

## **Postantibiotické hnačky vyvolané toxínom Clostridium difficile u starších a polymorbídnych pacientov**

MUDr. Eva Illéšová <sup>1</sup>, MUDr. Lucia Kukučková <sup>1</sup>, MUDr. Katarína Dostálová <sup>2</sup>, Doc.MUDr. Štefánia Moricová, PhD, MPH <sup>2</sup>

### **Súhrn**

Častou komplikáciou hospitalizácie na interných ako aj chirurgických oddeleniach nemocničných zariadení je infekcia pľúc, močového traktu či operačných rán. Predisponujúcimi faktormi vzniku infekčných komplikácií sú imobilita, malnutícia, imunodeficiencia, diabetes mellitus, vysoký vek, poruchy prirodzených očisťovacích mechanizmov dýchacích ciest, zavedenie permanentného močového katétra, chemoterapia. Následná antibiotická terapia so sebou nesie riziko vzniku rezistencie mikroorganizmov a možného rozvoja nežiaducich účinkov samotného lieku. V našej práci by sme chceli upozorniť na klostrídiovú enterokolitídu, ako možnú komplikáciu antiinfekčnej terapie u hospitalizovaných pacientov, vzťah k zvolenému antibiotiku a potrebu podávania probiotík. Počas 13 mesiacov (9/2008 - 9/2009) sme na Oddelení dlhodobo chorých FNsP v Bratislave akad. L. Déreza sledovali súbor 275 pacientov, z toho u 28 pacientov (10,08%) bola počas hospitalizácie diagnostikovaná klostrídiová enterokolitída (KE). V našom súbore sa kombinovaná antibiotická terapia javí rizikovým faktorom vzniku rezistencie na štandardnú liečbu KE metronidazolom.

Najúčinnjším spôsobom, ktorým môžeme predísť KE je prevencia vzniku nozokomiálnych nákaz a racionálna indikácia antiinfekčnej terapie s preventívnym podávaním probiotík, hlavne u rizikovej skupiny pacientov. Tieto opatrenia prispievajú nielen k zníženiu morbidity a mortality pacientov, ale v neposlednom rade vedú aj k zníženiu ekonomických nákladov na liečbu.

**Kľúčové slová:** klostrídiová enterokolitída, verejné zdravotníctvo, prevencia, finančné náklady, probiotiká

**Klostrídiová enterokolitída** je častá nozokomiálna, postantibiotická hnačka spôsobená ťažko kultivovateľnou, anaeróbnou sporulujúcou tyčkou Clostridium difficile (difficile- obtiažny).

Ako nozokomiálna nákaza je častou komplikáciou priebehu hospitalizácie a predstavuje nielen vážny medicínsky, ale aj ekonomický problém.

**Clostridium difficile** v čreve ľahko sporuluje a tvorí stredne termorezistentné spóry. Pri vzniku črevného poškodenia hrajú hlavnú rolu dva typy toxínov. **Toxín A** je typický enterotoxín, ktorý poškodzuje bunky črevného epitelu a spôsobuje kumuláciu tekutín v čreve, čo má za následok vznik vodnatých niekedy hemoragických hnačiek. Poškodzuje aj bunky imunitného systému a chemotaxia prispieva k zápalu sliznice. **Toxín B** je cytotoxín a svojimi účinkami vedie k nekróze napadnutých buniek.

**Z etiopatogenetického hľadiska** ochorenie vzniká najčastejšie v súvislosti s liečbou širokospektrálnymi antibiotikami (linkozamíny, aminopenicilíny, cefalosporíny, tetracyklíny a iné), ktoré eliminujú normálnu črevnú flóru, prípadne vzniká aj ako nozokomiálna nákaza zavlečená pri endoskopických výkonoch, či rukami personálu. Pri začatí antiinfekčnej terapie treba myslieť na fakt, že antibiotiká pôsobia všade v mieste svojho prieniku a účinkujú na všetky mikroorganizmy, ktoré sú na ne citlivé (Jarčuška, 2007). Vznik ochorenia podporujú ďalšie faktory, medzi ktoré patrí podlomenie lokálnych a celkových obranných mechanizmov pri závažných ochoreniach, malnutrícia, vysoký vek, imobilita, zhoršenie črevnej motility (stenózy, nádory, antidiaroidá), zníženie rezistencie sliznice (cystostatiká) a pod. Toxíny sú zodpovedné za klinický obraz hnačky počas liečby antibiotikami alebo aj 1 - 10 dní (maximálne do 6 týždňov) po jej skončení.

