

Antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenés és pseudomembranosus colitis

Lakatos László, Lakatos Péter László

DIARRHOEA AND PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS ASSOCIATED WITH ANTIBIOTIC TREATMENT

Antibiotikum-kezelés kapcsán 5–25%-ban alakul ki hasmenés. Előfordulása függ az alkalmazott antibiotikumtól, a beteg életkorától, társbetegségitől és immunválaszától. A klinikai kép az enyhe, egy-két napos hasmenéstől a súlyos, halálos szövődeményekkel járó formáig terjedhet. A hasmenést okozhatja az antibiotikumok közvetlen hatása a bélre, de az esetek nagyobb részében a bélflóra változása a fő tényező. A *Clostridium difficile* által okozott pseudomembranosus colitis az antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenéses esetek 10-20%-ában áll fenn, többnyire kórházban kezelt betegeken alakul ki. Leggyakrabban cefalosporinokkal, amoxicillin-clavulansav kombinációval és clindamycinnel kapcsolatban írták le. Hajlamosító tényezők az idősebb kor, a súlyos alapbetegség, az intenzív vagy ápolási osztályon történő kezelés, a hosszú hospitalizáció, valamint az invazív beavatkozások. A pseudomembranosus colitis klinikai képére jellemző a gyakori, vizes, sokszor véres hasmenés, a hasi fájdalom, a tenesmus, a láz és az elesettség. A diagnosztikus standard a *Clostridium difficile* toxinjainak a kimutatása. Sürgős esetben a szigmoidoszkópia gyors diagnózist tesz lehetővé. A kiváltó antibiotikum elhagyására és a *Clostridium difficile* elleni, metronidazollal, illetve vancomycinnel végzett célzott kezelésre a betegek java része gyógyul, azonban a 3-5%-nyi fulmináns esetben, illetve súlyos társbetegségek fennállásakor magas a halálozás. Relapsus 15-20%-ban fordul elő, és gyakori az ismételt visszaesés. Ilyenkor a fenti gyógyszerekkel vagy kombinációjukkal, probiotikumokkal, passzív immunizálással kell próbálkoznunk. Fontos a megelőzés: a felesleges antibiotikum-kezelések mellőzése és a higiéniai rendszabályok szigorú betartása.

Antibiotic treatment is complicated by diarrhea in 5 to 25% of the cases. Its prevalence depends on the antibiotic used, the patient's age, the concomitant diseases and the immune response. The severity of the diarrhoea is variable ranging from a mild self-limiting disease lasting for 1 or 2 days to a severe condition with high mortality. The diarrhea may result from a direct effect on the gut, but more commonly it is the consequence of changes in resident gut flora. *Clostridium difficile* is responsible for 10 to 20% of all antibiotic-associated diarrhoea cases. The clinical presentation varies from asymptomatic carriage to fulminant pseudomembranous colitis. This latter typically develops as a nosocomial infection, mainly in patients treated with cephalosporins, amoxicillin-clavulanic acid combination or clindamycin. Risk factors are advanced age, severe underlying disease, treatment in an intensive care unit, long hospitalization and invasive medical procedures. The clinical picture is characterized by frequent, watery (occasionally bloody) diarrhea, abdominal pain, tenesmus, fever, weakness. Fulminant colitis develops in 3-5% of cases. The diagnosis is based on testing for *C. difficile* toxins, but in selected cases rapid diagnosis can be made by flexible sigmoidoscopy. The treatment consists of the withdrawal of the implicated antibiotic along with administration of oral metronidazole or vancomycin which target *C. difficile* itself. Most patients respond to this treatment; however, the mortality of fulminant cases or those with severe underlying disease is high. Fifteen to 20% of the patients relapse and management of the recurrent cases is difficult. Combination treatment, probiotics and/or passive immunization may be used. Preventive measures include judicious use of antibiotics and aggressive control of the spread of *C. difficile* infection.

**antibiotikum, hasmenés,
pseudomembranosus colitis**

**antibiotics, diarrhoea,
pseudomembranous colitis**

dr. Lakatos László (levelező szerző/correspondence): Csolnok Ferenc Megyei Kórház,
I. Sz. Belgyógyászati Osztály/Csolnok Ferenc County Hospital, 1st Department of Internal
Medicine; H-8200 Veszprém, Kórház u. 1. E-mail: laklaci@yahoo.com
dr. Lakatos Péter László: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University,
1st Department of Internal Medicine; Budapest

Érkezett: 2006. február 10. Elfogadva: 2006. március 14.

Az antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenés (antibioticum associated diarrhoea – AAD) olyan, más okkal nem magyarázható hasmenés, amely antibiotikum-kezelés kapcsán alakul ki (1). Antibiotikum-kezeléshez társuló colitistról (antibioticum associated colitis – AAC) akkor beszélünk, ha a colitis klinikai, endoszkópos és szövettani jelei is kimutathatók.

Az antibiotikumok – túlzott – alkalmazásának számos kedvezőtlen következménye van. A legfontosabb, hogy rezisztens törzsek alakulnak ki, és változik a bélcsatornában a mikroflóra összetétele. A rezisztens mikrobák a többi rovására elszaporodva nehezen kezelhető betegségeket idézhetnek elő. Az AAD többnyire önmagától megszűnik néhány napon belül. Klinikai jelentőségük azoknak a súlyos eseteknek van, amelyek – csaknem kizárólag – *Clostridium (C.) difficile* fertőzéssel kapcsolatosak (*Clostridium difficile* associated diarrhoea – CDAD), és ezeken belül is a legfontosabb az álhártyaképződéssel járó pseudomembranosus colitis.

