειρική αντιμετώπιση της πνευμονίας, η πρώτη γραμμή θεραπείας είναι τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως η αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό σε συνδυασμό με μακρο-

λίδη ή η κεφτριαξόνη σε συνδυασμό με μακρολίδη, ή οι αναπνευστικές κινολόνες (λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη).<sup>10,33</sup> Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά αποτελούν τη θεραπεία εκλογής και για τις λοιμώξεις μαλακών μορίων. Σε αυτή την κατηγορία, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο συνδυασμός κεφτριαξόνης με κλοξακιλίνη. Τέλος, για τις λοιμώξεις ουροποιητικού, ένδειξη έχουν η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, οι κινολόνες, τα β-λακταμικά αντιβιοτικά και οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς (κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη) ανάλογα με την κατά τόπους επιδημιολογία.<sup>33</sup>

**9.1.2. Εμπειρική αγωγή σε νοσοκομειακές λοιμώξεις.** Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή σε αυτή την περίπτωση καθορίζεται από την εκάστοτε επιδημιολογία για τα πολυανθεκτικά στελέχη. Για τις αυτόματες λοιμώξεις όπως η ΑΒΠ, η αυτόματη βακτηραιμία και το αυτόματο εμπύημα, σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό ESBL-E οι καρβαπενέμες αποτελούν τη θεραπεία εκλογής.<sup>33,98</sup> Η προσθήκη γλυκο-

**Πίνακας 3.** Τύποι λοιμώξεων σε κίρρωτικούς ασθενείς, υπεύθυνα βακτήρια και προτεινόμενη θεραπεία (από Bunchorntavakul et al, τροποποιημένο,<sup>3</sup> Botwin et al, τροποποιημένο<sup>10</sup> και Acevedo et al, τροποποιημένο<sup>33</sup>).

Είδος λοίμωξης	Συχνότερα βακτήρια	Προτεινόμενη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή
ΑΒΠ, αυτόματη βακτηραιμία, χωρίς σήψη/σηπτικό shock	<i>Enterobacteriae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i>	CA: Κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη iv ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ iv ή σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη pos ή iv  HCA, HA: Καρβαπενέμη±γλυκοπεπτιδίο  Non-MR: Πιπερακιλίνη/ταζοβακτάμη
ΑΒΠ, αυτόματη βακτηραιμία με σήψη/σηπτικό shock		CA, HCA, HA: Καρβαπενέμη και γλυκοπεπτιδίο
Λοίμωξη ουροποιητικού χωρίς σήψη/σηπτικό shock	<i>Enterobacteriae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus fisium</i>	CA: Κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη iv ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ iv ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη pos  HCA, HA: Νιτροφουραντοϊνη ή φωσφομυκίνη pos
Λοίμωξη ουροποιητικού με σήψη/σηπτικό shock		Καρβαπενέμη±γλυκοπεπτιδίο iv  Non-MR: Πιπερακιλίνη/ταζοβακτάμη
Πνευμονία	<i>Enterococci</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Legionella spp</i> <i>Enterobacteriae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	CA: Κεφτριαξόνη iv ή αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ iv+μακρολίδη iv ή αναπνευστική κινολόνη (λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη) pos ή iv  HCA, HA: Καρβαπενέμη iv+σιπροφλοξασίνη ή κεφαταζιδίμη+σιπροφλοξασίνη  Σύσταση για προσθήκη βανκομυκίνης ή λινεζολίδης επί υψηλού επιπολασμού MRSA
Λοιμώξεις μαλακών μορίων	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Enterobacteriae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Vibrio vulnifus</i> <i>Aeromonas spp</i>	CA: Αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό οξύ iv ή κεφτριαξόνη+κλοξακιλίνη iv  HCA, HA: Καρβαπενέμη+γλυκοπεπτιδίο iv ή κεφαταζιδίμη+γλυκοπεπτιδίο iv  Non-MR: Πιπερακιλίνη/ταζοβακτάμη

CA infections: Community acquired infections (λοιμώξεις της κοινότητας), HCA infections: Healthcare associated infections (σχετιζόμενες με τις υπηρεσίες υγείας λοιμώξεις), HA infections: Hospital acquired infections (νοσοκομειακές λοιμώξεις), MR: Multiresistant (πολυανθεκτικό), MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*), Pos: Per os (από του στόματος), iv: Intravenous (ενδοφλέβια)

πεπτιδίου (βανκομυκίνη ή τεικοπλανίνη) συστήνεται σε περιοχές με υψηλά ποσοστά MRSA ή VSE.<sup>33,98</sup> Επί υψηλού επιπολασμού VRE, τα γλυκοπεπτιδία αντικαθίστανται από λινεζολίδη ή δαπτομυκίνη.<sup>33,98</sup> Οι ανωτέρω συστάσεις απέκτησαν πρόσφατα και περαιτέρω ισχύ. Σε μελέτη των Piana et al<sup>99</sup> σε 31 ασθενείς με νοσοκομειακή ABΠ, συγκρίθηκε η χορήγηση κεφταζιδίμης με τον συνδυασμό μεροπενέμη-δαπτομυκίνης. Οι ασθενείς από την ομάδα της κεφταζιδίμης που δεν ανταποκρίθηκαν στις 48 ώρες έλαβαν αγωγή με μεροπενέμη-δαπτομυκίνη. Η συνδυαστική θεραπεία ήταν, όπως αναμενόταν, στατιστικώς σημαντικά περισσότερο αποτελεσματική. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί το εύρημα ότι η μη ανταπόκριση στην πρώτη γραμμής εμπειρική αντιβιοτική αγωγή αποτελεί παράγοντα κινδύνου θνητότητας στις 90 ημέρες. Παρά τα ανωτέρω ευρήματα, είναι λογικό σε περιοχές με χαμηλά ποσοστά MR βακτηρίων να επιλέγονται περισσότερο συντηρητικά σχήματα ως πρώτη γραμμή θεραπείας, όπως η πιπερακιλίνη-ταζοβακτάμη.<sup>33,98</sup>

Σε ασθενή με νοσοκομειακή λοίμωξη ουροποιητικού χωρίς σήψη, η από του στόματος νιτροφουραντοΐνη και η φωσφομυκίνη αποτελούν τη θεραπεία εκλογής.<sup>33,98</sup> Επί σήψης, συνιστάται καρβαπενέμη σε συνδυασμό με γλυκοπεπτιδίο για την κάλυψη των ESBL-E και VSE. Η πιπερακιλίνη-ταζοβακτάμη είναι κατάλληλη επί χαμηλού επιπολασμού σε MR βακτηρίδια.<sup>33,98</sup>

Για τις λοιμώξεις μαλακών μορίων, σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό MR βακτηριδίων, συνιστάται αγωγή για *Pseudomonas aeruginosa* και MRSA. Έτσι, ένδειξη έχει η κεφταζιδίμη ή η καρβαπενέμη σε συνδυασμό με γλυκοπεπτιδίο. Επί χαμηλού επιπολασμού, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η πιπερακιλίνη-ταζοβακτάμη.<sup>33</sup>

Τέλος, για τη νοσοκομειακή πνευμονία συστήνεται η χορήγηση καρβαπενέμης ή κεφταζιδίμης σε συνδυασμό με αναπνευστική κινολόνη.<sup>10</sup> Επί ύπαρξης παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από MRSA, στην αγωγή προστίθεται βανκομυκίνη ή λινεζολίδη.<sup>10</sup>

**9.1.3. Εμπειρική αγωγή σε σχετιζόμενες με υπηρεσίες υγείας λοιμώξεις.** Για την ABΠ, οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς και ο συνδυασμός αμοξυκιλίνης-κλαβουλανικού είναι αποτελεσματικά στο 71% των περιπτώσεων. Το ίδιο ισχύει και για τις λοιμώξεις μαλακών μορίων.

