



VI Kongres Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
29 września – 1 października 2017

PRZEWLEKŁA / NAWRACAJĄCA BIEGUNKA O ETIOLOGII *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* JAK POMÓC PACJENTOWI?

DR N. MED. KATARZYNA JERMAKOW



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

DEFINICJA BIEGUNKI

Windak, Chlabicz, Mastalerz-Migas: Medycyna Rodzinna. Podręcznik dla lekarzy i studentów 2015,
Garlicki, Leśniak: Przegl. Epidemiol.2009, Dzierżanowska Antybiotykoterapia praktyczna 2009.

- **zwiększona częstotliwość wypróżnień ≥ 3 /dobę lub 2xdobę z towarzyszącymi bólami brzucha**
- **zwiększona ilość stolca >200 g/dobę**
- **zmiana konsystencji oddawanego stolca**

u dzieci i noworodków (wg. WHO):

- **zwiększona ilość wypróżnień ≥ 6 stolców na dobę o luźnej konsystencji**
- **1 wolny stolec z krwią lub dużą ilością śluzu**

Przewlekła biegunka - powyżej 2 tygodni

Nawracająca biegunka – okresowo nawracające objawy

CZYNNIKI ETIOLOGICZNE BIEGUNKI

INFEKCYJNE

- **Wirusy:** RotaV, AdenoV, NoroV, AstroV, Sapov
- **Bakterie-** *Salmonella, Shigella, ETEC, EPEC, EIEC, EHEC, Campylobacter, Yersinia, Vibrio*
- **Toksyny bakteryjne –** *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile*
- **Pasożyty –** *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium, Cyclospora*

NIEINFEKCYJNE

- **Leki –** antybiotyki, NLPZ, diuretyki, β -adrenolityki, cytostatyki, teofilina, metformina, hormony tarczycy, przeciwdepresyjne
- **Toksyny –** toksyny grzybów trujących, środki owadobójcze, arsenik, alkohol etylowy
- **Alergie pokarmowe**

BIEGUNKA POANTYBIOTYKOWA O ETIOLOGII *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

1. SKĄPA MIKROBIOTA JELIT, DYSBAKTERIOZA

**2. KOLONIZACJA PRZEWODU POKARMOWEGO
LASECZKAMI *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

3. ANTYBIOTYKOTERAPIA

ZABURZENIE RÓWNOWAGI MIKROBIOTY JELITOWEJ, DYSBAKTERIOZA

- **Nadużywanie antybiotyków**
- **Długotrwałe przyjmowanie PPI czy H2-blokerów**
- **Spożywanie przetworzonej żywności**
- **Nieprawidłowości anatomiczne (uchyłki, przetoki, zaburzenie motoryki)**
- **Wyniszczenie organizmu, niedożywienie, restrykcyjne diety**

NOSICIELSTWO *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

- **3% zdrowej populacji ludzkiej**
- **20-40 % hospitalizowanych pacjentów**
- **50-60% noworodków i niemowląt**

**REZERWUAR: środowisko człowieka,
środowisko szpitalne, zwierzęta domowe**

PRZEŻYWALNOŚĆ DROBNOUSTROJÓW

Rożkiewicz D.: Ręce personelu jako potencjalne źródło zakażeń szpitalnych, Zakażenia 2011.

Drobnoustrój	Częstość wykrywania na dłoniach	Przeżywalność na dłoniach	Przeżywalność na powierzchniach użytkowych
<i>Acinetobacter</i>	3 - 15%	> 150 min.	3 dni - 5 mies.
<i>Pseudomonas</i>	1,3 - 25%	30-180 min.	6 godz. -16 mies.
<i>Klebsiella</i>	17%	< 2 godz.	2 godz. - 30 mies.
MRSA	do 17%	?	4 tyg. – 7 mies.
VRE	< 41%	< 60 min.	5 dni – 4 mies.
<i>Clostr.difficile</i>	14 – 59%	?	< 5 mies. (spory)
Wirus grypy	?	10 – 15 min.	12 – 48 godz.
Rotawirusy	20 - 79%	< 4 godz.	6 - 60 dni

