

623.459.8:616.331.34-022-084

SELEKTIVNÍ DEKONTAMINACE ZAŽÍVACÍHO TRAKTU JAKO METODA PREVENCE INFEKČÍ U NEUTROPENICKÝCH NEMOCNÝCH

¹Pplk. doc. MUDr. H. KOCH, ²plk. doc. MUDr. Milan BLÁHA, CSc., ³genmjr. v zál. prof. MUDr. Jaroslav VAŇÁSEK, CSc.,

¹plk. prof. MUDr. R. GILLE, ²pplk. MUDr. Ladislav JEBAVÝ

¹ Vojenská lékařská akademie v Bad Saarow, NDR

(náčelník: genpor. prof. MUDr. H. R. Gestewitz)

² Vojenská lékařská akademie JEP v Hradci Králové

(náčelník: plk. doc. MUDr. Pavel Kuna, DrSc.)

³ Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha

Úvod

Jak již bylo mnohokrát prokázáno, je selektivní dekontaminace zažívacího traktu úspěšnou metodou prevence infekčních komplikací u neutropenických nemocných. Ačkoliv v současné době nejsou ještě te-

oretické předpoklady selektivní dekontaminace zcela objasněny, můžeme si představit princip této metody relativně jednoduše: pomocí určitých antimikrobiálních chemoterapeutik (např. sulfátem Polymyxinu B, kyselinou nalidixovou apod.) lze eliminovat potenciálně patogenní gramnegativní aerobní bakte-

riální kmeny z orofaryngu a střeva, aniž bychom ovlivnili kolonizaci střevní apatogenními anaerobními mikroby. Zdali je to pouze efekt této „anaerobní tapety“ (5) sám, který je odpovědný za selektivní dekontaminaci prokázanou v cizích i našich pracích (1, 2, 3), anebo zda zde hrají roli i jiné – např. imunologické mechanismy – musí prokázat teprve další studie.

Léčba infekčních komplikací má již po dlouhá léta velký význam pro vojenskou medicínu. Z tohoto důvodu byly zahájeny experimentální a klinické práce ve Vojenské lékařské akademii JEP Hradec Králové a ve Vojenské lékařské akademii Bad Saarow, NDR zaměřené na klinickou gnotobiologii. V květnu 1987 byla zahájena společná klinická studie „selektivní dekontaminace zažívacího traktu u neutropenických nemocných“. Prvním krokem při studii bylo vyhodnocení dosavadních léčebných výsledků se selektivní dekontaminací.

Metodika a soubor nemocných

Na obou pracovištích byly vyhodnoceny výsledky léčby všech nemocných léčených metodou selektivní dekontaminace do 30. 4. 1987. Z dalších pacientů léčených ve stejné době ve Vojenské lékařské akademii JEP v Hradci Králové byla vybrána kontrolní skupina, která odpovídala diagnózou, klinickým průběhem a rizikem infekcí – nelišila se tedy od léčené skupiny (viz tab. 1). Kritéria pro výběr jsou podrobněji uvedena jinde (1, 4).

Tab. 1
Klinické údaje o pacientech – rozdělení podle diagnóz

	Selektivní dekontaminace		Kontrolní skupina
	Hradec Králové	Bad Saarow	
Akutní myelóza	23	4	24
Chronická myelóza	2	3	2
Akutní lymfadenóza	3	–	4
Chronická lymfadenóza	1	–	3
Útlum kostní dřeně	9	1	17
Non-Hodgkinův lymfom	6	–	5
Hodgkinův lymfom	2	–	2
Myelofibróza	1	–	–
Celkem	47	8	57

Selektivní dekontaminace nebyla prováděna jednotně. Jak je vidět v tab. 2, začínalo se v Hradci Králové léčit Nalidixinem, v Bad Saarow trojkombinací (Polymyxin, Berlocombin, Fungicidin). Jestliže dekontaminace nebyla úspěšná, přecházelo se na jiné léky (stejně jako v případě rozvoje rezistence) – viz tab. 2.