Incidencia hnačiek asociovaných s *Clostridium difficile* stúpa proporcionálne k dĺžke hospitalizácie. V jednej zo štúdií venovanej tejto téme je to 8% na týždeň hospitalizácie (Thompson, 2008). KE má variabilný **klinický obraz** od ľahkej formy s obrazom miernej hnačky bez celkových príznakov, až po pseudomembranóznu enterokolitídu s ťažkým event. až fulminantným priebehom. V závažnejších prípadoch pripomína priebeh ochorenia ulceróznu kolitídu s výskytom objemných vodnatých páchnucich stolíc s prímесou krvi, alebo hlienu, ktoré sú sprevádzané celkovými príznakmi ako sú vysoké teploty, schvátенosť, bolesti brucha a dehydratácia s, rozvratom vnútorného prostredia, ktoré môžu viesť až k šokovému stavu, vzniku toxického megakolon-u, s možnosťou perforácie čreva s letálnym koncom.

Veľká časť infikovaných **pacientov** zostáva **asymptomatických** a stáva sa najväčším rezervoárom mikróba (Gerding, 1995). 7-11% hospitalizovaných pacientov, 5-7% obyvateľov sociálnych zariadení a menej ako 2% percentá ambulantných pacientov sú nosičmi kmeňov *Clostridium difficile* produkujúcich toxíny (Hedge, 2008). Prevalencia asymptomatických

nosičov v istom írskom sociálnom zariadení bola 10% (zo 100 testovaných asymptomatických pacientov s priemerným vekom 83 rokov), z ktorých 7% bolo toxín pozitívnych a signifikantný počet nosičov bol predtým liečený antibiotikami (Ryan, 2009).

Na zvyšujúcej sa incidencii ochorení spôsobených *Cl. difficile* sa podieľa zvýšená preskripcia antibiotík, ale aj objavenie sa hypervirulentných kmeňov. Nový kmeň *Cl. difficile* pomenovaný NAP1 (North American pulsed-field gel electrophoresis type 1) je spojený s niekoľkými prepuknutiami ochorenia v roku 2002 v Severnej Amerike a v Európe. Tento kmeň produkuje 16-krát viac toxínu A a 23-krát viac toxínu B a je schopný tvoriť viac spór, ako kontrolné kmene (Hedge, 2008).

**Diagnóza** sa stanovuje na základe anamnestického údaju hnačiek, ktoré vznikli v súvislosti s užívaním antibiotík, klinického obrazu, rektoskopie alebo kolonoskopie. Kultivácia trvá tri až päť dní, čo je neúnosne dlho. Najspoľahlivejší je preto dôkaz toxínu v stolici, ktorý sa robí cytotoxickou skúškou, latex-aglutinačným testom alebo rýchlou enzýmovou imunoesejou s monoklonálnymi protilátkami.

**Cytotoxická skúška** (CNA, cytotoxic neutralization assay) je odporúčanou metódou detekcie toxínu, ale je drahá, časovo náročná a vyžaduje schopnosť práce s tkanivovými kultúrami. Väčšina laboratórií využíva komerčnú imunoanalýzu (EIA), ktorá je rýchla a jednoduchá. Predpokladaná viac ako 90% senzitivita sa v praxi často nedosahuje, ale EIA je jedinou metódou detekcie toxínu *Clostridium difficile* v mnohých bežných laboratóriách.

