

INFEKCIJE U BOLESNIKA S CIROZOM I TRANSPLANTACIJOM JETRE

TAJANA FILIPEC KANIŽAJ^{1,2}, IVA KOŠUTA¹ i GORDANA CAVRIĆ¹

¹Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti i
²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Izmijenjeni imunološki odgovor zajednički je nazivnik bolesnicima sa cirozom jetre te onima s transplantiranom jetrom, a sukladno tome obje su populacije pod povećanim rizikom od bakterijskih infekcija. Klinička slika razlikuje se od one u općoj populaciji, a uobičajeni znakovi upale su nepouzdana. Bakterijske infekcije vodeći su uzrok pobolijevanja i smrtnosti u bolesnika s uznapredovalom jetrenom bolesti, a rizik od smrtnog ishoda u sepsi dvostruko je veći nego u općoj populaciji. Bolesnici s transplantatom sve duže preživljavaju zahvaljujući napretku u kirurškoj tehnici i imunosupresiji, a kao vodeće rane i kasne posttransplantacijske komplikacije izdvajaju se upravo bakterijske infekcije. Spektar uzročnika i tip infekcije su široki, a veliku ulogu ima vrijeme proteklo od transplantacije. U obje skupine pravodobna dijagnostička obrada te terapijska intervencija ključ su pozitivnog ishoda.

Ključne riječi: infekcija, ciroza jetre, transplantacija jetre

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med.
Klinička bolnica Merkur
Zajčeva 19
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: tajana_filipec@yahoo.com

INFEKCIJE U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE

Bakterijske infekcije čest su uzrok pobolijevanja bolesnika s uznapredovalom jetrenom bolesti, kao i vodeći uzrok smrti. Trećina bolesnika s cirozom ima bakterijsku infekciju prigodom prijama ili je razvije tijekom hospitalizacije. Kronična bolest, jetrena insuficijencija, učestale hospitalizacije, potreba za invazivnim postupcima, niska razina albumina u ascitesu, leukopenija povezana s hipersplenizmom, stečena imunodeficijencija, bakterijsko preraštanje i disbioza (kvalitativna promjena crijevne mikroflore uzrokovane primjenom antibiotika, prehranom, bolestima crijeva...), povećana permeabilnost crijeva uz učestalije krvarenje iz probavne cijevi glavni su čimbenici pojačane sklonosti bakterijskim infekcijama u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre.

Prema dosadašnjim istraživanjima 60 % bakterijskih, a 40 % bolničkih infekcija je podrijetlom iz opće populacije. Ipak, gotovo polovina prvih povezana je sa

zdravstvenom intervencijom - razvija se unutar 48 sati nakon hospitalizacije (engl. *health care related*) (1). Spontani bakterijski peritonitis (SBP) i infekcije mokraćnog trakta su najučestalije, a slijede ih pneumonije i celulitis. Bolesnici sa sepsom i cirozom jetre su pod dvostruko većim rizikom od smrtnog ishoda od bolesnika bez ciroze (2). Mortalitet kod infektivnih komplikacija u cirozi doseže 38 %.

VRSTE UZROČNIKA

U većine bolesnika radi se o gram-negativnim bakterijama crijevnog podrijetla. Ipak sve su češći i gram-pozitivni, poglavito u bolničkim uvjetima. Najnovija istraživanja pokazuju povišenu prevalenciju infekcija uzrokovanih višestruko rezistentnim bakterijama (*Enterobacteriaceae* s β -laktamazama proširenog spektra; engl. *Extended Spectrum Beta Lactamase*, ESBL), *Pse-*

udomonas aeruginosa, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) i vankomicin osjetljivi ili rezistentni *Enterococci* (VSE, VRE). Poglavitno se to odnosi na infekcije stečene u bolničkom okruženju (23-39 %), ali 0-16 % stečenih u općoj populaciji (3).

DIJAGNOZA INFEKCIJE

Pravodobno postavljena dijagnoza na temelju kliničkih i laboratorijskih kriterija od velikog je značenja za ishod bolesti. Na samom početku infekcije klinička slika u značajnom dijelu bolesnika je potpuno asimptomatska. Stoga je već prilikom bolničkog prijma uputno provesti kompletnu mikrobiološku obradu, podjednako i u slučaju pojave bilo kojeg od znakova kliničkog pogoršanja. Minimalna inicijalna obrada uključuje: radiogram srca i pluća, ultrazvuk trbuha, dijagnostičku paracentezu te mikrobiološku obradu ascitesa, urina, krvi i iskašljaja.

OGRANIČENJA NAJČEŠĆIH KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH BILJEGA UPALE

Dijagnostički kriteriji SIRS-a (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), definirani u općoj populaciji, manje su pouzdani u bolesnika s cirozom. Razlog su posljedice hiperdinamične cirkulacije koja dovodi do tahiaritmije i bez priležne infekcije. S druge strane bolesnici na terapiji beta-blokatorima češće imaju jatrogeno snižen puls, dok hipersplenizam smanjuje brojnost bijelih krvnih zrnaca. SIRS je prisutan u 10-30 % bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre i bez prisutnosti infekcije, te u 57-70 % bolesnika s infekcijom (4).