Epidemiológia

Az antibiotikum-kezeléshez társuló, illetve a *C. difficile* okozta hasmenés előfordulásáról viszonylag kevés epidemiológiai felmérés áll rendelkezésre. Bostonban, 1988–1990 között a CDAD populációs incidenciáját 7,7/100 000-nek találták (2), míg Svédországban 1995-ben 58/100 000 incidenciáról számoltak be (3). Egy párizsi felmérésben 262 beteg ambuláns antibiotikum-kezelése kapcsán 17,5%-ban alakult ki hasmenés, és 3,8%-ban volt igazolható újonnan kialakult *C. difficile*-fertőzés (4).

Úgy tűnik, hogy a *C. difficile*-fertőzés előfordulása, ezen belül a súlyos esetek aránya nő. Quebec tartományban 1991–2003 között vizsgálták a *C. difficile*-fertőzéssel kapcsolatos hasmenéseket (5). A 100 000 lakosra számolt incidenciája 13 év alatt 35,6-ről 156,3-re

nőtt, a szövődményes eseteké 7,1%-ról 18,2%-ra, míg a halálozás 4,7%-ról 13,8%-ra.

Az AAD jelentőségét az iparilag fejlett országokban gyakori antibiotikum-használat mutatja: szinte minden lakos évente részesül antibiotikum-kúrában (6). Az egyes antibiotikumokkal kapcsolatban 2–25%-ban írták le a hasmenés előfordulását. A gyakoriság függ a hasmenés definiálásától (javasolt definíció: napi három vagy több, lágy vagy vizes széklet ürítése, legalább két napig), valamint az adott antibiotikumtól is. A leggyakrabban amoxicillin-clavulansav, ampicillin és különböző cefalosporinok adása kapcsán jelentkezik hasmenés, de valamennyinél előfordulhat. Bár az AAD legsúlyosabb formái a *C. difficile*-fertőzéssel kapcsolatosak, összességében az esetek csupán mintegy 10–20%-ában lehet kimutatni a baktériumot vagy a toxinját.

Újszülöttek és csecsemők körében 70–80%-ot is elérhet a tünetmentes *C. difficile*-hordozás, sőt, többnyire a citotoxin is kimutatható, azonban pseudomembranosus colitis nem fordul elő. Ezt azzal magyarázzák, hogy az éretlen enterocyták membránreceptorai nem kötik meg a toxint. Egyéves kor után viszont ugyanolyan körképet okozhat, mint felnőttekben (7). Az Egyesült Államokban gyermekek és felnőttek szérumból 60%-ban mutattak ki *C. difficile*-toxin elleni antitesteket (8). Fiala felnőttekben a tünetmentes hordozás 1–2% körül van, és úgy tűnik, hogy aránya a korral emelkedik, időskorban 10–20%-os is lehet. A tünetmentes hordozók – köztük a kórházi személyzet – fontos rezervoárjai a fertőzésnek.

A *C. difficile* tipikusan nosocomialis kórokozó. A közösségben kialakult esetekben is sokszor kórházi kezelés az előzmény, vagy a később említett hajlamosító tényezők tisztázhatók az anamnézisben. A kórokozóval kapcsolatos fertőzéseket hárommillióra teszik az Egyesült Államokban, többségük kórházi eset (9). A nem kórházban kezelt betegekben a *C. difficile* csak 0–3%-ban mutatható ki, ugyanakkor egy amerikai felmérés szerint egy hét után a kórházban kezelt betegek 20%-ánál volt igazolható a fertőzés (10). Egy másik tanulmányban két hét után a betegek 13%-a volt fertőzött, és négy hét után az arány az 50%-ot is elérheti (11). A különböző kórházi osztályok közül legtöbbször az intenzív osztályokon, valamint az ápolási osztályokon kezelt betegekben mutatták ki a baktériumot.

Patomechanizmus

Az antibiotikumok több, különböző mechanizmussal okozhatnak hasmenést (1. táblázat) (6).

Az antibiotikumok közvetlen hatása a bélre

Közvetlen nyálkahártyahatás. A neomycin rosszul felszívódó aminoglikozid. Orálisan alkalmazva napok alatt a vékonybél-nyálkahártya károsodását okozza a villusok megrövidülésével, a nyálkahártya mononuclearis sejtes, valamint festéktartalmú macrophagokkal

1. TÁBLÁZAT

Az antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenés patomechanizmusa

Az antibiotikum direkt hatása a bélre:

- direkt toxikus hatás (neomycin),
- a bélepitheltranszport zavara (clindamycin, erythromycin, gentamycin),
- prokinetikus hatás (erythromycin, clavulansav).

A bélflóra változása:

- A baktériumszám, egyes populációk arányának csökkenése:
 - szénhidrát-fermentálás zavara (ozmotikus hasmenés, rövid szénláncú zsírsavak képződésének csökkenése),
 - epesav-anyagcsere zavara.
- A kolonizációs rezisztencia csökkenése:
 - a patogének túlnövekedése – *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *Candida* stb.

történő infiltrációjával. Emellett a neomycin kationos aminocsoportjai az anion tulajdonságú epesavmicellák és a zsírsavak kicsapódását idézik elő. Mindez felszívódási zavarral és következményes hasmenéssel jár.

Az *epitheltranszport zavarát* idézheti elő a clindamycin, az erythromycin és a gentamycin.

