



Clostridium difficile - bać się czy nie?

Słyszy się wiele historii o zakażeniach *Clostridium difficile*, ale właściwie co to jest, jak przebiega? Skąd wzięło się w naszym życiu i jak możemy się zarazić? Czy faktycznie powinniśmy obawiać się infekcji tym patogenem?

Każde schorzenie rządzi się swoimi prawami. Dana jednostka chorobowa mimo tego, że jest do siebie podobna u różnych ludzi, może odstawać od ogólnie przyjętego schematu. Albert Camus powiedział: „Choroba jest klasztorem, który ma swoją regułę, swoją ascezę, swoją ciszę i swoje natchnienia.”

W środowisku krążą historie o piorunującym pogorszeniu zdrowia sąsiadki, która poszła do lekarza z bólem kolana a wróciła z cukrzycą, nadciśnieniem. Po kolejnych wizytach zaczęła chodzić o kulach, doszły problemy z wątrobą i tak dalej. Słyszymy „Ja to nie idę do lekarza bo na pewno mi coś wykryje, a potem to już się posypię”. Chyba większość osób obawia się, że po wizycie w szpitalu lub też rozpoczęciu leczenia skończy bardziej chora niż była. Jest to jednak jeden z wielu mitów krążących w środowisku. Lekarz nie powoduje chorób tylko je diagnozuje. Faktycznie - są choroby związane z opieką medyczną. Trudno w środowisku szpitalnym całkowicie wykluczyć możliwość infekcji, zwłaszcza na oddziałach leczących pacjentów o obniżonej odporności. Takim właśnie patogenem jest *Clostridium difficile* - celującym w najsłabsze ogniwo.

Co to w ogóle za bakteria?

C.difficile to beztlenowa, Gram-dodatnia przetrwalnikująca laseczka, która może znajdować się w naszych jelitach. Nie zawsze wywołuje ona jednak chorobę. Okazuje się, że u 3% dorosłych i 2/3 niemowląt nie obserwuje się symptomów

chorobowych. Zmiany pojawiają się dopiero, gdy równowaga flory jelitowej zostaje zaburzona np. przez długotrwałe stosowanie antybiotyków. Korzystne wtedy dla namnażania *C.difficile* warunki środowiska sprzyjają wytwarzaniu wysokiego poziomu toksyn, które z kolei są odpowiedzialne za obserwowane objawy takie jak biegunka różnego nasilenia, czasem zapalenie jelit, podwyższona temperatura ciała, utrata apetytu, nudności czy ból brzucha. Oczywiście nie każda infekcja przebiega tak samo. Obraz kliniczny może przybierać postać od łagodnej biegunki do ciężkiego zapalenia jelita grubego z niedrożnością i okrężnicą olbrzymią (*megacolon toxicum*). Zwykle pojawia się także leukocytoza [1].

Skąd i od kiedy właściwie wiemy o *Clostridium difficile*?

Historia *Clostridium difficile* sięga roku 1935, kiedy to opisano tą bakterię jako fizjologiczną florę jelitową niemowląt. Co ciekawe, ci sami autorzy stwierdzili, że ten mikroorganizm produkuje toksynę letalną dla myszy [2]. Inne badania, prowadzone przez Smith - autorytet w dziedzinie *Clostridium*, wskazały na brak istotności biologicznej *C.difficile* w infekcjach pozajelitowych [3]. Kolejne lata badań pozwoliły na uzyskanie wiedzy o różnych cechach bakterii. Eksperymenty na świnkach morskich, w których badano wywołaną penicyliną śmierć zwierząt, pozwoliły na odkrycie zmian cytopatycznych w próbkach kału. Po raz pierwszy zidentyfikowano wtedy cytotoksynę *C.difficile* [4].

