

ZAKAŻENIE CLOSTRIDIODES DIFFICILE (CDI), AKTUALNE ZASADY POSTĘPOWANIA U OSÓB DOROSŁYCH

Zakażenia spowodowane Clostridioides difficile (do 2016 roku Clostridium difficile), należą do najczęstszych zakażeń szpitalnych. Gatunek beztlenowych, gram dodatnich laseczek, które w sprzyjających warunkach wywołują infekcje i objawy ze strony jelita grubego. Choroba objawia się zielonkawą, wodnistą, cuchnącą biegunką (od kilku do kilkudziesięciu wypróżnień w ciągu doby), rzadko z domieszką śluzu i krwi w kale. Mogą występować bóle brzucha, wzdęcia, nudności, utrata łaknienia i gorączka. W cięższych przypadkach obserwuje się odwodnienie, niedrożność jelita grubego, zapalenie otrzewnej, obrzęki spowodowane hipoalbuminemią, hipotensję i wstrząs. Do najcięższych powikłań powstałych w wyniku zakażenia należy rozdęcie okrężnicy (toxic megacolon), które czasami doprowadza do perforacji i zgonu. Zakażenie szerzy się drogą pokarmową i dotyczy głównie osób starszych, przebywających w szpitalach i domach opieki. Rezerwuarem C.difficile są bezobjawowi nosiciele, zakażeni pacjenci, środowisko i przewód pokarmowy zwierząt (psów, kotów, ptaków).

TABELA 1. PODZIAŁ CDI W ZALEŻNOŚCI OD MIEJSCA I CZASU WYSTĄPIENIA OBJAWÓW

<i>CDI związane z pobytem w szpitalu</i>	<p>*początek objawów w 3 dniu (> 48h) od przyjęcia lub później</p> <p>*początek objawów poza zakładem leczniczym, w okresie 4 tygodni od wypisania z ZOZ</p>
<i>CDI pozaszpitalne</i>	<p>*objawy wystąpiły poza zakładem leczniczym a pacjent nie był hospitalizowany w ciągu ostatnich 12 tygodni</p> <p>*Objawy wystąpiły do 2 (<48h) dni po przyjęciu do szpitala a pacjent nie był hospitalizowany w ciągu ostatnich 12 tygodni</p>
<i>CDI nieznanego pochodzenia</i>	<p>*objawy u pacjenta wystąpiły 4-12 tygodni po wypisaniu z ZOZ lub brak danych na temat czasu zachorowania</p>

Zarodniki mogą utrzymać się na twardych powierzchniach, poza organizmem ludzkim, około pięciu miesięcy. Są niewrażliwe na temperaturę, wysychanie i wiele środków odkażających. *C. difficile* kolonizuje okrężnicę nie wywołując objawów choroby u około 1-3% dorosłych. Wśród chorych hospitalizowanych nosicielstwo stwierdza się nawet u 30% pacjentów i wzrasta proporcjonalnie do długości pobytu.

Do charakterystycznych zmian zapalnych w jelicie grubym doprowadza działanie toksyn produkowanych przez *Clostridium difficile*: enterotoksyny A i cytotoksyny B, które działają synergistycznie. Toksyna A rozluźnia połączenia międzykomórkowe umożliwiając 1000 krotnie silniejszej toksynie B na wniknięcie i uszkodzenie komórek nabłonka jelitowego. Uszkodzone komórki uwalniają cytokiny i chemokiny nasilając stan zapalny i dalsze uszkodzenia tkanki. Martwe komórki nabłonkowe i komórki układu odpornościowego przyczyniają się do powstania blaszek rzekomobłoniastych charakterystycznych dla rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w przebiegu infekcji *C. difficile*. Większość szczepów wytwarza obie toksyny ale zdarzają się szczepy produkujące tylko toksynę B.

W ostatnich dekadach obserwuje się zwiększenie zachorowalności i umieralności związanej z CDI. Zmiana epidemiologii związana jest głównie z identyfikacją nowego, dominującego szczepu 027/NAP1/B1, który wykazał znacznie wyższy wskaźnik nawrotów niż inne szczepy. Charakteryzuje się zwiększonym wytwarzaniem toksyny A i B, wytwarzaniem dodatkowej toksyny binarnej (CDT), większą zdolnością do tworzenia spor oraz większą zjadliwością.

