

Zdravljenje leptospiroz Treatment of leptospirosis

Jože Bedernjak*

Deskriptorji
leptospiroza – zdravljenje
antibiotiki
Weilova bolezen

Descriptors
leptospirosis – therapy
antibiotics
Weil's disease

Izvleček. Leptospiroze moramo čim prej začeti zdraviti z antibiotiki. Priporočamo kristalni penicilin 2 milijona IE vsake 4 ure 7 dni. S penicilinom dosežemo skrajšanje bolezni, tudi če začnemo zdravljenje po četrtem dnevu bolezni. Preprečimo vnetje očesa, ki ga neposredno povzročajo leptospire. Pričakujemo tudi zmanjšanje avtoimunih zapletov. Pri bolnikih, ki so preobčutljivi na penicilin priporočamo tetraciklin in doksiciklin. Bolnike z Weilovim sindromom zdravimo na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Stalno moramo spremljati klinično stanje in sproti ukrepati ob zapletih zaradi odpovedi ledvic ali jeter, zaradi šoka, ob pojavu krvavitve ter znakov prizadetosti osrednjega živčevja. Šok, ki se razvije v začetku bolezni, obravnavamo enako kot šok povzročen z drugimi gramnegativnimi bakterijami.

Abstract. The author emphasizes the importance of early antibiotic treatment of leptospirosis, which should comprise penicillin G 2 million IU every 4 hours for 7 days. This therapy is effective even when instituted later than 4 days after onset of illness. It prevents eye inflammation caused directly by leptospire. It also reduces the rate of autoimmune complications. Tetracycline and doxycycline are indicated in patients with allergy to penicillin. Patients with Weil's syndrome should be cared for in the intensive care units. Continuous monitoring of clinical status is imperative so that all problems associated with renal and hepatic failure, shock, hemorrhage or involvement of the central nervous system can be promptly attended to. Shock occurring at the onset of illness is managed in the same way as shock caused by other gram-negative bacteria.

Uvod

Za uspešno zdravljenje leptospiroz je pomembna zgodnja diagnoza. Zaradi prizadetosti številnih organov je razločevanje od drugih bolezni zahtevno.

Razširjenost leptospiroz pri nas

Leptospiroza je kot zoonoza najbolj razširjena med glodalci in majhnimi sesalci, kot so podgane, miši, voluharji, ježi, podlasice, lisice. Zlasti pozimi nekateri med njimi pogosto vdirajo v kmetijska poslopja (1). Za človeka so nevarne tudi okužene domače živali, s katerimi pogosto prihaja v stik, npr. psi, konji, svinje, govedo, katerih okuženost je v Sloveniji velika (2–4). Človek se okuži v stiku z okuženo okolico, lahko tudi s hrano. Obolevnost ljudi znaša v Sloveniji povprečno 1/100.000 letno z velikimi variacijami (1, 5–7). V obdobju 1964–1984 je bilo v Pomurju 366 primerov leptospiroze, ki smo jih dokazali z osamitvijo leptospir iz hemokultur in s serološko reakcijo aglutinacije-lize na leptospire. Dokazali smo 10 serovarov *Leptospira interrogans* iz različnih seroloških skupin. Najpogosteje smo ugotavljali serovar *grippityphosa*, *sejroe*, *icterohaemorrhagiae*, *saxkoebing* in *australis*.

*dr. sc. Jože Bedernjak, dr. med., Splošna bolnišnica Murska Sobota, Infekcijski oddelek, Vrbnjakova 2, 9000 Murska Sobota

V tem času je bilo v Sloveniji prijavljenih 407 bolnikov z leptospirozo. Kar 90 % bolnikov je bilo v tem obdobju iz Pomurja. Največja letna obolenost je bila v lendavski občini (23,14/100.000 prebivalcev), najmanjša pa v občini Gornja Radgona (4,18/100.000 prebivalcev). Bolezen ni razširjena le v poletnih mesecih, kot smo mislili včasih. Leptospirozo smo ugotavljali v vseh mesecih, v prvi polovici leta je bila obolenost nekoliko manjša. V nasprotju z ostalo Evropo je obolenost žensk v Pomurju visoka in je v občini Murska Sobota celo preseгла obolenost moških.