Jako indikace k zahájení léčby platil na obou pracovištích stejný počet granulocytů $1,5 \times 10^9/l$ a méně. Při vzestupu granulocytů nad $1,5 \times 10^9/l$ byla léčba

Tab. 2
Léčebné schéma

	Hradec Králové	Bad Saarow
Začátek léčby	1. Nalidixin 8g/den od 6/86 Desurol 2g/den 2. Fungicidin 6mil.IE/den	1. Polymyxin B 0,8 g/den 2. Trimethoprim 480mg/den Sulfamethoxazol 2400“ 3. Fungicidin 6mil.IE/den
Náhrada při neúspěchu	1. Biseptol 2880 mg/den Sumetrolim Septin 2. Supristol 960mg/den 3. Colimycine 6mil.IE/den	1. Neomycin 1,0 g/den 2. Nalidixin 6,0 g/den
Místo Fungicidinu	Pimafulcin 1200 mg/den	Ancotil

selektivní dekontaminací ukončena. Před zahájením léčby a potom minimálně jednou týdně následovalo kvalitativní a semikvantitativní mikrobiologické vyšetření flóry z výplachu z dutiny ústní a ze stolice. Selektivní dekontaminace byla hodnocena jako úspěšná, jestliže bylo docíleno eliminace gramnegativní aerobní flóry ze stolice.

Při hodnocení léčené a kontrolní skupiny jsme sledovali:

1. Počet dnů s teplotou nad 38°C , případně 40°C , vztaženo na dny s granulocytopenií menší nežli $1,5 \times 10^9/l$.
2. Výskyt infekčních epizod – rozděleno na těžké a lehké infekce (4).
3. Vedlejší účinky léků použitých při selektivní dekontaminaci.
4. Docílení selektivní dekontaminace, případně výskyt gramnegativní aerobní flóry potom.

Tab. 3
Klinické výsledky – všeobecné údaje

	Hradec Králové	Bad Saarow
Počet pacientů	47	8
Počet léčebných kúr SD	57	12
Počet léčebných dnů		
SD – celkem	1163	1157
SD – průměr	20,4 (6–57)	144 (6–495)
Snášenlivost léků	dobrá	dobrá
Vedlejší účinky		
Alergie	2	1
Dyspepsie	7	–

Výsledky

Výsledky léčby jsou shrnuty v tab. 3. Je vidět, že jak v Bad Saarow, tak v Hradci Králové bylo hodnoceno více nežli 1100 léčebných dnů se selektivní dekontaminací. Pro vedlejší účinky léku nemuselo být

přerušeno léčení ani v jednom případě. Pro výskyt alergických reakcí však musela být prováděna změna medikamentů.

Vyhodnocení dalších ukazatelů je souhrnně uvedeno v tabulce 4. Počet dnů s teplotou tvořil 110 až 116 dnů (s teplotou nad 38 °C). Ve vztahu na celkový počet dnů s granulocytopenií pod $1,5 \times 10^9/l$ je to 9,4 a 9,9 % oproti 37,9 % u kontrolní skupiny. Bylo provedeno vyhodnocení pomocí chí-kvadrát testu a byl zjištěn statisticky významný rozdíl (p menší než 0,001). Statisticky významné rozdíly oproti kontrolní skupině byly zjištěny i při hodnocení dnů s teplotou nad 40 °C a při hodnocení infekčních epizod (viz tab. 5).

Klinické výsledky – dny s teplotou

Tab. 4

	Hradec Králové	Bad Saarow	Kontroly
Ošetřovací dny (celkem)	2 303	1 734	1 759
Počet dnů s granulocytopenií menší než $1,5 \times 10^9/l$	1 172	1 164	1 209
Léčba SD – dnů	1 163	1 157	–
Dny s teplotou nad 38 °C	110	116	459
nad 40 °C	5	9	21

Klinické výsledky – infekční komplikace

Tab. 5

	Hradec Králové	Bad Saarow	Kontroly
Počet dnů s granulocytopenií menší než $1,5 \times 10^9/l$	1 172	1 164	1 209
Infekce celkem	24	19	40
Infekce lehké	15	13	14
Infekce těžké	9	6	26
Bronchopneumonie	4	4	9
Bakteriální seps	5	1	15
Plísňová seps	0	1	2

