

Wojciech Stolarz, Barbara Sobala-Szczygieł, Damian Piotrowski, Lucjan Kępa,
Barbara Oczko-Grzesik, Anna Boroń-Kaczmarska

ANALIZA EPIDEMIOLOGICZNO-KLINICZNA ZAKAŻEŃ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* U CHORYCH HOSPITALIZOWANYCH Z TEGO POWODU W ODDZIALE CHOROÓB ZAKAŻNYCH W BYTOMIU

Kliniczny Oddział Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bytomiu
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Zakażenia *Clostridium difficile* stają się coraz poważniejszym problemem w aspekcie zakażeń szpitalnych oraz jako następstwo powszechnego stosowania antybiotyków, także ambulatoryjnie.

CEL PRACY. Celem pracy była analiza epidemiologiczno-kliniczna przypadków chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem CDAD (*Clostridium Difficile* Associated Disease) w Klinicznym Oddziale Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bytomiu w roku 2014.

MATERIAŁ I METODY. Przeprowadzono analizę retrospektywną dokumentacji medycznej chorych z rozpoznaniem CDAD. Grupę badaną stanowiło 24 chorych. Analizowano następujące czynniki: płeć, wiek, niedawną hospitalizację, stosowanie inhibitorów pompy protonowej, inhibitorów receptora H₂, stosowane antybiotyki, obciążenia chorobami dodatkowymi oraz przebieg kliniczny z uwzględnieniem badań dodatkowych (CRP, kreatynina, leukocytoza).

WYNIKI. Wszyscy chorzy z CDAD przebyli hospitalizację, 75% z nich stosowało antybiotyki w okresie poprzedzającym wystąpienie choroby. W 29% przypadków obserwowano nawrót choroby po średnio 12,5 dniach od wypisania. W 16,7% choroba zakończyła się zgonem. Obserwowano wyższe stężenia CRP w chwili przyjęcia do szpitala u chorych, którzy zmarli w porównaniu do wyleczonych (91,1 mg/l vs 33,6 mg/l p=0,015). Ponadto obserwowano utrzymywanie się wyższych wartości stężenia CRP i leukocytozy u chorych, u których leczenie zakończyło się niepomyślnie. Wystąpienie niewydolności oddechowej i hipotensji wiązało się z większym ryzykiem zgonu.

WNIOSKI. Do wystąpienia CDAD przyczynić się może: hospitalizacja, antybiotykoterapia, podeszły wiek, choroby towarzyszące. Czynniki predykcyjnymi niepomyślnego zejścia choroby w naszych obserwacjach były: wyjściowo wysokie wartości CRP, niewydolność oddechowa i hipotensja. W mniejszym stopniu znaczenie miała także dynamika zmian wartości leukocytozy i stężenia CRP.

Słowa kluczowe: *Clostridium difficile*, czynniki ryzyka, zakażenie szpitalne

WSTĘP

C. difficile jest Gram-dodatnią, beztlenową laseczką wytwarzającą formy przetrwalnikowe odporne na działanie czynników środowiska. Spory nie są wrażliwe na wysokie i niskie temperatury, wysychanie, a także na wiele stosowanych środków dezynfekujących. Po raz pierwszy laseczka *C. difficile* została opisana w roku 1935, jej patogenność u zwierząt wykazano w roku 1969, a od lat siedemdziesiątych stwierdzono

jej związek z przypadkami zapalenia jelita grubego po antybiotykoterapii u ludzi (1). Występuje powszechnie w przewodzie pokarmowym ludzi i zwierząt, a także w środowisku zewnętrznym: w glebie i wodzie. Do zakażeń dochodzi drogą pokarmową po spożyciu żywności zawierającej *C. difficile* lub drogą fekalno-oralną. W środowisku szpitalnym rezerwuarem tej bakterii są zarówno pacjenci z chorobami związanymi z zakażeniem *C. difficile* (*Clostridium Difficile* Associated Disease – CDAD), jak i bezobjawowi nosiciele, per-

sonel oraz zanieczyszczony sporami sprzęt medyczny i otoczenie chorego (2,3).

