

CLOSTRIDIUM DIFFICILE, PSEVDOMEMBRANOZNI KOLITIS IN DRISKA, POVEZANA Z JEMANJEM ANTIBIOTIKOV

Tatjana Lejko-Zupanc

UDK/UDC 615.33.035.2:616.348-002

CLOSTRIDIUM DIFFICILE, PSEUDOMEMBRANOUS COLLITIS AND ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHOEA

DESKRIPTORJI: antibiotiki-škodljivi učinki; enterokolitis psevdomembranozni; Clostridium difficile

DESCRIPTORS: antibiotics-adverse effects; enterocolitis pseudomembraneous; Clostridium difficile

IZVLEČEK – *Clostridium difficile* je najpogostejši povzročitelj driske, povezane z jemanjem antibiotikov. Opisane so klinične oblike bolezni, pogostnost pojavljanja okužbe z *Clostridium difficile*, diagnostični testi in zdravljenje bolezni. Posebej je poudarjen pomen *Clostridium difficile* kot pomembnega povzročitelja bolnišničnih okužb.

ABSTRACT – *Clostridium difficile* is the most important cause of antibiotic-associated diarrhoea. The clinical picture of the disease, the frequency of occurrence of the infection with *Clostridium difficile*, the diagnostic tests and the treatment are described. The importance of *Clostridium difficile* as a nosocomial pathogen is especially underlined.

Uvod

Antibiotiki povzročajo številne prebavne težave, od blagih drisk pa do težkega psevdomembranoznega kolitisa, ki se lahko konča tudi s smrtjo bolnika. Clostridium difficile (CD) je poglavitni povzročitelj psevdomembranoznega kolitisa (PMK) in povzroča od 25–30% drisk, povezanih z jemanjem antibiotikov (1). Obenem pa je CD pomemben v etiologiji hospitalnih infekcij (2).

Glavno vprašanje, ki si ga klinik zastavlja ob razmišljanju o driski, povezani s CD (CAD), je, kakšno je tveganje, da bo pri določenem bolniku dani antibiotik povzročil CAD, kako to bolezen prepoznati, kako jo zdraviti in kako preprečiti?

Odgovor na to zapleteno vprašanje pa za zdaj ni niti jasen, v nekaterih primerih pa niti ni znan. Pomembno je najprej odgovoriti na številna druga vprašanja, ki naj nam pomagajo osvetliti pomen CAD v klinični luči.

Prvo vprašanje je seveda pogostnost pojavljanja CAD, predvsem pogostnost klinično jasnih oblik, pa tudi pogostnost pojava asimptomatskih izločevalcev oziroma koloniziranih bolnikov.

Mikrobiologija, epidemiologija in patogeneza

Clostridium difficile je sporulirajoč gram pozitivni obligatni anaerobni bacil. Je del normalne črevesne flore pri 3% odraslih zdravih ljudi (3). Odstotek kolonizacije je lahko bistveno višji. Kolitis in driska, ki jo povzroča CD, je posledica delovanja toksinov. Toksin A je enterotoksin. Delovanje toksina A na celičnem

nivoju ni povsem jasno, vendar ne vpliva na stimulacijo črevesne adenilat ciklaze. Toksin B je citotoksin in je prisoten v blatu večine bolnikov s PMK (4).

Dejavniki tveganja za infekcijo oziroma kolonizacijo s CD so številni, vsi avtorji pa pripisujejo največji pomen predhodni antibiotični terapiji. Najpogosteje okrivljeni antibiotik je klindamicin, saj so PMK prvič opisali v povezavi z dajanjem klindamicina (5). Pogostnost pojava CAD po klindamicinu je različna in incidenca variira od 1:10 do 1:10.000. Drugi dejavniki tveganja so še predhodna abdominalna operacija, zdravljenje z neomicinom, cefalosporini tretje generacije, penicilini, antacidi, laksativi, pa tudi metronidazol (6–8), vendar so razlike med posameznimi študijami zelo velike. Kljub temu, da so PMK najprej povezali s klindamicinom, kaže, da so cefalosporini tretje generacije še pomembnejši vzrok okužbe s CD, saj so CD izolirali iz blata že po enkratnem odmerku cefalosporinov tretje generacije (9), medtem ko je longitudinalnih študij o pomenu posameznih vrst antibiotikov malo (10).

