

Zdravljenje črevesnih okužb

Tatjana Lejko-Zupanc

Klinika za infekcijske bolezni, KC

Ljubljana

DEFINICIJA DRISKE

- odrasli - spremenjena konsistenca blata (mehko, tekoče), povečana pogostost iztrebljanj (več kot trikrat v enem dnevu) in povečan volumen blata;

Epidemiologija in pomen driske

- pogosto obolenje tako v odrasli kot otroški dobi;
- drugi najpogostejši vzrok obolevnosti in hkrati vodilni vzrok umrljivosti pri otrocih;
- tudi v SLO pogosta nalezljiva bolezen.
- v letu 2015 je bilo prijavljenih 29.160 primerov črevesnih nalezljivih bolezni (ČNB), kar je za 40 % več kot v letu 2014 in 30 % več od petletnega povprečja.
- 66 % predstavljajo ČNB neznane etiologije.
- med opredeljenimi povzročitelji ČNB je bilo največ norovirusnih in rotavirusnih okužb.
- najvišje incidenčne stopnje ČNB so bile v murskosoboški, novogoriški in kranjski regiji;

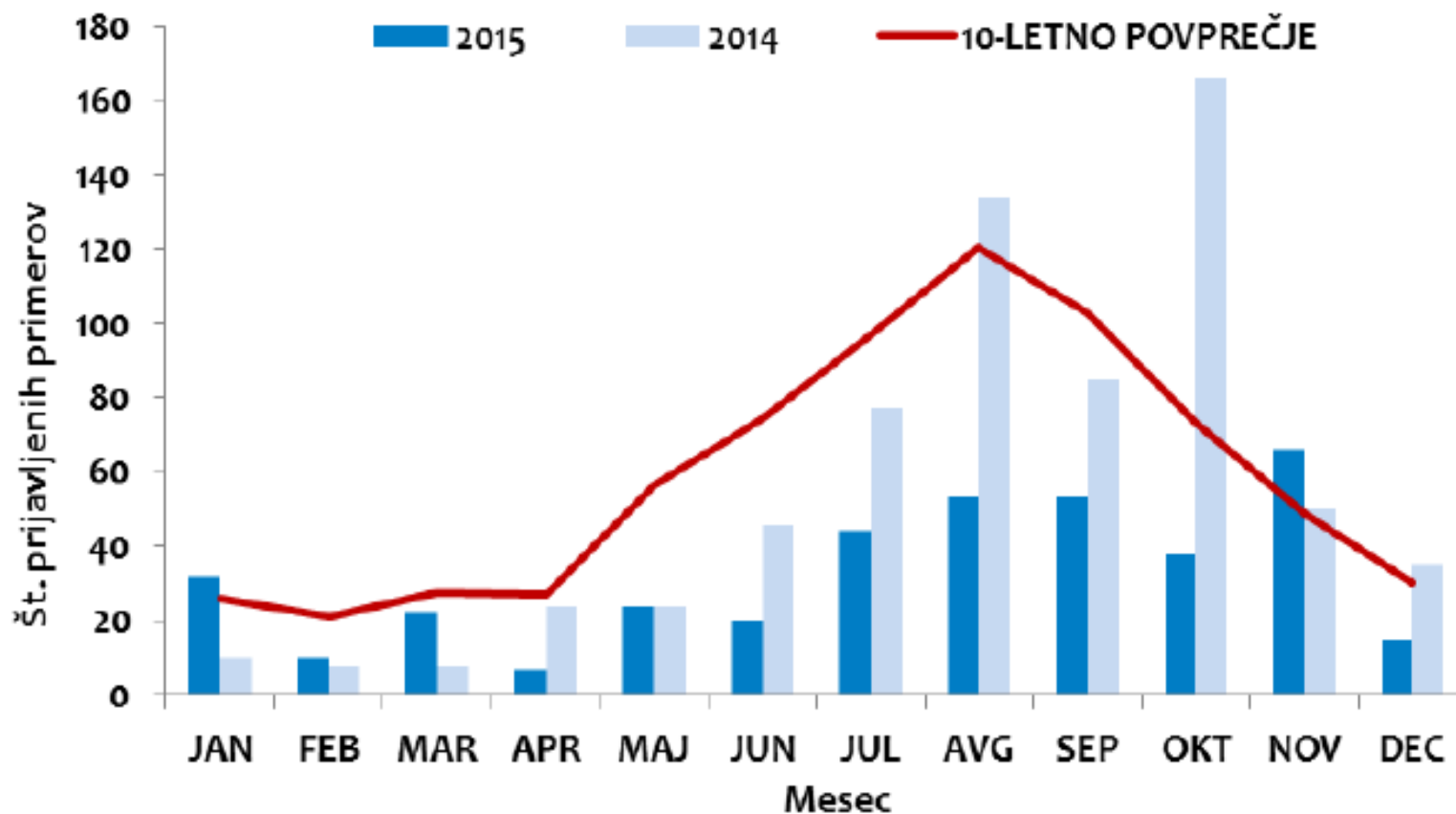
Število hospitaliziranih zaradi črevesnih okužb

