

Complications de l'hépatopathie terminale

Giulia-Anna Perri MD CCFP Houman Khosravani MD PhD FRCPC

Cas

M^{me} Z. était une femme de 63 ans atteinte d'hépatite C chronique et d'une hépatopathie terminale. Elle avait été hospitalisée à 2 reprises dans les 6 mois précédents pour des complications liées à l'hépatopathie terminale, et la dernière fois, pour une péritonite bactérienne spontanée. M^{me} Z. présentait aussi des antécédents d'ascites réfractaires nécessitant une paracentèse toutes les 2 semaines, et de grosses varices œsophagiennes qui n'avaient jamais saigné. Sa médication était la suivante: furosémide à 120 mg par voie orale, 1 f.p.j., spironolactone à 300 mg par voie orale 1 f.p.j., bisoprolol à 40 mg 1 f.p.j., norfloxacine à 400 mg par voie orale 1 f.p.j., hydromorphone à 0,5 mg par voie orale 2 f.p.j. et toutes les heures au besoin pour soulager la douleur et 1 comprimé de senné par voie orale au coucher.

M^{me} Z. vivait à domicile avec sa fille et recevait l'aide de son médecin de famille et d'une infirmière de soins palliatifs à domicile. Son score à l'Échelle de rendement palliatif était de 40%, ce qui signifie qu'elle était principalement alitée, incapable de vaquer à la plupart des activités, et qu'elle exigeait beaucoup d'aide pour son hygiène personnelle¹. Elle comprenait que sa maladie était incurable et progressive, et que son pronostic se calculait en mois, voire en semaines. Elle souhaitait que ses soins s'attachent à la garder confortable à domicile et excluent toute investigation ou intervention. Dans les 2 semaines ayant suivi son transfert à domicile, M^{me} Z. est devenue de plus en plus somnolente et confuse. Elle prenait maintenant ses médicaments de façon sporadique plutôt que comme prescrits et avait de la difficulté à composer avec la situation.

La cirrhose est l'aboutissement courant chez les patients atteints d'hépatopathie évolutive d'étiologies variées. Elle se classe maintenant au 12^e rang des causes les plus fréquentes de décès en Amérique du Nord, et au 7^e rang chez les personnes de 25 à 64 ans².

Les soins palliatifs jouant maintenant un rôle dans la prise en charge d'un plus grand nombre de maladies non malignes, telles que l'hépatopathie terminale, il importe de bien comprendre les diverses complications associées à la progression naturelle de la cirrhose. La complication la plus fréquente de l'hépatopathie terminale est l'ascite, comme discuté dans un article précédent³. Le présent article traite de la prise en charge d'autres complications courantes, dont l'encéphalopathie hépatique, la péritonite bactérienne spontanée et les varices œsophagiennes, avec l'appui de données empiriques, de revues systématiques et d'énoncés de consensus d'experts. L'apparition de ces complications annonce la transition à la phase décompensée de la cirrhose, laquelle s'accompagne d'une morbidité accrue, du risque de déclin soudain et d'une évolution clinique réduite.

Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est définie comme un syndrome neuropsychiatrique complexe marqué par un changement de personnalité, un déficit intellectuel et un état de conscience altéré. L'encéphalopathie hépatique est liée à une perte et à une dysfonction des hépatocytes,

POINTS DE REPÈRE DU RÉDACTEUR

- La cirrhose est l'aboutissement courant chez les patients atteints d'hépatopathie évolutive d'étiologies variées. Parmi les autres complications courantes de l'hépatopathie terminale, citons l'ascite, l'encéphalopathie hépatique, la péritonite bactérienne spontanée et les varices œsophagiennes.
- La prise en charge de l'encéphalopathie hépatique consiste à remédier aux causes déclenchantes, à éliminer les produits azotés provenant de l'intestin et à instaurer des soins de soutien concomitants.
- Jusqu'à 30% des patients cirrhotiques développent une péritonite bactérienne spontanée, dont le taux de mortalité oscille entre 30% et 50%. L'instauration d'un traitement empirique est souvent fondée sur les soupçons et est appropriée en présence d'au moins 1 des symptômes suivants: température de plus de 37,8 °C, douleur ou sensibilité abdominale, modification de l'état mental ou numération granulocytaire du liquide ascitique d'au moins 250 cellules/mm³.
- La prise en charge des varices œsophagiennes s'adresse aux patients qui n'ont jamais saigné (prophylaxie primaire), et à ceux qui présentent des saignements actifs, et vise la prévention d'une deuxième hémorragie chez les patients qui ont déjà saigné (prévention secondaire).



