

**Marcin Adamczak, Sylwia Dudzicz,
Andrzej Więcek**

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zakażenie *Clostridioides difficile* — co jest ważne dla lekarza rodzinnego?

Clostridioides difficile infection: what is crucial for general practitioner?

STRESZCZENIE

Clostridioides difficile jest bezwzględnie beztlenową Gram-dodatnią łaseczką posiadającą zdolność do wytwarzania formy przetrwalnikowych (spor). To jedna z najczęściej rozpoznawalnych przyczyn biegunki powstałej w następstwie stosowania leków przeciwbakteryjnych. W Polsce i na świecie w ciągu ostatnich lat liczba zachorowań spowodowanych zakażeniem *Clostridioides difficile* (ZCD) wzrosła. Profilaktyka ZCD opiera się na działaniach mających na celu zwiększenie poziomu higieny oraz na eliminacji czynników ryzyka. Obraz kliniczny zakażenia zależy od stopnia wirulencji szczepu *Clostridioides difficile* oraz ogólnego stanu zdrowia chorego. Do objawów ZCD należą: biegunka, ból brzucha, nudności i wymioty oraz gorączka. Diagnostykę ZCD przeprowadza się w oparciu o wieloetapowy algorytm z wykorzystaniem testów immunoenzymatycznych, molekularnych oraz hodowli bakteryjnej. W leczeniu ZCD stosuje się przede wszystkim wankomycynę i fidaksomycynę, a schemat leczenia zależy od postaci ZCD. Prawidłowa mikrobiota jelit gospodarza zapobiega przemianie form przetrwalnikowych do postaci wegetatywnych *Clostridioides difficile* i zapobiega ich wzrostowi. W przypadku wystąpienia zaburzenia jej składu, tj. dysbiozy działania mające na celu przywrócenie prawidłowej mikrobioty mogą zapobiegać rozwojowi ZCD. Do interwencji terapeutycznych modyfikujących mikrobiotę jelit zalicza się: zastosowanie probiotyków, prebiotyków, synbiotyków oraz transfer mikrobioty jelitowej. Wyniki większości metaanaliz badań klinicznych wskazują, że probiotyki mogą zmniejszać ryzyko ZCD. Jednym z probiotycznych szczepów bakterii, który znalazł zastosowanie w zapobieganiu ZCD jest *Lactobacillus plantarum 299v* (LP299v). W oparciu o opisane w artykule wyniki badań można wnioskować, że podawanie preparatu zawierającego LP299v u chorych w trakcie leczenia przeciwbakteryjnego zmniejsza zapadalność na ZCD.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 5, 234–244

Słowa kluczowe: *Clostridium difficile*, probiotyki, *Lactobacillus plantarum 299v*

Adres do korespondencji:

Marcin Adamczak
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SUM
ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice
tel.: 32 255 26 95, faks: 32 255 37 26
e-mail: madamczak1@op.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 1897-3590

ABSTRACT

Clostridioides difficile is a gram-positive, anaerobic spore forming bacillus. *Clostridioides difficile* is currently the most frequently identified pathogen causing antimicrobial therapy associated diarrhea. In Poland, as worldwide, the number of cases of *Clostridioides difficile* infection (CDI) increased in recent years. CDI prevention is based on measures to increase the level of hygiene and to eliminate the risk factors of this infection. The clinical features of CDI depend on the degree of virulence of *Clostridioides difficile* strain and the general health status of patient. Symptoms of CDI include diarrhea, abdominal pain, nausea, vomiting and fever. Diagnostics of CDI is carried out using a multi-step algorithm based on enzyme immunoassays tests, molecular tests and bacterial culture. The main antibacterial agents used in the treatment of CDI are vancomycin and fidaxomicin. The treatment regimen depends on the CDI form. Proper gut microbiota prevents the conversion of spores to vegetative forms of *Clostridioides difficile* and prevents their growth. In the case of disturbances of microbiota composition, i.e. dysbiosis, actions aimed to restore the physiological microbiota composition may prevent the CDI development. Therapeutic interventions that modify the gut microbiota include the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and the gut microbiota transfer. Most meta-analyses of clinical trials suggests that probiotics may reduce the risk of CDI. One of the probiotic bacteria strains that can be used in the CDI prevention is *Lactobacillus plantarum 299v* (LP299v). Based on the research results described in this article, it can be concluded that the administration of a preparation containing LP299v in patients undergoing antimicrobial treatment reduces the incidence of CDI.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 5, 234–244

Key words: *Clostridioides difficile*, probiotics, *Lactobacillus plantarum 299v*

ZAKAŻENIE CLOSTRIDIROIDES DIFFICILE

Clostridioides difficile jest bezwzględnie beztlenową Gram-dodatnią laseczką posiadającą zdolność do wytwarzania form przetrwalnikowych — spor. W 2016 roku na podstawie analiz genetycznych została ona przeklasyfikowana z rodzaju *Clostridium* na rodzaj *Clostridioides*. Cechą charakterystyczną wyróżniającą *Clostridioides difficile* spośród innych jest charakterystyczny zapach kolonii bakteryjnych przypominający woń końskiego nawozu. Wynika on ze zdolności do wytwarzania przez bakterie parakrezolu na drodze dekarboksylacji kwasu parahydroksyfenyloctanowego. *Clostridioides difficile* powoduje biegunkę powstałą w następstwie stosowania leków przeciwbakteryjnych. Przez wiele lat zakażenie *Clostridioides difficile* (ZCD) uważane było głównie za zakażenie szpitalne.

Ekspozycja na leki przeciwbakteryjne stosowane podczas hospitalizacji jest głównym czynnikiem ryzyka ZCD. Jednak w ostatnich latach coraz częściej *Clostridioides difficile* stanowi przyczynę biegunki niezwiązanej z hospitalizacją i może dotyczyć chorych leczonych ambulatoryjnie. Dlatego ZCD staje się istotnym problemem medycznym z punktu widzenia codziennej praktyki lekarza rodzinnego [1].

