

Anita Olczak, Edyta Grąbczewska

RZEKOMOBŁONIASTE ZAPALENIE JELIT O ETIOLOGII *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

CLOSTRIDIUM DIFFICILE AS ETIOLOGICAL AGENT OF PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego zostało opisane po raz pierwszy w 1893 roku, ale znaczenie *C. difficile* jako czynnika etiologicznego ustalono w 1978 roku. Obecnie zakażenia *C. difficile* są najczęstszą przyczyną biegunki poantybiotykowej. Spectrum kliniczne choroby obejmuje zarówno łagodne i umiarkowane biegunki jak i ciężkie, zagrażające życiu schorzenia. W okresie ostatnich dziesięciu lat nastąpiła zmiana w epidemiologii tych zakażeń. Wzrost zapadalności oraz cięższy przebieg choroby jest związany z szerzeniem hiperwirulentnego szczepu NAP1/BI/027. Wariant ten jest odpowiedzialny za lokalny wzrost zachorowań oraz rozwój ognisk epidemicznych w Ameryce Północnej i Europie. Najważniejsze czynniki ryzyka CDAD to antybiotykoterapia, wiek >65 lat, chemioterapia nowotworów, długi okres pobytu w szpitalu. Głównym rezerwuarem drobnoustroju w środowisku szpitalnym są pacjenci z CDAD lub bezobjawowi nosiciele. Transmisja jest także możliwa poprzez kontakt ze skażoną powierzchnią lub ręce personelu medycznego. Prawidłowe rozpoznanie i właściwe leczenie są ważnym elementem w kontroli szerzenia *C. difficile*.

Słowa kluczowe: zakażenia szpitalne, *Clostridium difficile*, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

WSTĘP

Clostridium difficile wywołuje schorzenia o szerokim spektrum klinicznym od łagodnych biegunek po ciężkie zagrażające życiu zapalenia jelit. Występują one pod wspólną nazwą: CDAD (*C. difficile*-associated disease).

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego jest najcięższą postacią kliniczną zakażenia toksynotwórczymi szczepami *Clostridium difficile*. Choroba została po raz pierwszy opisana pod koniec XIX wieku, a czynnik etiologiczny został zidentyfikowany w 1978 roku (1). Obserwowany w ostatnim dziesięcioleciu wzrost

ABSTRACT

Pseudomembranous colitis was first described in 1893, but the role of *C. difficile* as etiological agent was established in 1978.

Clostridium difficile is the leading cause of antibiotic-associated diarrhea. The severity of *C. difficile* colitis ranges from mild to moderate diarrhea and severe life-threatening illness. In the last ten years significant changes have occurred in the epidemiology of this infection. The frequency and severity of *C. difficile* continue to increase and this is associated with the emergence of a hypervirulent strain NAP1/BI/027. This strain of *C. difficile* has been associated with outbreaks and epidemic in the past ten years in North America and Europe. Risk factors for CDAD include antimicrobial therapy, age >65 years, anti-neoplastic chemotherapy, long-term hospital stay. The major reservoirs for *C. difficile* in a hospital setting are patients with CDAD or asymptomatic carriers. Transmission can also occur by direct contact with contaminated surfaces and via staff hands. The prompt diagnosis and appropriate treatment are important steps to controlling dissemination of *C. difficile*.

Key words: nosocomial infection, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis

zapadalności, cięższy przebieg choroby i wyższa śmiertelność są związane z rozprzestrzenianiem się hiperwirulentnego szczepu NAP1/BI/027. Pierwsze epidemiczne ogniska szpitalne opisano w Kanadzie, USA i w Wielkiej Brytanii, później w innych krajach Europy (2-4). Badania epidemiologiczne przeprowadzone przez European Study Group of *Clostridium difficile* (ESGCD) wykazały, że w Europie w roku 2005 szczep NAP1/BI/026 był odpowiedzialny za 6% zachorowań. W Polsce zapadalność za CDAD jest nieznaną, ponieważ choroba, podobnie jak w wielu krajach, nie podlega obowiązkowi zgłaszania. Wskazuje się na istnienie wyraźnej zależności pomiędzy postępem

antybiotykoterapii a częstością CDI. Według raportu CDC w latach 2000-2003 liczba zachorowań wzrosła dwukrotnie wśród pacjentów hospitalizowanych z różnych przyczyn (3).

