

Spontaneous bacterial peritonitis - a severe complication of liver cirrhosis

Závažná komplikace jaterní cirhózy - spontánní bakteriální peritonitida

Jan Lata, Veronika Příbramská

Interní gastroenterologická klinika, FN Brno / Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Teaching Hospital Brno, Brno, Česká Republika / Czech Republic

Lata J, Příbramská V. Spontaneous bacterial peritonitis - a severe complication of liver cirrhosis. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (2): 72 - 80.

Abstract. This review presents a survey of current knowledge concerning one of the relatively frequent and severe complications of liver cirrhosis and associated ascites - spontaneous bacterial peritonitis. Epidemiology, pathogenesis, clinical picture and present possibilities of treatment are discussed.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, ascites, spontaneous bacterial peritonitis

Lata J, Příbramská V. Závažná komplikace jaterní cirhózy - spontánní bakteriální peritonitida. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (2): 72 - 80.

Souhrn. V práci je uveden přehled současných znalostí týkajících se jedné z poměrně častých a velmi závažných komplikací jaterní cirhózy a s ní souvisejícího ascitu - spontánní bakteriální peritonitidy. Je diskutována epidemiologie, patogeneze, klinický obraz i současné možnosti léčby.

Klíčová slova: jaterní cirhóza, portální hypertenze, ascites, spontánní bakteriální peritonitida

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is defined as bacterial infection of an ascitic fluid without a detectable, surgically treatable source of infection. It is a frequent and severe complication of cirrhotic ascites, first described in the middle of the 60's (8,9). In recent years, spontaneous infection of ascites has been divided into three subgroups:

- 1) Spontaneous bacterial peritonitis in a narrower sense defined as a positive bacterial finding in ascites, together with increased revealing polymorphonuclear leukocytes in ascites over 250 cells/mm³ (17).

Spontánní bakteriální peritonitida (SBP) je definována jako bakteriální infekce ascitické tekutiny bez zjištěného, chirurgicky léčitelného zdroje infekce. Jde o častou a závažnou komplikaci cirhotických ascitů, která byla poprvé popsána v polovině šedesátých let (8,9).

V minulých letech byla spontánní infekce ascitu dělena na tři podskupiny:

1. Spontánní bakteriální peritonitida v užším smyslu, která byla definována jako pozitivní bakteriální nálezy v ascitu, spolu se zvýšením granulocytů v ascitu nad 250 buněk/mm³ (17).

2) Culture-negative neutrocytic ascites - ascites is sterile, bacterial infection is not demonstrable by culturing, only an increased number of polymorphonuclear leukocytes above the limit of 250 cells/mm³ is revealed. Of course, it is necessary to eliminate another cause of increased leukocytes in ascites, e.g. previous antibiotic therapy, hepatocellular carcinoma, bleeding into ascitic fluid, peritoneal carcinomatosis or tuberculosis, or pancreatitis. If left untreated, about one third of cases can show, after some period, even positive bacteriological findings. Both symptoms and mortality in patients with culture-negative neutrocytic ascites are similar to the course of disease in patients with diagnosed SBP. These patients also show a positive blood culture in 33 - 57 %, which gives evidence of a systemic bacterial infection. Infection is also confirmed by the fact that in patients with passed culture-negative neutrocytic ascites there is a more frequent occurrence of SBP and vice versa (34).

3) Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites (or only bacterascites) has rarely been described. In this disorder, positive bacterial cultivation is presented without increased leukocytes. It is revealed in patients with usually lesser functional affection of the liver, and spontaneous recovery of this infection can be seen in 60 - 80 % cases. It is often quite asymptomatic, and antibiotics should only be used if symptoms appear and cultivation finding is persistent.

As mentioned above, SBP and culture-negative neutrocytic ascites are identical both from a clinical point of view and therapeutical approach. Therefore, the consensual conference of the International Ascites Club (30) has recommended not to differentiate these two entities, even in the case of culture-negative neutrocytic ascites, SBP is spoken about, and an increased number of neutrophils in ascites is sufficient for the diagnosis. Bacterascites is (usually) recovered spontaneously or it passes into typical SBP. A spontaneous infection complicating ascites may appear exceptionally even in malignant ascites (22), however, it is most often found in cirrhotic ascites.

