

OKUŽBA Z BAKTERIJO CLOSTRIDIUM DIFFICILE CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION

AVTOR / AUTHOR:

Vesna Bizjak, mag. farm.,
specialistka klinične farmacije

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vesna.bizjak@kclj.si

1 UVOD

Clostridium difficile (*C. difficile*) je po Gramu pozitivna anaerobna sporogena bakterija, ki proizvaja toksin A (enterotoksin) in toksin B (citotoksin). Spore so zelo odporne, želodčna kislina jih ob prehodu skozi želodec ne uniči. Razmnožujejo se v tankem črevesju in kolonizirajo predvsem spodnje dele črevesja. Toksina neposredno okvarjata epitelne celice, aktivirata nevtrofilne granulocite in sprožata izločanje tekočine in elektrolitov v črevesni lumen (1, 2).

Rezervoar za **spore** *C. difficile* v **bolnišničnem okolju** sta človek in neživo okolje. Prenos je fekalno-oralen. Pomemben vir spor je poleg iztrebkov tudi bolnikova koža, zelo dolgo pa preživijo na različnih predmetih in površinah. Prenašalec okužbe z bolnika na bolnika je lahko bolniško osebje (1, 2, 3).

Dejavniki tveganja za okužbo so: jemanje antibiotika (še zlasti to velja za klindamicin, peniciline, cefalosporine in fluorokinolone), starost, pridružene bolezni, kirurški po-

POVZETEK

Okužba, povzročena z bakterijo *Clostridium difficile*, je ena najpogostejših bolnišničnih okužb. Kolonizira prebavni trakt človeka, potem ko se zaradi uporabe antibiotikov spremeni normalna črevesna flora.

Klinični primer prikazuje, da lahko do okužbe pride ob kombinaciji dogodkov kot so rutinska abdominalna operacija, preventivno jemanje antibiotika s širokim spektrom delovanja in bivanje v bolnišnici. Okužba se lahko kljub ustreznemu zdravljenju večkrat ponovi.

KLJUČNE BESEDE:

Clostridium difficile, driska, antibiotiki

ABSTRACT

Infection caused by *Clostridium difficile* is one of the most common hospital infections. It colonizes the human digestive tract after the normal intestinal flora changes because of the use of antibiotics.

The clinical case shows how infection can occur with a combination of events such as a routine abdominal surgery, a wide spectrum antibiotic prophylaxis and a hospital stay. In spite of appropriate treatment, the infection could repeat several times.

KEY WORDS:

Clostridium difficile, diarrhea, antibiotics

seg, zmanjšana imunost in zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na peristaltiko (2, 4).

Simptomi in znaki okužbe navadno vključujejo drisko, ki ji je primešana sluz, lahko tudi kri, lahko se pojavi vročina, izguba apetita, slabost, bruhanje in krčevite bolečine v trebuhu. Okužba se redko kaže kot ileus, psevdomembranozni kolitis ali toksični megakolon (1, 2, 3).

Diagnoza

Sum na okužbo postavimo na osnovi simptomov in epidemioloških okoliščin (kot na primer nedavno jemanje antibiotikov, bivanje v bolnišnici). Diagnozo potrdimo, ko dokažemo toksin *C. difficile* v blatu (1).

2 PRIKAZ PRIMERA

- 33-letna bolnica je bila sprejeta na kirurško kliniko, kjer je imela opravljeno holecistektomijo zaradi žolčnih kamnov.



Poseg je bil načrtovan in je potekal brez zapletov. Bolnica je preventivno prejela amoksisicilin s klavulansko kislino. Kmalu po posegu so ji zaradi suma na ulcerozni kolitis opravili rektoskopijo, bakteriološka diagnostika je potrdila toksin *C. difficile*. 10 dni je prejela metronidazol.

- Po enem mesecu se je bolnica vrnila zaradi teden dni trajajočih težav: bruhanja in driske. Povedala je, da je nekaj dni prejela pantoprazol, za katerega je menila, da ji povzroča težave, zato ga je prenehala jemati. Po izključitvi akutnega kirurškega abdominalnega vnetja je bila napotena k infektologu zaradi suma na gastroenterokolitis. Bolnici so opravili celoten pregled krvne slike in vzeli vzorec blata, ki je po nekaj dneh pokazal drugo epizodo driske, povzročene s *C. difficile*. Predpisali so ji metronidazol, ki po šestih dneh jemanja ni ustavil driske, zato so ji predpisali vankomicin v obliki peroralnega sirupa.
- Ob kontroli čez tri tedne je bolnica povedala, da se ji je ponovno pojavila driska s primesjo sluzi brez krvi. Imela

je bolečine v trebuhu. Začela je z jemanjem racekadotriila proti driski, ki ji je pomagal. Ob hospitalizaciji so ji predpisali tudi tropsium in metoklopramid ter poskrbeli za hidracijo. Bakteriološka diagnostika je pokazala, da gre za ponovni zagon *C. difficile*. Ob odpustu so ji predpisali fidaksomicin.