W krajach rozwiniętych zakażenia *C. difficile* są najczęstszą przyczyną bakteryjnych biegunek szpitalnych. Coraz częściej zakażenia *C. difficile* szerzą się również w środowisku pozaszpitalnym i powodują zachorowania osób bez określonych czynników ryzyka.

CHARAKTERYSTYKA CZYNNIKA ETIOLOGICZNEGO I PATOGENEZY

Clostridium difficile zostało po raz pierwszy wyizolowane w 1935 roku jako drobnoustrój fizjologicznej mikroflory przewodu pokarmowego zdrowych noworodków. Znaczenie chorobotwórcze drobnoustroju zostało ustalone w 1978 roku, gdy Bartlett i wsp. wykryli obecność cytotoksycznego białka w hodowli bakterii wyizolowanych z kału 4 pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem jelita oraz u jednego spośród 54 pacjentów z biegunką po leczeniu antybiotykiem (1).

C. difficile jest Gram dodatnią, bezwzględnie bez-tlenową laseczką wytwarzającą spory. W szerzeniu zakażenia istotne znaczenie mają formy przetrwalnikowe, które są odporne na działanie antybiotyków i środków dezynfekcyjnych. Umożliwiają one przetrwanie drobnoustroju w środowisku zewnętrznym, co jest szczególnie istotne w środowiskach szpitalnych. Obecność toksynotwórczych szczepów *C. difficile* potwierdzono metodą hodowli wymazów pobranych ze sprzętu medycznego, mebli, posadzek i toalet szpitalnych, a także rąk personelu medycznego. Spory *C. difficile* w sprzyjających warunkach, zachowują żywotność do 6 miesięcy i stanowią ważny rezerwuuar drobnoustroju (5). Czynnikiem umożliwiającym rozwój zakażenia jest antybiotykoterapia. Zaburzenia fizjologicznej mikroflory jelit ułatwiają kolonizację przewodu pokarmowego, a następnie kiełkowanie pochodzących ze środowiska form przetrwalnikowych *C. difficile*.

Szczepy patogenne wytwarzają toksyny białkowe, które są odpowiedzialne za obraz kliniczny choroby. Geny kodujące dla toksyny A (*tcdA*) i B (*tcdB*) oraz geny *tcdC*, *tcdR*, *tcdD* dla białek regulatorowych znajdują się w regionie chromosomalnym PaLoc (*Patogenicity Locus*). Produkt genu *tcdD* nasila transkrypcję toksyn natomiast *tcdE* pośredniczy w uwalnianiu toksyn do światła jelita, a produkt genu *tcdC* hamuje produkcję toksyn. Geny *cdtA* oraz *cdtB* zlokalizowane w innym regionie kodują dwie komponenty toksyny binarnej (6).

Cytotoksyny przyłączają się do receptorów na powierzchni komórek nabłonka jelit prowadząc do rozwoju stanu zapalnego i biegunki. W wyniku ich działania uszkodzeniu ulegają połączenia pomiędzy

komórkami nabłonka pokrywającego ścianę okrężnicy, co umożliwia penetrację toksyn do głębszych warstw ściany jelita.

Toksyny A i B wykazują 40% homologię w składzie aminokwasów, odcinek N-końcowy wykazuje aktywność cytotoksyczną, domena przezbłonowa ułatwia wnikanie toksyn do cytoplazmy komórek, a odcinek C-końcowy jest odpowiedzialny za przyłączanie cząsteczki białka do komórek śródbłonka. Oba białka wykazują aktywność UDP-glikozohydrolazy i glikozylotransferazy co warunkuje ich toksyczność. Po przyłączeniu do powierzchni komórki toksyny wnikają do wnętrza komórki na drodze endocytozy i katalizują glikozylację białka Rho. Prowadzi to do zaburzeń syntezy białek komórkowych i śmierci komórki (6, 7).

Szczepy toksynotwórcze wytwarzają na ogół obie toksyny, ale istnieją także szczepy wytwarzające tylko jedną z nich. Szczepy *C. difficile* podzielono na ponad 100 rybotypów i 24 toksynotypy. Hiperwirulentne szczepy *C. difficile* produkują dodatkowo toksynę binarną, o aktywność aktywno-zależnej ADP-rybozylotransferazy (8, 9).

