

OBJAWOWE ZAKAŻENIE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* U CIĘŻARNEJ – OPIS PRZYPADKU ORAZ ANALIZA METOD DIAGNOSTYCZNYCH I TERAPEUTYCZNYCH MOŻLIWYCH DO ZASTOSOWANIA U KOBIET CIĘŻARNYCH

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ASSOCIATED DIARRHEA IN PREGNANT WOMAN – A CASE STUDY AND ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY OF TREATMENT

Michał Chojnicki^{1,2}, Adrian Dąbrowski², Maciej Bura^{2,3}, Błażej Rozpłochowski^{2,3}, Aleksandra Bruś-Chojnicka³, Andrzej Marszałek², Arleta Kowala-Piaskowska^{2,3}, Iwona Mozer-Lisewska^{2,3}

¹ Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu

³ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Choroby wywołane przez *Clostridium difficile* w przeważającej większości dotyczą osób starszych, hospitalizowanych, wielokrotnie poddawanych leczeniu antybiotykami o szerokim spektrum. Dużo rzadziej zdarzają się przypadki wystąpienia objawowego zakażenia u osób młodych, nieprzebywających wcześniej w szpitalu, leczonych incydentalnie antybiotykami w warunkach domowych. Autorzy artykułu przedstawili opis przypadku biegunki związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* u 31-letniej, dotychczas zdrowej, kobiety w 25. tygodniu ciąży. Biegunka pojawiła się po wcześniejszej prowadzonej w warunkach domowych antybiotykoterapii doustną cefalosporyną drugiej generacji (aksetyl cefuroksymu) z powodu zapalenia górnych dróg oddechowych. Opis przypadku ukazuje trudności terapeutyczne oraz prezentuje optymalne postępowanie u ciężarnych kobiet zakażonych *Clostridium difficile*.

Słowa kluczowe: biegunka, ciąża, *Clostridium difficile*, wankomycyna, antybiotykoterapia.

ABSTRACT

In most cases diseases caused by *Clostridium difficile* affect the elderly population of hospital patients who have been exposed to multiple broad-spectrum antibiotic treatments. Symptomatic infections in young subjects with no previous hospitalisation who received only out-patient antibiotic treatment are much less frequent. The authors describe *Clostridium difficile* infection in a 31-year old, otherwise healthy woman in her 25th week of pregnancy. Diarrhoea developed after out-patient treatment with cefuroxime acetyl (2nd generation of cephalosporins) prescribed for upper respiratory tract infection. The case report explains therapeutic problems and recommends optimal treatment for pregnant women diagnosed with symptomatic *Clostridium difficile* infection.

Keywords: diarrhea, pregnancy, *Clostridium difficile*, vancomycin, antibiotics.

Opis przypadku

Do Kliniki Chorób Zakaźnych została przyjęta 31-letnia chora w 25. tygodniu pierwszej ciąży, z trwającymi od trzech dni wymiotami oraz biegunką. Kobieta była pod stałą opieką poradni ginekologiczno-położniczej, zaś jej ciąża dotąd przebiegała prawidłowo. Do Kliniki została skierowana przez lekarza rodzinnego, który tydzień wcześniej z powodu bakteryjnego zapalenia górnych dróg oddechowych zastosował antybiotykoterapię aksetylem cefuroksymu (dawkowanie 250 mg – 1 tabl. co 12 godz.). Chora przyjmowała antybiotyk w zaleconych dawkach przez pięć kolejnych dni. Wymioty pojawiły się dzień po zakończonej antybiotykoterapii i samoistnie ustąpiły w ciągu 24 godzin. Wymioty poprzedzały wystąpienie biegunki o około 2–3

godziny. Chora oddawała do 10 luźnych, wodnistych stolców z domieszką śluzu oraz krwi na dobę. Objawom tym nie towarzyszyły podwyższona ciepłota ciała ani ból brzucha. W okresie przed przyjęciem na oddział chora nie stosowała żadnej dodatkowej terapii poza nawadnianiem doustnym. Również żadna z osób mieszkających z pacjentką nie zgłaszała podobnych dolegliwości.

