

Klostridiová kolitida – stále narůstající nebezpečí

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.¹, prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.², MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.³

¹Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Brno

²Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a Nemocnice na Bulovce, Praha

³Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Clostridium difficile je v současnosti hlavní příčinou nozokomiálních průjmů v rozvinutých zemích světa. Infekce *Clostridium difficile* (CDI) je potencionálně smrtelné onemocnění s celosvětově narůstající incidencí. Navzdory intenzivnímu výzkumu nových léků účinných na CDI, představuje léčba CDI stále velký problém zejména vzhledem k vysoké pravděpodobnosti vzniku rekurence a rezistence na léčbu.

Klíčová slova: infekce *Clostridium difficile*, vancomycin, metronidazol, fidaxomicin.

Clostridium difficile infection – a still growing risk

Clostridium difficile is the main cause of nosocomial diarrhea in industrialized countries. *Clostridium difficile* infection (CDI) is a potentially fatal illness with an increasing incidence worldwide. Despite intensive ongoing research into CDI treatment, management of CDI still poses serious problems, such as high probability of recurrence and refractoriness to treatment.

Key words: *Clostridium difficile* infection (CDI), vancomycin, metronidazole, fidaxomicin.

Interní Med. 2013; 15(6–7): 201–204

Úvod

Clostridium difficile (CD) je grampozitivní sporulující bakterie prvně izolovaná v roce 1938 ze stolice zdravých novorozenců (1). V současnosti je CD nejčastějším původcem nemocničních střevních infekcí. Onemocnění je v mezinárodní terminologii označováno zkratkou CDI (*Clostridium difficile* infection). Ačkoli CD je považováno za významného střevního patogena již od 80. let minulého století, jeho epidemiologie doznala zásadních změn počátkem třetího tisíciletí. Nebývalý počet CDI charakterizovaných často těžkým průběhem, vysokou mortalitou a častějším selháním léčby byl zprvu zaznamenán v Kanadě, USA a následně se podobné problémy vyskytly v dalších zemích včetně většiny evropských (2). Některé analýzy z poslední doby dokumentují tento pokračující celosvětový vzestupný trend s odhadem více než 300 000 nových případů ročně a mortalitou pohybující se mezi 15 000–20 000 (3).

I v České republice je jasně patrný trend k nárůstu počtu hlášených případů CDI v posledních letech. V roce 2008 bylo hlášeno 303 případů CDI, v roce 2009 473, v roce 2010 761, v roce 2011 1552 a v roce 2012 2241 onemocnění (4). Na Klinice infekčních chorob FN Brno bylo v roce 2008 hospitalizováno pouze 35 pacientů s touto diagnózou, o rok později to bylo již 107 pacientů, v roce 2010 194, v roce 2011 184 a v roce 2012 229 případů CDI (5, 6).

Mimořádný nárůst incidence CDI v České republice vyvolal nutnost vytvoření Doporučeného postupu diagnostiky a léčby

kolitidy vyvolané *Clostridium difficile* (7). Toto doporučení bylo sepsáno a oponováno širokou lékařskou veřejností v průběhu roku 2012. Následně se 3 odborné společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně – Společnost infekčního lékařství, Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii a Společnost pro lékařskou mikrobiologii – staly garanty tohoto doporučení. Tento článek obsahuje řadu informací uvedených v tomto doporučeném postupu.

Epidemiologie

CD patří v současnosti mezi nejvýznamnější původce nozokomiálních infekcí. Pravděpodobnost kolonizace nemocničních pacientů narůstá s délkou hospitalizace a je závislá na lokální epidemiologické situaci. Zatím nepotvrzeným, ale dosti pravděpodobným zdrojem kolonizace a možné infekce v komunitě mohou být domácí zvířata, případně některé masné produkty. Udává se, že kolem 5 % dospělé populace v komunitě je na sliznici tlustého střeva bezpříznakově osídleno CD. Vysoké procento kolonizace (> 50 %) *C. difficile* se uvádí u dětí v prvních několika měsících po narození, i když klinicky manifestní infekce jsou u této skupiny obyvatelstva výjimečné.

V současnosti je identifikována celá řada dalších hypervirulentních ribotypů CD. V souvislosti s těžkými formami CDI byl prvně popsán hypervirulentní ribotyp 027, který produkuje i tzv. binární toxin, jehož mechanismus účinku není zatím jednoznačně objasněn. V České republice byl u těžkých forem CDI opakovaně prokázán

poměrně unikátní ribotyp 176, někdy označovaný jako „027 like“, právě z důvodů podobných genetických a biologických charakteristik (8).