ZAKAŻENIA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Rezerwuarem zarazka i źródłem zakażenia jest człowiek chory lub nosiciel. Do zakażenia dochodzi najczęściej w zakładach opieki medycznej na skutek bezpośredniego kontaktu z chorym, lub też sporami znajdującymi się w środowisku szpitalnym. Zakażenia mają charakter fekalno-oralny i są niegroźne dla ludzi zdrowych. Odporność na zakażenie jest wynikiem skutecznej odpowiedzi immunologicznej i ochronnej roli prawidłowej biocenozy jelit. Zakażenia bezobjawowe u ludzi dorosłych szacuje na 1-2%, natomiast wśród pacjentów szpitalnych wynoszą one od 7-26% wśród osób hospitalizowanych z przyczyn nagłych i u 5-7% pacjentów w oddziałach opieki długoterminowej (10).

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że w ostatnim dziesięcioleciu wyraźnie wzrosła zapadalność na CDAD w wielu regionach świata. Zachorowania często mają charakter lokalnych epidemii szpitalnych. Odnotowano także wzrost zachorowań pozaszpitalnych u osób nienależących do grup ryzyka. W latach 2003-2006 zmienił się także przebieg kliniczny choroby. Wzrosła częstość ciężkich zespołów klinicznych oraz zagrażających życiu powikłań. Jednocześnie coraz rzadziej uzyskuje się trwałą odpowiedź na standardowe leczenie i częściej obserwuje się nawroty choroby. Wzrost zapadalności na CDAD jest w głównej mierze związany z szybkim rozprzestrzenianiem się hiperwirulentnego szczepu *C. difficile* NAP1/BI/027. Szczep ten był izolowany już w 1984 roku, ale jego znaczenie stało się istotne w związku z rozwojem lekooporności

w stosunku do coraz powszechniej stosowanych fluorochinolonów. Epidemiczne rozprzestrzenianie szczepu NAP1/BI/027 opisano początkowo w Kanadzie i USA, a następnie w Europie.

W Kanadzie w latach 2003-2004 zarejestrowano 14 000 zachorowań. Wyniki badań retrospektywnych, w których analizowano wszystkie zakażenia *C. difficile* w prowincji Quebec wykazały, że w porównaniu z rokiem 1991 zapadalność wzrosła z 35,6 przypadka do 210 / 100 000 w roku 2003, a w grupie pacjentów powyżej 65 roku życia z 102 do 866/100 000. Szacuje się, że w czasie epidemii szpitalnych w latach 2003-2004 w Kanadzie, zmarło z powodu zakażenia *C. difficile* co najmniej 2000 osób. W analizowanym okresie zmienił się przebieg kliniczny choroby, częstość powikłań wzrosła z 7.1% do 18.2%, stwierdzono także trzykrotny wzrost przypadków zakończonych zgonem przed upływem 30 dni od rozpoznania (2). Podobne obserwacje pochodzą z USA. Badania National Hospital Discharge Survey którymi objęto 500 różnych szpitali w Stanach Zjednoczonych wykazały, że liczba pacjentów wypisywanych z rozpoznaniem CDI na przestrzeni lat 1996-2003 uległa podwojeniu (3). Podobnie jak w badaniach kanadyjskich stwierdzono wyższą śmiertelność. W USA w roku 2003 zakażenia szczepem NAP1/BI/026 zanotowano w sześciu szpitalach, w roku 2006 w 19, a do października 2006 roku w 40 zakładach opieki medycznej.

W Europie pierwsze ogniska epidemiczne związane z zakażeniami *C. difficile* NAP1/BI/027 opisano w Wielkiej Brytanii. W roku 2003 w Stock Mandeville Hospital zachorowało 300 osób, w tym u 12 choroba była przyczyną zgonu. W szpitalu w Devon w okresie pierwszych sześciu miesięcy 2005 roku zanotowano 265 zachorowań w tym 13 zakończonych zgonem. W Wielkiej Brytanii, zakażenia *C. difficile* są objęte nadzorem epidemiologicznym. Według oficjalnych danych w roku 2004 zarejestrowano ponad czterdzieści tysięcy zachorowań i odnotowano 23% wzrost w porównaniu z rokiem 2003.

