

\*Krzysztof Bielecki

Zakażenie *Clostridium difficile* jako czynnik ryzyka w chirurgii*Clostridium difficile* infection as a risk factor in surgery

Klinika Chirurgii Ogólnej i Przewodu Pokarmowego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Wiesław Tarnowski, prof. CMKP

## Streszczenie

W pracy została omówiona etiologia, patogenezę, objawy kliniczne i leczenie zakażenia *Clostridium difficile*. Zwrócono uwagę na wzrastającą częstość występowania zakażenia *C. difficile* związaną z nadmiernym i niekontrolowanym stosowaniem antybiotyków. W pracy przedstawiono klasyczne sposoby leczenia oraz nowe, alternatywne metody leczenia zakażenia. *Clostridium difficile* associated-diseases stanowią duże ryzyko szczególnie u chorych chirurgicznych.

Słowa kluczowe: biegunki szpitalne, zakażenie, *Clostridium difficile*

## Summary

Etiology, pathogenesis, clinical symptoms and treatment of *Clostridium difficile* infection are presented. The increasing incidence of *Clostridium difficile* infection due to an excessive and uncontrolled use of antibiotics is emphasized. In the paper well-known and novel, alternative methods of *C. difficile* infection treatment are presented. Patients who undergo surgical procedures are especially high risk of *Clostridium difficile* associated diseases.

Key words: nosocomial diarrhea, infection, *Clostridium difficile*

Biegunki szpitalne stanowią duży problem kliniczny. Około 3-29% chorych otrzymujących antybiotyki ma biegunkę. W pierwszych 25 latach ery antybiotykowej za przyczynę biegunki poantybiotykowej uznawano zakażenie gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*). W 1935 roku Hall i O'Tod opisali beztlenową laseczkę i nazwali ją *Bacillus difficilis* (laseczka trudnorosnąca). Obecnie uważa się, że głównym czynnikiem etiologicznym biegunek jest ta gram-dodatnia bezwzględnie beztlenowa laseczka. W biegunce klindamycynozależnej co piąty chory może mieć zakażenie *Clostridium difficile* (ryzyko zakażenia ok. 21%). W warunkach doświadczalnych i klinicznych u ludzi wykazano, że *C. difficile* powoduje zapalenie okrężnicy i powstawanie błon rzekomych. W roku 1978 wykazano obecność *C. difficile* jako etiologicznego patogenu w biegunkach poantybiotykowych (1).

Z punktu widzenia mikrobiologicznego historię ludzkości można podzielić na dwie ery:

1. era przedantybiotykowa do lat 40. XX wieku – rozpoznawano pojedyncze przypadki ciężkich biegunek, które teraz można zakwalifikować jako zakażenie *C. difficile*,

2. era antybiotykowa – charakteryzująca się m.in. wzrastającą częstością zakażeń *C. difficile*. **W ostatnim dziesięcioleciu liczba nowych zachorowań zwiększyła się 50-krotnie w stosunku do poprzedniego okresu.**

Zakażenie *Clostridium difficile* jest odpowiedzialne za 10-25% przypadków poantybiotykowych biegunek, za 50-75% przypadków poantybiotykowych zapaleń okrężnicy i za 90-100% przypadków poantybiotykowego rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Patogen ten występuje we florze jelitowej u 2% zdrowych osobników i zwiększa się z wiekiem do 14% (2). Od roku 2000 nowy, bardzo wirulentny szczep *C. difficile* tzw NAP1/BI/027 jest odpowiedzialny za większość zakażeń. W 2005 roku szczep ten wykryto także i w Polsce).

Wyodrębniono 3 zasadnicze czynniki ryzyka wystąpienia biegunki w następstwie zakażenia *C. difficile*:

1. wszechobecna i niekontrolowana antybiotykoterapia,
2. coraz bardziej zaawansowany wiek chorych,
3. pobyt w szpitalu (zakażenie szpitalne).

*Clostridium difficile* associated disease (CDAD) jest anglojęzycznym akronimem, który obejmuje poantybiotykową biegunkę i rzekomobłoniaste zapalenie okręż-

nicy. Stany te jako schorzenia są znane od ponad 30 lat i są już dobrze zdefiniowane głównie jako jatrogenne powikłania po stosowaniu antybiotyków (5). **CDAD może występować w różnych postaciach od łagodnej, niepowikłanej biegunki poprzez sepsę, aż do zgonu włącznie.** Przenoszenie zakażenia odbywa się drogą kałowo-ustną (ang. *fecal-oral route*), głównie poprzez ręce pacjentów i pracowników ochrony zdrowia. *C. difficile* dostaje się do przewodu pokarmowego w postaci wegetatywnej lub w postaci zarodników, opornych na kwaśne środowisko żołądka. W jelicie cienkim zarodniki przekształcają się w formę wegetatywną. W jelicie grubym *C. difficile* namnaża się jeśli prawidłowa flora jelitowa ulega zaburzeniu pod wpływem leczenia antybiotykami.