TABELA 2. POSTACI KLINICZNE CDI

<i>postać niepiorunująca</i>	nieciężka – leukocytoza < 15 000/μl i/lub stężenie kreatyniny < 1,5 mg/dl (132,6 μmol/l)
	ciężka – leukocytoza ≥15 000/μl i/lub stężenie kreatyniny ≥ 1,5 mg/dl (132,6 μmol/l)
<i>postać piorunująca</i>	przebiegająca z hipotensją lub wstrząsem, niedrożnością lub ostrym rozdęciem okrężnicy (megacolon toxicum); leukocytoza ≥ 35 000/μl lub leucopenia < 4000/ μl

Główną ochroną przed zakażeniem *Clostridium difficile* jest aktywna, prawidłowa mikrobiota jelit. Rola jaką odgrywa jest wielokierunkowa. Począwszy od trawienia pokarmów, metabolizmu leków, syntezy witamin i neuroprzekaźników, regulacji endokrynnej jelit po udział w mechanizmach układu odpornościowego. Komensalne bakterie jelitowe uczestniczą w metabolizmie kwasów żółciowych warunkując syntezę wtórnych kwasów żółciowych. Wtórne kwasy żółciowe tj. kwas deoksycholowy i lithocholowy hamują kiełkowanie spor i wzrost wegetatywnych form, zmniejszając tym samym produkcję toksyn wywołujących zapalenie jelit.

Występowanie zakażenia jest bezpośrednio związane ze zmianą flory bakteryjnej. Stosowanie antybiotyków szerokospektralnych, nieaktywnych wobec *C. difficile* powoduje zmiany ilościowe i jakościowe mikrobiomu prowadząc do nadmiernego, niekontrolowanego wzrostu patogenu. Aktualna lub niedawna (do 2 miesięcy) antybiotykoterapia wraz z ekspozycją na bakterie związana z przyjęciem do szpitala lub ośrodka opieki są najważniejszym czynnikiem ryzyka zakażenia *C. difficile*. Do antybiotyków o wysokim ryzyku rozwoju zakażenia należą : klindamycyna, fluorochinolony, cefalosporyny II i III generacji (I i IV generacja wydalana jest przez nerki, osiąga niskie stężenie w jelitach i wywiera niewielki wpływ na florę jelitową) . Średnie ryzyko charakteryzuje penicyliny, makrolidy, karbapenemy, wankomycynę i metronidazol, natomiast najmniejsze – aminoglikozydy, tetracykliny, sulfonamidy, ryfampicynę i trimetoprim. Częstość i długość hospitalizacji, kontakt z innymi pacjentami, personelem oraz poddanie się różnym procedurom medycznym tj. zabiegi operacyjne przewodu pokarmowego czy żywienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy ma również istotny wpływ na rozwój choroby związanej z tą bakterią. Grupą szczególnie narażoną są pacjenci oddziałów intensywnej terapii, oddziałów onkologicznych i chorób wewnętrznych. Istotnym czynnikiem ryzyka są także wiek pacjenta (> 65 r.ż.), choroby współistniejące w tym upośledzenie odporności związanej z immunosupresją i chemioterapią.

Kwaśne środowisko żołądka wprawdzie nie zabija przetrwalników *C. difficile* ale stanowi barierę dla dostających się z pokarmem i śliną drobnoustrojów. Stosując leki hamujące wydzielanie kwasu solnego dochodzi do osłabienia tej bariery i przedostania się większej ilości bakterii do jelit. W wyniku tego zjawiska dochodzi do zaburzenia równowagi flory jelitowej, *C. difficile* zaczyna dominować kolonizując jelito grube co może być pierwszym etapem infekcji. Choć wśród diuretyków nie wykryto działania antybiotycznego to wyraźnie stosowanie torasemidu wydaje się towarzyszyć zakażeniom *C. difficile*.

TABELA 3. ANTYBIOTYKI A RYZYKO WYWOŁANIA CDI

<i>wysokie ryzyko</i>	<i>umiarkowane ryzyko</i>	<i>niskie ryzyko</i>
fluorochinolony	makrolidy	aminoglikozydy
cefalosporyny II i III generacji	trimetoprim/sulfametoksazol	metronidazol
klindamycyna	sulfonamidy	teikoplanina
ampicylina	inne penicyliny	wankomycyna
amoksycylina		rifampicyna
penicyliny o szerokim spektrum działania z inhibitorami (z wyjątkiem tykarcyliny z klawulanianem i piperacyliny z tazobaktamem)		karbapenemy
		tygecyklina
		tetracyklina

W przypadku stwierdzenia obecności toksynotwórczego szczepu *Clostridium difficile* należy odstawić dotychczasową antybiotykoterapię. W początkowych epizodach, lekiem pierwszego rzutu jest wankomycyna lub fidaksomycyna. Oba leki są podobnie skuteczne ale fidaksomycyna osiąga lepszą trwałą odpowiedź na leczenie powodując mniej nawrotów choroby.