Tabela 8 Hospitalizirani zaradi črevesnih nalezljivih bolezni, Slovenija, 2015

		2015	
		Št. hospitaliziranih	Hospitalizirani /100.000 prebivalcev
VSE PRIJAVLJENE ČNB (A00-A09 TER B15 IN B17.2)		3644	176,6
ČNB NEZNANE ETIOLOGIJE ¹ (A09, A04.9, A05.9, A08.4)		872	42,3
OPREDELJENE SKUPINE ČNB POVZROČENE z/s:	rotaviroze (A08.0)	917	44,4
	Kampilobakterioze (A04.5)	530	25,7
	Noroviroze (A08.1)	427	20,7
	Okužbe s <i>Cl. difficile</i> (A04.7)	421	20,4
	Salmoneloze (A02); tifus in paratifus (A01)	185	9,0
	Adenoviroze (A08.2)	90	4,4
	Okužbe z <i>E. coli</i> (A04.0 - A04.4)	90	4,4
	Okužbe z <i>Y. enterocolitica</i> (A04.6)	4	0,2
	Šigeloze (A03)	3	0,1
	Parazitoze (A07)	3	0,1
	Hepatitis A (B15)	1	0,05
	DRUGE OPREDELJENE ČNB (A04.8, A05.8, A08.3, A08.5)	69	3,3

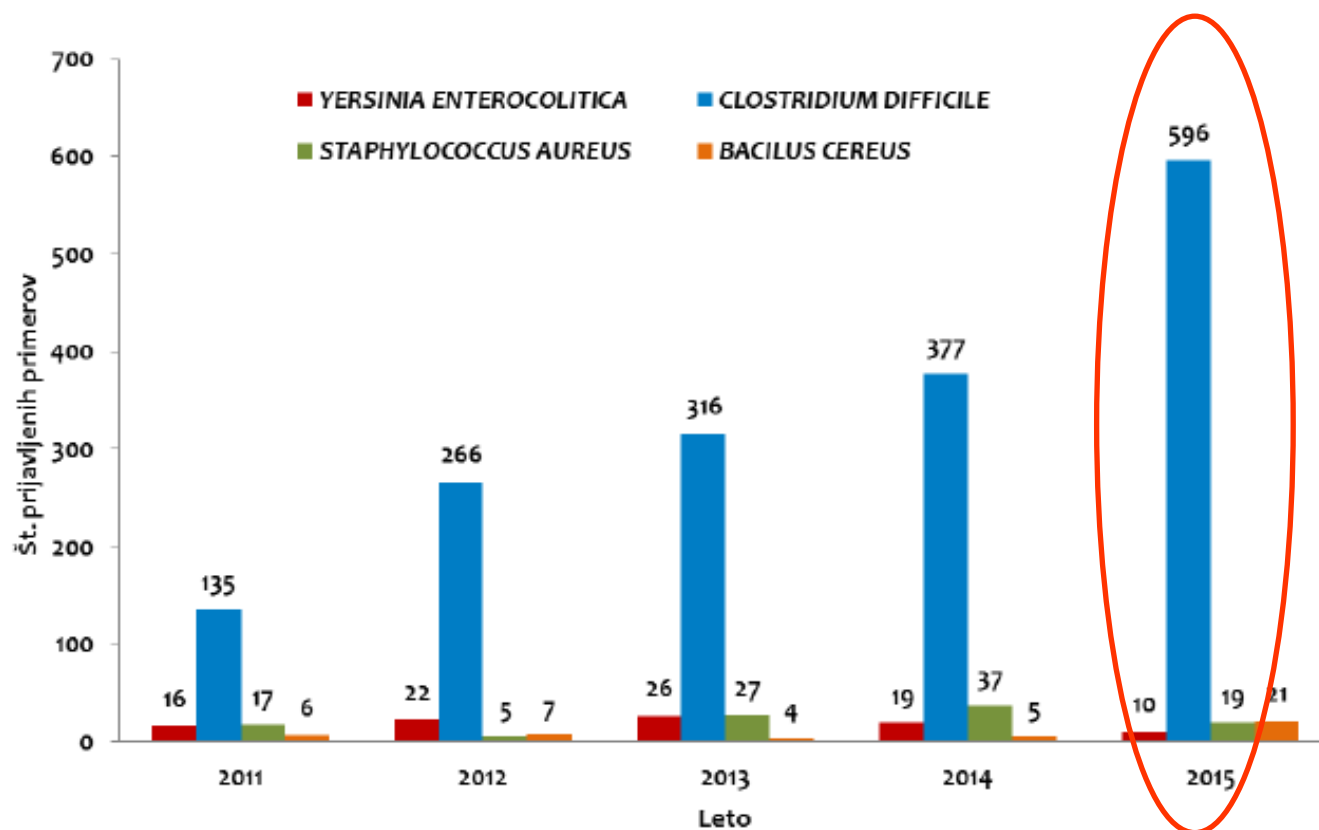
Primeri salmoneloze v SLo

Slika 62 Trend salmonelnih enteritisov po mesecih, Slovenija, 2014 – 2015 in 10-letno povprečje



