

Zakażenia Clostridioides (Clostridium) difficile jako powikłanie po antybiotykoterapii w lecznictwie szpitalnym

Praca specjalizacyjna Farmacja szpitalna

mgr farm. Anna Duszyńska

Kierownik specjalizacji

Mgr farm. Elwira Borecka

Specjalista farmacji klinicznej i szpitalnej

Spis treści

Spis treści	2
Wstęp.....	3
Charakterystyka mikrobiologiczna Clostridioides (Clostridium) difficile	4
Obraz kliniczny zakażeń	4
Rozpoznanie.....	5
Czynniki ryzyka zakażeń C. difficile	5
Leczenie i śmiertelność	7
Koszty leczenia zakażeń C. difficile	9
Zapobieganie i kontrola zakażeń C. difficile	10
Podsumowanie	11
Piśmiennictwo.....	12

Wstęp

Antybiotyki to grupa najczęściej stosowanych produktów leczniczych w praktyce lekarskiej, a szczególnie w leczeniu szpitalnym. Z tego powodu przy wyborze leku należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta, a także własności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne preparatów. Ważne jest, aby wybór antybiotyku, jego dawki, przedziału dawkowania i czasu trwania terapii był świadomą i przemyślaną decyzją, ponieważ każdy błąd wpływa zarówno na skuteczność jak i bezpieczeństwo leczenia. Z obserwacji klinicznych wynika, że zlecenie leków z tej grupy jest obarczone częstymi błędami, które mogą wpływać na pojawienie się działań niepożądanych i wzrost antybiotykooporności drobnoustrojów. Celem leczenia jest uzyskanie skutecznego efektu przeciwdrobnoustrojowego, nie indukując równocześnie powikłań polekowych.[1]

Do częstych działań niepożądanych antybiotykoterapii należą biegunki (AAD, antibiotic associated diarrhea), pojawiające się u 5-40% pacjentów.[1]

W zależności od czynników wywołujących biegunki poantybiotykowe (AAD, antibiotic associated diarrhea) można wyróżnić:

- biegunki wywołane przez bezpośrednie toksyczne działanie antybiotyku na enterocyty,
- zaburzenia trawienia i wchłaniania cukrów (biegunka osmotyczna)
- zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych
- stymulacja perystaltyki przez motylinopodobne działanie makrolidów
- alergizujące działanie na błonę śluzową jelit
- zaburzenia ekosystemu jelit i namnażanie się grzybów np. *Candida albicans*
- biegunki wywołane zakażeniem toksynotwórczymi szczepami *Clostridioides (Clostridium) difficile*. [1,4,5]

Biegunki występujące wśród pacjentów hospitalizowanych, w grupie pediatrycznej mają podłoże głównie wirusowe, natomiast u dorosłych przeważają te o etiologii *C. difficile*. [10]

Charakterystyka mikrobiologiczna Clostridioides (Clostridium) difficile

Aktualnie poprawna nazwa bakterii brzmi Clostridioides difficile, ponieważ gatunek poddano reklasyfikacji po analizach fenotypowych, chemotaksonomicznych i filogenetycznych. [2,3]

Clostridioides (Clostridium) difficile to beztlenowa laseczka Gram (+), wytwarzająca spory. Jest bardzo rozpowszechniona w przyrodzie. Występuje w przewodzie pokarmowym ludzi i zwierząt, w środowisku szpitalnym oraz glebie. Stwierdza się ją w przewodzie pokarmowym u 3-15% ludzi zdrowych, u około 40% pacjentów hospitalizowanych oraz u 60% noworodków i niemowląt. Patogen rozprzestrzenia się najczęściej drogą fekalno-oralną. [6,7,8,9,10]

Większość form wegetatywnych ginie w żołądku. Natomiast spory są odporne na działanie kwasów, wysokiej temperatury oraz antybiotyków, dlatego ich eradykacja ze środowiska szpitalnego jest bardzo trudna, wręcz niemożliwa, co w istotny sposób sprzyja rozprzestrzenianiu się zakażenia. [6,11]

