

Kolitida způsobená *Clostridium difficile*, její příčiny a aktuální možnosti léčby v širších souvislostech

MUDr. Pavel Polák^{1,2}, prof. MUDr. Petr Husa, CSc.^{1,2}, MUDr. Michaela Freibergrová^{1,2}

¹Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

²Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno

Kolitida způsobená *Clostridium difficile* je závažné onemocnění současnosti. Přesné příčiny celosvětově epidemického výskytu nejsou známy. Výskyt tohoto onemocnění je projevem porušeného mikrobiálního ekosystému na individuální i globální úrovni. V tomto kontextu předkládají autoři současné možnosti léčby klostridiové kolitidy antibiotiky a fekální bakterioterapií.

Klíčová slova: *Clostridium difficile*, antibiotika, dysmikrobie, fekální bakterioterapie, prevence.

Colitis due to *Clostridium difficile* in broader context

Colitis due to *Clostridium difficile* is currently serious disease. Exact causes of its epidemic outbreak worldwide are not known. The onset of this disease is manifestation of a disturbed microbial ecosystem at individual as well as at global level. In this context, the authors present current treatment possibilities with antibiotics and faecal bacteriotherapy of the colitis due to *Clostridium difficile*.

Key words: *Clostridium difficile*, antibiotics, dysmicrobia, faecal bacteriotherapy, prevention.

Interní Med. 2014; 16(6): 241–243

Úvod

Od počátku milénia dochází celosvětově k epidemickému nárůstu počtu pacientů s kolitidou způsobenou *Clostridium difficile*, a to zpravidla po předcházející terapii antibiotiky (1). Mezi základní pilíře léčby klostridiové kolitidy patří vankomycin, metronidazol nebo fidaxomicin (2). U relapsů či recidiv klostridiové kolitidy dochází nečastěji k selhání opětné antibiotické léčby. Antibiotika suprimují množení *C. difficile* a tím i tvorbu toxinů, střevní mikrofóru však ovlivňují spíše negativně. V literatuře je dobře dokumentován nežádoucí vliv antibiotik všeobecně na kvantitativní i kvalitativní složení střevní mikrofóry, který může dlouhodobě přetrvávat (3, 4). Tento nežádoucí důsledek antibiotické léčby byl popsán i u vankomycinu a metronidazolu; u fidaxomicinu by měl být méně vyjádřen. Riziko relapsu klostridiové kolitidy (tzn. opětné vzplanutí navzdory adekvátní terapii) se v různých souborech udává mezi 20–60%; celoživotně pak trvá riziko recidivy při další antibiotické léčbě (1). Další alternativu léčby této závažné infekce představuje tzv. fekální bakterioterapie (neboli transplantace intestinálního mikrobiomu, „transplantace stolice“), vycházející z poznatku, že stolice je z 95 % své hmotnosti tvořena pouze bakteriemi. S přibývajícím počtem takto léčených jedinců se množí i námitky proti této spíše empirické metodě léčby.

V předkládané práci se autoři zamýšlí nad příčinami epidemie klostridiové kolitidy a po-

dávají přehled vlastních zkušeností s terapií této závažné infekce.

Několik poznámek k evoluci mikrobiomu, k antibiotikům a k rezistomu

Je důležité si uvědomit, že první formou života na planetě Zemi byly prokaryotické buňky. Eukaryotická buňka je dodnes nezbytně odkázána na prapůvodní buňku prokaryotickou, kterou s sebou nese ve formě mitochondrií (5). Lékaři i laická veřejnost často deklarují, že je třeba „bojovat“ proti „bakteriím“, které působí nákazy. Kolitida způsobená *Clostridium difficile* je vhodná pro demonstraci odlišného přístupu. Již počátkem 20. století postuloval zakladatel imunologie, ruský vědec ukrajinského původu Ilja Iljič Mečnikov, že makroorganizmy (včetně člověka) pocházejí ze světa mikroorganizmů, žijí v něm a jsou na něm vitálně závislé.

