

Antibiotikaprofylakse til levercirrosepatienter med øvre gastrointestinal blødning

Er der evidens for anvendelse?

Reservelæge Kristian Kofoed & afdelingslæge Gitte Kronborg

H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling

Resumé

Bakteriel infektion er en hyppig komplikation hos patienter med levercirrose. En særlig udsat gruppe er patienter, der både har levercirrose og øvre gastrointestinal blødning. Studier har vist, at op til 66% bliver bakterielt inficerede inden for en 14-dagesperiode efter blødning. Der er ligeledes påvist en sammenhæng mellem tilstedeværelsen af bakteriel infektion, tidlig død og manglende blødningskontrol. Derfor synes antibiotikaprofylakse, at være en oplagt mulighed for denne patientgruppe. I en litteraturgennemgang findes ni studier, hvori man sammenligner antibiotikaprofylakse med ingen behandling eller placebo. Alle viser et fald i mortalitet i den aktivt behandlede gruppe, dog intet statistisk signifikant fald. Der er to metaanalyser, som underbygger den sette tendens. I dem begge finder man en statistisk signifikant reduktion i mortaliteten i gruppen, der modtager antibiotikaprofylakse. Konklusionen er, at der er belæg for at give antibiotikaprofylakse til patientgruppen, uden at dette medfører store økologiske problemer.

Bakteriel infektion er en hyppig komplikation hos patienter med dekompenseret leverlidelse. Særlig udsatte er patienter med levercirrose og gastrointestinal blødning. I studier er det vist, at op til 66% af de levercirrosepatienter, som indlægges med øvre gastrointestinal blødning, er bakterielt inficerede inden for en 14-dagesperiode [1-6]. Det er ligeledes vist, at der er en statistisk signifikant uafhængig sammenhæng mellem tilstedeværelsen af bakteriel infektion, tidlig død og manglende blødningskontrol [7-9]. Disse registreringer rejser spørgsmålet om, hvorvidt denne patientgruppe kunne drage fordel af antibiotikaprofylakse, og i givet fald med hvilke typer af antibiotika og i hvor lang tid?

Materiale og metoder

En søgning på MEDLINE med søgeordene: cirrhosis, gastrointestinal bleeding, haemorrhagia, varicinal bleeding og *antibiotic prophylaxis* i forskellige kombinationer gav 36 potentielt relevante artikler skrevet på engelsk, fransk, spansk og tysk. Endvidere blev artiklernes referencer gennemgået for relevant materiale, der ikke blev fundet ved MEDLINE-søgningen.

Der blev fundet 16 arbejder skrevet på baggrund af rando-

miserede kliniske forsøg. Arbejderne var studier, der sammenlignede antibiotikaprofylakse med enten placebo, ingen intervention eller et andet antibiotikum for at forebygge bakteriel infektion hos cirrosepatienter, indlagt med øvre gastrointestinal blødning. To arbejder forelå kun som abstrakter [10, 11]. Der er i 1999 af *Bernard et al* foretaget en metaanalyse inkluderende fem af disse studier og omhandlende i alt 534 patienter [12]. I en Cochrane-analyse fra 2003, foretaget af *Soares-Weiser et al*, i alt 15 arbejder vurderet og scoret ifølge kvalitetskriterierne i »*The Cochrane Reviewers' Handbook*«. Tre fik karakteren A, otte fik karakteren B, og fire fik karakteren C, hvorfor disse sidste ikke blev inkluderet i analysen [13]. De fire studier, der blev ekskluderet fra Cochrane-analysen, er ikke medtaget i vores gennemgang. Et studie fra 2002, foretaget af *Lin et al*, var ikke medtaget i Cochrane-gruppens vurdering, men indgår i vores gennemgang (Tabel 1) [3].

Cochrane-analysens resultater

Cochrane-analysen inkluderede 11 af de relevante studier, som vores søgning fandt frem til, og vil her blive gennemgået i detaljer (Tabel 1). Otte studier evaluerede antibiotika i forhold til placebo eller ingen antibiotisk profylakse hos 864 patienter. Tre studier, som sammenlignede et antibiotikaprofylakseregimen med et andet hos 503 patienter, blev analyseret separat.