Infekční epizody byly hodnoceny na 100 léčebných dnů s granulocytopenií menší než $1,5 \times 10^9/l$. Pak tvoří 2,0 a 1,6 infekční epizody oproti 3,3 v kontrolní skupině. Když byly infekční epizody rozděleny na lehké a těžké, nebyl rozdíl léčené a kontrolní skupiny významný při hodnocení lehkých infekcí (1,25 a 1,15 v léčené skupině a 1,10 v kontrolní skupině – jde o počet infekcí na 100 dnů s granulocytopenií). Avšak při hodnocení těžkých infekcí je rozdíl statisticky významný (0,76 a 0,52 oproti 2,15 infekčních epizod/100 dnů). Statisticky jsme hodnotili i event. rozdíly mezi skupinami léčenými selektivní dekontaminací v Hradci Králové a v Bad Saarow, ale rozdíly nebyly zjištěny.

Totální eliminace aerobně rostoucích bakterií a plísní (viz tab. 6) ve stolici byla během prvního týdne léčby docílena v Hradci Králové ve 32 z 57 pří-

padů (56,2 %) a v Bad Saarow v 8 ze 12 případů (66,6%). Do třetího týdne stoupl počet úspěšně docílených selektivních dekontaminací na 64,9 % a 83,3 %. U 35,1 % a 16,7 % léčených se nezdařilo přes opakované změny chemoterapie docílit selektivní dekontaminace (hodnoceno dle mikrobiologických kritérií), došlo jen k redukci mikrobiální flóry.

Úspěšnost selektivní dekontaminace
(hodnoceno podle mikrobiologických výsledků)

Tab. 6

	Hradec Králové	Bad Saarow
Za 1 týden (počet úspěšných případů k celkovému počtu léčených)	32/57	8/12
Do 3 týdnů	37/57	10/12
Neúspěch	20/57	2/12

K podobným výsledkům vedlo i hodnocení léčby na obou pracovištích při hodnocení mikrobiologických vyšetření stolice, shrnutých v tab. 7. Jak na pracovišti v Hradci Králové, tak v Bad Saarow byly nalezeny aerobní gramnegativní mikroby – v 39,6 % a 47,7 % případů. Na obou pracovištích byla nejčastější, i když s rozdílnou četností (83 % a 37 %), *E. coli*. Pokud jde o další mikroby, nebyly při hodnocení na obou pracovištích zjištěny výraznější rozdíly s výjimkou *Protea*. *Proteus* byl v Bad Saarow izolován podstatně častěji.

Mikrobiologické výsledky – kultivace ze stolice
(Aerobní gramnegativní bakterie $> 10^5/g$)

Tab. 7

	Hradec Králové	Bad Saarow
Počet vyšetření celkem	379	159
Průkaz aerobních gramnegativních mikrobů	150	76
z toho <i>E. coli</i>	125	28
<i>Pseudomonas</i>	5	8
<i>Klebsiella</i>	7	9
<i>Proteus</i>	8	25
<i>Citrobacter</i>	5	6
Průkaz kandid	3	8

Mikrobiologické výsledky – kultivace z dutiny ústní

Tab. 8

	Hradec Králové	Bad Saarow
Počet vyšetření celkem	379	159
Průkaz gramnegativních aerobních mikrobů	52	22
z toho <i>Neisseria</i> sp.	31	–
<i>E. coli</i>	6	12
<i>Pseudomonas</i>	7	6
<i>Klebsiella</i>	8	4
Průkaz kandid	36	46

Výsledky hodnocení mikrobiálních vyšetření z výplachu z dutiny ústní jsou v tab. 8. Ve srovnání s výsledky ze stolice byly gramnegativní aerobní mikroby zjištěny v menším procentu případů (13,7 % a 13,8 %). Byl však zjištěn vyšší výskyt *Candid* – 9,5 % a 28,9 %.

