

## Αλλαγές στην επιδημιολογία των βακτηριακών λοιμώξεων στην κίρρωση του ήπατος - Ο ρόλος των πολυανθεκτικών μικροβίων

Ηλιάνα Μάνη, Λαρίσα Βασιλιεβα, Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου  
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»



### Περίληψη

Οι λοιμώξεις αποτελούν συχνό και δυσεπίλυτο πρόβλημα στη διαχείριση των κίρρωτικών ασθενών οδηγώντας σε επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, επεισόδια ρήξης της αντιρρόπησης και αύξηση της θνητότητας. Η αυξημένη επίπτωση των λοιμώξεων στην ομάδα αυτή συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας τοπικών και συστηματικών αμυντικών μηχανισμών σε συνδυασμό με το φαινόμενο της βακτηριακής μετατόπισης. Τα υπεύθυνα παθογόνα προέρχονται συνήθως από την ενδογενή χλωρίδα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση λοιμώξεων όπως η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα και η αυτόματη μικροβιαμία. Αν και παραδοσιακά οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται σε Gram-αρνητικά παθογόνα, αλλαγές στην επιδημιολογία, όπως η αύξηση των λοιμώξεων από Gram-θετικούς κόκκους και η εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών στα αντιβιοτικά αποτελούν αναδυόμενα προβλήματα τα τελευταία έτη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η επιτυχής αντιμετώπιση εξαρτάται από την απομόνωση του υπεύθυνου παθογόνου και τον καθορισμό της αντοχής του στα αντιβιοτικά. Δεδομένου ότι οι μισές από τις

καλλιέργειες των κίρρωτικών ασθενών με λοίμωξη είναι αρνητικές, η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών δεν μπορεί να εγκαταλειφθεί. Η συχνότητα των πολυανθεκτικών μικροβίων και ο βαθμός της ανθεκτικότητάς τους ποικίλει αναλόγως την γεωγραφική περιοχή. Συνεπώς, η έως τώρα συνιστώμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή έχει καταστεί σε σημαντικό βαθμό αναποτελεσματική και οι στρατηγικές αντιμετώπισης των λοιμώξεων στην κίρρωση έχουν αναθεωρηθεί. Προτεινόμενα μέτρα για την αντιμετώπιση του προβλήματος αποτελούν η επιτήρηση των λοιμώξεων, η καταγραφή του αποικισμού σε κάθε κέντρο, η γνώση του πρότυπου της ανθεκτικότητας των μικροβίων και η λήψη μέτρων για τον περιορισμό της.



### Λέξεις κλειδιά

βακτηριακές λοιμώξεις, κίρρωση, πολυανθεκτικά μικρόβια

### Υπεύθυνη αλληλογραφίας

Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου,  
B' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,  
Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών,  
Βασιλίσσης Σοφίας 114, Αθήνα,  
Τηλέφωνο: 213 20 88 178,  
φαξ: 210 77 06 871  
Email: kourbis2000@yahoo.com

## Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις στους κίρρωτικούς ασθενείς οδηγούν σε αυξημένη θνητότητα (30% τον πρώτο μήνα, 60% στο έτος)<sup>1,2</sup> επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας έως και στο 62% των περιπτώσεων και κακή έκβαση στην μεταμόσχευση ήπατος.<sup>3</sup>

Στην κίρρωση, η ανεπάρκεια της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας σε συνδυασμό με το φαινόμενο της βακτηριακής μετατόπισης οδηγεί σε αυξημένη ευπάθεια στις λοιμώξεις. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, λόγω της αυξημένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών, οδηγεί σε διαταραχή της αιμοδυναμικής ισορροπίας, επεισόδια ρήξης της αντιρρόπησης και πολυοργανική ανεπάρκεια, που μπορεί να καταλήξει σε οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια.<sup>1</sup>

Καθοριστική για τη βελτίωση της πρόγνωσης είναι η ταχεία αναγνώριση της λοίμωξης και ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού, η έγκαιρη και στοχευμένη αντιμετώπισή της, καθώς και η αποτελεσματική πρωτογενής και δευτερογενής προφύλαξη.<sup>4,5</sup>

Στη σύγχρονη κλινική πράξη, παρά την πληθώρα των διαθέσιμων εργαστηριακών εξετάσεων, οι θετικές καλλιέργειες παραμένουν ο «χρυσός κανόνας» για την αδιαμφισβήτητη διάγνωση λοίμωξης. Βασικό περιορισμό αποτελεί η χαμηλή ευαισθησία τους, καθώς σύμφωνα με πολλαπλές μελέτες, ακόμα και στους ση-

πτικούς ασθενείς θετικοποιούνται μόλις στο 11-40%.<sup>4,5,6</sup> Επιπλέον, ο χρόνος απάντησης είναι 24-48 ώρες και τα αποτελέσματα της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά συχνά καθυστερούν ακόμη περισσότερο. Έτσι η ανάγκη για την χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής είναι σαφής. Παραδοσιακά, επι δεκαετίες, οι τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες αποτελούσαν την εμπειρική θεραπεία εκλογής για τις λοιμώξεις στην κίρρωση. Εναλλακτική θεραπεία αποτελούσε η αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ.<sup>7</sup>

Τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της κατάχρησης των αντιβιοτικών έχει προκύψει παγκοσμίως, το σοβαρό πρόβλημα των πολυανθεκτικών μικροβίων. Πιο αναλυτικά, η υπερβολική χρήση των αντιβιοτικών καταστέλλει τα ευαίσθητα σε αυτά παθογόνα, ενώ επιτρέπει την ανάδυση ανθεκτικών στελεχών, τα οποία διαφεύγουν από τη δράση των αντιβιοτικών.<sup>8</sup> Οι κίρρωτικοί ασθενείς αποτελούν ιδιαίτερη ομάδα ασθενών, οι οποίοι έχουν προδιάθεση για την ανάπτυξη λοιμώξεων, αφού 25-35% των νοσηλευόμενων έχουν λοίμωξη.<sup>9</sup> Οι κίρρωτικοί που θα αναπτύξουν λοίμωξη παρουσιάζουν τετραπλάσια θνητότητα από τους υπολοίπους.<sup>9</sup> Λαμβάνουν συχνά αντιβιοτικά για θεραπεία των λοιμώξεων, αλλά και προληπτικά λόγω κίρρωσης ή υποψίας λοίμωξης επί ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή επί οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας. Ο κλινικός γιατρός είναι πρόθυμος να χορηγήσει

