

Kolitida způsobená *Clostridium difficile* – závažná epidemie současnosti

Pavel Polák^{1,2}, Petr Husa^{1,2}

¹Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

²Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno

Kolitida způsobená *Clostridium difficile* se v posledních deseti letech vyskytuje v epidemických rozměrech celosvětově a je pozorován vzestupný trend výskytu tohoto onemocnění. Postižení jsou zpravidla geriatři, interně polymorbidní a opakovaně hospitalizovaní pacienti, kteří byli recentně léčeni širokospektrými antibiotiky. Mezi nejrizikovější antibiotika stran vyvolání klostridiové kolitidy patří aminopeniciliny, cefalosporiny, fluorované chinolony a linkosamidy. Onemocnění lze léčit vankomycinem (perorálně aplikovaným), metronidazolem anebo fidaxomicinem. Při rekurentním průběhu lze použít fekální bakterioterapii – „transplantaci střevní mikroflóry“. V článku podávají autoři základní informace o této závažné chorobě i o její léčbě.

Klíčová slova: *Clostridium difficile*, kolitida, širokospektrá antibiotika, vankomycin.

Colitis due to *Clostridium difficile* – a severe contemporary epidemic

Colitis due to *Clostridium difficile* is within the past decade cause of epidemics worldwide and raising prevalence is being reported. Geriatric patients with numerous comorbidities who were repeatedly hospitalized and recently treated with broad-spectrum antibiotics are mostly affected. Treatment with aminopenicillins, cefalosporines, fluorochinolones and lincosamides is therefore of great concern. The disease may be treated either with vancomycin (orally), metronidazole or fidaxomicine. Fecal microbiota transplantation may be used in recurrent disease. The authors present basic informations about this severe condition and its treatment.

Key words: *Clostridium difficile*, colitis, broad-spectrum antibiotics, vancomycin.

Prakt. lékař. 2015; 11(2): 58–60

Úvod

V posledních deseti letech dochází celosvětově k prudkému nárůstu počtu pacientů s kolitidou způsobenou *Clostridium difficile*. Mezi hlavní rizikové faktory pro rozvoj tohoto onemocnění patří věk nad 65 let, závažné interní komorbidity (diabetes mellitus, chronické srdeční selhávání, chronická renální insuficience), opakované hospitalizace nebo dlouhodobý pobyt v zařízení sociální péče a opakovaná léčba antibiotiky. Největší riziko představuje léčba aminopeniciliny, cefalosporiny, fluorochinolony a linkosamidy (1). I při správně vedené léčbě je vysoké riziko relapsu či rekurence onemocnění. Předkládaná práce podává přehled základních patofyziologických mechanismů a principů léčby tohoto závažného onemocnění.

Několik poznámek ke střevní mikroflóře

Bakterie *Clostridium difficile* je grampozitivní, fakultativně anaerobní sporulující tyčka, která může být přirozenou součástí střevní mikroflóry (tzv. intestinálního mikrobiomu). Intestinální mikrobiom je za fyziologických okolností tvořen řádově 700–1 000 různých druhů mikroorganismů. Zaživací trakt je zčásti osídlován zřejmě již v prepartálním období, masivně pak během prvních dnů života. Bylo zjištěno, že děti narozené přirozeným porodem mají mikroflóru

kvalitativně i kvantitativně odlišnou v porovnání s novorozenci narozenými císařským řezem. Rezidentní střevní mikroflóra prodělává během různých fází života cyklické změny zčásti závislé i na vnějších faktorech (složení potravy apod.). Naprostá většina mikroorganismů kolonizujících střevní trakt člověka není dosud přesně popsána ani taxonomicky zařazena. Jednotlivé druhy mikroorganismů (bakterie, viry, paraziti, mykotická agens) se za normálních okolností vzájemně udržují v rovnováze zamezující patologickému přemnožení jednotlivých druhů. Tento jev se označuje jako kolonizační rezistence. Celý intestinální mikrobiom má pro člověka zásadní úlohu při trávení a vstřebávání živin a při biosyntéze vitaminů a dalších látek – jednotlivé mikrobiální druhy spolu úzce spolupracují (fenomén zvaný interdependence). Na ploše střevní sliznice odpovídající jednomu fotbalovému stadionu probíhá intenzivní proces výměny energie, a proto je střevní mikroflóra označována jako bioreaktor. V posledních letech je střevo řazeno rovněž mezi imunitní orgány – především v tenkém střevě je výrazná infiltrace střevní sliznice a podslizničního vaziva imunitními buňkami, které nejenže umožňují časně rozpoznání invadujících patogenů a inicializaci imunitní odpovědi, současně však významně regulují imunitní aktivitu namířenou proti tisícům různých antigenů a za fyziologických okolností brání rozvoji patolo-