Patogeneze

CD nepatří mezi invazivní patogeny, zpočátku jen adhezuje na stěnu tračníku. Jedná-li se o toxigenní kmen, který produkuje toxiny A i B, pak tyto toxiny působí synergicky a v okolí mikrobiální kolonie poškozují jak střevní epitel, tak i hlubší vrstvy střevní stěny. Vznik průjmu v této situaci představuje samočistící mechanismus a je pro nemocného prospěšný. U pacientů, kde se průjem nevyvine nebo je mu zabráněno podáním léků snižujících střevní peristaltiku, onemocnění progreduje. Vznikají ostrůvkovité ulcerace a jejich povrch se pokrývá pablánami. Působením toxinu B na hladkou svalovinu a vegetativní nervy ve stěně tračníku dojde postupně k zástavě peristaltiky a rozvoji ileu, což dále podporuje množení mikrobů. Terminální stadium nemoci se vyznačuje enormním roztažením tračníku (megakolon) a postupnou ztrátou bariérové funkce střevní sliznice, takže různé střevní bakterie mohou pronikat do hlubších tkání. Rychle se rozvíjí sepsa s vysokou smrtností.

Klinický obraz

Rizikové faktory pro vznik CDI jsou uvedeny v tabulce 1. CDI většinou vzniká jako důsledek předchozí antibiotické léčby zejména potencionálními i nepotencionálními aminopeniciliny, cefalosporiny všech generací a fluorochinolony. Historicky jsou za vysoce rizikové považovány

Tabulka 1. Faktory disponující k vzniku CDI (4, 8)

Disponující faktor	Typické příklady
střevní dysmikrobie	antibiotická léčba (zejména aminopeniciliny, cefalosporiny, linkosamidy, fluorochinolony)
imobilita střeva	stavy po operaci v břišní dutině, podávání léků tlumících peristaltiku, gravidita
celková imobilita	dlouhodobý pobyt na lůžku, operace v celkové narkóze, revmatické a nervové choroby omezující hybnost
porucha slizniční imunity v GIT	nedostatečná tvorba slizničních IgA, karence bílkovin, maligní tumory, léčba cytostatiky, ulcerózní kolitida
vyšší věk	incidence a závažnost nemoci podstatně narůstá od věku ≥ 65 let

linkosamidy. Relativně nižší dispozice k výskytu CDI je uváděna u aminoglykosidů, makrolidů a kotrimoxazolu. Nicméně každé systémově aplikované antibiotikum s nižší nebo vyšší intenzitou narušuje rovnováhu přirozené bakteriální mikroflóry. Doba vyvolávající antibiotické léčby činí několik dní až týdnů; byl popsán vznik klostridiové kolitidy i po jediné dávce antibiotik. Onemocnění se může objevit během antibiotické léčby nebo až do 3 měsíců po jejím skončení.

Klinická závažnost CDI kolísá od asymptomatického nosičství, přes nekomplikovanou kolitidu (bez pablán), až po těžkou pseudomembranózní kolitidu, probíhající pod obrazem sepse, a toxické megakolon s parézou a nekrozou střeva. Příznaky svědčící pro těžký průběh klostridiové kolitidy jsou uvedeny v tabulce 2. Pacienti ve věku ≥ 65 let, se závažnými komorbiditami a/nebo se závažnou poruchou imunity je nutné považovat za nemocné s těžkým průběhem CDI a podle toho je také tak léčit (7, 9).

Rekurence onemocnění

Dokud se po CDI neobnoví fyziologický střevní mikrobiální ekosystém, zůstává organizmus vysoce vnímavý k opětovnému přemnožení klostridií a tedy nové atace nemoci. U těchto rekurencí lze někdy rozlišit relaps (opětovné vzplanutí infekce z klostridií nebo jejich spór, které zůstaly ve střevním traktu) od reinfekce (nová infekce způsobená spórami klostridií z vnějšího prostředí; může se jednat o stejný nebo jiný kmen). Předpokládá se, že reinfekce jsou častější než relapsy, protože infekční dávka u vnímavého jedince se pohybuje pouze v řádu desítek až stovek spór. K opětovnému rozvoji infekce proto u disponovaných osob dochází velmi snadno. Je důležité si uvědomit, že příčinou rekurencí není selhání poskytnuté antibiotické léčby v důsledku rezistence. Rekurence mohou mít lehčí, ale i těžší průběh než předchozí ataka. Obvykle k nim dochází do 2 měsíců od předchozí ataky. Po první atace se pravděpodobnost rekurence pohybuje v rozmezí 15–25%. Objevila-li se druhá ataka, dosahuje pravděpodobnost vzniku další

rekurence 40–50%. Byly popsány i případy s více než dvaceti rekurencemi. Pacient s opakovanými atakami klostridiové kolitidy je ohrožený dehydratací, minerálovým rozvratem, malnutricí a celkovým vyčerpáním.