CLOSTRIDIUM DIFFICILE



- beztlenowa Gram(+) laseczka
- w warunkach tlenowych tworzy przetrwalniki (spory)
- hodowla 2-4 dni na podłożach selektywnych, dlatego diagnostyka polega na wykrywaniu antygenu GDH i toksyn A/B *Clostridium difficile* w stolcu
- odporne na penicyliny, cefalosporyny, klindamycynę, aminoglikozydy, trimetoprim/sulfametaksazol
- wrażliwe na: **METRONIDAZOL, VANKOMYCYNĘ**

CZYNNIKI WIRULENCJI CD

- TOKSYNA A - enterotoksyna
- TOKSYNA B - cytotoksyna
- TOKSYNA BINARNA

- FIMBRIE, RZĘSKI, BIAŁKA ADHEZYJNE ułatwiają kolonizację

- WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE - powierzchnia komórki CD jest naładowana dodatnio i łatwo reaguje z ujemnie naładowaną błoną komórkową (zasiedlenie jelita, nosicielstwo)

- dekarboksylaza p-hydrofenylooctowa rozkłada produkty przemiany tyrozyny z wytworzeniem para-krezolu (substancji o silnym działaniu BAKTERIOSTATYCZNYM; „koński zapach”)

PODZIAŁ ANTYBIOTYKÓW WEDŁUG RYZYKA WYWOŁANIA CDI

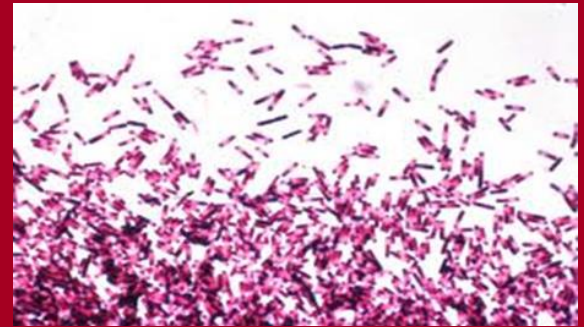
Owens i wsp.: Antimicrobial associated risk factors for Clostridium difficile infection, Clin Infect Dis 2008

WYSOKIE RYZYKO	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Amoksycylina /kw.klawulanowy Cefalosporyny II i III gen. Klindamycyna Fluorochinolony	Makrolidy Trimetoprim/sulfametaksazol Amoksycylina Ampicylina Karbapenemy Piperacylina/tazobaktam Tikarcylina/kw.klawulanowy Tygecyklina	Penicylina Kloksacylina Cefalosporyny I gen. Nitrofurantoina Aminoglikozydy Metronidazol Tetracykliny Wankomycyna Rifampicyna

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU

CDI CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTIONS

1. nadużywanie antybiotyków (!)
2. skąpa flora jelitowa
3. długotrwałe stosowanie PPI
4. wiek pacjenta
5. hospitalizacja
6. inne - chirurgia jamy brzusznej, radioterapia, WZJG, choroba LC, sztuczne żywienie –niedożywienie własnej flory
7. brak aktywności środka alkoholowego na spory – indukcja sporulacji (?!)



CDI — szeroki zakres objawów

- luźne stolce (nawracające, przewlekłe)
- łagodna biegunka (AAD)
- biegunka wodnista, cuchnąca
- biegunka śluzowa, ze skurczowymi bólami brzucha (33%), podwyższoną temperaturą ciała (50%) i leukocytozą (60%)
- rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego
- ciężkie zapalenie jelita grubego z niedrożnością i rozdęciem okrężnicy (megacolon toxicum, zgon – 3%)
- 11% zakażonych hiperwirulentnym szczepem NAP1-śmiertelność na OIT ok 6%, u zakażonych szczepem hiperwirulentnym >16%)



Tedesco. Pseudomembranous colitis, Med. Clin North Am, 1982, Hurley i wsp. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic associated diarrhea, Arch Intern Med., 2002. Bulusu i wsp.: Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with diarrhoea, Am J Gastroenterol 2000, Pepin i wsp.: Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec, CMAJ 2005.

WSKAZANIA DO DIAGNOSTYKI W KIERUNKU CD

- biegunka przewlekła lub nawracająca –
kał nieuformowany, luźne stolce**
- długotrwała antybiotykoterapia**

- niedrożność jelita**
- AAD w historii pacjenta**
- wskazania epidemiologiczne**



Testy diagnostyczne chromatograficzne wykrywające toksyny A i B *Clostr. difficile*

**wysoka swoistość
niska czułość**

Invite another member of the Xpect Family to be part of your lab.

