

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Σοβαρή ή κεραυνοβόλος λοίμωξη από *Clostridioides difficile*: ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας

Αθανάσιος Μαρίνης

Γενικός Χειρουργός, Επιμελητής Α',

Γ' Χειρουργική Κλινική, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο

A. Μαρίνης. Σοβαρή ή κεραυνοβόλος λοίμωξη από *Clostridioides difficile*: ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας. *Επιστημονικά Χρονικά* 2022; 27(4): 469-473

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το *Clostridioides difficile* είναι ένα αναερόβιο, σπορογόνο, Gram-θετικό βακτήριο που προκαλεί λοίμωξη στο παχύ έντερο (*C. difficile* infection, CDI) με απειλητικές για τη ζωή διάρροιες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες (μεγάλη ηλικία, συννοσηρότητα, ανοσοανεπάρκεια, διαταραχές θρέψης, προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση), οι οποίοι συνήθως έχουν παρατεταμένη νοσηλεία (μεγαλύτερη από δυο εβδομάδες) και στους οποίους συνήθως γίνεται πολλαπλή και παρατεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs).

Εδώ πρέπει να τονισθεί ότι η CDI αποτελεί συχνά το αποτέλεσμα της κατάχρησης ή/και κακής χρήσης των αντιβιοτικών τόσο περιεγχειρητικά, όσο κυρίως θεραπευτικά, που αφορά στην χορήγηση ευρέως φάσματος και ισχυρών αντι-μικροβιακών φαρμάκων για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Η λοίμωξη από *C. difficile* (CDI) αποτελεί σοβαρό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία και ειδικότερα για τους νοσηλευόμενους ασθενείς. Έχουν δημοσιευθεί κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της CDI, οι οποίες συνήθως αφορούν στην αντιμετώπισή της με διάφορα φάρμακα, ενώ επισημαίνεται πλέον και ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας στην έκβαση και την επιβίωση των ασθενών αυτών [1-3].

Οι χειρουργοί συνήθισαν να θεωρούν την λοίμωξη αυτή παθολογική οντότητα και η εμπλοκή τους γινόταν μόνο σε ασθενείς με τοξικό megacolon με ή χωρίς διάτρηση και συνοδό περιτονίτιδα. Όμως, αυτή η προσέγγιση έχει αλλάξει, με αποτέλεσμα η χειρουργική θεραπεία να αφορά σε περισσότερους ασθενείς. Παρακάτω γίνεται μια συνοπτική αναφορά στο ρόλο της χειρουργικής θεραπείας στη σοβαρή και κεραυνοβόλο CDI.

ΣΟΒΑΡΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

Στις σοβαρές κλινικές μορφές περιλαμβάνονται:

- Η **σοβαρή (severe) CDI**
 - Έντονο κοιλιακό άλγος με >10 διαρροϊκές κενώσεις
 - Υψηλός πυρετός > 38,9°C
 - Λευκοκυττάρωση >15.000/mm³
 - Κρεατινίνη >1,5 mg/dl
 - Αλβουμίνη <2,5 g/dl
- Η **κεραυνοβόλος (fulminant) CDI**
 - Τοξικό megacolon
 - Διάτρηση - Περιτονίτιδα
 - Αιμοδυναμική αστάθεια
 - Λήθαργος
 - Γαλακτικό >5mmol/L

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Θεραπεία με φάρμακα

Στο πρώτο επεισόδιο σοβαρής CDI χορηγούνται τα παρακάτω φάρμακα:

- **Βανκομυκίνη 500mg** κάθε 6 ώρες από το στόμα ή το Levin ± ενδοφλέβια χορήγηση μετρονιδαζόλης 500mg κάθε 8 ώρες, ειδικά όταν συνυπάρχει ειλεός [4].
- Σε ασθενείς με ειλεό χορήγηση Βανκομυκίνης 500mg σε 100ml φυσιολογικού ορού ως **υποκλυσμός** κάθε 6 ώρες [4].
- **Φιδαξομυκίνη 200mg** δυο φορές την ημέρα για 10 ημέρες [5] αντί της βανκομυκίνης.

- Σε ασθενείς που επιδεινώνονται κλινικά παρότι βρίσκονται στην παραπάνω θεραπευτική αγωγή μπορεί να προστεθεί ενδοφλέβια χορήγηση **Τιγεκυκλίνης 50mg** δυο φορές ημερησίως (100mg δόση φόρτισης) [5].

