

## Izvorni znanstveni rad | Original scientific article

# Etiologija i ishod bakterijskih infekcija kod bolesnika s cirozom jetre – retrospektivna kohortna studija

## Etiology and outcome of bacterial infections in patients with liver cirrhosis – a retrospective cohort study

Juraj Krznarić<sup>1</sup>, Neven Papić<sup>1,2</sup>, Iva Butić<sup>1,3</sup>, Davorka Dušek<sup>1,2</sup>, Ivan Kurelac<sup>1</sup>, Adriana Vince<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska<sup>2</sup> Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska<sup>3</sup> Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska**Ključne riječi:**

bakterijemija  
ciroza jetre  
antibiotici  
empirijsko liječenje  
komplikacije

**Keywords:**

bacteremia  
liver cirrhosis  
antibiotics  
empirical treatment  
complications

**Primljeno:** 09.11.2019.**Received:** 09.11.2019.**Prihvaćeno:** 10.12.2019.**Accepted:** 10.12.2019.**✉ Dopisni autor:**

Juraj Krznarić, dr. med.  
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“,  
Zagreb, Hrvatska  
E-mail: [jkrznaric@bfm.hr](mailto:jkrznaric@bfm.hr)

**Sažetak**

**Uvod:** Bakterijske infekcije čest su uzrok komplikacija i dekompenzacije kod bolesnika s cirozom jetre. Cilj je ove studije proučiti etiologiju, kliničke manifestacije, tijek i ishod bakterijskih infekcija te identificirati prediktore mortaliteta kod bolesnika s cirozom jetre i sepsom.

**Materijali/metode:** Proveli smo retrospektivnu kohortnu studiju u koju je uključeno 257 bolesnika s cirozom jetre koji su bili hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (KZIB) u petogodišnjem razdoblju (2011. – 2015.). Analizirali smo demografske, kliničke te mikrobiološke podatke s ciljem identifikacije prediktora mortaliteta.

**Rezultati:** Najčešći klinički sindrom kod prijema bolesnika bila je primarna bakterijemija nepoznatog ishodišta (40,8 %). Prethodno dijagnosticiranu kroničnu bolest jetre imalo je 39,2 % bolesnika. Kod 50 % bolesnika najčešći uzrok ciroze jetre bio je alkoholne geneze. Uzročnik je izoliran kod 71,4 % bolesnika, najčešće iz hemokultura (59,1 %). Korekcija empirijske terapije učinjena je u 11,2 % slučajeva, uzevši u obzir mikrobiološke izolate. Medijan do početka adekvatne antimikrobne terapije bio je 3 dana. Do komplikacija je došlo kod 62,2 % bolesnika. Ukupni mortalitet za vrijeme hospitalizacije iznosio je 28,5 %. Odgođena adekvatna antimikrobna terapija u razdoblju  $\geq 72$  sata, invazivna mehanička ventilacija i akutno bubrežno zatajenje pokazale su se neovisno povezanima sa smrtnim ishodom.

**Zaključak:** Ovom smo studijom opisali epidemiologiju i etiologiju bakterijemija kod bolesnika s cirozom jetre u Hrvatskoj. S obzirom na to da je infekcija prvi prezentirajući znak ciroze u našoj kohorti, naglašava se potreba za sustavnijim probirom u svrhu ranog otkrivanja kronične bolesti jetre i sprječavanja komplikacija. Visoka stopa multiplo-rezistentnih infekcija iz opće populacije naglašava potrebu za izradom nacionalnih smjernica za empirijsko liječenje bakterijskih infekcija kod bolesnika s cirozom jetre.

**Abstract**

**Introduction:** Bacterial infections are a common cause of complications and decompensation in patients with liver cirrhosis. The objective of this study is to evaluate the etiology, clinical manifestations, course and outcome of bacterial infections and identify mortality predictors in patients with liver cirrhosis and sepsis.

**Materials/Methods:** We conducted a retrospective cohort study involving 257 patients hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb over a five-year period (2011 – 2015). We analysed demographical, clinical, and microbiological data in order to identify the mortality predictors.