Dziś wiadomo, że *C.difficile* wiąże się nierozzerwalnie z rzekomobłoniastym zapaleniem jelit (ang. *pseudomembranous colitis*, PMC). Wiedza ta jednak nie pojawiła się szybko. Pomimo tego, że pierwsze wzmianki o PMC pochodzą z 1893 roku [5], dopiero w latach 60. XX wieku skojarzono to schorzenie ze stosowaniem antybiotyków [6]. Nie powiązano wtedy jednak PMC z właściwym patogenem. Podejrzewano, że czynnikiem etiologicznym jest *Staphylococcus aureus* i podano wankomycynę, która wykazuje także działanie wobec *C.difficile*. Uzyskano w ten sposób mylne wyobrażenie schorzenia. Era *C.difficile* rozpoczęła się dopiero w 1974 roku, gdy pacjenci otrzymujący klindamycynę rozwinieli PMC, a próbki kału były negatywne pod względem *S.aureus*. Zwrócono wówczas uwagę na potrzebę dokładnego scharakteryzowania „klindamycynowego zapalenia jelit” [7]. Pierwsze prace nad wykryciem *C.difficile* pochodzą z 1978 roku. Zbadano wtedy próbki kliniczne z brytyjskiego szpitala w Birmingham, gdzie *C. difficile* było przyczyną endemii na oddziale chirurgicznym [8].

Historia badań nad *C.difficile* jest długa, a prace można by wymieniać jeszcze

przez wiele akapitów. Warto tutaj jeszcze wspomnieć diagnostyce tej bakterii. Pierwszy test diagnostyczny to test neutralizacji cytotoksyczności przez *C.sordellii* lub antytoksynę *C.difficile*. Zarówno toksyna A jak i B są toksynami cytopatycznymi, ale toksyna B posiada dodatkową cechę - wywołuje 1000 - krotnie silniejszy efekt w niejelitowych liniach komórkowych [9]. Specyficzność i czułość tego badania jest bardzo wysoka, niestety jest to badanie zbyt kosztowne i czasochłonne, stąd też w laboratoriach nie stosuje się hodowli komórkowych. Ten problem został rozwiązany poprzez rozwój innych metod diagnostycznych takich jak aglutynacja lateksowa[10], dot immunoblot[11], PCR[12], hodowla bakterii z kału na podłożu selektywnym[13] czy EIA[14].

Jak można się zarazić?

Zakażenie następuje drogą fekalno-oralną - przez kontakt z chorym lub środowiskiem skontaminowanym tym mikroorganizmem. Nie oznacza to jednak od razu choroby. Muszą zaistnieć pewne czynniki sprzyjające takie jak np. antybiotykoterapia. Stosowanie niektórych antybiotyków wiąże się z szczególnie wysokim ryzykiem schorzenia (Tabela 1)

Tabela 1. Podział antybiotyków według ryzyka wywołania choroby związanej z *C.difficile* [1].

Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Cefalosporyny II generacji	Amoksyacylina	Cefalosporyny I generacji
Cefalosporyny II generacji	Ampicylina	Penicylina
Penicyliny z inhibitorami (wyj. tikarcyliny/klawulanian, piperacylina/tazobaktam)	Tikarcyliny/klawulanian	Kloksacylina
	Piperacylina/tazobaktam	Nitrofurantoina
Fluorochinolony	Tigecyklina	Aminoglikozydy
Klindamycyna	Karbapenemy	Rifampicyna
	Kotrimoksazol	Metronidazol
	Makroliidy	Wankomycyna
		Tetracyklina

Wśród czynników ryzyka wymienia się oprócz przyjmowania antybiotyków także podeszły wiek, zaburzenia obniżające sprawność układu immunologicznego, operacje/zabiegi w obrębie rejonu żołądka i jelit, długotrwała hospitalizacja (podnosi ryzyko kolonizacji *C. difficile* do 20-30%) czy poważna choroba podstawowa. Niegdyś zakażenia *C.difficile* były problemem wyłącznie szpitalnym,

obecnie coraz częściej spotyka się infekcje w domach opieki seniorów [15].