gické autoreaktivity. U pacientů s nespecifickým střevním zánětem (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida) představuje porušená střevní mikroflóra v terénu genetické dispozice jeden z hlavních faktorů vedoucích k rozvoji onemocnění (2–4).

Několik poznámek k patofyziologii kolitidy způsobené *Clostridium difficile*

Léčba antibiotiky je i u preparátů s úzkým spektrem účinku velmi neselektivní. Důsledkem je velmi rychlé vymírání k danému antibiotiku citlivých bakteriálních druhů – střevní dysmikrobiotie. Současně dochází k rychlé aktivaci genů kódujících rezistenci k antibiotikům s jejich expresí (tzn. indukce bakteriální rezistence k antibiotikům) a s jejich šířením horizontálně (mezi jednotlivými druhy) i vertikálně (z generace na generaci). Po ukončení antibiotické léčby se střevní mikroflóra upravuje v několika vlnách (fenomén hystereze), nikdy však nedosáhne původního kvantitativního složení ani kvality (4, 5). Při závažném poškození integrity intestinálního mikrobiomu se mohou klostridia přemnožit na úkor ostatních mikroorganismů. Důsledkem působení enterotoxinu A, cytotoxinu B a u některých kmenů klostridií i tzv. binárního toxinu je zablokování intracelulárního transportu v enterocytech s následnou lýzou buněk. Při plošném postižení se rozvíjí makroskopická ulcerace, která se hojí exsudativním zánětem;

Tabulka 1. Příprava fekální bakterioterapie (FBT)

Pacient	Dárce
Indikace	- informovaný souhlas - netrpí chronickým onemocněním zažívacího traktu - v posledních 6 měsících nepobýval v exotické zizině - v posledních 3 měsících neužíval antibiotika
I. a další relaps kolitidy způsobené <i>Clostridium difficile</i>	
Základní léčba	screeningová sérologie virových hepatitid A, B, C a případně i E; sérologie HIV; sérologie syphilis
7–14 dnů vankomycinem perorálně dle platných doporučení, ukončí se v předvečer FBT	
Praktické provedení FBT	vyšetření stolice: 1x kultivace na obligátní intestinální patogeny; 1x vyšetření na toxiny <i>Clostridium difficile</i> ; 1x vyšetření na přítomnost parazitů
- podepsání informovaného souhlasu - aplikace ultrafiltrátu - bez dietních omezení	- bez dietních omezení - stolice z daného dne

Tabulka 2. Možnosti aplikace ultrafiltrátu, komplikace a rizika

	Způsob provedení	Způsob aplikace	Komplikace/rizika/poznámky
1. nazojejunální sonda	zavedená gastroscopicky v den FBT	jednorázově	SIBO-fenómén (bakteriální přerůstání v tenkém střevě); večer a ráno před aplikací lze podat omeprazol 20 mg perorálně za účelem snížení acidity žaludeční kyseliny (jeho aplikace však zvyšuje riziko SIBO)
2. kolonoskopicky	nejlépe od cékální oblasti směrem distálně	opakovaně	perforace střeva
3. vysoký rektální nálev	500 ml připraveného roztoku retenčním klyzmatem	jednorázově	den před procedurou vhodná střevní antimotoika (např. loperamid); jednoduché, bezpečné; nutnost dobré spolupráce pacienta

klinickým projevem je přítomnost hlenu (odloučené sliznice) a případně i nitek krve ve stolici. Poškozenou sliznicí mohou pronikat jiné bakteriální kmeny přímo do krevního řečiště s následným rozvojem septického stavu (fenomén bakteriální translokace); samotné *Clostridium difficile* bakteriemii nepůsobí. Klostridiové toxiny vykazují současně i neurotoxickou aktivitu a svým působením na submukózní neurony potencují rozvoj obávané komplikace, jakou je toxické megacolon. Toxické megacolon je stav střevní paralýzy s bezprostředním rizikem spontánní perforace doprovázené šokovým stavem a peritonitidou způsobenou bakteriemi ze střeva (tzv. sterkorální peritonitida).