W trakcie przyjmowania na oddział pacjentka zgłaszała osłabienie oraz ortostatyczne zawroty głowy. W badaniu przedmiotowym odnotowano cechy odwodnienia, takie jak uczucie osłabienia, obniżoną wilgotność śluzówek oraz języka. Badania laboratoryjne wykonane w izbie przyjęć wykazały obecność toksyny A oraz toksyny B *Clostridium difficile* w kale, co przesądziło o rozpoznaniu. Badania krwi

wykazały podwyższone stężenia białka C-reaktywnego do 36,6 mg/l (przy normie do 10 mg/l). Zarówno morfologia krwi obwodowej, jak i badania biochemiczne: stężenie kreatyniny, sodu, potasu oraz aktywność aminotransferaz oraz fosfatazy zasadowej mieściły się w granicach normy. Jako postępowanie przyczynowe wdrożono doustne podawanie wankomycyny 500 mg w 4 dawkach podzielonych. Zdecydowano również o wdrożeniu nawadniania dożylnego oraz doustnego podawania białczanu taninalu.

Po normalizacji wypróżnień, która nastąpiła w czwartej dobie hospitalizacji, odstąpiono od nawadniania dożylnego. W piątej dobie przestano podawać taninal, utrzymując terapię wankomycyną. W przeprowadzonych w szóstej dobie kontrolnych badaniach laboratoryjnych odnotowano spadek stężenia białka C-reaktywnego do 23,3 mg/dl. W trakcie hospitalizacji pacjentka zgłaszała sporadycznie bóle kolkowe w obrębie śródbrzusza, ustępujące po doustnym podaniu 40 mg drotaweryny. Chora została wypisana do domu z zaleceniem przyjmowania wankomycyny w dotychczasowych dawkach do dziesiątej doby terapii. Nie nastąpił nawrót biegunki.

Poród nastąpił drogami natury w 40. tygodniu ciąży. Urodzony został zdrowy syn o masie 4100 g, skala Apgar w pierwszej minucie wyniosła 9. Okres noworodkowy dziecka przebiegał bez powikłań.

Dyskusja

Opisany został przypadek wystąpienia biegunki o etiologii *C. difficile* po pięciodniowej antybiotykoterapii aksetylem cefuroksymu, który chora otrzymała z powodu zapalenia górnych dróg oddechowych.

Aksetyl cefuroksymu jest cefalosporyną drugiej generacji i według naszych obserwacji jest często stosowanym u kobiet w trakcie ciąży szerokospektralnym antybiotykiem. Jego uzasadnione użycie zostało potwierdzone m.in. w empirycznej terapii zapalenia dróg moczowych [1].

Pomimo tego, że cefuroksym osiąga stężenie terapeutyczne również w płynie owodniowym, tkankach oraz krwi płodu, wszystkie dotychczasowe badania potwierdziły bezpieczeństwo stosowania tego leku u kobiet ciężarnych [1, 2]. Również w tym przypadku zastosowanie przez lekarza rodzinnego aksetylu cefuroksymu w dawce 250 mg – dwa razy dziennie w empirycznej terapii bakteryjnego zapalenia górnych dróg oddechowych wydaje się być bezpieczną terapią (kat. B wg FDA).

Clostridium difficile jest Gram-dodatnią, bezwzględnie beztlenową laseczką. Po raz pierwszy została opisana w 1935 roku, kiedy wykryto ją w stolcu zdrowych noworodków [3]. W pierwszych doniesieniach określana była jako *Bacillus difficilis*. Wywoływała objawy charaktery-

styczne dla tężca po podskórnym podaniu świnkom morskim – zwierzęta szybko zdychały z powodu niewydolności oddechowej [3]. Badania populacyjne wykazały, że ok. 3% zdrowych osób dorosłych jest bezobjawowymi nosicielami *C. difficile*, zaś wśród noworodków odsetek ten sięga 60% [4]. O chorobotwórczości decyduje wydzielanie toksyn A i B przez niektóre szczepy. Omawiane toksyny prowadzą do wystąpienia biegunki powiązanej z sekrecją białka do światła jelita, co łączy się z ogólnoustrojowymi zaburzeniami, zwłaszcza u osób w starszym wieku, obciążonych chorobami przewlekłymi [5].