Mikrobiom je pojem označující souhrn všech mikroorganizmů v dané ekologické nise. Můžeme hovořit o mikrobiomu individuálním (každý jedinec), o mikrobiomu kolektivním (vybraná skupina populace) a o mikrobiomu globálním (souhrn všech mikroorganizmů na planetě Zemi). Kolonizace lidského jedince bakteriálními kmeny probíhá zřejmě zčásti již v prepartálním období, masivně pak během prvních dnů po porodu. V lidském organismu sídlí asi 10^{14} bakteriálních buněk (asi 10x více buněk než je

eukaryotických buněk našeho těla) tvořených zástupci přibližně 1000 různých druhů. Značná část těchto mikroorganizmů dosud není přesně taxonomicky zařazena a není běžně prokazatelná. Dálší část zažívacího traktu člověka představuje jeden z nekomplexnějších a nejvíce osídlených ekosystémů na Zemi. Integrovaní součástí tohoto ekosystému je i za fyziologických podmínek (!) grampozitivní, fakultativně anaerobní, sporulující bakterie *Clostridium difficile*. Údaje o kolonizaci touto bakterií jsou sporé a pohybují se mezi 0,3–20 % populace (1). Rezidentní mikrofóra savců je nezbytná pro správný růst a vývoj, pro trávení a vstřebávání živin a vitaminů i pro správný vývoj a funkce imunitního systému. Nápadně si intestinální mikrobiom člověka můžeme představit jako tropický deštný prales. Bez nepříznivého zásahu zvenjšku se jedná o věčný ekosystém, kde sice neustále něco umírá, ale současně a neustále něco vyrůstá, jednotlivé složky se udržují v přirozené rovnováze (6).

Antibiotika byla původně definována jako látky přírodní povahy syntetizované bakteriemi nebo houbami. V současnosti je rozdíl mezi antibiotiky a uměle syntetizovanými preparáty (chemoterapeutiky) již setřelý. Bakterie produkující antibiotika jsou často vybaveny geny pro rezistenci k antibiotikům. Souhrn všech genů kódujících rezistenci k antibiotikům se označuje jako rezistom. Tyto geny nemusí být setrvale exprimovány; mohou však být snadno přenáš-

ny – jednak vertikálně (z generace na generaci) a jednak horizontálně mezi jednotlivými bakteriálními druhy (zpravidla bakteriofágy či plazmidy). Přenosu těchto genů (mobilizace), jejich začlenění do genomu jistého bakteriálního druhu (fixace) a jejich dalšímu šíření (diseminace) značně napomáhají antropomorfní faktory (použití antibiotik, ale v širším měřítku i dalších biologicky aktivních substancí, jako jsou pesticidy, herbicidy apod.). Přitom většina antibiotik je v přírodě obtížně degradovatelných. Stopová množství antibiotik (tzn. v koncentracích výrazně nižších, než jsou koncentrace terapeutické, současně značně převyšujících přirozenou koncentraci v životním prostředí) jsou běžně prokazována v trusu hospodářských zvířat, ve vodě (pitné, užitkové i mořské) a v půdě. V této souvislosti je nutno zmínit i prudký rozvoj interkontinentální dopravy, především letecký provoz, který mimo jiné umožňuje historicky bezprecedentně rychlé šíření multirezistentních bakterií (7–15).

Post-antibiotická éra...

V humánní medicíně začala být antibiotika používána koncem druhé světové války – v porovnání k dnešní době dokázaly malé dávky penicilinu vyléčit i závažné infekce. Původní euforický pocit je v současnosti vytlačován pocitem bezradnosti. Roční celosvětová spotřeba antibiotik se v roce 2002 (!) odhadovala na 100–200 miliónů kilogramů. V samotných Spojených státech amerických se roční spotřeba antibiotik pouze ve veterinární sféře pohybuje kolem 11 miliónů kilogramů. Denní spotřeba antibiotik v humánní medicíně v Evropě dosahuje téměř 1100 kg. Během sedmi desetiletí používání antibiotik byl zaznamenán extrémní nárůst rezistentních bakteriálních kmenů, nezdá se, že by kmenů multirezistentních (definováno jako rezistence alespoň ke 3 antimikrobiálním přípravkům ze 2 různých skupin) a dokonce i tzv. panrezistentních kmenů bakterií (gramnegativní bakterie, ale i *Mycobacterium tuberculosis*) odolných ke všem dnes známým antibiotikům. Z časového hlediska vývoje života na Zemi došlo k indukci panrezistentních fenotypů ve velmi krátké době, což jen potvrzuje neobyčejnou plasticitu mikrobiálního světa. Komplexní důsledky těchto změn přitom mohou zůstat delší dobu nepozorovány (fenomén ledovce) (11, 13, 15).