Niezmiernie ważnym aspektem w kontaktach z zakażonym jest higiena rąk.

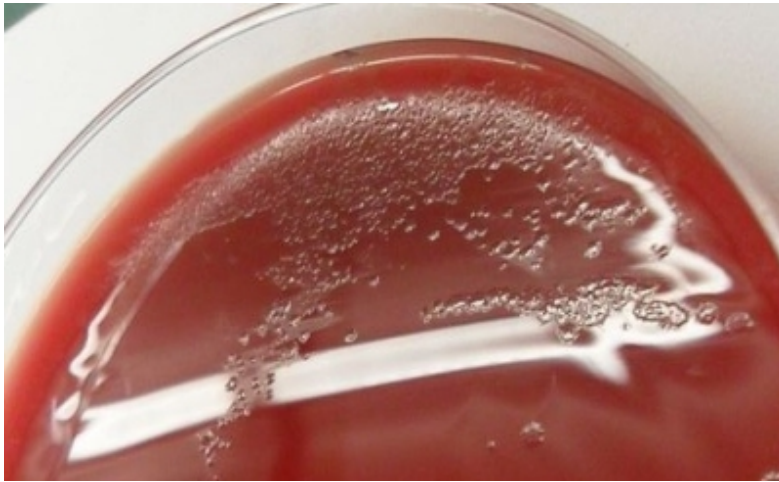
Zwykle jest ona kluczowym elementem prewencyjnym, ale w przypadku *C.difficile* nabiera to szczególnego znaczenia ze względu na tworzenie spor, które czynią bakterię niewrażliwą na wiele środków dezynfekcyjnych [1]. Przypadki zakażeń w szpitalu są traktowane zgodnie z przyjętymi przez daną jednostkę zasadami, zwykle izolowane i analizowane przez Zespół Kontroli Zakażeń.

Nie należy bagatelizować nosicielstwa *C. difficile*. Pomimo tego, że jest ono stwierdzane zaledwie u 3% populacji, to u pacjentów hospitalizowanych odsetek ten wzrasta do 20-40 %, a u noworodków i niemowląt nawet 50-60% [1].

W jaki sposób diagnozuje się infekcję *C.difficile*?

Pierwszym krokiem diagnostycznym jest zaobserwowanie specyficznych objawów oraz wywiad z pacjentem. U 90% przypadków w wywiadzie stwierdza się stosowanie antybiotyków od 1 do 8 tygodni przed wystąpieniem objawów. W skrajnych przypadkach symptomy pojawiają się po 1 dniu leczenia lub nawet po 10 tygodniach od zakończenia antybiotykoterapii [1].

Uzyskana w ten sposób wiedza pozawala na przedsięwzięcie odpowiednich środków ostrożności już na etapie przyjęcia do szpitala. W przypadku podejrzenia infekcji *C.difficile* stosuje się badania diagnostyczne polegające na stwierdzeniu obecności tej bakterii w kale biegunkowym poprzez wykonanie posiewu lub wykrycie antygeny (dehydrogenazy glutaminianowej, GDH) lub toksyn (A i B). Można także wykryć toksyny odczynem aglutynacji lateksowej oraz neutralizacji cytotoxyczności w hodowli komórkowej [1].



Wzrost *Clostridium difficile* na agarze Schaedlera z witaminą K. Źródło: Wikimedia Commons, autor Copacocap, licencja CC BY SA 3.0

Czułość i swoistość różnych testów została przedstawiona w tabeli 2. Należy pamiętać, że każda metoda ma swoje ograniczenia. Przykładowo wykrywanie toksyn A i B u dzieci poniżej 1 r.ż. nie jest zalecane, ponieważ odsetek nosicielstwa *C. difficile*, także toksynotwórczych jest wysoki w tej grupie wiekowej [16].