W ostatnim dziesięcioleciu NAP1/BI/027 był odpowiedzialny za epidemie szpitalne w Kanadzie, USA oraz wielu krajach Europy. Zachorowania epidemiczne odnotowano w 75 szpitalach Wielkiej Brytanii, 16 Holandii, 13 Belgii i kilku szpitalach Francji (11). W Irlandii *C. difficile* jest najczęstszą przyczyną zakaźnych biegunek szpitalnych (4). W 2008 potwierdzono występowanie szczepu BI/NAP1/027 we wszystkich krajach europejskich również w Polsce (12, 13).

Pierwsze europejskie badania epidemiologiczne zostały przeprowadzone w 8 krajach w 2002 roku przez European Study Group of *C. difficile* (ESGCD). Wykazano, że zakażenia *C. difficile* występują z częstością 11/10 000 hospitalizacji (14). W 2005 roku ESGCD przeprowadziło dwumiesięczną obserwację w 38 szpi-

talach w 14 krajach Europy. Wykazano, że w zależności od regionu zakażenia szpitalne *C. difficile* występują z częstością od 0,13-7,1 na 10 000 osobo-dni. Wśród 354 analizowanych szczepów toksynotwórczych było 66 różnych rybotypów, a NAP1/BI/027 był czynnikiem etiologicznym 6% zachorowań, które pochodziły z Belgii, Irlandii i Holandii. Wykazano, że w Europie podobnie jak w Ameryce Północnej, zakażenia *C. difficile* NAP1/BI/027 powodowały cięższy przebieg kliniczny, występowanie ognisk epidemicznych oraz, że były one przyczyną zachorowań wśród ludzi nie należących do grup ryzyka (14). Szczepy te izolowano wśród pacjentów z biegunką o etiologii *C. difficile* niepoprzedzoną antybiotykoterapią, u kobiet w okresie okołoporodowym oraz u zdrowych osób ze środowisk pozaszpitalnych (13, 15)

Wzrost ryzyka związanego z hiperwirulentnymi szczepami spowodował, że w wielu krajach wdrożono procedury zmierzające do wczesnego wykrywania i eliminacji źródeł zakażenia. W Wielkiej Brytanii po dwóch epidemiach w Stock Mandeville Hospital, w latach 2003-2005 przeprowadzone kontrole wykazały, że były one związane z niedostatecznym nadzorem zakażeń szpitalnych, brakiem możliwości izolacji chorych i niskim standardem opieki medycznej. Wprowadzono obowiązek zgłaszania wszystkich przypadków CDI oraz badanie kału u wszystkich pacjentów hospitalizowanych powyżej 3 dni. Działania te doprowadziły do zmniejszenia liczby zachorowań (16).

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA CDAD

Biegunka jest najczęstszym działaniem niepożądanym antybiotykoterapii. Częściej występuje u pacjentów w podeszłym wieku, obciążonych poważnymi schorzeniami. Ryzyko jest związane zarówno rodzajem antybiotykoterapii, drogą podania, długością leczenia oraz stosowaniem dodatkowych leków. Warto podkreślić, że nawet krótkotrwałe stosowanie antybiotyków w celach profilaktycznych może prowadzić do rozwoju zakażenia. Najbardziej znanym, ale nie jedynym czynnikiem etiologicznym biegunek poantybiotykowych jest *C. difficile*. Biegunki najczęściej występują po leczeniu ampicyliną, amoksycyliną, cefalosporynami, klindamycyną a ostatnio także fluorochinolonami. *C. difficile* jest przyczyną 20%-30% biegunek poantybiotykowych (17).

Wyższe ryzyko rozwoju choroby obserwuje się u chorych leczonych glikokortykosteroidami, inhibitorami pompy protonowej, cytostatykami. Szczególną grupą ryzyka są chorzy z przewlekłymi zapaleniami jelit. W 1980 roku LaMont i wsp. wysunął tezę, że szczepy toksynotwórcze *C. difficile* są jedną z przyczyn nawrotu objawów u pacjentów z chorobą L-Crohna i *colitis ulcerosa*. Badania epidemiologiczne wskazują

na dwu, a nawet trzykrotny wzrost CDAD w tych grupach chorych (10).