At an early stage, mostly retrospective studies of SBP described about 8 % cases, later prospective trials revealed it in 30 % of patients with ascites admitted to hospital. In the Czech Republic, it was revealed in 35 % subjects suffering from ascites on

2. Tzv. culture-negative neutrocytic ascites (CNNA) - kdy ascites je sterilní, bakteriální infekce není kultivačně prokazatelná a nacházíme jen zvýšený počet granulocytů nad hranici 250 buněk/mm³. Je třeba pochopitelně vyloučit jinou příčinu vzestupu leukocytů v ascitu, např. předcházející antibiotickou léčbu, hepatocelulární karcinom, krvácení do ascitické tekutiny, peritoneální karcinomatózu či tuberkulózu, případně pankreatitidu. Pokud není léčena, u zhruba třetiny případů se po čase objeví i pozitivní bakteriologický nále. Symptomy i mortalita pacientů s CNNA je podobná průběhu choroby pacientů s diagnostikovanou SBP a u těchto nemocných nalzáme také ve 33 - 57 % pozitivní hemokultury, což svědčí o systémové bakteriální infekci. Že jde o stejnou infekci, potvrzuje i fakt, že u nemocných s přestálou CNNA se častěji objeví SBP a naopak (34).

3. Tzv. monomicrobial non-neutrocytic bacterascites (event. jen bacterascites) je popisován vzácně. Nacházíme při něm pozitivní bakteriální kultivaci bez zvýšeného množství leukocytů. Je nalzán u pacientů s obvykle menším funkčním postižením jater a spontánní vyléčení této infekce se popisuje v 60 - 80 % případů. Mnohdy je zcela asymptomatický a antibiotiky by měl být léčen až v případě objevení se příznaků a stále přetrvávajícím kultivačním nálezu.

Jak výše uvedeno, SBP a CNNA jsou z klinického pohledu i terapeutického přístupu totožné; proto konsensuální konference International Ascites Club (30) doporučuje tyto dvě jednotky nerozlišovat, i v případě CNNA se hovoří o SBP a k diagnóze stačí jen zvýšení počtu neutrofilů v ascitu. Bacterascites se (obvykle) vyléčí spontánně, nebo přejde do typické SBP. Spontánní infekce komplikující ascites se může výjimečně objevit i u ascitu např. maligního (22), nejčastěji ji však nalzáme u ascitu cirhotického.

Časně, většinou retrospektivní studie SBP popisovaly zhruba v 8 % případů, pozdější studie prospektivní ji u nemocných s ascitem přijatých do nemocnice nalzájí až ve 30 %. V České republice byla popsána u 35 % nemocných, kteří v době přijetí do nemocnice měli ascites (20). U neselektovaných ambulantních nemocných je infekce ascitu nalzána zhruba v 5 % (12). Letalita je velmi vysoká. Starší stu-

their admission to hospital (20). The infection of ascites is found in about 5 % of non-selected out-patients (12). Lethality is very high. Older studies reported up to 80 - 100% lethality connected with SBP (18), which was probably given partly by generally worse therapeutical possibilities in cirrhotic patients and the non-availability of effective antibiotics, but better results, 20 - 40% as reported in later studies (3), are to a certain extent, due to its early diagnosis and treatment. However, lethality has not decreased in the course of the recent 10 years, the evaluation of SBP occurrence in hospitals in Maryland (USA) within 1988 - 1998 showed it ranged at about 30% without a trend to decrease. But the cost per patients increased from 7,897 to 25,902 USD (38). Even long-term prognosis in these patients has been unfavourable. In 40 - 70% of patients SBP relapses within one year (3). One-year survival after passed SBP has been described only in 30 - 40%, two-years in 20% patients, in patients with a Child-Pugh's score over 10 even lower (2). Therefore, great attention should be paid to this disease.

Pathophysiology

SBP is caused by a number of factors leading, particularly in patients with an advanced liver disorder, to decreased immune protection of the organism. The intestine is supposed to be the most important source of infection as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* are the most frequently found bacteria. The infection is most likely caused by transition through the intestinal wall, the so-called bacterial translocation that is defined as a transition of potentially pathogenic bacteria or their toxins extraluminally through the wall of intestine. Bacterial translocation is increased in cirrhotic patients (7,23), and probably made easier by disturbed intestine motility, bacterial overgrowth and changed intestinal permeability described in cirrhotics (6,28). Under normal situation, mesenteric lymphatic nodes arrest translocating bacteria, but the nodes of patients with cirrhosis (particularly Child-Pugh's classification C) contain higher percentage of infection if compared with controls (23). If any bacteria escape and get into the blood, they may provoke bacteraemia.

The decreased phagocytic activity of the monocyto-macrophage system also shares in the development of bacteraemia, however, cirrhotic patients present a number of other disorders of protective

die popisovaly letalitu spojenou s SBP v 80 - 100 % (18), což bylo patrně dáno jednak obecně horšími možnostmi léčby cirhotiků a nedostupností účinných antibiotik, ale lepší výsledky, v pozdějších studiích udávané mezi 20 - 40 % (3), jsou do značné míry dány i její včasnou diagnostikou a léčbou. K poklesu letality v průběhu posledních 10 let však již nedošlo - při hodnocení výskytu SBP v nemocnicích v Marylandu (USA) od roku 1988 do roku 1998 se pohybovala kolem 30% bez trendu k poklesu. Náklady na jednoho nemocného se však zvýšily ze 7 897 na 25 902 USD (38). I dlouhodobá prognóza těchto nemocných je stále nepříznivá. U 40 - 70% nemocných SBP recidivuje do jednoho roku (3). Jednoleté přežití po proběhlé SBP se popisuje jen u 30 - 40%, dvouleté u 20 % nemocných, u pacientů s Childovým-Pughovým skóre nad 10 je ještě nižší (2). Těto chorobě je proto nezbytné věnovat velkou pozornost.