Druge črevesne okužbe

Slika 47 Prijavljeni primeri okužb z jersinijo, klostridijem, Bacillus cereus in Staphylococcus aureus, Slovenija, 2011 – 2015



Klinične in epidemiološke značilnosti

Povzročitelj	Epid. značilnosti/ način prenosa	Klinične značilnosti
salmonela	posamično, epidemično, poletje, jesen; doma, kontaminirana živila	vročina, bolečine v trebuhu, bruhanje redko, lahko kri
kampilobakter	posamično, epidemično, poletje, jesen; doma, kontaminirana živila.	vročina, bolečine, obilni iztrebki, pogosto kri.
šigela	pogosta potovalna, bolnišnična, prenos lahko neposreden	vročina, bolečine, sluz, kri
E. coli	več vrst; pogosto pri popotnikih;	različne klinične oblike, odvisno od vrste
<i>C. difficile</i>	bolnišnične okužbe, povezan z antibiotiki	vročina, bolečine, redko bruhanje

Klinične in epidemiološke značilnosti

Povzročitelj	Epid. značilnosti/ način prenosa	Klinične značilnosti
rotavirusi	epidemično, pozimi, na otroških oddelkih, jasli, vrtci, DSO, posredno in neposredno;	vročina, bruhanje, vodeno blato;
adenovirus	posamično in epidemično, poletni meseci; fekalno-oralni prenos;	vodeno blato, bruhanje;
norovirusi	epidemično (pozimi), ustanove, kolektivi, kontaminirana hrana (školjke);	bolečine v trebuhu, bruhanje, slabost, lahko vročina;

Klinične in epidemiološke značilnosti

Povzročitelj	Epid. značilnosti/ način prenosa	Klinične značilnosti
amebe	posamično, epidemično, potovanja, kontaminirana hrana in voda;	vročina manj kot polovica obolelih, hude bolečine s krči v trebuhu, pogosto krvavo blato,
kriptosporidij	vodne epidemije, potovalne driske, topli meseci, okvara imunskega sistema	tekoči, količinsko obilni iztrebki brez primesi sluzi in krvi, običajno tudi vročina, bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje
G. lamblia	posamično ali epidemično (vodne epidemije drisk), pogosto pri otrocih v vrtcih, pomembna povzročiteljica potovalnih drisk; fekalno-oralni način prenosa, kontaminirana pitna voda, živila in voda v bazenih	obilni tekoči in smrdeči iztrebki, bolečine v trebuhu, lahko bruhanje in slabost vročina ni značilna

DIAGNOSTIČNI PRISTOP K BOLNIKU Z DRISKO - *anamneza* in natančen *klinični pregled*