Motilitásra kifejtett hatás. Az erythromycin motilin-receptor-agonista, prokinetikus hatása a gyomorra (de nem a vékonybélre), rövidíti az orocoecalis tranzitidőt, a betegek egy részénél hasmenést okoz. A clavulansav a vékonybél motilitásában okoz változásokat, ezáltal is előidézhethet hasmenést.

A bélflóra változása

Az antibiotikumok legkedvezőtlenebb enterális hatása a *bélflóra kvantitatív-qualitatív változása*. A bél normális működéséhez szükség van az ott található, nagy mennyiségű mikrobára, illetve ezek meghatározott egyensúlyára. A bélben normális körülmények között mintegy 200–400 baktériumspeciessé található, ezek 99%-át 30–40 speciessé teszi ki, többségük anaerob. A baktériumok csíraszama a vékonybélben milliószor kevesebb, mint a vastagbélben, az antibakteriális hatás ezért elsősorban ez utóbbi területen okoz számottevő változásokat. Az antibiotikumok hatására csökken a teljes baktérium-csíraszám (elsősorban az anaeroboké), másrészt változik a mikroflóra összetétele, aminek számos következménye lehet.

A baktérium-csíraszám csökkenése

A baktérium-csíraszám csökkenése a *szénhidrátemésztés károsodását* vonja maga után. A táplálékban lévő, nem emészthető szénhidrátokat a vastagbélben lévő baktériumok fermentálják. A keletkező rövid szénláncú zsírsavaknak (ecetsav, propionsav, vajsav) az enterális hámsejtek táplálásában van fontos szerepük. A baktériumflóra csökkenésével, változásával a fermentáció hiányos lesz, ami ozmotikus hasmenéshez vezet („overload” mechanizmus), másrészt a colonocyták táplálása is károsodik (a diverziós colitishez hasonló „underload” mechanizmus). Az utóbbi mechanizmus tényleges szerepe azonban vitatott (4).

Változás következhet be az *epesav-metabolizmusban* is: a terminális ileumban nem abszorbeálódott epesavak lebontását a bélbaktériumok végzik. Ennek károsodása szekretoros hasmenést okoz.

A bélflóra kvantitatív változásának a bél működésére kifejtett hatásában még számos tényező tisztázatlan. Nem tudjuk például, hogy melyek a normális működést fenntartó legfontosabb baktériumok, feltételezik, hogy a szénhidrátemésztés és az epesav-anyagszere változásán kívül egyéb mechanizmusok is érintettek.

A kolonizációs rezisztencia károsodása

A bélflóra minőségi változásának legfontosabb következménye az úgynevezett kolonizációs rezisztencia ká-

rosodása. A mikroflóra optimális összetétele, aránya gátat szab más, patogén mikrobák elszaporodásának. A pontos mechanizmust azonban nem ismerjük. Nem tudjuk, hogy mi biztosítja a különböző mikrobák közötti optimális egyensúlyt, melyek a meghatározó mikrobák. Bizonyos adatok szerint a legfontosabb szerepe az anaeroboknak, ezek közül is a Bacteroides csoportnak van, de a bifidobaktériumok szerepét is felvetik. A hatásmechanizmusban savanyú anyagcseretermékek, valamint antimikrobiális anyagok termelését valószínűsítik.

A kolonizációs rezisztencia sérülése következtében a patogén baktériumok, mikrobák elszaporodhatnak. Antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenésben a legfontosabb ezek közül a *C. difficile*, de egyéb kórokozók is okozhatnak ilyen mechanizmussal hasmenést, illetve enterocolitist: *Staphylococcus aureus*, *C. perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* törzsek stb. A kolonizációs rezisztencia az életkorral is gyengül, de gyengíthetik bizonyos citosztatikumok is.

Klinikai megjelenés

Az AAD klinikai spektruma az enyhe, egy-két napos hasmenéstől a súlyos, halálos szövődeményekkel járó formáig terjedhet. A hasmenés kezdődhet néhány órával az antibiotikum bevétele után, de akár több héttel később is. Az esetek többségében néhány napon belül szűnő, lazább vagy vizes hasmenésről van szó, amelyet nem kísérnek komolyabb általános tünetek, és következmények nélkül gyógyul. A súlyosabb formában általános tünetek is vannak, ez főként idősebb betegek, jelentősebb társbetegség esetén lehet veszélyes.

Az antibiotikum-kezelés kapcsán kialakuló colitisben láz, görcsös hasi fájdalom, hasmenés, mérsékelt leukocytosis lép fel.

A *Clostridium difficile*-fertőzés az alábbi formákban jelentkezhet:

– *Tünetmentes hordozóállapot.* Felmérések szerint a tartósan kórházban kezelt betegek 10–20%-ában a székletből kimutatható a kórokozó, klinikai tünetek mégis csak kisebb arányban alakulnak ki. Ennek az oka nem teljesen világos. A *C. difficile*-törzsek több mint fele toxintermelő. Valószínű, hogy fontosabb a gazdaszervezet szerepe (a bélflóra épsége, immunstátus stb.), mint a baktérium virulenciája. Ezeknek az egyéneknek sem a vizsgálata, sem a kezelése nem indokolt, mivel antibiotikum-kezeléssel a baktériumhordozást nem lehet megszüntetni.