...a epidemie kolitidy způsobené *Clostridium difficile*?

Planetární mikrobiální ekosystém (globální mikrobiom) je v posledním necelém století vystaven historicky ojedinělému extrémnímu

selektivnímu tlaku. V přirovnání k tropickému pralesu této situaci odpovídá masivní a plošný nájezd těžké techniky.

Jak si v těchto souvislostech vysvětlit rozvoj klostridiové kolitidy u pacientů léčených antibiotiky? A jak vysvětlit tu samou nákazu u jedinců, kteří antibiotika prokazatelně vůbec neužívali? Pro rozvoj infekce musí být obecně splněny 3 základní podmínky: a) vnímavý jedinec; b) patogen; c) příznivá situace. V případě klostridiové kolitidy se může jednat o nákazu endogenní, kdy při narušení rovnováhy intestinálního ekosystému dojde k patologickému přemnožení již přítomné bakterie *C. difficile* s následnými klinickými projevy. Při průjmech se klostridia dostávají do aerobního prostředí a začínají sporulovat (1g stolice obsahuje přibližně 10^6 spor). Spory představují nejodolnější formu bakterií na Zemi – vůči fyzikálním, chemickým i biologickým faktorům – a dokáží ve vnějším prostředí persistovat až 6 měsíců. Je nutno počítat s kontaminací pacientovy pokožky (riziko ingesce spor a tedy reinfekce) a předmětů v jeho bezprostřední blízkosti. Přesto osoby v těsném kontaktu s pacientem (rodinní příslušníci, zdravotnický personál) zpravidla klinicky ne onemocní, ačkoli je kolonizace těchto jedinců při dlouhodobém kontaktu vysoce pravděpodobná (neporušená střevní mikroflóra neumožní patologické přemnožení klostridií – je zachována tzv. kolonizační rezistence). Druhou možností je nákaza zvnějšku, čili exogenní. Na jatkách byla prokázána masivní kontaminace masa klostridiovými spory a vyšší pravděpodobnost onemocnění je i u jedinců v kontaktu se zvířaty včetně psů. U většiny takto kolonizovaných jedinců však evidentně k rozvoji symptomatické nemoci nedochází, protože výskyt komunitní klostridiové kolitidy bez předchozí antibiotické léčby je dosud popisován jen kazuisticky (16).

Z výše uvedených faktů lze vyvozovat, že epidemický nárůst počtu případů tohoto závažného onemocnění pravděpodobně z velké míry souvisí se zmíněnými změnami mikrobiomu na globální i individuální úrovni.

Léčba klostridiové kolitidy

Podrobný diagnosticko-terapeutický algoritmus pro klostridiovou kolitidu v ČR byl recentně aktualizován předními odborníky v oboru infekčního lékařství a mikrobiologie a v souladu s evropským doporučeným postupem byl rozšířen o fekální bakterioterapii (2). Detailní rozbor skupiny pacientů s klostridiovou kolitidou léčených na Klinice infekčních chorob (KICH) Fakultní nemocnice (FN) Brno recentně publikovala Vojtilová (1).

Několik poznámek k jednotlivým terapeutickým alternativám:

Antibiotika

a) Vankomycin je antibiotikum v přírodě syntetizované aktinobakteriemi. Spektrum svého účinku pokrývá grampozitivní bakterie. Podává se perorálně, absorpce ze střeva do systémové cirkulace je zpravidla klinicky nevýznamná (při těžkém slizničním zánětu je vyšší). S ohledem na vysokou mutační schopnost enterokoků se jedná o rezervní preparát. Enterokoky jsou fyziologickou komponentou intestinální mikroflóry savců včetně člověka s malým patogenním potenciálem; vankomycin-rezistentní klony (VRE) však působí závažné a obtížně léčitelné nákazy spojené s nemocniční péčí. U pacientů léčených vankomycinem byla kolonizace VRE běžně dokumentována – tyto mutanty jsou následně šířeny i v komunitě a do budoucna reálně hrozí nárůst komunitních infekcí způsobených VRE. Současně byl popsán i nežádoucí účinek vankomycinu na střevní mikroflóru. U pacientů s relabujícím průběhem klostridiové kolitidy je možno použít i prodloužené schéma vankomycinu (tabulka 1). Během několika týdnů je pacient léčen necelými 7 g vankomycinu (první 1–2 týdny zpravidla za hospitalizace, další léčba probíhá již v komunitě). Na Klinice infekčních chorob (KICH) Fakultní nemocnice (FN) Brno byl tento postup používán několik let s celkovou úspěšností pouhých 28% (dosud nepublikovaná autorská data). V současnosti je tento režim na KICH indikován jen zcela výjimečně, a to např. u pacientů s anamnézou relabující klostridiové kolitidy podstupujících chemoterapii.

b) Metronidazol je antibiotikum s účinkem na anaerobní bakterie, na protozoa a některé parazity. Je možno jej aplikovat perorálně (v monoterapii nezávažné klostridiové kolitidy) nebo u závažné klostridiové kolitidy intravenózně při současné perorální terapii vankomycinem. Jedná se o potenciální karcinogen.

Tabulka 1. 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

c) Fidaxomicin je antibiotikum s úzkým spektrem účinku proti *C. difficile*, významně snižuje schopnost sporulace. Léčba probíhá perorálně po dobu 10 dnů. Data o účincích na ostatní složky mikroflóry nejsou dosud úplná.

Fekální bakterioterapie

Tato metoda využívá poznatku, že stolice člověka je až z 95 % své hmotnosti tvořena rezidentní intestinální mikroflórou. Ta nejlepší komerčně vyráběná probiotika obsahují řádově desítky živých mikroorganismů, což představuje značný nepoměr oproti fyziologické střevní mikroflóře zastoupené 700–1000 různých druhů. Dle převažujících bakteriálních čeledí lze molekulárně-genetickými metodami rozlišit 4 enterotypy; v současnosti zatím bez klinického využití. Základní indikací pro FBT je první a další recidiva klostridiové kolitidy navzdory předchozí adekvátní antibiotické léčbě. Samotná metoda je technicky velmi jednoduchá. Přípravu pacienta a vyšetření dárce shrnuje tabulka 2. Možnosti aplikace ultrafiltrátu, s nimi spojená rizika a komplikace udává tabulka 3. V ČR tuto metodu vůbec poprvé použili autoři na jaře 2009, a to u pacientky s druhým relapsem klostri-

diové kolitidy ještě za hospitalizace (16). Od té doby absolvovalo tuto terapeutickou alternativu na KICH téměř 80 pacientů. Dlouhodobá úspěšnost této metody (hodnoceno jako absence relapsu 3 měsíce po FBT) se na KICH pohybuje mezi 70–82 %, což je v souladu se zahraničními zkušenostmi a je přímo závislá na objemu aplikovaného ultrafiltrátu. Při aplikaci nazojejunální sondou není vyloučeno tzv. přerůstání mikroorganismů v kranálních etážích tenkého střeva (tzv. SIBO-fenomén – Small Intestine Bacterial Overgrowth). Klinicky se SIBO může projevit nechutenstvím, křečemi v břiše a změnou defekačních návyků (např. střídáním zácpy a průjmu). Dosud není objasněno, do jaké míry může SIBO-fenomén ovlivnit dlouhodobou prognózu a kvalitu života pacienta (v tenkém střevě se vstřebávají četné vitaminy, stopové prvky a další nezbytné složky potravy). V souboru pacientů léčených na KICH se tento syndrom projevil jen minoritně (dosud nepublikovaná autorská data). V odborných kruzích probíhá o FBT intenzivní debata. Jisté je, že FBT nesplňuje kritéria aplikovaná na léčiva v humánní praxi (stolice každého dárce se liší kvalitativním i kvantitativním zastoupením různých mikroorganismů) a jedná se tedy spíše o empirickou metodu. Výzkum

se intenzivně zabývá intestinálním mikrobiomem a jeho změnami způsobenými antibiotiky. Fekální bakterioterapie představuje v současnosti nenahraditelnou terapeutickou alternativu v léčbě relabující kolitidy způsobené *Clostridium difficile* (18–20).