W dużym prospektywnym badaniu przeprowadzonym w Kanadzie określono względne ryzyko (*odds ratio* – OR) wystąpienia biegunki związanej z *C. difficile* po szpitalnej antybiotykoterapii [6]. Do grupy antybiotyków o najwyższym OR należą klindamycyna (OR = 2,6), cefalospory drugiej i trzeciej generacji (OR > 2) oraz amoksycylina (OR = 1,32). Wykazano również, że antybiotykoterapia z użyciem doksycykliny (OR = 0,55) i metronidazolu (OR = 0,92) zmniejsza ryzyko wystąpienia biegunki o etiologii *C. difficile* [6]. Zastosowany w opisywanym przypadku cefuroksym cechuje się dużym ryzykiem wystąpienia biegunki (OR = 2,18). Przemawia to za koniecznością uwzględnienia ryzyka wystąpienia tego powikłania przed każdorazowym wdrożeniem antybiotykoterapii. Wcześniej opisano pojedyncze przypadki wystąpienia biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile* po pięciodniowej kuracji cefuroksymem jedynie u osób w podeszłym wieku [7]. Zakażenia miały ciężki przebieg, w postaci rzekomobłoniastego zapalenia jelit, co w dużej mierze spowodowane było zaawansowanym wiekiem pacjentów [7].

Według badań epidemiologicznych średni wiek osób prezentujących objawy zakażenia *C. difficile* wynosi 67 lat [4]. W grupie młodych dorosłych dominującą etiologią biegunek bakteryjnych jest prawdopodobnie *Campylobacter spp.* [8]. W diecie omawianej pacjentki znajdowało się mięso drobiowe – ten fakt mógłby sugerować właśnie taką etiologię. W Polsce informacje dotyczące częstości zakażeń *C. difficile* zbierane są od początku 2013 roku. Meldunki epidemiologiczne z grudnia 2013 roku wskazują, że zakażenia te stanowią drugą, po salmonellozie, najczęściej raportowaną przyczynę biegunki [9].

W opisywanym przypadku etiologia została potwierdzona poprzez wykrycie toksyn A i B w kale pacjentki. Testem referencyjnym o najwyższej wartości predykcyjnej zarówno dodatniej, jak i ujemnej jest hodowla *C. difficile* wraz z analizą obecności toksyn A i B produkowanych przez hodowane szczepy. Z uwagi na długi czas takiego postępowania jest ona wykorzystywana jedynie w badaniach epidemiologicznych [10]. W praktyce klinicznej uży-

cie metod immunoenzymatycznych do wykrywania toksyn A i B jest często pierwszym badaniem wykonywanym przy podejrzeniu etiologii *C. difficile*. Ocenia się, że jego czułość sięga, w zależności od testów laboratoryjnych, od 76 do 93% przy zachowanej swoistości 93–100% [10]. Według europejskich wytycznych wynik dodatni powinien zostać potwierdzony badaniem RT-PCR genomu bakterii ukierunkowanym na geny toksyn lub testem neutralizacji cytotoksyczności hodowli komórkowej [11]. Testy immunoenzymatyczne mogą być przeprowadzone jedynie w stolcu luźnym, biegunkowym, to jest takim, którego kształt dopasowuje się do naczyń [12].

Obecnie dostępne są polskie rekomendacje z 2011 roku dotyczące postępowania w chorobach związanych z *C. difficile*. Zostały one opracowane przez grupę ekspertów z Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków i pokrywają się z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej oraz amerykańskimi wytycznymi Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom z 2010 roku [11–13]. Według zaleceń polskich oraz europejskich mianem chorób wywołanych przez *C. difficile* (*Clostridium difficile-associated disease* – CDAD) określają całe spektrum patologii, od samoograniczającej się biegunki po zagrożające życiu rzekomobłoniaste zapalenie jelit, u których podłoża leży omawiana bakteria [11].