Morda trditev, da so antibiotiki, ki imajo dobro in vitro aktivnost proti CD, tudi povzročitelji CAD, zveni paradoksalno. V igro so vpleteni številni dejavniki, kot na primer metabolizem antibiotika, delovanje antibiotika na posamezne komponente črevesne flore, nivo koncentracij v lumnu črevesja, izločanje antibiotika v žolču, lokalni imunski dejavniki, posebno vlogo pa imajo tudi beta-laktamaze, ki jih izločajo črevesne bakterije.

Klinična slika

Klinična slika CAD je zelo pestra, od blage driske, ki mine že po ukinitvi antibiotika, do težkega PMK. V tipičnem primeru se 4–9 dni po pričetku antibiotične terapije prične obilna vodena driska, ki jo spremljajo trebušne kolike. Pri nekaterih bolnikih se driska razvije nekaj časa po končanem antibiotičnem zdravljenju. Včasih je driska krvava. Levkocite v blatu najdemo pri približno 50% bolnikov. Na kolitis kažejo visoka temperatura, močna občutljivost trebuha, levkocitoza in hipoalbuminemija (11). Včasih bolniki nimajo driske, ampak akutno abdominalno simptomatiko s toksičnim megakolonom, perforacijo črevesja ali peritonitisom (12). Občasno se razvije akutni artritis, ki spominja na Reiterjev sindrom. Najtežja oblika bolezni je prav gotovo PMK. Pomembna značilnost bolezni je akutni kolitis. Pseudomembrane so lahko zelo obsežne ali pa jih sploh ni. Sestavljajo jih mali in diskretni rumeno-beli noduli ali plaki, ki jih z lahkoto odstranimo. Pseudomembrana je zgrajena iz fibrina, sluzi, nekrotičnih epitelijskih celic in levkocitov, ki so prilepljeni na vneto tkivo. Kolitis ponavadi prizadene le epitelij in lamino proprio, vendar pa so v hudih primerih lahko prizadeta tudi globlja tkiva. V številnih primerih pseudomembran ne vidimo s prostim očesom, vendar jih dokažemo mikroskopsko v bioptičnem vzorcu. Najdemo jih v celotnem širokem črevesu, vendar so najpogostejše v rektosigmi, ileum je redko prizadet. V približno 10% so lezije prisotne le v cekumu ali transverzumu (11). Pogostnost pseudomembran pri CD kolitisu je le 50–60%, občutljivost rektoskopije za detekcijo CD kolitisa pa je 20% (13).

Smrtnost je v hudih primerih od 10–20%. Običajni resni zapleti so hipovolemični šok, perforacija cekuma, sekundarna sepsa in krvavitev.

Kolonizacija asimptomatskih bolnikov za klinika predstavlja poseben problem, ker so lahko izvor okužbe za druge bolnike. Ali je koloniziran bolnik v večji nevarnosti za kasnejši nastanek driske oziroma psevdomembranoznega kolitisa, ni jasno, nekateri avtorji celo menijo, naj bi netoksični sevi delovali zaščitno. Po drugi strani pa je znano, da se lahko driska pojavi tudi nekaj tednov po zdravljenju z antibiotiki (14).

Diagnoza

Diagnoza bolezni je v glavnem mikrobiološka (15–18). Razen izolacije CD je pri ugotavljanju vloge CD kot povzročitelja drisk pomembno tudi določanje citotoksina (19). Na voljo je nekaj testov, ki pa niso idealni, bodisi zaradi časa in denarja, ki ga zahtevajo, bodisi zaradi premajhne specifičnosti ali občutljivosti. Teste prikazuje tabela 1.

Tabela 1. Diagnostični testi za dokazovanje *C. difficile*

Citotoksin	Lateks	ELISA	Imunobinding	Kultura
------------	--------	-------	--------------	---------

Občutljivost (verjetnost pozitivnega testa pri bolezni oziroma verjetnost lažno negativnih testov), specifičnost (verjetnost negativnega testa v odsotnosti bolezni oziroma verjetnost lažno pozitivnih testov), pozitivno napovedno vrednost (verjetnost, da je bolezen prisotna ob pozitivnem testu, odstotek pravih pozitivnih testov) in negativno napovedno vrednost (verjetnost, da ob negativnem testu bolezni ni, odstotek pravih negativnih) posameznih najpogosteje uporabljanih testov kaže tabela 2.