Laboratorní diagnostika

Mikrobiologické vyšetření stolice cílené na průkaz CD se má provádět pouze u pacientů s klinickým podezřením na CDI. Není indikováno u jedinců s formovanou stolicí a obvykle ani u dětí do 2 let věku. Děti v tomto období jsou sice často kolonizovány CD, tato bakterie však u nich nepůsobí závažná onemocnění, protože do dvou let věku ještě nejsou na sliznici tračníku vyvinuty receptory, s nimiž toxiny A a B reagují. Rutinně se provádí především průkaz toxinů A a B metodou ELISA, senzitivita je 60–80%. Výhodou je jednoduchost a rychlost testu, průkaz přímo toxinů, vysoká pozitivní prediktivní hodnota (PPV), což znamená, že pozitivní výsledek s velkou spolehlivostí prokazuje klostridiovou infekci, nevýhodou je omezená citlivost. Možný je i průkaz specifického antigenu (glutamát dehydrogenázy – GDH), senzitivita je 90–100% a výhodou je jednoduchost a rychlost testu, vysoká negativní prediktivní hodnota (NPV), což znamená, že negativní výsledek s velkou spolehlivostí vylučuje možnost klostridiové infekce. Nevýhodou je nemožnost rozlišit infekci toxigenními a netoxigenními kmeny a možnost zkřížené reakce s jinými anaerobními bakteriemi. Vzhledem k rozdílné citlivosti různých metod je podle současných doporučení preferována kombinace dvou nebo více testů. Určení GDH je považováno za optimální test pro vyřazení negativních vzorků. V případě pozitivnosti tohoto testu je třeba dalších doplňujících vyšetření jako průkaz toxinů, kultivace, případně polymerázové řetězové reakce (PCR). Smyslem doplňujících metod je získání co nejspolehlivějšího výsledku, tedy vyloučení nebo potvrzení přítomnosti toxigenního kmene CD.

Na rozdíl od průměrných onemocnění vyvolaných salmonelami či shigelami se po ukončení léčby CDI neprovádí mikrobiologické vyšetření

Tabulka 2. Příznaky svědčící pro těžký průběh CDI (4, 8)

- horečka $>38,5$ °C
- zimnice a třesavky
- hemodynamická nestabilita včetně septického šoku
- známky peritonitidy
- paralytický ileus
- leukocytóza $> 15 \times 10^9/l$
- posun doleva ($> 20\%$ týčů v diferenciálu leukocytů)
- vzestup kreatininu v séru ($> 50\%$ nad obvyklou hodnotou)
- vzestup hladiny laktátu v séru
- pseudomembranózní kolitida zjištěná koloskopicky
- rozpětí tračníku prokázané zobrazovacím vyšetřením

stolice s cílem prokázat eventuální nosičství. Podobně není indikováno vyšetřování nebo dokonce antibiotická léčba bezpříznakových osob (pacienti v kontaktu, ošetřující personál, členové pacientovy rodiny). Nakažlivost je u této nemoci vázána na existenci průjmů, a proto o době trvání izolace rozhodují výhradně klinická hlediska.

Endoskopický obraz klostridiové kolitidy je v období výskytu ostrůvkovitých pablán natolik charakteristický, že jeho nálezy se považuje za ekvivalentní mikrobiologickému průkazu CDI. Je třeba mít na paměti i limitace endoskopické diagnostiky. Hodnocení nálezu je subjektivní a u pacientů s těžkým postižením střeva existuje riziko perforace střeva při endoskopickém vyšetření.

Výsledek **ultrazvukového nebo CT vyšetření** může podpořit diagnózu CDI, ale sám o sobě ke stanovení diagnózy nestačí. Častými nálezy jsou dilatace střevních kliček a zánětlivé rozšíření střevní stěny (7, 9).

Léčba

Pokud je to možné, je nutné okamžité ukončení léčby antibiotikem, které vedlo ke vzniku CDI. V případě, že je i nadále nutná antibiotická léčba, přichází do úvahy buď náhrada původního antibiotika cíleně jiným s užším spektrem účinnosti a nižším potenciálem pro vyvolání CDI a současné zahájení léčby CDI, nebo pokud nelze původní antibiotikum plnohodnotně nahradit, pokračování v této antibiotické léčbě po dobu nezbytně nutnou a současně zahájení léčby CDI. Dietní opatření nemají zásadní význam v léčbě CDI. Obecně je nutná rehydratace, kolitická dieta (t.j. nenadýmavá, bez jiných zvláštních omezení), u těžších případů parenterální výživa. Léky tlumící střevní peristaltiku (spasmolytika, opiáty) jsou kontraindikovány – hrozí toxické megakolon se zástavou peristaltiky a možností perforace střeva. Léky tlumící žaludeční aciditu jednoznačně přispívají ke vzniku CDI, není však jasné, zda ukončení podávání těchto léků příznivě ovlivňuje průběh již vzniklé CDI.