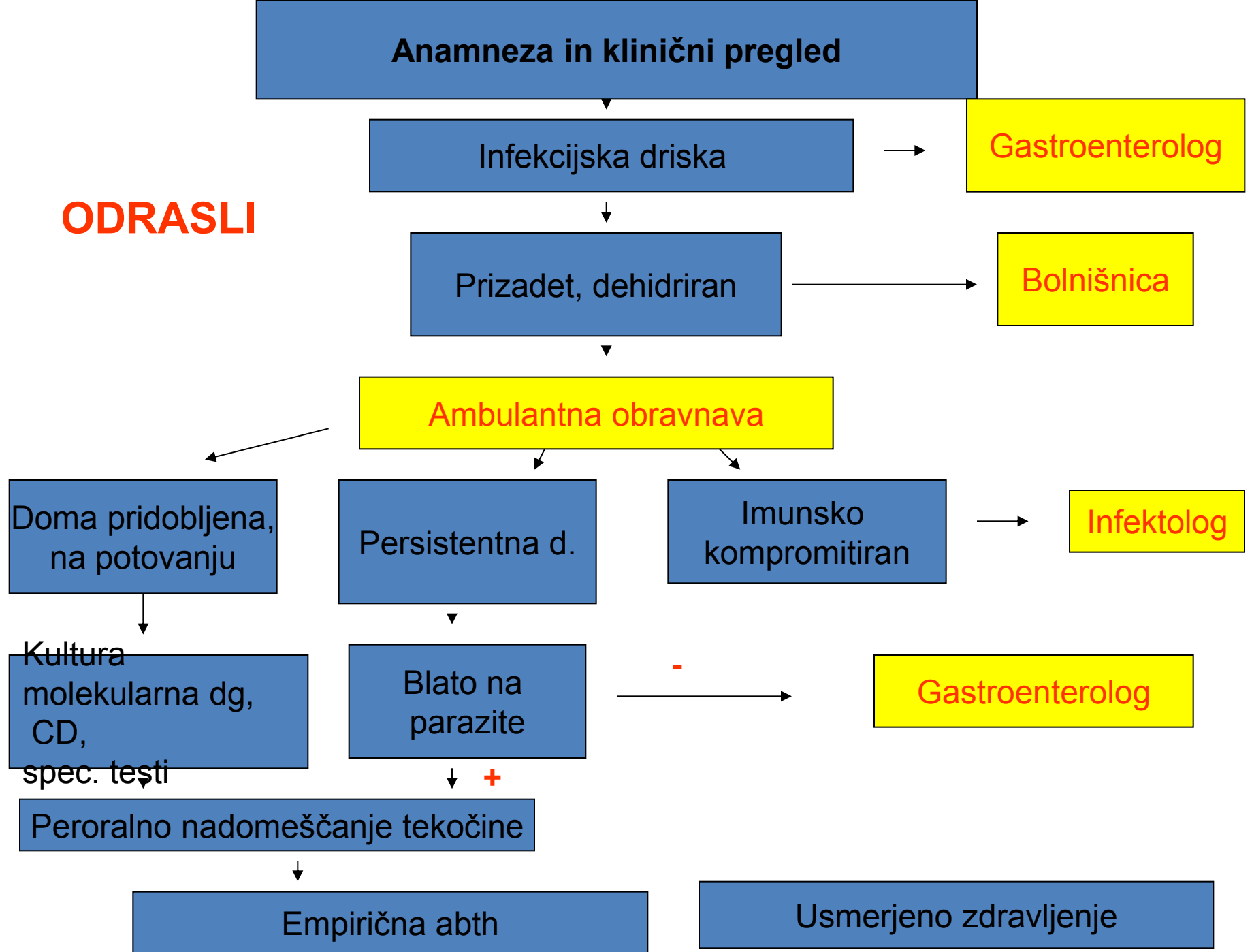
- anamneza (čas in hitrost nastanka bolezni, opis iztrebkov, število iztrebljanj, volumska ocena iztrebkov, prisotnost vročine, tenezmov, prisotnost krvi ali gnoja v blatu);
- simptomi in znaki izsušenosti (žeja, hitro bitje srca, zmanjšano izločanje seča, vrtoglavica ob vstajanju, zaspanost, zmanjšana napetost kože);
- pridruženi simptomi (slabost, bruhanje, krči v trebuhu, mišični krči, glavobol, bolečine v mišicah, zamračenost);
- dejavniki tveganja za težji potek bolezni (nedohranjenost, okvara imunskega sistema, maligna obolenja, nizka ali visoka starost...);
- življenjski pogoji, higienske razmere, socialno - ekonomski status.

Ocena hidracije	Prisotnost sistemskih znakov	Lokalni pregled trebuha
srčni utrip	telesna temperatura	občutljivost in napetost trebušne stene
krvni pritisk (leže in stoje)	frekvenca dihanja	slišnost peristaltike
vlažnost sluznic	nasičenost krvi s kisikom	patološke ugotovitve pri rektalnem pregledu
turgor kože	sprememba mentalnega stanja	intraabdominalne rezistence
polnjenost vratnih ven	kožne spremembe	prisotnost krvi (in levkocitov) ugotovljenih s hitrim testom v blatu

KLINIČNA OCENA BOLNIKA Z DRISKO

Stopnja dehidracije - odrasli

Simptomi in znaki	Blaga	Zmerna	Huda
žeja	da	da	da
suha ustna sluznica	da	da	da
mehka očesna zrkla	ne	da	da
znižan turgor kože	ne	da	da
dihanje	normalno	globoko/hitro	globoko/hitro
mišice - krči	ne	lahko	da
utrip	normalen	hiter	hiter in slab
sistolični krvni tlak	normalen	normalen ali nižji	nizek ali nemerljiv
količina seča	primerna	zmanjšana	zmanjšana ali odsoten
ocena izgube tekočine v ml/kg telesne teže	40 - 50	60 - 90	100 - 110



Indikacije za empirično antibiotično zdravljenje

- zmerna do huda potovalna driska (več kot štiri tekoče stolice dnevno, blatu primešana sluz, kri ali gnoj, vročina)
- Bolniki z dejavniki za težji potek bolezni*;
- znaki in simptomi dizenterije (razen v primeru suma, da gre za okužbo z EHEC ali *C. difficile*)

* Dejavniki tveganja za težji potek bolezni

- Starost > 50 let in < 3 mesece
- Rakave bolezni
- Kronična vnetna črevesna bolezen
- Kronično zdravljenje s hemodializo
- Sladkorna bolezen
- Anevrizma aorte, umetne zaklopke, žilni vsadki
- Po presaditvi čvrstega organa
- Vnetne/degenerativne bolezni sklepov in umetni sklepi
- Prirojene ali pridobljene motnje imunskega odziva

Empirično zdravljenje (izključena VTEC)

- Protimikrobno zdravljenje je indicirano za vse oblike kolitisa, razen VTEC*;
- za empirično zdravljenje febrilnega dizenteričnega bolnika (šigela, salmonela, kampilobakter) je primeren azitromicin 500 mg/24 ur 3 dni.

