

Sławomir Badurek<sup>1</sup>, Marek Muszytowski<sup>1</sup>, Paweł Stróżecki<sup>2</sup>, Jacek Manitius<sup>2</sup><sup>1</sup>Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespolony w Toruniu<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

# Choroba związana z *Clostridium difficile* u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

## *Clostridium difficile*-associated disease in patients with chronic kidney disease

### ABSTRACT

As a result of radical changes in the epidemiology in the last decade *Clostridium difficile* becomes the most important cause of healthcare-associated diarrhea. Main risk factors for developing *Clostridium difficile*-associated disease include antibiotic exposure, older age, gastric acid suppression therapy, immunosuppression and prolonged hospitalization. Patients with chronic kidney disease, especially undergoing dialysis, represent a vulnerable group of patients at increased risk of disease and associated morbidities. The clinical presentation of *Clostridium*

*difficile* infection spans the spectrum from asymptomatic colonization to pseudomembranous colitis, sepsis shock and death. Metronidazole and vancomycin remain the leading antibiotics in the treatment. For patients who fail to respond to antibiotics with deteriorating hemodynamics, impaired respiratory function, severe ileus or toxic megacolon surgical intervention may be required. Judicious use of antibiotics and adherence to infection control measures are vital to reduce the incidence of this serious condition.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 3, 141–148

**Key words:** *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile*-associated disease, chronic kidney disease

►►Starzejąca się populacja, zwiększenie liczby pacjentów z obniżoną odpornością, wzrost konsumpcji antybiotyków oraz mikroewolucja gatunku *C. difficile* doprowadziły od początku bieżącego stulecia do ogólnoświatowego znaczącego wzrostu liczby zapaleń jelit powodowanych przez tę bakterię◀◀

### WSTĘP

*Clostridium difficile* jest gram-dodatnią, bezwzględnie beztlenową laseczką, której formy wegetatywne przechodzą w spory, charakteryzujące się dużym potencjałem zakaźnym, potęgowanym przez odporność na ciepło, wysychanie, środki chemiczne, w tym dezynfekcyjne. Choroba związana z *Clostridium difficile* (CDAD, *Clostridium difficile*-associated disease) oznacza zapalenie jelita grubego o różnym stopniu ciężkości: od łagodnego, po bardzo ciężki, obarczony wysoką śmiertelnością [1–3].

Starzejąca się populacja, zwiększenie liczby pacjentów z obniżoną odpornością, wzrost konsumpcji antybiotyków oraz mikroewolucja gatunku *C. difficile* doprowadziły od początku

bieżącego stulecia do ogólnoświatowego znaczącego wzrostu liczby zapaleń jelit powodowanych przez tę bakterię. Rozpowszechnienie epidemicznego, wysoce wirulentnego rybotypu 027 *C. difficile* było przyczyną licznych szpitalnych epidemii w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Europie i Australii [4]. Od 2009 roku liczba chorych wypisywanych ze szpitala z rozpoznaniem zakażenia *C. difficile* (CDI, *Clostridium difficile* infection) zaczęła się stabilizować, natomiast odnotowuje się stały wzrost wszystkich przypadków CDAD. Przyczyną jest wzrost zakażeń nabytych poza szpitalem. Szacuje się, że zachorowania pozaszpitalne mogą stanowić nawet 40% wszystkich przypadków CDAD [5]. Chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) stanowią grupę zwiększonego ry-

**Adres do korespondencji:**  
lek. Sławomir Badurek  
Oddział Kliniczny Nefrologii,  
Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
CM UMK  
Wojewódzki Szpital Zespolony  
w Toruniu  
ul. Św. Józefa 53–59  
87–100 Toruń  
tel.: 56 679 32 63  
faks: 56 679 32 72  
e-mail: sbadurek@wp.pl

zyka CDAD, szczególnie pacjenci leczenia nerkozastępczo [6].

## CZYNNIKI RYZYKA I EPIDEMIOLOGIA CDAD

Klasyczne czynniki ryzyka CDAD są następujące: antybiotykoterapia w ciągu 2–3 miesięcy poprzedzających zakażenie, wiek powyżej 65. roku życia oraz pobyt w szpitalu [7]. Wszystkie antybiotyki o szerokim spektrum działania mogą w istotnym stopniu zaburzać skład flory jelitowej, stwarzając dobre warunki do namnażania *C. difficile*. Nawet pojedyncza dawka antybiotyku, podawana jako profilaktyka zakażenia, może być przyczyną CDAD [8]. Ze względu na ryzyko CDAD zaproponowano następujący podział antybiotyków zależnie od ryzyka CDAD w następstwie ich stosowania:

- wysokie ryzyko — klindamycyna, fluorochinolony, cefalosporyny II i III generacji, penicyliny o szerokim spektrum działania z inhibitorami (z wyjątkiem tykarcyliny z klawulanianem i piperacyliny z tazobaktamem);
- umiarkowane — makrolidy, kotrimoksazol, karbapenemy, amoksycylina, ampicylina, piperacylina z tazobaktamem, tykarcylina z klawulanianem, tygecyklina;
- niskie — ryfampicyna, aminoglikozydy, wankomycyna, metronidazol, cefalosporyny I generacji, nitrofurantoina, tetracyklina, penicylina, kloksacylina [9].

