

Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile* – závažný problém současnosti

P. Husa

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Souhrn: *Clostridium difficile* patří v současnosti mezi významné původce nozokomiálních infekcí. Pravděpodobnost kolonizace nemocničních pacientů narůstá s délkou hospitalizace a je závislá na lokální epidemiologické situaci. Mezioborová spolupráce je základem úsilí o omezení rozvoje tohoto velmi závažného, často smrtelného onemocnění. Základem je racionální antibiotická terapie, která vychází z poznatku, že i indikačně správné podání antibiotik může být v prostředí masivně kontaminovaném spórami *Clostridium difficile* smrtelně nebezpečné. Proto by se měla za této situace podávat nejrizikovější antibiotika (aminopeniciliny, fluorochinolony, cefalosporiny) jen v případech, kdy je nelze nahradit antibiotiky z hlediska vzniku CDI méně rizikovými.

Klíčová slova: infekce *Clostridium difficile* – vancomycin – metronidazol – fidaxomicin

Colitis precipitated by *Clostridium difficile* – a serious current problem

Summary: *Clostridium difficile* is currently considered a significant cause of nosocomial infection. The probability of a colonisation of hospitalised patients rises with the length of their stay in hospital and depends on the local epidemiologic situation. Interdisciplinary collaboration is the foundation of the effort to limit the development of this very serious, often fatal disease. The basic element is a rational antibiotic therapy which builds on the knowledge that the administration of antibiotics, even though based on a correct indication, may be fatal in an environment which is massively contaminated by spores of *Clostridium difficile*. Consequently, the high-risk antibiotics (such as aminopenicillins, fluoroquinolones or cefalosporins) should be administered only in such cases where they cannot be substituted by antibiotics with a lower risk of CDI.

Key words: *Clostridium difficile* infection – vancomycin – metronidazole – fidaxomicin

Clostridium difficile (CD) je grampozitivní sporulující bakterie poprvé izolovaná v roce 1938 ze stolice zdravých novorozenců [1]. Souvislost CD s postantibiotickou pseudomembranózní kolitidou byla poprvé popsána v roce 1978 [2,3]. V současnosti je CD nejčastějším původcem nemocničních střevních infekcí. Onemocnění je v mezinárodní terminologii označováno zkratkou CDI (*Clostridium difficile* infection). Nebývalý počet CDI charakterizovaných často těžkým průběhem, vysokou mortalitou a častějším selháním léčby byl začátkem tohoto tisíciletí zaznamenán nejprve v Kanadě, USA a následně v dalších zemích včetně většiny evropských [4]. 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 a 20 000 [5].

I v České republice je jasně patrný nárůst 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 1 552 a v roce 2012 2 241 onemocnění [6]. Na Klinice infekčních chorob FN Brno, pracoviště Bohunice, 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 [7,8].

CDI není ve výčtu povinně vykazovaných infekcí, které jmenuje Vyhláška č. 473/2008 Sb., O systému epidemiologické bdělosti (surveillance) pro vybrané infekce. Infekční choroby však obecně podléhají v České republice povinnému hlášení. Povinnost hlášení je stanovena v zákoně č. 258/2000 Sb., O ochraně veřejného zdraví. Z osobních zkušeností i z rozhovorů s kolegy lékaři je jasné, že se přístup k hlášení CDI v různých nemocnicích výrazně liší. Důvodem může být

nedostatečná diagnostika, ale i fakt, že CDI je většinou nozokomiální infekcí, jejíž výskyt dosud považují v některých nemocnicích za projev selhání hygienicko-epidemiologických opatření. Proto musíme brát počty hlášených případů v České republice s velkou rezervou.

Mimořádný nárůst incidence CDI v posledních letech vyvolal nutnost vytvoření Doporučeného postupu diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile* [9]. 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. Tato práce obsahuje řadu informací uvedených v tomto doporučeném postupu.

Tab. 1. Faktory disponující k vzniku CDI [9,10].

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

Epidemiologie

Clostridium difficile patří v současnosti mezi významné původce nozokomiálních infekcí. Pravděpodobnost kolonizace nemocničních pacientů narůstá s délkou hospitalizace a je závislá na lokální epidemiologické situaci. V řadě zemí světa narůstá v posledních letech zastoupení komunitních CDI. Zatím nepotvrzeným, ale dosti pravděpodobným zdrojem kolonizace a možné infekce v komunitě mohou být domácí zvířata, zejména prasata. Reálnější se zdá přenos na člověka přímým kontaktem se zvířaty než prostřednictvím potravin živočišného původu. Naproti tomu drůbež pravděpodobně nepředstavuje z hlediska přenosu infekce CD na člověka významnější riziko.