– *Clostridium difficile colitis pseudomembran képződése nélkül.* A tünetekkel járó fertőzés leggyakoribb megjelenési formája. A tünetek többnyire még az antibiotikum-kezelés alatt vagy néhány nappal utána kezdődnek, de ritkábban hetekkel később. Enyhe vagy súlyosabb colitis alakul ki, lázzal, hasi fájdalommal,

Antibiotikumok hatására csökken a teljes baktérium-csíraszám és változik a mikroflóra összetétele.

2. TÁBLÁZAT

<i>Pseudomembranosus colitisre hajlamosító antibiotikumok</i>		
Gyakran	Ritkán	Nagyon ritkán
Cephalosporin	tetracyclin	metronidazol
Ampicillin	szulfonamidok	vancomycin
Amoxicillin	trimethoprim	bacitracin
Clindamycin	fluorokinolonok	aminoglycosidok
	makrolidok	

enyhe leukocytosisal, hányingerrel, vizes hasmenéssel. A klinikai képhez aszimmetrikus, nagyízületi, perifériás *arthritis* társulhat.

– *Típusos pseudomembranosus colitis*. A klinikai kép súlyos: láz, gyakori vizes, sokszor véres, bűzös hasmenés, hányinger, hányás, erősebb hasi fájdalom, tenesmus, hasi distensio, komoly általános tünetek, láz, dehidráció jelei. Jellemző a leukocytosis, hypalbuminaemia, emelkedett szérumkreatinin-érték, gyakori az anaemia, a magas CRP-érték. A gyulladt colonnyálkahártyán előemelkedő, piszkos-sárgásfehér plakkok jelennek meg.

– *Fulmináns colitis* a *pseudomembranosus colitis* esetek mintegy 3-5%-ában alakul ki, hasi distensio, kifejezett, diffúz hasi érzékenység, súlyos általános tünetek: nagyfokú elesettség, láz, tachycardia, exsikkáció. A hasmenés ilyenkor már gyakran hiányzik. A folyamat progressziója toxikus megacolonhoz, perforációhoz, szепtikus szövődeményekhez, nemritkán halálhoz vezethet.

A *pseudomembranosus colitis* etiopatogenezise

A *pseudomembranosus colitis* kialakulásában számos tisztázott és tisztázatlan tényező van. A kórképet *Finney* 1893-ban írta le (12), amikor még nem voltak antibiotikumok. A XX. század elején a betegség rendkívül ritka volt, súlyos műtétekhez, malignus, ischaemiás sokkal járó kórképekhez társult, a diagnózis többnyire post mortem történt.

A korai antibiotikus korszakban (1950–1970) a *pseudomembranosus colitis* esetekben többnyire *Staphylococcus aureus*-t mutattak ki a betegek székletéből, és ezt tekintették a betegség okozójának, bár vírusos elmélet is felmerült.

A *C. difficile*-t *Hall* és *O’Toole* írták le először 1935-ben (13), „*bacillus difficilis*nek”, illetve „*difficult clostridium*nek” nevezték, mert kezdetben nehezen izolálták, és nagyon lassan növekedett a tenyésztés során. 1977-ben a betegek székletéből kimutatták a szövetkultúrában jellegzetes sejtkárosodásokat okozó citotoxint (14), és rövidebb idő után felismerték, hogy a citotoxin forrása a *C. difficile* (15, 16). A hetvenes évektől a betegség leggyakoribb kórokozójaként tartják szá-

mon, lehetséges azonban, hogy a kiterjedt és széles spektrumú antibiotikum-használat miatt került előtérbe. Emellett szólhat, hogy az elmúlt években ismét felmerült a *Staphylococcus aureus* methicillinrezisztens törzseinek (MRSA) a szerepe (17). Ezeknek a törzseknek az enterotoxint termelő változata nehezen kezelhető hasmenést okozhat.

A *C. difficile* spóráképző, Gram-pozitív, obligát anaerob baktérium, a környezetben rendkívül elterjedt. A vegetatív forma a szabad levegőn hamar elpusztul, de a spóra ellenálló, a környezetben kedvezőtlen körülmények között is hónapokig, évekig túléli. Ennek a fertőzés továbbvitele szempontjából van jelentősége. A legkülönbözőbb kórházi tárgyakról, padlóról, csempéről kimutatták több héttel a beteg távozása után is. A spóra a szokásos fertőtlenítőszerrel csak nehezen pusztítható el. A *C. difficile* két toxint termel, ezek révén okoz betegséget. Mindkét toxin nagy molekulatömegű, hőlabilis protein. Az A toxin enterotoxin, amely a bélfal gyulladással járó reakciókat idézi elő. A B toxin citotoxikus hatású, a filamentosus aktin dezintegrációját okozza. Mindkét toxin leukocyták kemo-taktikus hatású, ennek révén továbbá stimulálja a gyulladással járó mediátorok és citokinek termelését.

Kiváltó antibiotikumok

Kezdetben a kórképet a clindamycinkezeléssel hozták kapcsolatba, arányokban ma is az idézi elő leggyakrabban. Mivel azonban a cefalosporinokat, illetve a széles spektrumú penicillinszármazékokat sokkal többször alkalmazzák, számottevően ezek okozzák. A cefalosporinok közül a harmadik generációs szerekekkel nagyobb a kockázat, mint az első generációsokkal. Egy nagy metaanalízis szerint a clindamycin a CDAD relatív kockázatát 2,12–42-szeresre növeli, míg a harmadik generációs cefalosporinok 3,84–26-szorosra (18). Az aminoglikozidok, illetve a fluorokinolonok ritkábban idéznek elő CDAD-t, de például az újabb fluorokinolonok (levofloxacin) alkalmazása során is gyakrabban figyelik meg a betegség előfordulását, mint a régiekkel kapcsolatban (ciprofloxacin) (19).