Tabela 2. Czułość i swoistość wybranych testów diagnostycznych w kierunku *C.difficile* [17]

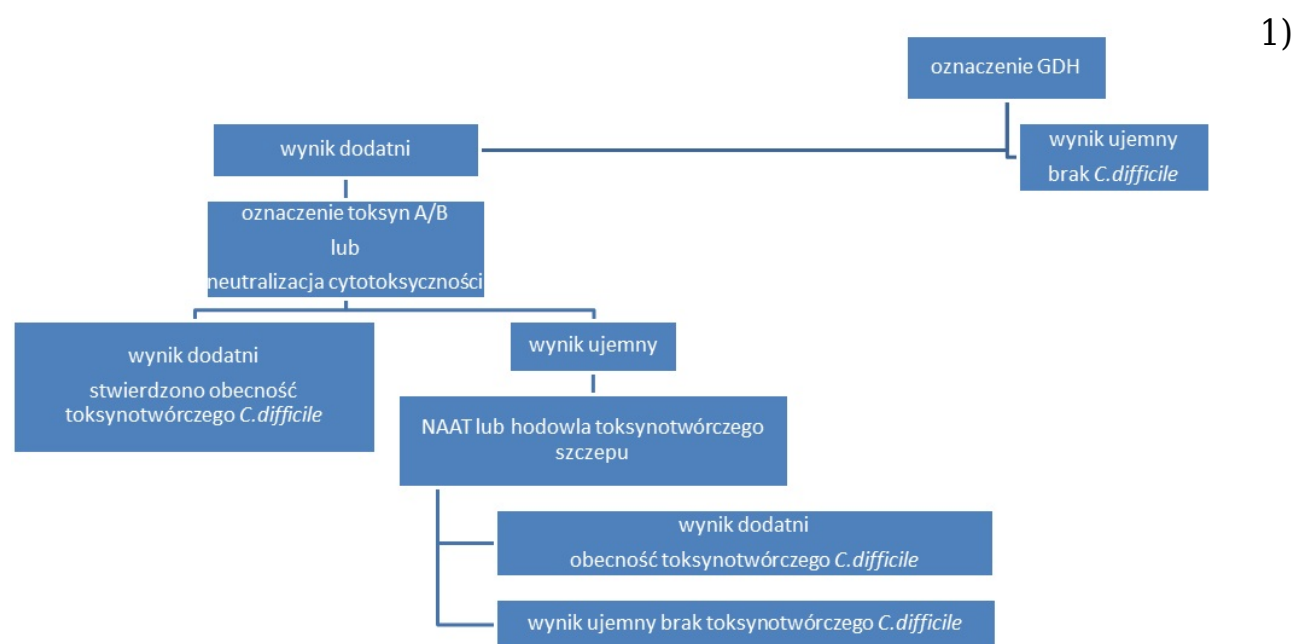
Nazwa testu	Czułość	Swoistość
Meridian Premier	95%	97%
TechLab Tox A/B II	83%	99%
TechLab Tox A/B Quik Chek	84%	100%
Remel Xpect	82%	96%
bioMérieux VIDAS	76%	93%
Meridian ImmunoCard	90%	99%

Obecnie najczęściej używa się testów immunoenzymatycznych, głównie ze względu na szybkość uzyskania wyniku. Ciągłe dążenie do doskonałości testu diagnostycznego doprowadziło do momentu, w którym na rynku dostępne są wysokiej jakości szybkie testy diagnostyczne w kierunku *C. difficile*, zarówno w wersji dwuetapowej (najpierw GDH, potem toksyny) jak i jednoetapowej (równocześnie GDH i toksyny). Każdy z wariantów posiada swoje wady i zalety, dlatego też powinny one być dobierane przez laboratoria według swoich potrzeb i możliwości. Przykładowo stwierdzenie w szybkim teście kasetkowym obecności GDH i braku toksyn nie daje 100% pewności braku obecności toksynotwórczego szczepu. Istnieje prawdopodobieństwo nie wykrycia niskich stężeń toksyn w

