

Clostridium difficile enterocolitis

Dr. Papp Erzsébet
Háziorvosi továbbképzés
Kaposvár, 2014. január 15.

A téma aktualitása

Növekszik a Clostridium difficile fertőzések (CDI):

- incidenciája
- súlyossága
- relapszusok gyakorisága
- gyermek populációban is megjelent
- protokoll
- új terápiás lehetőségek

Epidemiológia

A fejlett országokban a CDI fertőzések incidenciája és súlyossága nő.

Kanada:

- 1991 és 2003. között: incidencia 4-szeres emelkedést mutat
- Letalitás 4,7%-ról 13,8%-ra nőtt

USA:

- 2008-ra 10 év alatt megtízszereződött a betegség gyakorisága

Anglia:

- 2005-től jelentősen megnőtt az esetszám, 1000 ápolási napra 2,2 esetet jelentettek (65 év felettiéknél bejelentendő fertőzés)

Németország:

- 4 év alatt 6 szoros betegszám emelkedést tapasztaltak

Magyarország:

- Relatív alacsony a bejelentett eset szám (bejelentési fegyelem!)
- 2009- 2010 évekre számolt morbiditás 2,1/100.000 fő, átlagos éves mortalitás 0,4/1.000.000 fő, átlagos letalitás 1,9%
- A megbetegedettek 60%-a nő volt.
- 1986 és 2009 között 4 Clostridium difficile járványt regisztráltak, 2010-ben 9-et.

Mi állhat a háttérben?

- új hipervilurens, fokozott toxin termelésre képes törzs megjelenése és elterjedése
- Széles spektrumú antibiotikumok rutinszerű, néha nem átgondolatlan használata

Hajlamosító tényezők

- Idős kor (>65 év)
- Immunszuppresszív terápia
- PPI, H2 receptor blokkoló, non-steroid gyulladáscsökkentő szedése
- Kórházban vagy idős otthonban való hosszabb ápolás
- Hasi sebészeti beavatkozások (gastrointestinális műtét, szondatáplálás, endoszkópia)
- Súlyos fokú alapbetegség (chr. máj vagy vesebetegség)
- Korábbi C.difficile fertőzés az anamnézisben

Kórokozó

- spóráképző, mozgó, obligát anaerob pálcá
- környezeti előfordulása: állati és emberi béltraktus, talaj, vizek, szennyvíz, széna, homok
- vegetatív forma a környezetben hamar elpusztul
- spóra hónapokig túl él a környezetben, ellenálló (hő, szárítás, kémiai anyagok, alkoholtartalmú fertőtlenítő szerek is!)
- kedvező körülmények között a spóra vegetatív alakká fejlődik.

A *C.difficile* törzsek kb. 75%-a toxintermelő patogen törzs.

Két jelentős exotoxint termel:

1. Enterotoxikus aktivitású toxin-A (TcdA)
2. Cytotoxikus hatású toxin-B (TcdB)

A törzsek jelentős része egyidejűleg termeli mindkét toxint.

A toxint nem termelő törzsek nem okoznak enterocolitist.

A 2000-es évek elejétől kezdve új hipervirulens C.difficile törzs jelent meg.

A tipizálás módszerétől függően különböző módon nevezik:

- 027 vagy 078 ribotípus (PCR)
- NAP 1(PFGE)
- B1 (REA)
- III-as toxintípus

Ezekben a törzsekben A/B toxin expressziójának negatív szabályozása géndelíció miatt csökkent vagy hiányzik, fokozott toxintermelésre képesek.

027 vagy 078 PCR ribotípus jellemzői:

- Gyors terjedésűek
- Sporulációjuk fokozott
- 16x több A és 23x több B toxint termelnek
- Főleg nosocomiális járványokat okoznak
- Súlyosabb lefolyás
- Magas relapszus ráta
- Jelentős halálozás
- Főként időseket betegíti meg
- Fluorokinolon rezisztenciájuk magas

Pathogenezis

Három fő tényező játszik szerepet:

- a normál bélflóra egyensúlyának felborulása
- toxin termelő *C.difficile* törzssel való expozíció
- kockázati tényezők jelenléte

Az egészséges normál bélflóra kb. 500 ismert baktérium species kolonizációjából áll, 90%-a anaerob. Ezek a baktériumok védelmet nyújtanak más baktériumok ellen, kolonizációs rezisztenciának nevezzük.

A normál bélflóra sérülése gyakran antibiotikus kezelés eredménye. A kolonizációs rezisztencia megszűnik, a kórokozók elszaporodnak.

Inkubációs idő

Nem ismert pontosan

Leggyakrabban az antibiotikus terápia első hetében alakul ki.

Kb. 20 %-ban 6-8 héttel az antibiotikus terápia befejezése után jelentkeznek.