**Liečba** sa musí začať už pri podozrení na danú diagnózu. Prvoradé je prerušenie antibiotickej liečby, čo spolu s diétnymi opatreniami pri ľahších prípadoch stačí na úpravu klinického stavu. V závažnejších prípadoch je liekom voľby perorálne podávaný metronidazol alebo vankomycín. Liečbou prvej línie je metronidazol, vzhľadom na snahu vyhnúť sa selekcii vankomycín rezistentných enterokokov. Vankomycínu by sa mala dať prednosť u pacientov ležiacich na jednotke intenzívnej starostlivosti, s leukocytózou, poškodením obličiek spôsobeným sepsou, septickým šokom, toxickým megakolon, zlyhaním liečby metronidazolom a viacnásobnou rekurenciou (Thompson, 2008). Liečba trvá priemerne 10 dní. Rekurencia symptómov sa vyskytuje u 7 - 20% pacientov a je spôsobená relapsom aj reinfekciou. 90% reinfekcií je možné liečiť rovnakým spôsobom ako prvotnú infekciu, pokiaľ je však relaps klinicky závažnejší, mal by byť nasadený vankomycín (Gerding, 1995). V adjuvantnej liečbe možno použiť niektoré látky viažuce toxíny napríklad diosmektit. Látky znižujúce peristaltiku (loperamid, opiáty, atropín) sú kontraindikované, pretože môžu prispieť ku vzniku toxického megakolon-u.

**Identifikácia pacientov s vysokým rizikom** už v začiatku ochorenia môže ovplyvniť liečebný postup a tým aj prognózu. Pacienti nad 70 rokov s leukocytózou nad  $20 \times 10^9$ , minimálnou hodnotou albumínu pod 2,5 g/dl, kreatinínom nad 2 mg/dl, obštrukciou tenkého čreva alebo ileom majú horšiu prognózu a vyššie riziko fatálneho konca (Henrich, 2009).

V budúcnosti možno budeme využívať profylaktickú vakcináciu pri elektívnych ťažkých operačných výkonoch u starších pacientov, alebo pasívnu imunizáciu ľudskými imunoglobulínmi.

**Prevenia a profylaxia** sú založené na racionálnej indikácii antiinfekčnej terapie a dodržiavaní nemocničného hygienicko-epidemiologického režimu, bariérovej ošetrovacej techniky, dezinfekcii, izolácii pacienta. Pozornosť treba venovať aj použitým dezinfekčným látkam, z ktorých sa ako vhodné ukázali peroxid vodíka a chlórnan sodný, naproti tomu produkty vyrobené z kvartérnych amóniových solí sú neúčinné na spóry. Významným z hľadiska prevencie sa javí aj súčasné podávanie **probiotík** pri užívaní antibiotík.

WHO ( World Health Organization) a FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) definujú probiotiká ako „živé mikroorganizmy“, ktoré užívané v adekvátnych dávkach majú kladný účinok na zdravie hostiteľa ([www.who.int](http://www.who.int)). Prebiotiká sú nestráviteľné časti potravy, ktoré vplývajú na organizmus selekciou rastu alebo aktivity istého druhu/ druhov baktérií s probiotickým účinkom, oproti iným druhom baktérií. Ideálny probiotický preparát by mal obsahovať dávku päť miliárd kolónie tvoriacich jednotiek na deň počas najmenej piatich dní, mikrobiologické agens by malo byť bezpečné, rezistentné voči žlči, kyseline chlorovodíkovej, pankreatickým šťavám, stimulovať imunitný systém, mať antikarcinogénne účinky (Gupta, 2009).

Probiotiká sú všeobecne považované za bezpečné, ako nežiaduce účinky sú popisované flatulencia, nafukovanie, smäd, no boli publikované aj prípady bakteriémií, septikémií a endokarditíd po liečbe Lactobacillom, fungémie po podaní Saccharomyces, najmä u oslabených, imunokompromitovaných pacientov a novorodencov, ale žiadne správy nespájali tieto agensy so vznikom infekcie u zdravých jedincov (Dendukuri, 2005, Johnson, 2005).

Dôvody podávania probiotík počas liečby antibiotikami sumarizuje metaanalýza Sazawala a kol. z júna 2006 - analyzovala 34 zaslepených randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií, so zrejším efektom podávania probiotík na zníženie incidencie hnačiek asociovaných

