

Clostridium difficile enterocolitis

Dr. Papp Erzsébet

Kötelező Belgyógyászati Szintentartó
Tanfolyam

Kaposvár, 2013. október 24-26.

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 felettieknél 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.

Kaposi Mór Oktató Kórház

2008-ban és 2009-ben nem kezeltünk CDI beteget.

2010-ben 6 beteg

2011-ben 84 beteg

2012-ben 130 beteg

2013. szeptember 30-ig 235 beteg

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 gyulladás csökkentő 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 pálca
- 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* törzzsel 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.

Az expozíció történhet:

1. Endogén forrásból származó reaktiválódott kórokozóval
2. Exogén forrásból szerzett *C.difficile*, vagy annak spórája révén.

A spórák ellenállóak a gyomorsavval szemben, a vékonybélben fejlődnek vegetatív alakká. A kórokozó a vastagbél epithel sejtjeinek felszínéhez kötődik, a toxinok receptor mediálta endocytosis révén az intracelluláris térbe jutnak, ott aktiválják a gyulladásos kaszkádót, beindul a proinflammatorikus citokinek termelődése és a polymorphonuclearis sejtek képződése. Intracellurálisan az A és B toxin hatására a sejtek aktin váza megbomlik, majd a sejt apoptozissal elpusztul. A bélfal sejtek szoros kapcsolata megbomlik, a bél vaszkuláris permeabilitása fokozódik, amely folyadékkiáramláshoz (vizes hasmenésés a vastagbél nyálkahártya gyulladásához (colitis) vezet. Súlyos állapotban nagy mennyiségű gyulladásos sejttömeg, fibrin, sejt törmelék, nekrotikus álhártyát, pseudomembránt alkot.

Inkubációs idő

Nem ismert pontosan

Leggyakrabban az antibiotikus terápia első hetében alakul ki.

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

Klinikai megjelenési formák

1. Tünetmentes hordozó állapot
2. Antibiotikum kezeléshez társuló hasmenés, colitis nélkül
 - enyhe, közép súlyos 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 vastagbél tárgulat ($> 6\text{ cm}$)
- 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 fiziológiás 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.

3 intézmény alkalmazza. (1 TUKÉB engedély, 2 főigazgatói engedély)

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

Abszolút kontraindikációk

- Beleegyzés hiánya
- Akut has
- Gastrointestinális perforáció
- Friss, gastrointestinális traktus megnyitásával járó műtét
- Felső gastrointestinális vérzés
- Ileus, subileus
- Csillapíthatatlan hányás
- Divertikulosis antibiotikus kezelése után kialakuló pseudomembranosus colitis

Relatív kontraindikációk

- Alapbetegségből kifolyóan rossz életkilátások
- Két korábbi sikertelen széklet transzplantáció
- Kontrollálatlan haemorrhagiás diathesis
- Súlyos neutropenia
- Tünetekkel járó gastroparesis
- Aspiráció veszélyével járó állapotok
- Oesophagus varicositás
- Percutan endoszkópos gastrostoma fennállása
- Toxikus megacolon
- Obstrukciót okozó colon tumor
- Ismert, panaszokat okozó diverticulosis

Donor kiválasztás, kivizsgálás

Bárki lehet donor, ha kontraindikáció nem áll fenn. Ideális donor a beteggel közeli kapcsolatban álló, de vele lehetőleg nem egy háztartásban élő, a recipienssel fertőző betegsége alatt keveset érintkező, egészséges, fiatal önkéntes személy, aki vállalja a transzplantációval kapcsolatos kivizsgálásokat.

Donor kivizsgálás

„Kérdőív széklet transzplantációhoz donorok számára”

- Belgyógyászati vizsgálat
- Rutin labor vizsgálatok
- Mellkas röntgen
- Serologiai vizsgálatok (HIV, Hepatitis B, C, Syphilis, CMV, EBV, VZV, Toxoplazma)
- Székletből Clostridium difficile toxin kimutatása

Felső tápcsatornába juttatás előnyei

- Egész tápcsatorna expozíciója lehetséges
- Enteritisre is hatékony lehet
- Könnyen kivitelezhető
- Bélelőkészítés kevésbé erélyes lehet
- Nincs komoly perforációs veszély
- Endoszkópos szakembert, eszközt nem igényel
- A beteg számára nem túl megterhelő