Najnovější podatki kažejo na velik razkorak med razširjenostjo leptospiroz pri ljudeh in živalih po posameznih območjih Slovenije. Tako imamo posamezna živinorejska območja, kjer ugotavljamo tudi do 20 % okuženost domačih živali, ne da bi ugotovili leptospirozo pri ljudeh.

Klinične značilnosti leptospiroz

Pri človeku poteka leptospiroza le kot akutna bolezen. Možni so pozni zapleti na očeh, ki jih povzročajo leptospire in zapleti na osrednjem živčevju, ki so verjetno avtoimunskega razvoja. V večini primerov potekajo leptospiroze z naglim začetkom, visoko vročino, mrzlico, glavobolom, hipotenzijo ali šokom. Bolniki izgledajo hudo bolni. Približno polovica naših bolnikov je bruhala, najpogosteje prvi in drugi dan bolezn. Desetina naših bolnikov je imela drisko, ki je pri vseh minila po 3 dneh bolezn (v nasprotju s salmonelozo in grižo). Bolečine v mišicah in sklepkih so bile pogoste in zelo spremenljive. Bolečine samo v mečih je imelo 7 % naših bolnikov, združene z bolečino v drugih mišičnih skupinah pa tretjina bolnikov (1, 7).

Meningitis se lahko po naših izkušnjah pojavi od prvega do 29. dneva bolezn, z jasno izraženimi vsemi znaki meningitisa (glavobol, bruhanje, vročina, otrplost tilnika), s samo posameznimi znaki ali pa brez vseh znakov (1, 7–9). Več kot polovica primerov meningitisa se pojavi od 5. do 6. dneva bolezn. Približno polovica bolnikov z leptospirozo ima serozni meningitis. Precej bolnikov ima v začetku bolezn meningizem.

Pri 40 % naših bolnikov smo ugotovili episkleralno injiciranost oči (primerjajo jo z injiciranostjo oči pri potapljanju). Taka injiciranost je prisotna tudi pri virusnih okužbah (hemoragični mrzlici z renalnim sindromom) in rikecijskih boleznih, ki jih po klinični sliki in laboratorijskih izvidih težko ločimo od leptospiroz (1, 7).

Izpuščaji se pri večini bolnikov pojavijo od 4. do 7. dneva bolezn. Lahko so makulozni, papulozni ali hemoragični.

Petina naših bolnikov je kašljala že v začetku bolezn. Pljučnice in plevralni izlivi pa se redno pojavljajo pozneje, lahko tudi po 2. tednu bolezn. Skoraj vedno ugotavljamo hemoragične pljučnice in hemoragične izlive.

Krvavitve lahko pričakujemo po 5. dnevu bolezn, redkeje tudi v obdobju okrevanja. Če so obsežne, se lahko končajo smrtno. Posledica večjih krvavitv v trebušno slinavko je zvišanje koncentracije amilaz in lipaz v serumu. Skoraj vedno lahko istočasno ugotavljamo spremembe v številnih drugih organih. V srcu ugotavljamo pri manjših krvavitvah

spremembe v repolarizaciji prekatov in aritmijo, pri hujših krvavitvah v srce pa lahko nastopi trenutna smrt.

Pri bolnikih brez zlatenice lahko najdemo visoke koncentracije aminotransferaz v serumu, ki so posledica raztresenih žariščnih nekroz v jetrih (fokalni hepatitis). Pri hudih oblikah z močno povečanimi koncentracijami celotnega bilirubina v serumu (pretežno zvišana koncentracija direktnega bilirubina) pa je koncentracija aminotransferaz, holesteroles in alkalne fosfataze v serumu le zmerno zvišana. Histološke spremembe v jetrih so značilne: v ospredju je disociacija hepatocitov.