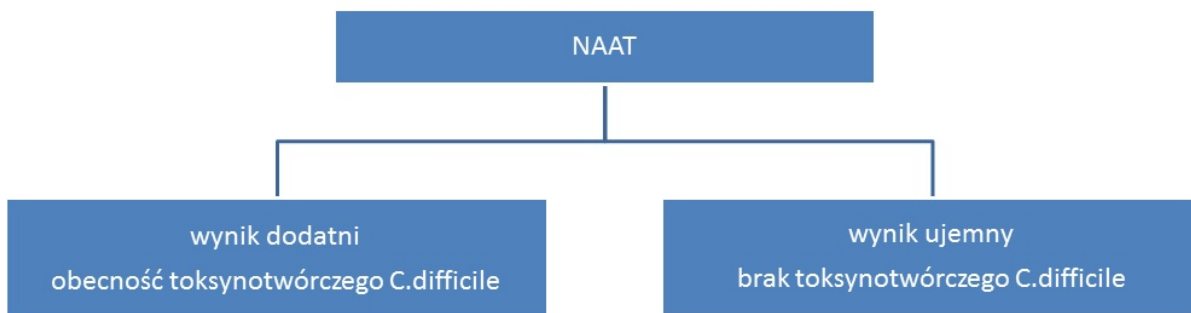
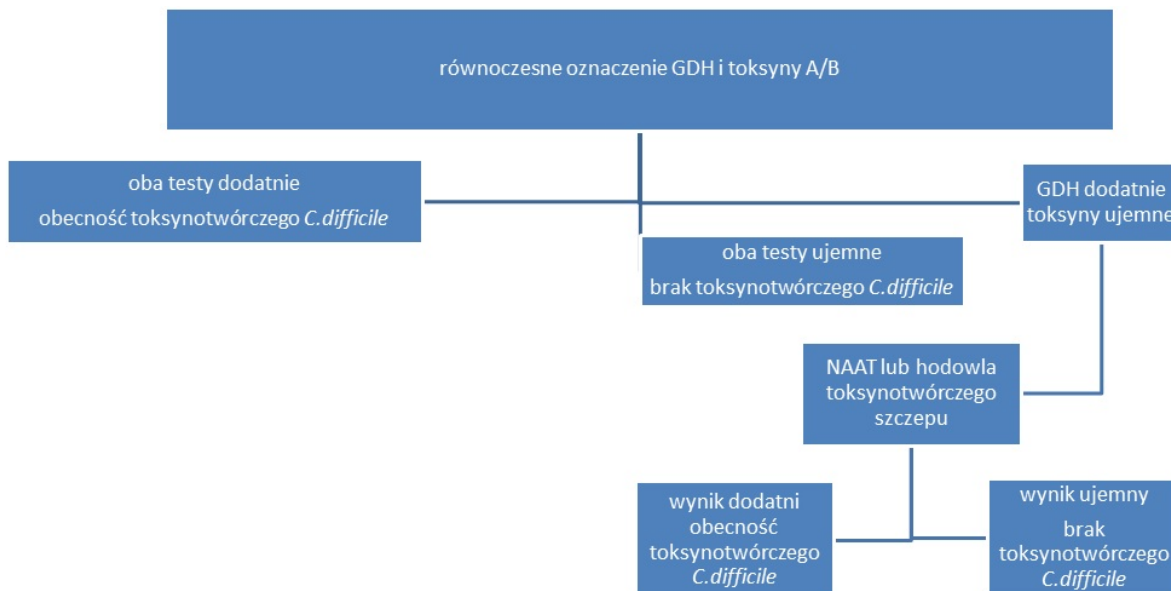
obecności substancji wiążących lub dezaktywujących w kale. Dlatego też wynik należy interpretować w odniesieniu do objawów klinicznych i postępować zgodnie z zaleceniami ASM. Innym przykładem trudności diagnostycznych jest niewykrycie obecności GDH przy równoczesnym pozytywnym wyniku toksyn. W takiej sytuacji należy wziąć pod uwagę efekt prozonowy, możliwość degradacji GDH w próbce oraz prawdopodobieństwo rybotypu *C.difficile* nie wykrywanego przez test lub infekcji *C.sordellii*.