Klinikai megjelenési formák

1. Tünetmentes hordozó állapot
2. Antibiotikum kezeléshez társuló hasmenés, colitis nélkül
 - enyhe, középsúlyos hasmenés, vizes, néha véres nyákos széklet < mint 10 alkalommal naponta
 - hasi diszkomfort, alhasi göcsök
3. Antibiotikum kezeléshez társuló colitis pseudomembrán képződés nélkül
 - >mint 10 hasmenéses széklet/nap
 - fvs, occult vér a székletben
 - hányinger, hányás, láz, dehidráció, leucocytosis

4. Pseudomembranosus colitis

- hasmenés lehet súlyos (gyakori véres, nyálkás széklet), de hiányozhat is a vastagbél dilatációja (toxikus megacolon) vagy paralitikus ileus esetén („silent” CDI)
- magas láz, tachycardia, hidegrázás
- letargia
- hasi fájdalom
- hypotonia
- dehidráció, elektrolit háztartás zavara
- kifejezett leukocytosis

Súlyos CDI-re utaló jelek

- Hidegrázás, láz ($>38,5^{\circ}\text{C}$)
- Hemodinamikai instabilitás, szeptikus shock jelei
- Peritonitis tünetei
- Ileus jelei
- Jelentős leukocitózis, esetenként leukemoid reakció
- Balra tolt vérkép
- Szérum kreatinin szint emelkedése ($>50\%$ a kiindulási értékhez képest)
- Hypoproteinaemia, anaemia
- Kolonoszkópiával igazolt pseudomembranosus colitis
- Röntgen vizsgálattal igazolt vastagbélágulat ($> 6\text{ cm}$)
- Képkötő eljárással kimutatott bélfali megvastagodás, a bélfal körüli zsírszövet megvastagodása vagy más okkal nem magyarázható ascites

Differenciál diagnózis

- egyéb infekciós eredetű enterocolitis (bakteriális, virális, protozoon, gomba)
- Gyulladásos bélbetegségek (Crohn betegség, colitis ulcerosa)
- Ischemiás colitis

Fertőzés forrása

- Tünetmentes hordozó személy: nem jelent szignifikáns kockázatot a betegség átadására vonatkozóan, kezelni sem kell
- Tünetes beteg a beteg környezetében a fertőzés kockázata kb. 12%

A *C.difficile* az egészséges felnőttek székletében kb. 3%
ban mutatható ki, hospitalisált betegekénél 16-35% a
hordozás aránya

A terjedés módja

- Direkt és indirekt kontaktus
- Ápoló és gyógyító személyzet keze
- Betegek mozgása (kórtermek és intézmények közötti is)
- Szennyezett felületek, tárgyak (mosdótál, rectális hőmérő stb.)

Diagnosztika

CDI gyanúja esetén hasmenéses széklet minta mikrobiológiai vizsgálata szükséges

- a. Gyors diagnosztika: A és B toxin jelenlétének kimutatása
- b. Tenyésztés (járványügyi szempontból tipizálása elengedhetetlen)

1. Ha a direkt toxin kimutatás és /vagy a tenyésztéssel *C.difficile* jelenléte nem igazolható:
C.difficile fertőzés kizárható
2. Ha a direkt toxin kimutatás és /vagy a tenyésztéssel *C.difficile* jelenléte igazolható, valamint a klinikai tünetek a CDI-nek megfelelnek:
C.difficile fertőzés igazolt
3. Ha a direkt toxin kimutatás negatív és/vagy a *C.difficile* tenyésztés pozitív: el kell végezni az izolált törzs tenyészetből történő toxin termelésének vizsgálatát
4. Ha direkt toxin kimutatás pozitív és/vagy a *C.difficile* tenyésztés negatív: újabb széklet minta vizsgálata javasolt, de ha a beteg tünetei súlyos CDI-nek megfelelnek a kezelést meg kell kezdeni

Terápia

1. A kiváltó antibiotikum elhagyása
2. Enyhe – közép súlyos esetben 3x500mg metronidazol p.o 10 napig metronidazol th-ra 3-5 napon belül nem reagáló, labor vizsgálattal igazolt CDI esetén vancomycin 4x250mg p.o
3. Súlyos esetben 4x500mg vancomycin orálisan 10 napig
4. Ha per os kezelés nem kivitelezhető, nem súlyos esetben 3x500mg i.v metronidazol 10 napon át
5. Ileus, toxikus megacolon tüneteinel 3x500mg metronidazol i.v. 10 napig + vancomycin 4x500mg gyomor szondán át és vancomycin beöntés formájában 2-4x500mg-ot 100 ml fiziológias sóoldatban feloldva
6. Ileus, toxikus megacolon, perforatio tüneteinel sebészi konzultáció szükséges, colectomia megfontolása miatt
7. **Motilitás gátló kezelés ellen javalt**