CDAD według danych *US Center for Disease Control and Prevention* występuje od 31 na 100 000 (w roku 1996) do 61 na 100 000 (w 2003 roku) hospitalizowanych pacjentów (6). Od 1990 roku częstość zakażeń *C. difficile* wzrosła ponad 50-krotnie. **Ogólna śmiertelność z powodu CDAD wynosi od 6-30%.** Okres inkubacji choroby od momentu zakażenia do wystąpienia objawów nie jest ostatecznie zdefiniowany. Niekiedy objawy zakażenia występują już w trakcie stosowania antybiotyków a niekiedy choroba objawia się w wiele tygodni po zakończeniu stosowania antybiotyków.

#### **C. difficile wytwarza trzy toksyny:**

1. toksynę A – enterotoksynę (TcdA)
2. toksynę B – cytotoksynę (TcdB)
3. toksynę binarną (CDT) – nie jest poznana jej rola w chorobowości związanej z zakażeniem *C. difficile*.

Toksyny są odpowiedzialne za zapalenie jelit, wzmożoną produkcję śluzu i płynu jelitowego oraz uszkodzenie błony śluzowej jelita, co prowadzi do nasilonej biegunki i zapalenia okrężnicy. Toksyna A przyciąga neutrofile, monocyty i zwiększa wydzielanie płynu zapalnego, zaś toksyna B uszkadza komórki nabłonka jelitowego co prowadzi do powstawania błon rzekomych i wodnistej, nasilonej biegunki. Za ostatnio występujące epidemie zakażenia *C. difficile* odpowiada szczep NAP 1/BI/027, który wytwarza 16 razy więcej toksyny A i 23 razy więcej toksyny B w porównaniu do poprzednio występujących szczepów (6).

Toksyny znajdują się w kale u 10-25% pacjentów z biegunką poantybiotykową i u ponad 95% chorych z rzekomobłoniastym zapaleniem okrężnicy.

Toksyny A i B (glukotransferazy) inaktywują białka z nadrodziny Rho, niszcząc cytoszkielet komórki i indukują apoptozę komórek eukariotycznych.

Obserwuje się szerokie nosicielstwo *C. difficile* w środowisku i w przewodzie pokarmowym zwierząt.

Nosicielstwo *C. difficile* u ludzi w Europie i USA wynosi 2-3% a w Japonii 4,2-17,5%. Obserwuje się wysokie nosicielstwo u noworodków do 2. r.ż., które wynosi 13-70% (4).

Chorobowość *C. difficile* zależy od toksyny A i toksyny B. *C. difficile* niszczy poprzez działanie toksyn barierę nabłonka jelitowego, którego komórki stają się

dostępne dla licznych bakterii bytujących w świetle przewodu pokarmowego.

**Czynnikami ryzyka rozwoju CDAD** jest szpitalna antybiotykoterapia szeroko spektralnymi antybiotykami oraz takie czynniki jak zaawansowany wiek chorego (powyżej 75. r.ż.), długi okres hospitalizacji, choroby a szczególnie operacje lub procedury endoskopowe w obrębie przewodu pokarmowego, obecność zgłębnika nosowo-żołądkowego, leczenie przeciwrzodowe, inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptorów histaminowych, chemioterapia, immunosupresja, przeszczepy, a zwłaszcza przeszczepy serca, kobiety w okresie połogu, kontakt z chorym zakażonym (8).

Wszystkie antybiotyki na czele z klindamycyną i beta-laktamami (ampicilina, amoksycyklina, cefalosporyny), fluorchinolonomi, z wyjątkiem aminoglikozydów, stanowią ryzyko wystąpienia CDAD. Fluorchinolony czterokrotnie zwiększają ryzyko zakażenia *C. difficile*. Tygecyklina i tazocin (piperacilina + tazobactam) redukują liczbę bakteroides species w jelicie ale nie zwiększają ryzyka zakażenia *C. difficile* (4, 5). Choroba nowotworowa conajmniej trzykrotnie zwiększa ryzyko zakażenia *C. difficile*.

Zakażenie *C. difficile* w warunkach pozaszpitalnych stanowi obecnie ok. 10-25 zachorowań na 100 000 i stale ta częstość wzrasta. Takie choroby jak choroba wrzodowa (zwłaszcza po eradykacji *H. pylori*), zarzucanie żołądkowo-przełykowe, niewydolność nerek, cukrzyca, choroba uchyłkowa jelita grubego, chłoniaki, przewlekłe stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych, nieswoiste zapalenia jelit zwiększają także ryzyko zakażenia *C. difficile*. Obecnie obserwuje się wzrost zachorowań w grupie dzieci i młodzieży. Kiedyś te grupy były grupami niskiego ryzyka zachorowania na zakażenie *C. difficile*. Obserwuje się znaczący wzrost zakażeń *C. difficile* u chorych, u których stosuje się inhibitory pompy protonowej (IPP) (9). IPP zwiększają trzykrotnie ryzyko zakażenia *C. difficile* (10).