Szczepy C. difficile wykazujące zjadliwość wytwarzają toksynę A (TcdA) i/lub toksynę B (TcdB) oraz enzymy hydrolityczne. [4,6,7,8,12,13] Toksyna A (enterotoksyna) powoduje sekrecję płynów do jelita, uszkodzenie śluzówki i nacieki zapalne, natomiast toksyna B (cytotoksyna) niszczy połączenia międzykomórkowe w śluzówce jelita grubego, co przy współudziale enzymów hydrolitycznych prowadzi do zapalenia jelita grubego, powstania błon rzekomych oraz biegunki. [6,7,8,10,14] Około 10% szczepów produkuje zwiększone ilości toksyn A i B oraz toksynę binarną o właściwościach rybotransferazy ADP wywołując zakażenia o ciężkim przebiegu. Są to szczepy hiperwirulentne. [7,8,10]

Pojawienie się szczególnie wirulentnych szczepów C. difficile spowodowało duży wzrost zapadalności na CDI (C.difficile infection). Szczep ten w USA i Kanadzie określano jako NAP1/BI, w Europie jako rybotyp-PCR 027, ostatecznie nadano mu wspólną nazwę BI/NAP1/027. [2,4,6,7,8]

W Polsce został wyhodowany po raz pierwszy w 2005 roku, a obecnie występuje powszechnie w wielu polskich szpitalach. [4] Charakteryzuje się dużą zdolnością do tworzenia spor, mniejszą wrażliwością na metronidazol i wysoką opornością na fluorochinolony. Powoduje cięższy przebieg zakażenia, rzadziej dochodzi do wyleczenia i częściej pojawiają się nawroty. [6,14]

Obraz kliniczny zakażeń

Zakażenie C.difficile może mieć różny obraz kliniczny od bezobjawowego nosicielstwa, przez biegunki o różnym nasileniu, po megacolon toxicum (okrężnica olbrzymia-patologiczne poszerzenie jelita grubego potwierdzone radiologicznie). [2,4,6,8,10]

Biegunkę związaną z zakażeniem C.difficile określa się różnymi synonimami: CDI (C.difficile infection), CDAD (C.difficile associated disease). [4,8,10]

Objawy pojawiają się zazwyczaj między 3 a 10 dniem antybiotykoterapii, ale mogą wystąpić już po pierwszym dniu lub po 2- 10 tygodni po jej zakończeniu. [4,6,7]

Najcięższą postacią biegunki występującej w przebiegu CDI jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (PMC -pseudomembranous colitis). Cechą charakterystyczną zakażenia jest występowanie szaro-żółtych tarczek (błon rzekomych) na powierzchni błony śluzowej jelita grubego. Nasilenie biegunki jest różne od 2 do nawet 30 wodnistych, zielonkawych, cuchnących stolców na dobę, rzadko z domieszką krwi. Pojawiają się również silne, kurczowe bóle brzucha, gorączka, leukocytoza, która może się utrzymywać nawet do 10 tygodni po zakończeniu leczenia, hipoalbuminemia, hipowolemia, a w cięższych przypadkach silne odwodnienie i wstrząs. Może dojść do perforacji jelita (następstwo megacolon toxicum). [4,7,8,15,16]. Śmiertelność w ciężkich przypadkach wynosi powyżej 50%, a u 20-30% występują częste nawroty.[15]

Rozpoznanie

Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID) zaleca badanie wszystkich pacjentów w szpitalach z podejrzeniem biegunki infekcyjnej w kierunku toksynotwórczych szczepów *C.difficile*. [7] Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu obecności co najmniej jednego z objawów klinicznych tj. biegunki (3 i więcej luźnych stolców w ciągu 24 godz., 5-7 w skali Bristol) lub megacolon toxicum (potwierdzone radiologicznie) bez innej ustalonej przyczyny, lub niedrożność przewodu pokarmowego oraz spełnienie co najmniej jednego z trzech kryteriów:

- stwierdzenie obecności toksyn A i/lub B w posiewie kału,
- wykrycie genów, które kodują toksyny A i/lub B i/lub toksynę binarną (CDT) w badaniu genetycznym NAAT
- potwierdzenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit w badaniu endoskopowym, w trakcie zabiegu operacyjnego lub w badaniu histopatologicznym. [2,15,17]

Nawrót zakażenia CDI stwierdza się na podstawie wymienionych kryteriów, jeżeli w ciągu 8 tygodni po zakończeniu leczenia dojdzie do kolejnego epizodu. [2 ,17]