**Results:** The most common clinical syndrome on admission was bacteremia of unknown origin. Chronic liver disease (CLD) was previously diagnosed in 39,2 % of patients. In 50,0 % of the cases, CLD was alcohol induced. The causative agent was isolated in 71,4 % of patients, mostly from blood cultures. Empirical therapy was corrected in 11,2 % of cases (according to microbiological findings). Median time of adequate antimicrobial therapy onset was 3 days. Complications occurred in 62,2 % of patients. Hospital stay mortality rate was 28,5 %. Delayed adequate antimicrobial therapy for a period  $\geq 72$  hours, invasive mechanical ventilation and acute renal failure were independently associated with fatal outcomes.

**Conclusion:** This study describes the epidemiology and etiology of bacteremia in liver cirrhosis patients in Croatia. Since infection is the initial sign of cirrhosis presence in our cohort, systematic screening for timely detection of CLD and prevention of complications is crucial. High rate of multiple drug resistant infections from the general population underscores the need to develop national guidelines for empirical treatment of bacterial infections in patients with liver cirrhosis.

## Uvod

Stopa smrtnosti u zemljama Europske Unije uslijed ciroze jetre iznosi 1-2 %, s rastućom incidencijom u posljednjem desetljeću<sup>[1]</sup>. Ciroza jetre patološka je dijagnoza karakterizirana difuznom fibrozom, disfunkcijom intrahepatalne arterijske i venske cirkulacije te portalnom hipertenzijom – promjenama koje dovode do zatajenja funkcija jetre te konačno rezultiraju zatajenjem jetre<sup>[2]</sup>. Razlikujemo kompenziranu i dekompenziranu cirozu. Karakteristike dekompenzirane ciroze su razvoj ascitesa, krvarenje iz varikoziteta i/ili hepatalna encefalopatija, a sve ove manifestacije povezane su s kratkim preživljenjem (3-5 godina), ako se ne provede transplantacija jetre<sup>[3]</sup>.

Bakterijske su infekcije jedna od najčešćih komplikacija kod bolesnika s kroničnom bolesti jetre i vodeći uzrok smrti kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre<sup>[4,5]</sup>. Jetrena disfunkcija uzrokuje poremećaj imunološkog sustava, uključujući poremećaj humoralne i stanične imunosti koji se pogoršavaju s progresijom jetrene bolesti. Translokacija bakterija smatra se primarnim mehanizmom ponavljajućih bakterijemija; poremećaj uklanjanja bakterija u retikuloendotelnom sustavu jetre, kao i strukturalni i funkcionalni poremećaji u sluznici crijeva dovode do povećane propusnosti i pojave bakterija i bakterijskih produkata u cirkulaciji sustava<sup>[6]</sup>. Upalni odgovor sustava može dovesti do multiorganske disfunkcije; renalne insuficijencije, encefalopatije odnosno dekompenzacije prethodno kompenzirane jetrene bolesti<sup>[4,6,7]</sup>. Suprotno uvriježenom mišljenju, bolesnici s cirozom jetre, kao odgovor na infekciju, češće razvijaju ekscesivni upalni citokinski odgovor i imaju više serumske koncentracije upalnih citokina (poput TNF- $\alpha$ , IL-6) u odnosu na bolesnike koji nisu oboljeli od ciroze jetre<sup>[8]</sup>. Istovremeno, bolesnici s cirozom jetre pokazuju supresiju monocitnog/makrofagnog odgovora, što dijelom objašnjava veću učestalost nozokomijalnih infekcija kod ovih bolesnika<sup>[9]</sup>. Kombinacija imunosupresije i nekontrolirane upalne reakcije uzrokuje četverostruko veću smrtnost – 30 % bolesnika umire unutar mjesec dana, a još 30 % unutar godinu dana nakon prve epizode sepse. Stoga se sepsa danas smatra petim stadijem ciroze jetre<sup>[7]</sup>. Godine 2009. po prvi puta je definirano tzv. „akutno na kronično jetreno zatajenje” (eng. acute-on-chronic liver failure, ACLF) karakterizirano akutnom i teškom jetrenom insuficijencijom kod bolesnika s jetrenom bolešću i/ili cirozom jetre, a koje je, za razliku od dekompenzacije jetrene bolesti, povezano sa znatno višom stopom smrtnosti (od 28 % u ACLF stadiju 1, do 87 % u ACLF stadiju 3)<sup>[10,11]</sup>. Upravo su bakterijske infekcije najčešći čimbenik koji dovodi do ACLF-a<sup>[10]</sup>.