Metaanalysen af de otte studier, sammenlignende antibiotisk profylakse med placebo, viste et signifikant fald i mortalitet (relativ risiko (RR) 0,73 95% sikkerhedsinterval (CI) 0,55-0,95) i antibiotikagruppen.

Ingen af enkeltstudierne havde tilstrækkelig statistisk styrke til at vise dette.

Incidensen af bakteriel infektion faldt ligeledes signifikant (RR 0,40 95% CI 0,32-0,51) i antibiotikagruppen. Syv af de otte studier kunne enkeltvis vise det samme, kun *Ronaldo et al* fandt ingen reduktion i antallet af bakterielle infektioner. Man havde i dette studie valgt at bruge imipenem og cilastin før og efter skleroterapi [14].

Der sås et signifikant fald i antallet af bakterier, sponstane bakterielle peritonitter, urinvejsinfektioner og pneumonier hos gruppen, der blev behandlet med antibiotika.

Kun i tre arbejder nævnes bivirkninger [1, 5, 14]. Disse er ikke nærmere specificerede, der var ingen forskel mellem den behandlede og ubehandlede gruppe. De resterende fem undersøgelser registrerede ikke evt. bivirkninger.

Valget af antibiotika var for fem af undersøgelsens

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Antibiotikaregimener i studierne.

Forfatter, år og referencenummer	Profylakse	Inkluderet i Bernards meta-analyse	Cochrane-karakter	Antal patienter	Antal bakterielle infektioner (antal i procent)	Antal bakteriemier (antal i procent)	Mortalitet (antal i procent)
Blaise, 1994 [1]	Intravenøs + peroral ofloxacin 400 mg pr. dag i ti dage Bolus amoxicillin-clavulansyre 1 g før endoskopi Ingen profylakse	Ja	B	46	9 (20) ^a	6 (13) ^a	11 (24)
				45	30 (66)	17 (38)	16 (36)
Gulberg, 1999 [16]	Intravenøs ceftriaxon 1 g før TIPS Intravenøs ceftriaxon 2 g før TIPS	Nej	B	40	1 (2,5) ^b	0	0
				42	1 (2,4) ^b	0	0
Hsieh, 1998 [2]	Peroral ciprofloxacin 1 g pr. dag i syv dage Placebo	Ja	B	60	6 (10) ^a	0 ^a	13 (22)
				60	27 (45)	14 (23)	18 (30)
Lin, 2002 [3]	Intravenøs cefazolin 1 g hver ottende time i tre dage, derefter peroral cephalixin 500 mg hver sjette time i fire dage Ingen profylakse	Nej	Ej vurderet	47	3 (6) ^a	0 ^a	2 (4)
				50	13 (26)	4 (8)	3 (6)
Pauwels, 1996 [4]	Intravenøs og peroral ciprofloxacin 400 mg pr. dag og amoxicillin-clavulansyre 3 g pr. dag til og med tredje dag efter blødningsophør Ingen profylakse	Ja	B	30	4 (13) ^a	2 (7) ^a	4 (13)
				34	18 (53)	13 (38)	8 (24)
Rimola, 1985 [5]	Gruppe 1a – peroral gentamycin 200 mg + vancomycin 500 mg + nystatin 10 ⁶ IE hver sjette time til og med anden dag efter blødningsophør Gruppe 1b – peroral neomycin 1 g + colistin 1,5×10 ⁶ IE + nystatin 10 ⁶ IE hver sjette time til og med anden dag efter blødningsophør Gruppe 2 – ingen profylakse	Ja	A	68	16 (24) ^a	9 (13) ^{a,f}	18 (26)
				72	32 (44)	18 (25) ^f	23 (32)
Ronaldo, 1993 [14]	Intravenøs imipenem + cilastin 500 mg før og efter skleroterapi Intravenøs dextrose-saltopløsning	Nej	A	47	(21) ^c	5 ^c	10 (21)
				50	(24) ^c	9 ^c	14 (28)
Sabat, 1998 [15]	Peroral norfloxacin 800 mg pr. dag i syv dage + intravenøs ceftriaxon 2 g pr. dag i de første tre dage Peroral norfloxacin 800 mg pr. dag i syv dage	Nej	B	24	3 (13)	1 (4)	0
				22	4 (18)	0	0
Selby, 1994 [17]	Intravenøs cefotaxim 1 g før skleroterapi Ingen profylakse	Nej	B	19	1 (5) ^{a,d}	1 (5) ^{a,d}	2 (11)
				19	6 (32) ^d	6 (32) ^d	5 (26)
Soriano, 1992 [6]	Peroral norfloxacin 800 mg pr. dag i syv dage Ingen profylakse	Ja	B	60	6 (10) ^a	2 (3) ^{a,f}	4 (7)
				59	22 (38)	10 (17) ^f	7 (12)
Spanish Group, 1998 ^e [10]	Peroral norfloxacin 800 mg pr. dag i fem dage Peroral ofloxacin 400 mg pr. dag i fem dage	Nej	B	183	(14)	Ej oplyst	Ej oplyst
				182	(16)	Ej oplyst	Ej oplyst
Zacharof, 1997 ^e [11]	Peroral ciprofloxacin 500 mg/dag i syv dage Ingen profylakse	Nej	A	35	(11) ^a	(3) ^f	(6,6)
				30	(46)	(17) ^f	(11,8)