Hospitalizacja to ważny czynnik ryzyka, który oznacza narażenie na kontakt ze środowiskiem skażonym sporami, populacją pacjentów o zwiększonym ryzyku CDAD, a także z pracownikami szpitala, którzy jeśli nie przestrzegają zasad właściwej higieny rąk, mogą być ogniwem łańcucha epidemicznego. Ryzyko zakażenia rośnie proporcjonalnie do czasu trwania hospitalizacji [10].

Czynnikiem ryzyka CDAD jest zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego. Prawdopodobieństwo rozwoju objawowego zakażenia *C. difficile* zwiększa stosowanie inhibitorów pompy protonowej oraz w mniejszym stopniu H<sub>2</sub>-blokerów [11]. Wśród jatrogennych przyczyn CDAD wymienia się także karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy oraz zabiegi chirurgiczne w obrębie przewodu pokarmowego [12].

Według danych badania *European Clostridium Difficile Infection Surveillance* (ECDIS) zapadalność na CDAD w polskich szpitalach wyniosła 76/10 000 hospitalizacji [13]. Osoby po 65. roku życia chorują 20-krotnie częściej

niż osoby poniżej 20 lat [14]. Wśród osób starszych zwiększa się nie tylko zapadalność na CDAD, ale też większe jest również ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i zgonu. W przypadku infekcji wysoce wirulentnym szczepem rybotypu 027, ryzyko zgonu u osób starszych jest 2–3-krotnie wyższe [15].

Grupami pacjentów wysokiego ryzyka objawowego zakażenia *C. difficile* są chorzy z upośledzeniem odporności, obciążeni chorobą nowotworową, zakażeniem HIV oraz leczeni immunosupresyjnie po przeszczepieniu narządów [16]. Ryzyko CDAD jest istotnie wyższe w przypadku cukrzycy, marskości wątroby, zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek i PChN [17]. Opublikowana w 2013 roku przez autorów z *Mayo Clinic* analiza 8,03 miliona wypisów szpitalnych wykazała, że CDAD występowała 2-krotnie częściej u chorych hospitalizowanych z PChN w porównaniu z chorymi leczonymi w szpitalu, których czynność nerek była prawidłowa (1,49% vs. 0,70%;  $p < 0,001$ ). W badanej kohorcie pacjentów z PChN i CDAD w I i II stadium PChN było tylko 2,46%. Skokowy wzrost ryzyka CDAD obserwowano począwszy od III stadium PChN (9,84% badanych). Znaczące różnice zaobserwowano, porównując populację osób dializowanych z CDAD i niedializowanych pacjentów z PChN. Ryzyko CDAD wśród chorych z PChN w stadium V przewlekle dializowanych było 2-krotnie większe niż wśród chorych z PChN w stadiach III–IV oraz w stadium V, ale nieleczonych nerkozastępczo [18]. Szczególnie narażeni na CDAD są pacjenci w pierwszych miesiącach dializoterapii z czasowym dostępem naczyniowym. Wiąże się to z koniecznością częstszych hospitalizacji oraz większym ryzykiem zakażeń bakteryjnych, w tym odcewnikowych, wymagających stosowania antybiotyków szerokospektralnych [19]. Zwiększone ryzyko CDAD u chorych hemodializowanych (HD) wynika z rozpowszechnienia w tej grupie najistotniejszych czynników ryzyka CDI, takich jak podeszły wiek, częste leczenie antybiotykami i inhibitorami pompy protonowej, liczne hospitalizacje i obciążenie współistniejącymi chorobami, na przykład cukrzycą. U pacjentów z PChN dochodzi do osłabienia mechanizmów odpornościowych w zakresie odporności komórkowej. Zabieg dializy oraz takie czynniki, jak toksyny mocznicowe, niedokrwistość, przeładowanie żelazem, niepełna biokompatybilność płynu dializacyjnego, wskazuje się jako elementy powodujące zaburzenia czynności granulocytów wielojądrazstych [20].

▶▶ Szczególnie narażeni na CDAD są pacjenci w pierwszych miesiącach dializoterapii z czasowym dostępem naczyniowym◀◀

Epizody hipotonii w trakcie dializy mogą nasilać niedokrwienie jelit związane ze zmianami miażdżycowymi, co zwiększa ryzyko martwicy i perforacji jelita podczas zakażenia *C. difficile* [21].

## DROGI ZAKAŻENIA I PATOGENEZA

*Clostridium difficile* ma zdolność sporulacji, czyli tworzenia form przetrwalnikowych zwanych sporami. Są one kilkakrotnie mniejsze od form wegetatywnych, wykazują znaczną odporność na czynniki fizyczne i chemiczne, dlatego mogą przetrwać w środowisku przez wiele miesięcy. Podstawowe znaczenie ma rozprzestrzenianie się zakażenia drogą fekalno-oralną. *C. difficile* izolowano z posiewów pobranych z rąk i skóry innych części ciała pacjentów, ich ubrań i pościeli, rąk i ubrań personelu, z powierzchni różnego rodzaju sprzętu, szafek przyłóżkowych, mebli (zwłaszcza tapicerskich), podłóg, basenów, urządzeń sanitarnych i klamek. Bakterię tę wyhodowano także z próbek powietrza, wentylatorów oraz wysoko umieszczonych powierzchni płaskich [22, 23].