Szinte valamennyi antibiotikummal kapcsolatban leírták azonban a CDAD előfordulását, paradoxnak látszó módon még a gyógyítására leginkább alkalmas metronidazol és vancomycin (orális) alkalmazásával is (2. táblázat) (20).

Hajlamosító tényezők, szervezeti faktorok

A *pseudomembranosus colitis* kialakulásához általában további hajlamosító tényezők szükségesek. Gyakrabban alakul ki a kórkép idősekben. Hajlamosító tényező valamilyen súlyosabb alapbetegség, szепtikus vagy malignus kórképek, immunszuppresszív és protonpumpagátló kezelés. Legtöbbször intenzív vagy krónikus ápolási osztályokon kezelt betegeken lép fel a fertőzés. A hajlamosító okok között szerepelnek különböző, sebé-

3. TÁBLÁZAT

<i>Clostridium difficile</i> -fertőzés laboratóriumi kimutatása				
Módszer	Mit mutat ki?	Szenzitivitás/ specifitás	Előnye	Hátránya
Citotoxinszé	toxin B	+++ / +++	arany standard, szenzitív, specifikus	lassú (24–48 óra), szövetkultúrát igényel
Emzim-immunoesszé (gyorsteszt)	toxin A vagy A+B	++ / +++	gyors, egyszerű, specifikus	kevésbé szenzitív
Latexagglutináció	bakteriális emzim	+/+	gyors, egyszerű, olcsó	alacsony szenzitivitás, specifitás
Tenyésztés	mindenféle <i>Clostridium difficile</i>	+++ / +	szenzitív	lassú (2–5 nap), nem specifikus, anaerob tenyésztés
PCR	toxin A vagy B gének	+++ / +++	szenzitív, specifikus	speciális laboratórium, drága

szi és nem sebészi invazív beavatkozások, az enterális táplálás, valamint a hosszú kórházi kezelés.

A pseudomembranosus colitis kialakulása függ a szervezet védőmechanizmusaitól is. Ezek közül már szó volt a legfontosabbról, a *kolonizációs rezisztenciáról*.

Fontos, bár részleteiben nem tisztázott pontosan a *humorális immunitás* protektív szerepe. Gyermekkor, visszatérő, *C. difficile* eredetű hasmenésben a szérumban alacsonyabb A toxin elleni IgG-ellenanyagszintet mutattak ki a kontrollokhoz képest, ami arra utal, hogy az inadekvát immunválasz felelős lehet a relapsusokért. Egy nagyobb, prospektív vizsgálatban nosocomialis *C. difficile*-fertőzés során a fertőzöttek 41%-a tünetmentes maradt, náluk a *C. difficile* A toxinja elleni IgG szérumszintje háromszor magasabb volt, mint a megbetegedettekben. A magasabb szérumszint-antitoxin-IgG-szint nem gátolja meg a baktériummal való kolonizációt, de megakadályozza a súlyosabb betegség kialakulását. A bélben az A toxin elleni szekretoros IgA mutatható ki, amely gátolja a toxinnak a receptorhoz kötődését (21).

A gyomorsavnak fontos szerepe van a spórák elpusztításában, a bélperisztaltikának pedig a baktériumok és a toxinok kiürülésében.

Diagnosztika

Antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenésre, illetve pseudomembranosus colitisre kell gondolni minden, egyéb okkal nem magyarázható hasmenés esetén, ha a beteg antibiotikumot szed vagy a közelmúltban szedett. Különösen fontos *C. difficile*-fertőzésre gondolni kórházban, a felvétel után több mint három nappal kezdődött hasmenések esetén („háromnapos szabály”).

A pseudomembranosus colitis, illetve a CDAD kimutatásában fontosak az anamnesztikus adatok, és a klinikai kép, de a döntő a baktérium, illetve toxinjainak kimutatása, valamint az endoszkópos lelet.

Laboratóriumi vizsgálatok

Nem specifikus laboratóriumi eltérésként gyakori a leukocytosis, és a hypalbuminaemia (proteinvesztő enteropathia). A magas leukocytaszámnak, illetve emelkedett kreatininértéknek bizonyos prognosztikus jelentősége lehet (súlyos pseudomembranosus colitis, fulmináns colitis kialakulását jelezheti) (4).

A diagnosztikus standard CDAD gyanúja esetén a *C. difficile* toxinjának a kimutatása (3. táblázat). Szenzitivitás, specifitás szempontjából az arany standard a *citotoxinszé*, ami a B toxint mutatja ki. A módszer azonban drága, speciális laboratóriumot igényel, az eredményhez 24–48 óra szükséges. Az *enzimimmunoesszé-gyorsteszt*ek (EIA, ELISA, immunkromatográfia) gyorsak (kettő–hat óra), az A vagy az A és B toxint mutatják ki monoklonális antitest segítségével, bár érzékenységük kisebb. A *tenyésztés* módszer lassú (kettő–öt nap), érzékeny, kevésbé specifikus, mert minden *Clostridium*-törzset kimutat, de széles körben hozzáférhető. A *polimeráz láncreakcióval* (PCR) végzett kimutatás ma főként tudományos célokot szolgál.

Endoszkóposan igazolt pseudomembranosus colitisben sem mutatható ki mindig a toxin (22). Ennek több oka lehet. Lehetséges, hogy a laboratóriumba érkezésig a toxin károsodik, de előfordulhat, hogy egyéb mikrobák proteolitikus enzimjei degradálják. Az sem zárható ki, hogy más kórokozók idézték elő a pseudomembranosus colitist.