Bolesnici s uznapredovalom bolesti jetre mogu imati izmijenjenu proizvodnju akutnih reaktanata upale. Iako su neka istraživanja pokazala da je izraženija podležeća bolest jetre povezana s nižim nivoima C reaktivnog proteina (CRP), čini se da je dijagnostička pouzdanost CRP-a u cirozi dobra (engl. *area under curve*, AUC 0,64-0,91) stoga se najčešće koristi u rutinskom kliničkom radu (3,5). Prokalcitonin se također pokazao dobrim laboratorijskim biljegom infekcija u bolesnika s cirozom (AUC 0,89). U usporedbi s CRP nije dokazana prednost jednog pred drugim, a kombinacijom oba parametra postiže se dodatno povećanje senzibilnosti za 5-10 % (3).

TERAPIJA BAKTERIJSKIH INFEKCIJA

U bolesnika s cirozom i teškim infekcijama potrebno je primijeniti intravensku antibiotsku terapiju odmah nakon postavljanja dijagnoze. Ova se preporuka temelji na podatcima prikupljenima iz opće populacije koji ukazuju da bilo koja odgoda pravodobne terapije u pacijenata s teškom sepsom dovodi do povišenja mortaliteta (6). Empirijska terapija idealno treba obuhvatiti sve potencijalne mikroorganizme odgovorne za infekciju imajući u vidu potrebu redukcije neželjenih nuspojava antibiotika. Općenito, pri odluci o odabiru empirijske antibiotske terapije bolničkih infekcija potrebno je procijeniti tip i težinu infekcije imajući u vidu podatke o lokalno prisutnoj prevalenciji pojedinih rezistentnih sojeva bakterija.

Duži niz godina cefalosporini III. generacije smatrani su zlatnim standardom u empirijskoj terapiji brojnih infektivnih stanja u cirozi (7-9). Učinkoviti su protiv *Enterobacteriaceae* i ne-enterokoknih streptokoka uz prihvatljiv profil nuspojava. Najnovija istraživanja pokazuju povišenu prevalenciju (33-78 %) infekcija uzrokovanih višestruko rezistentnim bakterijama, poglavito stečenih u bolničkom okruženju (10). Bakterijske infekcije uzročnicima iz opće populacije, no nedavnim kontaktom s bolničkim sustavom (dnevna bolnica, mali kirurški zahvat, dijaliza, intravenska terapija...) također pokazuju visoke razine rezistencije. Prognoza tih infekcija i pristup liječenju stoga su identični infekcijama stečenima tijekom bolničkog liječenja.

Ranu de-eskalaciju na prigodnu liniju antibiotske terapije trebalo bi učiniti odmah nakon uvida u nalaz mikrobiološkog izolata i nalaza testa antibiotske osjetljivosti.

EMPIRIJSKA ANTIBIOTSKA TERAPIJA INFEKCIJA IZ OPĆE POPULACIJE

Cefalosporini III. generacije preporučena su empirijska terapija u općoj populaciji stečenog SBP-a. Amoksisicilin s klavulonskom kiselinom i ciprofloksacin podjednako su učinkoviti. Oralni kinoloni su također dobra opcija u bolesnika s nekomplikiranim SBP (podrazumijeva nepostojanje ileusa, gastrointestinalnog krvarenja, septičkog šoka, II-IV. stupnja encefalopatije, serumskog kreatinina $\geq 3\text{mg/dl}$), osim u bolesnika koji su na dugoročnoj profilaktičkoj terapiji norfloksacinom. Do 30 % gram-negativnih bakterija (GNB), poglavito u bolesnika na profilaksi nofloksacinom, razvija rezistenciju na kinolone. Budući da postoji križna preosjetljivost između kinolona i trimetoprim-sulfometaksazola (TMX) (70 %), TMX nije primje-

rena zamjena kinolonima u bolesnika s cirozom jetre. Prisutnost bakterijske rezistencije na cefalosporine je niska, čak i u bolesnika liječenih norfloksacinom.

Empirijska terapija urinarnih infekcija iz populacije u bolesnika s cirozom uključuje cefalosporine III. generacije, amoksicilin s klavulonskom kiselinom, kinolone ili TMX. Nekomplicirane infekcije mogu se liječiti peroralno. Kinoloni nisu preporučljivi u liječenju bolesnika koji su primali dugotrajnu profilaksu norfloksacinom ili u zajednicama s visokom prevalencijom kinolon-rezistentnih bakterija. Urinarne infekcije sa sepsom potrebno je empirijski liječiti cefotaksimom ili ceftriaksonom ili amoksicilinom s klavulonskom kiselinom. Empirijska terapija u populaciji stečenih pneumonija bolesnika s cirozom jetre ne razlikuje se od preporuka za liječenje drugih skupina bolesnika. Terapijom je potrebno obuhvatiti tipične i atipične uzročnike. Preporuča se primijeniti jedan(e) od navedenih antibiotika: amoksicilin+klavulonsku kiselinu s makrolidom (klaritromicin ili azitromicin) ili levofloksacin ili moksifloksacinom, ili kombinaciju cefalosporina III. generacije s makrolidom (3). Kombinacija amoksicilina s klavulonskom kiselinom s kloksacilinom preporuča se u empirijskoj terapiji u općoj populaciji stečenog celulitisa (3,11). Minimalno trajanje terapije svih navedenih infekcija iznosi 5-8 dana.