Patofyziologie

Příčinou SBP je řada faktorů, které vedou především u nemocných s pokročilou jaterní chorobou ke snížení imunitní obrany organismu. Předpokládá se, že nejdůležitějším zdrojem infekce je střevo, neboť nejčastěji nalézánymi bakteriemi jsou *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae*. K infekci patrně dojde přestupem přes stěnu střevní, tzv. bakteriální translokací, která je definována jako přechod potenciálně patogenních bakterií či jejich toxinů extraluminálně stěnou střevní. Bakteriální translokace je u cirhotiků zvýšena (7,23) a patrně ji usnadňují i poruchy motility střeva, bakteriální přerůstání a změny intestinální permeability, které jsou u cirhotiků popisovány (6,28).

Mezenterické lymfatické uzliny za normální situace translokující bakterie zadržují, u nemocných s cirhózou (především Childovy-Pughovy klasifikace C) se však v uzlinách nachází infekce ve větším procentu v porovnání s kontrolami (23). Pokud některé bakterie uniknou a dostanou se do krve, mohou způsobit bakteriemi.

Na vzniku bakteriemi se dále podílí i snížení fagocytární aktivity monocyto-makrofágového systému, u cirhotiků však nalézáme celou řadu dalších poruch obranných mechanismů, např. snížení sérové koncentrace komplementu a poškození leukocytárních funkcí, které také úzce korelují s tíží jaterního selhání

mechanisms, e.g. decreased serum concentration of complement and damaged leukocytic functions that closely correlate with the severity of liver failure as well (27). That is why SBP is revealed more often in patients with more severe affection of liver functions. A negative role is also played by the increase in portocaval extra- as well as intra-hepatic bypasses that lead to decreased clearance of bacteria by the liver reticuloendothelial system and to possible development of a systemic infection. If bacteraemia occurs, ascites may be infected secondarily. Whether the infection of an ascitic fluid really happens or not, depends on the antimicrobial activity of ascites. In patients with good protective abilities of ascites only bacterascites develops, which is healed spontaneously. SBP arises in the patients with decreased protective ability of ascitic fluid.

Opsonin activity defined as the ability of body fluids to increase the capacity of phagocytes, e.g. neutrophils, to destroy bacterial plays the most important role in the protective mechanism of ascites. The most significant step in opsonization is to fix complement on the bacterial surface, and the complement deficiency is known to predispose a bacterial infection. Opsonin activity of non-cirrhotic ascites is close to that of the normal peritoneal fluid. In contrast, opsonin activity of cirrhotic ascites is conspicuously decreased both toward peritoneal fluids and towards ascites of aetiology other than cirrhotic (1). Thus, cirrhotic ascites is markedly more vulnerable to spontaneous infection than ascites of other aetiology. The concentration of protein in ascites is probably important for opsonin activity. The protein concentration is not changed by the incidence of SBP, but SBP occurs more often in patients with low concentration of protein in ascites (33) who have the deficit of both complement and opsonin activity, these patients are rather vulnerable to the rise of SBP and vice versa patients with sufficient opsonin activity of ascites and higher level of proteins are protected against SBP (39). Similarly to other infections, cirrhotic patients with more striking nutrition disorders are at greater risk of SBP development (14).

Aerobic intestinal flora is usually a cause of infection, in about 75 % there are Gram-negative bacteria: particularly *Escherichia coli*, less often *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Proteus*, in 25 % Gram-positive: *Streptococcus pneumoniae* or other streptococci appear most frequently.

(27). SBP je proto nalézána častěji u nemocných s těžším postižením jaterních funkcí. Negativní roli hraje i vznik portokaválních extra- i intrahepatálních spojek, které vedou ke snížení clearance bakterií jaterním retikuloendoteliálním systémem, a k možnému vzniku systémové infekce. Pokud dojde ke vzniku bakteriémie, sekundárně může být infikován ascites. Zda ovšem k infekci ascitické tekutiny skutečně dojde či ne, závisí na antimikrobiální aktivitě ascitu. U pacientů s dobrou obrannou schopností ascitu dojde jen ke vzniku bakterascitu, který se spontánně vyhojí. Ke vzniku SBP dojde u těch nemocných, u kterých je obranná schopnost ascitické tekutiny snížena.