Endoszkópia, képkötő vizsgálatok

Az AAD és CDAD enyhe eseteiben endoszkópos vizsgálattal többnyire normális képet látunk. Közepesen súlyos esetben diffúz vagy foltos enyhe colitist találunk alhátrya, fekély nélkül.

Pseudomembranosus colitisben jellemző a *kolonoszkópos* kép: a gyulladt nyálkahártyán 2–10 mm-es, előemelkedő, sárgásfehér jellegzetes plakkokat látunk el-

4. TÁBLÁZAT

A metronidazol és a vancomycin összehasonlítása a pseudomembranosus colitis kezelésében

	Metronidazol	Vancomycin
Dózis	3×500 mg 4×250 mg	4×125 mg
Kezelés tartama	10 (14) nap	10 (14) nap
Kezelés módja	orális (iv.)	orális
Hatásosság	98%	99%
Költség	olcsó	drága
Hátránya	mellékhatások, rezisztens törzsek	vancomycin- rezisztens, nosocomialis baktériumok

szórtan, nagy számban. A rectum, illetve a szigma vizsgálata többnyire elég a diagnózishoz, de ritkán előfordul, hogy az álhártyák csak a jobb colonfélben láthatók. Az endoszkópos vizsgálat alkalmas arra is, hogy a más eredetű colitiseket (ulcerosus colitis, Crohn-colitis, ischaemiás colitis stb.) elkülönítse. A leggyorsabb diagnózishoz a *sigmoidoszkópia* vezethet, szükség esetén a betegágy mellett is elvégezhető (22).

A *képpalkotó vizsgálatokkal* a betegségre specifikus eltéréseket nem várhatunk, ezek inkább egyéb kórképek kizárásában, az állapot súlyosságának, hajlamosító alapterbetegségeknek a felmérésében segítenek. Colitisben CT-vel, ultrahanggal a bélfal oedemás megvastagodása ábrázolható. Pseudomembranosus colitisben az esetek kétharmadában több-kevesebb ascites is kimutatható. Fulmináns colitis, toxikus megacolon esetén fontos az állapot és a szövődmények megítélésében a natív hasi röntgenvizsgálat (paralyticus ileus, béldilatáció, perforáció stb. jelei).

Kezelés, megelőzés

Az első teendő a kiváltó antibiotikum elhagyása, erre a hasmenés az esetek 20-25%-ában megszűnik. Az antibiotikum-kezelés azonban sokszor nélkülözhetetlen, ilyenkor CDAD-t ritkábban okozó antibiotikummal célszerű helyettesíteni.

Az AAD nem igényel specifikus kezelést. Antiperisztaltikus szerek (például loperamid, diphenoxylat) ellenjavalltak, mert a toxin retencióját segítik elő, sőt, paralyticus ileus, toxikus megacolon kialakulását eredményezhetik.

CDAD-ben specifikus kezelés is indokolt (4. táblázat). Enyhébb és közepsúlyos esetekben az elsőnek választandó szer az orális metronidazol (4×250 mg vagy 3×500 mg), amely olcsóbb, és nincs érdemleges különbség a hatásosságban (1, 8, 9). A vancomycint is orálisan kell adni, 4×125 mg-ot, eszméletlen vagy nyeléképtelen betegnek nasogastricus szondán, esetleg rectalisan. A vancomycinkezelés indikációja a metronidazolkezelés hatástalansága vagy gyógyszer-intole-

rancia. Orális vancomycin ajánlott a nagyon súlyos esetekben (ilyenkor nagyobb, 4×500 mg dózisban), immundeprimált betegeknek, valamint terhességben (1, 22). A vancomycinrezisztens nosocomialis baktériumok elszaporodásának megelőzése érdekében is tanácsos kerülni a szer rutinszerű alkalmazását CDAD-ben. Ha mindenképpen parenterális adás szükséges, csak a metronidazol adható, mert a vancomycin a colonban nem ér el hatékony koncentrációt. A szükséges antibiotikum-kezelés ideje általában 10 nap.

Az egyéb antibiotikumok közül még a bacitracin, illetve újabban a rifamicin, fusidinsav, teicoplanin adása merült fel, de ezekkel a szerekkel a klinikai tapasztalat még kevés, illetve az eddigi tanulmányok szerint nem mutatnak jobb eredményt, mint a hagyományos szerek. Fontos a szupportív és kiegészítő kezelés.

A kezelésre a láz egy nap alatt, a hasmenés négy-öt nap alatt általában szűnik vagy jelentősen javul. Ha néhány nap alatt nincs javulás, célszerű revideálni a diagnózist, valamint ellenőrizni a beteg gyógyszereszedését (compliance), illetve gondolni kell esetleges szövődemény kialakulására.

Súlyos *pseudomembranosus colitisben* az első választandó szer az orálisan (esetleg nasogastricus szondán) adott vancomycin, ugyanis egyes klinikai megfigyelések szerint gyorsabban hat, mint a metronidazol. Kritikusan súlyos állapotú betegeknek adandó emellett intravénás metronidazol (4×500 mg), valamint rectalisan (Foley-katéterrel, kolonoszkóppal felvezetett tubussal) vancomycin 4×500 mg.

A súlyos, refrakter esetekben többnyire kimutatható a humorális immunválasz elégtelensége (23), ezért immunoglobulinnal passzív immunizálás is ajánlott, és a baktérium toxin elleni hiperimmunoglobulin is szóba jön.