EMPIRIJSKA TERAPIJA BOLNIČKIH INFEKCIJA I INFEKCIJA POVEZANIH SA ZDRAVSTVENOM INTERVENCIJOM

Od velike je važnosti kod odabira empirijskog antibiotika primijeniti saznanja o lokalnoj prevalenciji rezistentnih uzročnika (7-9). Uzročnici izolirani u bolničkim epizodama SBP ili spontanoj bakterijemiji često su rezistentni na β -laktame (uglavnom *Enterobacteriaceae* s β -laktamazama proširenog spektra; ESBL od engl. *Extended Spectrum Beta Lactamase*). Empirijska terapija temeljena na cefalosporinima neuspješna je u 26-41 % bolesnika (12,13). U područjima s niskom prevalencijom multirezistentnih uzročnika preporuča se empirijska terapija piperacilina s tazobaktamom. U područjima s visokom prevalencijom ESBL sojeva *Enterobacteriaceae* karbapenemi ili tigeciklin trebali bi biti prvi izbor u empirijskoj terapiji SBP i spontane bakterijemije s glikopeptidima ili bez njih, odnosno linezolida (ovisno o prevalenciji MRSA, VSE odnosno VRE). Oralni nitrofurantoin ili fosfomicin primjenjuje se u nekompliciranim urinarnim infekcijama, a piperacilin s tazobaktamom odnosno karbapenemi u kombinaciji s glikopeptidima u liječenju bolničkih urinarnih infekcija sa sepsom. Za empirijsko liječenje pneumonija preporuča se empirijska terapija piperacilina s tazobaktamom ili meropenema (odnosno cefta-

zidima) u kombinaciji s ciprofloksacinom uz dodatak glikopeptida odnosno linezolida (ovisno o prevalenciji MRSA, VSE odnosno VRE, u slučaju pneumonije povezane s respiratorom, ranije dugotrajne antibiotske terapije ili kolonizacije nosa s MRSA). Empirijsko liječenje bolnički stečenog celulitisa uključuje primjenu piperacilina s tazobaktamom u kombinaciji s klindamicinom odnosno meropenema (odnosno ceftazidima) u kombinaciji s kloksacilinom ili glikopeptida (ovisno o prevalenciji MRSA, VSE) (3,11).

PRIMJENA ALBUMINA

Bakterijske infekcije mogu pogoršati hemodinamski status bolesnika s cirozom i ascitesom te inducirati akutno bubrežno zatajenje. Bolesnici s povišenom razinom bilirubina ($>68 \mu\text{mol/L}$) ili kreatinina ($>88 \mu\text{mol/L}$) pod povećanim su rizikom (33-57 %) razvoja hepatorenalnog sindroma (HRS). Stoga se u profilaksi i liječenju navedenog stanja primjenjuje albumin u arbitrarnoj dozi od 1,5 mg/kg tjelesne težine kod dijagnoze, a u nastavku 1 g/kg na 3. dan. Ne preporuča se zamjena albumina drugim plazma-ekspanderima (3).

LIJEČENJE TEŠKE SEPSE I SEPTIČKOG ŠOKA

Rano postavljanje dijagnoze i započinjanje intravenzne antibiotske terapije imperativ su u liječenju sepse ili septičkog šoka (6). Primjenom antibiotika širokog spektra potrebno je započeti unutar prvog sata od postavljanja dijagnoze. Empirijskom antibiotskom terapijom potrebno je obuhvatiti sve vjerojatne uzročnike infekcije (6). De-eskalacija na najprikladniji antibiotik trebala bi se provesti odmah po prispjeću antibiograma.

Nadoknada volumena humanim albuminima povezana je sa smanjenjem smrtnosti kod bolesnika oboljelih od teške sepse i septičkog šoka. Za detaljniju usporedbu uloge primjene albumina odnosno plazma-ekspandera u bolesnika s cirozom potrebne su randomizirane, kontrolirane studije (6,13). Noradrenalin i dopamin smatraju se prvom, a vazopresin drugom linijom vazopresorne terapije. U bolesnika s cirozom jetre češće je prisutna hiporeaktivnost na vazopresorne i inotropne lijekove. Sva ostala suportivna terapija uključuje podjednake postupke koji se primjenjuju i u općoj populaciji.

PREVENCIJA INFEKCIJA U CIROZI

Antibiotska profilaksa treba se ograničiti na bolesnike s visokim rizikom za razvoj bakterijskih infekcija. Selektivnim pristupom minimalizira se rizik razvoja antibiotske rezistencije. Trenutne indikacije za antibiotsku profilaksu u cirozi su: krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, primarna profilaksa u bolesnika s niskom koncentracijom proteina u ascitesu i sekundarna profilaksa.

Bolesnici s cirozom i epizodom **krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta** predisponirani su za razvoj SBP i ostalih infekcija za vrijeme ili neposredno nakon epizode krvarenja. Približno 20 % bolesnika ima znakove infekcije nakon prijma, a 50 % razvije u prvim danima hospitalizacije (15). Profilaksa se započinje što ranije (idealno prije endoskopije), a vrijeme trajanja je 7 dana (16). Norfloksacin *per os* (400 mg/12h) prvi je izbor. Zbog opaženog povećanja učestalosti infekcija gram-pozitivnim kokcima i kinolon rezistentnim gram-negativnim bakterijama, bolesnicima s težim komplikacijama ciroze potrebno je primijeniti cefalosporine III. generacije (ceftriakson iv 1g/dan/7 dana). Primjenom antibiotske profilakse četverostruko se smanjuje učestalost infektivnih komplikacija, rizik ponovnih epizoda krvarenja i povećava preživljenje (17).