Metronidazol może być stosowany tylko w zakażeniach o łagodnym przebiegu. Zmieniająca się w ostatnich dekadach zjadliwość *C. difficile* wraz z niekorzystną farmakokinetyką leku powodują, że jest on mniej skuteczny. Dodatkowo dłuższe stosowanie lub powtarzane kuracje metronidazolem powodują wystąpienie zaburzeń neurotoksycznych w tym stanów konwulsyjnych i neuropatii obwodowych.

W zakażeniach początkowych o charakterze piorunującym z towarzyszącą hipotensją lub wstrząsem rekomendowane jest podawanie dużych dawek wankomycyny doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy a w przypadku niedrożności jelit podanie doodbytnicze. Duże dawki wankomycyny podawane są w celu jak najszybszego uzyskania stężenia terapeutycznego w okrężnicy, którego osiągnięcie może być utrudnione ze względu na spowolniony pasaż jelitowy pacjentów krytycznie chorych. Upośledzona czynność jelit jest powodem do równoczesnego zastosowania metronidazolu dożylnie jako terapii uzupełniającej. Jeśli leczenie chirurgiczne jest konieczne, należy wykonać subtotalną kolektomię z zachowaniem odbytnicy lub alternatywnie czasową ileostomię z płukaniem jelit wankomycyną.

Poważnym problemem epidemiologicznym i ekonomicznym są nawracające CDI. Zaburzenie flory bakteryjnej po wcześniejszej antybiotykoterapii, brak pełnej eliminacji drobnoustroju oraz niepełna odpowiedź układu immunologicznego na obecność patogenu są główną przyczyną występowania nawrotów zakażenia. Za nawrót uznaje się ponowne wystąpienie biegunki w okresie 8 tygodni po zakończonym leczeniu jeśli w jego przebiegu obserwowano całkowite ustąpienie objawów lub przynajmniej poprawę kliniczną. U pacjentów z pierwszym nawrotem rekomenduje się zastosowanie wankomycyny pulsacyjnie, w dawkach malejących lub ponowną kurację fidaksomycyną. W przypadku gdy pierwsze zachorowanie leczone było metronidazolem stosujemy standardową terapię wankomycyną lub fidaksomycyną. W leczeniu kolejnych nawrotów stosuje się wankomycynę pulsacyjnie w dawkach malejących lub wankomycynę standardowo z następczym podaniem rifaksyminy lub fidaksomycynę.

W przypadku mnogich nawrotów, u pacjentów u których ukierunkowana antybiotykoterapia nie przyniosła oczekiwanych rezultatów zaleca się rozważenie przeszczepu mikrobioty jelitowej (FMT). Próbką kału zanim zostanie odpowiednio przetworzona musi przejść odpowiednie badania przesiewowe. Wykrycie jakichkolwiek zakaźnych drobnoustrojów chorobotwórczych dyskwalifikuje dawcę. Działania niepożądane wynikające z zastosowania procedury są zazwyczaj łagodne i mają charakter samoograniczający. Najczęstsze obawy związane z przeszczepem dotyczą przeniesieniem patogenów zakaźnych z dawcy na biorcę. Od czerwca 2019 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) wydała 3 komunikaty dotyczące potencjalnych zdarzeń niepożądanych związanych z FMT. U dwóch dorosłych biorców doszło do infekcji *Escherichia Coli* wytwarzającą beta-laktamazę o szerokim spektrum działania (ESBL). FMT zostało przygotowane z próbki kału pozyskanej od jednego dawcy. W wyniku infekcji jeden z biorców zmarł. Kolejny alert dotyczył możliwości przenoszenia koronawirusa SARS-Cov-2 przez FMT choć ryzyko tej transmisji jest nieznane.