Cet article donne droit à des crédits Mainpro-M1. Pour obtenir des crédits, allez à www.cfp.ca et cliquez sur le lien vers Mainpro.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs. *Can Fam Physician* 2016;62:e18-22

This English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the January 2016 issue on page 44.

à un shunt porto-systémique, ce qui permet aux substances azotées provenant de l'intestin d'affecter la fonction cérébrale. Il s'agit d'une complication courante et affligeante touchant 30 à 45% des patients atteints de cirrhose décompensée⁴.

L'encéphalopathie hépatique découlant de la cirrhose est classée en fonction de la sévérité des manifestations cliniques, de la durée de l'évolution et de la présence de causes déclenchantes⁵. Le critère West Haven Criteria classe la sévérité clinique de l'encéphalopathie hépatique de I à IV, comme l'indique le **Tableau 1**⁶. Le grade I ou encéphalopathie hépatique minimale décrit les patients dépourvus de symptômes cliniques, mais qui présentent des subtilités aux tests neurophysiologiques et neuropsychométriques, pouvant se répercuter sur la capacité de prendre le volant⁷. L'encéphalopathie hépatique manifeste (grades II et III) décrit les patients qui présentent une désorientation flagrante ou un astérisis. L'encéphalopathie hépatique manifeste peut évoluer au grade IV, soit le coma. Les sous-catégories épisodique, récidivante ou persistante s'appliquent aussi à l'encéphalopathie hépatique⁵.

L'ammoniac demeure la toxine intervenant le plus souvent dans la pathogenèse de l'encéphalopathie hépatique. Un taux sérique élevé d'ammoniac n'est toutefois pas nécessaire pour poser un diagnostic d'encéphalopathie hépatique et il n'aide pas non plus à déterminer le stade ni le pronostic⁶. Si un patient atteint d'encéphalopathie hépatique présente un taux élevé d'ammoniac, cela n'écarte pas les affections médicales concomitantes pouvant expliquer les anomalies de l'état mental, ce qui fait de l'encéphalopathie hépatique un diagnostic d'exclusion.

Tableau 1. Critères West Haven Criteria d'altération de l'état mental dans les cas d'encéphalopathie hépatique

STADE	DESCRIPTION
Grade I	<ul style="list-style-type: none"> • Manque d'attention minimale • Euphorie ou anxiété • Capacité d'attention réduite • Difficultés à additionner ou à soustraire • Altération du rythme du sommeil
Grade II	<ul style="list-style-type: none"> • Léthargie ou apathie • Désorientation temporelle • Changement manifeste de la personnalité • Comportement inapproprié • Dyspraxie • Astérisis
Grade III	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence ou semi-stupeur • Réaction aux stimuli • Confusion • Désorientation flagrante • Comportements étranges
Grade IV	<ul style="list-style-type: none"> • Coma

Données tirées de Vilstrup et coll.⁶

La prise en charge de l'encéphalopathie hépatique consiste à remédier aux causes déclenchantes, à éliminer les produits azotés provenant de l'intestin et à instaurer des soins de soutien concomitants. Les causes déclenchantes les plus fréquentes sont les infections, les saignements gastro-intestinaux, les troubles électrolytiques, l'hypovolémie, la constipation et la prise de médicaments psychotropes⁶. Bien que les symptômes d'encéphalopathie hépatique soient pour la plupart réversibles, il pourrait être difficile d'identifier et de gérer les causes déclenchantes possibles si certaines investigations et interventions ne font pas partie des objectifs de soins du patient. Même lorsqu'un déclencheur possible est identifié, il pourrait être impossible de faire en sorte d'en éviter d'autres, surtout dans le contexte des interventions contribuant au confort. Que l'on procède ou non à la recherche de causes déclenchantes et à leur gestion, les mesures visant à réduire la charge azotée de l'intestin sont mises en œuvre simultanément.

