

Dr. Hersényi László

Antibiotikumok által okozott colitisek

Összefoglalás

Ebben az összefoglaló tanulmányban az antibiotikumok által okozott colitisek (köztük a *pseudomembranosus colitis* - PMC) pathomechanizmusával, diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos legfontosabb gyakorlati kérdéseket tárgyaljuk. Minden olyan esetben, amikor antibiotikum adása közben vagy azt követően hasmenés lép fel, antibiotikum-asszociált colitisre kell gondolnunk. A PMC olyan toxin-mediált betegség, amelyet a *Clostridium difficile* okoz. A PMC-t bármely antibiotikum előidézheti. A kezelés alapját az előidéző antibiotikum elhagyása jelenti. Súlyos tünetek esetében antibiotikus kezelésre (vancomycin, metronidazol) van szükség, de ioncserélő gyanta alkalmazására vagy a normál bélflóra kiépítésére is sor kerülhet.

Történelmi áttekintés

A *pseudomembranosus colitis* (PMC) első alkalommal a 19. században írták le. A PMC az antibiotikumok előtti érában igen ritka betegségnek számított. Az 1950-es évektől kezdődően azonban az antibiotikus kezelések fontos szövődményévé vált, amely különösen a profilaktikus antibiotikus kezelést követő sebészeti beavatkozások után volt gyakori. Évtizedekig az antibiotikum-asszociált (kezdetben elsősorban tetracyclin és chloramphenicol) enterocolitis kórokozójának a *Staphylococcus aureus* tartották. Emiatt a betegség megjelölésére a *pseudomembranosus colitis*, postoperatív enterocolitis, antibiotikum-asszociált colitis mellett gyakran a *Staphylococcus enterocolitis* elnevezést is használták.

Az első tudományos cáfolat, amely a *Staphylococcus aureus* etiológiai szerepét megkérdőjelezte, az 1970-es évekből Tedesco és munkacsoportjától származik. A St. Louis-i Barnes Kórházban endoszkópos tanulmány során clinda-

mycinnel kezelt betegekben 21%-ban hasmenés, 10%-ban pedig PMC alakult ki, de egyetlen esetben sem lehetett kimutatni a *Staphylococcus aureus*-t, ugyanakkor a későbbiekben a fenti munkacsoport a széklemtintákból igazolta a *Clostridium difficile* (*C. difficile*) kórokozót, valamint toxinját. Ez a vizsgálatsorozat tekinthető az első, mikrobiológiai-
lag is igazolt kórházi epidémiás *C. difficile* colitisnek¹.

Állatmodellen Green igazolta elsőként a kórokozó citopatogén toxinját².

Kórbonctan

A betegség jellegzetessége a bél nyálkahártyáján képződő pseudomembrán, amely a vékonybélben (*pseudomembranosus enteritis*), a vastagbélben (*pseudomembranosus colitis* - PMC), vagy mindkét területen (*pseudomembranosus enterocolitis*) egyaránt megtalálható. A colonra lokalizálódó forma (PMC) a leggyakoribb. Makroszkóposan a nyálkahártyán számos sárgás-fehéres, fibrines plaque figyelhető meg, amelyek mérete néhány mm és 10-20 mm között változhat. A plaque-ok közötti nyálkahártya lehet ép, de rendszerint vérbő, ödémás. A korai eltérések pontszerűek, előrehaladott betegségben azonban a pseudomembránok nagyobb kiterjedésű, összefüggő nyálkahártya területeket is beborítanak. A PMC csak ritkán szegmentális, leggyakrabban a pseudomembránok az egész colonban megtalálhatók. A pseudomembrán felszínes fekélyből képződik. A bélnyálkahártya bakteriális (*C. difficile*) inváziója nem figyelhető meg, hiszen toxin által mediált betegségről van szó. A *C. difficile* nem mutatható ki a bélfalban vagy a lumenben, sem pedig a pseudomembránban³.