CDI relapszus kezelése

1. Első alkalommal, amennyiben a tünetek súlyossága megegyezik a megelőzően lezajlott betegséggel, a korábban eredményes kezelés adható
2. Ismételt visszaesésnél vancomycin 4x125mg 10 napig, majd fokozatos csökkentéssel 2 hét alatt elhagyva a kezelést, vagy vancomycint intermittálva adva (pl. napi 125mg 3 naponta adagolva) 3 héten át
3. A vancomycin 2x100mg teicoplaninnal helyettesíthető
4. Probitoikumok a kezelésben nem bizonyultak hatékonynak
5. Súlyos esetekben inmmunglobulin adása mérlegelendő
6. A rifaximin egyes klinikai vizsgálatok szerint hatékonynak bizonyult, de alkalmazásakor rezisztencia gyors kialakulásával kell számolni

Alternatív eljárások a CDI kezelésében

A **széklet transzplantáció** (faecalis bakterio-terápia) a legismertebb és elterjedtebb.

Magyarországon a széklet transzplantáció hivatalosan nem engedélyezett eljárás. Hiányzik az egységes jogi, etikai háttér, multidiszciplináris konszenzuson alapuló módszertani eljárás.

Az eljárás lényege:

A *C.difficile* okozta pseudomembranosus colitisben szenvedő beteg bélrendszerébe egy egészséges személytől nyert szuszpenzióvá homogenizált székletet juttatunk be a felső (nasogasztrikus, nasojejunális szonda) vagy az alsó (kolonoszkóp, beöntés) tápcsatornába.

Indikációk

- Szakmai irányelveknek megfelelő kezelésre 48 óra alatt nem reagáló, szeptikus állapotot okozó, életet veszélyeztető fulmináns pseudomembranosus colitis
- Szakmai irányelveknek megfelelő kezelésre 7 nap alatt nem reagáló súlyos pseudomembranosus colitis
- Toxikus megacolonnal szövődött pseudomembranosus colitis, ha sebészi beavatkozás nem jön szóba, vagy halasztható
- Súlyos pseudomembranosus colitis sikeres kezelését követő súlyos recidiva
- Protein vesztő enteropátiához vezető, terápia refrakter krónikus pseudomembranosus colitis

Thomas Lui és munkatársai (University of Calgary)

Széket transzplantáció technikáját módosították úgy, hogy a bélsárt addig kezelték, amíg az már csak baktériumokat tartalmazott, majd ezt a koncentrátumot 3 rétegű zselatin kapszulába töltötték.

Ez a módszer kényelmesebb a betegnek és a gyógyszer bejutása is sokkal egyszerűbb.

Ezzel a módszerrel 32 beteget kezeltek 100%-os sikerrel.

A nosocomialis CDI megelőzésének lehetőségei

A megelőzés **alapja**: az expozíció, valamint a normál bélflóra károsodásának elkerülése

Lehetséges **útjai**:

- a. Megfelelő infekciókontroll módszerek alkalmazása
- b. Megfelelő antibiotikum politikával (az antibiotikum megfontolt, célzott alkalmazása minél szűkebb hatásspektrummal)

- C.difficile fertőzés megelőzése céljából profilaktikus antibiotikum alkalmazása nem javasolt
- fontos a korai diagnózis, gondolni kell rá nosocomiális hasmenésnél (széklet mikrobiológia)
- a terápia befejezését követően felszabadító vizsgálatra nincs szükség

Surveillance

- IC szakemberekkel járványügyi kivizsgálást kell végezni
- beteg izoláció – Infektológiai Osztályos elkülönítés nem indokolt
- a beteget a gyógyító osztályon kell elkülöníteni (kohorsz izoláció lehet)
- kórtermi zárlat szükséges, a beteget ki kell emelni
- izoláció feloldása: a CDI tüneteinek megszűnését és a normál széklet megjelenését követő 48 óra elteltével lehet
- a CDI-ből gyógyult beteg átvétele más osztályra, más intézménybe nem köthető negatív C.difficile széklet vizsgálati eredményhez

Kézhygiéne

C.Difficile fertőzésben szenvedő beteg ellátása során alkoholos kézfertőtlenítés önmagában nem megengedett!

Fertőtlenítő hatású szappant kell alkalmazni!
(egyfázisú fertőtlenítés)

Védőruházat

CDI –s betegellátása során egyszer használatos kesztyű, sapka, köpeny használata kötelező, amelyet a beteg szoba elhagyása előtt kell levenni és kórteremben gyűjteni.

Fertőtlenítés

Kizárólag sporocid hatású szerrel.

Bejelentés

A nosocomiális CDI bejelentendő az NNSR MRK moduljába.

Köszönöm a figyelmet!