Τα δεδομένα αλλάζουν στην πνευμονία και στις λοιμώξεις ουροποιητικού, όπου η αποτελεσματικότητα υπολογίζεται στο 33% και 59%, αντίστοιχα. Σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς και στις περιπτώσεις λοιμώξεων σε ασθενείς με δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από MR βακτηρίδιο και σε σήψη ή σηπτική καταπληξία, οι οδηγίες είναι όπως και στις νοσοκομειακές λοιμώξεις.<sup>33</sup>

Ως γενική αρχή, στις περιπτώσεις ύπαρξης αντιβιογράμματος, αποκλιμάκωση της αγωγής θα επιτευχθεί στο 50% των περιπτώσεων, ώστε να αποφευχθεί περαιτέρω ανάπτυξη και εξάπλωση ανθεκτικών στελεχών.<sup>100</sup>

## 9.2. Λευκωματίνη

Η λευκωματίνη προκαλεί έκπτωση του ενδαγγειακού όγκου και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας μέσω αύξησης του κλάσματος εξώθησης, συμβάλλοντας και στη μείωση της περιφερικής αγγειοδιαστολής, ίσως μέσω δέσμευσης ουσιών με συστηματική αγγειοδιασταλτική δράση.<sup>101</sup> Η χρήση της μειώνει την επίπτωση της νεφρικής βλάβης, οδηγώντας σε βελτίωση της επιβίωσης.

Η χορήγηση ενδοφλέβιας λευκωματίνης είναι καθιερωμένη πρακτική στην παρακέντηση μεγάλου όγκου ασκίτη, καθώς έχει σχετιστεί σαφώς με μείωση της επίπτωσης ηπατονεφρικού συνδρόμου.<sup>102</sup> Έτερη σαφώς τεκμηριωμένη ένδειξη αποτελεί η ABΠ. Ήδη από το 1999, σε μελέτη των Sort et al,<sup>103</sup> σε δείγμα 126 ασθενών με ABΠ, συγκρίθηκε η έκβαση των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με κεφοταξίμη σε σχέση με εκείνους που έλαβαν κεφοταξίμη σε συνδυασμό με λευκωματίνη. Η δεύτερη ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντικά μικρότερο ποσοστό νεφρικής βλάβης ( $p=0,002$ ), μικρότερο ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνητότητας ( $p=0,01$ ) και καλύτερη επιβίωση στους 3 μήνες παρακολούθησης ( $p=0,03$ ).

Ωστόσο, ελάχιστα και αντιφατικά έως τώρα δεδομένα υπάρχουν για τη χρήση της λευκωματίνης σε άλλα είδη λοιμώξεων. Μελέτη σε 110 κίρρωτικούς ασθενείς με λοίμωξη εκτός ABΠ<sup>104</sup> συνέκρινε την έκβαση ασθενών σε αγωγή με αντιβιοτικά με ομάδα ασθενών με συγχορήγηση αντιβιοτικών και λευκωματίνης. Στατιστικά, σημαντική διαφορά στην τιμή της κρεατινίνης παρατηρήθηκε μόνο την πρώτη εβδομάδα της αγωγής. Δεν αναδείχθηκε διαφορά στην έκβαση της νεφρικής βλάβης ή στην επιβίωση στους 3 μήνες παρακολούθησης. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα άλλης μελέτης<sup>105</sup> σε 193 ασθενείς με σήψη σε έδαφος λοίμωξης εκτός ABΠ, σύμφωνα με την οποία η λευκωματίνη συσχετίστηκε με καθυστέρηση στην έναρξη της νεφρικής βλάβης, αλλά δεν επηρέασε την έκβαση της νεφρικής λειτουργίας στους 3 μήνες ή την επιβίωση στο ίδιο χρονικό διάστημα. Συμπερασματικά, η χορήγηση λευκωματίνης σε ασθενείς με λοίμωξη εκτός ABΠ δεν έχει τεκμηριωμένα οφέλη.

## 9.3. Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες

Η θεραπεία της ONB στις λοιμώξεις στοχεύει στην αύξηση του δραστικού όγκου αίματος και στη μείωση της εκσεσημασμένης σπλαγγχνικής αγγειοδιαστολής.<sup>106</sup> Σε αυτή

την κατεύθυνση, έχει μελετηθεί αρκετά η συγχορήγηση λευκωματίνης με αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες.<sup>106</sup> Οι παράγοντες με την ευρύτερη χρήση είναι το ανάλογο της βασοπρεσίνης τερλιπρεσίνη και ο α<sub>2</sub> αγωνιστής μιντοδρίνη, σε συνδυασμό με οκτρεοτίδη.<sup>106</sup>

Οι μελέτες για την αποτελεσματικότητα της τερλιπρεσίνης δείχνουν ότι επιτυγχάνει βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας έως και στο 65% των ασθενών με ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1. Η ταυτόχρονη χορήγηση λευκωματίνης ενδέχεται να προσφέρει πρόσθετα οφέλη. Νέα αύξηση της τιμής της κρεατινίνης με τη διακοπή της θεραπείας παρατηρείται στο 17–20%. Όμως, συνήθως η επανέναρξη αγωγής ακολουθείται από νέα ανταπόκριση.<sup>107</sup> Ωστόσο, παρά τις ανωτέρω παρατηρήσεις, η επίδραση της τερλιπρεσίνης στη βελτίωση της τελικής επιβίωσης παραμένει ασαφής.<sup>106</sup>

Για τη χρήση της μιντοδρίνης τα δεδομένα είναι ακόμη λιγότερα. Στις έως τώρα μελέτες, χρησιμοποιήθηκε πάντα σε συνδυασμό με οκτρεοτίδη και λευκωματίνη, σε άλλοτε άλλες δόσεις. Τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με αυτά της τερλιπρεσίνης, αν και ο χρόνος ανταπόκρισης είναι μεγαλύτερος.<sup>106,108</sup>

Τέλος, καθώς η τερλιπρεσίνη δεν είναι διαθέσιμη ευρέως, υπάρχουν μελέτες με τη χρήση της νορεπινεφρίνης. Τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα προέκυψαν από μελέτη<sup>109</sup> σε μικρό αριθμό ασθενών με τύπου 1 (οξύ) ηπατονεφρικό σύνδρομο (12). Σε αυτή, η νορεπινεφρίνη, συγχρηγούμενη με λευκωματίνη και φουροσεμίδη, οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της τιμής της κρεατινίνης, της κάθαρσης κρεατινίνης, της νεφρικής απέκκρισης νατρίου, ενώ δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές επιπλοκές. Μεταγενέστερα,<sup>110</sup> μελέτη συνέκρινε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της νορεπινεφρίνης σε σύγκριση με την τερλιπρεσίνη στην αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου. Η αποτελεσματικότητα της αγωγής ήταν παρόμοια για τις δύο ομάδες ασθενών, όπως και η ασφάλειά της. Επί του παρόντος, η νορεπινεφρίνη θεωρείται εναλλακτική αγωγή της τερλιπρεσίνης.