Etiopathogenesis

Az etiopathogenesist elősegítő legfontosabb tényezők a következők: 1. a kórokozó forrása, amely a gazdaszervezetből vagy a környezetből származhat; 2. megváltozott

normális bélflóra, amely az alkalmazott antibiotikumok következménye; 3. életkorhoz kötött hajlam (amely az életkorral nő, idős emberek antibiotikus kezelése nagyobb kockázattal jár); 4. toxintermelés, amely a társflóra visszaszorulása mellett a toxintermelő törzseknek a túlnövekedésére utal.

A *C. difficile* kolonizációs rátája

A vizsgált populáció függvényében a *C. difficile* tenyésztéssel történő kimutatása jelentős variációt mutat. Egészséges felnőttekben 2-3%-ban mutatható ki a *C. difficile*; antibiotikum-asszociált hasmenés esetében, pozitív toxin-assay mellett 90-100%-os a tenyésztés; antibiotikus kezelés mellett, hospitalizált, hasmenés nélküli felnőttekben 5-15%-ban mutatható ki a kórokozó. Gyermekekben az izolációs ráta 5-70% között változik. A hordozók aránya azonos a panaszmentes és a hasmenéses gyerekek között, a relatív növekedett hordozó ráta az első 8 hónapban fennmarad, mindaddig, amíg a „normális bélflóra” kialakul³.

A kórokozó vagy spórája igen gyakran kimutatható sebészeti, intenzív osztályokon, különböző tárgyakon (ágyak, műszerek stb.). Emiatt hangsúlyozandó, hogy a *C. difficile* típusosan nosocomialis kórképnek tekintendő.

Életkorhoz kötött hajlam

A csecsemőkben és az 1 év alatti gyerekekben a *C. difficile* és toxinjai igen gyakran kimutathatók, anélkül, hogy azok betegséget okoznának. Ennek a pontos oka nem ismert. A nagyobb gyermekeknél már kialakulhat az antibiotikum-asszociált PMC, de a betegség jóval ritkább, mint felnőtt korban⁴. Epidemiológiai adatok szerint a *C. difficile* toxin-pozitív székletek aránya a 10-20 éves korosztályhoz képest 60 éves kor felett húsz- de akár százszorosára is megnőhet. Az előrehaladottabb életkor növeli a kórokozó kolonizációját, a toxintermelést és a betegség kialakulásának esélyét⁵.

Dr. Hersényi László
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

A *C. difficile* toxinjai

A *C. difficile*-asszociált colitis toxin-függő betegség. A *C. difficile* kétfajta toxinja ismeretes: A-toxin vagy enterotoxin és B-toxin vagy cytotoxin⁶. A két toxin génjeit sikerült klónozni⁷. Mindkét toxin aktíválja a proinflammatorikus monokineket, így az interleukin-1 (IL-1) és a tumor necrosis factor (TNF) termelést is. A B-toxin igen kifejezett citopatogén toxin. Az A-toxin kevésbé toxikus, mint a B toxin, azonban kifejezett nyálkahártya-gyulladást idéz elő. A toxinok károsító hatása mellett az antibiotikumok közvetlenül vagy közvetve mikrocirkulációs zavart is előidéznek, amely a colonban nyálkahártya károsodást és vérzést okoz.

Az antibiotikus kezelés után a *C. difficile* túlnövekedése nélkül is kialakulhat a hasmenés. Ilyenkor a hasmenés hátterében rendszerint lactose malabsorptio valamint a zsírsavak összetételének megváltozása állhat⁸.

A PMC általában antibiotikus kezeléssel összefüggésben alakul ki, azonban számos egyéb kiváltó

hajlamosító tényező is ismeretes: műtéti beavatkozások (colon-, gyomor-, kismencedei műtétek); bélezáródás, colorectalis carcinoma, súlyos égési sérülések, shockos állapot, uraemia, gerincsérülés, nehézfém mérgezés, ischaemiás szívbetegség, haemolyticus-uraemiás szindróma, leukémia, Crohn betegség, shigellosis, neonatális necrotizáló enterocolitis, ischaemiás colitis, Hirschprung-betegség, kemoterápia^{3,9}.