- Accurate results in 15-20 minutes
- Simple “walk-away” procedure
- Extensive product offering
- Less than one minute hands-on time

x/pect
All you need

remel

Test kasetkowy immunoenzymatyczny (firma Tech-Lab, USA)

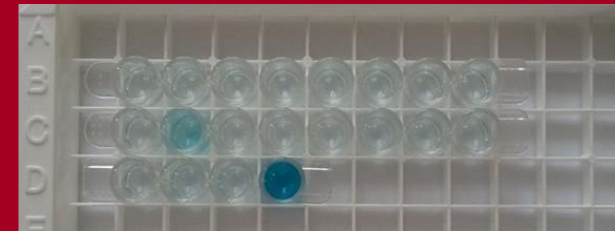
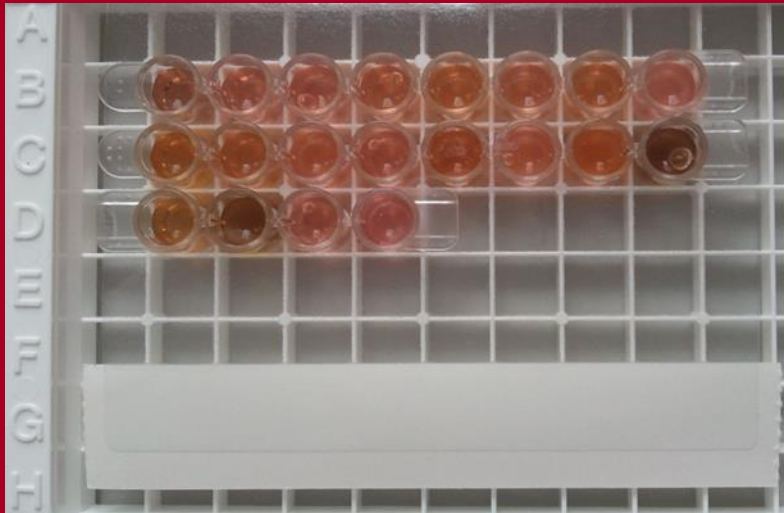
Płytki po dodaniu substratu
(zdjęcie własne).

Linia niebieska oznacza wynik dodatni. W próbce B56 stwierdzono obecność antygeny GDH. W próbce R26 wynik jest dodatni zarówno dla antygeny GDH, jak i dla toksyn. W próbkach H37, H39 nie stwierdzono obecności antygeny i toksyn. Linia C – niebieskie kropki w środku okienka reakcyjnego to wewnętrzna kontrola dodatnia, świadczą o poprawnym działaniu testu.



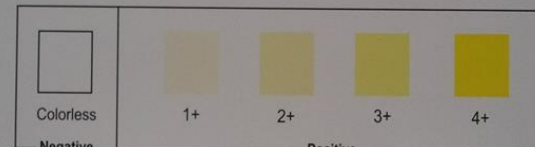
Test ELISA do wykrywania toksyn A i B *Clostridium difficile* (firma Tech Lab, USA)

wysoka czułość
wysoka swoistość



Visual Interpretation for *C. DIFFICILE* TOX A/B II™

1. Compare the color in the well with the color in the chart below.
2. Read the control wells first. The negative control well should be colorless (< 0.120 at OD_{450} or < 0.080 at $OD_{450/620}$). The positive control well should be \geq the 2+ color (≥ 0.500 at OD_{450} or $OD_{450/620}$).
3. **Positive** results will have a color intensity \geq the 1+, 2+, 3+, or 4+ color (≥ 0.120 at OD_{450} or ≥ 0.080 at $OD_{450/620}$).
4. **Negative** results will be colorless.