αντιβιοτικά στους κίρρωτικούς ασθενείς και απρόθυμος να τα διακόψει. Ο λόγος είναι ότι, οι λοιμώξεις δεν αναγνωρίζονται εύκολα, μπορεί να μην συνοδεύονται με λευκοκυττάρωση λόγω του υπερσπληνισμού, ο πυρετός μπορεί να απουσιάζει και οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως (ενδεικτικές της λοίμωξης) να μην παράγονται επαρκώς από το ήπαρ λόγω της ηπατικής ανεπάρκειας. Ο κίρρωτικός ασθενής τελικού σταδίου έχει πολλαπλές και επανειλημμένες εισαγωγές στο νοσοκομείο, υποβάλλεται σε επεμβατικές τεχνικές, όπως παρακεντήσεις ασκίτικού υγρού, περιδέσεις κιστών οισοφάγου, τοποθέτηση κεντρικών καθετήρων, ενδοπροθέσεων κλπ. Όλα τα παραπάνω αποτελούν κατάλληλο έδαφος για τη εισαγωγή από το σημείο της παρακέντησης νοσοκομειακών στελεχών, που συνήθως είναι πολυανθεκτικά. Επίσης, λόγω της συχνής του επαφής με το νοσοκομειακό περιβάλλον, ο κίρρωτικός αποικίζεται από πολυανθεκτικά στελέχη (multi-drug resistant – MDR) που αποτελούν μέρος της ενδογενούς χλωρίδας του εντέρου. Λόγω του φαινομένου της βακτηριακής μετατόπισης, μικρόβια της ενδογενούς χλωρίδας αποτελούν πηγή για την ανάπτυξη λοιμώξεων, όπως η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ) και η αυτόματη βακτηριαιμία (ΑΒ).<sup>10</sup> Επειδή οι λοιμώξεις στον κίρρωτικό μπορεί να προέρχονται από MDR στελέχη και η καθυστέρηση στην αντιμετώπισή τους μπορεί να αποβεί μοιραία, ο κλινικός γιατρός συνήθως επιλέγει ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και ξενά να αποκλιμακώσει τη θεραπεία όταν η καλλιέργεια απομονώσει μικρόβιο ευαίσθητο στα αντιβιοτικά. Λόγω της σύστασης για εμπειρικές αντιβιοτικές θεραπείες στους κίρρωτικούς ασθενείς, αφού μόνο μέχρι το 50% των λοιμώξεων θα έχουν θετική καλλιέργεια,<sup>7</sup> μπορεί να γίνεται κατάχρηση στη χορήγηση των αντιβιοτικών οδηγώντας στην ανάδυση MDR στελεχών. Όταν θέτεται το δίλημμα στον κλινικό γιατρό να υπερθεραπεύσει ή να υποθεραπεύσει αυτή την ομάδα ασθενών, εκείνος προτιμά πάντα το πρώτο, αφού το δεύτερο μπορεί να έχει ολέθριες συνέπειες στη ζωή του ασθενούς του. Περίπου 14-26 άτομα ανά 100.000 πληθυσμό υπολογίζεται ότι έχουν κίρρωση και 170.000 καταλήγουν λόγω κίρρωσης στην Ευρώπη ανά έτος.<sup>11</sup> Επομένως, η κίρρωση λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της αποτελεί μεγάλο πρόβλημα Δημόσιας Υγείας και οι κίρρωτικοί ασθενείς αποτελούν ένα από τα ρεζερβουάρ συντήρησης των MDR στελεχών, αλλά και ανάδυσης νέων.

## Γενικά περί λοιμώξεων στην κίρρωση του ήπατος

Οι λοιμώξεις που οφείλονται στην μετατόπιση της ενδογενούς χλωρίδας αποτελούν την πλειονότητα και

παραδοσιακά οφείλονταν σε Gram-αρνητικά βακτήρια κατά 75-80%. Ακολουθούσαν τα Gram-θετικά στο 20%, τα αναερόβια στο 3%<sup>12</sup> και οι μύκητες, (ιδίως τα είδη του γένους *Candida*), στο 4-10% των περιπτώσεων.<sup>7,13,14</sup>

Οι συνηθέστερες εστίες λοίμωξης είναι η ΑΒΠ (25-31%),<sup>15</sup> οι λοιμώξεις ουροποιητικού (20-25%), η πνευμονία (15-21%),<sup>16</sup> η ΑΒΠ (12%) και οι λοιμώξεις μαλακών μορίων (11%).<sup>17</sup>

Η βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας, η παρουσία λοιμώξεων τους προηγούμενους 12 μήνες, η αιμορραγία πεπτικού και τα χαμηλά λευκώματα ορού αποτελούν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης, ενώ η αιτιολογία της κίρρωσης δεν είναι καθοριστικής σημασίας.<sup>18-22</sup> Επιπλέον, ο αυξημένος αριθμός παρεμβάσεων, η νοσηλεία σε θαλάμους με πολλαπλές κλίνες, αλλά και η αιμορραγία πεπτικού αποτελούν παράγοντες κινδύνου νοσοκομειακής λοίμωξης.<sup>23</sup>

Συχνότερες είναι οι νοσοκομειακές λοιμώξεις (hospital acquired, HA) σε ποσοστό 36% του συνόλου, που ορίζονται ως λοιμώξεις μετά τις πρώτες 48 ώρες από την εισαγωγή.<sup>12,24</sup> Ακολουθούν σε ποσοστό 32%, οι σχετιζόμενες με τις υπηρεσίες υγείας λοιμώξεις (healthcare-associated, HCA), οι οποίες εντοπίζονται σε ασθενείς που ήρθαν σε επαφή με το περιβάλλον του νοσοκομείου εντός των προηγούμενων 3 μηνών.<sup>12</sup> Οι λοιμώξεις της κοινότητας αποτελούν το έτερο 32% του συνόλου.

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση,<sup>9</sup> σε αριθμό 2643 θανάτων κίρρωτικών ασθενών με λοίμωξη, ως αιτίες θανάτου αναγνωρίζονται κατά σειρά συχνότητας 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 αίτια στο 4%.