Bizonyos esetekben akár a teljesen egészséges egyénekben, antibiotikus kezelés vagy egyéb, fent felsorolt kiváltó-hajlamosító tényező nélkül is kialakulhat a PMC.

Gyakorlatilag minden antibakteriális szer okozhat *C. difficile*-asszociált PMC-t, de hangsúlyozandó, hogy az antibiotikumok önmagunkban, PMC kialakulása nélkül is különböző súlyosságú colitist idézhetnek elő. Állatkísérletekben a következő antibiotikumokkal lehetett halálos heamorrhagiás colitist előidézni: ampicillin, carbenicillin, cefaclor, cefazolin, cefoxitin, cephalixin, cefaloridine, cefamandol, cephalotin, cephradine, clindamycin, gentamycin,

imipenem, lincomycin, metronidazol, nafcillin, penicillin, ticarcillin, vancomycin¹⁰.

A gyakorlatban a PMC-t okozó antibiotikumok gyakoriság sorrendjében a clindamycin (7-26%), ampicillin (5-10%), cephalosporinok, penicillin, erithromycin, sulfametoxazol-trimethoprin, chloramphenicol, tetracyclin. Érdekes, hogy a *C. difficile* növekedését in vitro gátló metronidazol is kiválthatja a betegséget. Az antibiotikum-asszociált colitist elsősorban az orális készítmények okozzák, de parenterális antibiotikumok adásakor is kialakulhat⁸.

Klinikum

Az antibiotikumok előtti érában végzetes szövődménynek tartották a PMC-t, amelynek igen nagy volt a mortalitása és gyakorlatilag csak a boncoláskor derült rá fény a betegségre. Az antibiotikumok elterjedése óta a PMC rendszerint az antibiotikus kezelés ideje alatt, ritkábban (az esetek 1/3-ában) a kezelést követően alakul ki.

Minden olyan esetben, amikor antibiotikum adása közben vagy az antibiotikus kezelést követő 6 hétben hasmenés lép fel, antibiotikum-asszociált colitisre kell gondolnunk.

A PMC változatos súlyosságú tüneteket okozhat. A tünetmentes hordozókat leszámítva, a tünetek a laza székletürítéstől, az enyhe hasmenéstől, a gyulladáshoz bélbetegséget utánzó súlyos véres hasmenésig változó intenzitásúak lehetnek, tehát a klinikai kép a tünetmentes hordozástól a fulmináns colitisig terjedhet.

A legtöbb *C. difficile*-asszociált bélbetegség enyhe hasmenés formájában jelentkezik, amely az antibiotikum elhagyását követően spontán megszűnik. A klasszikus PMC csupán ritkán alakul ki. Fontos tudnunk, hogy az antibiotikum-asszociált hasmenések 75-90%-ában negatív a *C. difficile* toxin assay, jöllehet a PMC-t szinte mindig a *C. difficile* okozza.

Ezért újabban az antibiotikum-asszociált hasmenésnek két formáját különböztetik meg. A két forma közötti különbségeket az 1. táblázat foglalja össze.

Az egyik formában nincs kimu-

1. táblázat. Az antibiotikum-asszociált ismeretlen eredetű hasmenés és a *Clostridium difficile*-asszociált pseudomembranosus colitis (PMC) összehasonlítása