Η εξέλιξη, όμως, της σοβαρής μορφής στην **κεραυνοβόλο CDI** μπορεί να προβλεφθεί αν συνυπάρχουν **παράγοντες** όπως:

- ηλικία >70 έτη
- λευκοκυττάρωση >20.000/mm³
- αιμοδυναμική αστάθεια
- αλλαγή στο επίπεδο συνείδησης (λήθαργος)
- οξεία νεφρική ανεπάρκεια
- αναπνευστική δυσχέρεια.

Δεν υπάρχουν ακόμα αξιόπιστοι κλινικο-εργαστηριακοί δείκτες που μπορούν να προβλέψουν ποιοι ασθενείς θα ανταποκριθούν στη θεραπεία με αντιβιοτικά και ποιοι θα χρειαστούν χειρουργείο. Σημαντικό είναι να τονισθεί ότι η χειρουργική παρέμβαση πριν την ανάγκη για χορήγηση ινотρόπων ή για διασωλήνωση σχετίζεται με σημαντικά ελαττωμένη θνητότητα. Έτσι, στους ασθενείς με σοβαρή CDI που φαίνεται ότι ξεκινά η συστηματική τοξικότητα, καθυστέρηση στην χειρουργική παρέμβαση αυξάνει την πιθανότητα κακής έκβασης [2].

Έτσι, **ένδειξη για χειρουργική επέμβαση** είναι η εξέλιξη ή εμφάνιση της κεραυνοβόλου λοίμωξης. Η πρόωπη διάγνωση και παρέμβαση είναι σημαντική για την ελάττωση της νοσηρότητας.

Σε ασθενείς με σοβαρή CDI πρέπει να γίνεται νωρίς η χειρουργική εκτίμηση, ώστε να εκτιμάται η πιθανότητα για χειρουργική παρέμβαση (ισχυρή σύσταση 1C) [2].

Χειρουργική προσέγγιση

1. Ολική κολεκτομή με τελική ειλεοστομία (σύσταση 1B) [2]

Είναι η συχνότερα επιτελούμενη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με κεραυνοβόλο CDI. Εάν γίνει υφολική κολεκτομή θα χρειαστεί να γίνει επανεπέμβαση (συμπληρωματική ολική κολεκτομή) σε ένα ποσοστό περίπου 16% [2]. Φαίνεται από μελέτες ότι η ολική κολεκτομή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς >65 ετών, ανοσοεπαρκείς και σε εκείνους με λευκοκυττάρωση >20.000/mm³ ή γαλακτικό μεταξύ 2,2-4,9mmol/L.

2. Ειλεοστομία αγκύλης (loop) με ορθόδρομη έκπλυση του παχέος εντέρου (antegrade colonic lavage) (σύσταση 1B) [2]

Με αυτή την προσέγγιση διενεργείται μια ειλεοστομία αγκύλης, στο περιφερικό τμήμα της οποίας διεκβάλεται ένας σωλήνας (συνήθως Foley) και γίνεται τόσο **διεγχειρητικά** έκπλυση του παχέος εντέρου με θερμό διάλυμα πολυαιθυλενογλυκόλης (συνήθως 4 λίτρα), όσο και **μετεγχειρητικά** η χορήγηση ορθόδρομα (απευθείας στο πάσχον όργανο που είναι το παχύ έντερο) βανκομυκίνης 500mg κάθε 6 ώρες για 10 ημέρες. Με την τεχνική αυτή είναι δυνατή η διατήρηση του παχέος εντέρου, το οποίο διασώζεται σε ένα ποσοστό μέχρι 90%.

Σε μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη της Eastern Association for the Surgery of Trauma [6] έγινε σύγκριση της ολικής κολεκτομής και της ειλεοστομίας αγκύλης σε ασθενείς με το ίδιο προφίλ κλινικής βαρύτητας (APACHE score). Διαπιστώθηκε ότι η θνητότητα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ειλεοστομία αγκύλης ήταν σημαντικά μικρότερη από εκείνη της ομάδας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική κολεκτομή (17,2% vs. 39,7%, p=0,002).

Σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη, δυο ανασκοπήσεις της εθνικής βάσης δεδομένων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής [7, 8] δεν έδειξαν σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση μεταξύ της ειλεοστομίας αγκύλης και της ολικής κολεκτομής (36% vs. 31% στη πρώτη μελέτη και 26% vs. 31% στη δεύτερη μελέτη). Παρότι η ποιότητα των ενδείξεων από τις μελέτες αυτές είναι χαμηλή και το όφελος στην επιβίωση είναι αμφισβητούμενο, η διενέργεια ειλεοστομίας αγκύλης ή και μερικής κολεκτομής πρέπει να συζητηθεί προκειμένου να αποφευχθεί η ολική κολεκτομή [5].