Postępowaniem terapeutycznym należy objąć wszystkich chorych z objawowym zakażeniem *C. difficile* [12]. Udowodnione zostało, że samo odstawienie antybiotyku u 23% pacjentów powoduje ustąpienie objawów w ciągu 48–72 godzin [14]. Jeśli przerwanie terapii antybiotykiem nie jest możliwe, zalecana jest zamiana na jeden z grupy niskiego ryzyka wywoływania choroby związanej z *C. difficile*, np. cefalosporyny pierwszej generacji, aminoglikozydy, metronidazol, doksycyklina. Wciąż jednak brakuje badań oceniających efekt takiej zmiany. We wspomnianych rekomendacjach podnosi się rolę inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptorów H₂ jako kolejnego czynnika rozwoju CDAD. Autorzy zwracają uwagę, że obecnie nie zostały zaprezentowane dane sugerujące zasadność zaprzestania stosowania inhibitorów pompy protonowej u osób z biegunką związaną z *C. difficile* [13].

W leczeniu CDAD lekiem pierwszego rzutu jest metronidazol (w dawce cztery razy 250 mg lub trzy razy 500 mg) lub wankomycyna podawana doustnie (w dawce cztery razy 125–500 mg) – terapia trwa 10–14 dni. Na wybór leku ma wpływ przede wszystkim przebieg zakażenia – w łagodnych i umiarkowanych postaciach skuteczność obu leków jest porównywalna, natomiast w postaciach ciężkich skuteczniejsza jest wankomycyna [13]. W bar-

dzo ciężkiej postaci zakażenia z niedrożnością podaje się doustnie wankomycynę (w dawce cztery razy 500 mg) i metronidazol dożylnie (w dawce trzy razy 500 mg) [11]. Ponadto w niedrożności można podawać wankomycynę przez cewnik bezpośrednio do jelita grubego w dawce 500 mg w 100 ml soli fizjologicznej co 6 godzin [11]. Czas trwania objawów przy skutecznym leczeniu wynosi odpowiednio średnio 4,6 dnia dla terapii metronidazolem i 3 dni dla terapii wankomycyną [15].

W przypadku kobiet ciężarnych należy zwrócić uwagę na klasyfikację leków pod względem bezpieczeństwa ich stosowania w czasie ciąży wg Amerykańskiej Agencji Leków i Żywności (FDA). Metronidazol został sklasyfikowany w kategorii B, natomiast wankomycyna – w kategorii C. Jednak z uwagi na fakt, że wankomycyna podawana doustnie słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, może być zalecana dzieciom do 10. roku życia i kobietom w ciąży. Podawanie wankomycyny dożylnie nie jest wskazane, gdyż podana tą drogą nie osiąga właściwego stężenia w zmienionym zapalnie jelicie [11]. Dlatego też w opisywanym przypadku podjęto decyzję o wdrożeniu terapii wankomycyną podawaną doustnie – 500 mg w 4 dawkach podzielonych przez 10 dni.

Pomimo włączenia skutecznego leczenia u około 20% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby. Nawrót spowodowany jest zdolnością *C. difficile* do tworzenia spor odpornych na działanie antybiotyków, które reaktywują zakażenie [11, 12]. W pierwszym nawrocie zaleca się podawanie tego samego leku, który spowodował wyleczenie pierwszego rzutu [12]. W kolejnych epizodach stosuje się wankomycynę (w dawkach 2 g/dobę w 4 dawkach podzielonych przez 10 dni, a następnie w celu przeciwdziałania kolejnym nawrotom mniejsze dawki przez 4 tygodnie) [12].