< 0.120 at OD_{450} or
 < 0.080 at $OD_{450/620}$

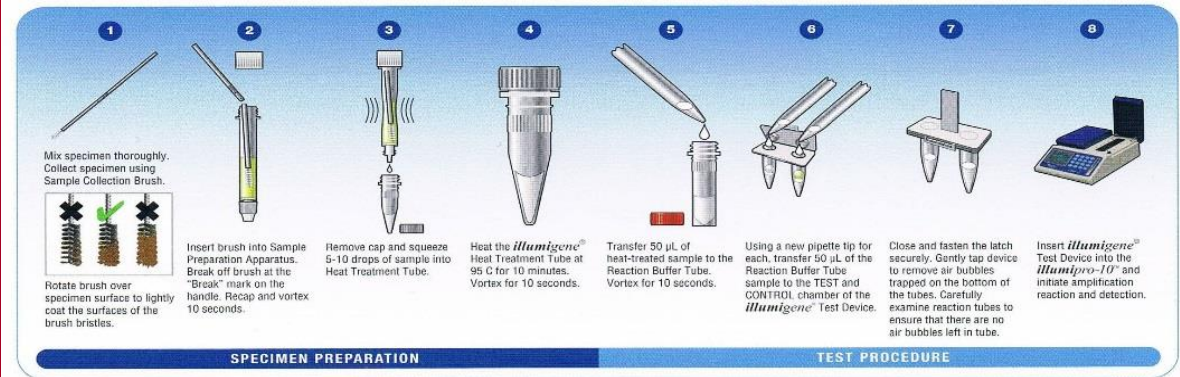
≥ 0.120 at OD_{450} or ≥ 0.080 at $OD_{450/620}$



Testy genetyczne wykrywające obecność genów kodujących toksyny A/B *Clostridium difficile* firma Meridian Bioscience

wysoka czułość,
wysoka swoistość,
wysoka cena

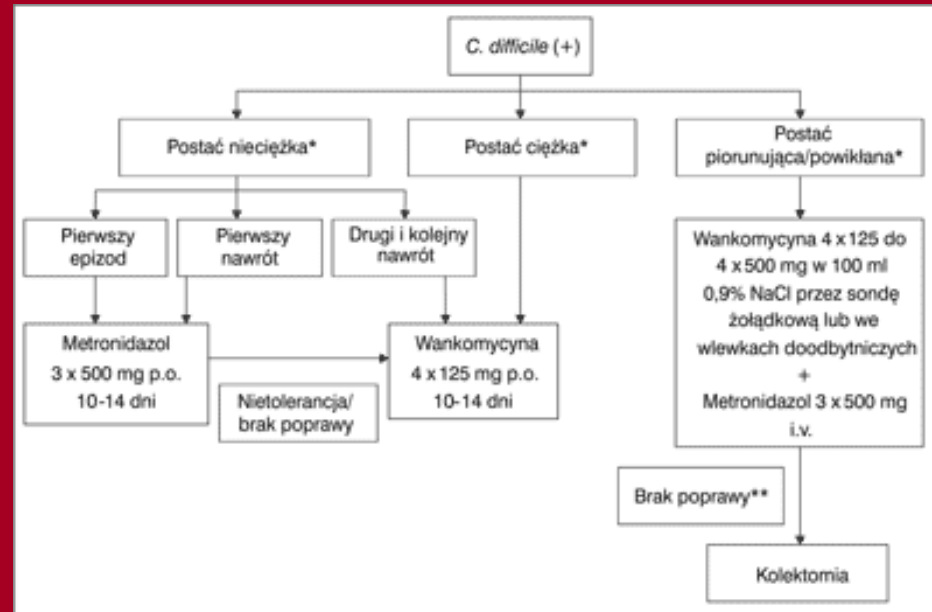
illumigene® *C. difficile* Assay Procedure



SENSITIVITY	95.2%
SPECIFICITY	95.3%
ACCEPTABLE TRANSPORT MEDIA	C&S



LECZENIE ZAKAŻEŃ CD



LECZENIE -pierwszy epizod choroby

1. ODSTAWIENIE ANTYBIOTYKU:

- ustąpienie objawów do 72 godz (23%pacjentów)
- jeśli nie można odstawić antybiotyku sugeruje się zamianę na lek z grupy niskiego ryzyka wystąpienia CDI

2. NIE STOSOWAĆ LEKÓW ZAPIERAJĄCYCH (!)

- zatrzymanie pracy jelit
- intensywne namnażanie się CD
- zwiększona absorbcja toksyn
- utrudnienia oceny ustępowania objawów
- utrudnienia w dotarciu leków doustnych do jelita grubego

Fekety i wsp.: Diagnosis and treatment of Clostridium difficile colitis, JAMA 1993, Church i wsp.: A role for colonic stasis in the pathogenesis of disease related to Clostridium difficile, Dis Colon Rectum, 1986, Gerding.: Antimotility Agents for the Treatment of Clostridium difficile Infection: Is the Juice Worth to Squeeze? Clin Infect Dis, 2009

LECZENIE -pierwszy epizod choroby

3. METRONIDAZOL

- MTR leczenie podstawowe: 2-3 x 500mg p.o, terapia 10-14 dniowa
- MTR nasila toksyczne działanie alkoholu; spożycie alkoholu w czasie leczenia może wywołać reakcję disulfiramową z objawami takimi jak: uczucie gorąca, poty, bóle głowy, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu.