U ovoj smo studiji analizirali epizode bakterijskih infekcija kod bolesnika s cirozom jetre s ciljem opisa kliničkih sindroma, mikrobioloških izolata i rezistencije na antibiotike, tijeka bolesti i ishoda liječenja.

## MATERIJALI I METODE

### Dizajn studije i ispitanici

Retrospektivna kohortna studija uključivala je sve bolesnike s dijagnosticiranom bakterijskom infekcijom koji su liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” (KZIB) u Zagrebu u petogodišnjem razdoblju (2011. – 2015.).

### Definicije i varijable

Standardni demografski i epidemiološki podaci, klinički simptomi, znakovi te laboratorijski i mikrobiološki nalazi prikupljeni su za svakog pojedinačnog bolesnika uključenog u studiju iz bolničke medicinske dokumentacije. Ciroza jetre klinički je definirana prisutnošću indikatora ciroze jetre, a bilježeno je i vrijeme postavljanja dijagnoze<sup>[12]</sup>. APRI, FIB-4, Child Pough i MELD score izračunati su za svakog bolesnika kao markeri stupnja težine jetrene bolesti<sup>[13-15]</sup>. Sepsa je definirana prema Trećoj međunarodnoj konsenzusnoj definiciji sepse i septičkog šoka (Sepsis-3)<sup>[16]</sup>. Infekcijom iz opće populacije smatra se infekcija uzrokovana infektivnim čimbenikom stečenim izvan zdravstvene jedinice (prisutna već pri hospitalizaciji pacijenta). Nozokomijalnom infekcijom smatra se infekcija uzrokovana infektivnim čimbenikom stečenim unutar zdravstvene jedinice 48h nakon hospitalizacije i 48h po otpustu iz bolnice te godinu dana od ugradnje stranog tijela (npr. proteze koljena, kuka itd.). Stupanj dekompenzacije jetrene bolesti utvrđen je CLIF-C AD skorom<sup>[17]</sup>.

### Statistička obrada

Demografski, klinički i laboratorijski podaci analizirani su i prezentirani deskriptivno.  $\chi^2$ , Fisher's exact test i Mann Whitney U test korišteni su za usporedbu dviju skupina. Svi su testovi dvosmjerni (eng. two-tailed),  $p < 0.05$  smatrano je statistički značajnim. Multivarijantna analiza korištena je za identifikaciju faktora neovisno povezanih s mortalitetom za vrijeme hospitalizacije.

## REZULTATI

### Karakteristike bolesnika

Tijekom ispitivanog razdoblja, identificirano je 257 bolesnika s dijagnozom ciroze jetre (183 muškarca;

dob 62,2±11,1 godina). Najčešći uzrok hospitalizacije bile su infekcije urinarnog trakta (12,4 %), infekcije kože (6,7 %), gastrointestinalne infekcije (8,6 %; *Clostridioides difficile* enterokolitis 4,3 %) i infekcije središnjeg živčanog sustava (CNS) (3,1 %). Identificirano je 86 bolesnika (33,5 %) s dijagnozom sepse koji su uključeni u daljnju analizu. Tijekom ispitivanog razdoblja identificirano je 98 epizoda sepse kod 86 bolesnika (63 muškarca, 23 žene; srednje dobi 65,1 ± 11,1 godina). Osmero bolesnika imalo je više epizoda sepse (raspon: 1-4). Alkohol je bio najčešći uzrok ciroze (50,0 %), kojeg su slijedili kronični virusni hepatitis (12,8 %) i primarna bilijarna ciroza/primarni sklerozirajući kolangitis (PBC/PSC) (9,3 %).