Czynniki ryzyka zakażeń *C. difficile*

Wzrost ryzyka zakażenia *C.difficile* powodują:

- antybiotykoterapia - najważniejszy czynnik CDI
- pobyt w szpitalu lub domu opieki
- wiek pacjenta powyżej 65 roku życia
- leczenie na OIOM

- zabiegi niechirurgiczne w obrębie przewodu pokarmowego
- prowadzenie żywienia przez zgłąbник nosowo-żołądkowy
- stosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego
- choroby towarzyszące m.in. nieswoiste zapalenie jelit, długotrwałe dializowanie, marskość i zaawansowane choroby wątroby
- stosowanie leków immunosupresyjnych, także niedobory odporności.

[4,6,9,10,14,15,18,19,20,21]

Stosowanie antybiotyków jest największym czynnikiem ryzyka wystąpienia zakażenia *C. difficile*. [6,14,21] U około 90% pacjentów z zakażeniem *C. difficile* były stosowane antybiotyki, najczęściej 1-2 miesięcy wcześniej. [6] W szpitalach, w których występuje duża endemiczna zapadalność na *C. difficile*, do zakażenia może dojść nawet po zastosowaniu jednej dawki antybiotyku np. w profilaktyce okołoperacyjnej. [4,6] Każdy antybiotyk może sprzyjać rozwojowi CDI, ale szczególnie przyczyniają się do tego, te o szerokim spektrum działania, ze względu na presję selekcyjną na toksynotwórcze szczepy *C. difficile* oraz stworzenie im dogodnych warunków do nadmiernego rozmnażania. [14,15,21] Sprzyjająco na wzrost ryzyka CDI wpływa dłuższy czas trwania antybiotykoterapii oraz podawanie kilku preparatów równocześnie. [4,14]

Tabela 1. Ryzyko wywołania zakażeń przez różne antybiotyki [2,17]

Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Klindamycyna	Trimetoprim/sulfametoksazol	Glikopeptydy (Wankomycyna i Teikoplanina)
Cefalosporyny II i III generacji	Sulfonamidy	Aminoglikozydy
Fluorochinolony	Makrolidy	Tetracyklina
Ampicylina i Amoksycylina		Metronidazol
Penicyliny z inhibitorami oprócz Tykarcyliny z Klawulanianem i Piperacyliny z Tazobaktamem		Karbapenemy
		Tygecylina
		Daptomycyna
	Rifampicyna	

W przypadku cefalosporyn I i IV generacji, wydalanych przez nerki, które osiągają niskie stężenie w jelitach i w niewielkim stopniu naruszają ich mikrobiotę, ryzyko rozwoju CDI jest mniejsze. [2] Ekspozycja na antybiotyki zwiększa nie tylko ryzyko zakażenia *C. difficile*, ale także możliwość wystąpienia nawrotu i nosicielstwa. [14,19]

Nawrót CDI rozpoznaje się, gdy do zakażenia dochodzi w ciągu 2-8 tygodni od poprzedniego epizodu, którego objawy ustąpiły. [2,17]

Do wystąpienia nawrotów przyczynia się niedostateczna odpowiedź układu odpornościowego (za mały poziom przeciwciał pełniących funkcję antytoksyn), brak możliwości zabicia bakterii przekształconych w spory, niedostateczna penetracja antybiotyku z powodu niedrożności lub

megacolon toxicum oraz narastanie oporności na antybiotyki. [4,10] Poza tym wiek powyżej 65 roku życia, stosowanie antybiotyków, leki zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego, choroby towarzyszące (niewydolność nerek), hiperwirulentny szczep Nap1/BI/o27 oraz CDI o ciężkim przebiegu w wywiadzie. [17]

Szpitalne oraz domy opieki są rezerwuarem *C. difficile*. U pacjentów hospitalizowanych częstość występowania bakterii rośnie do 16%, a według niektórych badań nawet do 35% i jest związana z czasem pobytu oraz liczbą przyjmowanych antybiotyków. [6,8] Łatwość w rozprzestrzenianiu się *C. difficile* w środowisku szpitalnym jest związana z tworzeniem spor, wykazujących zdolność do utrzymywania się w suchych warunkach, na przedmiotach i sprzętach nawet 5 miesięcy oraz znaczną opornością na działanie większości środków dezynfekcyjnych. [8,10,22] Bakterie te stwierdzono na rękach w rękawicach ochronnych u 50% z 30 pracowników personelu medycznego.[22] Pacjenci zarażają się głównie przez spożycie zarodników przeniesionych od innych pacjentów przez personel oraz obecnych na sprzęcie medycznym i w toaletach. [6,8,21]