Szczepy toksynotwórcze wytwarzają egzotoksyny A i B, mające udowodniony wpływ na wirulencję bakterii. Toksyna A łączy się z receptorami na powierzchni enterocytu i uszkadza cytoszkielet, ułatwiając wniknięcie bakterii do komórki. Toksyna B wykazuje właściwości cytotoksyczne [24]. Niektóre szczepy mają zdolność wytwarzania tzw. toksyny binarnej, która sama w sobie nie wykazuje działania chorobotwórczego, ale może oddziaływać synergistycznie z toksynami A i B. Szczepy niewytwarzające toksyn nie wykazują działania chorobotwórczego.

Spory szczepów toksynotwórczych przedostają się do przewodu pokarmowego. Tam tworzą formy wegetatywne, które przylegają do śluzówki ścian jelita, zaczynają się namnażać i produkować toksyny. W przypadku braku dostatecznej odporności dochodzi do manifestacji klinicznej. Alternatywnie, na przykład przypadku zaburzenia fizjologicznej flory jelitowej, spowodowanej przez antybiotyki, może dojść do uaktywnienia obecnych w przewodzie pokarmowym spor (zakażenie endogenne). Wyleganie trwa 2–3 dni od ekspozycji. U pacjentów z niezaburzoną odpornością, zwłaszcza poniżej 65. roku życia i bez poważnych chorób towarzyszących, istnieje mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju CDAD. Mogą oni natomiast stać się bezobjawowymi nosicielami.

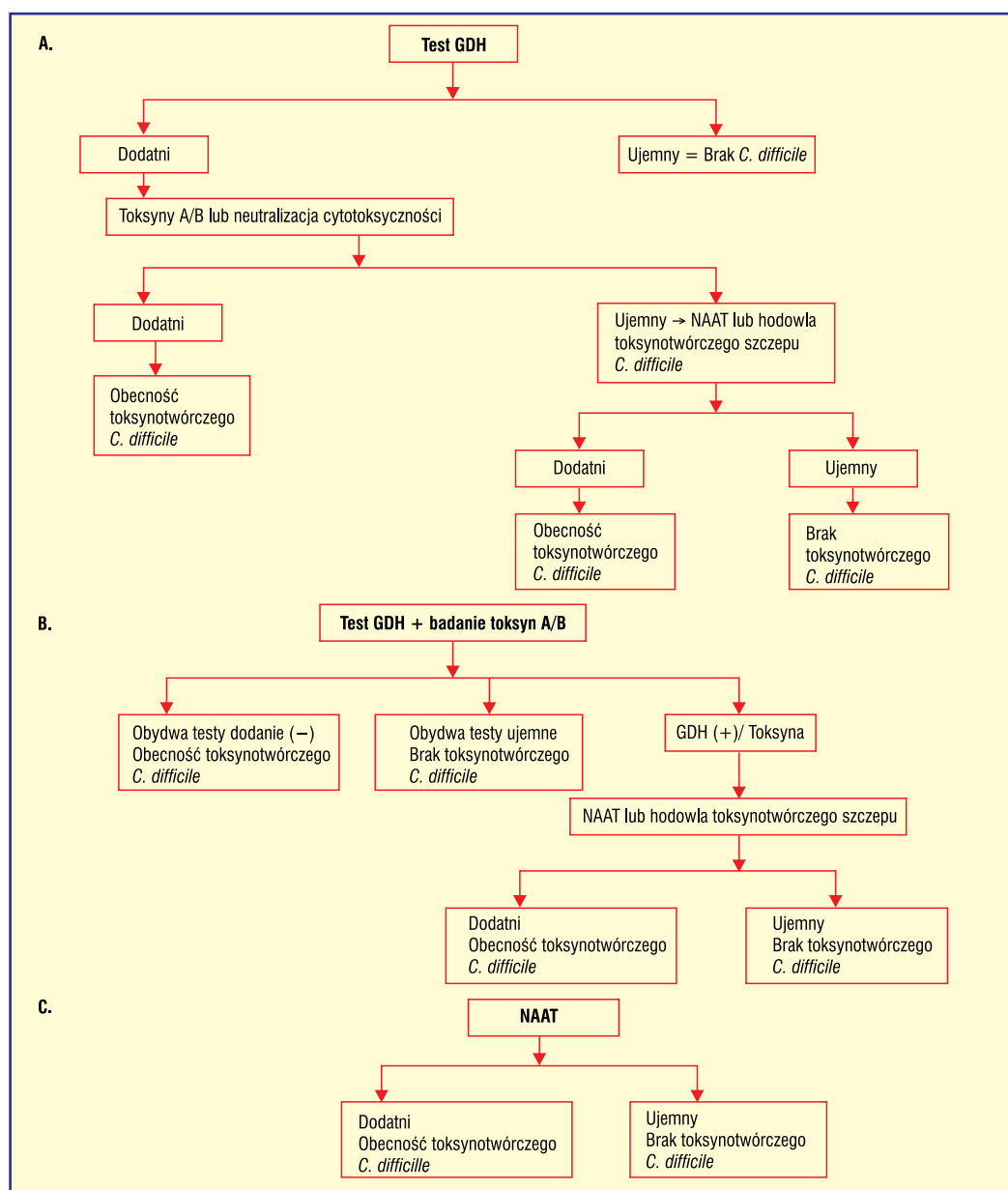
## DIAGNOSTYKA ZAKAŻENIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Zgodnie z definicją zaproponowaną przez *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* chorobę związaną z *Clostridium difficile* rozpoznaje się po stwierdzeniu: biegunki (luźny stolec, który dopasowuje się kształtem do pojemnika) lub toksycznego rozdęcia okrężnicy bez innej ustalonej przyczyny oraz po spełnieniu co najmniej jednego z następujących kryteriów:

- stwierdzenie obecności toksyn A i/lub B w stolcu lub wykazanie obecności szczepu *C. difficile* produkującego toksyny w posiewie lub przy zastosowaniu innych metod;
- wykazanie w badaniu endoskopowym lub w trakcie zabiegu rzekomobłoniastego zapalenia jelit (*colitis pseudomembranosa*);
- występowanie rzekomobłoniastego zapalenia jelit w badaniu histopatologicznym [4].

W diagnostyce CDAD kluczowe znaczenie mają podejrzenie choroby o takiej etiologii u pacjenta z biegunką należącego do grupy ryzyka, a także dostęp do odpowiednio wyposażonego laboratorium mikrobiologicznego. Warunkiem skutecznej diagnostyki jest prawidłowe pobranie i przechowywanie materiału. Zaleca się przekazanie materiału do laboratorium w zamkniętym pojemniku w czasie nie dłuższym niż 2 godziny od pobrania. Jeśli nie jest to możliwe, materiał powinien być przechowywany w temperaturze 2–8°C [9]. Bakterie *C. difficile* odznaczają się bowiem wysoką odpornością na dezynfekcję, a wytwarzane przez nie toksyny mogą ulec rozkładowi w temperaturze pokojowej. W Polsce badania kału w kierunku *C. difficile* wykonuje się przy użyciu z algorytmów diagnostycznych rekomendowanych przez *American Society of Microbiology* i uwzględnionych w zaleceniach „Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków” (ryc. 1). W najczęściej wykorzystywanym schemacie diagnostycznym wykonuje się test przesiewowy, wykrywający antygen somatyczny *C. difficile* — dehydrogenazę glutaminianową (GDH, *glutamate dehydrogenase*). Wysoka czułość (97,6–100%) oraz wysoka negatywna wartość predykcyjna (NPV 99%) pozwalają w przypadku ujemnego wyniku testu przyjąć, że w badanej próbce kału nie ma *Clostridium difficile*. W przypadku dodatniego wyniku testu GDH należy potwierdzić lub wykluczyć zdolność bakterii do wytwarzania toksyn (w wielu laboratoriach test na obecność toksyn wykonuje się jednocześnie z testem przesiewowym). W celu

▶▶ W diagnostyce CDAD kluczowe znaczenie mają podejrzenie choroby o takiej etiologii u pacjenta z biegunką należącego do grupy ryzyka, a także dostęp do odpowiednio wyposażonego laboratorium mikrobiologicznego◀◀



**Rycina 1.** Algorytmy diagnostyczne zakażeń *Clostridium difficile* [22]. GDH — dehydrogenaza glutaminianowa; NAAT — test amplifikacji kwasów nukleinowych

weryfikacji toksynotwórczości szczepu najczęściej wykorzystuje się testy oparte na metodzie ELISA lub metodzie immunochromatograficznej. Charakteryzują się one wysoką swoistością, ale ich niewystarczająca czułość może być przyczyną wyników fałszywie ujemnych. Oznacza to zaniżenie liczby rozpoznanych zakażeń i niebezpieczeństwo wybuchu epidemii. Z tego względu zaleca się weryfikację ujemnego wyniku testu ELISA za pomocą hodowli lub testu genetycznego. Metody genetyczne, coraz powszechniej wykorzystywane w Polsce, pozwalają na jednoetapową, szybką diagnostykę zakażenia. Dostępne na rynku testy, oparte na metodzie łańcuchowej reakcji polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym (rt-PCR, *real-*

*time polymerase chain reaction*), umożliwiają wykrycie fragmentów genów toksyn A i B oraz binarnej, a także delekcji w pozycji 117, charakterystycznej dla hiperwirulentnych szczepów należących do PCR-rybotypu 027 [25]. Korzysta się także z testów molekularnych, opartych na metodzie LAMP (*Loop-mediated DNA Isothermal Amplification*), które pozwalają na wykrycie szczepów toksynotwórczych [26].