TIPS: transjugulær insertion af en intrahepatisk portosystemisk shunt.

a) signifikant p-værdi (p<0,05). b) speciel patientsubgruppe (kun TIPS-patienter). c) opgjort som antal infektioner i forhold til antallet af skleroterapisessioner

d) kun antallet af bakteriemier efter skleroterapi er opgjort. e) kun abstrakt foreligger. f) bakteriemier og spontan bakteriel peritonitis.

vedkommende quinoloner, enten som eneste antibiotikum (tre studier) eller i kombination med amoxicillin/clavulansyre (to studier). Dosis varierer fra 400 mg ofloxacin, 400-800 mg norfloxacin og 400-1.000 mg ciprofloxacin. Behandlingsvarigheden varierede fra en til ti dage. Administrationsmåden var både intravenøs og peroral. I de tre resterende studier undersøgtes et blandet udvalg af antibiotika. I ingen af de tre studier, hvori man sammenlignede et antibiotikaregimen med et andet, kunne der vises signifikante forskelle i mortalitet eller i antallet af bakterielle infektioner.

Superinfektioner og isolation af antibiotikaresistente bakteriestammer blev kun beskrevet i et ud af de 11 studier. I dette studie fandt man to patienter i antibiotikagruppen, der

fik methicillinresistente stafylokokinfektioner, der sås ingen super- eller svampeinfektioner [1].

Konklusionen på Cochrane-analysen er, at antibiotikaproylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning anbefales, da den reducerer mortaliteten samt antallet af bakterielle infektioner. Man anbefaler, at man benytter et quinolon, da disse er de bedst undersøgte.

Andre artikler

Lin *et al* finder i deres undersøgelse af ceftazolin og cephalixin som profylakse til taiwanesiske patienter med øvre gastrointestinal blødning ligeledes en statistisk signifikant reduktion i antallet af infektioner i antibiotikagruppen, men de kan ikke

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

vide en signifikant forskel i mortalitet grupperne imellem. Undersøgelsen har, som undersøgelsen foretaget af *Hsieh* ligeledes på taiwanesiske patienter, en overvægt af patienter med cirrose på baggrund af hepatitis B og C, hvor ætiologien i de øvrige artikler overvejende er alkohol.

I metaanalysen foretaget af *Bernard et al* blev det fundet, at antibiotikaprofylakse medførte en reduktion i antallet af bakterielt inficerede på 32% (95% CI 22-42%, $p < 0,001$) og en forbedring i overlevelsen på 9,1% (95% CI 2,9-15,3%, $p = 0,04$).