Tabela 2. Občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost nekaterih testov za določanje *Clostridium difficile*

	Latex	Kultura	Citotoksin	Kultura + Latex	Kultura + Citotoksin	Latex + Citotoksin
Občutljivost	70–78	90–100	66–70	70	67	37
Specifičnost	92–93	96	98–100	99,5	100	100
Pozna napovedana vrednost	58–89	77–95	97–100	95	100	100
Neg. napovedana vrednost	84–96	93–100	81–96	96	96	92

Kako naj torej ocenimo vrednost pozitivne izolacije CD ali pozitivnega citotoksinskega testa? Citotoksinski test ima občutljivost od 66–100% in specifičnost od 98–100% (20). Čeprav je specifičnost visoka, samo uporaba citotoksinskega testa ne zagotavlja dovolj visoke občutljivosti (21). Občutljivost pozitivne kulture naj bi bila 90–100% in specifičnost 96% (22). Lateks aglutinacijski test za detekcijo CD antigena je manj občutljiv kot kultura (70–78%) in manj specifičen kot citotoksinski test 93%. Največja prednost tega testa je, da je hiter in poceni (23–25).

Rektoskopija je najmanj občutljiva, vendar je najbolj specifična metoda, saj večino primerov psevdomembranoznega kolitisa povzroča CD. Na občutljivost te metode pa dodatno vpliva tudi dejstvo, da so psevdomembranozne lezije lahko segmentalne in ne prizadenejo rektuma. Indikacije za rektoskopijo so odvisne predvsem od klinične slike in stanja bolnika.

Za zdaj še vedno velja, da bolnik izpolnjuje pogoje za diagnozo CAD, če sta pozitivna vsaj dva od testov. Priporočamo rutinsko kulturo blata na patogene bakterije, obenem pa tudi kulturo blata na CD in citotoksinski test. Rektoskopijo opravimo v primeru izrazitejših znakov kolitisa (pogoste stolice, kri v blatu, krči, prizadetost bolnika).

Zdravljenje

Prvi korak v zdravljenju driske, povezane z jemanjem antibiotikov, je ukinitve antibiotika, ki ga bolnik prejema. Zdravljenje z metronidazolom naj bo rezervirano za bolnike, kjer driska ne preneha kljub ukinitvi antibiotika. Čeprav nekateri avtorji priporočajo vankomicin, se je v naši praksi metronidazol izkazal za prav tako uspešnega, obenem pa je bistveno cenejši od vankomicina (26). Holestiramin veže CD, toksin B in verjetno tudi toksin A. Ker lahko veže tudi vankomicin, teh dveh zdravil ne smemo kombinirati. Zdravila in odmerki, ki jih uporabljamo pri zdravljenju CAD, so prikazana v tabeli 3.

Prirejeno po Lanzendörfer H. et al (20)

Tabela 3. Zdravljenje driske, povzročene s *C. difficile*

NESPECIFIČNI UKREPI:

- Ukiniti antibiotik, ki ga bolnik prejema
- Rehidracija
- Izolacija
- Izogibaj se antiperistaltikov

SPECIFIČNO ZDRAVLJENJE:

(le če so simptomi hudi ali persistirajo)

- | | |
|---------------|--|
| Oralno: | metronidazol 250mg 4-krat na dan 10–14 dni
vankomicin 125mg 4-krat na dan 10–14 dni |
| Parenteralno: | metronidazol 500mg na 6 ur |

ZDRAVLJENJE MULTIPLIH RELAPSOV:

- vankomicin + rifampin 10–14 dni
 - vankomicin + metronidazol p. o. 10–14 dni, nato 3 tedne:
 - Holestiramin 4g 3-krat na dan
 - Holestiramin + Laktobacil
 - Vankomicin
-

Prirejeno po Bartlett JG (279)

Zdravljenje CAD je videti na videz enostavno, vendar v resnici ni tako, saj je odstotek relapsov pogost tako po zdravljenju z vankomicinom kot metronidazolom. Zakaj pride do relapsa? Metronidazol se iz prebavil dobro absorbira in

relativno majhna količina ostane v lumnu črevesja, ta količina antibiotika pa je bistveno večja pri bolnikih s kolitisom. Metronidazol deluje na CD hitro baktericidno, vendar luminalne koncentracije padajo vzporedno z izboljšanjem bolezni. Nizek nivo metronidazola pa omogoča germinacijo zaostalih CD spor in s tem razrast CD in produkcijo toksina. Pri nekaterih bolnikih se lahko ta cikel pojavi večkrat in se kaže s številnimi relapsi. To naj bi bil poglavitni vzrok za neuspeh terapije z metronidazolom.