Ważnym czynnikiem ryzyka zakażenia jest również wiek pacjenta. Po 65 roku życia CDI rozwija się dwudziestokrotnie częściej niż u ludzi poniżej 20 r.ż. [6,10]

Kolejnym czynnikiem ryzyka CDI jest stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI), szczególnie u osób starszych. [2,6,15] Dlatego zaleca ograniczenie ich zbędnego stosowania. [2]

Leczenie i śmiertelność

Zaleca się jak najszybsze odstawienie antybiotyków, które wywołały CDI, a jeśli jest to niemożliwe zmianę na inne. [2, 23] Takie zalecenie sprawdza się w około 23% przypadków, a gdy jest nieskuteczne wprowadza się antybiotykoterapię. [23]

Zgodnie z zaleceniami IDSA (Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych) oraz SHEA (Towarzystwo Epidemiologów Szpitalnych Ameryki) początkowe leczenie stanowi doustne podawanie wankomycyny w dawce 125mg 4 x dziennie lub fidaksomycyny 200mg 2 x dziennie przez 10 dni. Dawkę wankomycyny można zwiększyć do 500mg co 6 godzin, jeżeli w ciągu 48 godzin nie ma zadowalającej odpowiedzi. W łagodnych zakażeniach można zacząć od podawania metronidazolu w dawce 500mg doustnie 3 x dziennie przez 10 dni, zalecenie ESCMID (Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii i Chorób Zakaźnych). Jednak IDSA oraz SHEA, z powodu wyników ostatnich randomizowanych badań klinicznych, zalecają rezygnację ze stosowania metronidazolu ze względu na znacząco wyższą skuteczność wankomycyny. [2,4] W przypadkach, gdy podanie doustne leku nie jest możliwe, w niedrożności jelit, rozdęciu brzucha czy megacolon toxicum, wankomycynę podaje się dojelitowo przez sondę żołądkową lub per rectum 500mg w 100ml 0,9% Natrium chloratum co 6 godzin. [2,17] W leczeniu pacjentów z pierwszym nawrotem rekomendowana jest terapia

wankomycyną w dawkach pulsacyjnych lub malejących, jako skuteczniejsza niż w dawkach standardowych. Terapia w dawkach pulsacyjnych polega na podawaniu 125-500mg co 3 dzień przez 4 tygodnie. [4] W terapii w dawkach malejących przez 10-14 dni podaje się 125mg 4 x dziennie, kolejne 7 dni 125mg 2 x dziennie, następnie przez 7 dni 125mg raz dziennie, przez 8 dni 125mg/dobę co drugi dzień, a przez kolejne 15 dni 125mg co trzeci dzień. Zażywanie leku w taki sposób prowadzi do zniszczenia wszystkich form wegetatywnych *C. difficile*, również tych, które powstają z form przetrwalnikowych. [2,4] Podobnie można leczyć pacjentów z kolejnymi nawrotami lub podając wankomycynę w dawce 125mg co 6 godz. przez 10 dni, a przez kolejne 20 dni rifaksyminę doustnie po 400 mg co 8 godzin. Zarówno w przypadku pierwszego, jak i kolejnych nawrotów można zastosować fidaksomycynę w dawce 200mg 2 x dziennie doustnie przez 10 dni. [2,17] Fidaksomycyna została zatwierdzona w USA do leczenia CDI w 2011 roku. [14] Jest to makrocykliczny antybiotyk, którego bakteriobójcze działanie wynika z hamowania syntezy RNA, poprzez polimerazę RNA. Ma wąski zakres działania przeciwbakteryjnego (*C. Difficile*), nie wpływa na florę jelitową, w tym na *Bacteroides* i nie wchłania się z jelit. [4,24] W warunkach in vitro wpływa hamująco na tworzenie spor przez *C. difficile*. [24] Po zastosowaniu fidaksomycyny występuje tzw. długotrwały efekt poantybiotykowy, czyli hamowanie wzrostu bakterii po spadku stężenia leku poniżej minimalnego stężenia hamującego. W mniejszym stopniu indukuje wystąpienie oporności oraz wykazuje znikomą oporność krzyżową z innymi antybiotykami. [4] W porównaniu z wankomycyną zmniejsza ryzyko nawrotów. [4,7]