*VTEC – verotoksin pozitivna E. coli

Antibiotično zdravljenje driske

Šigeloza	Antibiotik skrajša trajanje driske za 2,4 dni, skrajša trajanje simptomov in izločanje šigel, vedno zdravimo
Kampilobakterioza	Zdravljenje v prvih 4 dneh omili in skrajša bolezen; imunokompromitirani!!
Salmoneloza	Ni indikacije za antibiotično zdravljenje. Smiselno pri bolnikih s povečanim tveganjem za razsoj oz. metastatsko bolezen. Ob toksičnem kliničnem poteku.

INDIKACIJE ZA ANTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE (tip bolezni / povzročitelj)	ANTIBIOTIK IN OBIČAJNI ODMEREK (v mg per os)	TRAJANJE ZDRAVLJENJA
Huda doma pridobljena driska s sumom na invazivno bolezen	Azitromicin 500 mg v enkratnem odmerku	3 dni
Zmerna do huda driska na potovanju	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid	1–5 dni
<i>Salmonella sp.</i> ¹	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid	5–7 dni ali 14 dni 5–7 dni ali 14 dni za imunokompromitirane
<i>Shigella sp.</i>	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid azitromicin 500 qd	3 dni ali 7–10 dni 3 dni ali 7–10 dni 3 dni
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ciprofloksacin 500 bid doksiciklin 100 bid azitromicin 500 qd	3–5 dni ali 14 dni 7 dni 3 dni

Guerrant RL, et al. Clin Infect Dis. 2001; 32: 331 – 51.

DuPont HL. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28: 39-46

INDIKACIJE ZA ANTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE (tip bolezni / povzročitelj)	ANTIBIOTIK IN OBIČAJNI ODMEREK (v mg per os)	TRAJANJE ZDRAVLJENJA
<i>Campylobacter jejuni</i>	azitromicin 1. dan 500qd ciprofloksacin 500 bid	3 dni 3 dni
<i>E. coli</i> – enterotoksigena	Azitromicin 500 mg qd ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid	3 dni 3 dni 3 dni
<i>V. cholerae</i>	tetraciklin 500 qid doksiciklin 300 qd TMP-SMX 160/800 bid eritromicin 250 qid	3-5 dni 1 dan 3 dni 3 dni

**Guerrant RL, et al. Clin Infect Dis. 2001; 32: 331 – 51.
DuPont HL. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28: 39-46**

INDIKACIJE ZA ANTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE (tip bolezni / povzročitelj)	ANTIBIOTIK IN OBIČAJNI ODMEREK (v mg per os)	TRAJANJE ZDRAVLJENJA
<i>Entamoeba histolytica</i>	metronidazol 500-750 tid, nato Paromomicin 500 tid (ciste, preprečitev ponovitev)	5-10 dni 7 dni
<i>G. lamblia</i>	metronidazol 250-750 tid	7-10 dni

Guerrant RL, et al. Clin Infect Dis. 2001; 32: 331 – 51.
DuPont HL. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28: 39-46

Fidaksomicin – za zdravljenje CD

- Retrospektivna kohorta bolnikov s *Clostridium difficile* okužbo, ki so bili zdravljeni s fidaksomicinom – v 20 španskih bolnišnicah med julijem 2013 in julijem 2014.
- Od 72 bolnikov jih je 41 (56.9 %) imelo smrtno osnovno bolezen.
- 44 (61.1 %) rekurentnih epizod in 26 primerov (36.1 %) z anamnezo multiplih rekurenc.
- Večina epizod je bilo hudih (26, 36 %) ali zapletenih (14, 19.4 %).
- Delež klinično pozdravljenih je bil 90.3 %, delež rekurenc 16.7 % trije bolniki (4.2 %) so umrli. Trajno ozdravitev so dosegli v 52 primerih (72.2 %).
- Fidaksomicin je bil učinkovit v zdravljenju hudih okužb.

Feher C., et al. The efficacy of fidaxomicin in the treatment of *Clostridium difficile* infection in a real-world clinical setting: a Spanish multi-centre retrospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Feb;36(2):295-303.