EPIDEMIOLOGIA ZCD

W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie zapadalności na ZCD. W Polsce liczba zachorowań na ZCD w latach 2011 do 2017 uległa zwiększeniu z 2409 do 11667 przypadków/rok. Śmiertelność całkowita w ZCD również wzrosła z 4,5% do 5,7% [2, 3]. Obserwuje się również częstsze występowanie



W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie zapadalności na ZCD



Ekspozycja na toksynotwórcze szczepy *Clostridioides difficile* może prowadzić do bezobjawowej kolonizacji jelita grubego lub objawowego ZCD

ZCD o ciężkim przebiegu i z powikłaniami, częstsze występowanie opornego na leczenie, nawrotowego lub pozaszpitalnego ZCD [4]. Jest to związane z rozprzestrzenianiem się hiperwirulentnego endemicznego szczepu *Clostridioides difficile* BI/NAP1/027 [5]. W badaniu przeprowadzonym w Polsce przez Pituch i wsp. [6] będącym częścią *European Clostridium difficile Infections Surveillance Network* (ECDIS-Net) stwierdzono, że aż 62% wszystkich zidentyfikowanych szczepów *Clostridioides difficile* w 13 szpitalach w Polsce objętych tym badaniem, należało do tego hiperwirulentnego szczepu. Szczep NAP1/BI/027 charakteryzuje się zwiększonym wytwarzaniem toksyn A i B, wytwarzaniem toksyny binarnej, większą zdolnością do tworzenia spor oraz większą opornością na fluorochinolony. U chorych zakażonych szczepem *Clostridioides difficile* NAP1/BI/027 częściej występują ciężkie i powikłane postaci ZCD, nawroty choroby oraz większa śmiertelność (trzykrotnie większa w porównaniu do szczepów 001 i 014). Do zakażenia szczepem *Clostridioides difficile* NAP1/BI/027 może również dochodzić w warunkach pozaszpitalnych [7].

PATOFIZJOLOGIA I OBJAWY ZCD

Zakażenie *Clostridioides difficile* rozprzestrzenia się drogą fekalno-oralną i jest spowodowane spożyciem form przetrwalnikowych (tj. spor) pochodzących od zakażonego chorego, bezobjawowego nosiciela lub ze środowiska (m.in. od zwierząt np. świń, kotów i psów). Formy przetrwalnikowe *Clostridioides difficile* charakteryzują się odpornością na działanie wysokiej temperatury, kwasów i leków przeciwbakteryjnych. Po spożyciu i przemieszczeniu do światła dwunastnicy spory pod wpływem kontaktu z kwasami żółciowymi ulegają przemianie do postaci wegetatywnych bakterii. Na przemianę form przetrwalnikowych w postać wegetatywną, ich wzrost i na kolonizację jelita grubego wpływa również mikrobiota jelit gospodarza. W warunkach fizjologicznych może ona zapobiegać rozwojowi ZCD. Zmiany mikrobioty wywołane

zastosowaniem leczenia przeciwbakteryjnego mogą prowadzić do zaburzenia jej składu (tzn. dysbiozy) i czynności, czego skutkiem jest kolonizacja jelita grubego przez *Clostridioides difficile*. W jelicie grubym dochodzi do wytwarzania przez *Clostridioides difficile* enterotoksyn oraz przemiany form wegetatywnych tej bakterii w formy przetrwalnikowe, czyli do tak zwanej sporulacji [1, 8]. Głównym czynnikiem patogennym *Clostridioides difficile* jest wytwarzanie przez te bakterie wspomnianych uprzednio toksyn bakteryjnych: A i B. Inaktywują one Rho GTP-azę, prowadząc do depolimeryzacji włókien aktyny i uszkodzenia komórek nabłonka okrężnicy. Występowanie tych toksyn w świetle jelita pobudza wytwarzanie czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukin prozapalnych (głównie IL-1 β i IL-18), wytwarzanie wolnych rodników tlenowych, ułatwia rekrutację neutrofilów i makrofagów, zwiększa przepuszczalność naczyń, powoduje otwarcie połączeń nabłonkowych i pobudza apoptozę komórek nabłonka. Następstwem uszkodzenia błony śluzowej jelit i nadmiernej produkcji śluzu jest biegunka, zapalenie okrężnicy i powstawanie tak zwanych błon rzekomych składających się z komórek zapalnych, wysięków włóknistych i ognisk martwicy [9, 10].

Obraz kliniczny zakażenia zależy od stopnia wirulencji szczepu *Clostridioides difficile* oraz ogólnego stanu zdrowia chorego. Ekspozycja na toksynotwórcze szczepy *Clostridioides difficile* może prowadzić do bezobjawowej kolonizacji jelita grubego lub objawowego ZCD. Utrzymującą się kolonizację jelit przez *Clostridioides difficile* stwierdza się u 4–15% populacji, a okresowe występowanie takiej kolonizacji wykazano u większości ludzi. U takich chorych, u których podczas ekspozycji na *Clostridioides difficile* występują przeciwciała IgG przeciwko toksynom A i B, nie stwierdza się objawów ZCD. Ponadto odporność nabyta w trakcie pierwszego ZCD (zwłaszcza gdy występują przeciwciała IgG skierowane przeciwko toksynie A) chroni przed nawrotem choroby [8, 11].

Tabela 1. Postacie zakażenia *Clostridioides difficile*

| |
|---|
| Biegunka o różnym nasileniu bez cech zapalenia jelita |
| Zapalenie jelita grubego bez wytworzenia błon rzekomych |
| Rzekomobłoniaste zapalenie jelita |
| Piorunujące zapalenie jelita grubego z <i>megacolon toxicum</i> , niedrożnością porażenną, perforacją okrężnicy, posocznicą lub niewydolnością wielonarządową |