Rossz prognosztikai jel a hypotensio, a nagyfokú leukocytosis, a metabolikus acidosis, a hypalbuminaemia; ezek az állapot súlyosbodását, toxikus megacolon veszélyét jelzik. Ha a fulmináns colitises kép néhány nap alatt nem javul vagy toxikus megacolon alakul ki, szubtotális colectomia és ileostoma képzése jön szóba. Sajnos a fulmináns esetekben, illetve idős életkor, valamint súlyos társbetegségek esetében a halálozás ma is magas (24).

A klinikailag gyógyult CDAD-esetekben mintegy 15-20%-ban *relapsus* következik be, többnyire a kezelés befejezése után egy-két héten belül, és gyakori az ismételt visszaesés. A relapsus oka olykor az antimikrobás kezelés eredménytelensége, de inkább reinfekcióról, illetve a spórák aktiválódásáról van szó, ezek mellett az immunválasz elégtelensége is fontos tényező. Azt is figyelembe kell venni, hogy a *C. difficile* ellen alkalmazott antibiotikumok maguk is rontják a kolonizációs rezisztenciát.

A rekuráló CDAD kezelése sokszor problematikus. A két alapszer (metronidazol, vancomycin) valamelyikével, ezek kombinációjával, bacitracinnal, rifamicinnel, prolongált (fokozatosan csökkentett dózissal) antibiotikum-kezeléssel, periodikus kezelésekkkel (a spóravegetatív forma átalakulás életciklusát figyelembe vé-

ve), anioncserélő gyantákkal, probiotikumokkal kell próbálkoznunk (25). Immunglobulinnal végzett passzív immunizáció is szóba jön.

Immunitás, passzív és aktív immunizálás

A felnőttek 70%-ában mutatható ki *C. difficile* A toxin elleni IgG-antitoxin, illetve a bélben szekretoros IgA (vizsgálata nehézkes). Magas antitoxinszint esetén a fertőzés bekövetkezésekor tünetmentes hordozóállapot vagy csak enyhe tünetekkel járó betegség alakul ki. A kevert humán immunglobulin általában elég IgG-ellenanyagot tartalmaz.

Passzív immunizálás elsősorban fulmináns pseudomembranosus colitisben jöhet szóba, valamint ha a *C. difficile* elleni antitoxin A IgG szérumszintje alacsony. Fulmináns colitisben inaktivált toxinnal termelt hiperimmun savó alkalmazása is szóba jön.

Az *aktív immunizálás* kísérleti stádiumban van. Formalinnal inaktivált *C. difficile*-tenyészetet vagy tisztított, inaktivált A vagy B toxint alkalmaznak a protektív immunválasz kiváltására, elsősorban nem uralható, ismétlődő relapsusok esetén (26).

Probiotikumok, prebiotikumok

Az AAD és a CDAD megelőzésében és kezelésében élénk kutatás tárgya a probiotikus kezelés, amely elsősorban a kolonizációs rezisztencia védelmét, visszaállítását szolgálja.

A *probiotikumok* élő mikroorganizmusok, amelyek a tápcsatornába jutva előnyösek az emberi szervezet számára. Csecsemőkben gyakorlatilag nem fordul elő tünetekkel járó CDAD, aminek elsősorban a toxinkötő receptorok éretlensége az oka, de valószínűleg szerepe van annak is, hogy bélflórájuk 95%-át a bifidobaktériumok teszik ki. A korral csökken a bélflóra bifidobaktérium-tartalma, idősebb korban különösen.

A leggyakrabban használt probiotikumok a különböző *Lactobacillus*ok és bifidobaktérium-törzsek, a *Saccharomyces (S.) boulardii* élesztőgomba, az apatógén *Escherichia coli*. Metaanalízisben vizsgálták a probiotikumok preventív hatását (27). Kilenc tanulmányban 1214 beteg kapott az antibiotikumhoz *Lactobacillus (L.) acidophilus*t, *L. casei*t, *L. bulgaricus*t, *Bifidobacterium*ot, *S. boulardii*t vagy *Enterococcus*t. A probiotikumot szedőknél 10%-ban, a kontrolloknál 22%-ban alakult ki hasmenés (relatív rizikó: 0,37). A különböző probiotikus készítmények közül a mélyhűtött VSL3 és a *Lactobacillus GG* volt elsősorban hatásos. Egy újabb metaanalízisben (28) az öt értékelhető, randomizált tanulmányban 1076 beteg kapott *S. boulardii*t vagy placebót az antibiotikummal egy időben. Az élesztőgombát kapottakban az AAD aránya 6,7% volt, szemben a placebót szedők 17,2%-ával (relatív rizikó: 0,4). A preventív mechanizmus nem tisztázott. Feltételezik, hogy az élesztőgomba olyan fehérjét termel, amely inaktiválja a bélnyálkahártyán az A toxin re-

ceptorait vagy fokozza az antitoxikus hatású IgA szekrécióját. Az *S. boulardii* adása sem veszélytelen, immundeprimált beteg esetében leírtak fungaemiát.

A *prebiotikumok* a probiotikus baktériumok szaporodását elősegítő élelmszer-alkotórészek. Ígéretes tanulmányok folynak az antibiotikumokhoz (metronidazol, vancomycin) adott prebiotikumokkal (például oligofruktóz), recidiváló CDAD-ben (29). A kezelés hatására emelkedett a székletben a probiotikus baktériumok csíraszama és csökkent a relapsusok aránya.