#### **Kliniczne spektrum objawów schorzeń wywołanych przez C. difficile zależy od następujących czynników:**

1. stanu ogólnego pacjenta;
2. ciężkości choroby podstawowej;
3. wieku chorego;
4. poziomu wirulencji szczepu *C. difficile*.

W patogenezie CDAD istotną rolę odgrywają następujące czynniki:

1. uszkodzenie fizjologicznej flory jelitowej przez antybiotyki;
2. ekspozycja na zakażenie *C. difficile*;
3. czynniki związane z gospodarzem jak wiek, choroba podstawowa, osłabienie czynności układu odpornościowego.

Najczęstsze postaci kliniczne CDAD to:

1. biegunki poantybiotykowe;
2. zapalenie okrężnicy bez błon rzekomych;
3. rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy.

**Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie następujących kryteriów:**

1. Charakterystyczny zespół objawów klinicznych: kurczowe bóle brzucha, gorączka, objawy niedrożności jelit lub objawy zapalenia otrzewnej, narastająca leukocytoza (powyżej 25 000/mm<sup>3</sup>), pogarszający się stan ogólny chorych.

2. Biegunka (powyżej 5 luźnych stolców/dobę), objawy zespołu toksycznego rozszerzenia okrężnicy (*toxic megacolon*).

3. Pojawienie się wyżej wymienionych objawów podczas stosowania antybiotyków lub do 8 tygodni po ich odstawieniu.

4. W kolonoskopii widoczne są błony rzekome w okrężnicy, najczęściej w jej lewej połowie.

5. Obraz histologiczny wycinków błony śluzowej okrężnicy (pobranych podczas kolonoskopii) charakterystyczny dla zapalenia okrężnicy i zakażenia *C. difficile*.

6. Wykrycie w próbkach kału toksynotwórczych szczepów *C. difficile* lub toksyny A i B. W próbkach stolca stwierdza się dużą liczbę leukocytów (11).

Jakie są korzyści i niekorzystne aspekty dostępnych metod diagnostycznych?

1. Endoskopia – można ją wykonać w ciągu 2 godzin, ma czułość ok. 50%, pozwala rozpoznać rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. W czasie badania należy zachować szczególną ostrożność ze względu na ryzyko przedziurawienia okrężnicy.

2. Posiew kału na beztlenuce – trwa ok. 72 godz., czułość 90-100%.

3. Testy enzymatyczne ELISA wykrywające obecność toksyny A i B w kale chorego – można wykonać je w ciągu 2 godzin, czułość 80-95%, łatwość wykonania.

4. Immunochromatograficzne badanie obecności toksyny A – czas wykonania, 1 godzina, test jest łatwy i szybki, nie wykrywa kompleksu toksyn A i B, nie wykrywa bakterii *C. difficile*.

**Objawy kliniczne CDAD**

Objawy są zróżnicowane, od łagodnej biegunki do zagrażającego, życiu rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy. Choroba zaczyna się nudnościami, kurczowymi bólami brzucha, biegunką (stolce wodniste, śluzowe, zielone o charakterystycznym zapachu). Postępuje odwodnienie, narasta temperatura ciała i tachykardia, narasta leukocytoza w krwi obwodowej (zwykle powyżej 25 000/mm<sup>3</sup>), u ok. 40% chorych pojawia się krew w stolcu. W badaniu FSS stwierdza się rzekome błony i żółte tarczki na błonie śluzowej okrężnicy. Błony rzekome rzadko są widoczne w bliższej części okrężnicy. Objawami wskazującymi na ciężkość zakażenia *C. difficile* jest zespół objawów *toxic megacolon*, narastająca niedrożność porażenna jelit, wysoka leukocytoza, ciężka hipalbuminemia, konieczność kolektomii, wstrząs septyczny, które często prowadzą do śmierci chorego. Powikłania te występują częściej u pacjentów w podeszłym wieku a czynnikami wywołującymi są fluorochinolony lub cefalosporyny. Wymienione objawy są charakterystyczne dla postaci piorunującej zakażenia, która występuje w około 8% przypadków i jest obciążona śmiertelnością ponad 30%.

jącym są fluorochinolony lub cefalosporyny. Wymienione objawy są charakterystyczne dla postaci piorunującej zakażenia, która występuje w około 8% przypadków i jest obciążona śmiertelnością ponad 30%.

Zakażenie *C. difficile* prawie zawsze dotyczy jelita grubego, chociaż są opisywane przypadki zakażenia w obrębie jelita krętego u chorych po kolektomii.

Zakażenie *C. difficile* zalicza się do tzw *protein-losing enteropathy*, co powoduje znaczący spadek poziomu albumin w organizmie i uogólnione obrzęki.

**Nawrotem choroby CDAD** nazywamy pojawienie się zespołu objawów chorobowych w okresie do 8 miesięcy od pierwszego epizodu choroby. Nawroty zdarzają się w ok. 20% chorych leczonych metronidazolem lub wankomycyną. Objawy zwykle nawracają w ciągu 1-8 tygodni od zaprzestania leczenia (2).