### OBRAZ KLINICZNY ZAKAŻEŃ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Zakażenie *Clostridium difficile* może przebiegać bezobjawowo w przypadku nosicielstwa szczepów nietoksynotwórczych, a niekiedy tak-

**Tabela 1.** Skala ciężkości przebiegu choroby związanej z *Clostridium difficile* [27]

Stopień ciężkości	Kryteria
Łagodny–średni	Biegunka plus każdy objaw spoza kryteriów przebiegu ciężkiego lub ciężkiego — powikłanego
Ciężki	Albuminy w surowicy < 3 g/dl oraz jedno z kryteriów: — WBC $\geq$ 15 000/mm <sup>3</sup> — tkliwość brzucha przy palpacji
Ciężki — powikłany	Jedno z kryteriów: — przyjęcie na OIOM — hipotensja — gorączka $\geq$ 38,5°C — niedrożność lub nasilone wzdęcie brzucha — zaburzenia zachowania — WBC $\geq$ 35 000/mm <sup>3</sup> lub $\leq$ 2000/mm <sup>3</sup> — mleczały > 2,2 mmol/l — krańcowa niewydolność narządowa (konieczność mechanicznej wentylacji, niewydolność nerek itp.)

OIOM — oddział intensywnej opieki medycznej; WBC (*white blood cells*) — białe krwinki

ze mających zdolność produkcji toksyn. CDAD charakteryzuje się szerokim spektrum objawów: od łagodnej biegunki z umiarkowanie nasilonymi kurczowymi bólami brzucha, po ciężkie zapalenie jelita grubego z *megacolon toxicum*, niedrożnością przewodu pokarmowego, wstrząsem septycznym. Chorobie mogą towarzyszyć stany podgorączkowe lub rzadziej gorączka. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić cechy odwodnienia, tachykardię, hipotensję lub objawy wstrząsu. Nasilone wzdęcie, brak perystaltyki, obrona mięśniowa i objaw odrywania wskazują na rozlane zapalenie otrzewnej. Z odchyłeń w badaniach dodatkowych zwracają uwagę wysoka leukocytoza, obniżone stężenie albumin, a w postaciach ciężkich z powikłaniami występuje także wzrost stężenia mleczałów. Nagłe zatrzymanie biegunki w połączeniu z ciężkim stanem chorego, demonstrującego nudności, wymioty (w tym kałowe) oraz nasilone wzdęcie, sygnalizują gwałtownie rozwijającą się niedrożność przewodu pokarmowego (tab. 1) [27].

U chorych z PChN i CDAD, w porównaniu z chorymi z CDAD i prawidłową czynnością nerek, stwierdzono większe ryzyko kolektomii oraz znacząco wyższą śmiertelność szpitalną, nawet po uwzględnieniu chorób towarzyszących [28–30]. Chorych HD wyróżnia szybki rozwój objawów zakażenia, już po 48 godzinach od włączenia antybiotyku. U pacjentów z CDAD i schyłkową niewydolnością nerek występuje wyższe ryzyko zgonu na tle całej grupy chorych z PChN i CDAD [18, 31].

## LECZENIE

Leczenie CDAD u chorych z PChN jest takie jak w innych grupach chorych. Zalecenia ogólne obejmują odstawienie antybiotyku

(względnie zamianę lek na charakteryzujący się mniejszym potencjałem indukowania CDAD) i uzupełnianie niedoborów wodno-elektrolitowych pod kontrolą laboratoryjną, bilansu płynów i masy ciała. Nie zaleca się stosowania leków antyperystaltycznych, które pogarszają przebieg choroby i zwiększają ryzyko toksycznego rozdęcia okrężnicy [32]. Podstawowymi lekami przeciwbakteryjnymi stosowanymi w leczeniu CDAD są metronidazol i wankomycyna. Metronidazol podaje się 4 × 250 mg doustnie lub 3 × 500 mg doustnie/dożylnie oraz wankomycynę 4 × 125–500 mg doustnie, w zależności od ciężkości choroby. Zalecany czas leczenia to 10–14 dni [33]. Obydwa leki mają porównywalną skuteczność w łagodnych i umiarkowanych postaciach choroby, natomiast wankomycyna jest skuteczniejsza w ciężkich postaciach CDAD. Stosując metronidazol dożylnie, należy się liczyć z jego usuwaniem podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej, co może zmniejszać skuteczność leczenia [34].

W przypadku braku możliwości podawania doustnego, wankomycyna może być podawana przez sondę żołądkową lub we wlewkach bezpośrednio do jelita grubego (500 mg w 100 ml 0,9-proc. NaCl co 6 godzin) [35]. Na odpowiedź na leczenie zachowawcze czeka się 3–5 dni. Brak poprawy w przypadku ciężkiego lub powikłanego przebiegu CDAD jest wskazaniem do rozważenia leczenia chirurgicznego. Perforacja, niestabilność hemodynamiczna lub wstrząs są wskazaniami do kolektomii w trybie nagłym, podczas gdy *megacolon toxicum* oraz niedrożność wymagają jej wykonania w trybie pilnym. Śmiertelność okołooperacyjna po kolektomii wynosi 34–80% [36].

