

# Antibiotika bedrer de cirkulatoriske forhold hos patienter med levercirrose

Bjørn Stæhr Madsen & Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Vi ønsker med denne statusartikel at belyse den nye viden om sammenhængen mellem translokation af bakterielle produkter, hæmodynamisk derangering og udviklingen af leverrelaterede komplikationer. Vi påviser, at behandling med bredspektrede antibiotika kan nedsætte translokationen af bakterielle produkter og bedre de cirkulatoriske forhold hos patienter, der har levercirrose uden kliniske infektionstegn.

Levercirrose er slutstadiet af en række kroniske leversygdomme og udgør et klinisk syndrom, der er præget af portalhypertension og aftagende leverfunktion. Patienter med levercirrose er immunkompromitterede, og bakterielle infektioner er en af de førende årsager til den forhøjede dødelighed [1]. Det er for nylig påvist, at der hos cirrotikere uden infektionstegn foregår translokation af bakterielle produkter primært fra den gramnegative tarmflora [2]. Translokation menes at have betydning for udviklingen af hyperdynamisk cirkulatorisk syndrom (HCS) og derigennem for cirroserelaterede komplikationer [3, 4]. Da bakteriel translokation kan hæmmes med antibiotika, er der stigende interesse for, om man kan bedre de cirkulatoriske forhold og forebygge komplikationer ved at behandle cirrotikere med et bredspektret antibiotikum [5].

## LEVERCIRROSE OG

### HYPERDYNAMISK CIRKULATORISK SYNDROM

Patienter med levercirrose og portal hypertension får ofte en karakteristisk forstyrrelse af hæmodynamikken i form af HCS. Dette er karakteriseret ved øget *cardiac output* og puls, nedsat systemisk vaskulærmodstand, hypotension og nedsat centralt blodvolumen. HCS er relateret til graden af levercirrose og opstår hos op mod 70% af cirrotikere med avanceret sygdom. HCS indgår i patogenesen bag natriumretention, ascitesdannelse og hepatorenalt syndrom. Den portale hypertension kan via portokaval shuntning medvirke til varicedannelse og hepatisk encefalopati [3, 4].

## PATOFYSIOLOGIEN BAG

### HYPERDYNAMISK CIRKULATORISK SYNDROM

Det patofysiologiske grundlag bag udviklingen af HCS er komplekst og ikke fuldt afklaret. Overordnet

set synes der at være enighed om, at tre hovedmekanismer indgår i form af intrahepatisk portalhypertension, splanknisk vasodilatation og sekundært til dette neurohumeral aktivering [3-5]. Hos cirrotikere stiger den intrahepatiske modstand på grund af fibrosedannelse. Hertil kommer et dynamisk bidrag fra intrahepatisk endotelbeskadigelse, der medfører øget frigørelse af vasokonstriktorer og nedsat frigørelse af vasodilatorer. Konsekvensen af dette bliver, at de perisinusoidale stellatceller kontraherer, hvorfor den intrahepatiske modstand stiger yderligere [4]. Den øgede modstand medfører, at portaltrykket stiger.

Det er ikke endeligt afklaret, hvordan portalhypertension kan føre til isoleret splanknisk vasodilatation. Årsagen er formentlig multifaktoriel. En central teori er, at den portale hypertension skaber portokavale *shunts*, hvorigennem tarmderiverede endotoksiner via det systemiske kredsløb føres til splanchnicusgebetet. Her stimulerer de forskellige udgaver af nitrogenoxidsyntase (NOS) til at danne nitrogenoxid, der får splanchnicusgebetet til at dilatere [3-5]. Grundet splanknisk vasodilatation opstår der central hypovolæmi med aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-aksen, antidiuretisk hormon og det sympat-

## STATUSARTIKEL

Gastroenterologisk  
Afdeling S, Odense  
Universitetshospital



Patient med levercirrose kompliceret af ascitesdannelse.

tiske nervesystem. Dermed tilbageholdes væske og natrium for at undgå cirkulatorisk kollaps [4].