Nejdůležitější roli v obranném mechanismu ascitu hraje opsoninová aktivita, která je definována jako schopnost tekutin v těle zvýšit schopnost fagocytů, např. neutrofilů, ničit bakterie. Nejdůležitějším krokem v opsonizaci je fixace komplementu na bakteriální povrch a je známo, že deficit komplementu predisponuje k bakteriální infekci. Opsoninová aktivita necirhotických ascitů je blízka opsoninové aktivitě normální peritoneální tekutiny. Opsoninová aktivita ascitů cirhotických je naopak výrazně snížena jak vůči peritoneální tekutině, tak i vůči ascitům odlišné etiologie nežli cirhotické (1). Cirhotický ascites je tudíž výrazně náchylnější k spontánní infekci nežli ascites etiologie jiné. Pro opsoninovou aktivitu je patrně důležitá koncentrace bílkovin v ascitu. Sám výskyt SBP koncentraci bílkovin nemění, SBP se však vyskytuje častěji u pacientů s nízkou koncentrací bílkovin v ascitu (33), který má deficit komplementu i opsoninové aktivity, a tito nemocní jsou velmi náchylní ke vzniku SBP a naopak - nemocní s dostatečnou opsoninovou aktivitou ascitu a vyšší hladinou bílkovin jsou proti SBP chráněni (39). Stejně jako ostatními infekcemi, i SBP jsou ohroženi více cirhotici s výraznější poruchou výživy (14).

Původcem infekce je obvykle aerobní střevní flóra - v cca 75% Gram-negativní bakterie, především *Escherichia coli*, méně často *Klebsiella*, *Enterobacter* a *Proteus*, ve 25% Gram-positivní, nejčastěji se objevuje *Streptococcus pneumoniae* či jiné streptokoky (35).

Klinický obraz

SBP se nalézá především u nemocných s těžším

Clinical features

SBP is revealed particularly in patients with a more severe liver functional damage (Child-Pugh's classification C), often after bleeding from the upper gastrointestinal tract due to portal hypertension and, as mentioned above, its recurrence is seen in a high percentage. The clinical picture is non-specific. In a lot of cases the infection is quite asymptomatic, common signs (low grade fever, diffuse abdominal pain) are not too conspicuous. They are frequently manifested only by the occurrence or deepening of symptoms that accompany the course of liver cirrhosis, increased ascites and failure of diuretic therapy, deteriorated encephalopathy, vomiting etc. Therefore, active searching for the ascites infection is quite necessary. Diagnostic paracentesis with leukocyte investigation are recommended in all patients with ascites admitted to hospital as well as in cirrhotics with worsened ascites presenting the signs of abdominal or systemic infection (abdominal pain, disturbed intestinal passage, fever, and leukocytosis) or with encephalopathy or worsened renal functions (30). The active approach to the SBP diagnosis is extraordinarily important even from the prognostic point of view. If SBP is diagnosed at the first paracentesis carried out in all patients hospitalized with ascites, this infection is without influence on the patient's prognosis. However, if SBP appears in the course of studying these patients, the risk of lethality increases twice as much (19). This can probably be explained by the damaged renal functions (see later) under a longer-lasting untreated infection.

High lethality is not primarily associated with the infection severity, and patients do not die of sepsis. An infection only deteriorates the changes present in cirrhotic patients, especially blood supply and renal function (10). Splanchnic vasodilatation occurring in cirrhotics is worsened due to endotoxaemia, the low effective arterial blood volume becomes more decreased the result of which are the damage to the renal functions and development of hepatorenal syndrome. Particularly those patients who showed a higher level of urea and higher portal pressure at the moment of diagnosing an infection are threatened with renal failure and associated high lethality (32).

Diagnostics

The diagnostics is relatively easy. SBP is diagnosed at revealing polymorphonuclear leukocytes in ascites > 250 cells/mm³ (less accurately at the increase of all

funkčním poškozením jater (Childovy-Pughovy klasifikace C), často po krvácení z horní části gastrointestinálního traktu v důsledku portální hypertenze, a jak bylo výše uvedeno, ve vysokém procentu recidivuje. Klinický obraz je velmi nespecifický. V mnoha případech je infekce zcela asymptomatická, ani obvyklé příznaky - subfebrilie, difúzní bolesti břicha - nebývají příliš výrazné. Mnohdy se projeví jen objevením se či prohloubením příznaků, doprovázejících průběh cirhózy jaterní - nárůst ascitu a neúspěch diuretické léčby, zhoršení encefalopatie, zvracení apod. Proto je zcela nezbytné po infekci ascitu aktivně pátrat. Provedení diagnostické paracentézy s vyšetřením leukocytů je doporučováno u všech nemocných s ascitem přijatých do nemocnice a dále u cirhotiků, u kterých dojde ke zhoršení ascitu, pokud mají známky abdominální či systémové infekce (bolesti břicha, poruchy pasáže střevní, teploty, leukocytózu), případně se objeví encefalopatie nebo zhoršení renálních funkcí (30). Aktivní přístup v diagnostice SBP je nesmírně důležitý i z pohledu prognostického. Pokud je SBP diagnostikována při první paracentéze, provedené u všech hospitalizovaných nemocných s ascitem, tato infekce prognózu nemocných neovlivní. Pokud se však SBP objeví až v průběhu sledování těchto pacientů, riziko letality se zvýší dvojnásobně (19). Toto je patrně možno vysvětlit poškozením především renálních funkcí (viz dále) při déletrvajícím neléčené infekci.