Bolesnici s **niskom razinom proteina u ascitesu** (10-15 g/L) pod povećanim su rizikom razvoja SBP (20 %/godina). U profilaksi SBP preporuča se norfloksacin (400 mg/dan) dugotrajno za bolesnike s prisutnom: niskom razinom proteina u ascitesu i uznapredovalom bolesti jetre (skor Child Pugh ≥ 9 i bilirubin u serumu ≥ 3 mg/dl) ili oštećenom funkcijom bubrega (kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl, ureja ≥ 25 mg/dl ili natrij ≤ 130 mEq/L) (18).

Bolesnici koji su se oporavili od prethodne epizode SBP pod povećanim su rizikom za opetovanu epizodu (70 % tijekom 1 godine). Primjena norfloksacina 400 mg/dan dugotrajno učinkovita je prevencija rekurencije SBP (**sekundarna profilaksa**) (19).

INFEKCIJE U BOLESNIKA S TRANSPLANTACIJOM JETRE

Transplantacija jetre je metoda liječenja bolesnika s akutnim ili kroničnim zatajenjem jetre (ciroza jetre s komplikacijama). Prethodne godine obilježene su sve boljim preživljenjem bolesnika (jednogodišnje preživljenje >85 %). Poboljšani rezultati povezuju se s mnoštvom faktora: konzervativna primjena imunosupresiva, ranije otkrivanje i liječenje infekcija, naprednije kirurške tehnike.

Usprkos tome 63 % uzroka smrti nakon transplantacije jetre odnosi se na ne-jetrene uzroke, od toga 25 % na komplikacije infekcija. Od iznimne je važnosti za uspjeh transplantacijskog liječenja kontinuirano provođenje preventivnih mjera: procjene čimbenika rizika razvoja infekcija, praćenje lokalne antimikrobne rezistencije, definiranje optimalne antimikrobne profilakse te rano otkrivanje kliničkih znakova i liječenja infekcija (20).

SPECIFIČNOSTI KLINIČKE PREZENTACIJE I DIJAGNOZE INFEKCIJE

U usporedbi s općom populacijom za ovu skupinu bolesnika vrijede neke specifičnosti. Pod utjecajem imunosupresije simptomi i znaci infekcije češće su slabije izraženi. Povišena temperatura može biti uzrokovana i neinfektivnim uzročnicima. Antimikrobna terapija u kombinaciji s imunosupresivima može imati toksične učinke. Spekter uzročnika i tip infekcije su široki, a napredovanje ubrzano. Tipovi infekcija se značajnim dijelom razlikuju prema vremenu nakon transplantacije (prvih mjesec dana, od prvog do šestog mjeseca i nakon šestog mjeseca) i razini imunosupresije.

VRSTA UZROČNIKA

Najčešći uzročnici infekcija su bakterije (48 %), a rjeđe gljive (22 %) i virusi (12 %). Gotovo 2/3 bolesnika nakon transplantacije jetre liječi se radi neke od infekcija uz 1-2,5 epizoda infekcija po bolesniku (21).

Post-transplantacijski izvori infekcija mogu biti povezani s postojanjem klinički prepoznatljive ili neprepoznate infekcije primatelja i/ili donora u trenutku transplantacije ili se može raditi o novostečenoj infekciji u primatelja nakon transplantacijskog postupka.

Latentne infekcije najčešće su uzrokovane: citomegalovirusom (CMV), Epstein-Barrovim virusom (EBV), virusom herpesa simpleksa HSV), virusom varicela zoster (VZV), *Toxoplasma gondii*, *Strongiloides stercoralis* i *Trypanosoma cruzii*. Kao što je ranije spomenuto, potencijalni kandidati za transplantaciju jetre većinom su bolesnici s dekompenziranom cirozom jetre koji su pod povećanim rizikom infekcija. Klinički prepoznatljive infekcije uglavnom se odnose na uobičajene bakterijske, gljivične ili virusne infekcije ovisno o epidemiološkoj situaciji u pojedinoj populaciji.

Post-transplantacijski na rizik infekcije utječu: ukupna razina imunosupresije (obilježena dozom, tipom i du-

žinom trajanja imunosupresivnog liječenja), kirurški zahvat, prisutnost intravenskih i drenažnih katetera, nutritivni i metabolički status, prisutnost virusnih infekcija s imunomodulatornim učincima (CMV), funkcija presatka i težina osnovne bolesti (22,23).

ČIMBENICI RIZIKA I STRATEGIJA PREVENCIJE INFEKCIJA

Strategija prevencije infekcija nakon transplantacije uključuje probir primatelja i donora za infekciju, primjenu profilakse i vakcinaciju (24).

Postupak predtransplantacijske reevaluacije temeljen je na anamnezi ranijih infekcija, nadzornim kulturama radi otkrivanja kolonizacije uvjetno patogenim mikroorganizmima i serološkim testovima za detekciju ranijih ekspozicija virusnim infekcijama. Serološki se čini probir primatelja i donora na: CMV, EBV, HSV, VZV, sifilis, toksoplazmozu, virus hepatitisa C (HCV), virus hepatitisa B (HBV) i virus humane imunodeficijencije (HIV). Uzimaju se uzorci urinokultura, hemokultura (u slučaju febriliteta), radiogram srca i pluća te ultrazvuk abdomena, a u primatelja dodatno bris pazuha, prepona, nosa i ždrijela, tuberkulinski test ili esej temeljen na otkrivanju interferona (25).