	Ismeretlen eredetű hasmenés	<i>C.difficile</i> asszociált PMC
Gyógyszerek	clindamycin, cefoperazone, cefixim, amoxicillin-clavulinsav	clindamycin, ampicillin cephalosporinok
Dózis	Dózisfüggő	Független a dózistól
A gyógyszer elhagyása	A tünetek rendszerint megszűnnek	A tünetek perzisztálnak
Klinikum	Laza széklet	Vízszerű hasmenés, hasi görcsök
Szisztémás jelek	Ritkák	Láz, leucocytosis
Szövődmények	Ritkák	Toxicus megacolon, ileus, dehydráció, leukemoid reakció, anasarca, arthritis hypoalbuminaemia, Colitis vagy PMC gyakori
Colitis	Ritka	Epidémiás vagy endémiás kórházakban, nővérszállásokon
Epidemiológia	Sporadikus	A gyógyszer elhagyása, Metronidazol
Kezelés	A gyógyszer elhagyása	Vancomycin
		Nem specifikus kezelés
		Szupportív kezelés

tatható kórokozó vagy toxin, a hasmenés az antibiotikum adása közben kezdődik, rendszerint dózisfüggő, azonban az antibiotikum elhagyására azonnal megszűnik. Ez a forma rendszerint enyhe lefolyású, endoszkóposan és szövettanilag gyulladásos eltérések nem, vagy csak ritkán igazolhatók.

A másik formát a *C. difficile* okozza, amelyhez a *C. difficile* fertőzöttség és az antibiotikum alkalmazása egyaránt szükséges. Az antibiotikum a normális bélflóra módosításával lehetővé teszi a *C. difficile* túlnovekedését, a baktérium replikációját és a toxinok termelését. Ez a forma rendszerint független az antibiotikum dózisától, a tünetek pedig akár hónapokig is eltarthatnak. A legjellemzőbb forma a PMC. A PMC előrehaladott, súlyos formájában a betegnek akár napi 15-30 vízszzerű széklete is lehet. A hasmenést rendszerint görcsös hasi fájdalom, láz, leucocytosis kíséri. Mindez szeptikus hasi folyamatra utalhat és emiatt gyakran a beteg állapotát tovább rontó, nemkívánatos laparotomiára is sor kerül.

Súlyos esetben, a protein-vesztéses enteropathia következtében, akár már a betegség kezdeti szakaszában is jelentős hypoalbuminaemia alakulhat ki. Súlyos szövődményként továbbá dehydráció, elektrolit zavar, hypotónia, anasarca, toxicus megacolon léphet fel. A colon perforáció ritka szövődménynek számít. Az extraintestinális tünetek szintén ritkák, közülük a nagyizületeket érintő polyarthritisről számoltak be¹¹.

Rossz prognózisra, jelentős mortalitásra utalnak a következő kritériumok: a felvételnél észlelt 25g/l alatti szérumszám albumin; a szérumszám albumin az észlelés rövid ideje alatt több mint 11 g/l-t csökken; az anamnézisben három vagy több antibiotikum alkalmazása szerepelt; a kezelés befejezése után 7 vagy több nap után is pozitív a széklet *C. difficile* cytotoxin teszt¹²

Diagnózis

PMC-re minden olyan esetben gondolnunk kell, amelyekben a hasmenés antibiotikus kezeléssel hozható összefüggésbe.

A széklet vizsgálata nem specifikus. Gyakran occult vérzés igazolható, a masszív, makroszkópos vérzés azonban ritka. A széklet fehérvérsejt vizsgálata (úgynevezett lactoferrin assay segítségével) az esetek felében pozitív lehet, az eltérés azonban a betegségre nem specifikus¹³.

A radiológiai vizsgálat nem specifikus, azonban a natív hasi röntgenfelvételen, az egész colon tágulata, a kifejezetten ödémás colon nyálkahártya és a kóros haustráció jellemző lehet az előrehaladott PMC-re. Az irrigoscopiával a pseudombranosus plaque-ok kerek telődési hiányok formájában figyelhetők meg. A kettős kontrasztos irrigoscopia növelheti a pontosságot, azonban a colon perforáció veszélye miatt a vizsgálat súlyos gyulladás esetén ellenjavallt. A computer tomográffal (CT) a bélfal 5-15 mm-es megvastagodása figyelhető meg; a megvastagodás lehet fokális vagy az egész colonra kiterjedhet.