Klinicznie ZCD może przebiegać jako: biegunka o różnym nasileniu bez cech zapalenia jelita, zapalenie jelita grubego bez wytworzenia błon rzekomych, rzekomobłoniaste zapalenie jelita, piorunujące zapalenie jelita grubego z *megacolon toxicum*, niedrożnością porażenną lub perforacją okrężnicy, posocznicą lub niewydolnością wielonarządową (tab. 1). Biegunkę definiuje się jako 3 lub więcej nieufornowanych stolców (przyjmujących kształt pojemnika lub odpowiadających stopniom 5–7 w skali bristolskiej) w ciągu 24 godzin lub częściej niż jest to normalne u danego chorego. Czas od ekspozycji na spory do wystąpienia objawów wynosi około 7 dni. Objawy kliniczne występujące u chorych z ZCD to: biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty i gorączka. W ciężkiej postaci choroby w badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę powyżej 15 000/ μ l lub 1,5-krotne zwiększenie kreatyninemii. W postaci piorunującej występuje niedrożność porażenna lub perforacja okrężnicy. W tej postaci choroby może być konieczne rozważenie leczenia zabiegowego: subtotalnej kolektomii z zachowaniem odbytnicy lub wytworzeniem czasowej ileostomii pętlowej z płukaniem jelit wankomycyną. U około 20% chorych na ZCD po zakończonym leczeniu dochodzi do nawrotu choroby. Najczęściej przyczyną takiego stanu jest nietrwałe zasiedlenia jelit fizjologiczną florą bakteryjną, rzadziej niewytworzenie przeciwciał IgG przeciwko toksynom A i B lub oporność *Clostridioides difficile* na stosowane leki przeciwbakteryjne, tj. wankomycynę lub fidaksozycynę [12].

DIAGNOSTYKA ZCD

Aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki ZCD zostały opublikowane przez *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) i *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) w 2017 roku. Zakażenie *Clostridioides difficile* rozpoznaje się na podstawie wystąpienia biegunki lub *megacolon toxicum* oraz stwierdzenie jednego z poniższych kryteriów: występowania toksyn A i/lub B w stolcu lub występowania szczepu *Clostridioides difficile* produkującego toksynę/y w posiewie kału lub przy zastosowaniu innych metod lub stwierdzenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit w badaniu endoskopowym lub w trakcie zabiegu lub stwierdzenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit w badaniu histopatologicznym. Materiałem do badań jest próbka kału pobrana od pacjenta z podejrzeniem ZCD. W przypadku niewystępowania biegunki w niedrożności jelit wskazane jest pobranie wymazu z odbytu do badań molekularnych lub posiewu wykrywającego występowanie toksynotwórczego szczepu *Clostridioides difficile*. Materiał do badań powinien być przekazany do laboratorium w czasie nie dłuższym niż 2 godziny od pobrania. Jeśli nie jest to możliwe, materiał powinien być przechowywany w temp. 4° nie dłużej niż 72 godziny, gdyż toksyny A i B są termolabilne [3, 8].

W diagnostyce ZCD wykorzystuje się kilka testów różniących się między sobą czułością, swoistością i wykrywaną substancją (tab. 2). Testami o małej czułości i umiarkowanej swoistości są testy immunoenzymatyczne wykrywające toksyny A i B. Testy o dużej czułości i małej lub umiarkowanej swoistości to: molekularne (NAAT, *nucleic acid amplification tests*), testy immunoenzymatyczne wykrywające dehydrogenazę glutaminianową (EIA GDH, *enzyme-linked immunosorbent assay glutamate dehydrogenase*) lub hodowla szczepu i określenie jego toksynotwórczości (TC, *toxigenic culture*). Testy molekularne NAAT wykrywają geny kodujące toksyny *Clostridioides difficile*. Należy pamiętać, że mogą one być dodatnie również u bezobjawowych nosicieli

”
Klinicznie ZCD może przebiegać jako: biegunka bez cech zapalenia jelita, zapalenie jelita grubego bez wytworzenia błon rzekomych, rzekomobłoniaste zapalenie jelita, piorunujące zapalenie jelita grubego

Tabela 2. Badania laboratoryjne stosowane w diagnostyce zakażenia *Clostridioides difficile*

| |
|--|
| Badania laboratoryjne o dużej czułości i małej lub umiarkowanej swoistości |
| NAAT |
| EIA GDH |
| TC |
| Badania laboratoryjne o małej czułości i umiarkowanej swoistości |
| Testy immunoenzymatyczne wykrywające toksyny A i B |

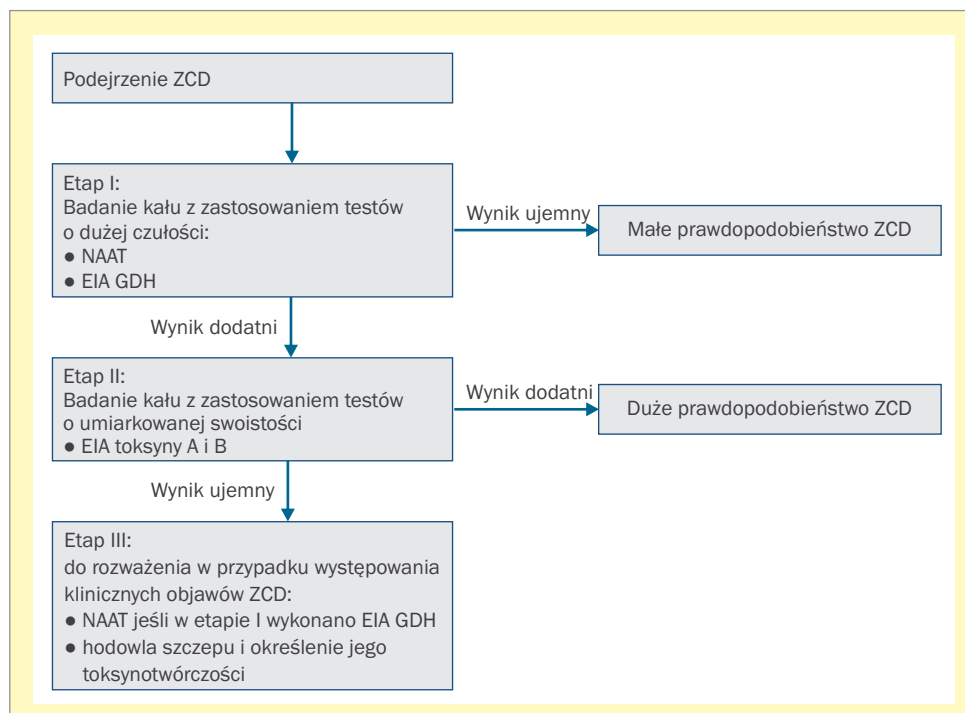
EIA GDH (*enzyme-linked immunosorbent assay glutamate dehydrogenase*) — testy immunoenzymatyczne wykrywające dehydrogenazę glutaminianową; NAAT (*nucleic acid amplification tests*) — molekularny test immunoenzymatyczny wykrywający toksyny A i B; TC (*toxigenic culture*) — hodowla szczepu i określenie jego toksynotwórczości

toksynotwórczego szczepu *Clostridioides difficile*. Test na występowanie antygenu GDH pozwala na wykrycie zarówno toksynotwórczych, jak i nietoksynotwórczych szczepów *Clostridioides difficile* oraz może dawać reakcje krzyżowe z innymi gatunkami z rodzaju *Clostridioides*. Z uwagi na swoją dużą czułość testy

NAAT i EIA GDH są często wykorzystywane w pierwszym etapie algorytmu diagnostycznego ZCD. Posiew kału w kierunku *Clostridioides difficile* i określenie toksynotwórczości uzyskanej kolonii bakteryjnej pozwala na wykrycie form wegetatywnych i przetrwalnikowych. [8].