Τέλος, στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Surgical Infection Society [9] η ολική κολεκτομή είναι η συνιστώμενη μέθοδος εκλογής για την οριστική θεραπεία της σοβαρής ή κεραυνοβόλου CDI χωρίς διάτρηση. Η ειλεοστομία αγκύλης πρέπει να γίνεται επιλεκτικά, έχει μεγαλύτερο ποσοστό σύγκλεισης της στομίας με αποκατάσταση της συνεχείας του πεπτικού, αλλά σχετίζεται με την πιθανότητα υποτροπής της CDI.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι σοβαρές κλινικές μορφές της CDI πρέπει πρώιμα να εντοπίζονται και να γίνεται άμεσα χειρουργική εκτίμηση για τον σχεδιασμό της αντιμετώπισης αυτών των ασθενών σε συνδυασμό πάντα με την αντιμικροβιακή θεραπεία και με τα υπόλοιπα υποστηρικτικά μέτρα (οξυγονοθεραπεία, ανάνηψη με υγρά, διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών, διόρθωση υποαλβουμιναιμίας).

Ο σύγχρονος χειρουργός οφείλει να συνειδητοποιήσει ότι η CDI στις σοβαρές

μορφές της είναι μια δυνητικά χειρουργική νόσος, στην οποία πρέπει να παρέμβει αποφασιστικά, πρώιμα και με γνώση των δυο διαθέσιμων προσεγγίσεων (ολική κολεκτομή ή ειλεοστομία αγκύλης). Η επιλογή της μεθόδου θα βασισθεί στη γενική κατάσταση και τις συννοσηρότητες του ασθενή, την εμπειρία του χειρουργού και τη διαθεσιμότητα χειρουργικού χώρου, χρόνου και εργαλείων. Η πρώιμη παρέμβαση είναι η μόνη ελπίδα να σωθεί ο ασθενής με κεραυνοβόλο CDI.

Ευχαριστίες

Ο συγγραφέας θέλει να εκφράσει τις ευχαριστίες του στον κ. **Διονύση Βώρο**, Ομότιμο Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και τον κ. **Γιώργο Χρύσο**, Λοιμωξιολόγο και Διευθυντή της Β' Παθολογικής Κλινικής του Τζανείου Νοσοκομείου για τα πολύτιμα σχόλιά τους στη συγγραφή αυτού άρθρου σύνταξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48.
2. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019 Feb 28;14:8. doi: 10.1186/s13017-019-0228-3. PMID: 30858872; PMCID: PMC6394026.
3. Η. Καραϊσκος, Σ. Τσιόδρας. Λοίμωξη από *Clostridioides difficile*. Στο: Η ορθολογική επιλογή αντιμικροβιακής θεραπείας για τον νοσηλευόμενο ασθενή, 2^η έκδοση, Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας, Αθήνα 2022, σελ 112-117.
4. Sanford Guide Mobile App 2023.
5. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al; Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.
6. Ferrada P, Callcut R, Zielinski MD, Bruns B, Yeh DD, Zakrison TL, et al; EAST Multi-Institutional Trials Committee. Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for *Clostridium difficile*-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Jul;83(1):36-40.
7. Hall BR, Leinicke JA, Armijo PR, Smith LM, Langenfeld SJ, Oleynikov D. No survival advantage exists for patients undergoing loop ileostomy for *clostridium difficile* colitis. *Am J Surg*. 2019 Jan;217(1):34-39.
8. Juo YY, Sanaiha Y, Jabaji Z, Benharash P. Trends in Diverting Loop Ileostomy vs Total Abdominal Colectomy as Surgical Management for *Clostridium difficile* Colitis. *JAMA Surg*. 2019 Oct 1;154(10):899-906.
9. Forrester JD, Colling KP, Diaz JJ, Faliks B, Kim PK, Tessier JM, et al. Surgical Infection Society Guidelines for Total Abdominal Colectomy versus Diverting Loop Ileostomy with Antegrade Intra-Colonic Lavage for the Surgical Management of Severe or Fulminant, Non-Perforated *Clostridioides difficile* Colitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2022 Mar;23(2):97-104.