Przebieg zakażenia jest cięższy u osób w wieku podeszłym, po zabiegach operacyjnych zwłaszcza przewodu pokarmowego, z niewydolnością krążenia jak również u pacjentów z obniżoną odpornością (18).

W ostatnim dziesięcioleciu stwierdza się znamienny wzrost zachorowań w środowiskach pozaszpitalnych, w tym także u dzieci pomiędzy 5-15 rokiem życia, kobiet w okresie okołoporodowym oraz u osób nienależących do grup wysokiego ryzyka [16, 19, 20].

Choroba ma tendencję do nawrotów. Przyczyną nawrotów może być niewystarczające leczenie pierwszego epizodu lub kolejne zakażenie. Niezależnie od tego, czy przyczyną objawów jest nawrót, czy też nadkażenie, to występują one u 12-24% pacjentów z CDAD w okresie 2 miesięcy od rozpoznania wcześniejszego epizodu. Najczęściej objawy pojawiają się ponownie po upływie średnio 14 dni od zakończenia leczenia oraz średnio po 42 dniach w przypadku reinfekcji. Wskazuje się, u 33-75% pacjentów w czasie kolejnego epizodu choroby izoluje się inny szczep *C. difficile* (21, 22).

POSTACIE ZAKAŻENIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Zakażenia *C. difficile* (CDI - *C. difficile* infection) prowadzą do rozwoju schorzeń o różnorodnym obrazie klinicznym (CDAD *Clostridium difficile* associated disease). Zróżnicowany przebieg kliniczny choroby jest wypadkową wielu czynników zależnych od gospodarza i zjadliwości drobnoustroju. W 90% przypadków choroba rozwija się w czasie leczenia antybiotykiem lub w okresie od kilku dni do 2-3 miesięcy po jego zakończeniu. Dokładny okres wylegania jest nieznan. Wyniki badań wskazują, że jest on krótki i wynosi 2-3 dni, zwłaszcza u chorych hospitalizowanych (10). Większość obserwacji wskazuje, że objawy zakażenia ujawniają się najczęściej w okresie kilku dni po zakończeniu hospitalizacji. Chorobę należy podejrzewać u wszystkich pacjentów z biegunką rozwijającą się w trakcie hospitalizacji lub po jej zakończeniu. Pierwszym, a nawet jedynym objawem choroby może być niejasna leukocytoza lub bóle i wzdęcia brzucha.

Biegunka związana z zakażeniem *C. difficile*. Jest najłagodniejszą postacią kliniczną choroby. Do typowych objawów należą luźne stolce, bóle brzucha, stan podgorączkowy. Objawy zwykle pojawiają się w okresie do 12 tygodni po leczeniu antybiotykiem i mają tendencję do samoograniczenia.

Poantybiotykowe zapalenie okrężnicy. Od 65-70% przypadków poantybiotykowego zapalenia okrężnicy jest spowodowana przez *C. difficile*. Dominującym objawem jest cuchnąca, zwykle wodnista lub

śluzowa biegunka, bóle brzucha i gorączka. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę, cechy odwodnienia, wzrost stężenia kreatyniny, obniżenie stężenia albumin.

Rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego. Jest najrzadszą i jednocześnie najcięższą postacią kliniczną zakażenia. Przebiega z wodnisto-śluzową biegunką, której towarzyszą kurczowe bóle brzucha i gorączka. Przebieg choroby jest zwykle gwałtowny, z szybko narastającymi objawami odwodnienia, zaburzeniami elektrolitowymi, kwasica metaboliczną, hipoalbuminemią oraz toksemią. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zwykle wysoką leukocytozę lub leukopenię z przesunięciem w lewo, podwyższone stężenie kreatyniny i hipoalbuminemię. W najcięższych przypadkach jedynym objawem choroby jest gorączka, ból, wzdęcie brzucha i ciężki ogólny stan chorego. Podstawą rozpoznania jest obecność charakterystycznych zmian w obrazie endoskopowym. Błony rzekome w postaci szaro-żółtych tarczerek o średnicy do kilku centymetrów lokalizują się w różnych miejscach na błonie śluzowej okrężnicy. Są one objawem patognomicznym CDAD, ale w wielu przypadkach powstają jedynie na błonie śluzowej proksymalnego odcinka okrężnicy stąd też wyniki badania obejmujące jedynie odcinek dystalny mogą być niewystarczające dla ustalenia rozpoznania. Najcięższe, zagrażające życiu powikłania takie jak porażenna niedrożność jelit, toksyczne rozdęcie okrężnicy, posocznica, wstrząs i toksemia mogą być pierwszą manifestacją choroby. W obrazie klinicznym dominuje ciężki stan ogólny pacjenta. Zwykle nie występuje biegunka, natomiast bóle brzucha, dreszcze, gorączka, odwodnienie. W badaniach dodatkowych stwierdza się leukocytozę nawet powyżej 100 000/ μ l z przesunięciem w lewo, hipoalbuminemię, zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie. Perforacja jelit, zapalenie otrzewnej i wstrząs septyczny są wskazaniem do interwencji chirurgicznej (23).