Obecnie zaleca się wieloetapowy algorytm diagnostyczny (ryc. 1). Na pierwszym etapie rekomendowane jest wykonanie testu o wysokiej czułości — NAAT lub EIA GDH. W przypadku pozytywnego wyniku użytego testu na drugim etapie, wykonuje się testy immunoenzymatyczne wykrywające toksyny A i B. Dodatni wynik tego testu potwierdza ZCD. W przypadku ujemnego wyniku wskazane jest rozważenie obecności ZCD lub nosicielstwa toksynotwórczego szczepu *Clostridioides difficile* na podstawie oceny klinicznej pacjenta lub wykonania testu NAAT (w przypadku gdy na pierwszy etap wykonano EIA GDH) lub wykonania posiewu kału w kierunku *Clostridioides difficile* i określenia jego toksynotwórczości [3, 8].

Zakażenie *Clostridioides difficile* rozpoznaje się między innymi na podstawie wystąpienia biegunki lub *megacolon toxicum* oraz stwierdzenie: występowania toksyn A i/lub B w stolcu, lub szczepu *Clostridioides difficile* produkującego toksynę/y w posiewie kału



Rycina 1. Schemat diagnostyczny zakażenia *Clostridioides difficile* (ZCD); EIA GDH (*enzyme-linked immunosorbent assay glutamate dehydrogenase*) — testy immunoenzymatyczne wykrywające dehydrogenazę glutaminianową; NAAT (*nucleic acid amplification tests*) — molekularny test immunoenzymatyczny wykrywający toksyny A i B

CZYNNIKI RYZYKA I ZAPOBIEGANIE ZCD

Najważniejszym czynnikiem ryzyka ZCD jest ekspozycja na leki przeciwbakteryjne, zwłaszcza te o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego (penicyliny, cefalosporyny, fluorochinolony i klindamycyna). Inne czynniki ryzyka ZCD to: podeszły wiek, niedawna hospitalizacja, towarzysząca współchorobowość a zwłaszcza choroba nowotworowa, przewlekła choroba nerek, marskość wątroby, cukrzyca, nieswoiste choroby zapalne jelit, zaburzenia czynności układu odpornościowego (chorzy zakażeni wirusem HIV, chorzy po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych), stan po zabiegu operacyjnym w obrębie przewodu pokarmowego lub zabieg endoskopowy, stosowanie leków hamujących wytwarzanie kwasu żołądkowego, takich jak inhibitory pompy protonowej lub antagoniści receptora histaminowego typu 2 [12, 13].

Na zapobieganie wystąpieniu ZCD mają wpływ dwie składowe: intensyfikacja działań mających na celu zwiększenie poziomu higieny oraz eliminacja czynników ryzyka w największym możliwym zakresie. Zaleca się mycie rąk wodą z mydłem przez co najmniej 40 sekund przed i po każdym kontakcie z pacjentem i jego otoczeniem (strumień wody w sposób mechaniczny usuwa spory). Wykazano większą skuteczność wody z mydłem w usuwaniu spor w porównaniu z preparatami na bazie alkoholu. Personel medyczny mający bezpośredni kontakt z chorym powinien stosować jednorazowe rękawiczki i fartuchy. Należy stosować odpowiednią dezynfekcję powierzchni (środki zawierające podchloryn), sprzętu medycznego i przedmiotów używanych przez chorego, oraz dezynfekcję pościeli. Wskazana jest izolacja chorego z rozpoznaniem ZCD w pokoju z własną łazienką i toaletą. Izolację można zakończyć po upływie 48 godzin od ustąpienia objawów zakażenia. Pacjentom zaleca się korzystanie z prysznicy w celu regularnego usuwania spor z powierzchni skóry oraz opuszczanie

deski przed spuszczeniem wody w toalecie w celu zapobiegania wytwarzania aerozolu z zawieszonymi w nim sporami. W ramach ograniczenia czynników ryzyka zaleca się stosowanie leków przeciwbakteryjnych jedynie w razie istotnych wskazań (zwiększone ryzyko ZCD utrzymuje się przez 3 miesiące od zakończenia leczenia przeciwbakteryjnego). W przypadku konieczności rozpoczęcia leczenia przeciwbakteryjnego zaleca się w miarę możliwości wybór leku przeciwbakteryjnego o mniejszym ryzyku powodowania ZCD (karbapenemy, makrolidy, aminoglikozydy, tygocyklina, tetracykliny, trimetoprim z sulfametoksazolem). Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora histaminowego 2 powinno być ograniczone jedynie do sytuacji klinicznych w których występują bezwzględne wskazania do rozpoczęcia leczenia tymi preparatami i tylko przez ściśle określony czas [12–14].

Trwają prace nad opracowaniem skutecznej szczepionki zapobiegającej pierwotnemu zakażeniu *Clostridioides difficile*. W zależności od badania zawierają one inaktywowane toksyny A i B lub fragmenty toksyn połączone z nośnikami białkowymi. Obecnie są one w III fazie badań klinicznych [15].

LECZENIE ZCD

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* i *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)* opublikowanymi w 2017 roku głównymi lekami stosowanymi w leczeniu ZCD są: wankomycyna i fidaksomycyna podawane w formie doustnej.