Az colonosopia a betegség felismerésének legbiztonságosabb módja. A legtöbb esetben a distalis colonfél érintett, ilyenkor a sigmoidosopia is elégséges, azonban az esetek egyharmadában ép a rectum és csak a jobb colonfélben vannak eltérések, emiatt a totál colonosopia elvégzésére kell törekedni. Enyhe esetekben vérbő, sérülékeny, törékeny, vérzékeny nyálkahártya, kisebb fekélyek, vérzés figyelhetők meg. Súlyos esetekben a jellegzetes sárgás-fehéres plaque-ok alapján lehet következtetni a betegségre.

A *C. difficile* székletből való kimutatása fontos diagnosztikus lépés. A tenyésztés csak speciálisan felkészült laboratóriumokban végezhető el. Mivel a betegség toxinfüggő, ezért a diagnózis „arany standardja” a toxin kimutatása, amely szintén székletből, enzim-immunoassay (EIA), immunoblot vagy polymerase láncreakció (PCR) módszerekkel történik. A fenti módszerek érzékenyek (63-89%) és specifikusak (95-100%)¹⁴.

A toxin-pozitivitás gyakorisága szorosan összefügg a klinikai képpel és a colitis súlyosságával. Egyszerű

rű antibiotikum-asszociált hasmenésben, amelyhez nem társul endoszkópos eltérés, 15-25%-ban, antibiotikum-asszociált colitisben 50%-ban, míg antibiotikum-asszociált kifejezett PMC-ben 90-100%-ban mutatható ki a toxin pozitívítás.

Kezelés

A PMC terápiája az alkalmazott antibiotikum elhagyásából, szupportív kezeléssel és bizonyos esetekben, a *C. difficile* elleni antibiotikus kezeléssel áll¹⁵.

A kezelési elveket a 2. táblázat foglalja össze.

Az antibiotikus kezelés során felépő hasmenés, valamint a toxikus és gyulladásos tünetek az antibiotikum elhagyása után, általában 1-2 héten belül megszűnnek. Súlyosabb esetekben szupportív kezelés is szükséges (parenterális folyadékpótlás, hyperalimentáció, fehérje-elektrolitpótlás). Perisztaltikát csökkentő szer, mint pl. a loperamid adása ellenjavallt, mert gátolja a toxinok kiürülését, és emiatt növeli a hasmenések számát, fokozza a tüneteket.

A kritikus állapotban lévő betegekben a szisztémás corticosteroid adása is szóba jön, jóllehet ezzel kapcsolatosan kevés a klinikai tapasztalat, állatmodelleken pedig a steroid adása nem befolyásolta a mortalitást. Bizonyos esetekben az antibiotikus kezelés nem függeszthető fel. Ilyenkor kezelnünk kell az enterális szövődményt (orális metronidazol vagy vancomycin segítségével), a betegséget előidéző leggyakoribb antibiotikumokat (pl. cephalosporinok, clindamycin) azonban olyan antibiotikumra célszerű váltani, amely ritkán okoz colitist (pl. penicillin, aminoglycosidok, metronidazol, sulfonamidok, trimethoprim-sulphametoxazol, makrolidok, quinolonok)¹⁶.

Fulmináns, életet veszélyeztető esetekben sebészi beavatkozásra (coecostomiára, ileostomiára, vagy akár colectomiára) is sor kerülhet. A műtétre az esetek kb. 0,4%-ában van szükség, amelynek főbb indikációi a következők: gyógyszeres kezelésre rezisztens betegség, amely többszörös szerv-elégtelenség felé progrediál; toxicus

megacolon; súlyosbodó CT eltérések; peritonitis. Ilyenkor colectomiára van szükség¹⁷.