**Leczenie**

1. Samo natychmiastowe odstawienie pierwotnego antybiotyku w ciągu 48-72 godzin poprawia stan ogólny u 15-23% chorych. Należy natychmiast i intensywnie nawodnić chorego i wyrównać niedobory elektrolitowe. Nie wolno podawać leków hamujących perystaltykę (loperamid) lub leków narkotycznych zatrzymujących biegunkę.

2. Leczenie przeciwbakteryjne:

– **Wankomycyna** przez wiele ośrodków uznawana jest za lek z wyboru w leczeniu zakażeń *C. difficile*. Lek podaje się doustnie lub doodbytniczo w dawce 125 lub 500 mg, cztery razy w ciągu doby przez 10 dni. Wankomycynę zaleca się w ciężkich postaciach choroby. Niekorzystnymi cechami wankomycyny są: wysoki koszt, częste nawroty choroby, zwiększone ryzyko rozwoju wankomycynoopornych pałeczek jelitowych (*Enterococcus faecalis*).

– **Metronidazol** podany doustnie w dawce 250-500 mg, cztery razy w ciągu doby przez 10 dni (12). Korzystną odpowiedź leczniczą obserwuje się u ok. 50% chorych. W około 20-30% chorych obserwuje się nawroty zakażenia po leczeniu metronidazolem.

Metanalizy badań prospektywnych i randomizowanych porównujące skuteczność terapii metronidazolem i wankomycyną nie wykazały przewagi w aspekcie skuteczności i tolerancji któregośkolwiek z tych leków (13, 4). Niestety w ostatnich latach obserwuje się spadającą skuteczność metronidazolu w leczeniu zakażeń *C. difficile* stąd uzasadnione są poszukiwania innych metod leczenia (14).

– **W Europie do leczenia zakażenia *C. difficile* rekomendowana jest także teikoplanina** (2 x dziennie 100 mg, doustnie, przez 10 dni) i pochodne kwasu fusydowego. Obniżająca się skuteczność metronidazolu w leczeniu CDAD spowodowała coraz częstsze stosowanie pochodnych kwasu fusydowego jako alternatywnego leczenia. Kwas fusydowy podaje się w dawce 250 mg trzy razy dziennie, doustnie przez 7 dni. Wykazano, porównywalną do metronidazolu skuteczność leczniczą kwasu fusydowego w leczeniu pierwszych epizodów zakażeń

nia *C. difficile* (15). Z badań wynika, że stosowanie kwasu fusydowego w monoterapii CDAD może odpowiadać za gwałtowną selekcję odpornych na kwas fusydowy szczepów *C. difficile* (16). Podawanie teikoplaniny (antybiotyk glikopeptydowy) 200 mg/dobę, było podobnie skuteczne w leczeniu CDAD jak 2000 mg wankomycyny (17).

– W związku z występującą opornością *C. difficile* na metronidazol (wok. 6,3% przyp.) i na wankomycynę (w ok. 3,1% przyp.) (18, 19) z nowszych leków rekomendowane są:

- **Nitazoxanid** (nitrothiazolid) aktywny w stosunku do bakterii bezwzględnie beztlenowych (dawka dobową 2 x 500 mg przez 10 dni). Nitazoxamid jest nitrothiazolidem, który skutecznie zwalcza zakażenia pasożytnicze jelit, takie jak *cryptosporidiosis* i *giardiasis* przez blokowanie metabolizmu beztlenowego w eukariocytach, ale także hamuje rozwój *C. difficile*. Wykazano, że nitazoxanid jest co najmniej tak skuteczny jak *metronidazol* w leczeniu zakażeń wywołanych przez *C. difficile* (20);

- **Ramoplanina** (nowy lipoglikodepsipeptyd) zalecany także do leczenia zakażeń VRE (*vancomycino-resistant enterococcus*) (19);

- **Rifaximin** i inne preparaty wchodzące w skład grupy rifamycyny hamują syntezę białka w bakteriach poprzez wiązanie się z RpoB, podjednostką beta-polymerazy RNA (21, 22). Rifaximin – niewchłaniany w przewodzie pokarmowym antybiotyk w dawce 1200 mg/dobę podawany przez 14 dni, a następnie w dawce 600 mg/dobę przez kolejne 14 dni był skuteczny w leczeniu CDAD i w zapobieganiu nawrotom zakażenia (23).