Neke dokumentirane infekcije donora kao HIV i sepsa kontraindikacija su za transplantaciju. Ostale infekcije razmatraju se pojedinačno u kontekstu mogućnosti antimikrobne terapije, urgentnosti transplantacije ili opravdanosti primjene u pojedinačnih primatelja (npr. HBV ili HCV inficiranih donora kod primatelja s istovjetnom infekcijom). Transplantacija organa od donora s povišenom temperaturom, osipom, encefalitisom i neliječenim infektivnim sindromima je kontroverzna. Potrebno ju je isključivo razmatrati u visokourgentnim situacijama uz pristanak primatelja.

Dugotrajno hospitalizirani bolesnici s cirozom jetre poglavito ranije liječeni antibioticima češće su kolonizirani multiplo-rezistentnim mikroorganizmima. Najčešće se radi o jednom ili više mikroorganizama kao što su *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus species*, *Stentrotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, meticilin-rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin-rezistentan *Enterococcus* (VRE), karabapenem rezistentna *Klebsiella pneumoniae* i flukonazol rezistentna *Candida species*. Navedeni mikroorganizmi su potencijalni patogeni u okolnostima imunosupresije, intravaskularnih katetera, endotrahealnih intubacija ili otvorenih kirurških rana. Iako mogu dovesti do infekcije, predtransplantacijske kolonizacije primatelja mikroorganizmima kao što su MRSA ili VRE nisu kontraindikacija za zahvat (25).

Kolonizacija VRE (uglavnom u probavnoj cijevi i bilijarnom traktu) nalazi se u 3-50 % primatelja jetre, a povezuje se s opetovanim operacijama i komorbiditetom te 4-14 puta višim mortalitetom (26-28). Ne postoje jasne preporuke o učinkovitoj antimikrobnoj terapiji za dekolonizaciju. Kolonizacija MRSA je u porastu. Profilaktički se primjenjuje mupirocin lokalno u sluznicu nosa uz preoperativno tuširanje antiseptikom (klorheksidin).

U postupku reevaluacije primatelja presatka potrebno je istražiti postojanje anatomske predispozicije za infekcije kao što su vezikoureteralni refluks, opstrukcija sinusa, bolesti srčanih zalistaka, intravaskularni ugrušci i protetički biomaterijali (vaskularni presatci, umjetni zglobovi, dijalizne fistule ili kateteri).

Aktivne infekcije bakterijama ili gljivama trebaju biti izliječene prije transplantacije ne samo zbog rizika post-transplantacijske sepse već i pojave mikotičnih aneurizmi anastomotskih sutura. Optimalno vrijeme od sanacije infekcije do transplantacije, potrebno za smanjenje rizika od infekcije, nije definirano. Nekontrahirane bakterijske i/ili gljivične infekcije su apsolutna kontraindikacija za kirurški zahvat (29).

Incidencija tuberkuloze u primatelja solidnih organa viša je 20-74 puta u odnosu na opću populaciju (30). Uglavnom se radi o reaktivaciji latentne bolesti. Stoga se prije transplantacije savjetuje učiniti radiogram srca i pluća i tuberkulinski test ili esej temeljen na oslobađanju interferona. Ako se utvrdi recentna konverzija tuberkulinskog testa ili pozitivan nalaz eseja, kontakt s bolesnikom s tuberkulozom prije transplantacije ili se radi o donoru s neliječenom tuberkulozom potrebno je primijeniti profilaksu tuberkuloze u primatelja (31).

Uvođenjem imunosupresije bolesnici primaju i profilaksu CMV infekcije valganciklovikom tijekom 3 mjeseca. Navedeno je značajno smanjilo incidenciju CMV infekcije nakon transplantacije (32). Profilaksa CMV infekcije učinkovita je i za profilaksu HSV i VZV infekcije.

Primjenom trimetoprim-sulfometaksazola (TMX) post-transplantacijski se provodi profilaksa infekcije s *Pneumocystis jirovecii*, *Listeria monocitogenes*, *Naocardia asteroides* i *Toxoplasma gondii* te mnogih urinarnih, respiratornih i probavnih infekcija. Profilaksa TMX 480 mg 3 x tjedno primjenjuje se tokom 3-12 mjeseci i virtualno je eliminirala *Pneumocystis pneumoniae*.

Incidencija gljivičnih infekcija nakon transplantacije iznosi 5-42 %. Uglavnom se radi o infekciji s *Candida* spp. (najčešće *Candida albicans*, ali u sve većem udjelu i *non-albicans*) (33). Incidencija kandidemije među bo-