Πέραν της θνητότητας, η λοίμωξη οδηγεί σε επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας στην πλειοψηφία των ασθενών που εκφράζεται ως αύξηση των scores εκτίμησης της βαρύτητας της ηπατικής νόσου, MELD και Child-Pugh. Παράλληλα, είναι σαφής η συσχέτιση της λοίμωξης με την εκδήλωση οξείας ρήξης της αντιρρόπησης με εμφάνιση επιπλοκών της βασικής νόσου, όπως ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια και το ηπατονεφρικό σύνδρομο,<sup>8</sup> ενώ αποτελεί και το 40% των εκλυτικών παραγόντων για την εκδήλωση του συνδρόμου της οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας.<sup>25</sup>

## Ορισμοί πολυανθεκτικών βακτηριδίων

Ως πολυανθεκτικά (multi drug-resistant - MDR), ορίζονται τα βακτήρια με αντοχή σε ένα τουλάχιστον αντιμικροβιακό παράγοντα σε 3 ή περισσότερες από τις βασικές οικογένειες αντιμικροβιακών, συμπεριλαμβανόμενων

νομένων των β – λακταμικών.<sup>26</sup> Εξαιρετικά ανθεκτικά στελέχη (extensively drug-resistant – XDR), αποτελούν αυτά με αντοχή σε  $\geq 1$  αντιμικροβιακό παράγοντα σε όλες εκτός από  $\leq 2$  κατηγορίες αντιβιοτικών.<sup>26-28</sup> Πανανθεκτικά (randrug-resistant) ορίζονται αυτά που έχουν αντοχή σε όλους τους διαθέσιμους αντιμικροβιακούς παράγοντες.<sup>26</sup> Αν και οι παραπάνω ορισμοί έχουν πρόσφατα εφαρμοστεί στους κίρρωτικούς ασθενείς για τον καθορισμό των πολυανθεκτικών λοιμώξεων, έχει μεγάλη σημασία στη σύγχρονη κλινική πράξη η αντοχή στις τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες, που απετέλεσαν επί δεκαετίες τον πυλώνα της θεραπείας.<sup>7</sup> Αν και οι θετικές αιμοκαλλιέργειες θεωρούνται απαραίτητες για την διάγνωση των περισσότερων λοιμώξεων, η ευαισθησία τους είναι χαμηλή.<sup>29,30</sup> Ακόμα μικρότερη είναι η ευαισθησία στην ανίχνευση μυκηταϊμίας.<sup>31</sup> Το ίδιο συμβαίνει και στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος.<sup>32</sup> Οι καλλιέργειες αίματος και ασκίτικού υγρού έχουν σχετικά χαμηλή ευαισθησία και ο χρόνος που χρειάζεται για να θετικοποιηθούν είναι 24-48 ώρες και τα αποτελέσματα της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά συχνά καθυστερούν περισσότερο.<sup>29</sup> Επιπλέον, μειονέκτημα αποτελεί η υψηλή συχνότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, δηλαδή επιμολύνσεων, με τη συχνότητά της να αυξάνεται κατά τη λήψη τους σε συνθήκες αυξημένου φόρτου εργασίας, όπως συμβαίνει στο τμήμα επειγόντων.<sup>33</sup>

## Αλλαγή στην επιδημιολογία των λοιμώξεων στους κίρρωτικούς ασθενείς

### α. Gram-θετικά παθογόνα

Από το 1990, η επιδημιολογία των λοιμώξεων αλλάζει σταδιακά. Καταρχήν, εμφανίσθηκαν ανθεκτικά στελέχη στις κινολόνες, γεγονός που συσχετίστηκε με τη χρόνια χορήγηση της εν λόγω κατηγορίας για την προληψη των λοιμώξεων.<sup>34,35</sup> Η δεύτερη σημαντική αλλαγή αφορά την αύξηση του ποσοστού των λοιμώξεων από Gram-θετικούς μικροοργανισμούς.<sup>36-38</sup> Από μελέτη 405 κίρρωτικών ασθενών,<sup>39</sup> Gram-θετικά βακτήρια απομονώθηκαν στο 53% του συνόλου και στο 59% των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Πλέον, υπολογίζεται ότι το 60% των νοσοκομειακών λοιμώξεων προέρχονται από Gram-θετικά βακτήρια.<sup>40</sup> Η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και οι επεμβατικές τεχνικές, όπως η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, η περίδεση κίρσων οισοφάγου, η τοποθέτηση διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης και ο χημειοεμβολισμός συσχετίστηκαν με αύξηση του κινδύνου λοίμωξης από Gram-θετικά βακτήρια.<sup>38</sup> Στις λοιμώξεις της κοινότητας βέβαια, τα Gram-αρνητικά κατέχουν ακόμα την πρώτη θέση, με ποσοστό που υπολογίζεται στο 60%.<sup>7</sup>

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι αυτόματες λοιμώξεις στην κίρρωση του ήπατος οφείλονται σε εντεροβακτηριακά και κυρίως *E. coli* λόγω της βακτηριακής μετατόπισης από το έντερο. Στη συνέχεια και με την εφαρμογή των προγραμμάτων μεταμόσχευσης ήπατος, εμφανίσθηκαν στις ΜΕΘ χρυσίζοντες σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη (MRSA), ιδίως σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε επεμβατικές τεχνικές. Έτσι η δεκαετία του 1990 σηματοδοτείται από την εμφάνιση επιδημιών MRSA στις αιματογενείς λοιμώξεις.<sup>41</sup> Λόγω της μεγάλης διαφοράς στη γεωγραφική κατανομή των λοιμώξεων αυτών, πολλοί συνιστούν την εμπειρική θεραπεία με γλυκοπεπτιδία αναλόγως του αναγνωρισμένου προτύπου MDR μικροβίων στην συγκεκριμένη περιοχή.