45,3 % bolesnika imalo je prethodno postavljenu dijagnozu ciroze jetre, dok je kod ostalih bolesnika dijagnoza postavljena tijekom hospitalizacije radi infektivne bolesti. Od bolesnika s poznatom dijagnozom ciroze, 19,8 % njih imalo je prethodnu epizodu dekompenzacije jetrene bolesti (8 bolesnika imalo je prethodnu epizodu krvarenja iz varikoziteta jednjaka, 3 bolesnika imala su epizodu spontanog bakterijskog peritonitisa). Većina je bolesnika imala komorbiditete (95,3 %); najčešće kardiovaskularnu bolest (40,7 %), šećernu bolest (29,1 %), bubrežnu bolest (15,1 %) te malignu bolest (13,9 %). Aktivnu konzumaciju alkohola smo zabilježili kod 34,8 % bolesnika, a pušenje kod 18,6 % bolesnika. 41,9 % bolesnika u trajnoj terapiji uzima beta blokator, 15,1 % ACE inhibitor, 12,8 % oralni hipoglikemik, 8,1 % inzulin, 4,6 % statin.

### Klinički sindromi, ishodište infekcije i izolirani mikroorganizmi

Od 98 epizoda sepse, 81,6 % bolesnika imalo je infekciju iz opće populacije, 10,2 % nozokomijalnu, a 8,2 % infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi. Najčešći klinički sindrom kod prijema u bolnicu bila je primarna bakterijemija nepoznatog ishodišta (40,8 %), uroinfekcija (17,3 %), infekcija kože (14,3 %), pneumonija (9,2 %), endokarditis (8,2 %), gastrointestinalne infekcije (4,1 %), meningitis (2 %), peritonitis (2 %) te osteomijelitis (2 %).

Uzročnika infekcije dokazali smo kod 71,4 % bolesnika; u hemokulturi kod 59,1 % bolesnika, u urinu kod 23,4 %, u brisu rane kod 8,2 % i u stolici kod 2 % bolesnika. Izolirani uzročnici bili su gram pozitivni koki kod 31,6 % bolesnika i gram negativni bacili kod 39,8 % bolesnika (Tablica 1). U odnosu na enterobakterije, ukupno 40 % njih produciralo je ESBL (8 od 20 (40 %) izoliranih *E.coli*, 5 od 8 (62,5 %) *Klebsiella pneumoniae* i 1 *Klebsiella oxytoca*), a ukupno 14,3 % bilo je rezistentno na kinolone.

19,7 % bolesnika je, tijekom hospitalizacije, razvilo novu epizodu bakterijske infekcije uzrokovanu drugim uzročnikom: Meticilin-osjetljivi *Staphylococcus aureus* (17,6 %), Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (5,8 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5,8 %), *Escherichia coli* (23,5 %), *Klebsiella pneumoniae* (23,5 %), *Enterococcus faecium* (5,8 %), *Enterobacter cloacae* (5,8 %), *Clostridioides difficile* (5,8 %), *Acinetobacter baumannii* (5,8 %), *Proteus mirabilis* (5,8 %), *Providencia rettgeri* (5,8 %).

TABLICA 1. IZOLIRANI MIKROORGANIZMI, N (%)

TABLE 1. ISOLATED MICROORGANISMS, N (%)

| Gram (+)                                |             |
|---|-------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> MSSA       | 16 (16.3 %) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA       | 1 (1.0 %)   |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>       | 2 (2.0 %)   |
| <i>Staphylococcus lugdunensis</i>       | 2 (2.0 %)   |
| <i>Staphylococcus saccharolyticus</i>   | 1 (1.0 %)   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> (BHS-B) | 2 (2.0 %)   |
| <i>Streptococcus</i> spp. (BHS-C)       | 1 (1.0 %)   |
| <i>Streptococcus viridans</i>           | 1 (1.0 %)   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>         | 1 (1.0 %)   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>            | 2 (2.0 %)   |
| <i>Enterococcus faecium</i>             | 2 (2.0 %)   |
| Gram (-)                                |             |
| <i>Escherichia coli</i>                 | 20 (20.4 %) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>            | 8 (8.2 %)   |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>               | 1 (1.0 %)   |
| <i>Salmonella enteritidis</i>           | 1 (1.0 %)   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>             | 1 (1.0 %)   |
| <i>Campylobacter jejuni</i>             | 1 (1.0 %)   |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>          | 1 (1.0 %)   |
| <i>Prevotella melaninogenica</i>        | 1 (1.0 %)   |
| <i>Serratia marcescens</i>              | 1 (1.0 %)   |
| <i>Bacteroides fragilis</i>             | 2 (2.0 %)   |
| <i>Clostridium difficile</i>            | 1 (1.0 %)   |
| <i>Myroides</i> spp                     | 1 (1.0 %)   |