lesnicima s transplantatom iznosi 2-8 %, a sveukupna smrtnost 77 % (34,35). Prema smjernicama Američkog društva za infektivne bolesti iz 2009. godine u bolesnika s povišenim rizikom za invazivne gljivične infekcije preporuča se 7-14 dana nakon operacije primijeniti flukonazol ili liposolubilni amfotericin B (36). Pod povišenim rizikom podrazumijevaju se bolesnici s jednim ili više rizičnih faktora: preoperacijsko zatajenje bubrežne funkcije, fulminantno zatajanje jetre, produženo bolničko liječenje, primjena antibiotika širokog spektra, ranija gljivična infekcija, primjena većih količina krvnih derivata, totalna parenteralna prehrana, rana retransplantacija ili druge reoperacije i koledoko-jejuno anastomoza (37). Meta-analizom uvođenje antifungalne profilakse flukonazolom nije smanjilo smrtnost (RR 0,90, 95 % CI 0,57-1,44), ali je značajno smanjilo incidenciju invazivnih gljivičnih infekcija (RR 0,28 95 % CI 0,13-0,57) (38,39). Druga najčešća gljivična infekcija u bolesnika s transplantatom je *Aspergillus* spp. Kolonizacija s *Aspergillus* spp. nije kontraindikacija za transplantaciju, ali zahtijeva isključenje aktivne infekcije. Incidencija invazivne aspergiloze nakon transplantacije je 1-9,2 %. Najčešći rizični faktori su bubrežna insuficijencija, retransplantacija, CMV infekcija, ranija kolonizacija i akutno zatajanje jetre (40). Uglavnom se radi o infekciji pluća s *Aspergillus fumigatus*, a rjeđe ostalim uzročnicima (*Aspergillus niger*, *flavus* i *terreus*). S obzirom na nisku senzitivnost kulture u dijagnostici se preporuča učiniti galaktomananski test. Profilaksa amfotericinom B tijekom 4 tjedna preporuča se samo u visoko rizičnih bolesnika, a prvu liniju liječenja invazivne aspergiloze čini vorikonazol (41).

U svrhu profilakse univerzalno se provodi vakcinacija primatelja za HBV, pneumokoknu infekciju i infekciju virusom gripe. Bolesnici s transplantacijom jetre post-transplantacijski ne smiju primati žive vakcine.

INFEKCIJE PREMA VREMENU NAKON TRANSPLANTACIJE

Infekcije u **prvih mjesec dana** nakon transplantacije jetre slične su onima u općoj populaciji nakon kirurškog zahvata. Dominantno se radi o bakterijskim infekcijama bolničkih izvora (stentovi, kateteri, strana tijela, nekrotično tkivo, produžena endotrahealna intubacija...) (22). Dva glavna mjesta infekcije su trbušna šupljina i pluća sa sklonošću bakterijemijama (42).

Incidencija infekcija kirurških rana i intraabdominalnih infekcija je u odnosu na ostale transplantacije solidnih organa viša (27-74 %). One mogu uzrokovati značajni porast smrtnosti (43, 44). Najčešće su infekcije rane uzrokovane uzročnicima podrijetlom iz probavne cijevi ili kože.

Intraabdominalne infekcije češće su uzrokovane višestrukim i multiplo-rezistentnim organizmima. Faktori povezani s kirurškim zahvatom su: dužina zahvata >12 sati, reoperacija, Roux-en-Y koledoko-jejunalna anastomoza, ranije multiple abdominalne operacije, CMV infekcija. Intrahepatalni apscesi česti su u bolesnika s trombozom arterije hepatike, a kolangitisi T drenažom bilijarnog stabla. Pri odabiru profilaktičkog antibiotika potrebno je voditi računa o lokalnoj epidemiološkoj situaciji. Ako nije dokumentirana kolonizacija multiplo-rezistentnim mikroorganizmima uglavnom se postoperacijski primjenjuje profilaksa antibiotikom koji pokriva floru crijeva i žučnog stabla (anaerobi i enterokoki). U KB Merkur provodi se profilaksa piperacilina s tazobaktamom. S obzirom da profilaksa ne može u cijelosti isključiti razvoj infekcija provodi se uzimanje nadzornih ciljanih uzoraka iz drenažnih katetera, nazogastričnih sondi, urinarnih katetera, aspirata traheje, ... a intraoperacijski uzimaju kulture žučnih puteva i trbušne šupljine (45).

Iako se sepsa može pojaviti u bilo kojem vremenu nakon transplantacije, najčešća je u prvom mjesecu. Incidencija iznosi 24-59 %, a mortalitet 24-36 % (46, 47). Najčešće se radi o bakterijemijama induciranim kateterom gram-pozitivnim uzročnicima, iako su i gram-negativni u porastu (48). Najčešće mjesto primarne infekcije tada su abdominalni organi, rjeđe se radi o uzrocima povezanim s pneumonijama ili urinarnim infekcijama. Multiplo-rezistentni sojevi *Acinetobacter baumannii* prisutni su u 62,5 %, *Stenotrophomonas maltophilia* 54,2 %, a *Pseudomonas* spp. 51,5 % izolata (48). Predtransplantacijski nepovoljno na rizik sepse utječu: encefalopatija, dugotrajni boravak u jedinicama intenzivnog liječenja, mehanička ventilacija, ranija sepsa, bubrežna insuficijencija, šećerna bolest, potreba za urgentnom transplantacijom jetre. Intraoperacijski faktori su dužina trajanja zahvata i potreba za nadoknadom krvnih derivata, a post-transplantacijski intraabdominalne infekcije, reoperacije, produžena potreba za intravaskularnim kateterima, akutno odbacivanje i bubrežna insuficijencija (49). Liječenje sepse treba biti usmjereno k otklanjanju predisponirajućih čimbenika i ciljanom antimikrobnoj terapiji.

U ranom postoperacijskom vremenu česte su infekcije s *Clostridium difficile*. Predispoziciji za infekciju doprinose imunosupresija, želučana protekcija inhibitorima protonske pumpe, učestala primjena antibiotika, crijevna krvarenja i bilijarne komplikacije (50).