Vysoká letalita primárně není v souvislosti s tíží infekce a nemocní neumírají například na sepsi. Infekce jen zhorší změny, které jsou u cirhotiků přítomny, především prokrvení a funkci ledvin (10). U cirhotiků přítomná splanchnická vasodilatace je v důsledku endotoxemie zhoršena, ještě více se sníží již nízký efektivní arteriální krevní objem s následným poškozením především renálních funkcí a vznikem hepatorenálního syndromu. Selháním ledvin a s ním spojenou vysokou letalitou jsou ohroženi především nemocní, kteří měli v okamžiku diagnózy infekce vyšší sérovou koncentraci močoviny a vyšší portální tlak (32).

Diagnostika

Diagnostika je poměrně snadná. SBP je diagnostikována při nálezů granulocytů v ascitu > 250 buněk/mm³ (méně přesněji zvýšením všech leukocytů

leukocytes over $400/\text{mm}^3$). Reagent strips used for examining leukocytes in urine with relatively good sensitivity may be utilized for the immediate detection of leukocytes in ascites (5). Positive cultivation finding is not necessary for diagnosing SBP, it is usually revealed in about 30 % cases. Some trials have mentioned a higher bacteriological detection if ascites is inoculated on the medium at bedside as it is carried out for the investigation of blood culture - BactAlert test (25), however, the advantage of this test has not been demonstrated by other studies (20,41).

In the case of diagnostic doubts, the serum procalcitonin level (the limit of 0.75 ng/mL has 95% sensitivity, and 98% specificity) or the IL-6 level in ascites (the limit of 5.0 ng/mL has 100% sensitivity) may be determined (40). Nowadays, the examination of the ascites pH (for the diagnosis of SBP < 7.35) or arterial : ascitic pH gradient (> 0.1) recommended previously (16) has not been used very much.

Treatment

The therapy should be initiated immediately after revealing increased leukocytes in ascites. Cefotaxime in a single dose of 2 g is the recommended antibiotic drug. Mostly, it is sufficient to apply it every 8 - 12 hours as this regimen is as effective as its administration after 6 hours (31). Even a shorter length of application is possible. Cefotaxime administered after 8 hours for 5 days has the same effects as its 10-day application, and from a practical and financial point of view, this regimen seems to be the most suitable. Two cefalosporins of the 3rd generation may be used alternatively - cefonicid (2 g every 12 hours) or ceftriaxone 2 g/day (13). In non-complicated SBP (i.e. if diagnosed during preventive examination of ascites without clinical signs of infection) a combination of amoxicillin, clavulanic acid (29) or ofloxacin 400 mg may be administered every 12 hours for the period of 7 - 10 days (24). Although more than 10 therapeutic studies have been published since 1985, clear proof of the efficacy of these antibiotics supported by evidence based medicine is still missing, and the treatment is based more on clinical experience (36). Moreover, recently reports on the increased occurrence of enterobacteria resistant to the 3rd generation of cefalosporins (11) have appeared, therefore, a large, well-designed randomized trial is necessary for the explicit demonstration of the effectiveness of each antibiotic drug.

As mentioned above, the high lethality is associated

nad $400/\text{mm}^3$). Pro okamžitou detekci leukocytů v ascitu lze využít reagenční papírky užívané pro vyšetření leukocytů v moči s poměrně dobrou senzitivitou (5). Pozitivní nález kultivační k diagnóze SBP nutný není a je nalézán pouze ve 30 % případů. Některé studie udávají vyšší bakteriologický záchyt, pokud je ascites inokulován na půdu ihned u lůžka nemocného, tak jak se provádí při vyšetření hemokultury - BactAlert test (25), další studie však výhodu tohoto testu neprokázaly (20,41).

V případech diagnostických rozpaků lze stanovit sérovou hladinu prokalcitoninu (hranice 0,75 ng/ml má 95% senzitivitu a 98% specifitu), event. hladinu IL-6 v ascitu (hranice 5,0 mg/ml má senzitivitu 100%) (40). Dříve doporučované vyšetření pH ascitu (pro diagnózu SBP $< 7,35$), event. pH gradient arteriální : ascitický ($> 0,1$) (16) se nyní příliš nevyužívá.