U pacjentów dorosłych z dużym ryzykiem nawrotu biegunki wskazany do stosowania, wraz z antybiotykoterapią, jest bezlotoksumab (Zinplava). [2,23,25] Jest to ludzkie monoklonalne przeciwciało antytoksynowe o dużym powinowactwie do toksyny B *C. difficile*, z którą wiąże się i blokuje jej działanie. W ten sposób zapewnia odporność bierną na działanie toksyny. [2,23,25,26] W grupie pacjentów, którzy z antybiotykami otrzymywali bezlotoksumab odsetek nawrotów był o 38% niższy niż w leczeniu standardowym. Działanie bezlotoksumabu utrzymuje się przez 12 tygodni. [26] Opcją leczenia dla pacjentów z mnogimi nawrotami (większość towarzystw naukowych podaje trzy epizody CDI) jest przeszczep mikrobioty jelitowej (fecal microbiota transplantation- FMT). [2,17] Polega on na odtworzeniu prawidłowej flory bakteryjnej jelit poprzez podanie kału od zdrowego dawcy do jelita chorego. [14,27,28] Wśród osób, które nie reagowały na kolejną antybiotykoterapię, stwierdzono zmieniony skład mikrobioty jelit m.in. za mało bakterii *Bacteroides* i *Firmicutes*. [27] Zawieszinę kału podaje się najczęściej za pomocą kolonoskopu lub wlewu doodbytniczego. Skuteczność FMT jest bardzo duża - 90% wyleczalności już po jednym wlewie. [27] Innym sposobem na transfer mikrobioty jest doustne podanie zamrożonego i zamkniętego w kapsułkach materiału kałowego, również bardzo skuteczny i bezpieczny. Wskaźnik wyleczeń po jednym zabiegu 82%, a po

dwóch 91%. [28] Wysoka skuteczność ($\geq 90\%$), małe ryzyko powikłań i objawów niepożądanych powoduje, że FMT jest najbardziej opłacalną terapią leczenia CDI. [27,28]

Powikłane, ciężkie CDI należy jak najszybciej konsultować chirurgicznie, w celu kwalifikacji do zabiegu chirurgicznego, polegającego na subtotalnej kolektomii z zachowaniem odbytnicy. Można wykonać czasową ileostomię pętlową z płukaniem jelit wankomycyną, co jest postępowaniem alternatywnym. [2,14,17] Wdrożenie postępowania operacyjnego przed pojawieniem się wstrząsu i niewydolności narządowej zwiększa przeżycie. Natomiast operacja przeprowadzona jako zabieg ratujący życie wiąże się ze śmiertelnością wahającą się od 35 do 80%. [14]

Nie ma dowodów potwierdzających skuteczność probiotyków w profilaktyce lub leczeniu wspomagającym antybiotykoterapię w zakażeniach *C. difficile*. [2,14,17] Większość preparatów probiotyków dostępnych w sprzedaży nie ma dobrej kontroli jakości, a część nie zawiera żywych organizmów lub zawiera takie, których nie ma w składzie. Poza tym nie należy ich stosować u pacjentów ze znaczną immunosupresją oraz leczonych na OIOM, ze względu na ryzyko wystąpienia u nich fungemii lub bakteriemii. Z powodu braku danych potwierdzających skuteczność, wysokich kosztów stosowania oraz potencjalnych powikłań nie powinny być zlecane. [14,23]

W fazie badań jest szczepionka przeciwko *C. difficile* oraz inhibitory antybiotyków np. doustna β -laktamaza, działająca ochronnie na florę jelit, poprzez redukcję w nich nadmiernego stężenia antybiotyku.