Le traitement de première intention comprend les disaccharides non absorbables tels que le lactulose, qui agit en abaissant le pH intestinal et en perturbant la fixation de la glutamine, réduisant ainsi la synthèse et l'absorption de l'ammoniac. Une dose de 30 mL de lactulose peut être administrée par voie orale une ou deux fois par jour; cette dose peut être augmentée jusqu'à l'obtention de 2 ou 3 selles molles par jour⁶. Le lactulose peut aussi être administré par sonde nasogastrique ou sous forme de lavement (300 mL dans 1 L d'eau retenu pendant 1 heure en position de Trendelenburg). Les effets indésirables fréquents sont la diarrhée, les ballonnements et les crampes abdominales, qui peuvent avoir un impact sur l'observance du traitement. Lors de l'ajustement de la dose de lactulose, il faut faire particulièrement attention d'éviter la diarrhée, la déshydratation, l'hyponatrémie et l'aggravation de l'encéphalopathie hépatique.

Divers antibiotiques ont été utilisés dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique pour réduire la charge intestinale de bactéries produisant de l'ammoniac. Ils sont principalement administrés en deuxième intention aux patients qui ne tolèrent pas le disaccharide en monothérapie ou qui y répondent mal⁸. L'absorption systémique de la rifaximine, un antibiotique oral semi-synthétique et non absorbable (550 mg deux fois par jour), est minimale avec peu d'effets indésirables. Lorsqu'elle est ajoutée au lactulose, la rifaximine a montré pouvoir réduire de 46 à 21%⁹ le risque de récurrence d'encéphalopathie hépatique, et au Canada, on peut l'obtenir par l'entremise du Programme d'accès spécial. Les antibiotiques de rechange néomycine et métronidazole ne sont plus couramment utilisés, en raison des données limitées étayant leur efficacité et des risques associés à leur utilisation; la néomycine présente un risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité, et le métronidazole présente un risque de neurotoxicité périphérique⁶.

L'alimentation riche en protéines animales était auparavant montrée du doigt dans l'aggravation des taux sériques d'ammoniac et des symptômes d'encéphalopathie hépatique. Beaucoup de patients atteints d'hépatopathie terminale présentent cependant une malnutrition protéino-calorique et les restrictions protéiques sont généralement déconseillées⁶.

Si elle est présente, l'agitation chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique pourrait disparaître avec les approches ci-dessus. Les médicaments supprimeurs du fonctionnement nerveux central, en particulier les benzodiazépines, doivent être évités ou du moins utilisés avec prudence puisqu'ils peuvent aggraver les symptômes d'encéphalopathie hépatique¹⁰.

Péritonite bactérienne spontanée

La péritonite bactérienne spontanée se définit comme l'infection du liquide ascitique avec numération granulocytaire d'au moins 250 cellules/mm³ et une culture bactérienne positive du liquide ascitique, en l'absence d'une source pouvant être traitée par chirurgie. La péritonite bactérienne spontanée est l'infection la plus répandue et la plus grave chez les patients cirrhotiques: jusqu'à 30% d'entre eux en sont atteints¹¹, et le taux de mortalité oscille entre 30 et 50%¹².

La prise en charge vise les patients qui n'ont jamais été atteints de péritonite bactérienne spontanée, mais qui sont considérés à risque d'en être atteints (prophylaxie primaire), les patients qui présentent une péritonite bactérienne spontanée, et la prévention d'un deuxième épisode chez les patients qui ont déjà été atteints d'un premier épisode (prévention secondaire). En raison de l'incidence élevée et du taux élevé de mortalité si la péritonite bactérienne spontanée n'est pas traitée, il est prudent de confirmer auprès du patient si ses objectifs thérapeutiques incluent l'administration d'antibiotiques.