Mangler ved Cochrane-analysen

Der er flere metodologiske mangler ved de gennemgåede artikler. Disse er bl.a., at det kun var muligt for Cochrane-gruppen at få oplysninger om metoden, der blev benyttet til blinding af allokationen af patienter til enten placebo- eller antibiotikaarmen, for tre af de 11 studier. I ingen af studierne blev der benyttet en dobbeltblind procedure til allokationen. Kun en undersøgelse var placebokontrolleret. Patienterne bliver fulgt i forholdsvis kort tid, i nogle studier fulgte man kun patienterne under indlæggelse, hvor man i andre opgørder mortaliteten ved fire uger eller 30 dage. Men der haves ingen oplysninger om effekten efter 30 dage. Dette kan medføre en overestimering af effekten af antibiotikaprofylakse, f.eks. finder *Rimola et al*, at der er en signifikant bedre overlevelse i antibiotikagruppen i perioden, hvor antallet af infektioner opgøres, men ikke når man ser på hele hospitalsindlæggelsen [5].

Der var forskel på sværhedsgraden af levercirrose i de forskellige studier. Hvor et studie kun inkluderer patienter indlagt på intensivafdeling, inkluderer de andre studier patienter, der er indlagt på almindelige gastroenterologiske afdelinger. Dette ses også på sværhedsgraden af levercirrose hos de inkluderede patienter. Hvor hovedparten af patienter i studiet, der blev foretaget på intensivafdelingen, var i Child-Pugh class C, findes der i flere af de studier, hvori der er oplysninger om sværhedsgraden, både patienter fra Child-Pugh class A, B og C [1]. Flere af studierne er små med under 100 patienter, hvilket øger risikoen for overestimering af effekten.

Fra forskningsresultater

til klinisk anvendelige behandlingsprincipper

Der er en række interessante spørgsmål, som skal besvares, før resultaterne kan benyttes i en klinisk situation. En del af disse spørgsmål er behandlet i Cochrane-analysen:

Hvilket antibiotikum bør vælges?

Studierne benytter forskellige typer af antibiotika. Fælles for de valgte antibiotika er, at de er effektive over for gramnegative infektioner. Der ses for alle de valgte antibiotika en signifikant reduktion i antallet af bakterielle infektioner og en ikkesignifikant reduktion af mortalitet sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Ingen af de undersøgte antibiotika synes således at være at foretrække frem for et andet.

Forslag til antibiotikaprofylakseregimener for levercirrosepatienter med gastrointestinal blødning

Regimen 1: Patienterne starter, efter at der er opnået relevant materiale til mikrobiologisk undersøgelse, straks efter indlæggelsen profylakse med tablet ciproflaxacin 500 mg to gange dagligt i en uge.

Regimen 2: Patienterne begynder, efter at der er opnået relevant materiale til mikrobiologisk undersøgelse, straks efter indlæggelsen profylakse med tablet ciproflaxacin 500 mg to gange daglig. Når patienten er diagnostisk udredt for evt. infektion, tages stilling til antibiotikaskift, -fortsættelse eller -seponering.

Quinoloner benyttes dog i flest af studierne og må således siges at være den bedst undersøgte gruppe på nuværende tidspunkt. Problemet med quinoloner er deres forholdsvis ringe effekt over for grampositive infektioner, der er vist at udgøre helt op til 45% af infektionerne hos patientgruppen [8]. Imidlertid viser *Sabat et al* i deres studie, at der ikke er nogen gevinst at hente, hvad angår antallet, type og sværhedsgraden af infektioner ved at anvende både intravenøs ceftriaxon og oral norflaxacin versus oral norfloxacin som eneste antibiotikum – på trods af ceftriaxons gode effekt mod grampositive infektioner [15].

I hvor lang tid bør antibiotikaprofylakse gives?