Wankomycyna stosowana doustnie jedynie w niewielkim stopniu wchłania się z przewodu pokarmowego dzięki czemu osiąga wysokie stężenia w świetle jelit. Nieskuteczność leczenia stwierdza się w około 10% przypadków ZCD. Jej stosowanie może zmieniać skład flory jelitowej, powodując dysbiozę, co zwiększa ryzyko nawrotów ZCD i kolonizacji



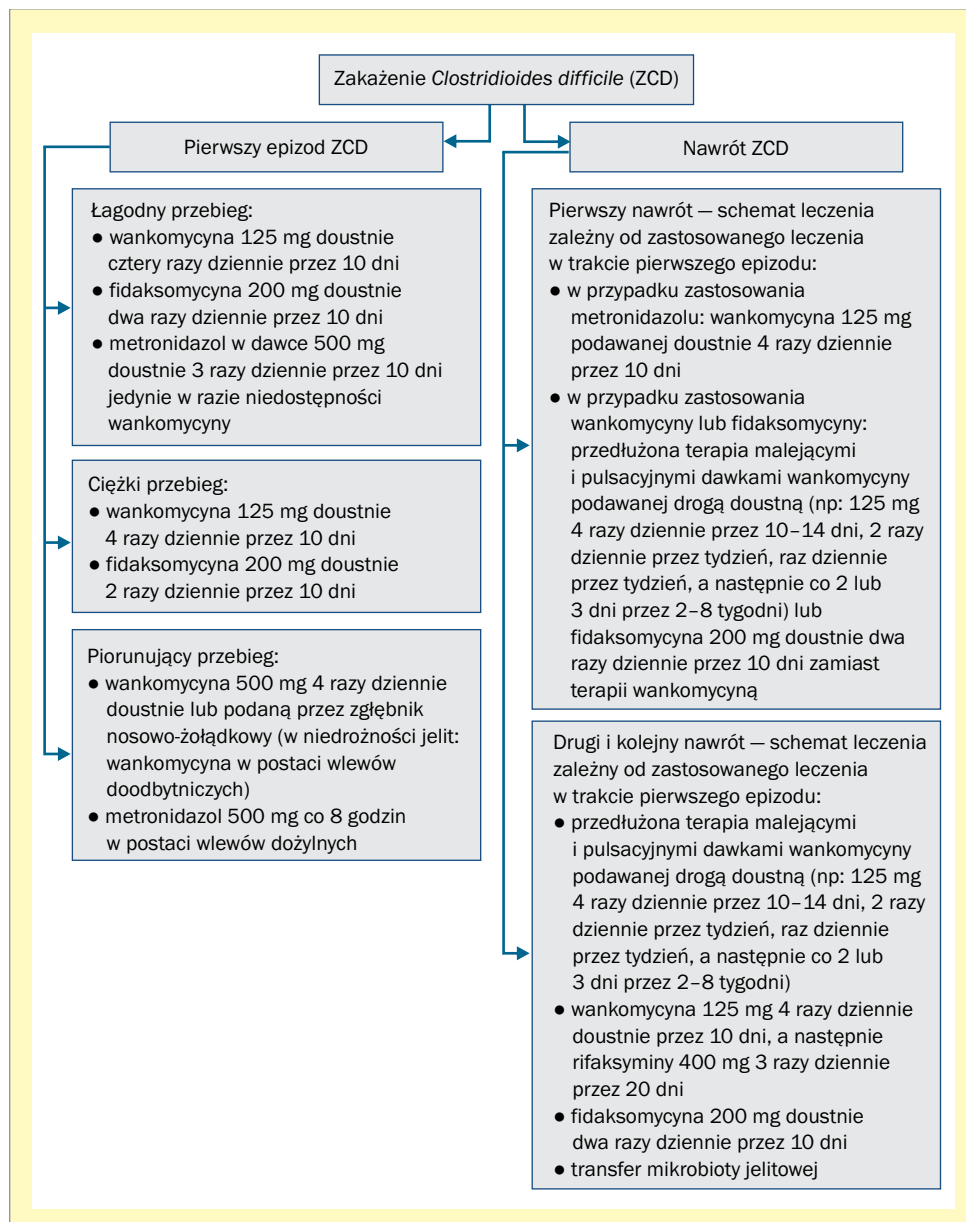
Najważniejszym czynnikiem ryzyka ZCD jest ekspozycja na leki przeciwbakteryjne, zwłaszcza penicylinę, cefalosporynę, fluorochinolone i klindamycynę

enterokokami opornymi na wankomycynę (VRE, *Vancomycin-Resistant Enterococci*) oraz grzybami z rodzaju *Candida*. Zalecane dawkowanie różni się w zależności od postaci choroby od 4 dawek dziennie po 125 mg każda do 4 dawek dziennie po 500 mg każda, drogą doustną przez 10 dni [3, 16].

Drugim lekiem zarejestrowanym do terapii ZCD jest fidaksomycyna, która po podaniu doustnym nie ulega wchłonięciu z przewodu pokarmowego. Jej skuteczność w leczeniu ZCD jest porównywalna do wankomycyny. Ponadto nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu fidaksomycyny na fizjologiczną mikroflorę jelitową. Zapobiega ona również tworzeniu form przetrwalnikowych *Clostridioides difficile* oraz zmniejsza ryzyko nawrotów ZCD. Zalecane dawkowanie to 2 dawki dziennie po 200 mg każda, drogą doustną przez 10 dni. Należy jednak zaznaczyć, że fidaksomycyna jest lekiem znacznie droższym niż wankomycyna. Koszt dziesięciodniowej kuracji wankomycyną wynosi 100–400 zł w zależności od zastosowanej dawki, natomiast koszt takiego leczenia fidaksomycyną wynosi około 3500 zł [3, 16].