A *prevencióban* – iatrogén betegségről lévén szó – az első és egyik legfontosabb tényező az antibiotikum-kezelések racionalizálása, a felesleges antibiotikum-kezelések mellőzése.

A *C. difficile*-fertőzés továbbadásának megelőzéséhez szükséges általános rendszabályok közül a legfontosabb a kórházi, közösségi higiénés rendszabályok szigorú betartása. A fertőzött beteget a kórteremből el kell különíteni. Az ápolási higiénére különös tekintettel kell figyelni (gumikesztyű használata, egyszeres használatos eszközök, fertőtlenítőszeres kézmosás két beteg ápolása között stb.). Mivel a kórokozó a szokásos fertőtlenítőszerekkel szemben meglehetősen ellenálló, és a fertőzött beteg távozása után hetekkel is kitegyesíthető a kórtermi tárgyakról, ezért a környezeti tárgyak, falak, bútorok, műszerek intenzív tisztítása, hatékony fertőtlenítőszerekkel (nátrium-hipoklorit, glutaraldehyd, etilén-dioxid) nagyon fontos (30).

Az *egyéni prevenciót* elsősorban azoknál kell mérlegelni, akiknek már volt antibiotikum-kezeléshez társuló hasmenése vagy pseudomembranosus colitise, illetve nagy a veszélye a pseudomembranosus colitis kialakulásának az ismert kockázati tényezők (idősebb életkor, kórházi környezet, társbetegségek stb.) alapján. Hajlamosító tényező az antibiotikum-kezelés kapcsán sérülő kolonizációs rezisztencia, másrészt az immunválasz zavara. CDAD-n átesett beteg esetében különösen megfontolandó minden antibiotikum-kezelés, és a későbbiekben a betegségét kiváltó antibiotikumot lehetőleg ne kapja.

Összegzés

Az antibiotikum-kezelésnek áldásai mellett súlyos hátrányai is vannak. Ezek közé tartozik a növekvő antibiotikum-rezisztencia, ami újabb és újabb antibiotikumok kifejlesztését teszi szükségessé. Ennek a másik és valószínűleg súlyosabb vetülete, hogy nemcsak egy adott baktérium speciei változnak a rezisztens típusok előtérbe kerülésével, hanem változik egész környezetünk mikroflórája, ekosisztémája. További következménye az antibiotikum-kezeléseknek az enterális mel-

A bélflóra minőségi változásának legfontosabb következménye a kolonizációs rezisztencia károsodása.

A kiváltó antibiotikum elhagyására az esetek 20-25%-ában megszűnik a hasmenés.

lékhatások egyre gyakoribbá válása, az antibiotikum-asszociált hasmenés, colitis, és ennek súlyosabb formái. Epidemiológiai felmérések bizonyítják az AAD és a

CDAD, ezen belül a súlyosabb esetek növekvő incidenciáját. Mindez a mikrobákkal kapcsolatos eddigi gyakorlat újragondolását veti fel.

IRODALOM

- Bartlett JG. Antibiotic associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346:334-9.
- Hirschborn LR, Trnka Y, Onderdonk A, et al. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 1994;169:127-33.
- Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish C. difficile Study Group. *J Clin Infect* 1998;26(1):141-5.
- Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:905-12.
- Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *JAMA* 2004;171:466-72.
- Beaugerie L, Petit JC. Antibiotic associated diarrhea. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2003;18:337-52.
- Eglov R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, et al. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *J Clin Invest* 1992;90:822-9.
- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-62.
- Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002;162:2177-84.
- Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;26:1027-34.
- Clabots CR, Johnson S, Olson MM, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalised patients: evidence for colonised new admission as a source of infection. *J Infect Dis* 1992; 166:561-7.
- Finney JM. Gastro-enterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1893;4:53.
- Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, bacillus difficilis. *Am J Dis Child* 1935;49:390-402.
- Larson HE, Parrí JV, Price AB, et al. Underdescribed toxin in pseudomembranous colitis. *BMJ* 1977;1:1246-8.
- Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-4.
- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978;1: 1063-6.
- Boyce JM, Havill NL. Nosocomial antibiotic-associated diarrhea associated with enterotoxin-producing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 1828-34.
- Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1339-50.
- Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection and pseudomembranous colitis. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2003;17:475-93.
- Hecht JR, Olinger EJ. *Clostridium difficile* colitis secondary to intravenous vancomycin. *Digest Dis Sci* 1989;34:148-9.
- Kelly CP, Pothoulakis C, Orellana J, LaMont JT. Human colonic aspirates containing immunoglobulin A antibody to *Clostridium difficile* toxin A inhibit toxin A-receptor binding. *Gastroenterology* 1992;102:35-40.
- Johal SS, Hammond J, Solomon K, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004;53:673-7.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-93.
- Bradbury AW, Barrett S. Surgical aspects of *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg* 1997;84:150-59.
- Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, et al. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blind trial. *Clin Infect Dis* 1997;24:324-33.
- Kelly CP. Immune response to *Clostridium difficile* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;1048-53.
- D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324:1361-5.
- Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogen yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:365-72.
- Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:442-8.
- Fekety R, for the American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-50.



TISZTELT OLVASÓINK!

Megjelent a LAM 2003., 2004. és 2005. évfolyamának cikkindexe.

Az indexeket a közületi előfizetőknek postázzuk, a többi olvasónk térítés ellenében rendelheti meg.

További információ: Király Mónika, kiraly.monika@lam.hu.