## 10. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

### 10.1. Ασθενείς με ιστορικό αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας

Η μέση επιβίωση των ασθενών μετά από επεισόδιο ΑΒΠ εκτιμάται στους 9 μήνες.<sup>111</sup> Επί πλέον, οι ασθενείς που επέζησαν από το πρώτο επεισόδιο ΑΒΠ, σε ποσοστό 70% θα εμφανίσουν νέο επεισόδιο εντός του πρώτου έτους.<sup>111</sup> Βάσει αυτού, η έναρξη προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής ενδείκνυται πριν από το εξιτήριό τους.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα διπλής-τυφλής μελέτης,<sup>112</sup> η συνεχής αγωγή με από του στόματος χορήγηση νορφλοξασίνης μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης νέου επεισοδίου ΑΒΠ από 68% στην ομάδα placebo σε 20% στην ομάδα της νορφλοξασίνης. Τα αποτελέσματα είναι πιο εντυπωσιακά για την ΑΒΠ από gram αρνητικά βακτήρια, όπου παρατηρήθηκε μείωση από το 60% της ομάδας placebo στο 3%.

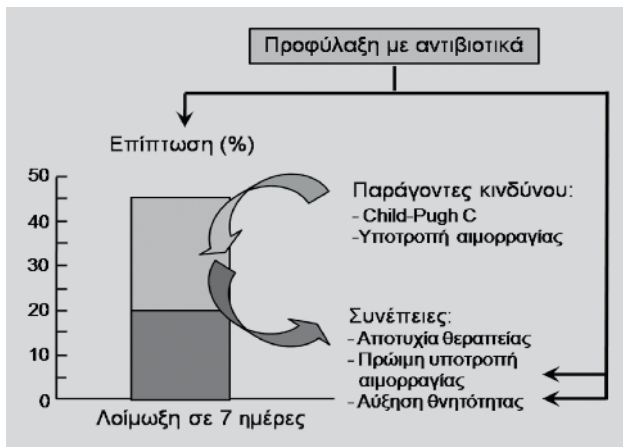
Η μακροχρόνια αγωγή με από του στόματος χορήγηση νορφλοξασίνης, 400 mg ημερησίως, συστήνεται να αρχίζει άμεσα μετά την ολοκλήρωση της αγωγής για το οξύ σύμβαμα και να διαρκεί μέχρι την εξάλειψη της ασκικτικής συλλογής, τη διενέργεια μεταμόσχευσης ή τον θάνατο.<sup>111</sup> Η χρήση άλλων κινολονών, όπως σιπροφλοξασίνης και λεβοφλοξασίνης, αν και έχει το πρόσθετο όφελος της κάλυψης του φάσματος και των gram θετικών βακτηρίων, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.<sup>111</sup> Επίσης, η εβδομαδιαία, διακοπτόμενη χρήση είναι λιγότερο αποτελεσματική και πιθανόν σχετίζεται με ταχύτερη ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.<sup>113</sup>

Δεδομένα υπάρχουν και για τη χρήση τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα, οι δύο κατηγορίες φαρμάκων εμφανίζουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και προφίλ ασφάλειας στην εν λόγω κατηγορία ασθενών.<sup>114,115</sup> Οι συνέπειες αυτής της παρατήρησης είναι σημαντικές για τη μείωση του κόστους της αγωγής προφύλαξης και για την αποφυγή περαιτέρω εξάπλωσης ανθεκτικών στις κινολόνες στελεχών.

### 10.2. Ασθενείς με αιμορραγία ανώτερου πεπτικού

Η επίπτωση των λοιμώξεων σε αυτή την κατηγορία ασθενών υπολογίζεται στο 44% έως και 70% για τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιβιοτική προφύλαξη, ποσοστό μεγαλύτερο από το γενικό σύνολο των νοσηλεύομενων κίρρωτικών.<sup>113</sup> Επί πλέον, οι λοιμώξεις ενοχοποιούνται για αύξηση του ποσοστού επανααιμορραγίας και της συνολικής θνητότητας (εικ. 5).<sup>65</sup>

Μετα-ανάλυση 534 ασθενών με κίρρωση και αιμορραγία,<sup>116</sup> από τους οποίους 264 έλαβαν προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή, καταδεικνύει ότι η αντιβιοτική αγωγή μείωσε στατιστικώς σημαντικά την επίπτωση λοίμωξης ( $p < 0,001$ ), την επίπτωση βακτηριαμίας και/ή ΑΒΠ ( $p < 0,001$ ), της ΑΒΠ ( $p = 0,006$ ), ενώ βελτίωσε τη μέση επιβίωση ( $p = 0,004$ ). Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν είτε από του στόματος παράγοντες με μηδαμινή ή χαμηλή απορρόφηση είτε ενδοφλεβίως χορηγούμενα. Η βέλτιστη αγωγή προφύλαξης δεν έχει αποσαφηνιστεί. Πρόσφατη μελέτη<sup>117</sup> καταδεικνύει την υπεροχή της συστηματικά χορηγούμενης κεφτριαξό-



**Εικόνα 5.** Επίπτωση, παράγοντες κινδύνου και επιπλοκές βακτηριακής λοίμωξης τις πρώτες 7 ημέρες από κίρρωση (ανοικτό γκρίζο) και η μείωση της επίπτωσης με την προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή (σκούρο γκρίζο) (από Wong et al, τροποποιημένο<sup>65</sup>).

νης σε σύγκριση με την από του στόματος χορηγούμενη νορφλοξασίνη στην επίπτωση λοιμώξεων. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης, σύμφωνα με την οποία η προφύλαξη επιφέρει σαφώς μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων και βελτίωση της επιβίωσης. Όμως, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το είδος του αντιβιοτικού δεν επηρεάζει τις ανωτέρω παραμέτρους.<sup>118</sup> Έτσι, η επιλογή βασίζεται πρωτίστως στα κατά τόπους επιδημιολογικά δεδομένα.