Mezioborová spolupráce je základem úsilí o omezení rozvoje tohoto velmi závažného, často smrtelného onemocnění. Základem je racionální antibiotická terapie, která vychází z poznatku, že i indikačně správné podání antibiotik může být v prostředí masivně kontaminovaném spórami CD smrtelně nebezpečné. Proto by se měla za této situace podávat nejrizikovější antibiotika (aminopeniciliny, fluorochinolony, cefalosporiny) jen v případech, kdy je nelze nahradit antibiotiky z hlediska vzniku CDI méně rizikovými. Úloha antibiotického střediska je přitom nezastupitelná, jak při tvorbě obecně platných doporučení, tak při schvalování antibiotik u konkrétních pacientů. Podobně důležitá je spolu-

práce s mikrobiologií při vytváření optimálních diagnostických algoritmů, nezbytných pro potvrzení či vyloučení přítomnosti toxigenních kmenů CD.

Velmi důležitým opatřením je zavedení kvalitní diagnostiky do všeobecné nemocniční praxe. Obecně platí pravidlo, že čím více vzorků se na průkaz infekce CD odesílá, tím častější je průkaz této infekce. Zvýšená pozornost musí být uplatňována zejména na odděleních, kde se hospitalizují nemocní s vyšším rizikem vzniku nemoci (oddělení břišní chirurgie, ortopedie a onkologie, a dále všechny jednotky intenzivní péče, na kterých pacienti setrvávají delší dobu), a/nebo na odděleních, kde se onemocnění vyskytlo v minulosti (přezívání spór po řadu měsíců).

Ve snaze zabránit vzniku nozokomiálního CDI je třeba provádět 2 druhy protiepidemických opatření – jednak izolaci pacientů, jednak dezinfekci prostředí, v němž jsou umístěni. Pro izolaci je potřeba vyčlenit samostatný pokoj s toaletou, při výskytu více případů je možná současná izolace celé skupiny. Personál musí při vstupu do pokoje používat ochranné pomůcky, které ho chrání před kontaktní nákazou, nejdůležitější je důsledné používání rukavic na jedno použití a časté mytí rukou. Pro mytí rukou není vhodné používat alkoholové roztoky, protože ty podporují klíčení spór. Pacient má být ošetřován v izolačním režimu tak dlouho, dokud trvají průjmy. Po propuštění pacienta/pacientů s klostridiovou ko-

litidou musí být provedena důkladná mechanická očista a dezinfekce všech povrchů a předmětů v příslušném pokoji. K dezinfekci je nutné používat sporocidní prostředky [9].

Na rozdíl od průjemových onemocnění vyvolaných salmonelami či shigelami se po ukončení léčby CDI neprovádí mikrobiologické vyšetření stolice s cílem prokázat event. nosičství. Podobně není indikováno vyšetřování nebo dokonce antibiotická léčba bez příznakových 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 [9].

Klinický obraz

Rizikové faktory pro vznik CDI jsou uvedeny v tab. 1. CDI většinou vzniká jako důsledek předchozí antibiotické léčby zejména potencovanými i nepotencovanými aminopeniciliny, cefalosporiny všech generací a fluorochinolony. Historicky jsou za vysoce rizikové považovány 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, ale je možný 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 nekrózou střeva. Příznaky svědčící pro těžký průběh klostridiové kolitidy jsou uvedeny v tab. 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 [9,10].

Rekurence onemocnění

Dokud se po CDI neobnoví fyziologický střevní mikrobiální ekosystém, zůstává organismus 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 2. ataka, dosahuje pravděpodobnost vzniku další rekurence 40–50 %. Byly popsány i případy s více než 20 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. 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

Tab. 2. Příznaky svědčící pro těžký průběh CDI [9,10].

- 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 % tyčí v diferenciálu leukocytů)
- vzestup kreatininu v séru (> 50 % nad obvyklou hodnotu)
- vzestup hladiny laktátu v séru
- pseudomembranózní kolitida zjištěná koloskopicky
- rozpětí tračníku prokázané zobrazovacím vyšetřením

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 2 nebo více testů. Určení GDH je považováno za optimální test pro vyřazení negativních vzorků. V případě pozitivity 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.