La prophylaxie primaire de la péritonite bactérienne spontanée est liée à une baisse du risque d'infection bactérienne et de la mortalité chez les patients jugés à risque élevé de péritonite bactérienne spontanée, dont ceux qui présentent des antécédents de saignement variqueux ou de taux de protéines dans le liquide ascitique en deçà de 1,0 g/dL¹³. La prophylaxie primaire se traduit par l'emploi prolongé de quinolones, par exemple 400 mg de norfloxacine par jour ou 1 comprimé à double concentration de triméthoprime-sulfaméthoxazole par jour¹³.

Dans les cas de péritonite bactérienne spontanée aiguë, il importe de la dépister rapidement, car l'occasion d'intervenir avec des antibiotiques et d'éviter le choc septique disparaît rapidement. Toutefois, les manifestations cliniques de la péritonite bactérienne spontanée sont non spécifiques, et quelque 10% des patients qui en sont atteints sont asymptomatiques¹⁴. Pour ces raisons, l'instauration d'un traitement empirique est souvent fondée sur les soupçons et est appropriée en

présence d'au moins 1 des symptômes suivants: température de plus de 37,8 °C (100 °F), douleur ou sensibilité abdominale, modification de l'état mental ou numération granulocytaire du liquide ascitique d'au moins 250 cellules/mm³.¹⁵

Les pathogènes les plus fréquents sont une seule espèce de bactéries Gram négatif *Escherichia coli* ou les espèces de *Klebsiella*, et le traitement consiste en 5 jours sous une céphalosporine de troisième génération: 2 g de céfotaxime par voie intraveineuse toutes les 8 heures (critère standard) et 1 g de ceftriaxone par voie intraveineuse ou intramusculaire deux fois par jour (solution de rechange). Ce traitement à large spectre est entrepris idéalement jusqu'à l'obtention des résultats des tests de réceptivité¹⁵. Le recours à des β-bloquants non sélectifs chez les patients qui présentent une péritonite bactérienne spontanée est lié à de graves résultats, dont l'augmentation de la mortalité; il faut donc cesser ces médicaments de façon permanente¹⁶.

Le taux de récurrence après un premier épisode de péritonite bactérienne spontanée atteint 70%¹⁷, et la prophylaxie secondaire est indiquée chez tous les patients. Les quinolones (400 mg de norfloxacine par jour, sinon 1 comprimé à double concentration de triméthoprime-sulfaméthoxazole par jour) réduisent le risque de récurrence de la péritonite bactérienne spontanée, pour le faire passer de 70 à 20%¹⁸.

Il faut discuter à l'avance avec le patient de sa capacité d'avaler les antibiotiques, surtout en contexte de prophylaxie primaire et secondaire de la péritonite bactérienne spontanée, puisque le déclin fonctionnel progressif et le risque de décompensation aiguë peuvent éliminer la prise d'antibiotiques par voie orale.

Varices œsophagiennes

Les varices œsophagiennes, conséquence directe de l'élévation de la tension portale, sont une complication courante de la cirrhose, et leur présence est corrélée avec la gravité de la maladie hépatique. Quelque 50% des patients cirrhotiques présentent des varices œsophagiennes, et de ceux-là, le tiers subira un saignement variqueux¹⁹. Comme avec tout saignement actif, le risque de mortalité se situe à 30% et le risque de récurrence hémorragique dans les 12 mois, à 70%²⁰.

La prise en charge des varices œsophagiennes s'adresse aux patients qui n'ont jamais saigné (prophylaxie primaire) et à ceux qui présentent des saignements actifs, et vise la prévention d'une deuxième hémorragie chez les patients qui ont déjà saigné (prévention secondaire).

La prophylaxie primaire des patients cirrhotiques débute avec le dépistage par endoscopie, dont les constatations donnent une bonne idée de la taille et des caractéristiques des varices. Le traitement médical de prévention primaire vise à abaisser l'hypertension

portale et est offert aux patients jugés à risque élevé d'hémorragie variqueuse, soit les patients dont la cirrhose est de classe B ou C de Child Pugh (Tableau 2)¹⁹, les patients dont les varices sont grosses et ceux dont les varices portent des signes rouges.