Infekcije nakon **prvog do šestog mjeseca** od transplantacije obilježene su učincima visoke razine imunosupresije i uglavnom ih čine oportunističke infekcije. Najčešći uzročnik je CMV. U ovom vremenu moguće su infekcije i VZV, EBV, respiratornim sincicijskim virusom (RSV), humanim herpes viru-

som 6 (HHV6), adenovirusom i virusom gripe. Iako su najčešće infekcije gljivama uzrokovane *Candida* spp. moguće su i infekcije s *Aspergillus* spp. (15-20 %). Infekcija s *Mycobacterium tuberculosis* češća je nego u općoj populaciji (incidencija 0,3-15 %). Proširena infekcija povezuje se s visokim mortalitetom (29 %) (30).

Nakon 6 mjeseci od transplantacije razina imunosupresije je niža i učestalost infekcija manja. Incidencija infekcija iznosi 5,7-31 %. Rizični faktori su hepato-jejunalna anastomoza, anti-HBc pozitivni donori, bakterijske i virusne infekcije u ranom razdoblju nakon transplantacije, akutna odbacivanja i kronična disfunkcija presatka (51). Tipovi infekcije istovjetni su općoj populaciji uz nešto višu incidenciju.

ANALIZA UČESTALOSTI BAKTERIJSKIH I GLJIVIČNIH IZOLATA BOLESNIKA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE U KB MERKUR

Od 1998. godine u KB Merkur provedeno je više od 900 transplantacija jetre kadaveričnih davatelja organa. Retrospektivnom studijom analizirani su rezultati mikrobiološke analize izolata: urina, hemokultura, bilijarnih drenova, ostalih abdominalnih drenova, aspirata traheje ili bronhoalveolarnih lavata, vrhova centralnih venskih katetera, rana, želučanog sadržaja, prezervacijske otopine, ascitesa, torakalnih drenova i stolice u 187 bolesnika s transplantatom u vremenu neposredno nakon transplantacije do zaključno 6. mjeseca nakon zahvata (analizirano razdoblje 01. 01. 2008. do 30. 09. 2010. godine). Od ukupno 621 izolata, u 316 (50,8 %) izolirane su gram-negativne bakterije, u 201 (32,4 %) gram-pozitivne bakterije, u 99 (16 %) gljive, a samo 5 (0,8 %) izolata stolice su bile pozitivne na toksin *Clostridium difficile*. Među gram negativnim bakterijama najčešće su bili izolirani: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*, a među gram-pozitivnim bakterijama- *Enterococcus (faecium i faecalis)* i *Staphylococcus aureus*. Među gram-negativnim izolati- ma rezistencija je utvrđena u 42,2 odnosno 64,2 % u gram-pozitivnih izolata. Od gljiva izolirane su samo *Candida albicans* (74,7 % gljivičnih izolata) i *Candida non albicans*.

Raščlanjujući prema mediju u kojem su utvrđeni pozitivni izolati, pozitivan nalaz utvrđen je u: želučanom sadržaju 146 (23,5 %), aspiratu traheje i bronhoalveolarnom lavatu 103 (16,6 %), bilijarnom drenu 73 (11,8 %), ostalim abdominalnim drenovima 65 (10,5 %), kirurškim ranama 54 (8,7 %), urinu 52 (8,4 %), hemokulturama 46 (7,4 %), vrhovima centralnih venskih katetera 35 (5,6 %), prezervacijskoj otopini 17 (2,7 %),

ascitesu 14 (2,2 %), torakalnom drenu 11 (1,8 %) i stolici 5 (0,8 %).

Raščlanjujući prema pojedinoj godini u kojoj su uzorci analizirani, vidljiv je porast broja gram-negativnih, a smanjenje broja gram-pozitivnih izolata tokom godina. Postotak gljivičnih izolata tijekom istog razdoblja nije se bitnije mijenjao. Zanimljivo je da je broj izolata stolice pozitivnih na toksin *Clostridium difficile* vrlo mali usprkos učestaloj primjeni antibiotika u ispitivanoj populaciji (tablica 1).

Tablica 1.

Učestalost gram-negativnih, gram-pozitivnih, *Clostridium difficile* i gljivičnih infekcija bolesnika s transplantacijom jetre u KB Merkur u razdoblju 2008.-2010. godina.

Godina	Gram-negativni uzročnici %	Gram-pozitivni uzročnici %	<i>Clostridium difficile</i> %	Gljive %
2008.	47,3	35,9	-	14,5
2009.	44	37,3	-	18,1
2010.	61,3	22,6	0,8	15,6

ZAKLJUČAK

Infekcije u bolesnika s cirozom jetre, kandidata za transplantaciju jetre i primatelja organa učestali su i značajan problem. Velikim dijelom infekcije su povezane s povećanim rizikom smrtnosti. Prepoznavanje rizičnih faktora, ranih znakova infekcije, primjena profilakse, empirijskog i ciljanog liječenja od velike su važnosti za uspjeh liječenja.

L I T E R A T U R A

1. Fernandez J, Navasa M, Gomez J i sur. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-8.
2. Arvanti V, D'Amico G, Fede G i sur. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-56.
3. Jalan R, Fernandez J, Wiest R i sur. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013 *J Hepatol* 2014; 60: 1310-24.
4. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G i sur. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009; 51: 465-82.
5. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia. A comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1344-51.

