

OKUŽBE PREBAVIL

Tatjana Lejko-Zupanc

Klinika za infekcijske bolezni, KC

Ljubljana

Klinični primer

- 52 – letni bolnik, ki se zdravi zaradi malignega limfoma, je zbolel akutno z drisko in bruhanjem.
- Podobno so zboleli ostali družinski člani.
- Vsi so jedli pečenega piščanca, ki verjetno ni bil dobro termično obdelan.

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 2017 je bilo v Sloveniji prijavljenih 32.398 primerov črevesnih nalezljivih bolezni (ČNB), kar je pomenilo incidenco 1.568/100.000 prebivalcev in je bilo 20% več kot petletno poprečje.
- Največji delež prijavljenih ČNB, 65 %, predstavljajo ČNB neznane etiologije.
- Na prvem mestu so gastroenterokolitisi neznane etiologije, nato norovirusne in rotavirusne okužbe. Sledijo gastroenterokolitisi, ki jih povzročajo kampilobakter, *C. difficile*, salmonele, adenovirusi, *E. coli* in drugi.

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

Empirično zdravljenje

- empirično antibiotično zdravljenje otrok in odraslih z normalnim imunskim odgovorom in krvavo drisko pred prejemom mikrobioloških rezultatov ni priporočljivo (izjeme so dojenčki, mlajši od treh mesecev s sumom na infekcijsko etiologijo driske, bolniki z vročino, bolečinami v trebuhu, krvavo drisko ali grižo, sumljivo za okužbo z bakterijo *Shigella* (pogoste krvavkaste stolice, vročina, boleče napenjanje, krči v trebuhu), in mednarodni popotniki z vročino in/ali znaki sepse).
- velja, da so v večini primerov te okužbe samo-omejujoče, učinek zdravljenja pa je največji, če zdravljenje uvedemo čim prej.
- priporočeni antibiotik pri odraslih je bodisi antibiotik iz skupine kinolonov ali azitromicin – odvisno od lokalnih vzorcev protimikrobne odpornosti in potovalne anamneze.
- za empirično antibiotično zdravljenje dojenčkov pod tremi meseci starosti in otrok z nevrološkimi simptomi je antibiotik prvega izbora ceftriakson ali azitromicin.
- empirično antibiotično zdravljenje uvedemo tudi pri bolniku z okvaro imunskega sistema in hujšo obliko bolezni ter krvavo drisko.

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

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	Azitromicin 1000 mg ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid	1x odmerek 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; Shane AL, et al. 2017 IDSA Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65(12): e45-80.

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; Shane AL, et al. 2017 IDSA Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65(12): e45-80.

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; Shane AL, et al. 2017 IDSA Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65(12): e45-80.

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 okužb s *C. difficile*

Klinična slika	Pomožni laboratorijski izvidi	Priporočeno zdravljenje (odmerki za odrasle)
1. epizoda - blaga ali zmerna	$L \leq 15.000$ celic/ μL in nivo serumskega kreatinina $< 1,5$ vrednosti pred boleznijo	metronidazol 400 mg/8 ur p .o. 10–14 dni ali vankomicin 125 mg/6 ur p. o. 10–14 dni (če ni odgovora na metronidazol) ali fidaksomicin 200 mg/12 ur p, o. (če veliko tveganje za ponovitev)
1. epizoda - huda	$L \geq 15.000$ celic/ μL ali nivo serumskega kreatinina $\geq 1,5$ vrednosti pred boleznijo	vankomicin 125 mg/6 ur p. o. 10–14 dni ali fidaksomicin 200 mg/12 ur p. o. 10 dni

Fehér C, et al. A Comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. *Infect Dis Ther.* 2016; 5(3): 207–230. Debast SB, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl 2):1-26.

Zdravljenje okužb s *C. difficile*

Klinična slika	Pomožni laboratorijski izvidi	Priporočeno zdravljenje (odmerki za odrasle)
1. epizoda - huda, z zapleti (hipotenzija ali šok, ileus, megakolon)	hipotenzija ali šok, ileus, megakolon	vankomicin 500 mg/6 ur p. o. ali po nazogastrični sondi + metronidazol 500 mg/8 ur i. v.; pri popolnem ileusu dodaj: vankomicin 500 mg v 100 ml fiziološke raztopine/4–12 ur v klizmi ali tigeciklin 50 mg/12 ur i. v. 14 dni, če po. ni možno

Fehér C, et al. A Comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. *Infect Dis Ther.* 2016; 5(3): 207–230. Debast SB, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl 2):1-26.

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 ali fekalna transplantacija

Fehér C, et al. A Comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. *Infect Dis Ther.* 2016; 5(3): 207–230. Debast SB, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl 2):1-26.

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.

Nove terapije *C. difficile* na obzoru

Antimicrobial in development	Phase of the latest clinical trials	References
Cadazolid	II	(24)
Surotomycin	III	(26, 27)
Ridinilazole	II	(32)
LFF571	II	(34, 35)
Ramoplanin	II	(92)
CRS3123	I	(37)
Fusidic acid	III	(38, 39)
Nitazoxanide	III	(40, 42)
Rifampin	II	(43)
NVB302	I	Unpublished
Thuricin CD	None	None
Lacticin 3147	None	None
Auranofin	None	None
Acyldepsipeptide-1	None	None
Tigecycline	None	None
Rifaximin	II	(44)

Petrosillo N, et al Novel Antimicrobials for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection; Front. Med., 16 April 2018 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00096>

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.

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*.

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. 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

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

Klinični primer

52 – letni bolnik, ki se zdravi zaradi malignega limfoma, je zbolel akutno z drisko in bruhanjem.

- Podobno so zboleli ostali družinski člani, ki so jedli slabo pečenega piščanca.....
- Bolnik pove, da se že takrat ni dobro počutil, ker je pred tem preboleval respiratorno okužbo in jemal Amoksiklav, zato skoraj nič ni jedel.