W zależności od stopnia zaawansowania ZCD lub występowania nawrotu choroby zaleca się różne algorytmu leczenia (ryc. 2). W przypadku pierwszego epizodu o łagodnym lub ciężkim przebiegu wskazane jest zastosowanie wankomycyny w dawce 125 mg doustnie cztery razy dziennie przez 10 dni lub fidaksomycyny w dawce 200 mg doustnie dwa razy dziennie przez 10 dni. W przypadku niedostępności obu powyższych leków dopuszcza się zastosowanie metronidazolu w dawce 500 mg doustnie 3 razy dziennie przez 10 dni. Metronidazol nie jest zalecany alternatywnie, gdy ZCD ma ciężki przebieg. W przypadku piorunującego przebiegu pierwszego epizodu ZCD (ZCD z towarzyszącym niedociśnieniem lub wstrząsem, niedrożnością jelit lub ostrym rozdęciem okrężnicy) wskazane jest zastosowanie wankomycyny w dawce 500 mg 4 razy dziennie doustnie lub podaną przez

zgiębnik nosowo-żołądkowy. W przypadku wystąpienia niedrożności jelit wankomycynę podaje się w postaci wlewów doodbytniczych, ponadto zalecane jest zastosowanie metronidazolu w dawce 500 mg co 8 godzin w postaci wlewów dożylnych. Schemat leczenia pierwszego nawrotu ZCD zależy od rodzaju leczenia zastosowanego w przypadku pierwszego epizodu. W przypadku zastosowania metronidazolu w przeszłości wskazane jest zastosowanie wankomycyny w dawce 125 mg podawanej doustnie 4 razy dziennie przez 10 dni. W przypadku zastosowania wankomycyny lub fidaksomycyny leczenie nawrotu ZCD należy rozpocząć od przedłużonej terapii malejącymi i pulsacyjnymi dawkami wankomycyny podawanej drogą doustną. Proponowane dawkowanie i czas trwania takiej terapii to: 125 mg 4 razy dziennie przez 10–14 dni, 2 razy dziennie przez tydzień, raz dziennie przez tydzień, a następnie co 2 lub 3 dni przez 2–8 tygodni. Można również rozważyć zastosowanie fidaksomycyny w dawce 200 mg doustnie dwa razy dziennie przez 10 dni zamiast terapii wankomycyną. W przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu zaleca się stosowanie malejących i pulsacyjnych dawek wankomycyny, stosowanie wankomycyny w dawce 125 mg 4 razy dziennie doustnie przez 10 dni, a następnie rifaksyminy 400 mg 3 razy dziennie przez 20 dni (lek ten nie działa przeciwbakteryjnie w stosunku do *Clostridioides difficile* ale przyspiesza osiągnięcie eubiozy), stosowanie fidaksomycyny w dawce 200 mg doustnie dwa razy dziennie przez 10 dni lub transfer mikrobioty jelitowej (FMT, *fecal microbiota transplantation*). Wskazaniem do FMT są głównie nawracające ZCD, zwłaszcza przy niepowodzeniu leczenia farmakologicznego [3, 15]. W badaniu Van Nood i wsp. [17] porównującym skuteczność FMT i wankomycyny u 81% chorych u których stosowano FMT nie zaobserwowano nawrotu choroby w porównaniu z 27% chorych bez nawrotu CDI u których stosowano wankomycynę ($p < 0,001$) [17].



Rycina 2. Schemat leczenia zakażenia *Clostridioides difficile* (ZCD)

Interwencje terapeutyczne zmieniające mikrobiotę jelit

Zaburzenie składu mikrobioty jest określane jako dysbioza. Charakteryzuje się ona zmniejszeniem liczby korzystnych bakterii, zwiększeniem liczby potencjalnie patogennej bakterii oraz utratą różnorodności mikrobioty. Prawidłowa mikrobiota jelit człowieka spełnia wiele ważnych dla gospodarza funkcji. Korzystnie wpływa na różnicowanie i wzrost nabłonka jelita oraz zachowanie

integralności bariery jelitowej, dostarcza komórkom nabłonka jelita substancji energetycznych poprzez produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w procesach rozkładu resztek pokarmowych, wytwarza witaminy z grupy B i witaminę K. Spełnia również funkcję ochronną poprzez ograniczenie kolonizacji jelit przez bakterie patogenne i hamowanie namnażania patogennych organizmów dzięki produkcji substancji przeciwbakteryjnych — bakteriocyn [18]. Jak wspomniano,

Zaburzenie składu mikrobioty jest określane jako dysbioza. Charakteryzuje się zmniejszeniem liczby korzystnych bakterii, zwiększeniem liczby potencjalnie patogennej bakterii oraz utratą różnorodności mikrobioty

**”
Prawidłowa
mikrobiota jelit
gospodarza zapobiega
przemianie form
przetrwalnikowych do
postaci wegetatywnych
Clostridioides difficile
i zapobiega ich
wzrostowi**

prawidłowa mikrobiota jelit gospodarza zapobiega przemianie form przetrwalnikowych do postaci wegetatywnych *Clostridioides difficile* i zapobiega ich wzrostowi. W związku z tym działania mające na celu przywrócenie prawidłowej mikrobioty mogą zapobiegać ZCD. Modyfikację składu mikrobioty jelit można uzyskać między innymi poprzez zastosowanie preparatów probiotycznych.

Probiotyki to żywe mikroorganizmy, których podaż przynosi organizmowi gospodarza korzyści zdrowotne. Pożądanymi cechami mikroorganizmów, które pozwalają na wykorzystanie ich w preparatach probiotycznych, są: brak właściwości patogennych lub toksycznych, wykazywanie antagonistycznej aktywności w stosunku do patogennych bakterii przewodu pokarmowego (np. wytwarzanie substancji przeciwbakteryjnych), aktywny wzrost i zdolność do kolonizacji jelita grubego, stabilność genetyczna i brak genów związanych z antybiotykoopornością. Probiotykami mogą być mikroorganizmy występujące w naturalnej zdrowej mikroflorze jelita grubego człowieka — najczęściej wykorzystywane są szczepy *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* i *Sacharomyces*. Ważne jest również, aby preparaty probiotyczne były podawane w odpowiedniej ilości — powinny zawierać od 10^9 do 10^{10} jednostek tworzących kolonię (CFU, *colony forming unit*) żywych mikroorganizmów. Postać farmaceutyczna probiotyków to najczęściej liofilizat w postaci kapsułek lub tabletek odpornych na działanie soku żołądkowego, żółci i enzymów trawienych umożliwiających przeżycie bakterii podczas pasażu jelitowego. Na rynku dostępne są preparaty jednoszczepowe i wieloszczepowe, a ich poszczególne rodzaje różnią się właściwościami biologicznymi i w związku z tym wskazaniem do stosowania. Zagrożeniami związanymi ze stosowaniem probiotyków mogą być: spowodowanie bakteriemii lub fungemii (nieliczne opisy przypadków) i przeniesienie genów związanych z antybiotykoopornością na inne bakterie (w przypadku nieprawidłowego

wyboru szczepu probiotycznego przez producenta) [19, 20].