### 10.3. Ασθενείς χωρίς προηγηθείσα αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα ή αιμορραγία ανώτερου πεπτικού

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΑΒΠ αυξάνεται όταν η ολική πρωτεΐνη του ασκίτικού υγρού είναι  $<1-1,5$  g/dL. Αυτή η κατηγορία ασθενών παρουσιάζει ετήσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΒΠ της τάξης του 20%.<sup>119</sup> Παρ' όλα αυτά, η προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενη για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Κατά τους Terg et al,<sup>120</sup> η προφυλακτική αγωγή με σπιροφλοξασίνη σε ασθενείς με επίπεδα πρωτεΐνης ασκίτικού υγρού  $<1,5$  g/dL μειώνει κατά 4 φορές την πιθανότητα ΑΒΠ, αν και η διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου δεν είναι στατιστικά σημαντική. Όμως, στατιστικά σημαντική είναι η παρατηρούμενη αύξηση στην επιβίωση έτους ( $p < 0,04$ ). Αντίθετα, μετα-ανάλυση καταδεικνύει την έλλειψη μεγάλων μελετών προς ισχυροποίηση και ένταξη στην καθ' ημέρα κλινική πράξη της εν λόγω πρακτικής.<sup>121</sup> Ενδεχομένως, η πλέον κατάλληλη προσέγγιση είναι η έναρξη αγωγής βάσει εξατομικευμένης διαστρωμάτωσης του κινδύνου λοίμωξης.

Εκτός της χαμηλής πρωτεΐνης του ασκίτικού υγρού, το score Child-Pugh C, ο αριθμός πολυμορφοκυρήνων ασκίτικού  $>100$  κύτταρα/ $\mu$ L και η υπονατρίαμία με Na ορού  $<125$  mmol/L αποτελούν προγνωστικούς δείκτες ανάπτυξης ΑΒΠ.<sup>122</sup> Ως επί πλέον παράγοντες κινδύνου λοίμωξης έχουν αναγνωρισθεί τα επίπεδα χολερυθρίνης  $>3,2$  mg/dL και ο αριθμός αιμοπεταλίων  $<98.000$ .<sup>123</sup>

Η χορήγηση αγωγής προφύλαξης στις συγκεκριμένες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου διαφαίνεται ότι αποφέρει οφέλη. Σε μελέτη,<sup>113</sup> η πρωτογενής προφύλαξη με νορφλοξασίνη σε υποομάδα ασθενών με χαμηλή ολική πρωτεΐνη ασκίτικού υγρού και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη  $\geq 1,2$  mg/dL ή νάτριο  $\leq 130$  mEq/L) ή προχωρημένο στάδιο ηπατικής νόσου (Child-Pugh  $\geq 9$  ή χολερυθρίνη  $\geq 3$  mg/dL) συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου ΑΒΠ στο ένα έτος (7% έναντι 61% στην ομάδα ελέγχου), ελάττωση της επίπτωσης του ηπατονεφρικού συνδρόμου (28% έναντι 41% στην ομάδα ελέγχου) και βελτίωση της επιβίωσης στους 3 μήνες (94% έναντι 62%).

Εκτός από τη νορφλοξασίνη, δεδομένα υπάρχουν και για τη χρήση ριφαξιμίνης στην πρωτογενή πρόληψη της ΑΒΠ. Σε μελέτη σε μικρό αριθμό ασθενών, η ριφαξιμίνη φαίνεται να μειώνει στατιστικώς σημαντικά την εμφάνιση ΑΒΠ σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή σε περίοδο παρακολούθησης 4 μηνών.<sup>124</sup> Σε μεταγενέστερη ανάλυση σε 334 ασθενείς,<sup>125</sup> συγκρίθηκε η προφυλακτική αγωγή νορφλοξασίνης με αυτή της ριφαξιμίνης και με την εναλλαγή χορήγησης των δύο, ανά μηνιαία διαστήματα, για διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών. Ως συμπέρασμα, η συνδυαστική θεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία με νορφλοξασίνη στην πρόληψη ΑΒΠ ( $p < 0,05$ ), ενώ δεν υπάρχει διαφορά στη σύγκρισή της με τη μονοθεραπεία με ριφαξιμίνη. Η ριφαξιμίνη και η νορφλοξασίνη ως μονοθεραπείες δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι τρεις ομάδες δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή τις αιτίες θανάτου.

Περισσότερες μελέτες για την ανίχνευση των παραγόντων κινδύνου θα επιτρέψουν την αναγνώριση των ασθενών με το μεγαλύτερο όφελος από την προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή και τον καθορισμό του βέλτιστου σχήματος.

### 10.4. Εναλλακτικά μέτρα πρόληψης

**10.4.1. Ευκινητικοί παράγοντες.** Η βακτηριακή υπερανάπτυξη, που σχετίζεται με τη βακτηριακή μετατόπιση, ενέχει στην παθοφυσιολογία της τον αυξημένο χρόνο διάβασης του εντερικού περιεχομένου από τον εντερικό αυλό. Η



χρήση του μη εκλεκτικού β-αδρενεργικού αποκλειστή προπρανολόλη σχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση του χρόνου εντερικής διάβασης και στατιστικά σημαντική ελάττωση της βακτηριακής μετατόπισης, καθώς και με χαμηλότερα ποσοστά ανάπτυξης ΑΒΠ σε ζωικά μοντέλα με κίρρωση, αν και για τη συγκεκριμένη παράμετρο τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά.<sup>126</sup> Μεταγενέστερα, μετα-ανάλυση σε κίρρωτικούς ασθενείς ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της ΑΒΠ σε ασθενείς υπό αγωγή με β-αποκλειστές ( $p < 0,001$ ), η οποία μάλιστα ήταν ανεξάρτητη των μεταβολών στις αιμοδυναμικές παραμέτρους.<sup>127</sup> Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και για τη δράση της λακτουλόζης, η οποία μείωσε τη βακτηριακή μετατόπιση και την ενδοτοξιναιμία σε ζωικά μοντέλα με κίρρωση. Τέλος, η σισαπρίδη σε κίρρωτικούς ασθενείς μείωσε τη βακτηριακή υπερανάπτυξη, βελτιώνοντας την κινητικότητα του λεπτού εντέρου.<sup>128</sup> Ωστόσο, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την τεκμηρίωση τυχόν οφέλους από τη βελτίωση της εντερικής κινητικότητας σε κίρρωτικούς ασθενείς.