#### TRANSLOKATION OG HÆMODYNAMIK

Ved bakteriel translokation forstås almindeligvis passagen af bakterier over tarmvæggen til mesenteriske lymfeknuder og det systemiske kredsløb. Dette kan hos cirrotikere med ascites føre til, at ascitesvæsken bliver inficeret, og der udvikles spontan bakteriel peritonitis. Årsagen til translokationen hos cirrotikere er multifaktoriel og der indgår faktorer som hypomobilitet i tyndtarmen, bakteriel overvækst og øget intestinal permeabilitet. Ved levercirrose er funktionen af det retikuloendoteliale system i leveren kompromiteret, foruden at *first pass*-metabolismen er nedsat på grund af tilstedeværelsen af kollaterale forbindelser [5]. Dette kan føre til, at de bakterier, der ved translokation når den portale eller systemiske cirkulation, ikke bliver fjernet. Foruden translokation af levende bakterier har man for nylig påvist, at der foregår translokation af bakterielt derivede produkter i form af endotoksiner og DNA-materiale hos patienter med levercirrose og ascites. Dette forekommer selv hos patienter, der ikke er klinisk inficerede. I denne gruppe er det påvist, at graden af endotoksinæmi og tilstedeværelsen af bakterielt DNA er relateret til udviklingen af hæmodynamiske forstyrrelser og en mere alvorlig prognose [2, 6]. I udenlandske studier kan der detekteres bakterielt DNA i ascitesvæsken hos 34% af cirrotikere.

Translokation af bakterielt DNA er en dynamisk proces, hvor mængden af DNA-materiale varierer

over tid hos den enkelte patient. Bakterielt DNA menes i sig selv at kunne stimulere et inflammatorisk respons ved frigørelse af tumornekrosefaktor alfa (TNF-alfa) og interleukiner. Det inflammatoriske respons' sværhedsgrad er parallelt med serum-DNA-niveauet og kan nå et niveau, som det ses ved spontan bakteriel peritonitis [7]. Det inflammatoriske respons menes via en TNF-alfa-medieret reaktion at kunne øge den splanknisk ekspresion af NOS og via splanknisk vasodilatation at kunne derangere hæmodynamikken [3, 5]. De cirkulatoriske forhold menes at blive yderligere forværret af, at der lokalt i leveren foregår en endotoksininduceret frigørelse af vasokonstriktorer, hvilket medfører kontraktion af stellatceller og øgning af den intrahepatiske vaskulære modstand [8]. Endotoksiner stimulerer ligeledes splanknisk NOS og forårsager yderligere vasodilatation [3, 4]. Konsekvensen af translokationen af bakterielle produkter bliver, at de cirkulatoriske forhold forværres. De hæmodynamiske og kliniske følger af translokation af bakterier og deres produkter er vist i **Figur 1**.