### Klinička slika i laboratorijski parametri

Prosječno vrijeme trajanja bolesti do hospitalizacije bilo je 4,8±5,8 dana; 47,67 % bolesnika hospitalizirano je unutar 48 sati od početka bolesti, a 43,02 % njih unutar 96 sati. Većina se je bolesnika (85,7 %) prezentirala s vrućicom, uz najvišu izmjerenu aksilarnu temperaturu do 39,1±0,9 °C. Manji udio bolesnika zadovoljio je qSOFA (2+ 30,6 %) i SIRS kriterije (3+ 51,0 %).

Većina je bolesnika imala povišene vrijednosti CRP-a (prosječno  $83,1 \pm 71,5$ ), 11,62 % bolesnika bilo je leukopenično, dok je 44,18 % njih imalo leukocitozu; trombocitopenija je bila prisutna kod 91,56 %, hipoalbuminija kod 75,58 %, a povišeni urea i/ili kreatinin zabilježeni su kod 54,65 % bolesnika (Tablica 2).

Procijenjeni Child Pugh score kod prijema bio je 9 (IQR 7 – 10), MELD-Na 18 (13 – 21,5) i CLIF-C AD score 60,9 (54,8 – 69,4)

TABLICA 2. KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKI PARAMETRI  
TABLE 2. CLINICAL PRESENTATION AND LABORATORY PARAMETERS

|                                 |                              |
|---------------------------------|------------------------------|
| Dan bolesti kod primitka        | 4.8 ± 5.8                    |
| Vrućica                         | 84 (85.7 %)                  |
| Tresavica                       | 53 (54.1 %)                  |
| Poremećaj svijesti kod primitka | 36 (36.7 %)                  |
| Tahipnoičan kod primitka        | 29 (29.6 %)                  |
| Hipotenzija                     | 10 (10.2 %)                  |
| Šok                             | 7 (7.1 %)                    |
| <b>qSOFA</b>                    |                              |
| 0-1                             | 68 (69.4 %)                  |
| 2                               | 20 (20.4 %)                  |
| 3                               | 10 (10.2 %)                  |
| <b>SIRS</b>                     |                              |
| 0, 1, 2                         | 48 (48.9 %)                  |
| 3, 4                            | 50 (51.0 %)                  |
| <b>Laboratorijski parametri</b> |                              |
| SE                              | 56±32 mm/h                   |
| CRP                             | 83.1±71.5 mg/L               |
| Leukociti                       | 12.0±11.0 10 <sup>9</sup> /L |
| Hemoglobin                      | 112.3±26.3 g/L               |
| Trombociti                      | 111±65.9 10 <sup>9</sup> /L  |
| Ukupni proteini                 | 63.6±9.2 g/L                 |
| Albumini                        | 30.2±6.9 g/L                 |
| Urea                            | 10.6±8.2 mmol/L              |
| Kreatinin                       | 142.9±74.5 μmol/L            |
| Na                              | 134.9±5.9 mmol/L             |
| PV / INR                        | 57.3±29.5 (1.7±0.8) %        |
| Ukupni bilirubin                | 59.1±59.9 μmol/L             |
| AST                             | 92.0±130.4 U/L               |
| ALT                             | 54.1±76.1 U/L                |
| GGT                             | 197.2±279.6 U/L              |
| ALP                             | 150.3±108.4 U/L              |
| LDH                             | 310.0±216.6 U/L              |

## Antimikrobno liječenje

Kod svih je bolesnika započeta empirijska antimikrobna terapija nakon prijema, s jednim od 36 različitih antimikrobnih odabira/kombinacija (Tablica 3). Primarna bakterijemija empirijski je liječena s 22 različite terapije, celulitis s 10, uroinfekcija s 8, endokarditis s 6 te pneumonija s 5. Najčešća je empirijska monoterapija bila ceftriakson, a najčešća kombinirana terapija bili su kloksacilin i ceftirakson.