- Čez en mesec je prišlo do ponovitve bolezni. Bolnica se je odločila za transplantacijo mikrobiote v tujini. Po posegu niso več dokazali toksina v blatu.

Ob naslednji kontroli je bolnica še vedno navajala prebavne težave (trebušne krče in več kot trikrat dnevno odvajanje mehkejšega do tekočega blata). Preiskave na parazite, *C. difficile* in ostale enterične patogene so bile negativne. Napotena je bila k gastroenterologu.

Opomba: bolnici so vso terapijo za zdravljenje *C. difficile* predpisali po takrat veljavnih smernicah. Preventivna terapija amoksisicilin s klavulansko kislino ob kirurškem posegu ni bila predpisana v skladu z veljavnimi smernicami, saj je bil čas jemanja antibiotika predolg.

Preglednica 1: shema zdravljenja okužbe s C. difficile (1)

Table 1: A scheme for the treatment of C. difficile infection (1)

Okužba s <i>C. difficile</i>	Izbira zdravila	Trajanje zdravljenja
Peroralno zdravljenje		
lahka oblika	metronidazol 400 mg/8 ur ALI vankomicin 125 mg/6 ur ALI fidaksomicin 200 mg/12 ur	10 dni
prva ponovitev	vankomicin 125 mg/6 ur ALI fidaksomicin 200 mg/12 ur	10 dni
večkratne ponovitve	pulzno oz. podaljšano dajanje vankomicina ALI fidaksomicin 200 mg/12 ur	več tednov 10 dni
huda oblika ali zapleten potek	vankomicin 125-500 mg/6 ur ALI fidaksomicin 200 mg/12 ur	10 dni
Peroralno zdravljenje ni možno		
lahka oblika	metronidazol 500 mg/8 ur parenteralno	10-14 dni
huda oblika	metronidazol 500 mg/8 ur parenteralno IN vankomicin 500 mg/6 ur (po nazogastrični sondi)	14 dni

3 RAZPRAVA

Bakterija *C. difficile* se pogosto naseli v črevesju in je lahko del človekove normalne črevesne mikrobiote ter običajno ne povzroča težav. Najdemo jo pri 3-5 % zdravih odraslih oseb, pogostejša je pri novorojenčkih: pri 15-70 % dojenčkov (1, 2).

Antibiotiki, ki jih uporabljamo v preventivne ali terapevtske namene, povzročijo spremembo v sestavi telesu lastne črevesne bakterijske flore, zato lahko pride do razraščanja bakterije *C. difficile*, ki s toksini povzroča okvaro črevesne sluznice (1, 2).

Zdravljenje je odvisno od resnosti bolezni. Če so težave blage (driska manj kot štirikrat dnevno, brez znakov hujšega kolitisa), najprej ukinemo antibiotike in spremljamo bolnikovo stanje. Bolnik ne sme prejemati opioidnih analgetikov in drugih zdravil, ki upočasnjujejo peristaltiko. Če so težave hujše, se odločimo za zdravljenje z antibiotiki po shemi (glej preglednico) (1).

Metronidazol se po peroralni aplikaciji skoraj v celoti absorbira. Koncentraciji zdravila v krvi sta po peroralni in parenteralni aplikaciji primerljivi. Dobro prehaja v vsa tkiva in organe ter telesne tekočine, vključno z žolčem, zaradi česar deluje tudi v prebavilih (5).

Vankomicin je velika in zelo polarna molekula, zato se po peroralni aplikaciji ne absorbira iz prebavil in deluje le lokalno v črevesju, zaradi česar je primerna za zdravljenje okužbe s *C. difficile* (1, 6). Po parenteralni aplikaciji slabo prehaja v žolč, zato ga v prebavilih najdemo le v sledovih (6).