ROZPOZNANIE

Zakażenie *C. difficile* należy podejrzewać u wszystkich osób z biegunką, poddanych antybiotykoterapii w okresie do kilku tygodni, a nawet kilku miesięcy przed wystąpieniem objawów. Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych potwierdzających obecność szczepów toksynotwórczych lub toksyn w kale lub wyników badań endoskopowych i histopatologicznych potwierdzających rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego. Precyzyjne rozpoznanie etiologiczne ma szczególne znaczenie w zakażeniach szpitalnych. W ośrodkach, które mają dostęp do badań diagnostycznych należy zawsze dążyć do ustalenia rozpoznania. Do badania

wykorzystuje się jedynie płynny stolec, nie zaleca się natomiast przeprowadzania badań w prawidłowym stolcu, jak również nie mają uzasadnienia kontrolne badania mikrobiologiczne w celu potwierdzenia skuteczności leczenia. U pacjentów z podejrzeniem porażennej niedrożności jelit w przebiegu choroby badania mikrobiologiczne można wykonać z uformowanego stolca lub wymazów pobranych z dystalnego odcinka jelita grubego (24).

Najbardziej czułą metodą diagnostyczną jest hodowla drobnoustroju, która jest niezbędna w prowadzeniu badań epidemiologicznych oraz ocenie antybiotykowrażliwości. Próbkę kału posiewa się podłożach selektywnych do izolacji laseczek *C. difficile*. Materiał z hodowli wymaga następnie potwierdzenia obecności szczepów toksynotwórczych. Najbardziej czułą metodą jest test cytotoxyczności komórek. Technika ta jest szczególnie użyteczna w wykrywaniu toksyny B, która wykazuje zdolność hamowania hodowli szybko dzielących się komórek 1000 razy silniej niż toksyna A (25).

Do wykrywania toksyny A lub jednoczesnego wykrywania toksyny A i B służą testy immunoenzymatyczne. W praktyce klinicznej preferowane są testy do jednoczesnego wykrywania obu toksyn, ponieważ 1-2% szczepów toksynotwórczych *C. difficile* nie wytwarza toksyny A.

Wykrywanie antygeny GDH *C. difficile* jest szybką metodą przesiewową o wysokiej swoistości. Najnowsze testy charakteryzują się 85%-95% czułością oraz 89%-99% swoistością. Wyniki dodatnie wymagają potwierdzenia innymi metodami, gdyż antygen GDH posiadają też szczepy nieprodukujące toksyn [26].

Najnowsze zdobycze biologii molekularnej umożliwiają wykrywanie sekwencji kodujących materiał genetyczny dla toksyn. Wśród tych metod szczególne znaczenie ma test Gene-Xpert *C. difficile*, który zawiera startery i sondy genetyczne do wykrywania sekwencji w genach *tcdB*, *cdt* i delekcji *tdc* w kodonie 117. W badaniach porównawczych wykazano wyższą

czułość i swoistość tej metody w porównaniu z testem cytotoxyczności hodowli komórkowej i testami immunoenzymatycznymi (24).