Za nawrót uważa się ponowny epizod CDAD, gdy dochodzi do niego w okresie krótszym niż 8 tygodni od początku poprzedniego

▶▶CDAD charakteryzuje się szerokim spektrum objawów: od łagodnej biegunki z umiarkowanie nasilonymi kurczowymi bólami brzucha, po ciężkie zapalenie jelita grubego z *megacolon toxicum*, niedrożnością przewodu pokarmowego, wstrząsem septycznym◀◀

▶▶Za nawrót uważa się ponowny epizod CDAD, gdy dochodzi do niego w okresie krótszym niż 8 tygodni od początku poprzedniego epizodu, którego objawy ustąpiły w wyniku leczenia lub samoistnie◀◀

**Tabela 2.** Schemat doustnego dawkowania wankomycyny w terapii sekwencyjnej

Dawka	Czas podawania
4 × 250 mg	1 tydzień
2 × 125 mg	1 tydzień
1 × 125 mg	1 tydzień
125 mg co 2. dzień	1 tydzień
125 mg co 3. dzień	1 tydzień

epizodu, którego objawy ustąpiły w wyniku leczenia lub samoistnie. Do nawrotów dochodzi średnio w 20% przypadków CDAD. W przypadku gdy nawrót ma przebieg lekki lub umiarkowany, zaleca się stosowanie tego samego leku co w pierwszym epizodzie. Jeśli nawrót ma ciężki przebieg, należy zastosować wankomycynę. W drugim nawrocie można zastosować wankomycynę zgodnie z podanymi wcześniej zasadami lub metodą terapii sekwencyjnej, zmniejszając jej dawki stopniowo w kolejnych tygodniach (tab. 2) [9].

Stosowany od kilku lat antybiotyk makrolidowy — fidaksomycyna — jest podobnie skuteczny jak wankomycyna, ale ryzyko nawrotu po jego zastosowaniu jest znacznie mniejsze niż w przypadku wankomycyny. Fidaksomycynę stosuje się w dawce 200 mg/dobę przez 10 dni. Zastosowanie fidaksomycyny ograniczają wysokie koszty leczenia.

W przypadku trzeciego i kolejnych nawrotów, oprócz sekwencyjnego podawania wankomycyny, należy rozważyć terapię bakteriami kałowymi zdrowego człowieka (FMT, *fecal microbiota transplantation*). Ten sposób leczenia jest skuteczniejszy od terapii wankomycyną — przynosi powodzenie w 81% przypadków po pojedynczym zabiegu [37].

## PROFILAKTYKA

Dotąd nie opracowano odrębnych zaleceń dotyczących postępowania profilaktycznego w przypadku rozwoju CDAD u pacjentów z PChN, w tym wymagających leczenia nerko-zastępczego. W praktyce należy stosować odpowiednio zmodyfikowane rekomendacje dla oddziałów szpitalnych (tab. 3).

Po zakończeniu hemodializy obowiązuje staranna dezynfekcja wszystkich powierzchni na sali dializ, aparatów do hemodializy, sprzętu medycznego i przedmiotów używanych przez pacjenta jednym z wymienionych środków skutecznych wobec spor *Clostridium difficile*:

- preparat zawierający wolny chlor w stężeniu 5000 PPM;
- dwutlenek chloru;
- nadtlenek wodoru w stanie gazowym;
- kwas nadoctowy [24].

Pacjentowi hemodializowanemu z CDAD, który nie jest leczony w stacji dializ, należy zapewnić osobny transport do stacji dializ i z niej z uwzględnieniem wymienionych zaleceń w zakresie właściwym transportowi medycznemu.

## PODSUMOWANIE

Ze względu na wyższe ryzyko CDAD u pacjentów z PChN, w szczególności dializowanych, należy w tej grupie chorych zwrócić szczególną uwagę na przemyślane zalecanie antybiotyków oraz leków zmniejszających sekrecję soku żołądkowego. Tymczasem codzienna praktyka wskazuje, że zwłaszcza stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest nadużywane, co wynika z ich niezastąpionego statusu leków w pełni bezpiecznych.

**Tabela 3.** Proponowane zasady postępowania w celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia *Clostridium difficile* na oddziale nefrologicznym i w stacji dializ

Zapewnienie izolacji kontaktowej, polegającej na hospitalizacji chorego w osobnej sali z odrębnym węzłem sanitarnym
Prowadzenie hemodializy w osobnej sali dializ
Zakładanie przez personel (najlepiej wyznaczony wyłącznie do opieki nad pacjentem z CDAD) rękawiczek i jednorazowego fartucha przed każdym wejściem do sali na oddziale szpitalnym oraz na salę dializ
Mycie rąk po każdym kontakcie z pacjentem ciepłą, bieżącą wodą z mydłem, ponieważ wcieranie środka alkoholowego nie działa skutecznie na spory
Używanie osobnego zestawu sprzętu medycznego wielorazowego użytku (np. stetoskop, ciśnieniomierz), dostępnego wyłącznie w sali, gdzie odbywa się hemodializa
Dezynfekcja w środku chlorowym lub sterylizacja kacek, podsuwaczy, sprzętu kuchennego, ponieważ dezynfekcja termiczna stosowana w myjkach jest niewystarczająca do niszczenia spor <i>C. difficile</i> ;
Stosowanie jednorazowej pościeli, podlegającej utylizacji po zabiegu hemodializy
Wydawanie posiłku pacjentowi z CDAD w ostatniej kolejności