Empirijska je antimikrobna terapija, na temelju testa osjetljivosti, promijenjena kod 11,2 % bolesnika; 6,97 % bolesnika s dokazanom *S.aureus* bakterijemijom, 2,32 % bolesnika s *E. Faecium*, 2,32 % bolesnika s *E.coli* te 1,16 % bolesnika s *K.pneumoniae*. Medijan do početka adekvatne antimikrobne terapije iznosio je 3 (IQR 1-5) dana.

Terapija je modificirana kod 43 bolesnika (43,8 %); deeskalirana kod 23 bolesnika (23,4 %), a zamijenjena antibiotikom sličnog spektra ili proširena kod 20 bolesnika (20,4 %).

TABLICA 3. EMPIRIJSKO LIJEČENJE KOD PRIMITKA  
TABLE 3. EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY AT ADMISSION

|   |             |
|---|-------------|
| <b>Monoterapija</b>                         | 52 (53.1 %) |
| kristalni penicilin                         | 4 (4.1 %)   |
| kloksacilin                                 | 5 (5.1 %)   |
| amoksicilin + klavulonska kiselina          | 14 (14.3 %) |
| cefazolin                                   | 4 (4.1 %)   |
| ceftriakson                                 | 11 (11.2 %) |
| piperacilin- tazobaktam                     | 6 (6.1 %)   |
| imipenem, meropenem                         | 4 (4.1 %)   |
| ertapenem                                   | 1 (1.0 %)   |
| ciprofloksacin                              | 2 (2.0 %)   |
| metronidazol                                | 1 (1.0 %)   |
| <b>Kombinirana terapija</b>                 | 46 (46.9 %) |
| kristalni penicilin + azitromicin           | 1 (1.0 %)   |
| kloksacilin + gentamicin                    | 2 (2.0 %)   |
| kloksacilin + ciprofloksacin + klindamicin  | 1 (1.0 %)   |
| kloksacilin + ciprofloksacin + metronidazol | 1 (1.0 %)   |
| ceftriakson + ciprofloksacin                | 3 (3.1 %)   |
| ceftriakson + gentamicin                    | 2 (2.0 %)   |
| ceftriakson + kloksacilin                   | 5 (5.1 %)   |
| ceftriakson + klindamicin                   | 1 (1.0 %)   |
| ceftriakson + metronidazol                  | 4 (4.1 %)   |
| ceftriakson + vankomicin                    | 1 (1.0 %)   |
| ceftriakson + metronidazol + kloksacilin    | 2 (2.0 %)   |



|  |           |
|--|-----------|
| koamoksiklav + azitromicin                 | 1 (1.0 %) |
| koamoksiklav + ciprofloksacin              | 2 (2.0 %) |
| koamoksiklav + gentamicin                  | 4 (4.1 %) |
| koamoksiklav + ciprofloksacin + vankomicin | 1 (1.0 %) |
| koamoksiklav + linezolid                   | 1 (1.0 %) |
| piperacilin-tazobaktam + kloksacilin       | 2 (2.0 %) |
| piperacilin-tazobaktam + azitromicin       | 1 (1.0 %) |
| piperacilin-tazobaktam + vankomicin        | 2 (2.0 %) |
| ertapenem + metronidazol                   | 1 (1.0 %) |
| meropenem + vankomicin                     | 1 (1.0 %) |
| vankomicin + ciprofloksacin                | 1 (1.0 %) |
| ostalo                                     | 6 (6.1 %) |