Prebiotyki to nieulegające trawieniu związki chemiczne, które po spożyciu powodują pobudzenie wzrostu i aktywności bakterii żyjących w jelicie grubym, takich jak *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus* i w efekcie wpływające korzystnie na zdrowie gospodarza. Do prebiotyków zalicza się między innymi: polisacharyd A, peptydoglikany, inulinę i oligosacharydy. Synbiotyki to preparaty łączące szczepy probiotyczne z substancjami prebiotycznymi [19, 20].

Kolejnym sposobem modyfikacji mikrobioty jest transfer mikrobioty jelitowej (FMT, *fecal microbiota transplantation*). Jest to jedna z metod leczenia nawrotowego ZCD przy niepowodzeniu zastosowanej wcześniej farmakoterapii. Polega on na uzyskaniu z próbki kału zdrowej osoby na drodze homogenizacji i mechanicznego oczyszczenia płynnej zawiesiny w roztworze soli fizjologicznej. Tak uzyskaną substancję podaje się bezpośrednio do jelit biorcy poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub w trakcie procedury gastrokopii lub kolonoskopii. Metoda ta daje bardzo dobre efekty lecznicze, jednak odległe skutki metaboliczne transplantacji mikrobioty jelitowej nie są jeszcze znane [21].

**■ Zastosowanie preparatu zawierającego
Lactobacillus plantarum
299v w profilaktyce zakażenia
*Clostridioides difficile***

W przypadku stosowania probiotyków w profilaktyce ZCD nadal jest wiele niewiadomych, takich jak to, który probiotyk, w jakiej dawce i jak długo stosować, aby uzyskać korzystny efekt. Mechanizmami działania probiotyków, które mogą się okazać korzystne w zapobieganiu ZCD, są: zdolność kolonizacji błony śluzowej jelita, pobudzanie wytwarzania mucyn przez komórki błony śluzowej jelit, wytwarzanie substancji przeciwbakteryjnych, lokalne pobudzanie układu odpornościowego oraz konkutowanie o składniki pokarmowe

i miejsce zasiedlania z patogennymi mikroorganizmami. Eksperti będący autorami zaleceń „Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka” uważają, że aktualnie brakuje istotnych, konkluzyjnych danych dotyczących zaleceń stosowania probiotyków w celu zapobiegania ZCD [3]. Jednak wyniki większości metaanaliz badań klinicznych wskazują, że probiotyki zmniejszają ryzyko ZCD [22].

Jednym z probiotycznych szczepów bakterii, który znalazł zastosowanie w zapobieganiu ZCD jest *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v). To Gram-dodatnia pałeczka kwasu mlekowego, nieposiadająca genów związanych z antybiotykoopornością, która wykazuje zdolność przywierania do komórek błony śluzowej jelita *in vitro*, pobudza wytwarzanie mucyn przez komórki błony śluzowej jelit oraz wytwarza substancje przeciwbakteryjne, takie jak plantacyna A i plantarycyna S/k83. Klarin i wsp. [23] w badaniu przeprowadzonym u 44 chorych hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii nie stwierdzili występowania kolonizacji *Clostridioides difficile* u chorych otrzymujących LP299v w porównaniu z chorymi, u których nie stosowano tego probiotyku (0% v. 19%; p < 0,05). W badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i z użyciem placebo przeprowadzonym przez Lönnermarka i wsp. [24] stwierdzono zmniejszenie nasilenia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego takich jak nudności i biegunka u chorych poddanych leczeniu przeciwbakteryjnemu, którzy stosowali LP299v.

W badaniach własnych Dudzicz i wsp. [25] przeprowadzili retrospektywną analizę zakażeń *Clostridioides difficile* u chorych hospitalizowanych na Oddziale Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Celem badania była analiza częstości zakażeń wywołanych przez *Clostridioides difficile* wśród chorych hospitalizowanych w okresie przed, w trakcie oraz po zakończeniu podawania

LP299v jako rutynowej profilaktyki ZCD u chorych podczas leczenia przeciwbakteryjnego i leczenia immunosupresyjnego. Szczep ten był podawany raz dziennie w formie doustnych kapsułek zawierających $10 \cdot 10^9$ CFU LP299v (SANPROBI IBS; Sanprobi Sp.z o.o. Sp.K, Szczecin, Polska). Po wdrożeniu wspomnianej profilaktyki liczba przypadków ZCD w ciągu roku uległa znamiennej zmniejszeniu z 18 do 2, a po jej zakończeniu zaobserwowano znamienne zwiększenie liczby przypadków ZCD do 14 (odpowiednio: 1,0% v. 0,1% v. 0,8% hospitalizowanych w tych okresach chorych). Stwierdzono również niewystępowanie ciężkich postaci ZCD w trakcie profilaktyki przy użyciu LP299v. Na podstawie uzyskanych wyników badań wykazano, że zastosowanie tej metody profilaktyki jedynie u 17 chorych hospitalizowanych, zapobiega wystąpieniu jednego zachorowania na ZCD (NNT, *number needed to treat*: 17). Wyniki tego badania jednoznacznie wykazują, że podawanie preparatu zawierającego *Lactobacillus plantarum* 299v u chorych podczas leczenia przeciwbakteryjnego zmniejsza zapadalność na zakażenie *Clostridioides difficile*.

ZCD W PRAKTYCE LEKARZA RODZINNEGO

W ostatnich latach ZCD coraz częściej jest przyczyną biegunki niezwiązanej z hospitalizacją i może również dotyczyć chorych leczonych ambulatoryjnie. W związku z tym przy wyborze leczenia przeciwbakteryjnego warto rozważyć zastosowanie preparatów o niższym ryzyku rozwoju ZCD. Ważne jest także, aby u chorych leczonych przeciwbakteryjnie stosować profilaktykę ZCD w postaci podaży preparatów probiotycznych o udowodnionej klinicznie skuteczności takich jak szczep LP299v. Obraz kliniczny ZCD zależy od stopnia nasilenia infekcji i może przebiegać w różnych formach: biegunka o różnym nasileniu bez cech zapalenia jelita, zapalenie jelita grubego bez wytworzenia błon rzekomych, rzekomobłoniaste zapalenie jelita, piorunujące zapalenie jelita grubego



Jednym z probiotycznych szczepów bakterii, który znalazł zastosowanie w zapobieganiu ZCD jest *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v)



U każdego chorego z biegunką warto wykonać testy w kierunku ZCD

z megacolon toxicum, niedrożnością porażoną lub perforacją okrężnicy, posocznicą lub niewydolnością wielonarządową. W związku z tym u każdego chorego z biegunką warto wykonać testy w kierunku ZCD zgodnie z opisanym w powyższym artykule schematem diagnostycznym. W przypadku rozpoznania ZCD choremu należy zalecić hospitalizację w celu rozpoczęcia zalecanego leczenia.