Koszt terapii MTR (20 tabl. 250 mg) ok. 17 pln



LECZENIE – pierwszy nawrót choroby

METRONIDAZOL

MTR 3 x 500mg lub 4 x 250 mg p.o, terapia 10-14 dniowa

- **ryzyko nawrotu choroby jest porównywalne dla MTR i VAN**
- **skuteczność kliniczna MTR i VAN jest porównywalna w łagodnych i umiarkowanych AAD**

Koszt terapii MTR (2-3 opak./20 tabl. 250 mg), ok. 34-51 pln

Easley i wsp.: Prospective randomized trial of metronidazol vs. Vancomycin for Clostridium difficile associated diarrhoea, Lancet 1983, 2, 143-146



LECZENIE - drugi i kolejny ciężki nawrót

- **VANKOMYCYNA** w wysokich dawkach - 2 g na dobę przez 10 dni a następnie 125-500 mg podawane co 3 dzień przez 4 tygodnie
- **VAN 2 g /dobę z dodatkiem *Saccharomyces boulardii***
- **VAN jest skuteczniejsza w ciężkich postaciach choroby 76% vs. 97%**

Koszt terapii VAN (500 mg x 5 roztwór do infuzji) około 120 pln

Zar i wsp.: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*- associated diarrhoea, stratified by disease severity, Clin Infect Dis 2007, McFarland i wsp.: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease, Am J Gastroenterol 2002, Surawicz i wsp.: The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*, Clin Infect Dis 2000, McFarland i wsp.: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease, JAMA 1994.

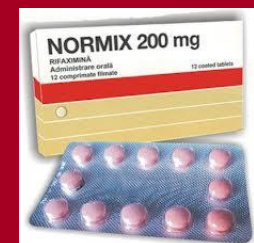
LECZENIE - NAWRÓT

RYFAXYMINA

400-800 mg na dobę przez 2 tyg. tuż po zakończeniu kuracji VAN

- Pochodna rifamycyny – wiąże się z podjednostką DNA-zależnej polimerazy RNA – hamowanie syntezy RNA bakteryjnego i białek
- Działa miejscowo w jelicie, uzyskując bardzo wysokie stężenia

Koszt terapii: 200mg / 28 tabl. X 2 opak. – około 100 pln



Johnson i wsp.: Interruption of recurrent *Clostridium difficile* – associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin, Clin Infect Dis 2007, 44, 846-848

LECZENIE - NAWRÓT

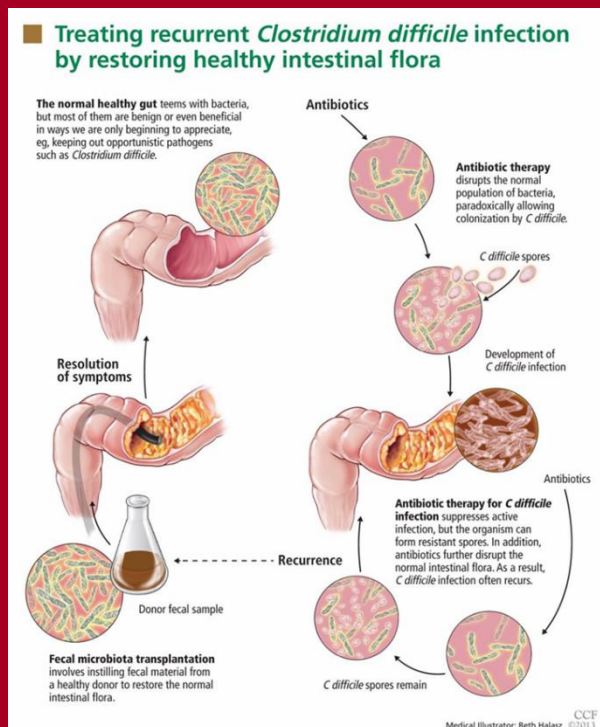
FIDAKSOMICYNA

- makrolid, nie wchłania się z przewodu pokarmowego,
- nie wpływa na florę, ma wąski zakres działania, bakterie Gram(-) są niewrażliwe
- in vitro fidaksomycyna hamuje sporulację CD
- Koszt terapii 200 mg/20 tabl: 4 - 8 tysięcy złotych (!)