AKTUALNIE ZALECANE METODY LECZENIA

W ciężkich przypadkach leczenie należy rozpocząć jak najwcześniej, nie czekając na wyniki badań potwierdzających rozpoznanie. Nie należy stosować leków hamujących motorykę jelit, które utrudniają eliminację toksyn z przewodu pokarmowego, zwiększając ryzyko rozwoju porażennej niedrożności i toksycznego rozdzęcia okrężnicy. Zaleca się również, o ile jest to możliwe, jak najszybsze przerwanie antybiotykoterapii. Trzy czynniki określają ciężkość choroby i ryzyko powikłań: wiek, leukocytoza, poziom kreatyniny. Leukocytoza jest bardzo ważnym parametrem w ocenie ciężkości zapalenia jelit, ryzyko wystąpienia powikłań jest wyższe u chorych z leukocytozą $>15\ 000/\mu\text{L}$, a przy poziomach powyżej 50 000 stan jest bardzo poważny. Wysokie stężenie kreatyniny jest wskaźnikiem perfuzji nerek.

Od ponad 25 lat w leczeniu z powodzeniem stosowano wankomycynę (doustnie lub doodbytniczo) lub metronidazol (doustnie lub dożylnie). Wankomycyna w postaci roztworu do wstrzyknięć dożylnych, jako lek podawany doustnie, została zatwierdzona do leczenia *C. difficile* w 1978 roku i do niedawna była jedynym lekiem zalecanym przez FDA. Lek podawany doustnie nie wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga bardzo wysokie stężenia w świetle jelit. W czerwcu 2011 został zarejestrowany następny lek – fidak-somycyna. W randomizowanych badaniach klinicznych skuteczność leku była porównywalna z wankomycyną, obserwowano istotnie niższe ryzyko nawrotu. Fidak-somycyna jest antybiotykiem z grupy makrolidów, nie wchłania się z przewodu pokarmowego, wykazuje wybiórczą aktywność w stosunku do *C. difficile* i nie

Tabela 1. Leczenie CDAD – rekomendacje SHEA/IDSA, 2010
Table 1. Treatment of CDAD – guidance SHEA/IDSA, 2010

Postać kliniczna	Rozpoznanie	Zalecenia	Leczenie alternatywne
Łagodna/ umiarkowana	WBC < 15000/μL, kreatynina < 1.5 wartości wyjściowej	metronidazol – 3 razy dziennie 500 mg p.o. przez 10-14 dni	
Ciężka	WBC > 15000/μL lub kreatynina > 1.5 wartości wyjściowej		Wankomycyna 4 razy dziennie 125 mg p.o./ 10-14 dni
Bardzo ciężka postać z powikłaniami	Niedrożność porażenna jelit, wstrząs, hipotonia	Wankomycyna 4 razy dziennie 500 mg p.o. lub w postaci wlewk doodbytniczych + metronidazol 3 razy dziennie 500 mg I.V	
Pierwszy nawrót	Jak leczenie pierwszego epizodu		
Kolejny nawrót	Wankomycyna przez 3 miesiące w zmniejszających się dawkach*		

*opisano w tekście

wykazuje negatywnego wpływu na fizjologiczną mikroflorę jelit (27, 28).

W leczeniu zakażeń *C. difficile* zaleca się metronidazol lub wankomycynę. Porównywalną skuteczność obu tych leków potwierdzono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, które były przeprowadzone w roku 1980 i 1990. W leczeniu pierwszego epizodu choroby metronidazol jest zalecany jako lek z wyboru, zwłaszcza w przypadkach o umiarkowanym nasileniu objawów. W ciężkich postaciach klinicznych w leczeniu pierwszego epizodu zaleca się wankomycynę, a najcięższych przypadkach zaleca się stosowanie obu leków. W tabeli przedstawiono zalecenia SHEA (*Society for Healthcare Epidemiology of America*) i IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (24).

W leczeniu kolejnych nawrotów zaleca się kilkumiesięczne leczenie według następującego schematu: wankomycyna 4 razy dziennie 125 mg p.o. przez 10-14 dni, 2 razy dziennie 125 mg p.o. przez 7 dni, 1 raz dziennie 125 mg p.o. przez 7 dni, co 2-3 dni 125 mg p.o. przez 2-8 tygodni (24).

W najcięższych i nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne przypadkach należy rozważyć leczenie chirurgiczne. Kolektomia może być zabiegiem ratującym życie, ale decyzja wymaga starannego rozważenia, ponieważ ryzyko zgonu okołoperacyjnego jest wysokie i wynosi od 25-75%.