Az antibiotikum-asszociált hasmenés enyhe vagy spontán módon javuló formáiban a recidíva veszélye miatt nem szabad antibiotikumot alkalmazni.

A PMC súlyosabb formáiban vancomycin, metronidazol és bacitracin alkalmazása jön szóba.

A vancomycin jelenti a kezelés „arany standardját” (per os a szokásos napi adag 500 mg-2 g, 3-4 adagra elosztva, 7-14 napon keresztül). A vancomycin hatékonysága 95-100%-os. A gyógyszer rosszul szívódik fel, ezért nagy a széklet koncentrációja. Szérum szintje elhanyagolható, szisztémás toxicitás alig fordul elő. Mivel a *C. difficile* nem hatol át a nyálkahártyán, és a székletben koncentrálódik, a vancomycin ideális gyógyszernek számít. A kezelés hátrányai közé sorolhatók a jelentős ár, a terápia elhagyása utáni relapsus lehetősége, valamint a vancomycin-rezisztens nosocomiális törzsek (pl. *Enterococcus faecium*) túlnövekedésének elősegítése. Emiatt a vancomycin kezelést újabban csak a hospitalizált betegek számára tartják fenn.

A vancomycinrel szemben komoly alternatívát jelent az orális metronidazol (4x250 mg-os adagban), mert igen hatékony, olcsóbb, mint a vancomycin és alkalmazásával elkerülhető a vancomycin-rezisztens törzsek kialakulása. Az enyhe és közepesen súlyos esetekben a vancomycin és a metronidazol hatékonysága megegyezik. A költség-haszon vizsgálatok szerint a metronidazol kezelés 1/200-a a vancomycin költségeinek. A fentiek miatt újabban a metronidazolt tartják az első választandó szernek. A metronidazolnak elméleti hátránya az, hogy igen jó felszívódása miatt csekély a székletbeli koncentrációja¹⁸.

A bacitracin jelenti a másik alternatívát. A vancomycinhez hasonlóak a tulajdonságai: gyakorlatilag nem szívódik fel, igen hatékony minden gram-pozitív baktériummal szemben. Hátránya a jelentős ár és a szerrel szerzett kevés klinikai tapasztalat.

2. Táblázat. A *Clostridium difficile* asszociált pseudomembranosus colitis kezelése

Nem specifikus kezelés

◆ Az előidéző antibiotikum elhagyása (sz.e. olyan antibiotikumra kell váltani, amely ritkán okoz colitist /penicillin, aminoglycosidok, metronidazol, sulfonamidok, trimethoprim-sulphametoxazol, makrolidok, quinolonok/;

◆ Szupportív kezelés: (parenterális folyadékpótlás, hyperalimentáció, fehérje-elektrolit pótlás;

◆ Antiperistalticus szerek kerülése (pl. loperamid);

◆ A beteg izolálása

Specifikus kezelés

◆ Antibiotikus terápia (csak súlyos vagy perzisztáló tünetek esetében)

Orális készítmények:

Vancomycin, 500 mg-2 g, 3-4 adagra elosztva, 7-14 napig;

Metronidazol, 4x250 mg, 7-14 napig;

Bacitracin, 4x 25.000 U, 7-14 napig

Parenterális készítmény (csak igen ritka esetben):

Metronidazol, 500 mg, 6 óránként i.v.