Schemat diagnostyki różni się w zależności od stosowanej metody. Może on być wieloetapowy (przynajmniej dwuetapowy), gdy rozpoczynamy diagnostykę od testu w kierunku GDH lub jednoetapowy (nie zawsze) w przypadku stosowania testu równocześnie określającego GDH i toksyny lub testu amplifikacji kwasów nukleinowych (NAAT). Algorytmy postępowania zgodnie z zaleceniami American Society of Microbiology przedstawia rycina 1.

Rycina 1. Schematy diagnostyki *C.difficile* [18]



2)



3)

Jak leczyć?

U 1/5 pacjentów odstawienie antybiotyku jest wystarczające do ustąpienia objawów, zwłaszcza u osób z łagodną postacią zakażenia. W przypadku, gdy przerwanie antybiotykoterapii jest niewskazane, zaleca się zmianę antybiotyku na inny, z grupy niskiego ryzyka wywołania CDI (ang. *Clostridium difficile infection*).

Lekiem I rzutu w leczeniu CDI jest doustna dawka metronidazolu lub wankomycyny. W ciężkich postaciach stosuje się podanie dożylnie. U 16-38% pacjentów leczonych metronidazolem obserwuje się niepowodzenia terapii. Jeżeli leczenie jest skuteczne objawy obserwuje się średnio 4,6 dnia w przypadku metronidazolu i 3 dni przy wankomycynie. Niestety mimo leczenia u 20% pacjentów dochodzi do nawrotów, zwykle po 3-21 dniach od zakończenia leczenia. W takim przypadku zalecane jest stosowanie tego samego leku, za pomocą którego wyleczono poprzedni epizod, chyba że nawrót ma ciężki przebieg. Wtedy stosuje się wankomycynę.

Prowadzono także badania nad wykorzystaniem innych środków w leczeniu nawrotów takich jak wymienniki anionowe, immunoglobuliny, rifaksymina, teikoplanina czy probiotyki. Danych klinicznych w tym zakresie jest jednak niewiele.

W 2011 roku do leczenia CDI została zatwierdzona przez FDA fidaksomycyna. W odróżnieniu do wankomycyny nie wywołuje ona negatywnego efektu na fizjologiczną florę jelitową [1, 19].

Wśród leków-kandydatów należy wymienić także Cadazolid, LFF 571, orytawancynę, SMT 19969 i surotomycynę [19].

Leczenie chirurgiczne zaleca się tylko w szczególnych przypadkach takich jak *megacolon toxicum* czy perforacja jelita [1].

Ciekawą opcją terapeutyczną są doodbytnicze wlewy kałowe [20] oraz podawanie flory kałowej od niespokrewnionych dawców w postaci kapsułek [21]. Powszechny dostęp do tego typu leczenia wymaga jednak dogłębnych analiz. Wciąż brakuje danych na temat zróżnicowania uzyskiwanych efektów w zależności od dawcy, sposobu preparatyki i dostarczenia do organizmu [22]. Już w chwili obecnej został stworzony przez OpenBiome bank stolca, gdzie kał jest badany i przetwarzany w celu wystandaryzowania procedur przeszczepów kałowych w leczeniu nawrotów CDI [23].