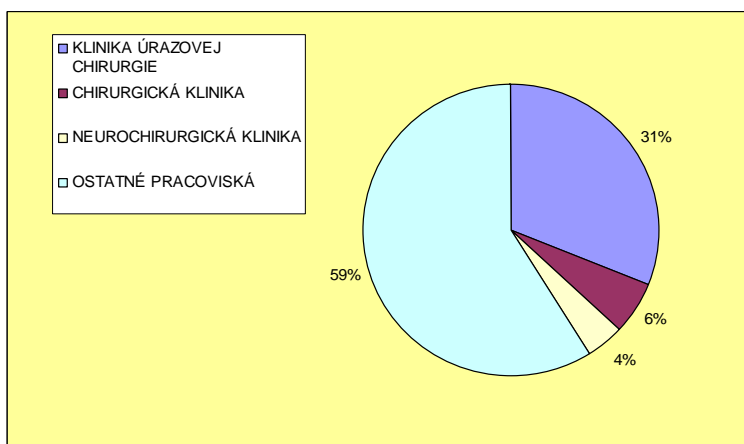
s ATB terapiou. Použitie probiotík znižuje výskyt hnačky počas používania antibiotík o 54% (Jarčuška, 2007).

Nové štúdie zamerané na probiotické výrobky by mali byť realizované na rozsiahlejších súboroch pacientov, vhodnejšie dizajnované, zamerané na druh probiotických baktérií, efektívnu dávku, jej overenie a titrovanie sledovaním množstva baktérií v stolici, ich pôsobenie vo vysokých dávkach, stanovenie toxických dávok, dlhšie sledovanie po ukončení antibiotickej terapie.

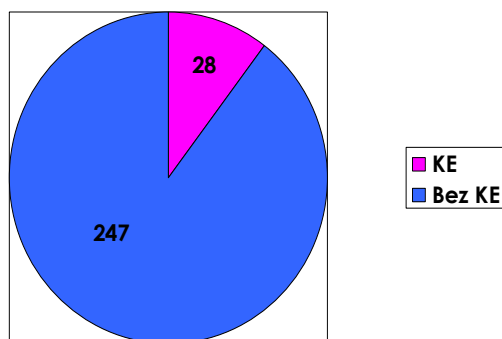
### Vlastný súbor

Počas 13 mesiacov (9/2008-9/2009) bolo na Oddelení dlhodobo chorých hospitalizovaných 275 pacientov. U 28 pacientov (10,08%) bola počas hospitalizácie diagnostikovaná klostrídiová enterokolitída.

V súbore 28 pacientov s diagnostikovanou klostrídiovou enterokolitídou (potvrdenou pozitivitou toxínu Clostridium difficile v stolici), bolo 7 mužov (25%) a 21 žien (75%). 26 (92,86%) pacientov bolo v geriatrickom veku.

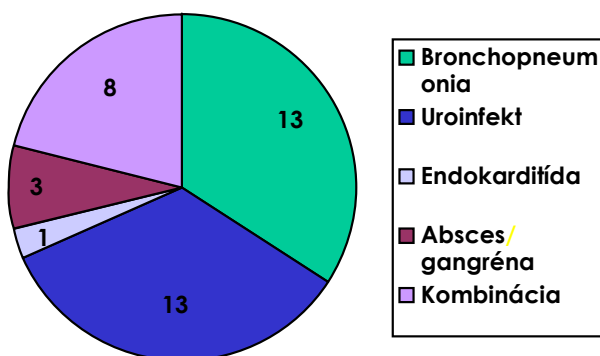


Graf 1. Zloženie pacientov na ODCCH



Graf 2. Pomer pacientov s KE a bez

Vzorky boli vyšetované enzýmovou fluorescenčnou imunoanalýzou (ELFA – Enzyme Linked Fluorescent Assay). Ide o kvalitatívny (s hodnotením pozitívny/negatívny) automatizovaný test vykonávaný na prístroji Vidas. Citlivosť testu je podľa údajov výrobcu 88,3 % a špecifickosť 99,6 %, prístroj zachytí toxín A v koncentrácii  $\geq 3$  ng/ml a toxín B v koncentrácii  $\geq 1$  ng/ml, skríženú reaktivitu udáva iba s *Clostridium sordelli*. U väčšiny pacientov bola antibiotická liečba začatá ešte pred prekladom na oddelenie dlhodobo chorých (počas hospitalizácie na iných oddeleniach). 16 pacientov (57,14%) malo príznaky enteritídy už v čase prijatia na oddelenie dlhodobo chorých (nozokomiálne infekcie), s následným potvrdením pozitivity toxínu *Clostridium difficile* v stolici. Dôvodom nasadenia antibiotík bol v 13 prípadoch uroinfekt, v 13 prípadoch bronchopneumónia, v 1 prípade endokarditída, v 3 prípadoch absces alebo gangréna. U 8 pacientov išlo o kombináciu uvedených príčin.