Η ανάδυση εντερόκοκκων ανθεκτικών στην βανκομυκίνη (vancomycin-resistant Enterococcus, VRE) εμφανίσθηκε καταρχήν λόγω της ευρύτερης εφαρμογής της αβοπαρίνης στις τροφές των ζώων, αν και το συγκεκριμένο αντιβιοτικό ανακλήθηκε στη συνέχεια.<sup>42</sup> Στελέχη VRE αυξήθηκαν δραματικά στα νοσοκομεία των Ηνωμένων Πολιτειών, εντός και εκτός των ΜΕΘ, κατά τη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας του 2000, και αφορούσαν κυρίως στελέχη *E. faecium* από 57% έως 81% από το 2000 έως το 2010, αντίστοιχα.<sup>43</sup> Αν και ο *E. faecium* απετέλεσε κύριο αιτιολογικό παράγοντα λοίμωξης στα ηπατολογικά κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών, παρόλα αυτά ο επιπολασμός του ποικίλει ανά την Υφήλιο αναλόγως της γεωγραφικής περιοχής (Πίνακας 1).<sup>10</sup>

### β. Gram-αρνητικά παθογόνα

Η πιο σημαντική διαφοροποίηση στον τομέα αυτό αφορά την εμφάνιση και τη διασπορά εντεροβακτηριακών μικροβίων που παράγουν β-λακταμάσες (extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae, ESBL-E). Αν και τα παραπάνω μικρόβια άρχισαν να εμφανίζονται στις ΜΕΘ από τη δεκαετία του 1980 και μετά, οι λοιμώξεις που προκαλούσαν δεν αφορούσαν τους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Έτσι, οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς αποτέλεσαν για δεκαετίες την εμπειρική θεραπεία εκλογής χωρίς διαφοροποίηση.<sup>7</sup> Η επιδημιολογική μεταβολή συνέβη στις αρχές του 2000 με αυξημένο επιπολασμό του *E. coli* που παρήγαγε μια διαφορετική παραλλαγή των ESBL, το CTX–Ms. Έτσι δημιουργήθηκε ο πανδημικός κλώνος *E. coli* ST131.<sup>44</sup> Η μεγάλη διασπορά που παρατηρήθηκε στις λοιμώξεις αυτές οδήγησε στην αναθεώρηση των συστάσεων του EASL για τις λοιμώξεις στους κίρρωτικούς ασθενείς.<sup>2</sup> Η συχνότητα των λοιμώξεων αυτών επίσης ποικίλει ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή και τα υψηλότερα ποσοστά του επιπολασμού παρατηρήθηκαν στην Ασία για *E. coli* και στη Λατινική Αμερική για *K. pneumoniae* (Πίνακας 2).<sup>10</sup>

Η εξάπλωση των στελεχών αυτών οφείλεται επίσης στον αποικισμό του εντέρου των κίρρωτικών ασθενών, οι οποίοι έχουν συχνές νοσηλείες και τα διασπείρουν εντός νοσοκομείου, αλλά και στην κοινότητα.

Ακολούθως, με την αναγνώριση της απειλής των ESBL-εντεροβακτηριακών, οι ηπατολόγοι κατέφυγαν στην χορήγηση καρβαπενεμών ιδιαίτερα σε λοιμώξεις που προέρχονταν από το νοσοκομειακό περιβάλλον.

**Πίνακας 1** Ποσοστό του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη *Enterococcus faecium* (Vancomycin - Resistant Enterococci, VRE) ανά γεωγραφική περιοχή (από Fernandez et al, τροποποιημένο)<sup>10</sup>

% VRE	Γεωγραφική περιοχή
< 1	Φινλανδία, Γαλλία, Ισλανδία, Σουηδία
1 - < 5	Αυστρία, Βέλγιο, Τσεχία, Ολλανδία, Νορβηγία, Ισπανία
5 - < 10	Γερμανία, Ιταλία, Ουγγαρία
10 - < 20	Ασία – Περιοχές του Ειρηνικού Ωκεανού, Βουλγαρία, Κροατία, Σλοβακία
20 - < 30	Καναδάς, Ελλάδα, Πορτογαλία, Ρουμανία, Ηνωμένο Βασίλειο
40 - < 50	Λατινική Αμερική, Ιρλανδία
> 70	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

**Πίνακας 2** Ποσοστά αντοχής στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς για *Escherichia coli* και *Klebsiella* spp. ανά γεωγραφική περιοχή (από Fernandez et al,<sup>10</sup> τροποποιημένο)

Γεωγραφική περιοχή	Ποσοστά ανθεκτικότητας (%)	
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.
Ευρώπη	12	28
Ολλανδία, Σκανδιναβία	5 – 7	2 - 8
Αυστρία, Γερμανία, Ιρλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο	8 – 10	8 - 13
Βέλγιο, Γαλλία, Ισπανία	10 – 12	16 - 30
Τσεχία, Ουγγαρία, Πορτογαλία	14 -16	35 - 53
Ελλάδα, Ιταλία	20 – 29	55 - 72
Βουλγαρία, Σλοβακία, Ρουμανία	29 – 40	69 - 75
Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	14	23
Λατινική Αμερική	25	53
Αργεντινή, Βραζιλία	13 – 18	50 - 60
Χιλή	24	60
Μεξικό	48	33
Ασία – περιοχές του Ειρηνικού Ωκεανού	37	26
Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία	2 – 3	8 - 15
Μαλαισία, Φιλιπίνες	18 – 20	35 - 40
Χονγκ – Κονγκ, Νότια Κορέα	25 – 30	8 -12
Ταϊλάνδη, Βιετνάμ	40 – 56	33 - 48
Κίνα, Ινδία	65 – 68	30 - 57





Όπως ήταν αναμενόμενο, η κατάχρηση των καρβαπενεμών οδήγησε στην ανάδυση στελεχών ανθεκτικών στις καρβαπενέμες. Τα στελέχη αυτά που παρήγαγαν καρβαπενεμάσες έγιναν ενδημικά, είτε σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, είτε σε κίρρωτικούς ασθενείς τελικού σταδίου. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για αυτά τα XDR στελέχη περιορίζονται στην κολιστίνη –η οποία δεν είναι τόσο κατάλληλη για την κίρρωση του ήπατος λόγω της νεφροτοξικότητάς της– και στην τιγκεκυκλίνη. Η μετάβαση από την εποχή των ευρέως φάσματος αντιβιοτικών στην εποχή των πολύ περιορισμένων επιλογών, οδηγεί αναπόφευκτα στην αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής όσον αφορά τις λοιμώξεις. Η υιοθέτηση πολιτικής ελέγχου των λοιμώξεων περιλαμβάνει την αξιολόγηση του αποικισμού, την αποκλιμάκωση της αντιβιοτικής θεραπείας όταν υπάρχει απλούστερη θεραπευτική επιλογή, καθώς και τις καθημερινές πρακτικές που θα μειώνουν την διασπορά των μικροοργανισμών. Άλλες πιο εξελιγμένες θεραπευτικές λύσεις με νεότερης γενιάς αλλά και με παλαιότερα «παρεξηγημένα» ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, όπως η χλωραμφενικόλη, πιθανόν να έχουν θέση σε επιλεγμένες περιπτώσεις, ιδίως όταν πρόκειται να εφαρμοσθεί ηπατική μεταμόσχευση.