3. Postępowanie w powikłanych przypadkach:

– niemożność stosowania leków doustnie: zaleca się metronidazol dożylnie (500 mg x 4 dziennie) i wankomycynę (500 mg x 4 dziennie) doodbytniczo lub poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy;

– w ciężkich postaciach choroby, jeśli metronidazol i wankomycyna okazują się mało skuteczne, zaleca się podawanie dożylnie tygocykliny w dawce nasycającej 100 mg, a następnie 2 x dziennie po 50 mg przez okres 7-24 dni (24);

– w ciężkich i opornych na leczenie farmakologiczne postaciach choroby należy wcześniej rozważyć leczenie operacyjne (kolektomia z ileostomią), szczególnie jeśli leukocytoza przekracza 20 000/mm<sup>3</sup>, są objawy niewydolności nerek, wstrząsu septycznego lub niewydolności wielonarządowej. Wskazaniami do kolektomii są: objawy rozlanego zapalenia otrzewnej, podejrzenie przedziurawienia jelita, przedłużająca się sepsa. Kolektomię należy rozważyć wcześniej u chorych w podeszłym wieku i z upośledzoną odpornością (7). Kolektomię powinno się wykonać zanim mleczany w surowicy krwi przekroczy wartość 5 mmoli/l. Nie należy długo wahać się z wykonaniem kolektomii w myśl zasady J. Golighera: „Save the life not the colon” (Ratuj chorego, a nie okrężnicę).

### Inne alternatywne metody leczenia:

1. Zaleca się doustne podawanie pałeczek kwasu mlekowego, *saccharomyces boulardii* (250 mg 2 x dziennie przez 4-6 tygodni).

2. Probiotyki jak *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* podawane razem z wankomycyną zmniejszają częstość nawrotów zakażenia *C. difficile* z 50 do 16% (25).

3. **Tolevamer** (jest to rozpuszczalny, anionowy polimer o ciężarze molekularnym powyżej 400 kDa) wiąże niekowalennie toksyny A i B *C. difficile*). Lek podawany doustnie w dawce 3 g/dobę eliminuje biegunki u 67% chorych a w dawce 6 g/dobę odpowiednio u 83% chorych (26).

4. Wymienne żywice anionowe jak cholestyramina podawana doustnie (4,0 gramy x 3 dziennie).

5. 30-50 gramów stolca pobranego od zdrowego osobnika rozcieńczonego w roztworze fizjologicznym soli kuchennej pować doodbytniczo lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

6. Dożylnie podanie immunoglobuliny w dawce 400 mg/kg wagi ciała. Dawka taka może być powtórzona po 3 tygodniach (2). Nie powinno podawać się razem wankomycyny z *lactobacillus* (wankomycyna zabija pałeczki kwasu mlekowego) lub wankomycyny z cholestyraminą (cholestyramina wiąże wankomycynę) (5).

7. W leczeniu nawracających zakażeń *C. difficile* podjęto próby stosowania czynnego uodparniania chorych poprzez podawanie szczepionki zawierającej toksyn A i B. Po szczepieniu wykazano wzrost poziomu przeciwciał IgG antitoxyn A i B. Wyniki prac wykazały skuteczność szczepienia przeciwko *C. difficile* i jego toksynom, ale wymaga to sprawdzenia w dużych, kontrolowanych i randomizowanych próbach klinicznych (27).

### Nadzór nad rozprzestrzenianiem się choroby *C. difficile* (Infection control) polega m.in. na:

- umieszczeniu chorego w jednoosobowym pokoju z łazienką,
- ograniczeniu kontaktów chorego z członkami rodziny i odwiedzającymi,
- codziennej dezynfekcji pomieszczenia, podłogi itp. roztworem podchlorynu wapnia w rozcieńczeniu 1:10,
- unikaniu stosowania elektronicznego, wspólnego dla wielu chorych termometru doodbytniczego; zalecać stosowanie termometrów jednorazowych,
- używaniu do mycia rąk i wody, a nie środków antyseptycznych na bazie alkoholu, ponieważ zarodniki *C. difficile* przeżywają obecność alkoholu.

Próby zapobiegania zakażeniu *C. difficile* poprzez profilaktyczne stosowanie metronidazolu lub wankomycyny nie są zalecane, ponieważ zwiększają częstość przenoszenia zakażenia.

Niektórzy chorzy z ciężką, piorunującą postacią choroby (niedrożność jelit, zapalenie rozlane otrzewnej, wstrząs septyczny) niepoddającej się leczeniu zachowawczemu, wymagają w pewnym okresie choroby pilnej kolektomii. Na szczęście liczba takich chorych jest niewielka i wynosi ok. 3% chorych na CDAD. **Objawami wskazującymi na ryzyko rozwoju postaci piorunującej zakażenia *C. difficile* są:** silne bóle brzucha, duże wzdęcie brzucha, hipotensja i tachykardia, wysoka leukocytoza, wysoka zawartość mleczanów w surowicy krwi (powyżej 2,2 mmol/l), znacznie podwyższone C-RP, stosowanie IPP, choroby towarzyszące jak cukrzyca, mocznica (28). Śmiertelność okołooperacyjna po kolektomii wykonanej u chorych z postacią piorunującą wynosi ok. 32-50%.