Der er stor variation mellem studierne – fra en enkelt dosis til ti dages behandling. I studier, hvor man har benyttet quinoloner, er behandlingsvarigheden for et studie ti dage, for tre studier syv dage, for et studie tre dage efter ophør af blødning og for et studie fem dage. Syv dages behandling synes bedst undersøgt. Denne forholdsvis korte profylaksevarighed underbygges af undersøgelser, der har vist, at 75-100% af infektionerne hos levercirrosepatienterne med gastrointestinal blødning ses inden for den første uge af hospitalsindlæggelsen [9, 18]. Helt op til 60% er fundet inden for de første 48 timer af hospitalsindlæggelsen i et studie [9].

Hvornår og hvordan skal antibiotikaprofylakse gives?

Studierne viser ingen forskel på intravenøs og peroral administration af quinoloner, hvilket stemmer overens med, at quinoloner absorberes godt i mavetarmkanalen. Peroral behandling synes derfor at være at foretrække, når det er muligt. Alternativt må der begyndes med intravenøs behandling, og derefter fortsættes med tabletbehandling. Der er enighed om, at profylaksen bør begyndes straks efter indlæggelsen.

Typen af gastrointestinal blødning?

Undersøgelser har vist, at 74-79% af levercirrosepatienterne bløder på grund af ruptur af øsofagusvaricer [9, 18]. Øsofagusvaricer er opgjort som den hyppigste blødningskilde i under-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

søgelserne, men også patienter med andre årsager til øvre gastrointestinal blødning, som f.eks. ulcus, er inkluderet. Antibiotikaprofylakse syntes effektiv ved alle former for øvre gastrointestinal blødning og anbefales påbegyndt før endoskopi.

Ætiologien til levercirrose?

Subgruppeanalyse kan ikke foretages, men det antages, at antibiotikaprofylakse er effektiv, uafhængigt af ætiologien til levercirrosen. Dette støttes af studier, der har vist, at risikoen for bakteriel infektion i højere grad er afhængig af sværhedsgraden af levercirrose end af ætiologien [8]. Dette understøttes af de to studier fra Taiwan, der begge har en overvægt af patienter med levercirrose på baggrund af hepatitis B og C [2, 3]. Der er dog holdepunkter for, at patienter med alkoholisk cirrose og et pågående alkoholmisbrug er yderligere udsatte for infektioner [3].

Bivirkninger – økonomiske, økologiske og for patienten?

Anvendelsen af peroral ciproflaxacin i en kortere periode er forholdsvis billig med en pris på ca. 13 kr. pr. dag (evt. intravenøs behandling er noget dyrere med en pris på 750 kr. pr. dag). I tre studier har man opgjort antibiotikaudgifterne for profylaksegruppen og gruppen uden profylakse. De tre studier finder, at det er billigere at behandle profylaktisk [4, 6, 11]. Størst forskel er der hos Soriano, der benytter norfloxacin i profylakseregimenet. Her ses en udgiftsreduktion på 62%, 80 US\$ pr. patient vs. 210 US\$ pr. patient i 1990-priser.

Kun i et studie var der oplysninger om udviklingen af resistente bakterier [1]. Imidlertid er udviklingen af resistente bakterier ved anvendelsen af quinoloner et kendt problem, især under anvendelse som væksthæmmer i landbruget. Der findes flere skandinaviske studier fra 1980'erne og 1990'erne, der omhandler risikoen for resistensudvikling i de aerobe fakultative bakterier i normalfloraen i colon og svælg under eller efter kort tids behandling (<2 uger) med perorale quinoloner i standarddosering. Konklusionerne af undersøgelseerne er, at risikoen er lav. Der ses ligeledes sjældent overvækst af eller superinfektioner med resistente bakterier eller svampe fra colonfloraen under eller efter behandling med quinoloner i standarddosering [19-23].

Ingen af patienterne observerede bivirkninger af antibiotikaprofylaksen sammenlignet med placebo.

Bruges antibiotikaprofylakse til denne patientgruppe i Danmark på nuværende tidspunkt, og hvor mange patienter drejer det sig om?