Při defekaci se vyloučená klostridia ocitají v prostředí s vysokou tenzí kyslíku a začínají sporulovat. Jeden gram stolice může obsahovat řádově 10^6 spor. Spory představují nejodolnější formu bakterií na Zemi – za příznivých okolností zůstanou viabilní i několik měsíců a jsou značně odolné vůči působení fyzikálních i chemických činitelů (běžná dezinfekce užívaná na pokožku nevykazuje sporocidní aktivitu). Pokud jsou spory opět požitý, ocitají se v příznivém anaerobním prostředí a mohou se změnit v metabolicky aktivní formu bakterií. Bludný kruh onemocnění se tak uzavírá.

Klinická manifestace klostridiové kolitidy

Nejčastější manifestací je průjem, případně s příměsí hlenu či krve. Kolitida se může rozvi-

nout již po první dávce antibiotika, zpravidla však během léčby či 1–4 týdnů po jejím ukončení. Vzácné nejsou ani případy chronické kolitidy trvající týdny až měsíce, bez efektu dietních opatření či antidiarhoik. Horečka nad 38°C je vždy alarmující příznak; pro rozsáhlé zánětlivé postižení svědčí rovněž výrazná leukocytóza (více než $15 \times 10^9/\text{l}$). Při toxickém megacolon jsou klinické známky ileu (distenze břišní stěny, neslyšná peristaltika), celkové zhoršení stavu pacienta, průjem nemusí být přítomen (5).

Léčba klostridiové kolitidy

Podrobný algoritmus léčby klostridiové kolitidy byl recentně aktualizován předními českými infektology a mikrobiology. Základem léčby je vankomycin, metronidazol či fidaxomicin. Vankomycin je třeba podávat perorálně (při nitrožilní aplikaci není dosaženo dostatečné koncentrace ve střevní sliznici). Jako HVLP je dostupný vankomycin v 500 mg prášku v jedné ampuli – po přípravě 4 ml roztoku představuje 1 ml 125 mg vankomycinu, a tedy jednu terapeutickou dávku, kterou pacient požije např. s čajem. V praxi velmi ceněnou alternativou je výroba kapslí vankomycinu á 125 mg jako IPLP přímo nemocniční lékárnou – tato léková forma je však výrazně dražší a není dosud bohužel registrována. Doba léčby se běžně pohybuje mezi 7–14 dny. U každého ze zmíněných antibiotik byl popsán nežádoucí vliv na zbylou střevní mikroflóru (relativně nejpříznivější v tomto ohledu je použití

fidaxomicinu) a současně indukuje i rezistenci bakterií k antibiotikům. V této souvislosti představuje pro nadcházející léta reálné nebezpečí selekce vankomycin-rezistentních enterokoků (VRE), které vyvolávají obtížné léčitelné infekce především u imunitně oslabených jedinců. U pacientů trpících relabující formou klostridiové kolitidy navzdory adekvátní léčbě lze použít i metodu transplantace střevního mikrobiomu („transplantace stolice“, fekální bakterioterapie). Tato metoda je založena na poznatku, že stolice je z více než 95 % své hmotnosti tvořena pouze mikroorganismy. Pacient je několik dnů léčen antibiotiky s cílem zklidnit probíhající střevní zánět a léčba se ukončí aplikací definovaného množství stolice od dárce, zpravidla rodinného příslušníka. Postup při vyšetření dárce stolice, příprava pacienta i samotné provedení fekální bakterioterapie jsou shrnuty v Tabulce 1 a 2. Úspěšnost tohoto postupu se u různých autorů pohybuje mezi 70–100 %. V České republice byla tato metoda poprvé použita na Klinice infekčních chorob (KICH) Fakultní nemocnice (FN) Brno na jaře 2010 a od té doby je integrální součástí terapeutických algoritmů v léčbě klostridiové kolitidy s úspěšností 70–82 % (6–10). Další možností léčby chronicky relabujícího onemocnění je aplikace vankomycinu v prodlouženém schématu, kdy se během 6 týdnů postupně snižuje a vysazuje vankomycin (tabulka 3). V souboru pacientů léčených na KICH FN Brno byla úspěšnost tohoto postupu přibližně 30 %, proto je