Vankomicin pa se po peroralni aplikaciji minimalno absorbira in v črevesnem lumnu doseže tudi koncentracije, ki so $1000\times$ večje kot MIC vankomicina za CD. Paradoksalno pride v tej situaciji do bakteriostatičnega in ne baktericidnega delovanja antibiotika. Velik odstotek viabilnih celic in spor zato ostane v lumnu črevesja, po ukinitvi zdravljenja pride do proliferacije le-teh (27). Fekalne eneme zdravih ljudi lahko ozdravijo bolnike s PMK. Obstajajo dokazi, da so nekateri sevi laktobacilusa učinkoviti v preprečevanju relapsov PMK pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z antibiotiki. Drugi pristop je dajanje nepatogenih sevov CD, ki naj bi zasedli ekološko nišo, ki bi jo sicer zavzel patogeni sev. Z dajanjem laktobacilov oziroma nepatogenih sevov naj bi teoretično preprečevali nastanek CAD pri bolnikih z velikim tveganjem za nastanek CAD (28).

CD kot nosokomialni patogen

Nenazadnje pa je CD pomemben povzročitelj bolnišničnih okužb (29).

Primer: v epidemiji v neki bolnišnici v Michiganu so CD dokazali s kulturo v 31,4% izolatov iz okolja. Po dezinfekciji s hipokloritom se je ta odstotek zmanjšal za 98% (30).

Kolonizacija s CD je v bolnišnicah pogosta, CD pa so izolirali s površine različnih predmetov, kot so na primer nočne posode, pladnji za hrano itn. (31). Okužba se najpogosteje pojavlja prek rok osebja. Pojav kolonizacije CD je pomemben na določenih oddelkih, kot so na primer pediatrični ali hematološki (32), vendar ga lahko preprečimo s posebnimi ukrepi (33–35). Nekateri priporočajo tudi zdravljenje asimptomatskih prenašalcev z metronidazolom (36).

Sklep

Eden od pogostih zapletov zdravljenja z antibiotiki je driska. Poglavitni povzročitelj driske, povezane z jemanjem antibiotikov, je Clostridium difficile. Klinične oblike bolezni so pestre, od asimptomatskih pa do bolezni s smrtnim izidom. Clostridium difficile je izredno pomemben kot povzročitelj bolnišničnih okužb in s tem prispeva k večji hospitalni bolelevnosti in umrljivosti. Pomembno je, da bolezen pravočasno prepoznamo, bolniku ukinemo antibiotike in po potrebi uvedemo specifično zdravljenje. Posebno pomembni pa so ukrepi, ki naj zmanjšajo pojav bolnišničnih okužb s Clostridium difficile.