**U 20-30% chorych po zakończonym leczeniu w okresie 3-21 dni może wystąpić nawrót zakażenia tym samym lub innym szczepem *C. difficile*.** Stosowanie inhibitorów pompy protonowej zwiększa ryzyko nawrotu zakażenia z 4,8% (bez IPP) do 47,6% (w grupie chorych zażywających IPP) (29). Wykazano, że obecność wyrostka robaczkowego chroni chorego przed nawrotem zakażenia *C. difficile* (30). Pierwszy nawrót choroby należy leczyć tak jak podano powyżej, zaczynając od stosowania metronidazolu. W przypadku drugiego nawrotu zaleca się leczenie wankomycyną (125 mg x 4/dobę) z rifampicyną (2 x dziennie po 300 mg) przez okres 10-14 dni. Jeśli wystąpi trzeci nawrót, to leczenie wankomycyną należy kontynuować przez okres 6 tygodni w zmniejszających się dawkach leku (11). Nawroty zakażenia wiążą się prawdopodobnie z niedostatecznym wytwarzaniem przeciwciał przeciwko *C. difficile*. Dlatego też ważnymi są doniesienia o korzystnym, klinicznym stosowaniu ludzkich przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko toksynom A i B dodanych do metronidazolu lub wankomycyny. W porównaniu z grupą kontrolną częstość nawrotów zakażenia była znamiennej niższa w grupie chorych leczonych przeciwciałami monoklonalnymi (7 versus 25%) (31).

#### Terapeutyczne opcje w zakażeniach *C. difficile*:

1. Postać łagodna – łagodna biegunka, bez objawów ogólnych choroby, leukocytoza < 15 000/mm<sup>3</sup>, kreatynina w surowicy < 1,5 mg% – metronidazol 250 mg 4 x dziennie albo 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni.

2. Postać umiarkowana – gorączka, nasilona biegunka, bóle brzucha, podwyższona leukocytoza): wankomycyna 125-500 mg doustnie 4 x dziennie przez 10 dni.

3. Postać ciężka – leukocytoza > 15 000/mm<sup>3</sup>, kreatynina > 1,5 mg%, niedrożność porażenna jelit, *toxic megacolon*, ciężkie odwodnienie lub objawy sepsy – podawanie wankomycyny do światła jelita grubego i rozważenie kolektomii.

4. Niemożność podawania doustnego leków: podawanie wankomycyny do światła przewodu pokarmowego poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub wlewki doodbytnicze i dożylnie, podawanie metronidazolu.

#### PROPOZYCJE TERAPEUTYCZNE W NAWROTACH ZAKAŻENIA *C. DIFFICILE*

Pierwszy nawrót:

– łagodne lub umiarkowane zakażenie:  
metronidazol doustnie 500 mg x 3 dziennie przez 10-14 dni

– ciężkie zakażenie, brak skuteczności lub złe tolerowanie metronidazolu:  
vancomycin w dawce 125 mg doustnie 4 x dziennie przez 10-14 dni.

Drugi nawrót:

– przedłużone podawanie wankomycyny w zmniejszających dawkach:

125 mg 4x dziennie przez 14 dni,

125 mg 2 x dziennie przez 7 dni,

125 mg raz dziennie przez 7 dni,

125 mg co drugi dzień przez 8 dni (4 dawki),

125 mg raz dziennie co trzy dni przez 15 dni (5 dawek).

Trzeci nawrót:

Wankomycyna w dawce 125 mg 4 x dziennie przez 14 dni stosowana łącznie z alternatywnymi metodami leczenia jak: immunoglobulina (400 mg/kg wagi ciała, dożylnie) podawana co trzy tygodnie, łącznie 2-3 dawki, rifampicyna (po zakończeniu leczenia wankomycyną) w dawce 400 mg dwa razy dziennie przez 14 dni, podawanie doodbytniczo niewielkiej ilości stolca pobranego od zdrowych osobników (doodbytniczo) (32).

Wzrost zużycia antybiotyków w polskich szpitalach zwiększa częstość występowania szczepów *C. difficile*. Są to często szczepy odporne na wiele obecnie stosowanych antybiotyków. Nabywanie przez te szczepy ruchomych elementów genetycznych, np. transpozonów, sprzyja zmianie epidemiologii zakażenia *C. difficile* oraz pojawieniu się nowych wielolekoopornych szczepów *C. difficile*. Najczęstszym szczepem *C. difficile* odpowiedzialnym za większość epidemii zakażenia jest szczep oznaczony symbolami BI/NAP1/027. Zakażenia *C. difficile* w ciągu ostatnich 5-10 lat coraz częściej występują, stają się coraz cięższe, coraz bardziej odporne na leczenie i coraz częściej nawracają. Zapadalność na zakażenie *C. difficile* wzrosła 4-krotnie a 10-krotnie w populacji osób po 65. r.ż.