Standardní medikamentózní léčba se řídí podle tíže onemocnění a podle toho, zda jde o první ataku CDI či rekurenci. **Při lehké a středně těžké formě první epizody nebo první rekurence CDI** se podává metronidazol v dávce 500 mg, 3× denně perorálně nebo intravenózně, po dobu 10–14 dní. Při těžké formě CDI vancomycin v dávce 125 mg, 4× denně perorálně nebo vancomycin 125 mg, 4× denně perorálně, v kombinaci s metronidazolem v dávce 500 mg, 3× denně intravenózně. Doba léčby činí 10–14 dní. **Při druhé a další rekurenci CDI nebo první rekurenci a současně přítomnosti závažných rizikových faktorů** u pacienta je zatím lékem volby vancomycin v dávce 125 mg, 4× denně perorálně nebo vancomycin ve stejné dávce v kombinaci s metronidazolem v dávce 500 mg, 3× denně intravenózně. Doba této léčby činí 10–14 dní a následně se pokračuje podáváním vancomycinu v sestupném dávkování, např. 125 mg 1. týden 2× denně, potom 2. týden 1× denně, potom 3. týden 1× obden, potom 4. týden 1× každý třetí den. **V případě toxického megakolonu** se podává vancomycin ve formě klyzmat (500 mg po 4–12 hodinách) současně s metronidazolem v dávce 500 mg, 3× denně intravenózně. Při zhoršujícím se klinickém stavu je indikována kolektomie jako život-zachraňující výkon (7, 9).

Od počátku roku 2013 je v České republice dostupná účinnější léčba primární ataky i rekurencí CDI. Představuje ji fidaxomicin, což je nově syntetizované makrocyclické antibiotikum, které

je podle publikovaných dat použitelné pro léčbu všech forem CDI včetně rekurentních. Selektivně působí na CD s minimálním ovlivněním ostatní střevní mikrobioty. Další předností fidaxomicinu je významně nižší riziko rekurencí CDI – ve srovnání s vancomycinem je jejich výskyt redukován téměř na 50 %. Fidaxomicin se podává perorálně v dávce 200 mg, 2× denně po dobu 10 dní, systémová absorpce je nízká (9). Z hlediska antibiotické politiky je používání fidaxomicinu výhodnější než podávání vancomycinu, kde zejména při větším výskytu rekurentních forem a častější aplikaci sestupného několikátýdenního podávání (viz výše) hrozí nárůst rezistence u enterokoků (10).

Probiotika se sice často užívají v primární (snížení rizika vzniku CDI při antibiotické léčbě) a sekundární (snížení nebezpečí rekurence CDI) profylaxi CDI, ale v profylaxi vzniku ani v léčbě CDI nebyl efekt probiotik jednoznačně prokázán. Signifikantní přínos probiotické léčby byl zjištěn pouze při podávání přípravků obsahujících živé kvasinky *Saccharomyces boulardii*, na druhé straně při použití tohoto léku u imunokompromitovaných pacientů byl popsán rozvoj systémové mykotické infekce (7).

Literatura

1. Savage DC. The microbial flora in the gastrointestinal tract. *Prog Clin Biol Res* 1981; 77: 893–908.
2. Cartman ST, Heap JT, Kuehne SA, et al.. The emergence of 'hypervirulence' in *Clostridium difficile*. *Int J Med Microbiol*. 2010; 300(6): 387–395.

3. Bishop KD, Castillo JJ. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection in adult oncology patients with a history of recent hospitalization for febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(8): 1617–1619.

4. Státní zdravotní ústav, databáze Infekce v ČR – EPIDAT, dostupné na www.szu.cz.

5. Vojtilová L, Freiburgerová M, Juránková J, Husa P, Polák P, Kocourková H. Analýza souboru pacientů s onemocněním vyvolaným toxinem *Clostridium difficile* hospitalizovaných na Klinice infekčních chorob v Brně v letech 2007–2010. *Klin mikrobiol inf lék* 2011; 17(6): 208–213.

6. Vojtilová L, Pýchová M, Freiburgerová M, Juránková J, Bortlíček Z, Husa P. Rizikové faktory rekurentního a těžkého průběhu kolitidy vyvolané infekcí *Clostridium difficile*. *Vnitř Lék* 2013; 59(1): 23–30.

7. Beneš J, Husa P, Nyč O. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Klin mikrobiol inf lék* 2012; 18(5): 160–167.

8. Nyč O, Pituch H, Matějková J, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet* 2011; 377(9775): 1407.

9. 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 Inf* 2009; 15: 1067–1079.

10. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422–431.

Článek přijat redakcí: 18. 2. 2013
Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2013

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
phusa@med.muni.cz