Ob zelo hudi okužbi ali ponavljajočih okužbah uporabimo **fidaksomicin**, ozkospektralni antibiotik z baktericidnim delovanjem na *C. difficile*. Sodi v makrociklično skupino antibiotikov z baktericidnim delovanjem in zavira sintezo RNA z bakterijsko RNA polimerazo. Ugotovili so, da fidaksomicin zavira nastajanje spor *C. difficile in vitro* (7).

Na slovenskem tržišču je novo zdravilo, **bezlotoksumab**, humano monoklonsko protitelo proti toksinom, ki se z veliko afiniteto veže na toksin B bakterije *C. difficile* in nevtralizira njegovo delovanje. Bezlotoksumab prepreči ponovitev okužbe, povzročene s *C. difficile*, tako da zagotovi pasivno imunost proti toksinu, ki nastaja zaradi razrasta perzistentnih ali novopridobljenih spor bakterije *C. difficile*. Indiciran je pri odraslih z visokim tveganjem za ponovitve okužb (8).

4 UKREPI ZA PREPREČEVANJE OKUŽBE

Spremenjena črevesna flora vpliva na možnost okužbe, zato je zelo pomembno, da **antibiotike** uporabljamo le, kadar je **smotno** (1, 2).

Bolniki se z bakterijo *C. difficile* najpogosteje okužijo v bolnišnici, zato moramo poskrbeti za preventivne ukrepe kot sta **higiena rok in bolnikovega okolja** v bolnišnici. Pri higieni rok je pomembno, da si roke umijemo z milom, ki mehansko odstrani spore, ki so močno odporne na alkoholna razkužila (1). Uporaba rokavic zmanjša breme mikrobov na rokah (2). Če je le mogoče, bolnika osamimo po načelu **kontaktne osamitve** (1).

Ker igra okolje pomembno vlogo pri širjenju kontaminacije s sporami, je odločilnega pomena njegovo pravilno **čiščenje in razkuževanje prostorov in opreme**.

5 SKLEP

Okužba s *C. difficile* je ena najbolj pogostih bolnišničnih okužb.

Strokovna javnost, kamor spadamo tudi farmacevti, je dolžna opozarjati na preventivne ukrepe pred okužbami in redno izobraževati tako strokovno kot laično javnost o smotni in pravilni rabi protimikrobnih zdravil.

ALI STE VEDELI?

- **Vankomicin** je visoko polarna, velika molekula, ki se po peroralni uporabi **iz prebavil skoraj ne absorbira**. Za zdravljenje *C. difficile* lahko uporabimo le **peroralno obliko** vankomicina, saj le tako dosežemo dovolj visoko koncentracijo zdravila v lumnu tankega črevesa, kjer se nahaja *C. difficile*.
- Najbolj pogost **znak okužbe** s *C. difficile* je **driska**, ki ji je primešana sluz. Okužbo potrdimo le na podlagi **dokazanega toksina C. difficile v blatu**.
- Okužba s *C. difficile* je ena najbolj pogostih bolnišničnih okužb. Za preprečevanje njenega širjenja so odločilnega pomena ukrepi kot so **higiena rok in bolnikovega okolja** v bolnišnici ter **čiščenje in razkuževanje bolnišničnih prostorov in opreme**.

6 LITERATURA

1. Pokorn M, Lejko Zupanc T. Driska, povezana z antibiotiki. In: Tomažič J, Strle F, et al. Infekcijske bolezni. 2nd ed. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo Ljubljana; 2017. p. 344-347.
2. Ribič H. Obvladovanje okužb s *Clostridium difficile* v bolnišnicah. *Med Razgl.* 2015 Nov; 54 Suppl 2: 179-186
3. Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™ [Internet]. Dostopano 14.3.2018 na: https://www.cdc.gov/hai/organisms/cdiff/cdiff_faqs_hcp.html
4. Crowther CG, Wilcox HM. Antibiotic Therapy and *Clostridium difficile* infection-primus non nocere-first do no harm. *Infect Drug Resist.* 2015; 8: 333-337
5. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 15.4.2018 na: <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Effloran®)
6. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 15.4.2018 na: <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vankomicin Kabl® in Edicin®)
7. Centralna baza zdravil. CBZ [Internet]. Dostopano 14.3.2018 na: <http://www.cbz.si> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Difclir®)
8. European Medicines Agency. EMA [Internet]. Dostopano 18.3.2018 na: <http://www.ema.europa.eu/ema> (Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zinplava®)