Istnieją zarówno szczepy toksynotwórcze, jak i pozbawione zdolności produkowania toksyn, które rzadko są odpowiedzialne za występowanie biegunki poantybiotykowej. Chorobotwórczość *C. difficile* związana jest z działaniem toksyn: A, B i toksyny binarnej. Spektrum przebiegów klinicznych zakażenia obejmuje przypadki bezobjawowego nosicielstwa, łagodnej samostnie ustępującej biegunki, ale także ciężkiego zapalenia jelita grubego z niedrożnością. Najczęściej występuje biegunka ze skurczowymi bólami brzucha, gorączką i leukocytozą. Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego z obecnością tzw. błon rzekomych jest wysoce swoiste dla rozpoznania CDAD i występuje w klinicznie cięższych przebiegach choroby. W najcięższych postaciach choroby z objawami „ostrego brzucha”, niedrożnością, okrężnicą olbrzymią konieczna jest interwencja chirurgiczna. Biegunka związana z zakażeniem *C. difficile* powoduje najwyższą śmiertelność wśród biegunek o etiologii zakaźnej u młodych osób bez dodatkowych obciążeń (4). Możliwe, choć rzadkie są przypadki zakażenia *C. difficile* o lokalizacji pozajelitowej, dotyczące jamy brzusznej oraz zanieczyszczonych ran (5).

Udokumentowanymi czynnikami ryzyka CDAD są: stosowane antybiotyki, zwłaszcza o szerokim spektrum działania; hospitalizacja lub pobyt w zakładach opiekuńczych, wiek powyżej 65 r.ż., inhibitory pompy protonowej (IPP) i receptora H₂, chemioterapia, immunosupresja, zabiegi chirurgiczne, sondy dożołądkowe, obciążenie innymi chorobami (6).

Z rozpoznaniem CDAD wiąże się wysoki odsetek rzędu 20% nawrotów (7).

W doniesieniach z USA zakażenie *C. difficile* jest obecnie najczęstszym zakażeniem szpitalnym i zastąpiło na tym miejscu infekcję metycylinoopornym *Staphylococcus aureus* (8). Problem narasta również w Europie, zaczyna występować w Azji i Australii (9, 10). W oparciu o dane z projektu EUCLID w Europie stwierdzono wzrost częstości zakażeń w latach 2012 - 2013 z 6,6 do 7,3 przypadków na 10 000 łóżkodni, rejestrowanych na podstawie raportów szpitalnych i spadek z 19,0 do 17,2 na podstawie badań w referencyjnych laboratoriach. Dane dotyczące Polski wykazały spadek częstości zakażeń z 8,6 do 8,2 na podstawie raportów i wzrost z 29,4 do 48,3 na podstawie badań w referencyjnych jednostkach. Zarówno dane ogólnoeuropejskie, jak i dotyczące naszego kraju wskazują na niedoszacowanie liczby przypadków CDAD (11). Według danych PZH zapadalność w latach 2013 i 2014 wynosiła odpowiednio 12,3 i 16,7, co odpowiadało 4738 i 6425 zachorowaniom (12, 13).

Za wzrost zapadalności i śmiertelności częściowo odpowiada pojawienie się epidemicznego szczepu NAP1 (*North American Pulsed Field Type*) *C. difficile*.

Charakteryzuje się on zwiększonym wytwarzaniem toksyn A i B, produkcją toksyny binarnej, nasiloną zdolnością produkcji spor oraz klinicznie cięższym przebiegiem zakażeń. W Polsce szczep ten został wyizolowany po raz pierwszy w roku 2005 (14).

CEL PRACY

Celem pracy była analiza epidemiologiczno-kliniczna chorych hospitalizowanych w Klinicznym Oddziale Chorób Zakaźnych i Hepatologii SUM z rozpoznaniem CDAD, z oceną czynników ryzyka, ciężkości przebiegu i skuteczności terapii.