W ostatnich latach nastąpiła istotna poprawa w dostępie do diagnostyki mikrobiologicznej *Clostridium difficile*. W coraz większej liczbie laboratoriów korzysta się z metod diagnostyki molekularnej, pozwalających na uzyskanie wyniku w ciągu godziny. Nic nie zastąpi jednak czułości diagnostycznej lekarza. Należy brać pod uwagę CDAD w diagnostyce różnicowej każdego chorego z PChN z biegunką lub objawami ostrego brzucha. Schematy farmakoterapii CDAD niezmiennie od lat opierają się na metronidazolu i wankomycynie i są wspólne dla wszystkich chorych. Wankomycyna znajduje zastosowanie w leczeniu nie tylko pierwszego epizodu CDAD, ale i nawrotów. W przypadku nawrotów skuteczność wankomycyny jest mniejsza od jednorazowego podania bakterii kałowych zdrowego człowieka. Wskazuje

to na to, że ta metoda leczenia powinna być brana pod uwagę w przypadku ponownej infekcji. Chorzy, którzy nie odpowiadają na leczenie zachowawcze, zwłaszcza ci, u których rozwijają się niedrożność, toksyczne rozdęcie lub perforacja okrężnicy, są kandydatami do leczenia chirurgicznego. Jest ono obarczone wysoką, sięgającą 80%, śmiertelnością okołoperacyjną. Kwalifikacja do operacji, zazwyczaj rozległej, polegającej na kolektomii z ileostomią, stanowi wyzwanie nawet dla doświadczonego zespołu lekarskiego, a u pacjentów dializowanych powinna być podjęta ze szczególną ostrożnością. Rozpowszechnienie oraz znaczenie kliniczne zakażeń powodowanych przez *Clostridium difficile* wskazują na potrzebę opracowania szczegółowych zasad profilaktyki w stacjach dializ.

## STRESZCZENIE

W ostatniej dekadzie w następstwie radykalnych zmian w epidemiologii *Clostridium difficile* jest najważniejszą przyczyną biegunki związanej z udzielaniem świadczeń medycznych. Główne czynniki ryzyka choroby związanej z *Clostridium difficile* obejmują: ekspozycję na antybiotyki, podeszły wiek, farmakologiczną supresję wydzielania soku żołądkowego, immunosupresję oraz przedłużoną hospitalizację. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, szczególnie dializowani, są w większym stopniu narażeni na wymienione czynniki, w związku z czym stanowią grupę szczególnie podatną na zakażenie. Kliniczna manifestacja zakażenia *Clostridium difficile* obejmuje

szerokie spektrum objawów: od bezobjawowej kolonizacji do rzekomobloniastego zapalenia jelit, wstrząsu septycznego i zgonu. Metronidazol i wankomycyna pozostają głównymi antybiotykami w leczeniu zakażenia. U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie antybiotykami i wykazują zaburzenia hemodynamiki, oddychania, objawy ciężkiej niedrożności jelit lub toksycznego rozdęcia okrężnicy, należy brać pod uwagę interwencję chirurgiczną. Rozważne użycie antybiotyków oraz przestrzeganie zasad profilaktyki mają kluczowe znaczenie w zmniejszaniu zachorowalności.

**Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 3, 141–148**

**Słowa kluczowe: *Clostridium difficile*, choroba związana z *Clostridium difficile*, przewlekła choroba nerek**

1. Gerding D.N., Johnson S., Peterson L.R. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1995; 16: 459–477.
2. Aslam S., Hamill R.J., Musher D.M. Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect. Dis. 2005; 5: 549–557.
3. McDonald L.C., Owings M., Jernigan D.B. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12: 409–415.
4. Kulper E.J., Coignard B., Tull P. i wsp. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin. Microbiol. Infect. 2006; 12 (supl. 6): 2–18.
5. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S.L. i wsp. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. Am. J. Gastroenterol. 2012; 107: 89–95.
6. Barany P., Steinvinkel P., Nord C.E. i wsp. Clostridium difficile infection: a poor prognostic sign in uremic patients? Clin. Nephrol. 1992; 38: 53–57.
7. Morrison R.H., Hall N.S., Said M. Risk factors associated with complications and mortality in patients with Clostridium difficile infection. Clin. Infect. Dis. 2011; 53: 1173–1178.
8. Yee J., Dixon C., McLean A. i wsp. Clostridium difficile disease in a department of surgery: the significance of prophylactic antibiotics. Arch. Surg. 1991; 126: 241–246.
9. Hryniewicz W., Martirosian G., Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile*. Diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2011.
10. Gerding D.N., Olsen M.M., Peterson L. i wsp. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. Arch. Intern. Med. 1986; 146: 95–100.
11. Morrison R.H., Hall N.S., Said M. Risk factors associated with complications and mortality in patients with Clostridium difficile infection. Clin. Infect. Dis. 2011; 53: 1173–1178.
12. Bignardi G.E. Risk factors for Clostridium difficile infection. J. Hosp. Infect. 1998; 40: 1–15.