Nie ma zaleceń do leczenia bezobjawowych nosicieli, może to prowadzić do zwiększonego wydalania spor. [6,14]

Śmiertelność zależy od ciężkości przebiegu choroby i wystąpienia powikłań i wynosi około 2%, a u pacjentów wymagających intensywnej opieki medycznej 6% oraz rośnie do 16% w zakażeniach hiperwirulentnym szczepem. [4,6] W USA liczba osób umierających na CDI sięga 30 000 rocznie.[27]

Koszty leczenia zakażeń *C. difficile*

Leczenie CDI generuje koszty zarówno bezpośrednie (stosowane leki, zabiegi chirurgiczne, opieka medyczna), jak i pośrednie związane z przedłużającą się hospitalizacją (1-3 tygodni), licznymi badaniami dodatkowymi, izolacją lub kohortacją chorych, dodatkową dezynfekcją łóżek, pomieszczeń, a nawet czasowego zamknięcia oddziału. [4]

W USA wyleczenie jednego pacjenta kosztuje od 2000 do 72000 dolarów, roczne wydatki na leczenie CDI wynoszą około 1,1 miliarda dolarów. [29] W oddziałach intensywnej opieki medycznej leczenie CDI zwiększyło koszty opieki zdrowotnej nawet o 4,8 miliarda dolarów w 2008 roku.[30] Ze względu na wysokie koszty społeczne i ekonomiczne spowodowane CDI konieczne jest wdrażanie odpowiednich metod prewencji i procedur epidemiologicznych.[31]

Zapobieganie i kontrola zakażeń *C. difficile*

W zapobieganiu rozprzestrzeniania się zakażeń *C. difficile* stosuje się metody zmniejszające ekspozycję pacjentów na bakterię oraz minimalizujące czynniki ryzyka.[32]

W realizacji tego celu znaczenie mają:

- szczególna obserwacja pacjentów z czynnikami ryzyka CDI
- wczesna diagnostyka mikrobiologiczna z uwzględnieniem testów o wysokiej czułości i swoistości w stosunku do toksynogennych szczepów
- szybkie przekazanie informacji o pozytywnym wyniku personelowi i wdrożenie odpowiedniej terapii
- izolacja lub kohortacja zakażonych pacjentów (tym samym drobnoustrojem)
- higiena rąk-zaleca się mycie rąk ciepłą, bieżącą wodą z mydłem, zamiast dezynfekcji środkami na bazie alkoholu (brak skuteczności w stosunku do spor)
- odpowiednia higiena pacjentów w celu usunięcia spor z powierzchni skóry
- używanie środków ochrony osobistej (jednorazowe rękawiczki, fartuchy, maski) w kontaktach z chorym
- korzystanie z jednorazowego sprzętu w pielęgnacji pacjenta
- stosowanie systemów do kontrolowanej zbiórki stolca FMS (fecal management system) w celu ograniczenia rozprzestrzeniania się zakażenia
- regularne czyszczenie i dezynfekcja pomieszczeń i sprzętów szpitalnych środkami sporobójczymi zawierającymi związki chloru (w koncentracji 5000 ppm.) lub nadtlenek wodoru (dezynfekcja sal)
- systematyczna edukacja personelu i pacjentów
- środki ostrożności zaleca się utrzymywać przez co najmniej 48 godzin po ustąpieniu biegunki u chorych. [2,4,14,32,33]

Obserwacje długotrwałe pokazują jednak, że pacjent zakażony bardzo szybko może powtórnie skazić środowisko, a na jego skórze nawet 2 tygodnie po ustąpieniu biegunki znajdują się bakterie. [14,33]

Dopiero zastosowanie całego pakietu działań, od szybkiej diagnostyki, odpowiedniego leczenia, izolacji chorych, przestrzegania reżimu sanitarnego oraz procedur postępowania z pacjentami zakażonymi i systematycznej edukacji pozwala ograniczyć rozszerzanie się zakażenia. [2,31,33]

Ze względu na częstość występowania, ciężkość przebiegu, trudności w leczeniu i wielokrotne nawroty, które generują wysokie koszty ekonomiczne i społeczne związane z CDI, niezwykle ważne jest wdrażanie właściwych metod prewencji. [4,31]