6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
7. Rimola A, Garcia -Tsao G, Navasa M i sur. Diagnosis treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32: 142-53.
8. 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.
9. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
10. Bert F, Andreu M, Durand F i sur. Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 10-15.
11. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF i sur. Practice guidelines for diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406.
12. Angeloni S, Leboffe C, Parente A i sur. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2757-62.
13. Yakar T, GucluM, Srin E i sur. A recent evaluation of empirical cephalosporins treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2009; 55: 1149-54.
14. Finfer S, Bellomo R, Boyce N i sur. SAFE Study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
15. Tandon G, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 26-42.
16. de Franchis R, Baveno V. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-8.
17. Bernard B, Grange JD, Khac HEN i sur. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-61.
18. Fernanadez J, Navasa N, Planas R i sur. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-24.
19. Gines P, Rimola A, Planas R i sur. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double blind placebo controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-24.
20. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post Liver Transplant: Results of the NIDDK Long Term Follow-up Study. *Am J Transpl* 2010; 10: 1420-27.
21. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Seasonal pattern of early mortality and infectious complications in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 884-9.
22. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2601-14.
23. Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE i sur. Risk factors for cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: a prospective multivariate time-dependent analysis of 101 consecutive cases. *J Hepatol* 1993; 18: 185-95.
24. Avery RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 353-6.
25. Avery RK. Recipient screening prior solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1513-19.
26. Rusell DL, Flood A, Zaroda TE i sur. Putcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transpl* 2008; 8: 1737-43.
27. Mc Neil SA, Malani PN, Chenoweth CE i sur. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 195-203.
28. Gerhart M, Martin J, Rudich S i sur. Consequences of vancomycin-resistant *Enterococcus* in liver transplant recipients: a matched control study. *Clin Transpl* 2005; 19: 711-16.
29. Sun HY, Cacciarelli, Singh N. Impact of the pretransplant infections on clinical outcomes of the liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010; 16: 222-8.
30. Singh N, Peterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266-77.
31. Munoz P, Rodrigez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 581-7.
32. Paya C, Humar A, Domingez E i sur. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ recipients. *Am J Transpl* 2004; 4: 611-20.
33. Husain S, Tollemer J, Domingez EA i sur. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003; 75: 2023-9.
34. Moreno A, Cervera C, Gavalada J i sur. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transpl* 2007; 7: 2579-86.
35. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 113-34.
36. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D i sur. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
37. Collins LA, Samore MH, Roberts MS i sur. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994; 170: 644-52.

38. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004291.
39. Cruciani M, Mengoli C, Malena M i sur. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systemic view and meta-analysis. *Liver Transpl* 2006; 12: 850-8.
40. Singh N, Husain S. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2009; 9(Suppl. 4): S180-S191.
41. Sing N, Pruett TL, Huston S i sur. Invasive aspergillosis in the recipients of liver retransplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1205-09.
42. Singh N, Wegener MM, Obman A i sur. Bacteriemias in liver transplant recipients: shift toward gram-negative bacteria as a predominant pathogens. *Liver Transpl* 2004; 10: 844-9.
43. San Juan R, Aguado JM, Lumberras C i sur. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from RESITRA study group. *Am J Transplant* 2007; 7: 964-71.
44. Asensio A, Ramos A, Cuervas-Mons A i sur. Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transpl* 2008; 14: 799-805.
45. Garcia Prado ME, Matia EC, Ciuro FP i sur. Surgical site infection in liver transplant recipients: impact of the type of perioperative prophylaxis. *Transplantation* 2008; 85: 1849-54.
46. Singh N, Paterson DL, Gayowski T i sur. Predicting bacteraemia and bacteremic mortality in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2000; 6: 54-61.
47. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE i sur. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl* 2009; 9: 835-43.
48. Kawecki D, Chmura A, Pacholczyk M i sur. Etiological agents of bacteraemia in the early period after liver transplantation. *Transpl Proc* 2007; 39: 2816-21.
49. Shi SH, Kong HS, Xu J i sur. Multidrug resistant gram-negative bacilli as predominant bacteremic pathogens in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 405-12.
50. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C i sur. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transpl* 2010; 16: 393-401.
51. Albright JB, Bonatti H, Mendez J i sur. Early and late *Clostridium difficile* – associated colitis following liver transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 856-66.

SUMMARY

INFECTIONS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND LIVER TRANSPLANTATION

T. FILIPEC KANIŽAJ^{1,2}, I. KOŠUTA¹ and G. CAVRIĆ¹

¹*Merkur University Hospital, Clinical Department of Internal Medicine and*

²*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Altered immune response is a feature of both liver cirrhosis and liver transplantation. Both populations are at an increased risk of bacterial infections, often with atypical clinical presentation. Classic features of the inflammatory response are often absent or altered. In advanced liver disease, bacterial infections are the leading cause of morbidity and mortality, and the risk of fatal outcome due to sepsis is twice as high as in the general population. Patient survival after liver transplantation continues to improve owing to enhanced surgical techniques and development of modern immunosuppressive protocols. A broad spectrum of often atypical bacterial infections are emerging as important posttransplantation complications. Timely diagnosis and therapeutic intervention is necessary for favorable outcome.

Key words: infection, liver cirrhosis, liver transplantation