Zdravljenje VTEC

- Epidemija v Nemčiji leta 2011 – veliko primerov hemolitično uremičnega sindroma, ESBL pozitiven sev enterotoksigene *E. coli*;
- Načeloma antibiotično zdravljenje okužb z VTEC kontraindicirano; nekaj bolnikov so zdravili z imipenemom;

Zdravljenje driske, povzročene s *C. difficile*

Klinična slika	Pomožni laboratorijski izvidi	Priporočeno zdravljenje
1.epizoda blaga ali zmerna	L ≤ 15.000 celic/μL in nivo serumskega kreatinina < 1,5 vrednosti pred boleznijo	metronidazol 400 mg/8 ur po otroci : 10 mg/kg tt/ 8 ur po 10 - 14 dni
1.epizoda huda	L ≥ 15.000 celic/μL ali nivo serumskega kreatinina ≥ 1,5 vrednosti pred boleznijo	vankomicin 125 mg/6 ur po fidaksomicin* 2x200 mg po 10 dni Otroci 10 mg/kg tt/ 6 ur po 10 – 14 dni
1.epizoda huda, z zapleti	hipotenzija ali šok, ileus, megakolon	vankomicin 500 mg/6 ur po ali po NGS otroci 40mg/kg tt/6 ur po ali po NGS + metronidazol 500mg/8 ur iv otroci 10 mg/kg tt/8 ur iv pri popolnem ileusu dodaj: vankomicin 500 mg v 100 ml FR/4-12 ur klizma otroci 40 mg/kg tt/6 ur klizma ad kirurg

Zdravljenje recidiva CD driske

Ponovitev	enako kot 1.epizoda
2. Ponovitev	vankomicin v padajočem odmerku: odrasli: 125 mg/6 ur po 10-14 dni 125 mg/12 ur po 7 dni 125 mg/ 1x dan 7 dni 125 mg/ 1x na 2 do 3 dni 2-8 tednov fidaksomicin 2x200 mg po 10 dni

Bezlotoksumab za preprečevanje recidiva CD driske

- Aktoksumab in bezlotoksumab so humana monoklonska protitelesa proti C. difficile toksinu A in B;
- Bezlotoksumab je bil povezan s signifikantno nižjim številom relapsov CD pri bolnikih (N°= 2655), ki so prejeli terapijo za primarno ali rekurentno okužbo s CD;
- Aktosumab ni imel vpliva.

Willcox MH et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection N Engl J Med. 2017 Jan 26;376(4):305-317.

Simptomatsko zdravljenje za lajšanje neprijetnih simptomov

- več kot 400 različnih proizvodov za simptomatsko zdravljenje, s katerimi zmanjšajo neprijetne simptome črevesne bolezni;
- zmanjšajo tako število iztrebljanj in kot tudi skrajšajo čas trajanja bolezni;
- najučinkovitejša in najpogosteje uporabljana sta loperamid in bizmutov subsalicilat;
- loperamid zavira peristaltiko in deluje antisekretorno (driska na potovanjih);
- Racekadotril (Hidrasec®) - antisekretorno zdravilo – zavira encim enkefalinaza – zmanjša hipersekcijo; trenutno za otroke od 3. meseca dalje; ne vpliva na motiliteto;
- NE za bolnike s krvavo drisko in kronično vnetno črevesno boleznijo, ker povzroči podaljšano vročino pri bolnikih s šigelozo, toksični megakolon pri okužbi s *C. difficile* in hemolitični-uremični sindrom pri otrocih okuženih z *E. coli O157:H7*;
- bizmutov subsalicilat je manj učinkovit;
- zdravila proti bruhanju in zdravila proti driski niso primerni za uporabo pri otrocih.