◆ Alternatív kezelés

Ioncserélő gyanta

Cholestiramin, 3-4 adagban (napi 4 gr), 5-15 napig

Cholestipol, 3-4 adagban (napi 4 g), 5-15 napig

A normál bélflóra kiegészítése

Lactobacillus, Saccharomyces boulardii, Bacteroides

Többszörös relapsus kezelése

Vancomycin vagy Metronidazol per os, 10-14 napig, majd

Cholestiramin és Lactobacillus, 3-4 hétig,

Vancomycin „emlékeztető” kezelés

(másod naponta 125 mg), 3 hétig

Vancomycin + Rifampicin, 7-14 napig

Kísérleti-alternatív kezelés

Lactobacillus

Saccharomyces boulardii

I.v. immunglobulin

Enyhe esetekben megkísérélhető az ioncserélő gyanta (cholestiramin) adása 3-4 adagban (napi 4 g), 5-15 napig, amely megköti a *C. difficile* A és B toxinját. A gyakorlatban azonban a gyógyszer ára és az egyéb hátrányai (pl. a betegek által rosszul tolerált kellemetlen íze) miatt csak a rezisztens illetve relapszusos esetekben alkalmazzuk. A cholestiramint nem tanácsos vancomycinrel együtt adni, mert megköti az antibiotikumot.

Másik terápiás lehetőség a normális flóra kiegészítése. Ennek elméleti alapja az, hogy az antibiotikus kezelés hatására a normális flóra visszaszorulása alapvető mozzanat a betegség pathogenesisében. Igazolták továbbá, hogy az újabb törzsek bevitele bénítja a *C. difficile* replikációját és a toxintermelést. A normális flóra kiegészítésének orális formája (Lactobacillus, Saccharomyces boulardii, Bacteroides

törzsek, nálunk elsősorban az első) per os alkalmazása valamennyi PMC esetben ajánlott¹⁹. A lokális-rectalis bevitel (végbélbeöntések formájában) a rezisztens esetekben alkalmazott módszer.

Állatkísérletekben a *C. difficile*-toxinnal szembeni antitoxinok alkalmazásával egyértelműen sikerült csökkenteni a kísérleti állatok morbiditását és mortalitását. A vancomycinrel szemben az antitoxin azzal az előnnyel is járt, hogy kivédte a relapsust és a *C. difficile* reinfekciót. Ezek alapján remény van arra, hogy a módszer a humán kezelés során is eredményes lehet²⁰.

Relapsusok kezelése

A metronidazol és a vancomycin kezelés mellett a colitis rendszerint már a harmadik naptól kezdve javul, az antibiotikumok elhagyását követően azonban a visszaesés gyakorisága 5% és 50% között változik, átla-

gosan 20% körül van²¹. A relapsusok oka, hogy a *C. difficile* toxinjai a bélben hónapokig perzisztálhatnak, a spórák előléseére nincsen ideális gyógyszer, és végül, az alkalmazott gyógyszerek (metronidazol, vancomycin) ritkán, akár maguk is előidézhetik a colitist. Visszaesésre utal, ha a sikeresnek látszó kezelés befejezése után, az antibiotikum elhagyását követő 3-10 napon belül visszatér a hasmenés, amelyhez hasi görcsök, láz, leucocytosis is társulhat. A vancomycin kezelést követő relapsus esetén pozitív a *C. difficile* széklet-toxin assay és a tenyésztés. Egyszeri relapsus esetén a terápia megegyezik az alapkezeléssel. Ismételt visszaesés esetén az alábbi kezelési sémák jönnek szóba: metronidazol vagy vancomycin 10-14 napig, amit 3-4 hetes cholestiramin (napi 4 g) és Lactobacillus (1-2 g) kombinációja követ. Jó megoldásnak tartják a vancomycin „emlékeztető” (másod naponta 125 mg) kezelést is. Előnyösnek tűnik a kombinált antibiotikus kezelés is (vancomycin és rifampicin együttes adása 7-14 napig). További terápiás lehetőség az orális *Saccharomyces boulardii* vagy a parenterális gamma globulin alkalmazása²².