PIŚMIENNICTWO:

- Smits WK, Lyras D, Lacy DB, et al. *Clostridium difficile* infection. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16020, doi: [10.1038/nrdp.2016.20](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.20), indexed in Pubmed: [27158839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158839/).
- Sadkowska-Todys M, Zieliński A, Czarkowski MP. Infectious diseases in Poland in 2015. Przegl Epidemiol. 2017; 71(3): 295–309, indexed in Pubmed: [29181956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181956/).
- Martirosian G, Hryniewicz W, Ozorowski T. Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2018.
- Depestele DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. J Pharm Pract. 2013; 26(5): 464–475, doi: [10.1177/0897190013499521](https://doi.org/10.1177/0897190013499521), indexed in Pubmed: [24064435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064435/).
- Valiente E, Cairns MD, Wren BW. The *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 lineage: a pathogen on the move. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(5): 396–404, doi: [10.1111/1469-0691.12619](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12619), indexed in Pubmed: [24621128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621128/).
- Pituch H, Obuch-Woszczatyński P, Lachowicz D, et al. Polish *Clostridium difficile* Study Group. Hospital-based *Clostridium difficile* infection surveillance reveals high proportions of PCR ribotypes 027 and 176 in different areas of Poland, 2011 to 2013. Euro Surveill. 2015; 20(38), doi: [10.2807/1560-7917.ES.2015.20.38.30025](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.38.30025), indexed in Pubmed: [26536049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26536049/).
- Carlson PE, Walk ST, Bourgis AET, et al. The relationship between phenotype, ribotype, and clinical disease in human *Clostridium difficile* isolates. Anaerobe. 2013; 24: 109–116, doi: [10.1016/j.anaerobe.2013.04.003](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.04.003), indexed in Pubmed: [23608205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608205/).
- Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. BMJ. 2019; 366: l4609, doi: [10.1136/bmj.l4609](https://doi.org/10.1136/bmj.l4609), indexed in Pubmed: [31431428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431428/).
- Papatheodorou P, Barth H, Minton N, et al. Cellular uptake and mode-of-action of *Clostridium difficile* toxins. Adv Exp Med Biol. 2018; 1050: 77–96, doi: [10.1007/978-3-319-72799-8_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-72799-8_6), indexed in Pubmed: [29383665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383665/).
- Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. 2004; 171(1): 51–58, doi: [10.1503/cmaj.1031189](https://doi.org/10.1503/cmaj.1031189), indexed in Pubmed: [15238498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15238498/).
- Ghose C. *Clostridium difficile* infection in the twenty-first century. Emerg Microbes Infect. 2013; 2(9): e62, doi: [10.1038/emi.2013.62](https://doi.org/10.1038/emi.2013.62), indexed in Pubmed: [26038491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26038491/).
- Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe? J Infect Chemother. 2018; 24(3): 164–170, doi: [10.1016/j.jiac.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.12.003), indexed in Pubmed: [29289484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29289484/).
- Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. Mayo Clin Proc. 2012; 87(11): 1106–1117, doi: [10.1016/j.mayocp.2012.07.016](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.07.016), indexed in Pubmed: [23127735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127735/).
- Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 2015; 372(16): 1539–1548, doi: [10.1056/NEJMra1403772](https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772), indexed in Pubmed: [25875259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875259/).
- Khanna S, Gerding DN. Current and future trends in *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection management. Anaerobe. 2019; 58: 95–102, doi: [10.1016/j.anaerobe.2019.04.010](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.04.010), indexed in Pubmed: [31054313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054313/).
- McDonald L, Gerding D, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical Infectious Diseases. 2018; 66(7): e1–e48, doi: [10.1093/cid/cix1085](https://doi.org/10.1093/cid/cix1085).
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2013; 368(5): 407–415, doi: [10.1056/NEJMoa1205037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037), indexed in Pubmed: [23323867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323867/).
- DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22(5): 1137–1150, doi: [10.1097/MIB.0000000000000750](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750), indexed in Pubmed: [27070911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27070911/).
- Ruszkowski J, Szewczyk A, Witkowski J. Prebiotics, probiotics, synbiotics and postbiotics available on Polish pharmaceutical market — a review. Farmacja Polska. 2018; 74(2): 114–122, doi: [10.32383/farm-pol/119464](https://doi.org/10.32383/farm-pol/119464).
- Szajewska H. Probiotyki — aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. Med Prakt. 2017; 7-8: 19–37.
- Blandino G, Inturri R, Lazzara F, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2016; 42(5): 303–315, doi: [10.1016/j.diabet.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004), indexed in Pubmed: [27179626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179626/).
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 12: CD006095, doi: [10.1002/14651858.CD006095.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4), indexed in Pubmed: [29257353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29257353/).
- Klarin B, Wullt M, Palmquist I, et al. Lactobacillus plantarum 299v reduces colonisation of *Clostridium difficile* in critically ill patients treated with antibiotics. Acta Anaesthesiol Scand. 2008; 52: 1096–1102. doi: [10.1111/j.1399-6576.2008.01748.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01748.x)
- Lönnermark E, Friman V, Lappas G, et al. Intake of Lactobacillus plantarum reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. J Clin Gastroenterol. 2010; 44: 106–112. doi: [10.1097/MCG.0b013e3181b2683f](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181b2683f).
- Dudzic S, Kujawa-Szewieczek A, Kwiecień K, et al. Reduces the incidence of infection in nephrology and transplantation ward—results of one year extended study. Nutrients. 2018; 10(11), doi: [10.3390/nu10111574](https://doi.org/10.3390/nu10111574), indexed in Pubmed: [30355985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355985/).