**10.4.2. Προβιοτικά.** Η θεραπεία με *Lactobacillus* μείωσε τη βακτηριακή υπερανάπτυξη, σταθεροποίησε τον εντερικό φραγμό και μείωσε τη βακτηριακή μετατόπιση σε μελέτες σε αρουραίους με οξεία ηπατική βλάβη. Ωστόσο, απέτυχε να αναδείξει μείωση στην ανάπτυξη ΑΒΠ.<sup>111</sup> Ενδεχομένως, περισσότερα είναι τα οφέλη από την προσθήκη στην αγωγή με *Lactobacillus* δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, σύμφωνα με μελέτη σε ασθενείς κατά τη μεταεγχειρητική περίοδο μετά από μεταμόσχευση ήπατος.<sup>129</sup> Ο εν λόγω συνδυασμός συσχετίστηκε με μείωση της επίπτωσης βακτηριακών λοιμώξεων, εύρημα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για τις πιθανές κλινικές εφαρμογές του στην κίρρωση.<sup>129</sup>

**10.4.3. Χολικά οξέα.** Τα χολικά οξέα έχουν βακτηριοστατική δράση και συμβάλλουν στη ρύθμιση της εντερικής χλωρίδας, δρώντας κατά βάση έναντι των αναερόβιων βακτηριδίων.<sup>111</sup> Η έλλειψή τους σχετίζεται με βακτηριακή υπερανάπτυξη. Σε ζωικά μοντέλα με κίρρωση, η χορήγηση χολικών οξέων σχετίστηκε με μείωση της βακτηριακής μετατόπισης και της ενδοτοξιναιμίας και βελτίωση της επιβίωσης. Όμως, η χρήση τους δεν έχει μελετηθεί σε ανθρώπους.<sup>130</sup>

**10.4.4. Λοιπά μέτρα.** Τα επεμβατικά μέτρα, όπως η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, ουροκαθετήρων και η υποστήριξη με συνεδρίες τεχνητού νεφρού, συσχετίζονται με αύξηση της επίπτωσης επιλοίμωξεων κατά την αρχική νοσηλεία, συχνά από πολυανθεκτικά μικρόβια της

νοσοκομειακής χλωρίδας.<sup>113</sup> Το γεγονός αυτό συνδέεται με δυσμενέστερη έκβαση.<sup>113</sup> Επομένως, η σωστή στάθμιση κόστους-οφέλους για τη χρήση επεμβατικών μέτρων αποτελεί ουσιώδες μέτρο πρόληψης.

Επί πλέον, η λοίμωξη από *Clostridium difficile* αποτελεί συχνό πρόβλημα σε κίρρωτικούς ασθενείς (5% των αρχικών λοιμώξεων και 12% των επιλοίμωξεων σε σειρά ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής), οδηγώντας σε παράταση του χρόνου νοσηλείας και αύξηση της θνητότητας.<sup>33</sup> Μέτρα πρόληψης αποτελούν η περιορισμένη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων αυστηρά επί των ενδείξεών τους.<sup>33</sup>

## 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στους κίρρωτικούς ασθενείς παρατηρούνται συχνά λοιμώξεις εξωγενούς (περιβάλλον) ή ενδογενούς (βακτηριακή μετατόπιση) προέλευσης που αλλάζουν τη φυσική πορεία της ηπατικής νόσου, επάγοντας την εμφάνιση επιπλοκών της και αυξάνοντας τη θνητότητα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι παρά την πληθώρα των θεραπευτικών επιλογών, όπως τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, η δυνατότητα υποστήριξης των ασθενών σε ΜΕΘ και η ευρύτερη εφαρμογή της μεταμόσχευσης ήπατος, η μακροπρόθεσμη θνητότητα μετά από λοίμωξη παραμένει ουσιαστικά αμετάβλητη τις τελευταίες δεκαετίες. Σε αυτό συμβάλλει και το γεγονός ότι δεν έχει βρεθεί ακόμη δείκτης, κλινικός ή εργαστηριακός, με ευαισθησία και ειδικότητα που να επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση λοίμωξης στους κίρρωτικούς ασθενείς ή να προβλέπει με αξιοπιστία την έκβασή τους. Μείζον πρόβλημα αποτελεί και η αύξηση της επίπτωσης λοιμώξεων από πολυανθεκτικά βακτήρια, ειδικά στην υποκατηγορία των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Η ευρύτερη χρήση της real time PCR ενδέχεται να βοηθήσει προς αυτές τις κατευθύνσεις, συμβάλλοντας στην ταχύτερη αναγνώριση των λοιμώξεων, αλλά και στην έγκαιρη ταυτοποίηση των ανθεκτικών στελεχών.

Όσον αφορά στη βελτίωση της πρόγνωσης, είναι εμφανές ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την τεκμηρίωση των βέλτιστων μέτρων πρωτογενούς αλλά και δευτερογενούς πρόληψης των λοιμώξεων. Ζωτικής σημασίας είναι και η λήψη μέτρων για τον περιορισμό της εξάπλωσης των πολυανθεκτικών βακτηρίων. Τέλος, είναι αναγκαία η αυξημένη επαγρύπνηση για την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου λοίμωξης από τα εν λόγω στελέχη και την, κατά περίπτωση, τροποποίηση της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής.

## ABSTRACT

### Bacterial infection in cirrhosis of the liver: New aspects

I. MANI, L. VASILIEVA, S.P. DOURAKIS

Second Department of Internal Medicine, "Hippokraton" General Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2018, 35(1):7–28

Infections, which are a common complication of cirrhosis of the liver, result from an insufficient systemic immune response, which becomes more prominent as the liver disease progresses. The risk of infection is further increased by the phenomenon of bacterial translocation, a unique characteristic of cirrhosis that occurs as a consequence of inefficient local intestinal mucosal defense and subsequent bacterial overgrowth. Infection leads to an exaggerated inflammatory response via induction of excessive secretion of proinflammatory cytokines. Cytokines trigger a wide variety of receptor and signaling molecules, leading to aggravation of the hyperdynamic circulation and deterioration of the hemodynamic balance, organ failure and coagulation abnormalities. Clinical manifestations of this process include deterioration of liver function, which may meet the criteria for acute on chronic liver failure, complications of cirrhosis, such as variceal bleeding, encephalopathy and hepatorenal syndrome, and systemic inflammatory response syndrome, sepsis and septic shock. Despite the variety of treatment options, the incidence of unfavorable outcomes is high, as infection is associated with a fourfold increase in mortality in these patients. This is partially explained by the fact that diagnosis of infection is particularly challenging, as most of the conventional clinical and laboratory markers are not accurate in patients with cirrhosis. Hypersplenism leads to leukopenia and portal hypertension, and hyperdynamic circulation causes low blood pressure and increased heart rate. Hepatic encephalopathy is often accompanied by hyperventilation, and fever may be absent. Blood culture may be positive in only 40% of cases. Prophylactic antibiotic therapy is recommended for patients with a history of spontaneous bacterial peritonitis, those with ascites or specific risk factors, and those with variceal bleeding. Studies in large series of patients are needed to determine the best preventive measures and treatment options for infection in patients with cirrhosis.