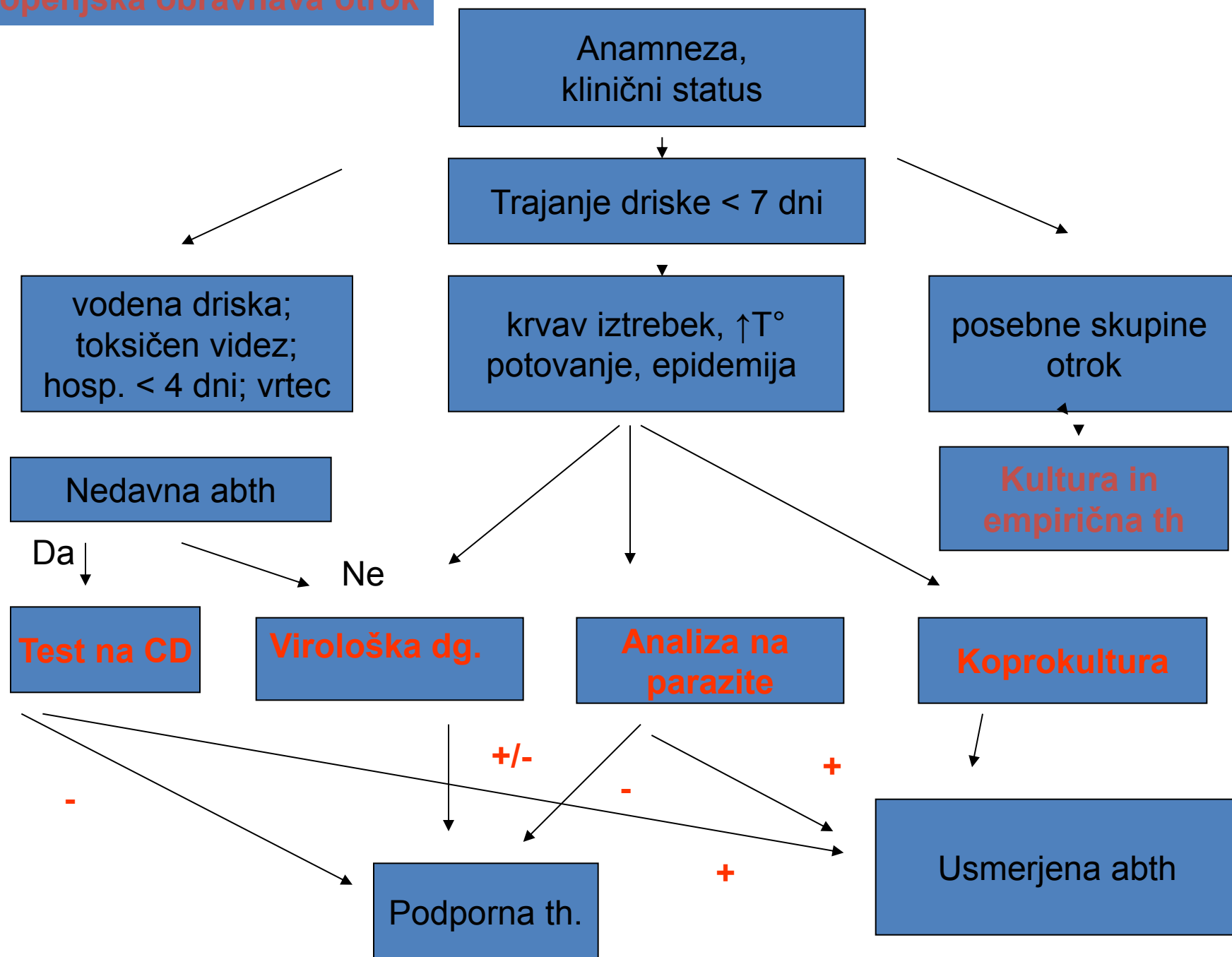
Obravnava otroka z drisko

- Anamneza o epidemioloških podatkih
- Anamneza o trajanju in poteku bolezni
- Ocena izgube tekočine z bruhanjem, drisko
- Ocena vnosa tekočine
- Ocena subjektivnih in objektivnih kliničnih parametrov
- Opredelitev tveganja za dehidracijo
- Ocena stopnje dehidracije

OTROCI - OCENA STOPNJE DEHIDRACIJE

Simptomi	Stopnja dehidracije		
	Ni dehidracije ali je minimalna (< 3 % izgube tt)	Blaga do zmerna (3 - 9 % izgube tt)	Huda (> 9 % izgube tt)
Duševno stanje	Dobro	Normalno, utrujenost ali razdražljivost	Apatija, letargija, izguba zavesti
Žeja	Normalno pije, lahko odklanja tekočino	Močna žeja	Slabo pije, ne more piti
Srčni utrip	Normalen	Normalen, nekoliko pospešen	Tahikardija, bradikardija ob zelo hudi dehidraciji
Kvaliteta pulza	Normalna	Normalna, nekoliko zmanjšana	Slaboten ali ni tipljiv
Dihanje	Normalno	Normalno, pospešeno	Globoko - acidotično
Oči	Normalne	Nekoliko upadle	Močno halonirane
Solze	Prisotne	Zmanjšane	Odsotne
Usta in jezik	Vlažna	Suha	Izsušena
Velika mečava	Normalna	Udrta	Močno udrta
Turgor	Normalen	Normalen, znižan	Znižan
Kapilarna polnitev	Normalna (2-3 sek)	Podaljšana (3-4 sek)	Podaljšana (> 4 sek)
Udje	Topli	Hladni	Hladni, marogasti, cianotični
Izločanje seča	Normalno, blago zmanjšano	Zmanjšano	Minimalno, anurija
Specifična teža seča	Normalna	> 1020	Anurija

Stopenjska obravnava otrok



Zdravljenje otroka z drisko

	NI DEHIDRACIJE	BLAGA DO ZMERNA DEHIDRACIJA (3-9% izgube tt)	HUDA DEHIDRACIJA ($\geq 10\%$ tt)
Povečan vnos tekočine	DA	DA	DA
Nadaljevanje hranjenja	DA	DA	DA
ORS/ iv rehidracija	NE	DA	DA
Navodila staršem	DA	DA	DA
Napotitev otroka	Ni potrebna Domača nega	Potrebna Zdravniški nadzor (OD, bolnišnica)	Potrebna Hospitalizacija