Bolečine v ledvenih predelih so lahko enostranske ali obojestranske – ponavadi niso v povezavi z ledvično odpovedjo. Ta se začne 5. dan bolezni in se pogloblja do konca 2. tedna. Če je ledvična odpoved združena z zlatenico, govorimo o hepato-renalnem sindromu. Adolf Weil je leta 1886 opisal 4 primere bolnikov z leptospirozo, ki so bili zlatenični, so imeli ledvično odpoved in krvavitve. Le-te je ločil od bolnikov s hepatitisom. Danes večina avtorjev opisuje kot Weilov sindrom hudo obliko leptospiroze, z akutno ledvično odpovedjo, hudo zlatenico, krvavitvami, šokom in odpovedjo več organov. Tako poimenovanje pa ni dosledno. Nekateri poimenujejo kot Weilov sindrom vse oblike leptospiroze, ki jih povzroča serovar *icterohaemorrhagiae*, za katerega pa vemo, da lahko povzroča tudi zelo lahke oblike bolezni.

Zdravljenje leptospiroz z antibiotiki

Čeprav so leptospire za antibiotike dobro občutljive, je dolgo prevladovalo mnenje, da so antibiotiki učinkoviti le, če jih damo v prvih štirih dnevih bolezni. Zato jih veliko avtorjev po tem času ni več priporočalo (10, 11). Bolniki so, čeprav so jemali antibiotike, pri hudih oblikah bolezni umirali, pri lahkih oblikah pa so ozdravili tudi le s simptomatskim zdravljenjem. Ugotovimo lahko, da so za zdravljenje uporabljali nizke odmerke antibiotikov.

Na začetku bolezni ne moremo nikoli napovedati, v kakšni obliki bo leptospiroza potekala. Zato priporočamo pri vseh bolnikih zdravljenje z 12 milijoni IE penicilina, razdeljenega v 6 odmerkov, 7 dni, ne glede na čas, ki je pretekel od začetka bolezni (1, 7). S takšnimi odmerki dosežemo nagel padec vročine in izboljšanje splošnega stanja. Preprečimo tudi nastanek meningitisa (likvorske kulture so pozitivne že v začetku bolezni) in pozne zaplete na očeh, ki jih neposredno povzročajo leptospire. Pričakujemo tudi zmanjšanje ali preprečitev poznih, verjetno avtoimunskih, nevroloških zapletov. Pri nižjih odmerkih penicilina vsi ti učinki niso zanesljivi. Kadar začnemo antibiotično zdravljenje pozno, smo lahko pri določenem bolniku tudi prepozni. Vendar so v kontroliranih študijah dokazali, da je zdravljenje uspešno tudi po četrtem dnevu bolezni (12, 13).

Pri bolnikih, ki so jih zdravili Watt in sodelavci s penicilinom, je bilo trajanje vročine dvakrat krajše, čas normalizacije koncentracije kreatinina v serumu pa trikrat krajši v primerjavi z bolniki, ki so jih zdravili s placebom (12). Nicholls ugotavlja dramatično izboljšanje splošnega stanja bolnikov po naslednji shemi zdravljenja: prvi dan 5 milijonov IE prokain-penicilina, nato 5–7 dni 2,5–3 milijone IE (13). Kocen je pri 28 bolnikih, ki jih je za-

čel zdraviti v prvih 4 dneh bolezni, ugotovil skrajšanje trajanja vročine in manj bolnikov z zlatenico ali ledvično odpovedjo kot pri 33 bolnikih, ki jih je zdravil simptomatsko (14).

Pri bolnikih, ki so preobčutljivi na penicilin, priporočamo zdravljenje z doksiciklinom ali tetraciklinom. Nekateri navajajo, da sta enakovredna penicilinu (11, 15). Doksiciklin so uspešno uporabljali tudi za preprečevanje leptospiroze (16). Kontroliranih študij z uporabo drugih antibiotikov pri ljudeh ni. Ceftriakson je uspešen v gojiščih in pri zdravljenju živali. Cefaleksin, cefamandol in cefperazon pa niso preprečili poginjanja okuženih hrčkov (17, 18). V gojiščih so uspešni tudi eritromicin, gentamicin in kinoloni, izkušnje z njimi pa so majhne. Vankomicin in kloramfenikol nista učinkovita (10, 19).