Literatura

1. Gubina M. Clostridium difficile kot povzročitelj akutne diarealne bolezni. Zdrav Vestn 1990; 59: 419–22.
2. Farr B. Diarrhea. A neglected nosocomial hazard? Infect Control Hosp Epidemiol 1991; 12: 343–4.
3. Strle F. Driske povezane z jemanjem antibiotikov. Med razgl 1990; 29: 363–70.
4. Triadafilopoulos G, Pothoulakis C, O'Brien MJ, LaMont TJ. Differential effects of Clostridium difficile toxins A and B on rabbit ileum. Gastroenterology 1987; 93: 273–9.
5. Tedesco FJ, Barton, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis: a prospective study. Ann Intern Med 1974; 81: 429–33.
6. Thibault A, Miler MA, Gaese C. Risk factors for the development of Clostridium difficile-associated diarrhea during a hospital outbreak. Infect Control Hosp Epidemiol 1991; 12: 345–8.
7. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infect Dis 1990; 162: 678–84.
8. de Lalla F, Privitera G, Ortisi G et al. Third generation cephalosporins as a risk factor for Clostridium difficile-associated disease: a four year survey in a general hospital. J Antimicrob Chemother 1989; 23: 623–31.
9. Ambrose NS, Johnson S, Burton DW, Keighley MRB. The influence of single dose intravenous antibiotics on faecal flora and the emergence of Clostridium difficile. J Antimicrob Chemother 1988; 23: 623–31.
10. Lejko-Zupanc T, Žakelj J, Strle F, Janc M, Pleterski-Rigler D. The influence of ceftriaxone on the emergence of Clostridium difficile. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2850–1.
11. Fekety R. Antibiotic-associated colitis. V: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: J. Wiley and Sons. 1985: 655–60.
12. Burke GW, Wilson ME, Mehrez IO. Absence of diarrhea in toxic megacolon complicating Clostridium difficile pseudomembranous colitis. Am J Gastroenterol 1988; 83: 304–7.
13. Bergstein JM, Kramer A, Wittman DH, Aprahamian C, Quebbeman EJ. Pseudomembranous colitis: how useful is endoscopy? Surg Endosc 1990; 4: 217–9.
14. Johnson S, Clobats CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial Clostridium difficile colonisation and disease. Lancet 1990; I: 97–100.
15. George WL, Sutter VI, Citron D, Finegold SM. Selective and differential medium for isolation of Clostridium difficile. J Clin Microbiol 1979; 9: 214–9.
16. Wilson KH, Kennedy MJ, Fekety FR. Use of taurocholate to enhance spore recovery on a medium selective for Clostridium difficile. J Clin Microbiol 1982; 15: 443–6.
17. Wiley SH, Bartlett JG. Cultures for Clostridium difficile in stools containing a cytotoxin neutralized by Clostridium sordelli antitoxin. J Clin Microbiol 1979; 10: 880–4.
18. Holdeman LV, Cato EP, Moore WEC. Anaerobe Laboratory Manual, ed 4. Blacksberg, VA, Virginia Polytechnic Institute and State University, 1977.
19. Gerding DN. Disease associated with Clostridium difficile infection. Ann Intern Med 1989; 110: 255–7.
20. Lanzendörfer H, West J, Alwegg. Zur problematik der Schnellidiagnose von Clostridium difficile als Erreger der Antibiotika-assoziierten pseudomembranen Kolitis. Schweiz Rundschau Med (PRA-XIS) 1991; 80: 15–9.
21. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR et al. Clostridium difficile-associated diarrhoea and colitis in adults. Arch Intern Med 1986; 146: 95–100.
22. Peterson LR, Olson MM, Shanholtzer CJ, Gerding DN. Results of a prospective, eighteen-month clinical evaluation of culture, cytotoxin testing, and Culturette Brand (CDT) latex testing in the diagnosis of C. difficile-associated diarrhea. Diagn Microbiol Infect Dis 1988; 10: 85–91.
23. Biddle WL, Harms JL, Greenberger NJ, Miner PB. Evaluation of antibiotic-associated diarrhea with a latex agglutination test and cell culture cytotoxicity assay for Clostridium difficile. Am J Gastroenterol 1989; 84: 379–82.
24. Shanholtzer CJ, Willard KE, Holter JJ, Olson MM, Gerding DN, Peterson LR. Comparison of the VIDAS Clostridium difficile toxin A immunoassay with C. difficile culture and cytotoxin and latex test. J Clin Microbiol 1992; 30: 1837–40.
25. Marler LM, Siders JA, Wolters LC, Pettigrew Y, Skitt B, Allen SD. Comparison of five cultural procedures for isolation of Clostridium difficile from stools. J Clin Microbiol 1992; 30: 514–6.
26. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1992; 15: 573–81.

27. Levett PN. Time-dependent killing of Clostridium difficile by metronidazol and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 55–62.
28. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991; 32: 439–42.
29. Stratton CW. Clostridium difficile colitis in the hospital setting: a potentially explosive problem. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 281–2.
30. Kaatz GW, Gitlin SD, Schaberg DR et al. Acquisition of Clostridium difficile from the hospital environment. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1289–94.
31. Silva J Jr, Iezzi C. Clostridium difficile as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect* 1988; 11: Suppl A: 378–85.
32. Morris GJ, Jarvis WR, Nunez-Montiel OL et al. Clostridium difficile. Colonization and toxin production in a cohort of patients with malignant haematologic disorder. *Arch Intern Med* 1984; 144: 967–9.
33. Delmee M, Vandercam B, Avesani V, Michaux JL. Epidemiology and prevention of Clostridium infections in a leukemia unit. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 623–7.
34. Kaatz GW, Scott GD, Schaberg DR et al. Acquisition of Clostridium difficile from the hospital environment. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1289–93.
35. Johnson S, Gerding DN, Olson MM et al. Prospective controlled study of vinyl glove use to interrupt Clostridium difficile nosocomial transmission. *Am J Med* 1990; 88: 137–40.
36. Kerr RB, McLaughlin DI, Sonnenberg LW. Control of Clostridium difficile colitis outbreak by treating asymptomatic carriers with metronidazol. *Am J Infect Control* 1990; 18: 332–6.