Velmi obávaným a historicky v souvislosti s těžkými formami CDI prvně popsaným je hypervirulentní ribotyp 027, který produkuje i tzv. binární toxin, jehož mechanismus účinku není zatím jednoznačně objasněn. V současnosti je identifikována celá řada dalších hypervirulentních ribotypů. Poslední rozsáhlá surveillance z roku 2008 ukázala v rámci Evropy heterogenní zastoupení toxigenních ribotypů s prevalencí ribotypu 027 necelých 5 %. V ČR je např., zejména u těžkých forem CDI, opakovaně prokazován poměrně unikátní ribotyp 176, někdy označovaný jako „027 like“, právě z důvodů svých podobných genetických a biologických charakteristik. Ve Velké Bri-

tánii např. v současnosti prevaluje ribotyp 106, v Holandsku ribotyp 078, v asijských zemích je popsán epidemický výskyt závažných forem CDI v návaznosti na ribotyp 017 [11,12].

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 [9,10].

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 současné zahájení léčby CDI. Dietní opatření nemají zásadní význam v léčbě CDI. Obecně je nutná rehydra-

tace, 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 3krát denně perorálně nebo intravenózně, po dobu 10–14 dní. **Při těžké formě CDI** vancomycin v dávce 125 mg 4krát denně perorálně nebo vancomycin 125 mg 4krát denně perorálně, v kombinaci s metronidazolem v dávce 500 mg 3krát 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 4krát denně perorálně nebo vancomycin ve stejné dávce v kombinaci s metronidazolem v dávce 500 mg 3krát denně intravenózně. Doba této léčby činí 10–14 dní a následně se pokračuje podáváním vancomycinu v sestupném dávkování, např. 125 mg 1. týden 2krát denně, potom 2. týden 1krát denně, potom 3. týden 1krát obden, potom 4. týden 1krát každý 3. den. **V případě toxického megakolon** se podává vancomycin ve formě klyzmat (500 mg po 4–12 hod) současně s metronidazolem v dávce 500 mg 3krát denně intravenózně. Při zhoršujícím se klinickém stavu je indikována kolektomie jako život zachraňující výkon [9,10].

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 mikroflóry. 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 2krát denně po dobu 10 dní, systémová absorpce je nízká [13]. 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 [9].

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 [9].

Fekální bakterioterapie („transplantace stolice“) je založena na poznatku, že stolice zdravého jedince je až z 80 % tvořena intestinální mikroflórou. Poprvé byla popsána již v roce 1958 a od začátku tohoto tisíciletí záživá renesanci v souvislosti s nárůstem výskytu rekurentních forem CDI. Před fekální bakterioterapií jsou pacienti léčeni 10–14 dní perorálním vancomycinem (125 mg 4krát denně). Homogenizovaná stolice zdravého dárce je potom podána jednorázově nazojejunální sondou, čímž je snížen negativní vliv kyselé žaludeční šťávy na přežití mikrobů. Stejný význam má i podání inhibitoru protonové pumpy večer a ráno před bakterioterapií. Fekální bakterio-

terapie je vhodnou metodou u rekurentních forem CDI, kde selhala medikamentózní léčba. Úspěšnost této terapie je udávána různými autory minimálně v 80 % případů [9,14].

Literatura

1. Savage DC. The microbial flora in the gastrointestinal tract. *Prog Clin Biol Res* 1981; 77: 893–908.
2. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531–534.
3. Larson HE, Price AB, Honour P et al. Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 1: 1063–1066.
4. Cartman ST, Heap JT, Kuehne SA et al. The emergence of “hypervirulence” in Clostridium difficile. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 387–395.
5. 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: 1617–1619.
6. Státní zdravotní ústav, databáze Infekce v ČR – EPIDAT. Dostupné na: www.szu.cz.
7. Vojtilová L, Freibergarová M, Juránková J et al. 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: 208–213.
8. Vojtilová L, Pýchová M, Freibergarová M et al. Rizikové faktory rekurentního a těžkého průběhu kolitidy vyvolané infekcí Clostridium difficile. *Vnitř Lék* 2013; 59: 23–30.
9. Beneš J, Husa P, Nyč O. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané Clostridium difficile. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2012; 18: 160–167.
10. 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.
11. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH et al. ECDIS Study Group. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63–73.
12. Nyč O, Pituch H, Matějková J et al. Clostridium difficile PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet* 2011; 377: 1407.
13. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422–431.
14. Polák P, Freibergarová M, Juránková J et al. První zkušenosti s fekální bakterioterapií v léčbě relabující pseudomembranózní kolitidy způsobené Clostridium difficile. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2011; 17: 214–217.

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: phusa@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 20. 2. 2013