Drugi ukrepi pri zdravljenju leptospiroz

Pri nekaterih bolnikih se razvije septični šok že v prvih urah bolezni. Kljub ustreznemu zdravljenju se lahko konča smrtno (1). Take bolnike zdravimo enako kot bolnike s septičnim šokom druge etiologije. Čimprej začnemo z antibiotičnim zdravljenjem, bolnika hitro rehidriramo. Zaradi vročine, bruhanja in driske je lahko izguba vode in elektrolitov zelo velika ter pomembno prispeva k nastanku šoka. Če nadomestitev tekočin ne zadošča, damo bolniku dopamin, po potrebi še dodatno noradrenalin. Želimo, da znaša sistolični tlak vsaj 110 mmHg. Skrbno spremljamo kardio-respiratorno in psihično stanje bolnika, merimo količino izločenega urina in koncentracijo laktatov v serumu.

Večina klinično izraženih leptospiroznih meningitisov se pojavi od 5. do 6. dneva bolezni. Pri teh bolnikih napravimo lumbalno punkcijo. Pri hudih glavobolih jim dajemo analgetike (9).

V tem času se lahko pojavijo tudi prve krvavitve. Spremljajo jih lahko hude bolečine, nenaden šok z zmanjšanjem hematokrita, koncentracije hemoglobina in eritrocitov v krvi. Pri izgubi krvi do 500 ml ravnamo konzervativno. Odredimo strogo mirovanje in nadomestimo izgubljeni kri. Pri obsežnih krvavitvah lahko znaša izguba krvi 2–3 l, pa tudi več. V takih primerih nadomeščamo izgubljeni kri in, če je potrebno, s kirurškimi posegi preprečujemo nadaljevanje krvavitve ter odstranjujemo hematome. Z računalniško tomografijo in ultrazvočnimi preiskavami spremljamo obseg in lokalizacijo krvavitve, resorpcijo krvi ter tako lažje izberemo kirurški poseg. Večja krvavitev v možgane ali srce se običajno konča s takojšnjo smrtjo. Manjše difuzne krvavitve v srce povzročajo motnje ritma, srčne bloke in motnje v repolarizaciji. Pri teh bolnikih odredimo strogo mirovanje. Pri vseh bolnikih z leptospirozo moramo redno opravljati EKG in se izogibati uporabi digitalisa. Pri krvavitvah v trebušno slinavko, če so difuzne, nastane slika akutnega pankreatitisa (1, 7). Če ni prišlo do krvavitve tudi v druge organe, je napoved poteka po naših izkušnjah dobra.

Največ bolnikov umre ob koncu drugega tedna bolezni s klinično sliko v celoti razvitega Weilovega sindroma. To je za bolnike najbolj kritično obdobje, ko jih je treba skrbno nadzorovati in sproti ugotavljati spremembe v kliničnem stanju, pa tudi spremembe laboratorijskih izvidov. Meriti moramo količino zaužite in izločene tekočine in z vsakodnevnim tehtanjem ugotavljati morebitne odklone. Prav tako moramo vsak dan določati koncentracijo sečnine, kreatinina, elektrolitov, bilirubina, aminotransferaz in laktata v se-

rumu, koncentracijo hemoglobina, število eritrocitov, hematokrit, število trombocitov, koncentracijo fibrinogena in spremljati EKG. Po potrebi opravimo tudi rentgensko slikanje pljuč, računalniško tomografijo glave, ultrazvočno preiskavo in računalniško tomografijo trebuha.

Šok v tem času zdravimo enako kot na začetku bolezni, le da bolnikov ne smemo preobremeniti s tekočino zaradi nevarnosti akutne odpovedi ledvic. Če začne odpovedovati srce, dajemo bolniku dobutamin, ki deluje pozitivno inotropno na srčno mišico. Pri odmerkih 200 µg/kg so opažali hude tahikardije, zato ga dajemo skupaj z dopaminom (20). Če z dobutaminom in dopaminom ne dosežemo uspeha, zamenjamo dopamin z noradrenalinom. Če obstaja nevarnost pljučnega edema in če nastopi huda hiperkalemija, je potrebna hemodializa (1, 7). Pri hemodializi ne pride do zmanjšanja koncentracije žolčnih barvil v krvi, zato je več avtorjev zdravilo bolnike z zelo velikimi koncentracijami bilirubina v krvi z izmenjalnimi transfuzijami. Pri tem so dosegli različne uspehe (21). Ruski avtorji so poskušali odstranjevati žolčna barvila v serumu z absorpcijo z aktivnim ogljem prek posebnih naprav (22).