La prophylaxie primaire inclut la prise indéfinie de β-bloquants non sélectifs, tels que le nadolol ou le propranolol, avec comme objectif de ralentir la fréquence cardiaque au repos initiale de 25%, sans qu'elle soit inférieure à 55 battements/min²⁰. Le nadolol a l'avantage d'être administré une fois par jour seulement, la dose initiale habituelle étant de 40 mg une fois par jour; cependant, le nadolol est excrété par le rein et la dose initiale pourrait devoir être ajustée en cas d'insuffisance rénale. La dose initiale de propranolol est habituellement de 20 mg deux fois par jour. Si le patient ne tolère pas les β-bloquants ou que leur emploi est contre-indiqué en raison d'un épisode antérieur de péritonite bactérienne spontanée ou en cas de non-observance, il est possible de lui proposer la ligature des varices œsophagiennes en prophylaxie.

Le saignement variqueux actif arrêtera sans aucune intervention chez la moitié des patients. Il reprendra chez environ le tiers des patients dans les 6 semaines²⁰. Si le saignement gastro-intestinal est hémorragique et rapide, le patient sombrera dans un coma hypoxique, suivi d'un arrêt cardiaque. Si le saignement gastro-intestinal est continu et prolongé, le patient pourrait être conscient plus longtemps et exiger la prise en charge des symptômes, dont la dyspnée, la confusion, la congestion et l'agitation. En contexte d'hépatopathie terminale, le saignement variqueux donne le coup d'envoi à une cascade de séquelles possibles, dont le risque

de péritonite bactérienne spontanée, d'encéphalopathie hépatique et d'insuffisance rénale qui peuvent toutes altérer l'évolution clinique prévue. Il est important de discuter à l'avance de l'évolution clinique prévue.

Si un patient survit au saignement variqueux, la prophylaxie secondaire s'attache aux soins de soutien et à l'optimisation des β-bloquants non sélectifs. Les interventions endoscopiques continues et le dernier recours à un shunt intra-hépatique par voie transjugulaire ou à la chirurgie de shunt sont moins fréquents chez les patients en soins palliatifs.

Résolution du cas

Lors du suivi auprès de M^{me} Z., d'autres antécédents cliniques pertinents ont révélé des douleurs abdominales exigeant l'administration de 3 doses par jour d'hydromorphone pour soulager les symptômes, une baisse de l'apport oral et une constipation. Les signes vitaux de M^{me} Z. étaient les suivants: température de 37,9°C, fréquence cardiaque de 110 battements/min, tension artérielle de 105/70 mm Hg et saturation en oxygène de 88% à l'air ambiant. M^{me} Z. était désorientée, incohérente et présentait un astérisis.

Le score à l'Échelle de rendement palliatif de M^{me} Z. était maintenant de 20%, ce qui indiquait qu'elle était complètement alitée et exigeait des soins complets. On pensait aussi qu'elle avait développé une encéphalopathie hépatique manifeste secondaire à de multiples causes déclenchantes coexistantes, dont quelques-unes étaient difficiles à prendre en charge. Des discussions ont eu lieu avec sa fille quant à la reconnaissance des symptômes d'encéphalopathie hépatique, à la compréhension de son évolution fluctuante et au pronostic sombre, et on a aussi parlé de réduction au minimum du risque de chutes, de décomposition de la peau et d'aspiration.

La constipation de M^{me} Z. a été traitée en premier, car il s'agissait d'une cause déclenchante de son encéphalopathie hépatique pouvant être corrigée. On a fait l'essai de lavements au lactulose, puisque M^{me} Z. était incapable d'avaler les médicaments oraux en toute sécurité. On a discuté du rôle de l'hydratation et de l'administration sous-cutanée d'antibiotiques, y compris par voie intramusculaire, pour traiter un second épisode possible de péritonite bactérienne spontanée, et on a déterminé que ces interventions ne cadraient pas avec les volontés de M^{me} Z. en matière d'objectifs de soins. Bien que l'hydromorphone soit une cause déclenchante possible, son administration a été poursuivie par souci de bien-être pour M^{me} Z., l'administration sous-cutanée a remplacé l'administration orale et a été surveillée de près. On a discuté des antipsychotiques pour prendre

Tableau 2. Classification de Child-Pugh de la gravité de la cirrhose : Un score total de 5 ou 6 est considéré une classe A (maladie bien compensée); 7 à 9 est une classe B (atteinte fonctionnelle substantielle); et 10 à 15 est une classe C (maladie décompensée).