Diskuse

Předložené výsledky z obou pracovišť vykazují v podstatě shodné výsledky s některými jinými badatelskými skupinami (1, 2, 3). Základní výsledky klinických prací souhlasí na obou pracovištích, zajímavá jsou tato pozorování:

1. Jestliže léčba začne trojkombinací léků, vede k signifikantně většímu počtu docílených selektivních dekontaminací. Toto pozorování souhlasí s literárním sdělením jiné skupiny (5).
2. Co do klinických výsledků (počet dnů s teplotou, výskyt infekčních epizod) nebyly zjištěny – přes rozdíly v léčbě a rozdílný počet docílených selektivních dekontaminací na obou pracovištích – signifikantní rozdíly. Snad to souvisí se skutečností diskutovanou v literatuře (7) – snížení adhezivity mikrobů na stěnu střevní, případně ovlivnění střevní sekrece právě při subinhibičních dávkách a koncentracích chemoterapeutik. Ve hře bude pravděpodobně i ovlivnění imunologických parametrů, což vede ke změně odolnosti pacientů. V tomto smyslu byly již cíleným výzkumem zjištěny rozdíly ve schopnosti fagocytovat při podávání různých léků na pracovišti v Bad Saarow.
3. Jestliže byly po dosažení selektivní dekontaminace zjištěny ve stolici opět gramnegativní mikroby, byla zahajována léčba jen v případě teplot. Jinak bylo pokračováno v selektivní dekontaminaci a vždy došlo k eliminaci mikrobů. Z toho odvozuje názor, že při negativní klinické symptomatologii lze prodloužit intervaly mezi mikrobiologickými vyšetřeními na 10 až 14 dní. V případě, že nastane diskrepance mezi klinickým stavem a mikrobiologickými nálezy, je však nutné podrobné mikrobiologické vyšetření (např. tehdy, je-li negativní mikrobiologický nálezy a známky infekce, např. teplota).

4. Z provedeného rozboru vyplývá vhodnost dalších společných studií k objasnění některých imunologických vztahů, ale i klinických nebo mikrobiologických poměrů při selektivní dekontaminaci. Výsledkem by měl být pokud možno optimální léčebný protokol s léky nezatěžujícími pacienty, s postupy medicínsky i ekonomicky nenáročnými.

Souhrn

Selektivní dekontaminace je metodou prevence infekcí u neutropenických nemocných, významnou pro armádu. Vojenská lékařská akademie v Hradci Králové (ČSSR) a v Bad Saarow (NDR) společně provedly studii k vyhodnocení dosavadního společného výzkumu.

Bylo zjištěno, že selektivní dekontaminace u pacientů ve srovnání s kontrolním souborem snižuje výskyt dnů s teplotou nad 38 °C a výskyt infekčních epizod u 55 pacientů léčených 69 léčebnými kúrami selektivní dekontaminace. Selektivní dekontaminace bylo docíleno v NDR v 83 %, v ČSSR v 67 %. Byl navržen společný výzkumný protokol.

Literatura

1. BLÁHA, M. et al.: Zur Prävention von infektiösen Komplikationen bei Patienten mit gestörter Infektabwehr mit der Methode der selektiven Dekontamination der Mikroflora des Verdauungstraktes. Z. Militärmed., 28, 1987, s. 50–52.
2. GÜNTHER, I.: Ergebnisse mit der selektiven Dekontamination des Verdauungstraktes. Möglichkeiten und Grenzen eines neuen Verfahrens. Disertationsarbeit, Rostock, W.-Pieck-Universität 1983. 201 s.
3. KURRLE, E. et al.: Antimicrobial prophylaxis in acute leucemia. Prospective randomized study comparing two methods of selective decontamination. Klin. Wochenschr., 61, 1983, s. 691–698.
4. LEVINE, A. S. et al.: Protected environments and prophylactic antibiotics. News. Engl. J. Med., 288, 1973, s. 4477–4483.
5. SCHIMPF, S. C. et al.: Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Ann. Int. Med., 77, 1972, s. 707–714.
6. WAAIJ, D. et al.: Colonisation resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic treated mice. J. Hyg., 69, 1971, s. 405–411.
7. VRIES-HOSPERS, H. G.: Surveillance of selective decontamination. Proc. of the International workshop on applied microbiology. Ahrenshop, 22.–25. 10. 1983.