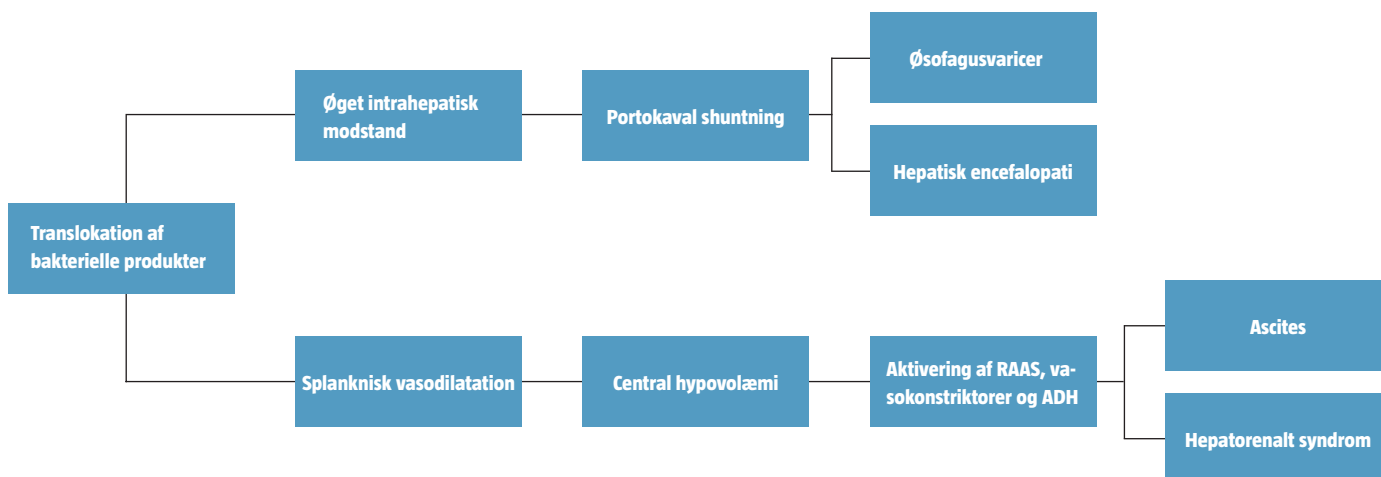
#### ANTIBIOTIKAPROFYLAKSE VED CIRROSE

Der er konsensus om, at antibiotikaproylaxe hos cirrotikere kan være indiceret ved tidligere tilfælde af spontan bakteriel peritonitis, ved ascites med særligt lavt proteinindhold og ved øvre gastrointestinale blødninger [9]. Det er påvist, at antibiotikaproylaxe i forbindelse med variceblødning nedsætter mortaliteten og risikoen for tidlig reblødning. Det har været foreslået, at denne effekt kan tilskrives, at antibiotika nedsætter portaltrykket og/eller bedrer hæmostasen



FIGUR 1

Simplificeret sammenhæng mellem translokation af bakterielle produkter og udvikling af komplikationer i forbindelse med levercirrose. Antibiotikas gavnlige effekt på komplikationer kan være medieret af nedsat translokation af bakterielle produkter og en stabilisering af hæmodynamiske parametre.



ADH = antidiuretisk hormon; RAAS = renin-angiotensin-aldosteron-system.



TABEL 1

Studier af antibiotikas effekt på de cirkulatoriske parametre hos patienter med levercirrose. Pile markerer statistisk signifikante ændringer.

Reference	Type	Antibiotikum	Patienter, n	Ændring i MAP	Ændring i CO/CI	Ændring i SVR	Ændring i HWPG	Forearm blood flow
<i>Kemp et al</i> [13]	Dobbeltblindet RCT	Norfloxacin	16	IS	–	–	IS	–
<i>Rasaratnam et al</i> [14]	Dobbeltblindet RCT	Norfloxacin	14	↑	IS	↑	IS	↓
<i>Vlachogiannakos et al</i> [15]	Ikkeblindet. Ikke RCT	Rifaximin	30	↑	–	–	↓	
<i>Chin-Dusting et al</i> [16]	Dobbeltblindet RCT	Norfloxacin	9	–	–	–	–	IS
<i>Abillos et al</i> [17]	Dobbeltblindet RCT	Norfloxacin	30	IS	↓	↑	–	↓
			18	↑	↓	↑	IS	

– = ikke undersøgt; CI = *cardiac index*; CO = *cardiac output*; HWPG = hepatisk venetryk-gradient; IS = ingen signifikant ændring; MAP = gennemsnitligt arterietryk; RCT = randomiseret klinisk undersøgelse; SVR = systemisk vaskulær modstand.

[10]. I nye studier har man også påvist, at antibiotikaproylaxse kan forebygge hepatisk encefalopati og i en vis udstrækning kan beskytte mod hepatorenalt syndrom [11, 12]. At antibiotika kan forebygge en bred vifte af leverrelaterede komplikationer indikerer, at der findes et væsentligt og centralt mikrobiologisk bidrag til patogenesen.