Sklep

Zgodnje antibiotično zdravljenje bistveno vpliva na ozdravljenje. Zato moramo začeti z njim že pri vsakem utemeljenem sumu na leptospirozo. Prav tako je pri zdravljenju pomembno redno spremljanje bolnikovega stanja in sprotno simptomatsko zdravljenje sprememb. Zato spadajo bolniki s hudim potekom leptospiroze v enote za intenzivno zdravljenje.

Literatura

1. Bedernjak J. *Leptospiroze pri nas in v svetu*. Murska Sobota: Pomurska založba, 1993: 1–136.
2. Valentinčič M. O leptospirozah v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1957; 26: 483–9.
3. Špiler E. *Prilog poznavanje proširenosti leptospiroza u domačih životinja u Sloveniji*. Doktorska disertacija. Zagreb: Veterinarski fakultet, 1965.
4. Šerc P. *Leptospiroza pri domačih živalih v občini Ljutomer v razdobju 1977–1984*. Magistrsko delo. Ljubljana: Biotehnična fakulteta, 1986.
5. Bedernjak J. Epidemiološke značilnosti leptospiroz v Pomurju od leta 1964 do 1985. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 573.5.
6. Bedernjak J. Leptospirozis a Muravidéken és Szlovéniában. *Orvosi Hetilap* 1994; 8: 409–11.
7. Bedernjak J. *Epidemiološke, klinične in laboratorijske značilnosti leptospiroznih bolnikov v Pomurju od leta 1964 do 1990*. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1990.
8. Bedernjak J. Leptospirozni meningitisi v Pomurju. In: *Jugoslovanski kongres infektologov*. Novo mesto: Krka, 1987: 67–71.
9. Bedernjak J. *Leptospirozni meningitisi v Pomurju od leta 1964 do 1974*. Magistrska naloga. Zagreb: Medicinski Fakultet, 1976.
10. Cadrobbi p, Cavinato G. Terapia e profilassi delle leptospirosi. *G Mal Inf Parass* 1979; 7: 437–44.
11. Anon. Leptospirosis. In: Peter G, Giebink GS, Hall CB, Plotkin SA, eds. *Report of the committee on infectious diseases*. Elk Grove Village: American academy of paediatrics, 1986: 220–2.
12. Watt G, Tuazol L, Santiano E, Padre LP, Calobaquib C, Rania CP. Placebo-Controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988; 1: 433–5.
13. Nicholls H. Penicillin in leptospirosis. *BMJ* 1973; 4: 301.
14. Kocen RS. Leptospirosis. A comparison of symptomatic and penicillin therapy. *BMJ* 1962; 1: 1181–3.

15. Pupkevič-Diamant JS. O lečeniji leptospiroznoj infekcii antibiotikami grupp kloromicetina I tetraciklina. *Klinb Med* 1969; 2: 126–30.
16. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN et al. An efficacy trial of doxycyclin chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med* 1984; 310: 497–500.
17. McLain JB. Leptospirosis. In: Wyngarden JB, Smith LH, Bennet Jc, eds. *Cecil textbook of medicine*. Philadelphia: Saunders, 1992: 1777–8.
18. Farrar WE. *Leptospira species (Leptospirosis)*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1813–71.
19. Füzi M. Die Vancomycin-Rezistenz der Leptospiren. *Zentralbl Bakt Mikrobiol Hyg* 1973; 223: 368–71.
20. Reinbart K, Bloos F, Spies C. Vasoactive drug therapy in sepsis. In: Sibbald WJ, Vincent JL, eds. *Clinical trials for the treatment of sepsis*. Berlin: Springer Verlag; 1995: 207–24.
21. Sitrija V, Chusilp S. Renal failure and hyperbilirubinaemia in leptospirosis. Treatment with exchange transfusion. *Med J Aust* 1973; 1: 171–3.
22. Krivulis DB, Grošev AH, Buruškina TH, Alejnikov VG, Cimermane GI, Andrejev GH. Lečenje gemosorbickej terminalnoj stadii pečenočno – počeočnoj nedostatočnosti, vizvannoj leptospirozom. *Anesteziol Reanimatol* 1983; 2: 35–9.

Prispelo 11.4.1996