### Επιδημιολογικά δεδομένα από τα πολυανθεκτικά βακτηρίδια

Πλέον, τα MDR μικρόβια ευθύνονται για το 35-39%

των νοσοκομειακών λοιμώξεων, το 14-20% των σχετιζόμενων με τις υπηρεσίες υγείας και 0-4% των λοιμώξεων κοινότητας.<sup>45</sup> Ως άμεση συνέπεια, η συνιστώμενη εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή καθίσταται αναποτελεσματική σε μεγάλο ποσοστό των νοσοκομειακών λοιμώξεων.<sup>7</sup>

Σε μονοκεντρική μελέτη από την Ισπανία, παρατηρήθηκε αύξηση των MDR από το <10% την περίοδο 1998-2000, στο 23% την περίοδο 2010-2011.<sup>7</sup> Σε άλλη μελέτη κίρρωτικών ασθενών από την Ιταλία, παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού των XDR/PDR από το 16% το 2008-2009 στο 36% το 2012-2013.<sup>19</sup> Ήδη τα εντεροβακτηριακά που είναι ανθεκτικά στις καρβαπενέμες κερδίζουν ολοένα έδαφος (Πίνακας 3).<sup>10</sup>

Παρόμοια είναι τα δεδομένα και για την Ελλάδα. Ήδη από την περίοδο 1998-2002 παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας των Gram-θετικών κόκκων στην ΑΒΠ στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών. Την περίοδο 2008-2011, από το ίδιο κέντρο, διαπιστώθηκε ότι οι Gram-θετικοί κόκκοι αποτελούσαν το 55% των περιπτώσεων ΑΒΠ με θετικές καλλιέργειες. Το 19% των περιπτώσεων αφορούσαν λοιμώξεις από MDR μικρόβια και οι μισές από τις περιπτώσεις συνολικά, παρουσίαζαν ανθεκτικότητα στις τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνες και παρόμοια ποσοστά στις κινολόνες.<sup>27</sup> Από το ίδιο κέντρο, την περίοδο 2012-2014 διαπιστώθηκε παρόμοιο ποσοστό Gram-θετικών κόκκων σε 130 περιπτώσεις με ΑΒΠ<sup>46</sup> ή ΑΒ. Παρόλο που τα ποσοστά των λοιμώξεων από MDR κυμαίνονταν στα ίδια επίπεδα με την προηγούμενη περίοδο, οι περι-

**Πίνακας 3** Ποσοστά πολυανθεκτικών και πανανθεκτικών στελεχών σε θετικές καλλιέργειες ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ανά γεωργική περιοχή (από Fernandez et al,<sup>10</sup> τροποποιημένο)

Γεωγραφική περιοχή	% MDRO	% XDRO
Ευρώπη		
Σουηδία, Γερμανία	14 - 24	Έλλειψη δεδομένων
Γαλλία	31	Έλλειψη δεδομένων
Ισπανία	21.5 - 31	Έλλειψη δεδομένων
Τουρκία	8	Έλλειψη δεδομένων
Ελλάδα	19 - 21	10
Ιταλία	27 - 40	12 - 14
Βόρεια Αμερική	16 - 37	Έλλειψη δεδομένων
Ασία – Περιοχές του Ειρηνικού Ωκεανού		
Νότια Κορέα	27	Έλλειψη δεδομένων

*MDRO: multidrug - resistant organisms – πολυανθεκτικοί μικροοργανισμοί,  
XDRO: extensively drug – resistant organisms – πανανθεκτικοί μικροοργανισμοί*

πτώσεις και η ποικιλία των XDR αυξήθηκαν. Η μεροπενέμη ήταν ακατάλληλη για το 31% των περιπτώσεων, ενώ στο 44% ανερχόταν η αντοχή στις τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες. Όλα τα XDR βακτηρίδια ήταν ευαίσθητα στην κολιστίνη και στην τιγκεκυκλίνη. Οι περιπτώσεις από XDR μικρόβια συσχετιζόνταν με χειρότερη πρόγνωση στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Μελέτη σε 107 κίρρωτικούς ασθενείς ανέδειξε αποικισμό του πεπτικού σωλήνα από ανθεκτικά βακτήρια στο 44% των περιπτώσεων, γεγονός που συσχετίστηκε και με αύξηση της βραχυπρόθεσμης θνητότητας.<sup>47</sup>

Προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση λοιμώξεων από MDR αποτελούν η πρόσφατη έκθεση σε νοσοκομειακό περιβάλλον και η χρήση β-λακταμικών αντιβιοτικών, οι νοσοκομειακές λοιμώξεις, η μακρά προφύλαξη με νορφλοξασίνη, η λοίμωξη με MDR βακτηρίδια τους προηγούμενους έξι μήνες, η συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών τις τελευταίες 30 ημέρες, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού.<sup>39,40,48</sup>

Έτσι στις μέρες μας, οι τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες είναι ακατάλληλες για την αντιμετώπιση της ABΠ στο 11-45% των περιπτώσεων και αυτό είναι ιδιαίτερα φανερό στις νοσοκομειακές λοιμώξεις και στις λοιμώξεις που έχουν σχέση με το νοσοκομειακό περιβάλλον. Αν και οι περισσότερες από τις προηγούμενες μελέτες προέρχονται από μεμονωμένα κέντρα, φαίνεται ότι οι θεραπευτικές επιλογές μειώνονται διαρκώς και η αλλαγή προς την κατεύθυνση στενής επιτήρησης του αποικισμού και των λοιμώξεων και του έλεγχου θεραπευτικών αποφάσεων είναι μονόδρομος.