**Na zakończenie przedstawiam kilka informacji z rekomendacji z 2010 roku opracowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Epidemiologii i Chorób Zakaźnych (33):**

Badania bakteriologiczne stolca na obecność *C. difficile* i toksyn A i B powinny być wykonywane tylko u chorych z biegunką. Nie rekomenduje się wykonywania badań testowych stolca u chorych bezobjawowych. Posiew stolca jest najbardziej czułym testem diagnostycznym zakażenia *C. difficile*. Powtarzanie testów podczas tego samego epizodu biegunki nie jest uzasadnione. Testy oparte reakcji PCR (*polymase chain reaction*) nie są jeszcze rekomendowane

do powszechnego stosowania. Lekarze, pielęgniarki i wszyscy odwiedzający chorego z zakażeniem *C. difficile* powinni zakładać ochronne rękawiczki. Szczególnie ważną jest higiena rąk i konieczność częstego mycia rąk mydłem i wodą. Należy uczynić wiele wysiłku, aby zapobiec tzw. poziomej transmisji zakażenia poprzez izolację chorego, eliminację wspólnych termometrów, częste mycie powierzchni w pomieszczeniu, gdzie przebywa chory (mycie roztworem podchlorynu wapnia).

Należy ograniczyć stosowanie antybiotyków, a w szczególności cefalosporyn i klindamycyny.

Nie rekomenduje się stosowania aktualnie istniejących probiotyków w celu zapobiegania zakażeniu *C. difficile*.

W leczeniu należy uwzględnić następujące zalecenia:

1. odstawić dotychczas stosowane antybiotyki,
2. jeśli podejrzewa się zakażenie wywołane przez *C. difficile*, należy natychmiast rozpocząć celowane leczenie,
3. jeśli testy kałowe są negatywne, to decyzja o wstrzymaniu, rozpoczęciu lub kontynuowaniu leczenia powinna być podjęta indywidualnie dla każdego chorego,
4. unikać podawania leków antyperystaltycznych, ponieważ mogą one maskować objawy lub powodować tzw. *megacolon toxicum*,
5. metronidazol (3 x dziennie po 500 mg, doustnie przez 10-14 dni) jest leczeniem pierwszoplanowym w łagodnych i umiarkowanych postaciach zakażenia,
6. wankomycyna (125 mg 4 x dziennie, doustnie przez 10-14 dni) jest leczeniem pierwszoplanowym w ciężkiej postaci zakażenia,
7. wankomycyna podawana doustnie (lub przez zgłąbniak żołądkowy) z metronidazolem lub bez metronidazolu podawanego dożylnie jest rekomendowana w leczeniu ciężkich, powikłanych zakażeniach *C. difficile*. Schemat leczenia polega na podawaniu wankomycyny 500 mg x 4/dobę i 500 mg leku rozpuszczonego w 100 ml roztworu fizjologicznego soli kuchennej

podawanej doodbytniczo co 6 godzin; metronidazol podaje się dożylnio w dawce 500 mg co 8 godzin.

8. Należy rozważyć wykonanie kolektomii z pozostawieniem odbytnicy i wykonaniem ileostomii u chorych w ciężkim stanie. Nie wolno dopuścić aby leukocytoza przekroczyła 50 000/mm<sup>3</sup>, a poziom mleczanów w surowicy krwi przekroczył 5 mmol/l, ponieważ chorzy operowani z takimi parametrami biochemicznymi obciążeni są bardzo wysoką śmiertelnością okołoperacyjną.

## WNIOSKI

1. *Clostridium difficile* jest najczęstszą przyczyną biegunek szpitalnych i występuje 7 razy częściej niż zakażenie MRSA.

2. Posiew próbki stolca na obecność *C. difficile* i testy enzymatyczne kału na obecność toksyn A i B są najlepszymi metodami rozpoznania zakażenia *C. difficile* (czułość ponad 75%).

3. Najważniejsze objawy kliniczne zakażenia to: objawy niedrożności porażennej jelit, zapalenia otrzewnej, objawy *toxic megacolon*, wodnisto-śluzowo-krwista biegunka, wysoka leukocytoza (> 20 000/mm<sup>3</sup>), hipalbuminemia, obecność rzekomych błon w obrazie endoskopowym okrężnicy, wstrząs septyczny, bardzo ciężki stan ogólny chorych, konieczność kolektomii.

4. Czynniki ryzyka rozwoju zakażenia *C. difficile* to: hospitalizacja, podeszły wiek chorego, stosowanie antybiotyków (szczególnie cefalosporyny 3-, 4-generacji, flurochinolony, klindamycyna) operacje na przewodzie pokarmowym i procedury gastroenterologiczne.

5. W leczeniu najważniejsze to: natychmiastowe odstawienie pierwotnego antybiotyku, podanie doustne metronidazolu, wankomycyny teikoplaniny, wyrównanie niedoborów wodno-elektrolitowych. W ciężkich przypadkach wczesne rozważenie kolektomii.

6. Jako postępowanie zapobiegające rozwojowi zakażenia *C. difficile* rekomenduje się zasady kontroli zakażeń szpitalnych i ścisłą kontrolę racjonalnej antybiotykoterapii.

