

*Tadeusz Wojciech Łapiński, Akintayo Dare*

## WYSTĘPOWANIE I OBRAZ KLINICZNY ZAKAŻEŃ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* PO ANTYBIOTYKOTERAPII

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna, Akademia Medyczna w Białymstoku  
Kierownik Kliniki: Prof. zw. dr hab. *D. Prokopowicz*

*Oceniono występowanie zakażenia *C. difficile* u 160 chorych leczonych z powodu ostrego zapalenia jelita grubego. Przedstawiono przebieg kliniczny zapalenia jelita grubego u tych chorych oraz omówiono współczesne możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.*

Antybiotykoterapia może wywołać dysbakteriozę przewodu pokarmowego. Fizjologiczną florę jelitową zastąpić mogą bakterie patogenne, a wśród nich *Clostridium difficile* (*C. difficile*) [1, 5]. *C. difficile* produkuje toksyny: A i B, które działając na enterocyty wpływają na wystąpienie ostrego zapalenia jelita grubego. Celem pracy była ocena występowania zakażenia *C. difficile* u 160 chorych leczonych z powodu ostrego zapalenia jelita grubego.

### MATERIAŁ I METODY

Od początku 1994 roku do marca 1995 roku spośród 160 chorych leczonych w Klinice z powodu ostrego zapalenia jelita grubego, u 44 chorych stwierdzono zakażenie *C. difficile*. Przed wystąpieniem choroby u 39 osób z tej grupy stosowano antybiotykoterapię. Wśród chorych było 26 kobiet (wiek,  $\bar{x}$  – 42,6 lat) i 13 mężczyzn (wiek,  $\bar{x}$  – 50, 1 lat).

Z wywiadu uzyskano dane dotyczące przyczyny i rodzaju wcześniej stosowanej antybiotykoterapii, czasu wystąpienia objawów ubocznych oraz ich rodzaju z powodu których chorych hospitalizowano.

Wyniki rektoromanoskopowego badania śluzówki prostonicy i esicy oceniono stosując liczbową skalę wg *Mayers'a* i wsp. [7]. Przyjęta skala ocen od 0 do 4 punktów, uwzględniała: obrzęk i zaczerwienienie śluzówki, wysięk lub/i krwawliwość, obecność owrzodzeń i ziarnistości na powierzchni.

Obecność toksyny A *C. difficile* określano w kale metodą ELFA. Posługiwano się materiałami testowymi firmy bioMerieux [9] przy użyciu aparatu miniVidas tej firmy.

Badania: rektoromanoskopowe oraz ELFA wykonywano przed i po stosowanym leczeniu.

Chorych leczono objawowo, Metronidazolem, Cholestyraminą i Vankomycyną.

## WYNIKI BADAŃ

Przyczyną stosowania antybiotyków było: zapalenie oskrzeli u 22 chorych, zapalenie płuc u 5 chorych, zapalenie zatok u 4 chorych, odmiedniczkowe zapalenie nerek u 3 chorych, posocznica u 2 chorych, zapalenie przydatków u 2 chorych, zapalenie dróg żółciowych u 1 chorego. Na rycinie 1 zestawiono antybiotyki stosowane z powodu wyjściowej choroby.

Antybiotykoterapia kojarzona (np. Amoxicillina i Gentamycyna)										
Linkomycyna										
Cefalosporyny II g. (Cefuroximę, Cefamandole)										
Ampicillina lub Amoxicillina										
Augmentin										
Clindamycine										
Gentamicine										
Doxycycline										
Liczba chorych										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Ryc. 1. Rodzaj stosowanej antybiotykoterapii

Wśród objawów najczęściej obserwowano: biegunkę i bóle brzucha u 39 chorych, osłabienie ogólne u 25 chorych, anorexię u 23 chorych, nudności u 12 chorych, wymioty u 4 chorych, obecność w stolcu śluzu u 18 chorych zaś krwi w stolcu u 5 chorych. Podwyższoną ciepłotę ciała średnio do 38,1°C stwierdzano u 26 chorych (66,6%).