## Πρόγνωση

Οι λοιμώξεις οδηγούν σε αύξηση της βραχυπρόθεσμης, αλλά και μακροπρόθεσμης θνητότητας κατά 4 φορές.<sup>8</sup> Πιο αναλυτικά, η θνητότητα στις 30 ημέρες από τη διάγνωση αγγίζει το 26-44% και αυξάνεται περαιτέρω στο 63% στο ένα έτος.<sup>1</sup>

Οι λοιμώξεις από MDR βακτήρια παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία, οξείας νεφρικής νόσου, οξείας επι χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας, μεγαλύτερη επίπτωση σηπτικού shock και μεγαλύτερη νοσοκομειακή θνητότητα (25% σε σύγκριση με 12%).<sup>8,13,19</sup> Συνήθως, οι λοιμώξεις από ανθεκτικά βακτηρίδια παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία. Το 90% και το 60% των XDR και των MDR αντίστοιχα λαμβάνουν ανεπαρκή θεραπεία που καταλήγει σε κακή έκβαση.<sup>19</sup> Η παρουσία των ανθεκτικών βακτηριδίων έχει μεγάλη σημασία στη περίοδο προ της μεταμόσχευσης και έχει αναδειχθεί ως ένας από τους κυριότερους παράγοντες της νοσηρότητας και της θνητότητας.<sup>49</sup> Έχει διαπιστωθεί ότι ο

αποικισμός του γαστρεντερικού σωλήνα και του στοματοφάρυγγα με MDR βακτηρίδια οδηγεί σε λοίμωξη μετεγχειρητικά από παρόμοιο MDR βακτηρίδιο.<sup>50</sup> Οι μελέτες που αφορούν την πρόληψη των μετεγχειρητικών λοιμώξεων με νορφλοξασίνη έχουν αντιφατικά αποτελέσματα.<sup>10</sup>

## Θεραπεία

Καθίσταται επομένως αναγκαία η τροποποίηση της καθιερωμένης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής, ανάλογα με τον τύπο της λοίμωξης (νοσοκομειακή, συσχετιζόμενη με το νοσοκομειακό περιβάλλον, λοίμωξη της κοινότητας), το είδος της (πνευμονία, ουρολοίμωξη, ABΠ, AB, λοίμωξη μαλακών μορίων), τη βαρύτητα αυτής και τον τύπο της ενδημικότητας σε ανθεκτικά βακτήρια της περιοχής που εμφανίζεται.<sup>39</sup> Κάθε κέντρο οφείλει επίσης να διενεργεί τακτικές επιδημιολογικές μελέτες για τον επιπολασμό ανθεκτικών βακτηρίων και να τροποποιεί κατάλληλα τις συστάσεις για εμπειρική αντιβιοτική αγωγή. Ωστόσο, σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινική βελτίωση σε 48-72 ώρες, η αντιβιοτική αγωγή πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το είδος του μικροβίου που έχει διαπιστωθεί και πρέπει να προτιμάται η μονοθεραπεία.<sup>10</sup>

Σε περιοχές με χαμηλή ενδημικότητα λοιμώξεων από MDR βακτηρίδια, τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες συστήνονται σε λοιμώξεις της κοινότητας και πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη σε λοιμώξεις που σχετίζονται με το νοσοκομειακό περιβάλλον (Πίνακας 4).<sup>1,2,10,24,40</sup>

Σε περιοχές με υψηλή ενδημικότητα MDR βακτηριδίων, οι τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες μπορεί να χορηγηθούν μόνο σε περιπτώσεις λοιμώξεων της κοινότητας που δεν είναι σοβαρές. Σε σοβαρές λοιμώξεις, είτε προέρχονται από την κοινότητα, είτε από το νοσοκομειακό περιβάλλον, συστήνεται να χρησιμοποιηθούν εμπειρικά αντιβιοτικά, όπως καρβαπενέμες με ή χωρίς γλυκοπεπτιδίο. Τα γλυκοπεπτιδία πρέπει να προστεθούν στην αγωγή σε περιοχές όπου ο εντερόκοκκος είναι ευαίσθητος στην βανκομυκίνη ή σε MRSA. Σοβαρές ουρολοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπιστούν με καρβαπενέμη και γλυκοπεπτιδίο. Η λινεζολίδη ή η δαπτομυκίνη πρέπει να αντικαταστήσουν τα γλυκοπεπτιδία σε περιοχές με υψηλή ενδημικότητα VRE.<sup>1,2,10,24,40</sup> Δύο πρόσφατες μελέτες δείχνουν την σημασία της προσαρμογής των αντιβιοτικών στο επιδημιολογικό προφίλ της περιοχής – κέντρου. Η πρώτη αφορούσε την υπεροχή του συνδυασμού της μεροπενέμης με δαπτομυκίνη έναντι των τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνων.<sup>51</sup> Στην άλλη μελέτη, η χορήγηση μεροπενέμης με γλυκοπεπτιδίο ή τιγκεκυκλίνη ήταν αποτελεσματικότερη από τις τρίτης γενεάς κεφαλοσπορίνες ή την αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ.<sup>52</sup>



**Πίνακας 4**

Τύποι λοιμώξεων σε κίρρωτικούς ασθενείς, υπεύθυνα βακτήρια και προτεινόμενη θεραπεία (Από Bunchorntavacul et al,<sup>1</sup> Botwin et al<sup>24</sup> και Acevedo et al,<sup>40</sup> τροποποιημένο)