Oralna rehidracijska tekočina



■ Primerjava z iv rehidracijo

- ❖ Enako učinkovita in dostopnejša
- ❖ Varna
- ❖ Možno dajanje po sondi
- ❖ Cenejša

- Kontraindikacije
 - ❖ Huda stopnja dehidracije (hipovolemični šok, nevarnost aspiracije)
 - ❖ Sum na ileus
- Ni mogoča
 - ❖ Intenzivno bruhanje
 - ❖ Nesodelovanje otroka
- Neugodnost
 - ❖ Zamudna (pogosto ponujanje)
 - ❖ Neokusna

Starost otroka	Količina ORT po vsaki izgubi* tekočine	Celodnevna količina ORT
< 24 mesecev	50 - 100 ml	500 ml
2-10 let	100 - 200 ml	1000 ml
> 10 let	po želji	2000 ml

oziroma 100 ml /kg za prvih 10 kg tt, 50 ml/kg za drugih 10 kg tt in 20 ml/kg za vsak nadaljnji kg telesne teže dnevno.

* po odvajanju tekočega blata ponudimo majhnemu otroku 1 žlico ORT na 1 do 2 minuti,

večjemu več požirkov, da nadomesti izgubljeno količino v 1 do 2 urah. Če bruha, počakamo

10 minut, nato ponudimo ORT po žličkah na 2 do 3 minute.

Probiotiki

- Prehrambeni dodatki, ki vsebujejo žive mikroorganizme - del normalne flore, praviloma nepatogeni ali le majhen potencial za patogenost.
- Odporni na razmere v človekovem prebavnem sistemu; lahko izboljšajo ravnotežje črevesne flore.
- *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*.
- *Mehanizem delovanja povezan z bakterijsko interferenco.*
- Več proizvodov, ki vsebujejo mikroorganizme s probiotičnimi lastnostmi - v liofilizirani obliki, v obliki fermentiranih prehrabnenih izdelkov.
- Dobri rezultati pri zdravljenju otrok z rotavirusno drisko, predvsem pri tistih iz višjih socio-ekonomskih razredov.
- Pri odraslih skrajšanje driske.
- Niso dokazali preventivnega učinka probiotikov za preprečevanje infekcijske driske.
- Potencial za preprečevanje driske, ki je povezana z jemanjem antibiotikov oz. driske, ki jo povzroča *C. difficile*.

Meta-analysis of probiotics in antibiotic-associated diarrhea

- Meta- analiza 82 randomiziranih raziskav;
- Probiotiki so povezani z zmanjšano pogostnostjo relapsa pri driski, povezani z jemanjem antibiotikov;
- Ni jasno, kateri probiotiki so najbolj učinkoviti;
- Probiotiki so bili povezani z resnimi stranskimi učinki (npr. sepso), malo podatkov;
- Raziskave zelo heterogene in pogosto ne ustrezajo zahtevam.

Probiotiki

- Sistematični pregled literature glede uporabe probiotikov pri zdravljenju AAD* odraslih (18-64 let) in starostnikov (≥ 65 let). 436 člankov je zadostovalo iskalnim parametrom. V analizo so vključili 30 randomiziranih kontroliranih raziskav.
- Velika heterogenost med raziskavami ($P < .001$); zato so izvedli analizo podskupin.were performed. Pozitivna povezava med probiotiki in zmanjšanim tveganjem za AAD v primerjavi s placebom je bila pri odraslih (RR, 0.47; 95% CI: 0.4-0.56). Pri starostnikih tega učinka ni bilo (RR, 0.94; 95% CI: 0.76-1.15).

- .

Jafarnejad S, et al. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18-64 Years) but Not the Elderly (>65 Years): A Meta-Analysis. Nutr Clin Pract. 2016 Aug;31(4):502-13

Poudarki

- Antibiotično zdravljenje infkecijske driske ima omejene indikacije
- Nujno je pomisliti tudi na okužbo s *Clostridium difficile*
- Pri sumu na VTEC je to okužbo potrebno izključiti pred uvedbo antibiotika

Zaključek

- Antibiotično zdravljenje akutne črevesne okužbe praviloma ni potrebno, zlasti pri bolnikih brez osnovne bolezni z razmeroma lahkim potekom;
- Antibiotično zdravljenje praviloma ne skrajša bolezni;
- Indikacije so dizenterični sindrom, okužba s *C. difficile*, težak potek in okužbe pri bolnikih z dejavniki tveganja;
- Osnovno načelo zdravljenja je (**še vedno**) nadomestiti tekočino