Empiryczne leczenie łagodnych i umiarkowanych biegunek poantybiotykowych jest nieuzasadnione, tym bardziej, że w większości przypadków choroba ulega samoograniczeniu w ciągu 7-10 po przerwaniu antybiotykoterpii [24].

W zapobieganiu zaleca się izolację, a w przypadku licznych zachorowań kohortowanie chorych, dezynfekcję pomieszczeń, mebli i sprzętu medycznego.

Wyniki wielu badań wskazują, że istotne znaczenie w szerzeniu zakażeń *C. difficile* ma obecność form przetrwalnikowych na rękach personelu medycznego. Alkoholowe środki dezynfekujące w przeciwieństwie do tradycyjnego mycia rąk, nie są skuteczną metodą ich eliminacji. Bardzo ważne jest stosowanie rękawic ochronnych i odzieży przez pracowników medycznych oraz osoby z najbliższego otoczenia pacjenta. Wzrost ryzyka związanego z hiperwirulentnymi szczepami powoduje konieczność wprowadzenia procedur pozwalających na wczesne wykrywanie i eliminację źródeł zakażenia.

PIŚMIENNICTWO

- Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978;75:778-782.
- Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, *et al.* *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Can Med Assoc J* 2004;171:466-472.
- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:409-415.
- Smith A. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypotoxin-producing strains in Canada and the US. *Euro Surveill* 2005;10:E050630-050632.
- Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2000;31:995-1000.
- Kuehne SA, Cartman ST, Minton NP. Both, toxin A and toxin B, are important in *Clostridium difficile* infection. *Gut microbes* 2011;2:252-255.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP, *et al.* An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *New England J Med* 2005;353:2433-2441.
- Barth H, Aktories K, Popoff MR, Stiles BG. Binary bacterial toxins: biochemistry, biology, and applications of common *Clostridium* and *Bacillus* proteins. *Microbiol Mol Biol Rev* : MMBR 2004;68:373-402, table of contents.
- Barbut F, Decre D, Lalande V, Burghoffer B, Noussair L, Gigandon A, *et al.* Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. *J Med Microbiol* 2005;54:181-185.
- McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *New England J Med* 1989;320:204-210.
- O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* 2009;136:1913-1924.
- Pituch H, Bakker D, Kuijper E, Obuch-Woszczatynski P, Wultanska D, Nurzynska G, *et al.* First isolation of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027/toxinotype III in Poland. *Pol J Microbiol* 2008;57:267-268.
- Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, *et al.* Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008;13.
- Barbut F, Mastrantonio P, Delmee M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin Microbiol Infect Dis* 2007;13:1048-1057.
- Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Internal Med* 2006;145:758-764.
- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, *et al.* The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:529-549.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *New England J Med* 2002;346:334-339.

18. Bartlett JG. Clostridium difficile: progress and challenges. *Annals New York Acad Sci* 2010;1213:62-69.
19. Limbago BM, Long CM, Thompson AD, Killgore GE, Hannett GE, Havill NL, *et al.* Clostridium difficile strains from community-associated infections. *J Clin Microbiol* 2009;47:3004-3007.
20. Pituch H. Clostridium difficile is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *Int J Antimicrobial Agents* 2009;33 Suppl 1:S42-45.
21. Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Inf* 2009;58:403-410.
22. Maroo S, Lamont JT. Recurrent clostridium difficile. *Gastroenterology* 2006;130:1311-1316.
23. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Inf Control Hosp Epidemiol* 2002; 653-659.
24. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, *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). *Inf Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-455.
25. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009;15:1053-1066.
26. Shanholtzer CJ, Willard KE, Holter JJ, Olson MM, Gerding DN, Peterson LR. Comparison of the VIDAS Clostridium difficile toxin A immunoassay with C. difficile culture and cytotoxin and latex tests. *J Clin Microbiol* 1992;30:1837-1840.
27. Sullivan KM, Spooner LM. Fidaxomicin: a macrocyclic antibiotic for the management of Clostridium difficile infection. *Ann.Chemother* 2010;44:352-359.
28. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *New England J Med* 2011;364:422-431.

Otrzymano: 1.12.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 24.01.2012 r.

Adres do korespondencji:

Dr n.med. Anita Olczak

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK

ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz

e-mail: a.olczak@wsoz.pl, anita_olczak@interia.pl