Średni czas stosowania antybiotyków wynosił 9 dni. U większości chorych objawy zapalenia jelita grubego wystąpiły średnio w 9 dniu podawania antybiotyków. Po zakończonym leczeniu antybiotykami, średnio 7 dnia od zaprzestania terapii, objawy pojawiły się u 4 chorych.

W tabeli I przedstawiono liczbową ocenę stanu śluzówki prostaty i esicy w badaniu rektoromanoskopowym oraz wartości ekstynkcji testu ELFA przed i po stosowanym leczeniu.

Tabela I. Ocena zmian błony śluzowej proctostomy i esicy oraz obecności toksyny A *C. difficile* u leczonych chorych.

Rektoromanoskopia Wartości średnie (wartość maksymalna - 4)*			Obecność toksyny A <i>C. difficile</i> ekstynkcja - wartości średnie		
Przed leczeniem	Po leczeniu	Norma	Przed leczeniem	Po leczeniu	Norma
2,01	0,51	0	3578,2	61,9	do 130

\* - wg skali Mayersa i wsp.

Tabela II. Dane o terenie, na którym doszło do zakażenia zimnicą osób hospitalizowanych w latach 1980-93.

Rejon:	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>
Afryka Równikowa	18	2	0
Afryka Północna	3	4	0
Bliski Wschód	0	2	1
Indie	0	3	0
Melanezja	1	0	0

## OMÓWIENIE

Diagnostyka zakażeń *C. difficile* wymaga stwierdzenia tych bakterii w kale poprzez: hodowlę, poszukiwanie fragmentów bakterii, ponadto wykrycie ich toksyn przy zastosowaniu testów aglutynacyjnych i immunoenzymatycznych. Wadą hodowli jest niska czułość, swoistość oraz pracochłonność [6]. Lepszymi badaniami są testy aglutynacyjne o swoistości około 80%, a ponadto nie wymagające dużego nakładu pracy [4]. Badania immunoenzymatyczne oraz ich modyfikacja immunoenzymatyczno-fluorescencyjne - ELFA pozwalają wykryć w kale toksynę A lub B *C. difficile*. Czułość i swoistość tej ostatniej metody przekracza 95% [3, 4, 6]. Badania te wykonywane są szybko i bezpiecznie.

W badaniach własnych stwierdzono, iż najczęstszą przyczyną zapalenia jelita grubego o etiologii *C. difficile* było leczenie kilkoma antybiotykami, Cefalosporynami II generacji lub Linkomycyną. Uzyskane wyniki są podobne do danych przedstawionych przez Bartlett i wsp. [1] oraz innych autorów [5, 10]. Wydaje się to być zrozumiałe w związku z częściową lub całkowitą redukcją mikroflory jelitowej szczególnie przy antybiotykoterapii kojarzonej. Najczęstszą przyczyną stosowanej antybiotykoterapii było zapalenie górnych dróg oddechowych.

Nie wszystkie postaci zakażenia *C. difficile* wymagają leczenia specyficznego - 5 chorych leczono wyłącznie objawowo. Średnio-ciężki i ciężki przebieg choroby jest wskazaniem do stosowania swoistego leczenia. Jedynie takie postępowanie prowadzi do obniżenia kosztów i skrócenia czasu hospitalizacji chorych [2, 11]. Lekiem skutecznie działającym na *C. difficile* jest Metronidazol. Nasze badania oparte o leczenie 31 chorych Metronidazolem, doustnie w dawce 1,5 g/dobę przez

10 dni, potwierdziły skuteczność tego leku. Podobne obserwacje opisywał *Teasley* i wsp. [10]. U 29 chorych leczonych Metronidazolem uzyskano pełne wyleczenie. Wadą tego leku jest częste występowanie działań niepożądanych obserwowanych w badaniach własnych u 31,4% leczonych chorych, a mianowicie: nudności, wymiotów, zawrotów głowy, uczucia metalicznego smaku w ustach.