PARAMÈTRE	POINTS ASSIGNÉS		
	1	2	3
Ascites	Aucun	Léger à modéré	Tendu
Taux de bilirubine, µmol/L	< 34,2	34,2 à 51,3	> 51,3
Taux d'albumine, g/L	> 35	28 à 35	< 28
Temps de Quick prolongé, s	< 4	4 à 6	> 6
RIN	< 1,7	1,7 à 2,3	> 2,3
Encéphalopathie hépatique	Aucune	Grade I à II	Grade III à IV RIN-rapport international normalisé.

Données tirées de Garcia-Tsao et coll.¹⁹

en charge l'agitation, malgré leur effet potentiel sur l'encéphalopathie hépatique, le bien-être de M^{me} Z. étant l'objectif principal des soins. L'halopéridol a été prescrit à raison de 0,5 mg en sous-cutané toutes les 4 heures, au besoin. Deux jours plus tard, on a mis fin aux lavements au lactulose en raison du fardeau représenté par leur administration sans bienfait net sur les symptômes. Des suppositoires de laxatif ont été prévus tous les 3 jours, au besoin.

Durant la semaine suivante, il est devenu impossible de réveiller M^{me} Z., qui est entrée en phase active de décès à son domicile.

Conclusion

Les complications de l'hépatopathie terminale sont courantes et peuvent apparaître isolément ou simultanément. Lorsqu'on envisage la prise en charge d'une complication, les effets thérapeutiques potentiels doivent être soupesés en fonction du risque de provoquer ou d'aggraver d'autres complications. Il est prudent de discuter à l'avance avec le patient des crises, en tenant compte de chaque complication et du déclin rapide possible, de même que des objectifs de soins du patient, du score à l'Échelle de rendement palliatif, du pronostic, du fardeau total des symptômes et du rapport fardeau : bienfait des options thérapeutiques. 

La D^{re} Perri est médecin de soins palliatifs à l'Hôpital Baycrest à Toronto, en Ontario, et elle est chargée d'enseignement clinique à la division des soins palliatifs de la faculté de médecine familiale et communautaire de l'Université de Toronto. Le D^r Khosravani est fellow en soins intensifs à la division de soins intensifs de la faculté de médecine de l'Université Western à London, Ontario.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^{re} Giulia-Anna Perri, courriel : gperri@baycrest.org

Références

1. Palliative Performance Scale (PPSV2) version 2. In: Victoria Hospice Society. *Medical care of the dying*. 4th ed. Victoria, BC: Victoria Hospice Society; 2006. p. 121.

2. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2008;56(10):1-120.
3. Perri GA. L'ascite chez les patients atteints de cirrhose. *Can Fam Physician* 2013;59:1297-9 (Ang), e538-40 (Fra).
4. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(Suppl 1):3-9.
5. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3):716-21.
6. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et coll. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60(2):715-35.
7. Kircheis G, Knoche A, Hilger N, Manhart F, Schnitzler A, Schulze H, et coll. Hepatic encephalopathy and fitness to drive. *Gastroenterology* 2009;137(5):1706-15.e1-9.
8. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003044.
9. Kimer N, Krag A, Moller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(2):123-32.
10. Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003;22(Suppl 2):S54-8.
11. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et coll. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32(1):142-53.
12. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et coll. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):716-24.
13. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scandinavian J Gastroenterol* 2003;38(2):193-200.
14. Caruntu FA, Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006;15(1):51-6.
15. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49(6):2087-107.
16. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, et coll. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146(7):1680-90.e1.
17. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *New Engl J Med* 2004;350(16):1646-54.
18. Saab S, Hernandez JC, Chi AC, Tong MJ. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(4):993-1001.
19. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2086-102.
20. O'Brien J, Triantos C, Burroughs AK. Management of varices in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(7):402-12.