Terapie

Léčbu je třeba zahájit ihned po nálezů zvýšeného počtu leukocytů v ascitu. Doporučovaným antibiotikem je cefotaxim v jednotlivé dávce 2 g. Většinou stačí podávat každých 8 - 12 hodin, neboť tento režim je stejně účinný jako podávání po 6 hodinách (31). Je možná i kratší délka podávání, cefotaxim podávaný po 8 hodinách 5 dnů je stejně účinný jako jeho desetidenní aplikace a tento režim se zdá z praktického i finančního hlediska nejvhodnější. Alternativně je možno použít další cefalosporiny 3. generace - cefonicid (2 g každých 12 hodin) nebo ceftriaxon 2 g denně (13). U nekomplikované SBP (tj. pokud byla diagnostikována při preventivním vyšetření ascitu bez klinických známek infekce) je možno podat kombinaci amoxicilin, klavulanová kyselina (29), případně ofloxacin 400 mg každých 12 hodin po dobu 7 - 10 dnů (24). Je však zajímavé, že ač bylo od roku 1985 publikováno více než 10 terapeutických studií, jednoznačný průkaz efektivity těchto antibiotik podpořený evidence based medicine doposud chybí a léčba je založena více na klinické zkušenosti (36). Navíc se v poslední době objevily zprávy o zvýšeném výskytu enterobakterií rezistentních na 3. generaci cefalosporinů (11), k jednoznačnému průkazu efektivity jednotlivých antibiotik je tudíž nezbytná velká, dobře vedená randomizovaná studie.

with the damaged renal function due to impaired hypovolaemia. Therefore, the efforts of expansion of intravascular volume could be contributory, and some studies have demonstrated that simultaneous application of albumin (as plasma-expander) in the dose of 1.5 g/kg during the first 6 hours and 1 g/kg on the 4th day together with antibiotics decreased both the occurrence of renal damage and lethality (37).

Preventive administration of antibiotics (usually poorly absorbable chinolones) is recommended in patients with high probability of SBP development, i.e. in the primary prevention in patients after bleeding from the upper gastrointestinal tract in portal hypertension (norfloxacin 400 mg twice a day), and in the secondary prevention in patients with experienced SBP (norfloxacin 400 mg once a day) (15). In these patients, liver transplantation should be considered as lethality after passed SBP is higher than that after liver transplantation (2,30). If transplantation is indicated, antibiotics should be applied until the operation. If transplantation is not indicated, according to literature, they should be applied throughout the whole of the patient's life. However, in clinical practice, an individual approach to the patient has been recommended, the effects of improving their nutrition and regimen are beneficial; theoretically, the life-long administration of antibiotics is justifiable.

Preventive application of antibiotics in the third group of patients - who are threatened with infection - patients with a low protein level in ascites (i.e. with low opsonin activity) has not been recommended so far. In such patients, it is possible to effectively increase the protein level and opsonin activity by means of intraperitoneal re-infusion of concentrated ascites (21), however, possible prevention of the SBP rise by means of this method has not yet been documented. Even reports on possible influencing of bacterial translocation (and thus the development of SBP) using prokinetics have appeared in literature (26,42).

Conclusions

Spontaneous ascites infection is a very frequent and severe complication of ascites occurring in one third of patients admitted to hospital with ascites. This infection must be actively searched for, i.e. to carry out diagnostic paracentesis with examination of polymorphonuclear leukocytes in ascites in all the patients suffering from ascites at the moment of their admission to hospital as well as in all cirrhotics with

Jak již bylo uvedeno, vysoká letalita souvisí s poškozením renální funkce v důsledku zhoršení hypovolemie. Snaha o expanzi intravaskulárního objemu by tudíž mohla být přínosná, a byly publikovány studie prokazující, že současné podání albuminu (jako plasmaexpanderu) v dávce 1,5 g/kg v průběhu prvních 6 hodin a 1 g/kg třetí den spolu s antibiotiky snížilo výskyt renálního poškození i letalitu (37).

Preventivní podávání antibiotik (obvykle špatně vstřebatelných chinolonů) je doporučováno u nemocných s velkou pravděpodobností vzniku SBP, tj. v primární prevenci pacientů po krvácení z horní části gastrointestinálního traktu při portální hypertenzi (norfloxacin 400 mg dvakrát denně) a v sekundární prevenci nemocným, kteří SBP prodělali (norfloxacin 400 mg jedenkrát denně) (15). U těchto nemocných by měla být zvážena transplantace jaterní, neboť letalita po prodělané SBP je vyšší nežli letalita po transplantaci jater (2,30). Pokud jsou k transplantaci indikováni, antibiotika by měla být podávána až do operace. Pokud nejsou, dle literatury se doporučuje podávání celoživotní. V klinické praxi je ovšem potřeba přistupovat k nemocným individuálně, prospěšná je snaha o zlepšení výživy, životosprávy; teoreticky je ovšem doživotní podávání antibiotik zdůvodnitelné.