Είδος λοίμωξης	Συχνότερα βακτήρια	Προτεινόμενη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή
Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, αυτόματη βακτηριαμία χωρίς σήψη / σηπτικό shock  Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, αυτόματη βακτηριαμία με σήψη / σηπτικό shock	Enterobacteriae <i>S. pneumoniae</i> Streptococci viridans	<b>CA:</b> κεφοταξίμη ή κεφτριαζόνη iv Ή αμοξυκιλλίνη / κλαβουλανικό οξύ iv Ή σιπροφλοξασίνη ή οφλοξασίνη pos ή iv  <b>HCA, HA:</b> καρβαπενέμη ± γλυκοπεπτίδιο Non-MR: πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη  <b>CA, HCA, HA:</b> καρβαπενέμη και γλυκοπεπτίδιο
Λοίμωξη ουροποιητικού χωρίς σήψη / σηπτικό shock  Λοίμωξη ουροποιητικού με σήψη / σηπτικό shock	Enterobacteriae <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	<b>CA:</b> κεφοταξίμη ή κεφτριαζόνη iv Ή αμοξυκιλλίνη / κλαβουλανικό οξύ iv Ή τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη pos  <b>HCA, HA:</b> νιτροφουραντοΐνη ή φωσφομυκίνη pos Καρβαπενέμη ± γλυκοπεπτίδιο iv Non-MR: πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη
Πνευμονία	Enterococci <i>S. pneumoniae</i>  <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp Enterobacteriae <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	<b>CA:</b> κεφτριαζόνη iv Ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ iv + μακρολίδη iv Ή αναπνευστική κινολόνη (λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη) pos ή iv <b>HCA, HA:</b> καρβαπενέμη iv + σιπροφλοξασίνη Ή κεφαζιδίμη + σιπροφλοξασίνη Σύσταση για προσθήκη βανκομυκίνης ή λινεζολίδης επί υψηλού επιπολασμού MRSA
Λοιμώξεις μαλακών μορίων	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> Enterobacteriae <i>P. aeruginosa</i> <i>V. vulnifus</i> <i>Aeromonas</i> spp.	<b>CA:</b> αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ iv Ή κεφτριαζόνη + κλοξακιλλίνη iv  <b>HCA, HA:</b> καρβαπενέμη + γλυκοπεπτίδιο iv Ή κεφαζιδίμη + γλυκοπεπτίδιο iv Non-MR: πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη

*CA: community-acquired, HCA: healthcare-associated, HA: hospital-acquired*

Όσον αφορά τα XDR βακτηρίδια, όπως αυτά που παράγουν καρβαπενεμάσες μπορεί να θεραπευθούν με τιγκεκυκλίνη. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί τιγκεκυκλίνη μαζί με καρβαπενέμη σε υψηλές δόσεις και σε συνεχή έγχυση. Σε σοβαρές λοιμώξεις μπορεί να προστεθεί κολιστίνη. Για λοιμώξεις από ψευδομονάδα συνήθως απαιτείται αμινογλυκοσίδη ή κολισίνη, μαζί με καρβαπενέμη για συνέργεια (Πίνακας 4).<sup>1,2,10,24,40</sup>

### Στρατηγική για την πρόληψη και τον περιορισμό των πολυανθεκτικών μικροβίων

Η εμφάνιση και η διασπορά των MDR μικροβίων είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, που αφορά τον γενικό πληθυσμό, αλλά και τους κίρρωτικούς ασθενείς. Μέτρα πρόληψης αφορούν περιορισμό των αντιβιοτικών που δίδονται για προφύλαξη μόνο



σε περιπτώσεις που θα ωφεληθούν πραγματικά από αυτά. Η χορήγηση προβιοτικών, πρεβιοτικών, προκινητικών παραγόντων, χολικών αλάτων κλπ αποτελούν εναλλακτικές λύσεις. Η ριφαξιμίνη, ένα δυσασπορρόφητο αντιβιοτικό που δεν οδηγεί σε ανθεκτικότητα των βακτηριδίων, έχει χορηγηθεί αντί της νορφλοξασίνης στον πληθυσμό των κίρρωτικών ασθενών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από τη χορήγησή της είναι αντιφατικά.

Άλλη προσέγγιση για την βελτίωση της θεραπείας των λοιμώξεων στους κίρρωτικούς αποτελεί η εφαρμογή των μοριακών μεθόδων για την ταχεία ανίχνευση των MDR βακτηριδίων. Μία κλασική αιμοκαλλιέργεια ή καλλιέργεια ασκτικού υγρού απαιτεί 24 έως 48 h να θετικοποιηθεί. Η καθυστέρηση αυτή οδηγεί σε υπερέκθεση σε αντιβιοτικά, τα οποία δίδονται εμπειρικά. Εάν υπάρχουν γρήγορα αποτελέσματα από τις μοριακές μεθόδους τότε η αποκλιμάκωση της αντιβιοτικής αγωγής θα γίνει εγκαίρως και φάρμακα όπως η μεροπενέμη ή η βανκομυκίνη, θα χρησιμοποιηθούν μόνο σε περιπτώσεις που είναι τελείως απαραίτητα.

Επίσης, η αξιολόγηση του επιδημιολογικού προφίλ κάθε περιοχής είναι απαραίτητη για την καθοδήγηση των μέτρων περιορισμού των MDR βακτηριδίων. Η εντόπιση των φορέων, η απομόνωση τους όχι μόνο στη ΜΕΘ, αλλά και στους κοινούς θαλάμους, και η εφαρμογή μέτρων προστασίας των υπολοίπων μη αποικισμένων ασθενών, έχουν προταθεί ως μέτρα για την αντιμετώπιση του προβλήματος. Ο περιορισμός της χρήσης των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στις λοιμώξεις από πολυανθεκτικά μόνο σε περιπτώσεις που είναι τελείως απαραίτητα, όπως σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από πολυανθεκτικά, πρό-

σφατη έκθεση σε β-λακταμικά αντιβιοτικά και γνωστούς φορείς πολυανθεκτικών μικροβίων, μπορεί επίσης να βοηθήσει.

Η υποστήριξη από ομάδες επιτήρησης των λοιμώξεων, έτσι ώστε να εφαρμόζονται πολιτικές αποκλιμάκωσης των αντιβιοτικών, να αποφεύγεται η κατάχρησή τους μέσω ενημέρωσης για τα αποτελέσματα των καλλιέργειών ή των μοριακών μεθόδων ανίχνευσης των πολυανθεκτικών όπου εφαρμόζονται, είναι σημαντική.

Οι γνωστές πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων όπως το πλύσιμο χεριών, η χρήση μιας χρήσεως γαντιών, στολών και σκούφων και άλλων μέτρων προστασίας δεν πρέπει να παραμελούνται.

## Συμπεράσματα

Η προκαλούμενη από τις λοιμώξεις νοσηρότητα και θνητότητα παραμένει υψηλή παρά την μελέτη και την καταγραφή των λοιμώξεων στους κίρρωτικούς ασθενείς, την χορήγηση των διαθέσιμων αντιβιοτικών ευρέος φάσματος και την πληθώρα φαρμακευτικών και επεμβατικών τεχνικών υποστήριξης. Αναμφίβολα σημαντικό είναι ο ρόλος της εξάπλωσης πολυανθεκτικών στελεχών με περιορισμό των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών σε συνδυασμό με τη χαμηλή ευαισθησία των διαθέσιμων μεθόδων για την απομόνωση και ταυτοποίηση αυτών. Η επικαιροποίηση των επιδημιολογικών δεδομένων, η τροποποίηση των συστάσεων για την εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή και η βελτίωση των διαγνωστικών μέσων αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για τη βελτίωση της πρόγνωσης των λοιμώξεων αυτών.