Závěr

Příčina epidemického výskytu klostridiové kolitidy ve světě není přesně známa. Léčba klostridiové kolitidy je často obtížná a je zatížena riziky vyplývajících z dysmikrobie, ať již při použití antibiotik nebo při použití fekální bakterioterapie. Ve světě probíhají první randomizované klinické studie zabývající se fekální bakterioterapií a pokračují studie zabývající se úlohou antibiotik v léčbě klostridiové kolitidy. Terapeutické algoritmy této závažné choroby se budou v závislosti na nových poznatcích dynamicky měnit.

Výstupy pro praxi

I ve 21. století by měl být kladen zvláštní důraz na prevenci infekčních onemocnění, a to na úrovni individuální i kolektivní a ve všech liniích zdravotnické péče. Zdravý životní styl by měl být především v rozvinutých zemích standardem. S ohledem na epidemii klostridiové kolitidy je nezbytné racionalizovat preskripci antibiotik, dále v ideálním případě omezit užívání antibiotik ve zvěrolékařství a omezit užívání ostatních biologicky aktivních substancí (pesticidy, herbicidy apod.). Během antibiotické léčby je výhodné doporučit současné užívání směsných probiotik na bázi živých mikroorganismů (imunokompromitovaní pacienti a pacienti s centrální žilní kanylou však nesmí obdržet probiotika na bázi kvasinek z důvodu rizika fungémie). V praxi často podceňovaným opatřením je základní očkování – především proti nákazám s epidemickým potenciálem typu chřipky, které jsou často komplikovány bakteriálními superinfekcemi s nutností antibiotické léčby.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Tabulka 2. Příprava fekální bakterioterapie (FBT)

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

Tabulka 3. Možnosti aplikace ultrafiltrátu, komplikace a rizika

	Způsob provedení	Způsob aplikace	Komplikace/rizika/poznámky
1. nazo-jejunální sonda	zavedená gastrokopicky v den FBT	jednorázově	SIBO-fenomén (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 antimotoxika (např. loperamid); jednoduché, bezpečné; nutnost dobré spolupráce pacienta

Literatura

- Vojtilová L, Freibergrová 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.
- 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.
- 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.
- 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.

5. De Monte S, Rainey PB. Nascent multicellular life and the emergence of individuality. *J Biosci.* 2014; 39(2): 237–248.
6. Chow J, Lee SM, Shen Y, et al. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol.* 2010; 107: 243–274.
7. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2011; 477(7365): 457–461.
8. Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol.* 2014; 12(7): 465–478.
9. Larsson DG. Antibiotics in the environment. *Ups J Med Sci.* 2014; 119(2): 108–112.
10. Lee HH, Molla MN, Cantor CR, et al. Bacterial charity work leads to population-wide resistance. *Nature.* 2010; 467(7311): 82–85.
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.
12. Mohanta T, Goel S. Prevalence of antibiotic-resistant bacteria in three different aquatic environments over three seasons. *Environ Monit Assess.* 2014; 186(8): 5089–5100.
13. Perry JA, Wright GD. The antibiotic resistance „mobilome”: searching for the link between environment and clinic. *Front Microbiol.* 2013; 4: 138.
14. Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol.* 2014; 17: 67–74.
15. Robinson CJ, Young VB. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2010; 1(4): 279–284.
16. Bardoň J, Vágnerová I, Kolář M. K problematice animálních zdrojů *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Inf Léč.* 2012; 18(1): 9–10.
17. Polák P, Freibergrová M, Juránková J, et al. První zkušenosti s fekální bakterioterapií v léčbě relabující pseudomembranózní kolitidy způsobené *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Inf Léč.* 2011; 17(6): 214–217.
18. 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.
19. 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.
20. van Nood E, Speelman P, Nieuwdorp M, et al. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014; 30(1): 34–39.

Článek přijat redakcí: 23. 9. 2014
Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2014

MUDr. Pavel Polák

Klinika infekčních chorob, FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pavel.polak@fnbrno.cz