### Tijek liječenja i ishod bolesti

Prosječno trajanje febriliteta pod antimikrobnom terapijom bilo je  $4,3 \pm 2,4$  dana, a hospitalizacije  $16,1 \pm 12,1$  dana. Do komplikacija je došlo kod 62,2 % bolesnika; 31,6 % njih razvilo je renalnu insuficijenciju, od kojih je 54,8 % njih zahtijevalo bubrežno nadomjesno liječenje; respiratornu insuficijenciju razvilo je 23,5 % bolesnika, od kojih je 73,9 % njih liječeno invazivnom mehaničkom ventilacijom; gastrointestinalno krvarenje razvilo je 9,2 % bolesnika, 4,1 % bolesnika razvilo je kardijalnu dekompenzaciju, a 14,3 % encefalopatiju. 17,3 % bolesnika razvilo je nozokomijalnu infekciju. 33,7 % bolesnika liječeno je u jedinici intenzivnog liječenja. Stopa mortaliteta za vrijeme hospitalizacije bila je 28,5 %, a kod bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja 45,7 %. Odgođena adekvatna antimikrobna terapija  $\geq 72$  sata (OR 71,24 (95 %CI 7,26-169,8,  $p=0.0002$ )), invazivna mehanička ventilacija (OR 12,19, 95 %CI 1,82-18,50,  $p=0,0098$ ) i akutna renalna insuficijencija (OR 69,74, 95 %CI 27,34-116,95,  $p=0.0002$ ) pokazale su se neovisno povezanima sa smrtnim ishodom u multivarijantnoj analizi. Ostale analizirane varijable, uključujući i skorove stupnja jetrene bolesti (MELD-Na, CPS, CLIF C AD) nisu bile neovisno povezane s hospitalnim mortalitetom.

Kod preživjelih bolesnika, MELD-Na score je po otpustu bio značajno niži nego u trenutku prijema (medijan 14, IQR 10,75-19,25) kao i CPS (medijan 8, IQR 7-11).

### Rasprava

Unatoč značajnom napretku liječenja bolesnika s cirozom jetre, bakterijske su infekcije i dalje važan uzrok komplikacija i mortaliteta<sup>[18]</sup>. Rastući problem

predstavljaju i infekcije uzrokovane multirezistentnim patogenima koje su učestalije nego u općoj populaciji<sup>[18,19]</sup>. Vrste i rezistencije samih uzročnika variraju ovisno o okolnostima stjecanja infekcije te je pri uvođenju empirijske antimikrobne terapije preporučeno voditi se lokalnim epidemiološkim podacima (npr. Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj).

Cilj je ove studije bio opisati spektar bakterijskih infekcija kod bolesnika s cirozom jetre, što je pokazalo sljedeće: (1) kod većine je bolesnika (60,8 %) dijagnoza ciroze jetre postavljena tijekom bolničkog liječenja bakterijske infekcije; (2) većina sepsi stečena je u općoj populaciji s nedokazanim/nepoznatim ishodištem (tzv. primarna bakterijemija), nakon čega su slijedile infekcije mokraćnog sustava, kože i respiratornog trakta.

S obzirom na mikrobiološke karakteristike naše kohorte, enterobakterije i MSSA bili su najčešće dokazani uzročnici infekcije. Rezistentne enterobakterije izolirane su kod značajnog broja bolesnika (40 % njih produciralo je ESBL), a 14 % uzročnika bilo je rezistentno na kinolone.

Ovi su postotci daleko viši u odnosu na postotke objavljene u većini sličnih studija iz drugih zemalja<sup>[20,21,22,23]</sup>, posebno s obzirom na to da je većina naših bolesnika imala infekciju iz opće populacije, za razliku od drugih studija, kod kojih se ovakva prevalencija rezistencije uglavnom javljala kod nozokomijalnih infekcija i onih koje su bile povezane sa zdravstvenom skrbi. Važno je naglasiti kako cefalosporini (trenutno preporučeni kao empirijska terapija u bolesnika s cirozom jetre) nisu adekvatna terapija kod više od 40 % bolesnika obuhvaćenih ovim istraživanjem.

Zanimljiva je i činjenica da je manjina bolesnika zadovoljavala qSOFA i SIRS kriterije te se, stoga, preciznost ovih kriterija pri inicijalnoj evaluaciji septičnog bolesnika dovodi u pitanje. Većina se je naših bolesnika prezentirala febrilitetom uz povišene upalne parametre, dok su povišeni qSOFA i SIRS skorovi bili prisutni kod oko polovice bolesnika. Treba uzeti u obzir da su autori originalnog qSOFA sustava bodovanja istaknuli kako su se ovim sustavom posvetili dvjema varijablama (mortalitetu i boravku u JIL-u) te kako zagovaraju provođenje daljnjih istraživanja vezanih za qSOFA i ostale ishode<sup>[24]</sup>. Naši rezultati podržavaju podatke koji ukazuju na to da qSOFA ima manju osjetljivost u odnosu na SIRS kriterije glede predviđanja kliničkog ishoda kod bolesnika koji su izloženi riziku razvoja sepse.<sup>[25,26]</sup>