MATERIAŁ I METODY

Analizę retrospektywną dokumentacji medycznej przeprowadzono u 24 chorych hospitalizowanych w Klinicznym Oddziale Chorób Zakaźnych i Hepatologii SUM, u których rozpoznano CDAD w okresie od 01.01.2014 do 31.12.2014 (Tab. I).

Badania w kierunku zakażenia *C. difficile* wykonywano u chorych przyjętych z objawami ostrej biegunki lub kiedy pojawiła się ona w trakcie hospitalizacji. Stosowano dwuetapową procedurę badania kału: test EIA dla wykrywania antygeny GDH (dehydrogenazy glutaminianowej), następnie w przypadku wyniku dodatniego odczyn aglutynacji lateksowej dla wykrywania toksyn A/B. CDAD rozpoznawano w przypadku potwierdzenia obecności toksyn A/B w kale i wykluczeniu innych przyczyn ostrej biegunki (15). W analizie uwzględniono: wiek, płeć, przyjmowane uprzednio antybiotyki, IPP, inhibitory receptora H₂, obciążenie chorobami towarzyszącymi, przebyte hospitalizacje oraz przebieg choroby z uwzględnieniem wyników wybranych badań dodatkowych (CRP, kreatynina, leukocytoza).

Do opisu wyników badań wykorzystano miary pozycyjne. Rozkłady zmiennych ilościowych przeanalizowano testem Shapiro-Wilka. Większość rozkładów nie była zbliżona do rozkładu normalnego, więc stosowano test U Manna-Whitney'a. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p = 0,05$. Istotność statystyczną zależności pomiędzy dwiema cechami o charakterze dychotomicznym badano testem χ^2 , a siłę zależności za pomocą współczynnika asocjacji Yule'a. Analiza została przeprowadzona z wykorzystaniem oprogramowania Statistica 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

WYNIKI

Wszystkie obserwowane w oddziale 24 osoby były przed wystąpieniem objawów choroby hospitalizowane,

22 spełniały kryteria rozpoznania biegunki szpitalnej. U 18 osób w trakcie pobytu szpitalnego i/lub wcześniej stosowano antybiotyki (najczęściej ciprofloksacynę, następnie kolejno amoksycylinę z kwasem klawulanowym, cefuroksym, cefotaksym oraz amikacynę). Czas hospitalizacji, długość stosowania antybiotyków oraz okres do ewentualnego nawrotu choroby (u 7 chorych) przedstawia tabela II.

W leczeniu CDAD stosowano u 10 pacjentów (41,7%) metronidazol (3x500 mg p. o. przez 10-14 dni), u 8 (33,3%) wankomycynę (4x125-500 mg p.o. przez 10-14 dni), u 5 osób (20,8%) początkowo metronidazol p. o. a następnie wobec braku efektu po 5 dniach leczenia wankomycynę p. o. (10-14 dni), u 1 (4,1%) metronidazol (3x500 mg i. v.) łącznie z wankomycyną (4x500 mg p. o.) przez 14 dni.

U 4 (16,7%) pacjentów przebieg choroby był ciężki zakończony zgonem. Bezpośrednią przyczyną zgonu było w 3 przypadkach zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca w przebiegu CDAD, w 1 przypadku zapalenie płuc z niewydolnością oddechową, jako powikłanie CDAD.

Nie stwierdzono różnic w ciężkości przebiegu choroby w zależności od płci i wieku. Charakterystyka pacjentów z zestawieniem chorób współistniejących i objawów w trakcie hospitalizacji została przedstawiona w tabeli I.

Celem wykazania różnic pomiędzy wynikami badań a ryzykiem wystąpienia zgonu u pacjenta, wykonano test U Manna-Whitney'a. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnych różnic w wynikach badań laboratoryjnych stężenia kreatyniny i leukocytozy wykonanych przy przyjęciu pomiędzy chorymi, którzy zmarli w przebiegu choroby a tymi, u których uzyskano wyleczenie. Wykazano wyższe stężenia CRP przy przyjęciu u chorych, u których hospitalizacja zakończyła się zgonem w porównaniu z chorymi, którzy zostali wyleczeni. Stwierdzono wyższą leukocytozę i stężenie CRP pod koniec hospitalizacji u chorych, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem (Tab. III).