#### ANTIBIOTIKA OG HÆMODYNAMIK

Som anført er translokationen af bakterielle produkter fra især den gramnegative tarmflora hyppigt forekommende, selv hos patienter, der ikke forekommer klinisk inficerede. Som konsekvens heraf har man forsøgt at give cirrotikere bredspektret antibiotikabehandling fra quinolon- og rifamycingruppen. Formålet med dette har været at reducere translokationen af bakterielle produkter fra den gramnegative tarmflora i håb om at kunne bedre hæmodynamikken og beskytte mod komplikationer i forbindelse med cirrose (Figur 1) [5].

Quinoloner og rifamycin er påvist at nedsætte endotoksin-load hos cirrotikere, og førstnævnte er påvist at nedsætte mængden af proinflammatoriske cytokiner [13-15]. Hos patienter, der er i quinolonprofylakse, kan man ikke detektere bakterielt DNA i serum [7]. En stabilisering af hæmodynamikken kan være den patofysiologiske grundtil, at antibiotika forebygger komplikationer hos cirrotikere. Man har kun i få studier undersøgt de hæmodynamiske konsekvenser af antibiotikabehandling hos patienter, der ikke er klinisk inficerede. Resultaterne fra disse er vist i **Tabel 1**.

Overordnet set er der dokumentation for, at fire ugers peroral antibiotikabehandling hos denne gruppe bedrer de cirkulatoriske forhold vurderet ud fra en eller flere af disse parametre: blodtryksstigning, fald i *cardiac index*/*cardiac output*, stigning i systemisk vaskulær modstand, fald *forearm blood flow* [14, 15, 17]. Hos patienter, hvor der ikke findes endotoksinæmi, og ved de letteste grader af levercirrose

(Child-Pugh grad A) påvirker behandlingen ikke de cirkulatoriske forhold [13, 16, 17]. Der foreligger kun få studier, hvor antibiotikabehandlings betydning for portaltrykket er undersøgt. I de studier, hvor man har brugt norfloxacin, er der ikke påvist signifikante ændringer i portaltrykket [13, 14, 17]. Det skal dog bemærkes, at ingen af patienterne i det ene studie havde endotoksinæmi og, at kun få patienter i det andet studie havde portalhypertension [13, 14]. I et ikkekontrolleret studie med rifaximin har man kunnet påvise et klinisk relevant fald i hepatisk venetryk-gradient på godt 20% [15]. Antibiotika bedrer således de cirkulatoriske forhold hos patienter med alvorlig leversygdom, men det er uafklaret, om antibiotika kan nedsætte portaltrykket.

#### ANTIBIOTIKA OG UDVIKLINGEN AF RESISTENS

Længerevarende brug af bredspektrede antibiotika har rejst bekymring for udvikling af resistens. Patienter, der er i langvarig behandling med norfloxacin, får hyppigt quinolonresistente, gramnegative bakterier i fækallfloraen [18]. Udenlandske opgørelser har vist, at hos patienter, der er i quinolonprofylakse, udgøres 65% af alle gramnegative infektioner af quinolonresistente stammer [19]. Infektioner med quinolonresistente bakterier hos patienter, der er i quinolonprofylakse, er således en reel problemstilling.

#### SAMMENFATNING

Levercirrose kan på grund af translokation af bakterier eller produkter herfra kompliceres af HCS. Behandling med bredspektrede antibiotika hos klinisk ikkeinficerede cirrotikere er påvist at kunne modvirke translokation af bakterielle produkter, og via nedsat stimulering af splanknisk NOS fører dette til bedring af de hæmodynamiske variable. En bedring af hæmodynamikken kan være forklaringen på den forebyggende effekt af antibiotika på cirroserelaterede komplikationer. Det er muligt, at indikationen for antibiotika i fremtiden vil blive udvidet til at om-



## FAKTABOKS

**Indikation for antibiotikaprofylakse ved levercirrose**

Øvre gastrointestinal blødning

Tidligere tilfælde af spontan bakteriel peritonitis

Lavt ascitesproteinindhold (&lt; 10 g/l).

handle forebyggelse og behandling af flere leverrelaterede komplikationer, end det i dag er tilfældet [20]. En mulig effekt af behandlingen skal dog opvejes mod risikoen for at blive koloniseret og inficeret af quinolonresistente bakteriestammer.