v současnosti vyhrazen pro pacienty s relabující formou onemocnění, kteří nemohou či nechťejí podstoupit transplantaci střevní mikroflóry. Užívání antimotilik je při jakékoli bakteriální ná-kaze zažívacího traktu kontraindikováno – hrozí akumulace bakterií, toxinů a zplodin metabolismu a mnohem závažnější poškození střeva a střevní sliznice. Střevní dezinfluenca nevykazuje při léčbě klostridiové kolitidy žádný efekt. Užívání inhibitorů protonové pumpy je vhodné omezit s ohledem na zvyšování pH žaludeční kyseliny a tím i vyšší pravděpodobnost přežití většího množství požitých spor klostridií s následným relapsem onemocnění.

Proč nemusí pomoci probiotika?

V současnosti máme k dispozici několik druhů probiotik: a) probiotika na bázi neživých bakterií; b) probiotika na bázi živých bakterií a c) probiotika na bázi kvasinek. Efekt probiotik založených na neživých bakteriích je klinicky minimální – nedochází k efektivnímu obohacování střevní mikroflóry. Směsná probiotika živých bakterií je vhodné užívat již během antibiotické léčby a následně ještě i několik týdnů. I ty nejlepší preparáty však obsahují řádově pouze desítky různých druhů mikroorganismů a v porovnání s fyziologickou mikroflórou tedy nemusí být suplementace účinná. Probiotika na bázi kvasinek *Saccharomyces boulardii* vykazují rovněž příznivý klinický efekt, pro rizika invazivní fungální infekce jsou však kontraindikována

u imunokompromitovaných jedinců a u pacientů s centrálním žilním katetrem či portem.

Prevence onemocnění a závěr

Základním preventivním opatřením je důsledná racionální antibiotická terapie. Užívání antibiotik jako protichřipkových preparátů je zcela iracionální. Je nezbytné si uvědomit, že antibiotikum není antipyretikum ani antivirotikum (11). Při každé léčbě antibiotiky je vhodné současně užívat probiotika na bázi živých mikroorganismů.

V nynější situaci vysoké spotřeby perorálně aplikovaného vankomycinu je vhodné vyvinout snahu u příslušných státních institucí k urychlené registraci tohoto léku v kapslích.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Vojtilová L, Freiburgerová M, Juránková J, et al. Epidemiological factors influencing the development of relapsing and severe *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014; 63(1): 27–35.
2. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008; 6(11): e280.
3. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010; 156(Pt 11): 3216–3223.
4. Robinson CJ, Young VB. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2010; 1(4): 279–284.
5. Chow J, Lee SM, Shen Y, et al. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol*. 2010; 107: 243–274.
6. Beneš J, Husa P, Nyč O, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Inf Lék*. 2014; 20(2): 56–66.

Tabulka 3. Prodloužené schéma vankomycinu v léčbě relabující klostridiové kolitidy

Týden léčby	Vankomycin perorálně
1.–2.	125 mg po 6 hodinách
3.	125 mg po 12 hodinách
4.	125 mg 1x denně
5.	125 mg 1x obden
6.	125 mg 1x za dva dny

7. Polák P, Freiburgerová M, Juránková J, et al. První zkušenosti s fekální bakterioterapií v léčbě relabující pseudomembranózní kolitidy způsobené *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Inf Lék*. 2011; 17(6): 214–217.

8. Guo B, Harstall C, Louie T, et al. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35(8): 865–875.

9. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(4): 500–508.

10. van Nood E, Speelman P, Nieuwdorp M, et al. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30(1): 34–39.

11. Maron DF, Smith TJ, Nachman KE. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Global Health*. 2013; 9: 48.

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2015
Článek přijat k publikaci: 10. 3. 2015

MUDr. Pavel Polák, Ph.D.
Klinika infekčních chorob, FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pavel.polak@fnbrno.cz