Metodą o potwierdzonej skuteczności jest przeszczep stolca od zdrowego dawcy [16]. Zabieg ten wymaga przeprowadzenia badań dawcy, takich samych jak przy przeszczepach nerek oraz wątroby [16]. Jego skuteczność oraz zagrożenia u kobiet ciężarnych nie zostały dotychczas opisane w indeksowanych czasopismach.

Innym lekiem warunkowo dopuszczonym do leczenia biegunki związanej z *C. difficile* u kobiet w ciąży oraz w trakcie laktacji jest fidaksomycyna (kategoria B wg FDA). Charakteryzuje się ona podobną do wankomycyny skutecznością oraz bezpieczeństwem [17]. Nie zostały dotychczas przeprowadzone badania potwierdzające pełne bezpieczeństwo terapii fidaksomycyną dla płodu. Podobnie nie zdołano jednoznacznie wykazać zasadności stosowania probiotyków zarówno w leczeniu, jak i w późniejszej profilaktyce nawrotów biegunki związanej z *C. difficile* [18].

Podsumowanie

Z powodu powszechności występowania biegunki o etiologii *C. difficile* każdorazowo należy uwzględnić to zakażenie w diagnostyce różnicowej. W opisywanym przypadku nie występowały czynniki ryzyka, poza pojedynczym epizodem przyjmowania antybiotyku, a mimo to doszło do wystąpienia biegunki związanej z *C. difficile* o ciężkim, wymagającym hospitalizacji, przebiegu. Biegunka związana z *C. difficile*, prowadząc do utraty białka, a zwłaszcza frakcji albumin, może stać się poważnym zagrożeniem zdrowia ciężarnej oraz płodu. Przedstawione postępowanie różniło się z powodu ciąży pacjentki od proponowanego przez ekspertów Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków [12].

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

1. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD002256.
2. Roumen FJ, Bouckaert PX, Cremers HM, Vree TB. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnant patients with preterm premature rupture of the membranes. Pharm Weekbl Sci. 1990;12:275–279.
3. Hall I, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, bacillus difficilis. Am J Dis Child. 1935;49:390–402.
4. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F i wsp. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693–1703.
5. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, Opstad NL i wsp. Protein-losing enteropathy is associated with Clostridium difficile diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. Clin Infect Dis. 1996;22:932–937.
6. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:44–50.
7. Sogaard KK, Ejlersen T, Schonheyder HC. Clostridium difficile 027-associated pseudomembranous colitis after short-term treatment with cefuroxime and cephalixin in an elderly orthopedic patient: a case report. BMC Res Notes. 2012;5:609.
8. Bruś-Chojnicka A, Pauli A, Poczatek B, Chojnicki M i wsp. Kamylobakterioza – epidemiologia, diagnostyka oraz leczenie w świetle najnowszych doniesień. Now Lek. 2011;80:473–476.
9. Państwowy Zakład Higieny. Meldunki epidemiologiczne. 2013, www.pzh.gov.pl.
10. Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of Clostridium difficile isolates from various patient populations. Gastroenterology. 1981;81:5–9.
11. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1067–1079.
12. Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T. Zakażenia Clostridium difficile. Diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, http://antybiotyki.edu.pl/pdf/Clostridium-difficile-v6_10.pdf. 2011.
13. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP 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.
14. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR i wsp. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile-associated diarrhoea and colitis. Lancet. 1983;2:1043–1046.
15. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by Clostridium difficile: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. J Antimicrob Chemother. 1995;36:673–679.
16. Persky SE, Brandt LJ. Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. Am J Gastroenterol. 2000;95:3283–3285.
17. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A i wsp. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012;12:281–289.
18. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M i wsp. Recommendations for Probiotic Use-2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. J Clin Gastroenterol. 2015;49(Suppl. 1):69–73.

Zaakceptowano do edycji: 2015-12-10
Zaakceptowano do publikacji: 2015-12-23

Adres do korespondencji:

Michał Chojnicki
Oddział Zakaźny
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia
ul. Szwajcarska 3, 61-001 Poznań
tel.: +48 61 8739 367, fax. +48 61 8739290
e-mail: michalc@ump.edu.pl