***Clostridium difficile* może być rozpatrywane w różnych kategoriach: jako kolejna superbakteria, czynnik etiologiczny zakażenia będącego powikłaniem antybiotykoterapii, mikroorganizm z łatwością rozprzestrzeniający się w zbiorowiskach ludzkich czy poważna bariera w terapii nawrotów CDI. Niewąpliwie bakteria ta jest istotnym problemem społecznym a rozważne traktowanie związku przyczynowo-skutkowego zakażenia *C.difficile* może stać się drogą do skutecznej prewencji infekcji i efektywnego leczenia.**

mgr Agnieszka Helis, diagnosta laboratoryjny

Piśmiennictwo:

[1] Hryniewicz W. i wsp. [Zakażenia Clostridium difficile. Diagnostyka, terapia, profilaktyka](#). Narodowy Instytut Leków, Warszawa, 2011.

- [2] Hall IC, O'Toole E. [Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*](#). Am J Dis Child 1935;49:390-402.
- [3] Smith LDS, King EO. [Occurrence of *Clostridium difficile* in infections of man](#). J Bacteriol 1962;84:65-7
- [4] Green RH. [The association of viral activation with penicillin toxicity in guinea pigs and hamsters](#). Yale J Biol Med 1974;47:166-81.
- [5] Finney JMT. [Gastroenterology for cicatrizing ulcer of the pylorus](#). Bull Johns Hopkins Hosp 1893;4:53-5
- [6] Khan MY, Hall WH. [Staphylococcal enterocolitis—treatment with oral vancomycin](#). Ann Intern Med 1966;65:1-8.
- [7] Tedesco FJ. et al. [Clindamycin-associated colitis: a prospective study](#). Ann Intern Med 1974;81:429-33.
- [8] Keighley MR. et al. [Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea](#). Br Med J 1978;2:1667-9.
- [9] Taylor NS. et al. [Comparison of two toxins produced by *Clostridium difficile*](#). Infect Immun 1981;34:1036-43.
- [10] Shahrabadi MS. et al. [Latex agglutination test for detection of *Clostridium difficile* toxin in stool samples](#). J Clin Microbiol 1984;20:339-41
- [11] Kurzynski TA. et al. [Evaluation of *C. diff.*-CUBE test for detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhea](#). Diagn Microbiol Infect Dis 1992;15:493-8.
- [12] Kato N. et al. [Detection of toxigenic *Clostridium difficile* in stool specimens by the polymerase chain reaction](#). J Infect Dis 1993;167:455-8.
- [13] Mundy LS. et al. [Laboratory detection of *Clostridium difficile*: a comparison of media and incubation systems](#). Am J Clin Pathol 1995;103:52-6.
- [14] DiPersio JR. et al. [Development of a rapid enzyme immunoassay for *Clostridium difficile* toxin A and its use in the diagnosis of *C. difficile*-associated disease](#). J Clin Microbiol 1991;29:2724-30.

- [15] Rodriguez C. et al. [Clostridium difficile infection in elderly nursing home residents](#). Anaerobe, 2014; 30: 184-187.
- [16] Larson H. et al. [Epidemiology of C.difficile in infants](#). J Infect Dis, 1982; 146:727-733.
- [17] Planche T. et al. [Diagnosis of Clostridium difficile infection by toxin detection kits: a systematic review](#). Lancet Infect Dis, 2008; 8, 12: 777-784.
- [18] ASM. [A Practical Guidance Document for the Laboratory Detection of Toxigenic Clostridium difficile](#) September 21, 2010.
- [19] Bielec D. i wsp. [Postępy w leczeniu Clostridium difficile](#). Post Nauk Med., 2014, 11: 770-775.
- [20] Kassam Z. et al. [Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis](#). Am J Gastroenterol., 2013; 108, 4: 500-508.
- [21] Youngster I. et al. [Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection](#). JAMA., 2014; 312, 17:1772-1778.
- [22] Drekonja D. et al. [Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Sstematic Review](#). Ann Intern Med, 2015; 162, 9: 630-638.
- [23] Kazerouni A. et al. [Optimal screening and donor management in a public stool bank](#). Microbiome, 2015 ; 3: 75.

Doświadczenia własne.

Data publikacji: 09.12.2016r.