Największy wpływ na ograniczenie zakażeń *C. difficile* ma wprowadzenie racjonalnej polityki antybiotykowej. [2,31,32] Antybiotyki są grupą leków bardzo często zlecanych w szpitalach, wydatki na nie stanowią od 20% do 30% budżetu przeznaczanego na leki, a ich skuteczność spada w związku z rosnącą opornością bakterii. [34] Duży problem stanowi ich nadużywanie i niewłaściwe zlecenie, co pokazują badania retrospektywne i dotyczy to 50% zleceń, a około 10% podań nie ma uzasadnionych przyczyn. [32,34] Dlatego niezwykle istotne jest wprowadzanie w szpitalach programów, które ograniczają nieuzasadnioną antybiotykoterapię (antibiotic stewardship program). [32] Takim programem jest szpitalna polityka antybiotykowa, czyli SPA. Powołuje się zespół do spraw antybiotykoterapii, który odpowiada za opracowanie szpitalnej listy antybiotyków, profilaktyki okołoperacyjnej, konsultacje pacjentów, propozycje diagnostyki i leczenia zakażeń strategicznych, monitorowanie zlecanych antybiotyków oraz szkolenia i edukację personelu medycznego. Wdrożenie SPA ma prowadzić do racjonalizacji antybiotykoterapii, czyli wyborze takiego leku, którego podanie pozwala uzyskać optymalną skuteczność przy zminimalizowaniu działań niepożądanych, ryzyka lekooporności i kosztów leczenia. [34] Zarządzanie stosowaniem antybiotyków w szpitalach w istotnym stopniu wpływa na ograniczenie występowania zakażeń *C. difficile*. Spadek częstości CDI wynosi według jednych badań 60%, a w innych nawet 80%. [2,14]

Podsumowanie

Najbardziej skuteczną strategią ograniczania zakażeń *C. difficile* jest połączenie działań z różnych obszarów (diagnostyka mikrobiologiczna, odpowiednia higiena i dezynfekcja, izolacja pacjentów, właściwe i szybko zastosowane leczenie), wdrażanie i przestrzeganie procedur oraz programów racjonalizujących antybiotykoterapię, a także systematyczna edukacja i szkolenia wśród personelu medycznego zwiększające świadomość zagrożenia, wraz z wnikliwą obserwacją pacjentów, szczególnie z czynnikami ryzyka. Ścisła współpraca różnych zespołów, specjalistów, oddziałów i pracowni pozwala na skrócenie czasu reakcji i bardziej efektywne zapobieganie transmisji zakażenia. [2,14,21,23,32,33] W polskich szpitalach realizowany jest Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, co sprzyja pozyskaniu i poszerzaniu wiedzy wśród personelu medycznego oraz wdrażaniu, a także upowszechnianiu racjonalizacji stosowania antybiotyków.

Piśmiennictwo

1. Zielińska-Borkowska U., Woron J. i inni: Antybiotykoterapia w intensywnej terapii. Medical education, Warszawa 2018
2. Martirosian G., Hryniewicz W., Ozorowski T., Pawlik K., Deptuła A.: Zakażenia Clostridioides (Clostridium) difficile: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2018
3. Lawson P., Citron D., Tyrrell K., Finegold S.: Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe 2016; 40: 95-9.
4. Albrecht P., Pituch H.: Clostridium difficile- narastający problem diagnostyczny i terapeutyczny. Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 1, 40-51, Via Medica 2013
5. Kelly C. P., Lamont J. T. (2010) : Antibiotic- associated diarrhea, pseudomembranous enterocolitis, and Clostridium difficile- associated diarrhea and colitis. In Feldman M. et al., eds., Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed., vol. 2, pp. 1889-1903. Philadelphia. Saunders Elsevier
6. Jurkowska G., Kostrzevska M., Świdnicka-Siergiejko A.: Zakżenie Clostridium difficile- diagnostyka i leczenie. Gastroenterologia Praktyczna 2014, 3(24), 61-74.
7. Dzierżanowska D. (red): Przewodnik antybiotykoterapii szpitalnej. α-medica press. Wydanie II 2016.
8. Dzierżanowska D. (red): Antybiotykoterapia praktyczna. α-medica press. Wydanie V 2009.
9. Czepiel J., Drózd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W.: Clostridium difficile infection. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 38(7), 1211-1221, 2019.
10. Musz-Kawecka M., Hawro M., Golec K.: Choroba związana z Clostridium difficile u pacjentów hospitalizowanych w Centrum Medycznym w Łąncucie - badanie retrospektywne. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie. Rzeszów 2013, 3, 342-355.
11. Lysterly TD., Wilkins and DM.: Clostridium difficile Testing: after 20 Years, Still Challenging. Journal of Clinical Microbiology 2003, 41, 531-34.
12. Marsh J.W., Arosa R., Schlackman J.L., i wsp.: Assotiation of relapse of Clostridium difficile disease with BI(NAP1)027. J.Clin.Microbiol. 2012; 50: 4078-4082.

13. Aktories K., Schwan C., Jank T.: Clostridium difficile Toxin Biology. Annual review of microbiology 2017, 71, 281-307.
14. Surawicz C.M., Brandt L.J., Binion D.G., i wsp.: Guidelines of Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am J Gastroenterol 2013, 108, 478-98.
15. Kompendium Medycyny Praktycznej. Interna Szczeklika. Mały Podręcznik 2014/2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014(praca zbiorowa).
16. Triadafilopoulos G., Hallstone A.E.: Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. Gastroenterology 1991, 101, 685-691.
17. Żukowska A., Hryniewicz W., i inni: Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu-2020. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2020.
18. Sahra S., Abureesh M., i wsp.: Clostridioides difficile infection in liver cirrhosis patients: A population-based study in United States. World Journal of Hepatology 2021, 13(8), 926.
19. Bignardi GE.: Risk factors for Clostridium difficile infection. Journal of Hospital Infection 1998, 40(1), 1-15.
20. Bartlett J.G., Gerding D.N.: Clinical Recognition and Diagnosis of Clostridium difficile Infection. Clinical Infectious diseases 46(supplement 1), s12-s18,2008.
21. Freeman J., Bauer MP., Baines S.D. i inni: The Changing Epidemiology of Clostridium difficile Infections. Clinical microbiology reviews 23(3), 529-549,2010.
22. Pawlik K., Mączyńska A., Fleischer M., Hryniewicz W. i inni: Kontrola środowiska szpitalnego w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez wieloantybiootykooporne patogeny alarmowe. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2020.
23. Stolarz W., Piotrowski D., Błaszowska M., Oczko-Grzesik B., Jaroszewicz J. i inni: Znaczenie kliniczne nosicielstwa Clostridium difficile u chorych poddawanych antybiotykoterapii. Przegląd Epidemiologiczny 2020,74(1), 3-10.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Dificlir 200 mg
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Zinplava 25 mg/ml
26. Wiclox M.H., Gerding D.N., Poxton I.R., Kelly C. i inni: Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2017, 376: 305-317.
27. Brody T.J., Connelly N., Mitchell S. W.: Przeszczepianie mikrobioty jelitowej w chorobach przewodu pokarmowego: co powinni wiedzieć lekarze praktycy. Med.Prakt.,2015, 12: 72-80.

28. Youngster I., Mahabamunuge J., Systrom H.K., Sank J. i inni: Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent Clostridium difficile infection. BMC medicine 14(1),1-4,2016.
29. Mehlich A., Górska S., Gamian A., Myc A.: Wybrane aspekty zakażeń Clostridium difficile. Postępy Hig Med. Dosw(online),2015, 69:598-611. www.phmd.pl
30. Dubberke E.R., Olsen M.A.: Burden of Clostridium difficile on the Healthcare System. Clinical Infectious Diseases, 55(suppl.2) s88-s92, 2012.
31. Jośko-Ochojska J., Spandel L.: Zakażenie Clostridium difficile jako problem zdrowia publicznego. Probl. Hig. Epidemiol. 95(3), 568-573, 2014.
32. Lis Ł., Konieczny A., Żłobicka K., Witkiewicz W., Hruby Z.: Infekcja Clostridioides difficile u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Jak jej zapobiegać? Przegl. Epidemiol. 2020, 74(1):11-21.
33. Pituch H., Wultańska D.: Zakażenia Clostridium difficile- rozpoznanie i postępowanie u osób w starszym wieku. Zakażenia XXI wieku. 2018,1(4): 161-168.
34. Hryniewicz W., Ozorowski T.: Szpitalna Polityka Antybiotykowa. Propozycje dla polskich szpitali. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2011.