**Piśmiennictwo**

13. Bauer M.P., Nortermans D.W., Van Benthem B. i wsp. Clostridium difficile in Europe: a hospital-based survey. The Lancet 2011; 377: 63–73.
14. Wistrom J., Noorby S., Myhre E. i wsp. Frequency of antibiotic associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J. Antimicrob. Chemother. 2001; 47: 43–50.
15. Miller M., Gravel D., Mulvey M. i wsp. Health care-associated Clostridium difficile infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. Clin. Infect. Dis. 2010; 50: 194–201.
16. Barbut F., Corthier G., Charpak Y. i wsp. Prevalence and pathogenicity of Clostridium difficile in hospitalized patients. A French multicenter study. Arch. Intern. Med. 1996; 156: 1449–1454.
17. Vindigni S.M., Surawicz Ch.M. C. difficile infection: changing epidemiology and management paradigms. Clin. Translat. Gastroenter. 2015; 6: e99.
18. Keddiss M.T., Khanna S., Noheria A. i wsp. Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease. Mayo Clin. Proc. 2012; 87: 1046–1053.
19. See I., Bagchi S., Booth S. i wsp. Outbreak of Clostridium difficile infections at an outpatient hemodialysis facility — Michigan, 2012–2013. Infection Control & Hospital Epidemiology 2015; 8: 972–974.
20. Chonchol M. Neutrophil dysfunction and infection risk in end stage renal disease. Semin. Dial. 2006; 19: 291–296.
21. Flobert C., Cellier C., Berger A. i wsp. Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 195–198.
22. Fawley W.N., Wilcox M.H. Molecular epidemiology of endemic Clostridium difficile infection. Epidemiol. Infect. 2001; 126: 343–350.
23. Roberts K., Smith C.F., Snelling AM. i wsp. Aerial dissemination of Clostridium difficile. BMC Infect. Dis. 2008; 8: 7.
24. Kelly C.P., La Mont J.T. Clostridium difficile — more difficult than ever. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 1932–1940.
25. Schneider A., Mól A., Lisowska K. i wsp. Zastosowanie trójstopniowego algorytmu w diagnostyce pacjentów z podejrzeniem biegunki poantybiotykowej o etiologii Clostridium difficile. Przegl. Epidemiol. 2014; 68: 759–762.
26. Pancholi P., Kelly C., Raczkowski M. i wsp. Detection of toxigenic Clostridium difficile: comparison of the cell culture neutralization, Xpert C. difficile, Xpert C. difficile/Epi, and Illumigene C. difficile assays. J. Clin. Microbiol. 2012; 50: 1331–1335.
27. Surawicz Ch.M., Brandt L.J., Binion D.G. i wsp. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention Clostridium difficile infections. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108: 478–498.
28. Yousuf K., Saklayen M.G., Markert R.J. i wsp. Clostridium difficile-associated diarrhoea and chronic renal insufficiency. South Med. J. 2002; 95: 681–683.
29. Pepin J., Routhier S., Gagnon S. i wsp. Management and outcomes of a first recurrence of Clostridium difficile-associated disease in Quebec, Canada. Clin. Infect. Dis. 2006; 42: 758–764.
30. Rubin M.S., Bodenstien L.E., Kent K.C. Clostridium difficile colitis. Dis. Colon Rectum 1995; 38: 350–354.
31. Thongprayoon C., Cheungpasitpom W., Phatharacharakul P. i wsp. High mortality risk in chronic kidney disease and end stage kidney disease patients with Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. J. Nat. Sci. 2015; 1: 1–13.
32. Kato H., Kato H., Nakamura M. i wsp. A case of toxic megacolon secondary to Clostridium difficile-associated diarrhea worsened after administration of an antimotility agent and molecular analysis of recovered isolates. J. Gastroenterol. 2007; 42: 507–512.
33. Bauer M.P., Kuijper E.J., van Dissel J.T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin. Microbiol. Infect. 2009; 15: 1067–1079.
34. Somogyi A., Kong C., Sabto J. i wsp. Disposition and removal of metronidazole in patients undergoing haemodialysis. Eur. Clin. Pharmacol. 1983; 25: 683–687.
35. Cohen S., Gerding D., Jonson S. i wsp. 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). Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2010; 31: 431–455.
36. Gash K., Brown E., Pullyblank A. Emergency subtotal colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis — is a surgical solution considered for all patients? Ann. R. Coll. Engl. 2010; 92: 56–60.
37. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. i wsp. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N. Engl. J. Med. 2013; 5: 407–415.