Vi har viden om, at antibiotikaprofylakse anvendes på Hvidovre Hospital og på Århus Sygehus. Der haves ingen samlede opgørelser over patient antallet i Danmark, men ud fra diagnoserelaterede grupper (DRG)-registrering på Hvidovre Hospital fremgår det, at der på medicinsk gastroenterologisk afdeling i 2003 var 26 indlæggelser på grund af blødende øsofagusvaricer hos 22 patienter. Tages der højde for, at ca. 80% af

patienterne, der potentielt skal have profylakse, har blødende øsofagusvaricer, svarer dette på landsplan til ca. 750 patienter eller ca. 900 indlæggelser årligt.

Hvilke patienter bør ikke gives profylakse?

Patienter, der på indlæggelsestidspunktet har tegn på infektion. Disse patienter ekskluderes i alle undersøgelserne. I stedet for skal der foretages en fokusudredning, og efterfølgende påbegyndes målrettet antibiotisk behandling.

Konklusion

De studier, vi har fundet, viser alle et fald i mortalitet i den aktivt behandlede gruppe om end intet statistisk signifikant fald. De to metaanalyser underbygger den sette tendens, da de begge finder en statistisk signifikant reduktion i mortaliteten i gruppen, der modtager aktiv behandling. Vi er opmærksomme på, at der ud fra de foreliggende forholdsvis små studier, er en risiko for overestimering af effekten af antibiotika profylakse hos patientgruppen, samt at metaanalyseres resultater skal benyttes med varsomhed. Men på trods af disse forhold mener vi, at man ikke kan se bort fra antibiotisk profylakse til denne patientgruppe, der har en yderst dårlig prognose. De økologiske konsekvenser ved at anvende ciproflaxacin til en uges profylakse hos ca. 900 patienter årligt er yderst beskedne.

Regimeforslaget skal således blot opfattes som vores forslag ud fra en vurderingen af den tilgængelige litteratur med de mangler, den har. Både præparat, dosis og varighed kan diskuteres. Samtidig vil vi gerne tilskynde til, at der iværksættes yderligere studier, der kan være med til at afklare årsagerne til infektion hos denne patientgruppe.

Korrespondance: *Kristian Kofoed*, Hostrups Have 21, 5. tv., DK-1954 Frederiksberg C. E-mail: kkofoed@get2net.dk

Antaget: 12. maj 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 24 numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-8.
2. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962-6.
3. Lin YT, Lo GH, Lai KH et al. Prophylactic antibiotics in cirrhotics with upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective, controlled trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;65:365-71.
4. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802-6.
5. Rimola A, Bory F, Teres J et al. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463-7.
6. Soriano G, Guarner C, Tomas A et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-72.
7. Goullis J, Armonis A, Patch D et al. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-12.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

8. Borzio M, Salerno F, Piantoni L et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33:41-8.
9. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA et al. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752-7.
10. Spanish Group for the Study of Bacterial Infections in Cirrhosis. Norfloxacin versus ofloxacin in the prophylaxis of infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage [abstract]. *J Hepatol* 1998;28(suppl 1):80.
11. Zacharof A, Petrogiannopoulos C, Flevaris C et al. Ciprofloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage [abstract]. *Gut* 1997;41(suppl 3):A189.
12. Bernard B, Grange JD, Khac EN et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-61.
13. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R et al. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:193-200.
14. Rolando N, Gimson A, Philpott-Howard J et al. Infectious sequelae after endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: role of antibiotic prophylaxis. *J Hepatol* 1993;18:290-4.
15. Sabat M, Kolle L, Soriano G et al. Parenteral antibiotic prophylaxis of bacterial infections does not improve cost-efficacy of oral norfloxacin in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2457-62.
16. Gulberg V, Deibert P, Ochs A et al. Prevention of infectious complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with a single dose of ceftriaxone. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1126-30.
17. Selby WS, Norton ID, Pokorny CS et al. Bacteremia and bacterascites after endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices and prevention by intravenous cefotaxime: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994;40:680-4.
18. Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2193-7.
19. Bergan T, Delin C, Johansen S et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and effect of repeated dosage on salivary and fecal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:298-302.
20. Nord CE, Heimdahl A, Kager L. Antimicrobial induced alterations of the human oropharyngeal and intestinal microflora. *Scand J Infect Dis Suppl* 1986;49:64-72. Review.
21. Edlund C, Nord CE. Suppression of the oropharyngeal and gastrointestinal microflora by ciprofloxacin: microbiological and clinical consequences. *Scand J Infect Dis Suppl* 1989;60:98-103. Review.
22. Nord CE. Effect of quinolones on the human intestinal microflora. *Drugs* 1995;49(suppl 2):81-5. Review.
23. Edlund C, Nord CE. Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs* 1999; 58 (suppl 2):65-70. Review.
24. Bernard B, Cadranet JF, Valla D et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:1828-34.