Preventivní podávání antibiotik třetí skupině nemocných, kteří jsou infekcí ohroženi - pacientům s nízkou hladinou bílkoviny v ascitu (tj. s nízkou opsoninovou aktivitou) - doposud doporučováno není. U těchto nemocných je možno účinně zvýšit hladinu bílkovin a opsoninovou aktivitu intraperitoneální reinfuzí koncentrovaného ascitu (21), možnost prevence vzniku SBP touto metodou však doposud dokumentována nebyla. V literatuře se objevují i zprávy o možnosti ovlivnění bakteriální translokace (a tím vzniku SBP) prokinetiky (26,42).

Závěrečné shrnutí

Spontánní infekce ascitu je velice častou a závažnou komplikací cirhotického ascitu, vyskytující se u nemocných přijatých do nemocnice s ascitem ve třetině případů. Po této infekci je nutné aktivně pátrat, tj. provést diagnostickou paracentézu s vyšetřením granulocytů v ascitu u všech nemocných, kteří mají ascites při přijetí do nemocnice, a dále u všech cirhotiků, u nichž se náhle zvětší ascites či zhorší celkový stav.

sudden increase of ascites or worsening of their general condition.

If the number of polymorphonuclear leukocytes in ascites exceeds 250 cells/mm³, a positive bacteriological finding is not necessary, SBP is diagnosed and cefotaxime at a minimal dose of 2 g every 8 hours for 5 days is administered. If a patient is without clinical symptoms, and SBP was diagnosed before preventive examination, ofloxacin 400 mg every 12 hours for 7 - 10 days is an alternative. Although more studies are missing, prevention of the development of simultaneous renal damage due to severe hypovolaemia by the administration of plasma-expander (albumin in the dose of 1.5 g/kg during the first 6 hours, and 1 g/kg on the third day) seems to decrease lethality.

Preventive application of antibiotics is indicated in two groups of patients with high risk of the SBP development. One group consists of patients with bleeding from the upper gastrointestinal tract at portal hypertension - norfloxacin 400 mg twice a day is recommended. The other group involves patients with passed SBP. Norfloxacin 400 mg once a day is administered in secondary prevention. Liver transplantation may be carried out and antibiotics are applied until the surgery. Long-term administration (life-long according to literature) is indicated even in patients who are not indicated for transplantation.

Pokud je v ascitu počet granulocytů nad hranici 250 buněk/mm³, není nutný pozitivní bakteriologický nále, SBP je diagnostikována a je indikováno podání cefotaximu v minimální dávce 2 g každých 8 hodin po dobu pěti dnů. Pokud je nemocný bez klinických příznaků a SBP byla diagnostikována při preventivním vyšetření, alternativou je ofloxacin 400 mg každých 12 hodin po dobu 7 - 10 dnů. Ač chybí více studií, zdá se, že prevence vzniku současného renálního poškození v důsledku závažné hypovolemie podáním plasmaexpanderu (albumin v dávce 1,5 g/kg v průběhu prvních 6 hodin a 1 g/kg třetí den) sníží letalitu.

Preventivní podání antibiotik je indikováno u dvou skupin nemocných s vysokým rizikem vzniku SBP. První jsou pacienti s krvácením z horního gastrointestinálního traktu při portální hypertenzi - je doporučen norfloxacin 400 mg dvakrát denně. Druhou skupinou jsou nemocní, kteří SBP prodělali. V sekundární prevenci se podává norfloxacin 400 mg jedenkrát denně. U nemocných s prodělanou SBP je třeba zvážit provedení transplantace jaterní. Pokud transplantaci lze provést, antibiotika se podávají až do operace. Dlouhodobé podávání (dle literatury doživotní) je indikováno i u nemocných, kteří k transplantaci indikováni nejsou.