Wśród hospitalizowanych chorych nie stwierdzono: encefalopatii, niedrożności jelit, żadna z osób nie wymagała interwencji chirurgicznej. Stwierdzono: hipotensję, niewydolność oddechową, niewydolność nerek, gorączkę powyżej 38,5° C (Tab. I). Porównano dwie zmienne dychotomiczne (pierwszą było wystąpienie zgonu w trakcie hospitalizacji, drugą obecność jednego z powyższych stanów klinicznych). Współzależność o umiarkowanej sile stwierdzono w przypadku wystąpienia niewydolności oddechowej (istotne statystycznie, przy) oraz hipotensji (istotny statystycznie, przy), natomiast obecność niewydolności nerek lub gorączki nie była statystycznie istotnie zależna od wystąpienia zgonu w trakcie hospitalizacji.

Również rodzaj stosowanego leczenia (metronidazol i/lub wankomycyna) nie wpływał statystycznie na wystąpienie zgonu.

DYSKUSJA

Wśród analizowanych pacjentów przeważali mężczyźni. Płeć nie była jednak czynnikiem ryzyka CDAD. Inni autorzy również stwierdzili, że płeć nie stanowi czynnika ryzyka, zwracano jednak uwagę na większy udział kobiet wśród ogółu chorych (16, 17), odmiennie niż w naszej pracy.

Wiek powyżej 65 lat uznawany jest za czynnik ryzyka CDAD (18); wśród analizowanych chorych jedynie 6 osób było młodszych. Część badaczy nie potwierdza korelacji między wiekiem a CDAD (16); natomiast powszechnie uznaje się, iż wiek jest czynnikiem ryzyka nawrotu, ciężkiego przebiegu i zgonu (19, 20). Wśród naszych chorych nawrót choroby wystąpił w 7 przypadkach (średnia wieku 77,1 roku), zmarło 4 chorych (średnia wieku 73,7 roku).

Do antybiotyków szczególnie predysponujących do wystąpienia CDAD zalicza się: fluorochinolony, amoksycylinę z kwasem klawulanowym, oraz cefalosporyny, zwłaszcza III generacji (16). W naszej grupie chorych 18 osób (75%) stosowało antybiotyki w okresie poprzedzającym wystąpienie CDAD. Pacjenci otrzymywali ciprofloksacynę, amoksycylinę z kwasem klawulanowym, cefuroksym; w jednym przypadku amikacynę z cefuroksydem. Objawy chorobowe wystąpiły średnio po 12 dniach antybiotykoterapii, w części przypadków rozpoczętej jeszcze przed przyjęciem do szpitala.

Wszyscy analizowani chorzy byli hospitalizowani przed wystąpieniem CDAD. Średni czas hospitalizacji wynosił 10 dni. Fakt niedawno przebytej lub trwającej hospitalizacji stanowi istotny czynnik ryzyka choroby, nawet gdy nie łączy się ze stosowaniem antybiotykoterapii (18). Może to wynikać z częstszego nosicielstwa *C. difficile* wśród hospitalizowanych w porównaniu z ogólną populacją (21), stosowanymi procedurami medycznymi (6), warunkami hospitalizacji (22). Stosowanie odpowiedniego nadzoru pozwala zredukować częstość CDAD jako zakażenia szpitalnego. Obecnie obserwuje się większą liczbę zachorowań pozostających bez związku z leczeniem szpitalnym. Ta grupa chorych różni się w znacznym stopniu od uprzednio omawianych. Pacjenci zwykle są młodszy, w wywiadzie rzadziej stwierdza się przebytą antybiotykoterapię, a częściej stosowanie inhibitorów pompy protonowej (23).