Levercirrose og bakterielle infektioner

Professor Hendrik Vilstrup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V

Levercirrose udløser en række komplikationer, blandt andet blødning fra øsofagusvaricer, ascites, hepatisk encefalopati, underernæring og de bakterielle infektioner, som denne artikel handler om. Komplikationerne er indbyrdes afhængige, hvad angår opståen og farlighed, således at man må tage hensyn til de andre, når man behandler en af dem.

Patienter med cirrose har en erhvervet immundefekt på grund af nedsat leverfunktion, underernæring, stresskatabolisme og sandsynligvis også på grund af livsstilsfaktorer. Der er meddelelser om defekter i hvert af *host defence*-systemerne (fra mucosabarriere, akutfaserespons, antigenaktivering af immunkompetente celler, antistofdannelse osv.). Det fører til øget hyppighed af bakteriel infektion under indlæggelse samt fordoblet indlæggelsestid og korttidsmortalitet. Cirrosepatienterne har også efterhånden mere og mere fremskreden leversygdom på grund af effektiv, men ofte invasiv behandling af komplikationerne, og profylaktisk antibiotikabehandling er mere udbredt [1]. Den ustabile balance (Figur 1) fører i øjeblikket sandsynligvis til bedre overlevelse, men infektionsproblemet kan hurtigt få det til at gå den gale vej.

Cirrose og mortalitet af infektion

Dødeligheden af cirrose er i det første år efter diagnose på omkring en tredjedel. Yderligere en tredjedel dør i de næste

ti år. Bakteriel infektion er blandt de førende dødsårsager i begge faser: den relative risiko for at dø af infektion er mere end 40 i det første år og stadig over ti i de følgende år, uafhængigt af om ætiologien er alkohol eller ej [2]. Infektionerne rammer alle organer med stærkt øget hyppighed og dødelighed i forhold til hos baggrundsbefolkningen.

Infektion er altså en meget hyppigt forekommende og meget farlig tilstand hos cirrosepatienter. Det er derfor vigtigt, at der opretholdes et højt opmærksomhedsniveau, og at behandling sættes hurtigt ind.

Infektioner af særlig betydning for leverpatienter

Bakteriæmi er sandsynligvis den farligste tilstand, spontan bakteriel peritonitis er særegen for leverpatienter med ascites, infektion i forbindelse med øvre gastrointestinal blødning er et særligt problem for cirrosepatienter med øsofagusvaricer, og muligvis er der en sammenhæng mellem infektion med *Helicobacter pylori* og udvikling af hepatisk encefalopati. Her fokuseres på disse infektioner, og til slut gennemgås antibiotisk profylakse.

Bakteriæmi og cirrose

Den høje relative risiko på ca. 11 for bakteriæmi [3] afspejler immuninkompetencen. Flere end halvdelen af bakteriæmi-patienterne dør inden for 30 dage, hyppigst af variceblødning og respirationssvigt. Isolaterne er næsten ligeligt delt imellem grampositive og gramnegative bakterier. Mindst halvdelen er nosokomielt erhvervede, flest blandt de grampositive. Mortaliteten er ikke relateret til bakteriekulturen.