Felső tápcsatornába juttatás hátrányai

- Kontaminált vékonybél szindrómát okozhat
- Faeculens aspirációs pneumonia veszélye
- Hányás és regurgitatio veszélye
- Kisebb mennyiség transzplantálható
- Nem a fertőzés fő helyén koncentrálódik
- Subileusban – iluesban kontraindikált
- Gyomorsav ronthatja hatékonyságát

Alsó tápcsatornába juttatás előnyei

- Nem okoz kontaminált vékonybél szindrómát
- Pneumonia veszélye nem áll fenn
- Regurgitatio, aspiráció nem léphet fel
- Nagyobb mennyiségben transzplantálható
- Fertőzés predilekciós helyén koncentrálnak
- Subileusban is megkísérelhető
- Gyomorsav nem befolyásolja

Alsó tápcsatornába juttatás hátrányai

- Enteritisre hatása kérdéses
- Fontosabb a jó bél előkészítés
- Komoly a perforáció veszélye
- Gázinsufflatio ileust eredményezhet
- Endoszkópos szakembert igényel
- Nehezebb az időzítés, eszközigényes
- A beteg számára megterhelő

Széklet transzplantáció gyakorlati kivitelezése

- Széklet bejuttatási mód kiválasztása
- Recipiens előkészítése
 - beleegyező nyilatkozat
 - Serológiai státusz tisztázása
 - Orális antikoaguláns felfüggesztése (átállás LMWH –ra)
 - Antibiotikus terápia elhagyása 3 nappal a kezelés előtt
 - Bélelőkészítés egy nappal a kezelés előtt
 - Diuretikumok, vérnyomáscsökkentők dózisának szükség szerinti csökkentése

Felsőtápcsatornába történő transzplantáció
előtt:

- Beavatkozás előtti és a beavatkozás napján reggel 40-40 mg PPI i.v.
- Beadás előtt 20 mg Cerucal

Alsó tápcsatornába történő transzplantáció esetén

- Kolonoszkópos előkészítés
- Beavatkozás előtti reggel 8 mg loperamid

A transzplantátum előkészítése

- 25-50 g széklet homogenizálása 50-100 ml fiziológiás sóoldattal, háztartási turmixgép segítségével
- A homogenizátum szűrése gézlapon keresztül
- Steril edényben, hűtőszekrényben tárolás
- 50-200 ml-es fecskendőn keresztül transzplantáció

Bejuttatás a felső GI traktusba

- Nasogastrikus vagy nasojejunális szondán át
- A lege artis levezetett szonda helyzetét röntgennel ellenőrizni kell, azt dokumentálni (aspirációs pneumonia)
- A beteg ülő, fél ülő helyzetben van néhány órán át
- Bélmotilitás fokozására, hányinger csökkentésére 20 mg i.v. metoclopramidolt adunk
- A szondán át 50-100 ml homogenizátumot vezetünk le

Bejuttatás az alsó GI traktuson át

- Colonszkópia során a lehető legmagasabbra hatolnak
- A kolonoszkóp munkacsatornáján keresztül juttatják be fecskendő segítségével a széklet homogenizátumot (200-250 ml)
- A beteg a beavatkozás után jobb oldalán, fekvő helyzetben marad néhány órán át
- A beteg hasi státuszát 12 órán keresztül észlelni kell

Utógondozás

- p.o. táplálás megkezdése (2 ill. 6 óra), rostdús (megfelelő felszín a kolonizációhoz)

Az alábbi paraméterek naponkénti ellenőrzése:

- fvs, CRP
- széklet szám
- Láz csökkenése
- Albumin szint emelkedése
- Normális széklet flóra megjelenése
- Negatívvá váló széklet tenyésztés

A széklet transzplantáció egy
körülményesnek tűnő, de relatívan gyors,
egyszerű, biztonságos, költséghatékony és
potenciálisan életet mentő beavatkozás a
fulmináns, recidiváló vagy terápia refrakter
Clostridium difficile fertőzések kezelésére

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 nosocomiális 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 levetni és kórteremben gyűjteni.

Fertőtlenítés

Kizárólag sporocid hatású szerrel.

Bejelentés

A nosocomiális CDI bejelentendő az NNSR MRK moduljába.

Köszönöm a figyelmet!