**Key words:** Bacterial infections, Bacterial translocation, Cirrhosis, Sepsis

## Βιβλιογραφία

- MERLI M, LUCIDI C, GIANNELLI V, GIUSTO M, RIGGIO O, FALCONE M ET AL. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010, 8:979–985
- ARVANITIV, D'AMICO G, FEDE G, MANOUSOU P, TSOCHATZIS E, PLEGUEZUELO M ET AL. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010, 139:1246–1256.e1–5
- BUNCHORNTAVAKUL C, CHAMROONKUL N, CHAVALITDHAMRONG D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol* 2016, 8:307–321
- ALEXOPOULOU A, VASILIEVA L, AGIASOTELLI D, SIRANIDI K, POURIKI S, TSIRIGA A ET AL. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. *World J Gastroenterol* 2016, 22:4049–4056
- JALAN R, FERNANDEZ J, WIEST R, SCHNABL B, MOREAU R, ANGELI P ET AL. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014, 60:1310–1324
- BAJAJ JS, O'LEARY JG, WONG F, REDDY KR, KAMATH PS. Bacterial infections in end-stage liver disease: Current challenges and future directions. *Gut* 2012, 61:1219–1225
- BRUNS T, ZIMMERMANN HW, STALLMACH A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014, 20:2542–2554
- TANDON P, GARCIA-TSAO G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008, 28:26–42
- FERNÁNDEZ J, ACEVEDO J, CASTRO M, GARCIA O, DE LOPE CR, ROCA D ET AL. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology* 2012, 55:1551–1561
- BOTWIN GJ, MORGAN TR. Bacterial infections in cirrhosis. *Hepatology Int* 2014, 8(Suppl 2):467–474
- ROSA H, SILVÉRIO AO, PERINI RF, ARRUDA CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:1290–1293
- SARGENTI K, PRYTZ H, NILSSON E, BERTILSSON S, KALAITZAKIS E. Bacterial infections in alcoholic and nonalcoholic liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015, 27:1080–1086
- LOUVET A, WARTEL F, CASTEL H, DHARANCY S, HOLLEBECQUE A, CANVA-DEL-CAMBRE V ET AL. Infection in patients with severe alco-

- holic hepatitis treated with steroids: Early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009, 137:541–548
14. DESCHÊNES M, VILLENEUVE JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2193–2197
  15. BORZIO M, SALERNO F, PIANTONI L, CAZZANIGA M, ANGELI P, BISSOLI F ET AL. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: A multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001, 33:41–48
  16. YONEYAMA K, MIYAGISHI K, KIUCHI Y, SHIBATA M, MITAMURA K. Risk factors for infections in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2002, 37:1028–1034
  17. CADRANEL JF, DENIS J, PAUWELS A, BARBARE JC, EUGÈNE C, DI MARTINO V ET AL. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: A prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J Hepatol* 1999, 31:464–468
  18. VIASUS D, GARCIA-VIDAL C, CASTELLOTE J, ADAMUZ J, VERDAGUER R, DORCA J ET AL. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: Clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)* 2011, 90:110–118
  19. LIU BM, CHUNG KJ, CHEN CH, KUNG CT, KO SF, LIU PP ET AL. Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections. *J Clin Gastroenterol* 2008, 42:312–316
  20. ACEVEDO J. Multiresistant bacterial infections in liver cirrhosis: Clinical impact and new empirical antibiotic treatment policies. *World J Hepatol* 2015, 7:916–921
  21. BUNCHORNTAVAKUL C, CHAVALITDHAMRONG D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol* 2012, 4:158–168
  22. BARTOLETTI M, GIANNELLA M, LEWIS RE, VIALE P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence* 2016, 7:309–319
  23. ALEXOPOULOU A, VASILIEVA L, AGIASOTELLI D, DOURAKIS SP. Fungal infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015, 63:1043–1045
  24. HASSAN EA, ABD EL-REHIM AS, HASSANY SM, AHMED AO, ELSHERBINY NM, MOHAMMED MH. Fungal infection in patients with end-stage liver disease: Low frequency or low index of suspicion. *Int J Infect Dis* 2014, 23:69–74
  25. DUPEYRON C, MANGENEY N, SEDRATI L, CAMPILLO B, FOUET P, LELUAN G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38:340–344
  26. ORTIZ J, VILA MC, SORIANO G, MIÑANA J, GANA J, MIRELIS B ET AL. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999, 29:1064–1069
  27. THULSTRUP AM, SØRENSEN HT, SCHØNHEYDER HC, MØLLER JK, TAGEJENSEN U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1357–1361
  28. FERNÁNDEZ J, NAVASA M, GÓMEZ J, COLMENERO J, VILA J, ARROYO V ET AL. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002, 35:140–148
  29. ALEXOPOULOU A, PAPAPOPOULOS N, ELIOPOULOS DG, ALEXAKI A, TSIRIGA A, TOUTOUZA M ET AL. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2013, 33:975–981
  30. PIROTH L, PECHINOT A, MINELLO A, JAULHAC B, PATRY I, HADOUT ET AL. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: A 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis* 2009, 41:847–851
  31. TANDON P, DELISLE A, TOPAL JE, GARCIA-TSAO G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012, 10:1291–1298
  32. ARIZA X, CASTELLOTE J, LORA-TAMAYO J, GIRBAU A, SALORD S, ROTA R ET AL. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012, 56:825–832
  33. ACEVEDO J, PRADO V, FERNÁNDEZ J. Changing options for prevention and treatment of infections in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014, 12:256–267
  34. BONNEL AR, BUNCHORNTAVAKUL C, REDDY KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9:727–738
  35. SAJJAD M, KHAN ZA, KHAN MS. Ascitic fluid culture in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016, 26:658–661
  36. CASTELLOTE J, XIOL X, VERDAGUER R, RIBES J, GUARDIOLA J, GIMENEZ A ET AL. Comparison of two ascitic fluid culture methods in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 1990, 85:1605–1608
  37. CHRISTOU L, PAPPAS G, FALAGAS ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:1510–1517
  38. BEHROOZIAN R, BAYAZIDCHI M, RASOOLI J. Systemic inflammatory response syndrome and MELD score in hospital outcome of patients with liver cirrhosis. *Middle East J Dig Dis* 2012, 4:168–172
  39. CAZZANIGA M, DIONIGI E, GOBBO G, FIORETTI A, MONTI V, SALERNO F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: Relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009, 51:475–482
  40. ABDEL-KHALEK EE, EL-FAKHRY A, HELALY M, HAMED M, ELBAZ O. Systemic inflammatory response syndrome in patients with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol* 2011, 12:173–177
  41. MICHELENA J, ALTAMIRANO J, ABRALDES JG, AFFÒ S, MORALES-IBANEZ O, SANCHO-BRU P ET AL. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2015, 62:762–772
  42. GÓMEZ-HURTADO I, SUCH J, SANZ Y, FRANCÉS R. Gut microbiota-related complications in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014, 20:15624–15631
  43. BELLOT P, FRANCÉS R, SUCH J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: Pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 2013, 33:31–39
  44. CASAFONT MORENCOS F, DE LAS HERAS CASTAÑO G, MARTÍN RAMOS L, LÓPEZ ARIAS MJ, LEDESMA F, PONS ROMERO F. Small bow-