REFERENCES / LITERATURA

- Akalin G, Laleli Y, Telatar H. Bacterial and opsonic activity of ascitic fluid from cirrhotic and non-cirrhotic patients. *J Infect Dis* 1983; 147: 1011 - 1017.
- Altman C, Grange JD, Amiot X. Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 47 - 50.
- Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, Coll S, Oliver MI. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993; 104: 1133 - 1138.
- Casafont F, Sanchez E, Martin L, Aguero J, Romero FP. Influence of malnutrition on the prevalence of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 1997; 25: 1334 - 1337.
- Castellote J, López C, Gornals J, Tremosa G, Farina ER, Baliellas C, Domingo A, Xiol X. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of Reagent Strips. *Hepatology* 2003; 37: 893 - 896.
- Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187 - 1190.
- Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, Fuster J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32 - 37.
- Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients caused by enteric bacteria. *Am J Med* 1964; 60: 568 - 580.
- Conn HO, Fassel JM. Spontaneous peritonitis in Laennec's cirrhosis caused by enteric organism: a relative common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med* 1964; 60: 568 - 580.
- Coral G, Mattos A. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence a prognosis. *J Gastroent Hepatol* 2002; 17, Suppl: A915.
- Dupeyron C, Campillo B, Mangeney N. Changes in nature and antibiotic resistance of bacteria causing peritonitis in cirrhotic patients over a 20 year period. *J Clin Pathol* 1998; 51: 614 - 616.
- Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37: 897 - 901.
- Franca A. Five days of ceftriaxone can treat SBP in cirrhotic patients. *J Gastroenterol* 2002; 37: 119 - 122.
- Garcia-Iglesias T, Campollo O, Segura-Ortega J. Nutritional therapy improves immune function in cirrhotics at risk of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1999; 30 (4): 294A
- Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726 - 748.
- Garcia-Tsao G, Conn HO, Lerner E. The diagnosis of bacterial peritonitis: comparison of pH, lactate concentration and leukocyte count. *Hepatology* 1985; 5: 91 - 96.
- Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, Hopkins RR, Weiner J, Montgomerie JZ. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982; 2: 399 - 407.
- Hoefs JC, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Mon* 1985; 31: 1 - 48.

19. Jepsen P, Vilstrup H, Moller JK, Sorensen HT. Prognosis of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2133 - 2136.
20. Lata J, Fejfar T, Krechler T, Musil T, Husová L, Šenkyřík M, Dolina J, Vaňásek T. Spontaneous bacterial peritonitis in the Czech Republic: prevalence and aetiology. *Europ J Gastroent Hepatol* 2003; 15: 739 - 743.
21. Lata J, Kuklínek P, Husová L, Novotný I, Prášek J. Paracentesis vs. intraperitoneal reinfusion of concentrated ascites - effect on opsonic activity of ascites. *Europ J Int Med* 1999; 10: 209 - 213.
22. Makharia GK, Sharma BC, Bhasin DK, Singh K. Spontaneous bacterial peritonitis in a patient with gastric carcinoma. *J Clin Gastroent* 1998; 27: 269 - 270.
23. Navasa M, Cirera I, Bauer TM. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis of the liver. *Hepatology* 1999; 30 (4): 419A.
24. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, Marco F, Guarner C, Forne M, Planas R, Banares R, Castells L, Jimenez de Anta MT, Arroyo V, Rodes J. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1011 - 1017.
25. Ortiz J, Soriano G, Coll P, Novella MT, Pericas R, Sabat M, Sanchez F, Guarner C, Prats G, Vilardell F. Early microbiologic diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1997; 26: 839 - 844.
26. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zúniga V, Planas R, Vinado B, Riba J, Cabre E, Santos J, Luque T, Ausina V, Gassull MA. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 858 - 863.
27. Potter BJ, Trueman AM, Jones EA. Serum complement in chronic liver disease. *Gut* 1973; 14: 451 - 456.
28. Ramachandran A, Balasubramanian KA. Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: its role in spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroent Hepatol* 2001; 16: 607 - 612.
29. Ricart E, Soriano G, Novella MT, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32: 596 - 602.
30. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142 - 153.
31. Rimola A, Salmeron JM, Clemente G. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Results of a prospective, randomized multicenter study. *Hepatology* 1995; 21: 674 - 679.
32. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jimenez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38: 1210 - 1218.
33. Runyon AB. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 1343 - 1346.
34. Runyon BA, Hoefs JC. Culture/negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984; 4: 1209 - 1211.
35. Salmeron JM, Titó L, Rimola A. Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1992; 14: 280 - 285.
36. Soares -Weiser K, Paul M, Brezis M, Leibovici L. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *Br Med J* 2002; 324: 100 - 102.
37. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403 - 409.
38. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis - in-hospital mortality, predictors of survival and health care costs from 1988 to 1998. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1232 - 1236.
39. Tito L, Rimola A, Gines P. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8: 27 - 31.
40. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, Guyomarch S, Tardy B. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intens Care Med* 2000; 26: 1082 - 1088.
41. Viguier J, d'Alteroche L, Bacq Y, Loulergue A, Audurier A, Metman EH. Spontaneous bacterial peritonitis: comparison of two ascitic fluid (AF) culture methods. *Gut* 1999; 45, Suppl 5: A217.
42. Zhang S, Ren W, Zhou K, Wang J, Zhu W. The effect of prokinetic drug on small intestinal bacterial overgrowth and endotoxemia in cirrhosis. *J Gastroent Hepatol* 2002; 17, Suppl: A712.

Acknowledge

The study was supported by the Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic (NK 7366-3).

Poznámka

Práce byla podpořena Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví České republiky (NK 7366-3).

Correspondence to / adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Jan Lata, CSc., Interní gastroenterologická klinika, FN Brno, Jihlavská 20, 637 00 Brno, Česká republika / Czech Republic
E mail: jlata@fnbrno.cz