Linsky i wsp.: Fidaxomicyn for Clostridium difficile infection, N Engl J Med. 2011, 364, 1875-1876



PRZESZCZEP FLORY JELITOWEJ TRANSFER MIKROBIOTA



- wymiana zawartości jelita grubego pacjenta na pochodzącą od zdrowych „dawców”
- ugruntowana skuteczność – liczne publikacje z randomizacją
- bezpieczna – nie opisano powikłań
- wysoce skuteczna w zakażeniach opornych na leczenie – 90%

JAK POSTĘPOWAĆ Z CDI?



- **ściśle przestrzeganie zasad higieny rąk – mycie bieżącą wodą z mydłem, własny, często zmieniany ręcznik (brak aktywności środka alkoholowego na przetrwalniki)**
- **rygorystyczne wdrożenie zasad dezynfekcji powierzchni – toaleta, kabina prysznicowa, wanna**
- **zmywanie automatyczne naczyń i sztućców (60°C)**
- **właściwe usuwanie skażonych odpadów**



CDI nr 1

- 67-letni pan, okresowo zwiększona częstość oddawania luźnego stolca od około roku
- 2 razy zlecono posiew kału w kierunku SS (ujemny)
- pacjent nie kojarzył czy pierwszy epizod biegunki był związany z antybiotykoterapią

Wyniki badań stolca:

- *Salmonella/Shigella* – ujemny
- *Yersinia* – ujemny
- *Campylobacter* – ujemny
- Rotawirusy – ujemny
- **GDH i TOX A/B – DODATNI**
- leczenie MTR z bardzo dobrym skutkiem, bez nawrotów



CDI nr 2

- 4-letnia dziewczynka w krótkim czasie przeszła kilka kursów leczenia antybiotykiem (linkomycyna, cefuroksym, azytromycyna)
- 4 tygodnie po skończonej antybiotykoterapii pojawiła się biegunka, bez gorączki, okresowo krew w stolcu, okresowe bóle brzucha, z czasem stolce stawały się luźne, pełne śluzu, cuchnące
- **USG** brzucha w normie

Wyniki badań stolca:

- *Salmonella/Shigella* – ujemny
- *Yersinia* – ujemny
- *Campylobacter* – ujemny
- Rotawirusy – ujemny
- Adenowirusy - ujemny
- **GDH i TOX A/B – DODATNI**
- leczenie MTR z bardzo dobrym skutkiem



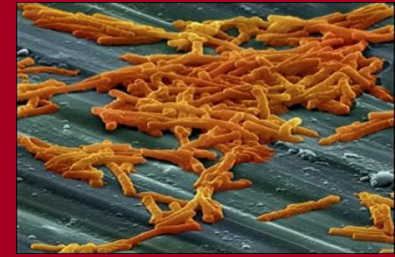
CDI nr 3

- 16-latkka leczona klindamycyną z powodu zapalenia zatok
- 2 tygodnie po leczeniu obserwowano, gorączkę, luźne stolce, wymioty, omdlenia, silne bóle brzucha, głowy i nadwrażliwość na światło
- przyjęta na oddział zakaźny, osłabiona, odwodniona, przyspieszony oddech i akcja serca, CRP 57 mg/L – wypisana po 4 dniach w stanie dość dobrym
- nawrót dolegliwości w domu + liczne śluzowe stolce

Wyniki badań stolca:

- *Salmonella/Shigella* – ujemny
- *Yersinia* – ujemny
- *Campylobacter* – ujemny
- **GDH i TOX A/B – DODATNI**
- leczenie MTR z bardzo dobrym skutkiem

WNIOSKI



- **Nadużywanie antybiotyków powoduje pojawianie się biegunek o etiologii *Clostridium difficile* u pacjentów pozaszpitalnych w różnym wieku**
- **Nawroty CDI nie są związane z opornością szczepu na METRONIDAZOL**
- **Prawidłowa mikroflora jelit chroni przed nawrotami CDI – należy dążyć do jej odbudowania**
- **Przewlekłe biegunki należy diagnozować w kierunku zakażenia *Clostridium difficile***