- el bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996, 41:552–556
45. SÁNCHEZ E, CASAFONT F, GUERRA A, DE BENITO I, PONS-ROMERO F. Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005, 97:805–814
  46. HORVATITS T, DROLZ A, ROEDL K, RUTTER K, FERLITSCH A, FAULER G ET AL. Serum bile acids as marker for acute decompensation and acute-on-chronic liver failure in patients with non-cholestatic cirrhosis. *Liver Int* 2017, 37:224–231
  47. LO WK, CHAN WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013, 11:483–490
  48. DIRCHWOLF M, PODHORZER A, MARINO M, SHULMAN C, CARTIER M, ZUNINO M ET AL. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. *Cytokine* 2016, 77:14–25
  49. FIUZA C, SALCEDO M, CLEMENTE G, TELLADO JM. *In vivo* neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis* 2000, 182:526–533
  50. TREVISANI F, CASTELLI E, FOSCHI FG, PARAZZA M, LOGGI E, BERTELLI M ET AL. Impaired tuftsin activity in cirrhosis: Relationship with splenic function and clinical outcome. *Gut* 2002, 50:707–712
  51. GARFIA C, GARCÍA-RUIZ I, SOLÍS-HERRUZO JA. Deficient phospholipase C activity in blood polymorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004, 40:749–756
  52. RAJKOVIC IA, WILLIAMS R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986, 6:252–262
  53. SHAWCROSS DL, WRIGHT GA, STADLBAUER V, HODGES SJ, DAVIES NA, WHEELER-JONES C ET AL. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology* 2008, 48:1202–1212
  54. KUSABA N, KUMASHIRO R, OGATA H, SATA M, TANIKAWA K. *In vitro* study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Intern Med* 1998, 37:11–17
  55. ONO Y, WATANABE T, MATSUMOTO K, ITO T, KUNII O, GOLDSTEIN E. Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor- $\alpha$  and lipopolysaccharide in patients' blood. *J Infect Chemother* 2004, 10:200–207
  56. RUNYON BA, MORRISSEY RL, HOEFS JC, WYLE FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: A potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985, 5:634–637
  57. LEDESMA CASTAÑO F, ECHEVARRIA VIERNA S, LOZANO POLO JL, OLORIZ RIVAS R, ALVAREZ MORENO C, PONS ROMERO F. Interleukin-1 in alcoholic cirrhosis of the liver: The influence of nutrition. *Eur J Clin Nutr* 1992, 46:527–533
  58. SZABO G. Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol* 1999, 34:830–841
  59. GOMEZ F, RUIZ P, SCHREIBER AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994, 331:1122–1128
  60. NISCHALKE HD, BERGER C, ALDENHOFF K, THYSSEN L, GENTEMANN M, GRÜNHAGE F ET AL. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011, 55:1010–1016
  61. KIM TY, KIM DJ. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Mol Hepatol* 2013, 19:349–359
  62. MOREAU R, JALAN R, GINES P, PAVESI M, ANGELI P, CORDOBA J ET AL. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013, 144:1426–1437.e1–9
  63. BAJAJ JS, O'LEARY JG, REDDY KR, WONG F, BIGGINS SW, PATTON H ET AL. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014, 60:250–256
  64. ANONYMOUS. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, 20:864–874
  65. WONG F, BERNARDI M, BALK R, CHRISTMAN B, MOREAU R, GARCIA-TSAO G ET AL. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005, 54:718–725
  66. VIEILLARD-BARON A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011, 1:6
  67. FASOLATO S, ANGELI P, DALLAGNESE L, MARESI G, ZOLA E, MAZZA E ET AL. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007, 45:223–229
  68. FOLLO A, LLOVET JM, NAVASA M, PLANAS R, FORNS X, FRANCITORRA A ET AL. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994, 20:1495–1501
  69. TERRA C, GUEVARA M, TORRE A, GILBERT R, FERNÁNDEZ J, MARTÍN-LLAHÍ M ET AL. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: Value of MELD score. *Gastroenterology* 2005, 129:1944–1953
  70. RUIZ-DEL-ARBOL L, URMAN J, FERNÁNDEZ J, GONZÁLEZ M, NAVASA M, MONESCILLO A ET AL. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003, 38:1210–1218
  71. NAVASA M, FOLLO A, FILELLA X, JIMÉNEZ W, FRANCITORRA A, PLANAS R ET AL. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Relationship with the development of renal failure and mortality. *Hepatology* 1998, 27:1227–1232
  72. PLESSIER A, DENNINGER MH, CONSIGNY Y, PESSIONE F, FRANCOZ C, DURAND F ET AL. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003, 23:440–448
  73. OFOSU FA, MODI GJ, SMITH LM, CERSKUS AL, HIRSH J, BLAJCHMAN MA. Heparan sulfate and dermatan sulfate inhibit the generation of thrombin activity in plasma by complementary pathways. *Blood* 1984, 64:742–747
  74. ZAMBRUNI A, THALHEIMER U, COPPELL J, RIDDELL A, MANCUSO A, LEANDRO G ET AL. Endogenous heparin-like activity detected by anti-Xa assay in infected cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Scand J Gastroenterol* 2004, 39:830–836
  75. PATIDAR KR, BAJAJ JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015, 13:2048–2061