Liczne doniesienia zwracają uwagę na związek pomiędzy stosowaniem inhibitorów pompy protonowej (IPP) a wystąpieniem CDAD (6). Prócz zmiany pH soku żołądkowego powodem ma być także obniżenie ekspresji genów mających kluczowe znaczenie dla integralności kolonocytoz (24). Stosowanie tych leków

ma także wiązać się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby (25). Badania innych autorów nie potwierdzają tych obserwacji (26). Spośród analizowanych chorych 11 (45,8%) stosowało IPP przed wystąpieniem objawów chorobowych. Było to 1,5 krotnie częściej niż u chorych hospitalizowanych z innych powodów, ale nie udało się wykazać istotnych statystycznie różnic.

Choroby współistniejące uznawane są także za czynniki usposabiające do rozwoju CDAD (27).

Przebieg kliniczny CDAD jest zróżnicowany, od niewielkiej biegunki do ciężkiego zapalenia jelita grubego prowadzącego do śmierci. Proponowane są różne klasyfikacje służące do określania i przewidywania ciężkości choroby. Wykorzystywanymi zmiennymi w tym zakresie są parametry laboratoryjne: poziom albumin, leukocytoza, stężenie kwasu mlekowego w surowicy krwi, poziom kreatyniny oraz cechy kliniczne jak: hipotensja, gorączka, niedrożność jelit, niewydolność oddechowa, nerek i encefalopatia. W naszej pracy analizowano związek pomiędzy wybranymi parametrami laboratoryjnymi i klinicznymi a ryzykiem zgonu. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic dotyczących stężenia kreatyniny i leukocytozy w chwili przyjęcia chorego a ryzykiem zgonu. Obserwowano jednak tendencję do wyższej leukocytozy u chorych, u których leczenie zakończyło się niepomyślnie. Leukocytoza przed zgonem chorego różniła się już znamienne od wartości, które osiągnęli pacjenci leczenia skutecznie. Wydaje się, że ocena dynamiki tego parametru może być przydatna w rokowaniu. W pracy Butt i wsp. leukocytoza wyższa niż 12,0 G/l stanowiła jedną z czterech zmiennych związanych z ryzykiem zgonu (28). W naszym badaniu wartość ta w grupie zmarłych pacjentów wynosiła średnio 15,4 G/l.

Zbieżne obserwacje z cytowaną pracą dotyczą stężenia CRP. W analizowanej przez nas grupie obserwowano wyższe stężenia CRP przy przyjęciu u chorych,

którzy zmarli. Wg Butt i wsp. stężenie CRP wyższe niż 228 mg/l wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu, pozostałymi zmiennymi są: omówiona już leukocytoza, niski poziom albumin i częstość oddechów powyżej 17/min.

Z analizowanych przez nas objawów ogólnych towarzyszących chorobie niewydolność oddechowa, obok obniżonych wartości ciśnienia tętniczego była związana z ryzykiem zgonu.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

C. difficile jest powszechnie występującą w środowisku bakterią. Kolonizacja tym patogenem jest szczególnie częsta w warunkach szpitalnych. W ostatnich latach obserwujemy niepokojący wzrost zapadalności na CDAD. Do wystąpienia choroby przyczynia się narażenie na czynniki ryzyka, takie jak: hospitalizacja, antybiotykoterapia, wiek, obciążenie chorobami dodatkowymi.

W niniejszej pracy potwierdzono związek zachorowań z przebytą hospitalizacją, leczeniem antybiotykami i podeszłym wiekiem.

Czynnikiem predykcyjnym niepomyślnego zejścia choroby były wyjściowo wysokie wartości CRP, niewydolność oddechowa i hipotensja. W mniejszym stopniu znaczenie miała także dynamika zmian wartości leukocytozy i stężenia CRP.

Otrzymano: 7.08.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 3.11.2015 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech Stolarz
Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Aleja Legionów 49, 41-902 Bytom
tel. 32 281 92 41
e-mail: wsto@wp.pl