Irodalomjegyzék:

1. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH: Clindamycin-associated colitis: a prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1974; 81: 229-32.
2. Green RH: The association of viral activation with penicillin toxicity in guinea pigs and hamsters. *Yale J. Biol. Med.* 1974; 47: 166-69.
3. Bartlett JG: Pseudomembranous Enterocolitis and antibiotic-associated colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisinger MH (szerk): Sleisinger & Fortrand's Gastrointestinal and Liver Disease- Pathophysiology/ Diagnosis/ Management, 6th Edition. /pp. 1633-1647/ .W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998.
4. Kim K, DuPont HL, Pickering LK: Outbreaks of diarrhea associated with *Clostridium difficile* and its toxin in day-care centres: Evidence of person-to-person spread. *J. Pediatr.* 1983; 102: 376-79.
5. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE: Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhoea in a cohort hospitalised patients. *J. Infect. Dis.* 1990; 162: 678-84.
6. Lima AA, Lyster DM, Wilkins TD, et al: Effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in rabbit small and large intestine in vivo and on cultured cells in vitro. *Infect Immun.* 1988; 56: 582-88.
7. Barroso LA, Moncrief JS, Lyster DM, et al: Mutagenesis of the *Clostridium difficile* toxin B gene and effect on cytotoxic activity. *Micobiol. Pathogenesis* 1994; 16: 297-303.
8. Kovács Á: Pseudomembranous colitis. In Varró V. (Szerk.): *Gastroenterologia*. 1997. /pp. 309-310/. Medicina Könyvkiadó, Budapest. 1997.
9. Trevisani F, Simoncini M, Alampi G, et al: Colitis associated to chemotherapy with 5-fluorouracil. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44: 710-12.
10. Spencer RC: The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *J. Antimicrob. Chemoth.* 1998; 41: 21-7.
11. Putterman C, Rubinow A: Reactive arthritis associated with *Clostridium difficile* pseudomembranous colitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 1993; 22: 420-26.
12. Ramaswamy R, Grover H, Corpuz M, et al: Prognosis criteria in *Clostridium difficile* colitis. *Am. J. Gastroenterology* 1996; 91: 460-64.
13. Schleupner MA, Garner DC, Sosnowski KM, et al: Concurrence of *Clostridium difficile* toxin-A enzyme-linked immunosorbent assay, fecal lactoferrin assay, and clinical criteria with *C. difficile* cytotoxin titer in two patient cohort. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 1755-59.
14. Merz CS, Kramer C, Forman M, et al: Comparison of four commercially available rapid enzyme immunoassays with cytotoxin assay for detection of *Clostridium difficile* toxins from stool specimens. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 1142-47.
15. Fekety R: Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 739-50.
16. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, et al: Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann. Int. Med.* 1994; 120: 272-77.
17. Grundfest-Broniatowski S, Quader M, Alexander F, et al: *Clostridium difficile* colitis in critically ill. *Dis. Colon & Rectum* 1996; 39: 619-23.
18. Butterworth SA, Koppert E, Clarke A, et al: Recent trends in diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in a tertiary care facility. *Am. J. Surg.* 1998; 175: 403-7.
19. Siitonen S, Vapaatalo H, Salminen S, et al: Effect of *Lactobacillus GG* yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Ann. Med.* 1990; 22: 57-9.
20. Kink JA, Williams JA: Antibodies to recombinant *Clostridium difficile* toxins A and B are an effective treatment and prevent relapse of *C. difficile*-associated disease in a hamster model of infection. *Inf. Immun.* 1998; 66: 2018-25.
21. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile* infection. *Ann. Rev. Med.* 1998; 49: 375-90.
22. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-18.

„Nagyszerű dolog” – mondják az orvosok

NÉGYKEZES SZÁMÍTÓGÉP

Az Önéből is kialakítható, hogy munkatársával együtt, vagy felváltva kezelhessék!

Csak egy telefon, és elküldjük Önnek a DAXON billentyűzet- egér-, és monitor duplikálót.
A rendszer összeállítását, valamint a második billentyűzet, egér és monitor beszerzését nyugodtan bízta helyi szakemberére!

DAXON Elektronikai Kft. 1114 Budapest, Eszék u. 12.
Tel.: 361-3366, 06-30-921-7820, Fax: 466-5095
E-mail: info@daxon.hu Honlap: www.daxon.hu