**Graf 3.**Dôvod nasadenia ATB terapie

Kombinovaná antibiotická liečba je zvýšeným rizikom vzniku KE. 15 (53,57%) pacientov malo kombinovanú ATB liečbu, pričom u 11 vznikla rezistencia na liečbu metronidazolom. U 3 pacientov sme v zdravotnej dokumentácii zistili údaj o prekonaní KE počas posledného roka, alebo v súvislosti s hospitalizáciou predchádzajúcou hospitalizácii na oddelení dlhodobo chorých. Terapia recidívy enterokolitídy u týchto pacientov bola komplikovanejšia - išlo o opakovanú, proťahovanú (14-21 dní) event. intravenóznou liečbu metronidazolom. 11 pacientov malo súbežnú antibiotickú liečbu, z toho u 8 sme zaznamenali rezistenciu na liečbu (proťahované podávanie metronidazolu alebo terapia vankomycinom v 7 prípadoch).

### Záver

U väčšiny pacientov bola širokospektrálna antibiotická liečba začatá ešte pred hospitalizáciou na našom oddelení a prejavy enterokolitídy mala časť pacientov už pri prijatí na Oddelenie

dlhodobo chorých. Chceli by sme podčiarknuť význam prevencie pozostávajúcej z racionálneho indikovania antiinfekčnej liečby a podávania probiotík.

V terapii probiotickými prípravkami je vhodné pokračovať aj niekoľko dní po ukončení ATB liečby, hlavne u polymorbídnych a často rehospitalizovaných pacientov v geriatrickom veku s cieľom zníženia incidencie KE, prípadne jej recidívy. Celosvetovo sú finančné náklady na liečbu (manažment) KE značné, náklady na zdravotnú starostlivosť infekcií spojených s *Clostridium difficile* sa pohybujú okolo 1.1 miliardy dolárov ročne v USA a 5 000-15 000 libier na 1 prípad v Anglicku.

### **Literatúra:**

1. DENDUKURI, N.: Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile* – associated diarrhea: a systemic review. *CMAJ*, 173, 2005 July 19,č.2, s.167-170
2. GERDING, DN.: *Clostridium difficile* –associated diarrhea and collitis. [Infect Control Hosp Epidemiol.](#), 16,1995 Aug., č.8, s.459-477
3. GUPTA,V.: Probiotics. *Indian J Med Microbiol.* 27, 2009 Jul-Sep.,č.3, s.202-209
4. HEDGE, DD.: New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Ther Clin Risk Manag.* 4, 2008 Oct.,č.5, s.949-964
5. HENRICH,TJ.: Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile* –associated disease. [Emerg Infect Dis.](#), 15, 2009 Mar., č.3, s.415-422.
6. JARČUŠKA, P.: Môžu probiotiká ovplyvniť negatívny účinok antibiotík na fyziologickú mikroflóru? *Via pract.*, 4, 2007, č. 2 , s.79-83
7. JOHNSON, B.: Treating *Cl.difficile*. *CMAJ*, 172, 2005 February 15, č.4, s. 447-448
8. RYAN, J.: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* in an Irish continuing care institution for the elderly: prevalence and characteristics. [Ir J Med Sci.](#) 2009 Jun 4. pred tlačou
9. THOMPSON, I. : *Clostridium difficile* –associated disease: update and focus on non-antibiotic strategies. *Age Ageing*, 37, 2008, č.1, s.14-18.
10. [www.who.int](http://www.who.int)

### **Adresa autora:**

MUDr. Eva Illéšová

Oddelenie dlhodobo chorých

Nemocnica akad. L. Dérera, FNŠP Bratislava

Limbová 5

Verejné zdravotníctvo [online]. ISSN 1337-1789, 2010, ročník VII, č. 2, <http://www.verejnezdravotnictvo.sk>  
833 05 Bratislava

<sup>1</sup>Oddelenie dlhodobo chorých, Nemocnica akad. L. Déreera, FNŠP Bratislava

<sup>2</sup>Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita Bratislava