Raznolikost i neujednačenost empirijske antimikrobne terapije u našoj Klinici može se opravdati nedostatkom službenih, lokalnih smjernica za liječenje

sepsa kod pacijenata s cirozom jetre. U usporedbi s ostalim europskim zemljama, Hrvatska spada u zemlje srednje razine bolničke upotrebe antibiotika, gdje su beta-laktamski antibiotici najčešće korištena skupina. Hrvatska spada u zemlje istočne Europe koje imaju nacionalni i bolnički tim za antimikrobijalnu vigilancu, no nacionalne smjernice postoje samo za određene indikacije. Naša studija naglašava potrebu za uvođenjem nacionalnih smjernica za liječenje infekcija kod bolesnika s cirozom jetre koje će u obzir uzeti rezistenciju lokalnih bakterijskih uzročnika, ali i epidemiološku anamnezu bolesnika – nozokomijalne i infekcije vezane uz medicinsku skrb uglavnom su vezane uz multiplorezistentne uzročnike te pacijente koji su na antimikrobnoj profilaksi kinolonima. Nadalje, visoka učestalost gram pozitivnih uzročnika naglašava i potrebu za uvođenjem empirijske terapije koja pokriva i navedene uzročnike.

Pokazali smo visoku stopu mortaliteta kod bolesnika s cirozom jetre i sepsom, kao i visok postotak komplikacija te smo, također, pokazali kako je zakašnjela adekvatna antimikrobna terapija vezana uz viši mortalitet ovih bolesnika. Ovi su podaci u skladu s rezultatima koje su objavili Kumar i suradnici u istraživanju provedenom na heterogenoj kohorti bolesnika u septičkom šoku<sup>[27]</sup>. Stoga, neadekvatna inicijalna empirijska terapija je bitna, ali isto tako i promjenjiva determinanta ishoda liječenja bolesnika u septičkom šoku koji inače boluju od ciroze jetre. Bitno je naglasiti kako zakašnjela adekvatna antibiotska terapija uvelike pridonosi porastu komplikacija i smrtnog ishoda kod ovih bolesnika.

### Zaključak

Ova studija po prvi puta opisuje epidemiologiju i etiologiju bakterijemije kod bolesnika s cirozom jetre u Hrvatskoj. S obzirom na to da je infekcija prvi prezentirajući znak ciroze u našoj kohorti, naglašava se potreba za sustavnijim probirom radi ranog otkrivanja ciroze i sprječavanja komplikacija. Visoka stopa multiplorezistentnih infekcija iz opće populacije naglašava potrebu za izradom nacionalnih smjernica za empirijsko liječenje bakterijskih infekcija kod bolesnika s cirozom jetre. Radi sprječavanja komplikacija i smanjenja stope mortaliteta potrebna je rana i adekvatna empirijska antimikrobna terapija.

### REFERENCE

- [1] 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.
- [2] Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-51.
- [3] Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
- [4] Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-48.
- [5] Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-25.
- [6] Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:727-38.
- [7] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1256.e12565.
- [8] Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Deviere J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993;104:1492-7.
- [9] O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014;20:518-23.
- [10] Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437.e14379.
- [11] Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009;3:269-82.
- [12] Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:64-70.
- [13] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
- [14] Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726-36.
- [15] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25.
- [16] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
- [17] Jalan R, Pavesi M, Saliba F, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62(4):831-40.

- <sup>[18]</sup> Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:979-85.
- <sup>[19]</sup> Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-61.
- <sup>[20]</sup> Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, 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.
- <sup>[21]</sup> Fernández J, Acevedo J, Castro M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-61.
- <sup>[22]</sup> Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
- <sup>[23]</sup> Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, et al. Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology* 2012;56:2328-35.
- <sup>[24]</sup> Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):762-74.
- <sup>[25]</sup> Simpson SQ. New sepsis criteria: a change we should not make. *Chest*. 2016;149:1117-8.
- <sup>[26]</sup> Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:906-911.
- <sup>[27]</sup> Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-1596.