Vankomycyna jest lekiem, którego skuteczność terapeutyczna u chorych z zakażeniem *C. difficile* według wielu autorów jest lepsza od Metronidazolu. Jeden chory leczony Vankomycyną podawaną doustnie w dawce 2,0 g/dobę tolerował lek dobrze, a po 10 dniach stosowania preparatu uzyskano pełne wyleczenie.

Cholestyramina wiąże toksyny produkowane przez *C. difficile* [8]. W naszych obserwacjach skojarzenie Cholestyraminy z Metronidazolem (leki podawane doustnie) okazały się bardzo skuteczne w leczeniu zakażeń *C. difficile*. Zastosowanie przez nas u 2 chorych Metronidazolu w dawce 1,5 g/dobę łącznie z Cholestyraminą w dawce 9 g/dobę przez okres 10 dni spowodowało wyleczenie.

W 2 przypadkach braku pełnego wyleczenia po stosowanym Metronidazolu kontynuowane leczenie samą Cholestyraminą w dawce 9 g/dobę podawaną doustnie przez 10 dni doprowadziło do wyleczenia.

## WNIOSKI

1. Szeroko stosowana antybiotykoterapia, a szczególnie: antybiotykoterapia kojarzona, Cefalosporyny II generacji i Linkomycyny może sprzyjać zakażeniom *C. difficile*.

2. Testy aglutynacyjne oraz immunoenzymatyczne, a szczególnie fluorescencyjno-immunoenzymatyczne są bardzo swoiste, czułe i użyteczne w diagnostyce zakażeń *C. difficile*.

3. Metronidazol jest skutecznym lekiem w terapii zakażeń *C. difficile*.

T.W. Łapiński, A. Dare

## THE APPEAR AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF PATIENTS WITH *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION AFTER ANTIBIOTICOTHERAPY

### SUMMARY

39 patients with colon bowel inflammatory by *C. difficile* infection after antibioticotherapy were treated. The causes of antibioticotherapy most frequently former infection of the upper respiratory tract. The *C. difficile* infection were most frequently before therapy: poliantibiotics, Cephalosporins II generations and Linkomycin.

In diagnosis of *C. difficile* infection the Enzyme Immuno-Fluorescence Test were practical utility confirmed.

The symptomaticotherapy patients with slight course of ills were sufficiently. The therapy of Metronidazol or/and Colestyramine in patients with mild or highly course of ills were efficacious.

## PIŚMIENICTWO

1. *Bartlett J.G.*: Clin. Infect. Dis., 1992, 15, 573. – 2. *Briceland L.L., Quintiliani R., Nightingale C.H.*: Am. J. Hosp. Pharm., 1988, 45, 122. – 3. *De Girolami P.C., Hanff P.A., Eichelberger K.*: J. Clin. Microbiol., 1992, 30, 1085. – 4. *Doern G.V., Coughlin R.T., Wu L.*: J. Clin. Microbiol., 1992, 30, 2042. – 5. *Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T.*: N. Engl. J. Med., 1994, 4, 257. – 6. *Mattia A.R., Doern G.V., Clark J., Holden J., Wu L., Ferraro M.J.*: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1993, 12, 882. – 7. *Mayers S., U von Gaisberg, Sinn I.*: Gastroenterol., 1983, 85, 351. – 8. *Peterson L.R., Gerding D.N.*: Antimicrobial agents in *Clostridium difficile*-associated intestinal diseases. W: *Clostridium difficile et pathologie intestinale: Clostridium difficile-associated intestinal diseases*. Pod redakcją: *Rimbaud J.C., Ducluzeau R.*, Paris.: Springer-Verlag, 1990, 115. – 9. *Shanholtzer C., Willard K.E., Holter J.J., Olson M.M., Gerding D.N., Peterson L.R.*: J. Clin. Microbiol. 1992, 30, 1837. – 10. *Teasley D., Gerding D.N., Olson M.M.*: Lancet, 1983, 2, 1043.
11. *Tedesco F., Markham R., Gurwith M., Christie D., Bartlett J.G.*: Lancet, 1978, 2, 226.

Adres: Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM  
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14