**KORRESPONDANCE:** Bjørn Stæhr Madsen, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense. E-mail: ozomalo@hotmail.com

**ANTAGET:** 10. marts 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 9. maj 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

**LITTERATUR**

- Vilstrup H. Levercirrose og bakterielle infektioner. *Ugeskr Læger* 2005;167:739-41.
- Zapater P, Francés R, González-Navajas JM et al. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:1924-31.
- Colle I, Geerts AM, Steenkiste CV et al. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. *Anat Rec* 2008;291:699-713.
- Villa GL, Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. *Mol Aspects Med* 2008;29:112-8.
- Rasaratnam B, Connelly N, Chin-Dusting J. Nitric oxide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: is there a role for selective intestinal decontamination? *Clin Sci* 2004;107:425-34.
- Lin RS, Lee FY, Lee SD et al. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1995;22:165-72.
- Francés R, Zapater P, González-Navajas J et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008;47:978-85.
- Gouilis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999;353:139-42.
- Rimola R, Garcia-Tsao G, Navasa M et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
- Hou MC, Lin HC, Liu TT et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746-53.
- Bass NM, Mullen KD, Sanyal A et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.
- Fernandez J, Navasa M, Planas R et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.
- Kemp W, Colman J, Thompson K et al. Norfloxacin treatment for clinically significant portal hypertension: results of a randomised double-blind placebo-controlled crossover trial. *Liver Int* 2009;29:427-33.
- Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G et al. The effects of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2003;139:186-93.
- Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:992-9.
- Chin-Dusting J, Rasaratnam B, Jennings G et al. Effect of Fluoroquinolone on the enhanced nitric oxide-induced peripheral vasodilation seen in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1997;127:985-8.
- Albillos A, Hera A, González M et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208-17.
- Aparicio JR, Such J, Pascual S et al. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999;31:277-83.
- Fernández J, Navasa M, Gómez J et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Prolonging survival in patients with cirrhosis: old drugs with new indications. *Gastroenterology* 2010;139:1813-5.

# Præsentation af atypisk bulløs pyoderma gangraenosum

Anne Birgitte Simonsen & Anne Braae Olesen

**KASUISTIK**

Dermato-venerologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus

Pyoderma gangraenosum (PG) er en sjælden, ulcererende hudsygdom af ukendt ætiologi. Klassisk PG er oftest lokaliseret til underekstremiteterne og starter som en øm vesikulopustel eller nodulus, som ulcererer og bliver til et smertende sår med skarpt afgrænsede, underminerede, rødviolette kanter og central nekrose. Atypisk PG er oftere lokaliseret til hænderne, armene og ansigtet og karakteriseres ved hastigt voksende, smertende vesikler og bullae, der har central nekrose og bliver til overfladiske erosioner med en erytematøs randzone [1]. I 50% af tilfældene er PG associeret til internmedicinsk sygdom, oftest inflammatorisk tarmsygdom, arthritis eller hæmatologisk lidelse [2]. 25-50% af tilfældene udvikles eller

forværres efter et mindre traume eller kirurgi – et fænomen, der er kendt som patergi [3].

**SYGEHISTORIE**

En 79-årig mand blev akut indlagt på en medicinsk afdeling på mistanke om meningitis. Dagen før var han blevet voldsomt utilpas med kvalme og opkastninger. På indlæggelsesdagen fik han desuden hovedpine, nakke- og muskelsmerter samt et rødt, petekkielt udslæt på underekstremiteterne. Han var højfebril (temperaturen var 39,2 °C), men hæmodynamisk stabil. Sænkingsreaktionen (SR) var 95 mm pr. time, C-reaktivt protein (CRP) var 224 mg pr. l, og leukocytter var 9,3 mia. pr. l. Computertomografi af