Skuteczność FMT szacuje się od 77 do 100% w zależności od drogi transferu. Najwyższy odsetek skuteczności uzyskuje się przez wprowadzenie mikrobioty przez okrężnicę. Procedura przeszczepu jest uznaną, skuteczną metodą leczenia nawrotowego CDI, jednak odległe następstwa odtworzenia naturalnej mikroflory bakteryjnej jelita grubego i jej wpływ na metabolizm, układ immunologiczny i funkcje poznawcze pozostają przedmiotem badań.

TABELA 4. PROPONOWANE LECZENIE NA PODSTAWIE KLASYFIKACJI KLINICZNEJ

klasyfikacja kliniczna	zalecane leczenie
pierwsze zachorowanie, nieciężkie	wankomycyna 125mg 4 x dziennie p.o. przez 10 dni lub fidaksomycyna 200mg 2 x dziennie p.o. przez 10 dni lub metronidazol 500mg 3 x dziennie p.o. przez 10 dni
pierwsze zachorowanie, ciężkie	wankomycyna 125mg 4 x dziennie p.o. przez 10 dni lub fidaksomycyna 200mg 2 x dziennie p.o. przez 10 dni
piorunujące	wankomycyna 500 mg 4 × dz. P.O. lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy; w przypadku spowolnionego pasażu jelitowego - wankomycyna we wlewkach doodbytniczych oraz metronidazol 500 mg co 8 godzin I.V.
pierwszy nawrót	jeżeli w leczeniu pierwszego zachorowania stosowano metronidazol to stosujemy wankomycynę 125 mg 4 × dz. P.O. przez 10 dni jeżeli w leczeniu pierwszego zachorowania stosowano wankomycynę to stosujemy przedłużone pulsacyjne leczenie malejącymi dawkami wankomycyny (np. 125 mg 4× dz. przez 10–14 dni, następnie 2 × dz. przez 1 tydzień, 1 × dz. P.O. przez kolejny tydzień i co 2–3 dni przez kolejne 2–8 tygodni.) lub fidaksomycynę 200 mg 2 × dz. P.O. przez 10 dni
drugi lub kolejny nawrót	pulsacyjne leczenie malejącymi dawkami wankomycyny lub fidaksomycyna 200 mg 2× dz. P.O. PRZEZ 10 DNI lub wankomycyna 125 mg 4× dz. P.O. przez 10 dni, a następnie rifaksymina 400 mg 3 × dz. P.O. przez 20 dni

U pacjentów z nawracającym epizodem zakażenia *C. difficile* w ciągu ostatnich 6 miesięcy sugeruje się zastosowanie bezlotoksumabu w skojarzeniu z wankomycyną lub fidaksumycyną. Zarejestrowane w 2017r. przez Europejską Agencję Leków (EMA) ludzkie przeciwciała monoklonalne wiąże się z toksyną B neutralizując jej działanie. Podawane jest w jednorazowym wlewie, w dawce 10mg/kg m.c. Okres półtrwania wynosi 18 dni co powoduje, że mieralne stężenie przeciwciał obserwuje się do 3 miesięcy po podaniu.

Prowadzono wiele badań na temat zastosowania organizmów probiotycznych jako uzupełnienie leczenia lub prewencji zakażenia *Clostridium difficile*. Probiotyki poprawiają równowagę mikrobiologiczną jelit, i neutralizują toksyny wytwarzane przez *Clostridium difficile*. Wykazano korzyści ze stosowania szczepów *Lactobacillus plantarum* 299, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri* i *Saccharomyces boulardii*. Różnice w badanych preparatach probiotycznych, czas trwania podawania i obserwacji po podaniu, a także doniesienia o możliwości wywołania infekcji spowodowanych mikroorganizmami u pacjentów hospitalizowanych powodują, że brak jest jednoznacznych danych koniecznych do sformułowania zaleceń.

Podstawowym środkiem zapobiegawczym szerzenia się zakażenia jest izolacja pacjentów w jednoosobowych salach z osobnym węzłem sanitarnym a jeśli to nie jest możliwe - grupowa izolacja. Sprzęt medyczny wielorazowego użytku powinien być dedykowany do pokoju pacjenta a chorzy powinni korzystać ze sprzętów indywidualnych bądź jednorazowego użytku. Personel medyczny przed wejściem do pomieszczenia w którym znajdują się pacjenci z CDI powinien zakładać jednorazowe fartuchy i rękawiczki. Zaleca się aby środki ostrożności dotyczące kontaktu były kontynuowane przez co najmniej 48 godzin po ustąpieniu biegunki. Środki dezynfekujące na bazie alkoholu nie niszczą spor *Clostridium difficile* dlatego osobom opiekującym się zakażonymi zaleca się mycie rąk wodą z mydłem. Odkazanie pomieszczeń środkami sporobójczymi powinno odbywać się codziennie i ma kluczowe znaczenie w przypadku sal wieloosobowych, w których chorzy nie są od siebie odseparowani i korzystają ze wspólnych sanitariatów.