## PIŚMIENNICTWO

1. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M et al.: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531-534.
2. Murphy C, Vernon M, Cullen M: Intravenous immunoglobulin for resistant *Clostridium difficile* infection. *Age and Aging* 2006; 35: 85-86.
3. Pituch HM: Zakażenia *Clostridium difficile* w Polsce-nowa epidemiologia. Praca habilitacyjna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa 2008.
4. Pituch H, Bakker D, Kuijper E et al.: First isolation of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027/toxinotype III in Poland. *Polish J of Microbiology* 2008; 57 (3): 267-268.
5. Bartlett JG: Narrative Review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 758-764.
6. Sunenshine RH, McDonald LC: *Clostridium difficile* – associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006; 73 (2): 187-197.
7. Gourevitch D, Hawkey P: *Clostridium difficile* infection and surgery. *Br J Surg* 2009; 96, 1: 3-6.
8. Hookman P, Barkin JS: *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J.Gastroenterol* 2009; 15 (13): 1554-1580.
9. Akhtar AJ, Shaheen M: Increasing incidence of *Clostridium difficile* – associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy. *J Natl Med Assoc* 2007; 99: 500-504.
10. Dial S, Delaney JA, Barkun AN et al.: Use of gastric – suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* – associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989-2995.
11. Szkaradkiewicz A: Antybiotykoterapia w ciężkich zakażeniach wewnętrzbrzusznych. *Zakażenia* 2008; 6: 21-25.
12. Fekety R: Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* – associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739-750.

13. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM et al.: Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile* – associated diarrhea and colitis. *The Lancet Saturday* 1983.
14. Musher DM, Aslam S, Logan N et al.: Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 1586-1590.
15. Wullt M, Odenholt I: A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazol for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile* – associated diarrhoea. *J of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 54: 211-216.
16. Noren T, Akerlund T, Wullt M et al.: Mutations in fusA associated with posttherapy fusidic acid resistance in *Clostridium difficile*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; 51 (5, 1): 840-1843.
17. Fausto de Lalla, Nicolin R, Rinaldi E et al.: Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembraneous colitis and *Clostridium difficile* – associated diarrhea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1992; 36 (10): 2192-2196.
18. Pelaez T, Alcalá T, Alonso R et al.: Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46 (6): 1647-1650.
19. Pelaez T, Alcalá L, Alonso R et al.: In vitro activity of ramoplanin against *Clostridium difficile*, including strains with reduced susceptibility to vancomycin or with resistance to metronidazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; 49 (3): 1157-1159.
20. Musher DM, Logan N, Hamill RJ et al.: Nitazoxamide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clinical Infection Diseases* 2006; 43: 411-420.
21. O'Connor JR, Galang MA, Sambol SP et al.: Rifampin and Rifaximin Resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008; 52 (8): 2813-2817.
22. Jiang ZD, DuPont HL, La Rocco M et al.: *In vitro* susceptibility of *Clostridium difficile* to rifaximin and rifampin in 359 consecutive isolates at a university hospital in Houston Texas. *J Clin Pathol* 2010; 63: 355-358.
23. Garey KW, Jiang Z D, Bellard A et al.: Rifaximin in treatment of recurrent *Clostridium difficile* – associated diarrhea: an uncontrolled pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43 (1): 91-92.
24. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O et al.: Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infection Diseases* 2009; 48: 1732-1735.
25. Surawicz CM, Mc Farland LV, Greenberg RN et al.: The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Inf Dis* 2000; 31: 1012-1017.
26. Louie TJ, Peppe J, Watt CK et al.: Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile* – associated diarrhea. *Clin Inf Dis* 2006; 43: 411-420.
27. Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D et al.: *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile* – associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 128: 764-770.
28. Girotra M, Khan JM, Damisse P et al.: Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. *Abstracts Digestive Disease Week*. Chicago 2010; 1234.
29. Young GK, Byung-Ik J, Eun JCh et al.: Association of proton pump inhibitors with recurrent *Clostridium difficile* associated disease: a matched case-control analysis by using propensity score. *Abstracts (nr S. 1231) Digestive Disease Week, Chicago* 2010.
30. Im GY, Modayil RJ, Geier SJ et al.: Is the appendix protective against *Clostridium difficile* recurrence? *Abstracts (nr S. 1233) Digestive Disease Week, Chicago* 2010.
31. Lowy I, Molrine DC, Leov BA et al.: Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197-205.
32. Nood van E, Speelman P, Kuijper EJ et al.: Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? *Eurosurveillance* 2009; 14 (34): 1-6.
33. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al.: Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in adults: 2010 update by the society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (5): 000-000.

otrzymano/received: 29.11.2010  
zaakceptowano/accepted: 29.12.2010

Adres/adress:  
\*Krzysztof Bielecki  
Klinika Chirurgii Ogólnej i Przewodu Pokarmowego CMKP  
Szpital im. Prof. W. Orłowskiego  
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa  
tel.: (22) 621-71-73  
e-mail: prof.bielecki@gmail.com