## Summary

### Changing in epidemiology of bacterial infections in cirrhosis-The role of drug-resistant bacteria

Iliana Mani, Larisa Vasilieva, Alexandra Alexopoulou

2nd Department of Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokration" General Hospital Athens, Greece

Infections are common in cirrhotic patients, leading to worsening of liver function, episodes of acute decompensation and increased mortality. The high incidence of infections compared to the general population is the result of lack of local and systematic defense mechanisms combined with the phenomenon of bacterial translocation. Responsible pathogens are usually derived from endogenous flora, causing infections like spontaneous bacterial peritonitis and spontaneous bacteremia. Even though infections in cirrhotics have traditionally been induced by Gram-negative bacteria, changes in epidemiology have occurred such as increase in infections with gram-positive cocci and rapid spread of multidrug-resistant strains. The frequency of multidrug-resistant bacteria varies according to the geographical area. Moreover, the degree of resistance is not always the same. Consequently, the efficacy of empirical antimicrobial treatment has been reduced. In these cases, successful treatment is dependent on the isolation of the responsible pathogen and the determination of its resistance to antibiotics. Since half of cultures of cirrhotic patients are negative, empirical administration of antibiotics could not be abandoned. Emergence of multidrug-resistant microbes should imply review of treatment strategy, surveillance of infections, registration of colonization in each center, knowledge of the microbial resistance pattern and measures to reduce it.

16



#### Key words

bacterial infections, cirrhosis, multidrug-resistant pathogens

## Βιβλιογραφία

1. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdharmong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol.* 2016; 8:307-21.
2. 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; 60:1310-24.
3. 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; 61:1219-25.

4. 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; pii: S2352 - 3964(16)30258-4. [Epub ahead of print]
5. 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; 17:248.
6. Shizuma T, Fukuyama N. Investigation into bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis in Japan. *Turk J Gastroenterol*. 2012; 23:122-26.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 53: 397-417.
8. 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; 55:1551-61.
9. Arvaniti V, 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; 139:1246-56.
10. Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol*. 2016; 65:1043-54.
11. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013; 58:593-608.
12. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2012; 4:158-68.
13. Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Dourakis SP. Fungal infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2015; 63:1043-45.
14. 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.
15. 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; 31:464-68.
16. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J, Adamuz J, Verdager R, Dorca J, *et al.* Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90:110-18.
17. 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; 42:312-16.
18. Deschênes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:2193-97.
19. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Falcone M, Giannelli V, Lattanzi B, *et al.* The Spread of Multi Drug Resistant Infections Is Leading to an Increase in the Empirical Antibiotic Treatment Failure in Cirrhosis: A Prospective Survey. *PLoS One*. 2015; 10: e0127448.
20. 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; 37:1028-34.
21. Sargenti K, Prytz H, Nilsson E, Bertilsson S, Kalaitzakis E. Bacterial infections in alcoholic and nonalcoholic liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27:1080-86.
22. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, *et al.* Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009; 137:541-48.
23. 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; 33:41-8.
24. Botwin GJ, Morgan TR. Bacterial infections in cirrhosis. *Hepatol Int*. 2014; 8:467-74.
25. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int*. 2018; 38:126-33.
26. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:268-81.
27. Alexopoulou A, Papadopoulos 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; 33:975-81.
28. Piroth L, Pechinot A, Minello A, Jaulhac B, Patry I, Hadou T, *et al.* Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41:847-51.
29. Bacconia A, Richmonda GS, Baroldia MA, Lafflera TG, Blyna LB, Carolana HE, *et al.* Improved Sensitivity for Molecular Detection of Bacterial and Candida Infections in Blood. *J. Clin. Microbiolog*. 2014; 52:3164-74.
30. Prost N, Razazi K, Brun-Buisson C. Unrevealing culture-negative severe sepsis. *Critical Care*. 2013; 17:1001.



31. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2011; 1:37.
32. Plequezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, Mata DM. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol*. 2013; 5:16-25.
33. 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; 30:839-45.
34. 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; 38:340-44.
35. 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; 29:1064-69.
36. Bartoletti M, Giannella M, Lewis Re, Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence*. 2016; 7:309-19.
37. Thulstrup AM, Sørensen HT, Schönheyder HC, Møller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:1357-61.
38. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Lahanas A, Xanthaki A, Kontou-Kastellanou C, Archimandritis AJ. Increasing frequency of Gram-positive bacteria in spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int*. 2005; 25:57-61.
39. 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; 35:140-8.
40. Acevedo J. Multiresistant bacterial infections in liver cirrhosis: Clinical impact and new empirical antibiotic treatment policies. *World J Hepatol*. 2015; 7: 916-21.
41. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, et al. Curbing methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med*. 2010; 170:552-9.
42. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68:731-42.
43. Arias CA, Mendes RE, Stilwell MG, Jones RN, Murray BE. Unmet needs and prospects for oritavancin in the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 3:233-8.
44. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Caniça MM, et al. Intercontinental emergence of Escherichia coli clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61:273-81.
45. 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; 10:1291-8.
46. 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; 22:4049-56.
47. Pouriki S, Vrioni G, Sambatakou H, Alexopoulou A, Vasilieva L, Mani I, et al. Intestinal colonization with resistant bacteria: a prognostic marker of mortality in decompensated cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37:127-34.
48. 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; 56:825-32.
49. Santoro-Lopes G, de Gouvêa EF. Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: an ever-growing challenge. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:6201-10.
50. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Dondero F, Durand F, Marcon E, et al. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and infection after liver transplant, France. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18:908-16.
51. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology*. 2016; 63:1299-309.
52. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Lattanzi B, Giannelli V, Giusto M, et al. An empirical broad spectrum antibiotic therapy in health-care-associated infections improves survival in patients with cirrhosis: A randomized trial. *Hepatology*. 2016; 63:1632-9.