Najskuteczniejszym sposobem zmniejszenia ryzyka zakażeń *Clostridium difficile* jest ograniczenie ilości, częstości i długości stosowania antybiotyków. Odpowiednia polityka antybiotykowa polegająca na stosowaniu celowanych, opartych na lekowrażliwości terapii, edukacja pracowników służby zdrowia w zakresie prewencji pierwotnej i wtórnej takiej jak mycie rąk, noszenie rękawiczek, odpowiednia dezynfekcja wyrobów medycznych i otoczenia pacjenta w znaczący sposób przyczyniają się do ograniczenia występowania CDI.

W Polsce brak jest doniesień na temat monitorowania zakażeń *Clostridium difficile* mimo obserwowanego wzrostu zapadalności na tę infekcję w krajach Europy i na świecie. Tym samym nie jest możliwe porównanie i ocena epidemiologiczna poszczególnych ośrodków leczniczych. W Szpitalu Wojewódzkim w Opolu zapadalność na CDI w roku 2022 roku wynosiła 90 przypadków szpitalnych natomiast w roku 2021 – 122 przypadki

**TABELA 5. SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU – DANE EPIDEMIOLOGICZNE,
ROK 2021 V.2022**

rok	Zapadalność na infekcję CDI na 1000 hospitalizacji	Zapadalność na infekcję CDI na 10000 osobodni
2021	9,7	15,73
2022	6,26	12,26

Pod koniec stycznia 2023r., po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej przy Opolskiej Izbie Lekarskiej, Szpital podpisał umowę na przetwarzanie materiału dawcy z przeznaczeniem wykonania zabiegu przeszczepienia mikrobioty jelitowej (FMT). W okresie czterech ostatnich miesięcy FMT wykonano czterem pacjentom z dwoma nawrotami CDI – dwóm pacjentom podano mikrobiotę w postaci kapsułek do połknięcia a dwóm wprowadzono kał drogą gastrokopii. Efekty terapii będziemy obserwować po 6 miesiącach od przeszczepu ale jak dotąd żaden z pacjentów nie wrócił z objawami zakażenia *Clostridium difficile*, co dobrze wróży.

Bibliografia:

1. Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka

Prof. dr hab. med. Gajane Martirosian

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

Dr n. med. Tomasz Ozorowski

Mgr Katarzyna Pawlik

Dr n. med. Aleksander Deptuła

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

2. Postępowanie w zakażeniu *Cl. difficile* u dorosłych. Podsumowanie wytycznych IDSA i SHEA 2017,

Jimmy Ma, Erik Dubberke

cz. 1. Epidemiologia

cz.2 . Diagnostyka

cz.3. Zapobieganie zakażeniom i ich kontrola

cz. 4 Leczenie

cz.5. Wnioski

3. Czy probiotyki zapobiegają bieguncce związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*?

Opracowanie: dr n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk, dr n. med. Małgorzata Bała, prof. Roman Jaeschke MD MSc

na podstawie: Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* – associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis

B.C. Johnston, S.S. Ma, J.Z. Goldenberg i wsp.

4. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults

5. 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)

6. Przeszczepianie mikrobioty jelitowej (FMT) w chorobach przewodu pokarmowego. Co powinni wiedzieć lekarze praktycy.

Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal diseases: what practicing physicians should know

T.J. Borody, N. Connelly, S.W. Mitchell

7. Zakażenia Clostridium Difficile – rozpoznanie i postępowanie u osób w starszym wieku.

Hanna Pituch, Dorota Wultańska

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

8. Gut Microbiota and CLOSTRIDIUM DIFFICILE: What We Know and the New Frontiers

Federico Rosa, Federica Manca, Giulia Pignataro, Christian Zanza, Gabriele Savioli, Andrea Piccioni, Veronica Ojetti, Antonio Gasbarrini, Francesco Franceschi, Marcello Candelli