76. SHAWCROSS DL, DAVIES NA, WILLIAMS R, JALAN R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004, 40:247–254
77. BLEI AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol* 2004, 40:327–330
78. CICHOZ-LACH H, CELIŃSKI K, SŁOMKA M, KASZTELAN-SZCZERBIŃSKA B. Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2008, 59(Suppl 2):231–238
79. SPENGLER EK, DUNKELBERG J, SCHEY R. Alcoholic hepatitis: Current management. *Dig Dis Sci* 2014, 59:2357–2366
80. CARTWRIGHT M, ROTTMAN M, SHAPIRO NI, SEILER B, LOMBARDO P, GAMINI N ET AL. A broad-spectrum infection diagnostic that detects pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) in whole blood. *EBioMedicine* 2016, 9:217–227
81. SCHMITZ RP, KELLER PM, BAIER M, HAGEL S, PLETZ MW, BRUNKHORST FM. Quality of blood culture testing – a survey in intensive care units and microbiological laboratories across four European countries. *Crit Care* 2013, 17:R248
82. EGGIMANN P, BILLE J, MARCHETTI O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011, 1:37
83. SHIZUMA T, FUKUYAMA N. Investigation into bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis in Japan. *Turk J Gastroenterol* 2012, 23:122–126
84. LEE CC, LEE NY, CHUANG MC, CHEN PL, CHANG CM, KO WC. The impact of overcrowding on the bacterial contamination of blood cultures in the ED. *Am J Emerg Med* 2012, 30:839–845
85. ADAMS NG. Diagnostic use of C-reactive protein in bacteraemic emergency department patients. *Emerg Med Australas* 2005, 17:371–375
86. LEE CC, HONG MY, LEE NY, CHEN PL, CHANG CM, KO WC. Pitfalls in using serum C-reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED. *Am J Emerg Med* 2012, 30:562–569
87. RIEDEL S, MELENDEZ JH, AN AT, ROSENBAUM JE, ZENILMAN JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol* 2011, 135:182–189
88. SKVARC M, STUBLJAR D, ROGINA P, KAASCH AJ. Non-culture-based methods to diagnose bloodstream infection: Does it work? *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2013, 3:97–104
89. ROMUALDO LG, TORRELLA PE, GONZÁLEZ MV, SÁNCHEZ RJ, HOLGADO AH, FREIRE AO ET AL. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem* 2014, 47:505–508
90. CID J, AGUINACO R, SÁNCHEZ R, GARCÍA-PARDO G, LLORENTE A. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2010, 60:313–319
91. PAPP M, VITALIS Z, ALTORJAY I, TORNAI I, UDVARDY M, HARSFALVI J ET AL. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int* 2012, 32:603–611
92. PETERS RP, VAN AGTMAEL MA, DANNER SA, SVELKOUK PH, VANDENBROUCKE-GRAULS CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004, 4:751–760
93. DARK PM, DEAN P, WARHURST G. Bench-to-bedside review: The promise of rapid infection diagnosis during sepsis using polymerase chain reaction-based pathogen detection. *Crit Care* 2009, 13:217
94. LAFFLER TG, CUMMINS LL, McCLAIN CM, QUINN CD, TORO MA, CAROLAN HE ET AL. Enhanced diagnostic yields of bacteremia and candidemia in blood specimens by PCR-electrospray ionization mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2013, 51:3535–3541
95. AHMAD S, KHAN Z, MUSTAFA AS, KHAN ZU. Seminested PCR for diagnosis of candidemia: Comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. *J Clin Microbiol* 2002, 40:2483–2489
96. FELISART J, RIMOLA A, ARROYO V, PEREZ-AYUSO RM, QUINTERO E, GINES P ET AL. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985, 5:457–462
97. ANGELONI S, LEBOFFE C, PARENTE A, VENDITTI M, GIORDANO A, MERLI M ET AL. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008, 14:2757–2762
98. ACEVEDO J, SILVA A, PRADO V, FERNÁNDEZ J. The new epidemiology of nosocomial bacterial infections in cirrhosis: Therapeutic implications. *Hepatal Int* 2013, 7:72–79
99. PIANO S, FASOLATO S, SALINAS F, ROMANO A, TONON M, MORAN-DO F ET AL. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016, 63:1299–1309
100. PRADO V, ACEVEDO J, FERNÁNDEZ J. Bacterial infections in cirrhosis: Prevention and treatment. *Curr Hepatology Rep* 2014, 13:43–49
101. FERNÁNDEZ J, NAVASA M, GARCIA-PAGAN JC, G-ABRALDES J, JIMÉNEZ W, BOSCH J ET AL. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2004, 41:384–390
102. GINÈS P, TITÓ L, ARROYO V, PLANAS R, PANÉS J, VIVER J ET AL. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988, 94:1493–1502
103. SORT P, NAVASA M, ARROYO V, ALDEGUER X, PLANAS R, RUIZ-DELABOLLE ET AL. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999, 341:403–409
104. GUEVARA M, TERRA C, NAZAR A, SOLÀ E, FERNÁNDEZ J, PAVESI M ET AL. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012, 57:759–765
105. THÉVENOT T, BUREAU C, OBERTI F, ANTY R, LOUVET A, PLESSIER A ET AL. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015, 62:822–830
106. SALERNO F, GERBES A, GINÈS P, WONG F, ARROYO V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007, 56:1310–1318
107. ORTEGA R, GINÈS P, URIZ J, CÁRDENAS A, CALAHORRA B, DE LAS HERAS D ET AL. Terlipressin therapy with and without albumin

- for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002, 36:941–948
108. WONG F, PANTEA L, SNIDERMAN K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004, 40:55–64
  109. DUVOUX C, ZANDITENAS D, HÉZODE C, CHAUVAT A, MONIN JL, ROUDOT-THORAVAL F ET AL. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study. *Hepatology* 2002, 36:374–380
  110. SHARMA P, KUMAR A, SHRAMA BC, SARIN SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:1689–1697
  111. GARCIA-TSAO G. Bacterial infections in cirrhosis: Treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005, 42(Suppl 1):S85–S92
  112. GINÉS P, RIMOLA A, PLANAS R, VARGAS V, MARCO F, ALMELA M ET AL. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990, 12:716–724
  113. FERNÁNDEZ J, NAVASA M, PLANAS R, MONTOLIU S, MONFORT D, SORIANO G ET AL. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007, 133:818–824
  114. ALVAREZ RF, MATTOS AA, CORRÉA EB, COTRIM HP, NASCIMENTO TV. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2005, 42:256–262
  115. LONTOS S, GOW PJ, VAUGHAN RB, ANGUS PW. Norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole therapy have similar efficacy in prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008, 23:252–255
  116. BERNARD B, GRANGÉ 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
  117. FERNÁNDEZ J, RUIZ DEL ARBOL L, GÓMEZ C, DURANDEZ R, SERRADILLA R, GUARNER C ET AL. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006, 131:1049–1056
  118. CHAVEZ-TAPIA NC, BARRIENTOS-GUTIERREZ T, TELLEZ-AVILA FI, SOARES-WEISER K, URIBE M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 9:CD002907
  119. LLACH J, RIMOLA A, NAVASA M, GINÉS P, SALMERÓN JM, GINÉS A ET AL. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: Relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992, 16:724–727
  120. TERG R, FASSIO E, GUEVARA M, CARTIER M, LONGO C, LUCERO R ET AL. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008, 48:774–779
  121. COHEN MJ, SAHAR T, BENENSON S, ELINAV E, BREZIS M, SOARES-WEISER K. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastro-intestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2:CD004791
  122. SCHWABL P, BUCSICS T, SOUCEK K, MANDORFER M, BOTA S, BLACKY A ET AL. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2015, 35:2121–2128
  123. GUARNER C, SOLÀ R, SORIANO G, ANDREU M, NOVELLA MT, VILA MC ET AL. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999, 117:414–419
  124. HANOUNEH MA, HANOUNEH IA, HASHASH JG, LAW R, ESFEH JM, LOPEZ R ET AL. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2012, 46:709–715
  125. ASSEM M, ELSABAAY M, ABDELRAHMAN M, ELEMAM S, KHODEER S, HAMED W ET AL. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: A prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepatology Int* 2016, 10:377–385
  126. PÉREZ-PARAMO M, MUÑOZ J, ALBILLOS A, FREILE I, PORTERO F, SANTOS M ET AL. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000, 31:43–48
  127. SENZOLO M, CHOLONGITAS E, BURRA P, LEANDRO G, THALHEIMER U, PATCH D ET AL. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *Liver Int* 2009, 29:1189–1193
  128. MADRID AM, HURTADO C, VENEGAS M, CUMSILLE F, DEFILIPPI C. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: Effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:1251–1255
  129. RAYES N, SEEHOFER D, HANSEN S, BOUCSEIN K, MÜLLER AR, SERKE S ET AL. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: A controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002, 74:123–127
  130. LORENZO-ZÚÑIGA V, BARTOLÍ R, PLANAS R, HOFMANN AF, VIÑADO B, HAGEY LR ET AL. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003, 37:551–557

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaias street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr