

Zakażenia

Clostridioides difficile

Mgr farmacji Aleksandra Sońko

Kierownik specjalizacji

Mgr farmacji Marcin Przystawski

Specjalista farmacji klinicznej

Spis treści

Wstęp.....	3
Definicje.....	4
Diagnostyka.....	6
Leczenie i kontrolka zakażeń.....	7
Transplantacja mikrobioty jelitowej.....	9
Przypadki kliniczne.....	10
Piśmiennictwo	12

Wstęp

Clostridioides difficile jest bakterią beztlenową naturalnie bytującą w jelicie grubym człowieka. W przypadku zdrowych osób nie stanowi zagrożenia i nie wywołuje żadnych dolegliwości, gdyż jej wzrost jest naturalnie kontrolowany przez florę bakteryjną jelit. Gdy dochodzi do zaburzenia naturalnej flory bakteryjnej pojawia się ryzyko namnażania i wytwarzania toksyn przez *C. difficile*, co skutkuje występowaniem biegunek i uszkodzeniami komórek ścian jelita.

Istnieje kilka czynników, które zwiększają ryzyko patologicznego namnażania się *C. difficile*:

1. Antybiotykoterapia (najważniejszy czynnik ryzyka)
2. Wiek powyżej 65 lat
3. Hospitalizacja w ośrodkach opieki długoterminowej
4. Stosowanie m.in. leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP), hamujących wytwarzanie kwasu solnego w żołądku
5. Immunosupresja
6. Chemioterapia
7. Zabiegi w obrębie jamy brzusznej

Zakażenie szerzy się drogą pokarmową oraz przy niedostatecznej higienie rąk i powierzchni. Bakterie osoby zakażonej lub nosicieli opuszczają organizm wraz z kałem i zanieczyszczają różne powierzchnie w ich otoczeniu. Spory, czyli przetrwalniki bakterii, mogą się utrzymywać na przedmiotach aż do 6 miesięcy.

Zakażenia te należą do najczęstszych zakażeń szpitalnych.

Jedną z cięższych form zakażenia jest rzekomobłoniaste zapalenie jelit (RZJ), charakteryzujące się ostrą biegunką, która cechuje się występowaniem szarożółtych tarczek na powierzchni błony śluzowej jelita grubego.

Przyczyną choroby są wytwarzane toksyny A i B przez bakterie namnażające się w świetle jelita grubego w sposób niekontrolowany.

Definicje

- **CDI** – infekcja *Clostridioides difficile*
- **Rozpoznanie zakażenia C. difficile** – występują objawy kliniczne, takie jak biegunki (w ciągu 24 godzin 3 lub więcej luźnych stolców bez innej ustalonej przyczyny) oraz spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów:
 - obecność toksyny A i/lub B w stolcu lub obecność szczepu *C. difficile* produkującego toksynę w posiewie kału
 - stwierdzenie RZJ (rzekomobłoniaste zapalenie jelit) w badaniu endoskopowym lub przy zabiegu
 - stwierdzenie RZJ w badaniu histopatologicznym
- **Nawrót CDI** – epizod zakażenia, do którego dochodzi od 2 do 8 tygodni od poprzedniego epizodu, którego objawy ustąpiły po lub bez leczenia
- **Ciężka postać CDI** – epizod CDI z ciężkim zapaleniem jelita (*colitis*) lub ze skomplikowanym przebiegiem choroby w wyniku której doszło do wstrząsu spowodowanego działaniem toksyn i pacjent jest hospitalizowany na oddziale intensywnej terapii lub nastąpił zgon
- **Piorunująca postać CDI** - wśród pacjentów z ciężką postacią CDI wyodrębniono postać kliniczną piorunującą, czyli przebiegającą ze wstrząsem lub hipotensją, niedrożnością lub jelitem olbrzymim
- **Colitis ulcerosa** – wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Proces zapalny obejmuje błonę śluzową i podśluzową jelita grubego. Choroba ma postać przewlekłą, a okresy remisji przerywają ostre nawroty, objawiające się krwawieniem okrężnicy oraz ilością wypróżnień nawet 20 na dobę.
- **Megacolon toxicum** – ostre rozdęcie okrężnicy, będące powikłaniem m.in. wrzodziejącego zapalenia jelita grubego czy rzekomobłoniastego zapalenia jelita. Przypuszczalnie dochodzi do głębokiego uszkodzenia ściany jelita grubego, co wynika z procesu zapalnego. Rozpoznawane jest na podstawie obrazu klinicznego i zdjęcia RTG jamy brzusznej. Średnica okrężnicy poprzecznej w płaszczyźnie pośrodkowej większej wynosi więcej niż 5,5 cm.
- **GDH** – dehydrogenaza glutaminianowa, marker w diagnostyce zakażeń CDI. Jego pozytywny wynik może sugerować obecność bakterii, jednak nie oznacza aktywnego zakażenia.
- **Testy NAAT** – najbardziej popularny to test PCR. Umożliwiają szybkie i dokładne oznaczenie toksynotwórczości szczepów

- **CDI w zależności od miejsca nabycia zakażenia:**
 - związane z zakładem opieki zdrowotnej – objawy występują w 3 dniu licząc od dnia przyjęcia lub w okresie do 4 tygodni od wypisania z zakładu
 - pozaszpitalne – czyli nabyte poza zakładem opieki zdrowotnej. Objawy występują poza zakładem opieki zdrowotnej i pacjent nie był hospitalizowany w ciągu 12 tygodni lub w ciągu mniej niż 48 godzin od przyjęcia do szpitala pod warunkiem, że pacjent nie był wcześniej hospitalizowany w ciągu poprzedzających 12 tygodni
 - nieznanego pochodzenia – pacjent został wypisany z zakładu opieki zdrowotnej ciągu 4-12 tygodni przed początkiem objawów lub taki, którego z braku danych nie można przypisać do żadnej grupy
- **Ognisko epidemiczne CDI** – 2 lub więcej powiązanych ze sobą przypadków zakażenia, ograniczonych czasowo i obszarem.
- **IDSA - (Infectious Diseases Society of America)** Towarzystwo Chorób Zakaźnych Ameryki.
- **SHEA- SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America)** Towarzystwo Epidemiologii Ochrony Zdrowia Ameryki.

Diagnostyka

Do zdiagnozowania infekcji *C. difficile* muszą być spełnione następujące kryteria:

- Biegunka megacolon toxicum lub ciężka niedrożność jelit
- Wynik badania laboratoryjnego jest dodatni (obecność toksyny A lub B)
- Obecność pseudobłon w badaniu endoskopowym lub histopatologicznym

Materiałem do badania jest przede wszystkim próbka stolca biegunkowego pobrana od pacjenta z podejrzeniem zakażenia.

Do badania należy pobrać stolec płynny, który przybiera kształt naczynia, do którego jest pobierany. W przeciwnym wypadku może wyjść wynik ujemnie fałszywy na obecność toksyny. Nie wykonuje się wymazu odbytu (wyjątek stanowią pacjenci z porażeniem jelit) ani nie pobiera się stolca uformowanego, ponieważ taki materiał nie nadaje się do oceny diagnostycznej.

Próbkę kału należy posiać w ciągu 2 godzin od pobrania. Do badań toksyn, próbka może być przechowywana do 3 dni w temperaturze 4°C.

Zgodnie z Narodowym Programem Ochrony Antybiotyków zaleca się badać wszystkie nieuformowane próbki kału wysyłane do laboratorium w celu potwierdzenia CDI, wyłączając pacjentów przyjmujących środki przeciwszczepowe.

Nie zaleca się wykonywania rutynowej diagnostyki w kierunku *C. difficile* u dzieci poniżej 2 roku życia oraz u pracowników opieki zdrowotnej.

Należy pamiętać, że obecność szczepów toksynotwórczych w badanej próbce nie jest równoznaczna z rozpoznaniem objawowego CDI, ponieważ *C. difficile* może kolonizować przewód pokarmowy człowieka.

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków rekomenduje dwu- lub nawet trzy-etapową diagnostykę.

Krok 1 : Wysoce czuły test NAAT lub GDH EIA

- Wynik dodatni – krok 2
- Wynik ujemny - Bez dalszych badań, zakażenie CD bardzo mało prawdopodobne

Krok 2: Wysoce czuły test EIA (immunoenzymatyczny) dla toksyny A/B

- Wynik dodatni - Zakażenie CD prawdopodobnie
- Wynik ujemny - Badanie kliniczne: występuje zakażenie CD lub nosicielstwo szczepu toksynotwórczego jest prawdopodobne – krok 3

Krok 3: (opcjonalnie) Wykonanie testu TC lub NAAT (jeżeli nie wykonano wcześniej)

Wszystkie dodatnie jak i negatywne wyniki testów powinny być raportowane do Zespołu Kontroli Zakażeń Szpitalnych.

Leczenie i kontrola zakażeń

Przebieg kliniczny CDI zależy od typu CDI oraz stanu ogólnego chorego i chorób współistniejących w chwili zakażenia. Typowe objawy kliniczne to m.in. utrata apetytu, biegunka, piorunujące rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, gorączka, ból w jamie brzusznej, leukocytoza, zapalenie stawów.

Aby zapobiec zakażeniom o etiologii *C. difficile* zaleca się:

- unikanie stosowania antybiotyków o największym ryzyku oporności:

- Fluorochinolony
- Cefalosporyny II i III generacji
- Klindamycyna
- Ampicylina
- Amoksycylina
- Penicyliny o szerokim spektrum działania z inhibitorami (oprócz tykarcyliny z klawulanianem i piperacyliny z tazobaktamem)

-skracanie antybiotykoterapii oraz hospitalizacji do minimum.

Droga podania antybiotyku ma istotny wpływ na ryzyko zakażenia CDI ze względu na wpływ na mikroflorę jelit. Najwyższe ryzyko jest przy antybiotykoterapii doustnej, która niszczy w sposób bezpośredni mikrobiom jelita grubego. Wysokie ryzyko niesie również antybiotykoterapia dożylna, która ingeruje w mikrobiotę jelit poprzez krwioobieg.

W szpitalu należy wprowadzić politykę antybiotykową uwzględniającą lokalną sytuację epidemiologiczną i analizę szczepów *C. difficile* występujących na danym oddziale. Nadzór powinien być sprawowany szczególnie nad następującymi antybiotykami: fluorochinolony, klindamycyna i cefalosporyny.

Zakażenie najczęściej jest przenoszone na pacjenta przez zanieczyszczone sporami ręce personelu medycznego i sprzęt znajdujący się w środowisku szpitalnym. Dlatego tak ważne jest, by personel medyczny zakładał rękawiczki i fartuch ochronny w chwili wejścia do sali z pacjentem zakażonym CDI i podczas opieki nad nim. Po zdjęciu rękawiczek zaleca się wykonanie procedury higieny rąk, poprzez mycie mydłem pod bieżącą wodą lub dezynfekcję środkiem na bazie alkoholu.

Należy również izolować pacjentów z CDI w jednoosobowych salach z własną łazienką i toaletą, a jeśli nie jest to możliwe wymagana jest kohortacja pacjentów zakażonych, ale tylko i wyłącznie tym samym drobnoustrojem. Nie zaleca się kohortować pacjentów zakażonych równocześnie wieloma wieloopornymi drobnoustrojami, np. MRSA itd.

Pacjentów należy informować i wymagać od nich mycia rąk mydłem i wodą, a także kąpieli pod prysznicem w celu redukcji ilości spor na powierzchni skóry.

Środki ostrożności należy utrzymywać co najmniej 48 godzin po ustąpieniu biegunki. Zaleca się kontrolowanie jakości sprzątnięcia w celu zapewnienia czystości środowiska szpitalnego.

Aktualnie nie jest zalecane stosowanie probiotyków w celu zapobiegania CDI, ze względu na brak potwierdzonej skuteczności. Nie ma dokładnych danych jaki miałyby być stosowany szczep probiotyczny, w jakiej dawce i jak długo aby uzyskać pożądaną efekt.

Leczenie potwierdzonego zakażenia CDI przewiduje jak najszybsze odstawienie antybiotyków, które mogły je spowodować, ponieważ stanowią ryzyko nawrotów zakażenia. Leczenie bez potwierdzenia rozpoczynamy w przypadku trudności z uzyskaniem wyników potwierdzających zakażenie lub w przypadku zakażenia piorunującego.

Według najnowszych wytycznych IDSA/SHEA z 2021 roku doustny metronidazol w leczeniu początkowego CDI o łagodnym nasileniu nie jest już preferowany, chyba że inne środki są niedostępne (500 mg 3 x dziennie p.o. przez 10 dni). Należy jednak unikać przedłużania leczenia metronidazolem ze względu na potencjalnie nieodwracalny efekt neurotoksyczności.

Tabela 1. Leczenie zakażeń *C. difficile* u dorosłych wg zaleceń IDSA i SHEA; Narodowy Program Ochrony antybiotyków

Definicje kliniczne	Dane kliniczne	Rekomendowane leczenie ^a	Siła zaleceń/ jakość dowodów
Początkowy epizod, łagodny	Leukocytoza ≤ 15000 komórek/ μ L; kreatynina w surowicy < 1.5 mg/dL	• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni, LUB	silna/wysoka
		• fidaksoamycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni	silna/wysoka
		• alternatywnie, jeżeli wankomycyna i fidaksoamycyna są niedostępne: metronidazol p.o. 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni	słaba/wysoka
Początkowy epizod, ciężki ^b	Leukocytoza ≥ 15000 komórek/ μ L lub kreatynina w surowicy > 1.5 mg/dL	• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni LUB	silna/wysoka
		• fidaksoamycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni	silna/wysoka
Początkowy epizod, piorunujący	Hipotensja lub wstrząs, niedrożność, jelito olbrzymie	• wankomycyna p.o. lub przez sondę nosowo-żołądkową 500 mg 4 x dziennie • w przypadku niedrożności, należy rozważyć dodatkowe doodbytnicze podanie wankomycyny • dożylny metronidazol (500 mg 3 x dziennie) musi być podany razem z doustną lub doodbytniczą wankomycyną, zwłaszcza w przypadku niedrożności	silna/umiarkowana (doustna VAN); słaba/niska (doodbytnicza VAN); silna/umiarkowana (dożylny metronidazol)
Pierwszy nawrót	---	• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni jeżeli w początkowym epizodzie był podany metronidazol, LUB	słaba/niska
		• przedłużona terapia malejącymi i pulsacyjnymi dawkami wankomycyny p.o., jeżeli standardowe leczenie było zastosowane w początkowym epizodzie (125 mg 4 x dziennie przez 10–14 dni, 2 x dziennie przez tydzień, raz dziennie przez następny tydzień, potem co drugi lub trzeci dzień przez 2–8 tygodni), LUB	słaba/niska
		• fidaksoamycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni, jeżeli w początkowym epizodzie zastosowano wankomycynę	słaba/umiarkowana
Drugi lub kolejny nawrót	---	• wankomycyna p.o. w dawkach malejących lub pulsacyjnych, LUB	słaba/niska
		• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni, następnie rifaksymina p.o. 400 mg 3 x dziennie przez 20 dni, LUB	słaba/niska
		• fidaksoamycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni, LUB	słaba/niska
		• transplantacja mikrobioty jelitowej ^c	silna/umiarkowana

Transplantacja mikrobioty jelitowej FMT (*Fecal Microbiota Transplantation*)

– Human Biome Institute

W przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu CDI oprócz leczenia standardowego zaleca się transplantację mikrobioty jelitowej (FMT). Jest to przeniesienie mikroorganizmów bytujących w jelicie zdrowego dawcy do przewodu pokarmowego biorcy, czyli pacjenta.

Dostępne są dwie postacie materiału do przeszczepu: zawiesina oraz kapsułki. Każde z nich zawiera komórki bakteryjne flory jelitowej, wyizolowane w sposób restrykcyjny z materiału dawcy.

Zawiesinę podaje się przez sondy dodwunastnicze/dożoładkowe/dojelitowe, gastroskop, kolonoskop, PEG lub wlewkę doodbytniczą. Należy ją rozmrozić ok 4-6 godzin przed planowanym podaniem. Raz rozmrożonego preparatu nie należy ponownie zamrażać.

Kapsułki posiadają podwójną osłonkę i uwalniają się dopiero na granicy jelita cienkiego i grubego. Przyjmuje się je doustnie zaraz po wyjęciu z zamrażarki.

Pierwszym etapem rozpoczęcia przeszczepu jest zdiagnozowanie nawrotu zakażenia CDI. Następnie lekarz dokonuje wyboru formy przeszczepu i zamawia preparat, który każdorazowo przechodzi przez aptekę szpitalną i trafia na oddział. Na oddziale pacjent zostaje przygotowany do podania mikrobioty. Przede wszystkim leczony jest przez 10-14 dni wankomycyną lub fidaksoomycyną doustnie, stosuje dietę lekkostrawną oraz jest zabezpieczony sanitarnie. 24-72 godzin przed podaniem zawiesiny/kapsułek wstrzymuje się antybiotykoterapię, podaje się środki oczyszczające jelito, np Fortrans (24h przed) oraz stosuje się ścisłą dietę. Godzinę przed podaniem FMT pacjent przyjmuje lek przeciwwymiotny (zalecany ondansetron w dawce 8 mg) oraz loperamid w przypadku bardzo przyspieszonego pasażu jelitowego. W przypadku przeszczepu przez górny odcinek przewodu pokarmowego 24 godziny przed podaniem FMT podaje się doustnie IPP 2 razy na dobę.

Kuracja zawiesiną odbywa się przy zabiegu kolonoskopii/gastroskopii/sondy lub wlewki plus czas odpoczynku wynosi 2 godziny. Pacjent powinien leżeć w pozycji Trendelenburga (głowa i tułów znajdują się poniżej kończyn dolnych) i obracać się z boku na bok.

Kuracja doustna trwa 1 dzień - 1 słoiczek kapsułek pacjent spożywa w ciągu 15 minut, opcjonalnie 2 godziny. Po przyjęciu zalecanej dawki powinien przebywać w pozycji siedzącej.

Przypadki kliniczne

Pacjentem numer 1 był mężczyzna w wieku 66 lat.

Przyjęty na SOR w trybie ostrodyżurowym z powodu nawrotu infekcji CDI. Stolec oddał ok 14 razy. W historii choroby wielokrotne zakażenie *C. difficile*.

Hospitalizowany w Oddziale Chorób Wewnętrznych od marca do maja 2023 roku. Rozpoznano:

- RZJ
- miażdżyca
- depresja
- przewlekła obturacyjna choroba płuc
- nadciśnienie tętnicze

Stan pacjenta ogólny średni, osłabiony, leżący, bez cech odwodnienia. Stan psychiczny zły. Zachowana świadomość i kontakt słowny. Wyczerpanie organizmu. Pacjent odmawiał przyjmowania posiłków, był dopajany, zgłaszał bóle brzucha i cały czas oddawał luźne stolce.

Wykonano badania diagnostyczne, które wykazało wynik dodatni w kierunku toksyny A i B jak i antygeny GDH *C. Difficile*. Złożono wniosek do dyrektora ds. leczniczych o wyrażenie zgody na przeprowadzenie transplantacji mikrobioty jelitowej metodą doustną w postaci kapsułek. Uzyskano zgodę i zaplanowano termin podania mikrobioty.

Pierwszy przeszczep wykonano 07 lipca 2023 roku w formie kapsułek doustnych, uzyskano przejściowe ustąpienie biegunki. Pacjent podjął spożywanie posiłków samodzielnie. W międzyczasie u pacjenta wystąpiła odma samoistna, w wyniku której pacjent miał założony drenaż opłucnowy i wdrożoną antybiotykoterapię. Jego stan krytycznie się pogorszył. Skutkiem tego był nawrót clostridiozy. Podjęto leczenie i drugi przeszczep mikrobioty jelitowej. 2-go sierpnia 2023 pacjent otrzymał drugi przeszczep FMT. Biegunka ustąpiła na około 10 dni i nawróciła. W badaniu kału stwierdzono antygen *C. Difficile* ale ujemny wynik na obecność toksyn. Ostatecznie obserwowano ustąpienie biegunek. Pacjent został wypisany do domu w stanie stabilnym.

Pacjent otrzymywał łącznie 46 dni typowe leczenie *C. Difficile*. Jego pobyt w szpitalu był wikłany zapaleniem płuc i sepsą *K. Pneumoniae*, co miało istotny wpływ na nawroty clostridiozy.

Pacjentem numer 2 był mężczyzna w wieku 73 lat. Wielokrotnie hospitalizowany.

W wywiadzie:

- ostre uszkodzenie nerek,
- przerost gruczołu krokowego,
- uogólnione pogrubienie ścian pęcherza moczowego,
- niedokrwistość normocytarna typu chorób przewlekłych,
- przewlekła obturacyjna choroba płuc,
- guzki płuc
- Liczne łuszczyki przełyku, żołądka, dwunastnicy i trzustki
- Torbiele wątroby
- Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa
- Wyniszczenie organizmu

Mężczyzna został przyjęty w maju 2024 w trybie pilnym z powodu kolejnego (drugiego) nawrotu RZJ. Wcześniej hospitalizowany z powodu CDI. Leczony w kwietniu 2024 roku szerokospektralną antybiotykoterapią z powodu urosepsy ESBL. Przy przyjęciu pacjent w stanie ogólnym średnim, odwodniony, wyniszczony, z biegunką.

Badania laboratoryjne dodatnie w kierunku *Clostridioides difficile*. Wdrożono antybiotykoterapię (wankomycyna w dawce 125 mg 4x dobę), płynoterapię i zakwalifikowano pacjenta do przeszczepu mikrobioty jelitowej. Pacjent w pierwszych rozmowach na temat FMT odmawiał wykonania przeszczepu przez kapsułki. Dopiero po kolejnej próbie rozmowy wyraził zgodę na podanie przeszczepu przez GFS (gastroskopia). Zaplanowano procedurę na czerwiec 2024. Pacjent był w stanie dość dobrym, przytomny, w zachowanym kontakcie logiczno-słownym, ale niechętnie wstającym z łóżka. Pacjenta przygotowano zgodnie z zaleceniami do wykonania procedury przeszczepu.

5-go czerwca 2024 roku przeprowadzono transplantację mikrobioty jelitowej z podaniem zawiesiny przez gastrokop. Zabieg przebiegł bez powikłań. Pacjent wypisany do domu z zaleceniami.

Piśmiennictwo

- „Zakażenia clostridioides (clostridium) difficile: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka”; narodowy program ochrony antybiotyków; 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
- „Postępowanie w zakażeniach clostridioides (clostridium) difficile wraz z zasadami transferu mikrobioty jelitowej”; – rekomendacje polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych; Anna Piekarska , Anatol Panasiuk , Piotr M. Stępień
- „Diagnostyka zakażeń clostridium difficile na podstawie zaleceń european society of clinical microbiology and infectious diseases z 2016 roku”
- „Management of clostridioides difficile infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current idsa/shear, escmid and asid guidelines” Emma Jane Bishop, Ravindranath Tiruvoipati
- <https://human-biome.com/> „human biome institute”
- Dokumentacja medyczna