

Klostridiová kolitida

MUDr. Lenka Vojtilová, Ph.D.

Klinika infekčních chorob FNB

Lékařská fakulta MU

Clostridioides difficile

- grampozitivní sporulující anaerobní tyčka
- 2 formy: vegetativní a klidová (spory)
- výskyt - komenzál střeva zvířat a lidí
- netoxigenní / toxigenní kmeny



Názvosloví

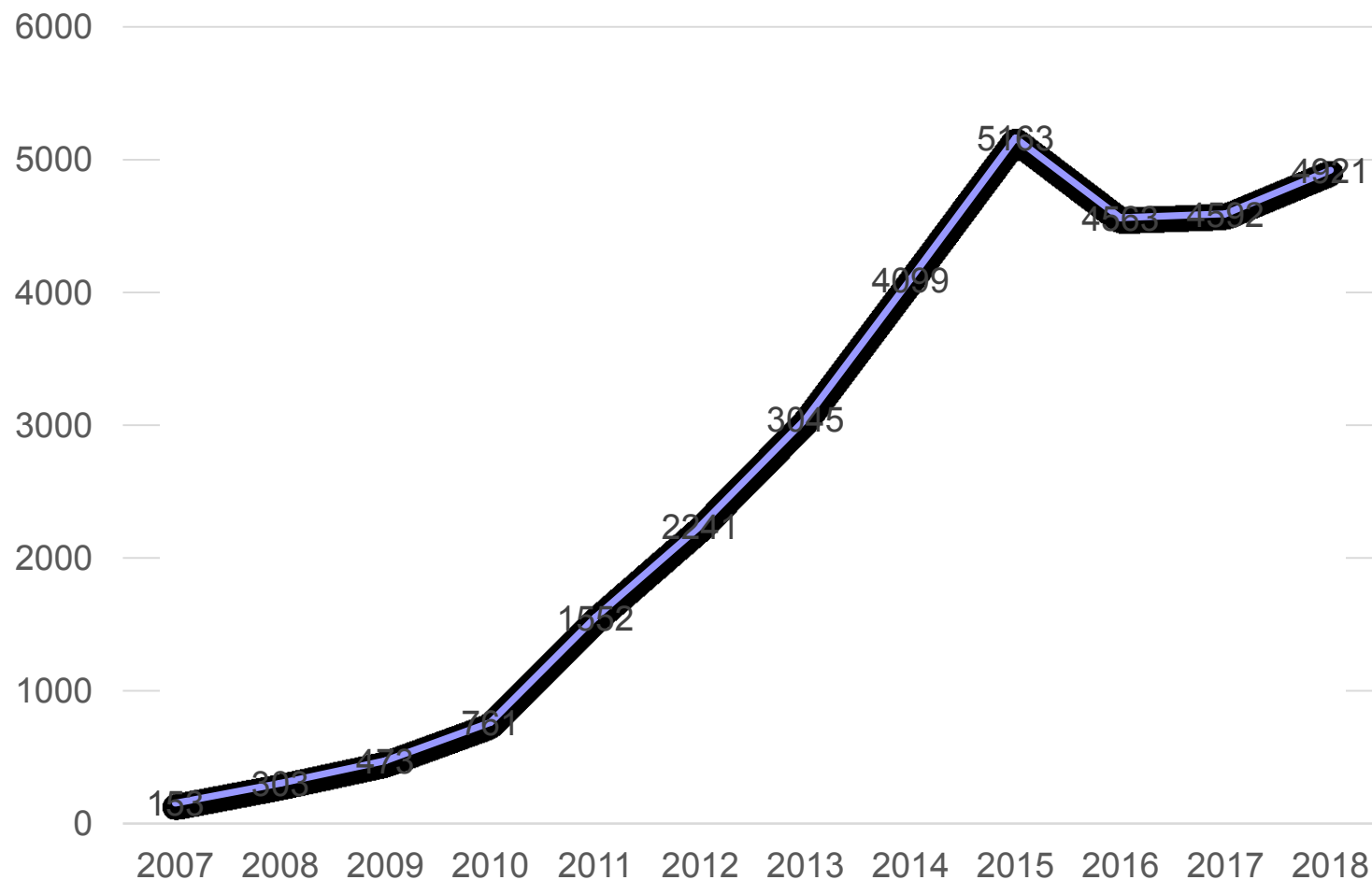
- postantibiotický průjem – pouze v 1/3
- pseudomembranózní kolitida
- klostridiová kolitida

- *Clostridium difficile* infection (**CDI**)
- *Clostridium difficile* associated diarrhoe (CDAD)

Význam CDI

- onemocnění známé od 70.let 20.století
- epidemie až od roku 2000
- nejčastější příčina nozokomiálních průjmů u dospělých
- prodloužení hospitalizace a finanční zátěž pro zdravotnictví
- rekurentní průběh u 25-30% adekvátně léčených pacientů

Počet hlášených případů CDI v ČR z Epidat 2007-2016



Patogeneze

- *C. difficile* – **běžný komenzál střevní sliznice** lidí (3-4% u dospělých, včetně toxigenních kmenů)
- kolonizace - novorozenci 37%, do 6 měs. 30%, do 1 roku 14%
- **neinvazivní** – nezpůsobuje bakteriemii!
- **produkce toxinů** A, B, binární toxin
- **epidemické ribotypy** (v ČR 001, 176, 078, pouze ojediněle 027)
- **rezistentní** na antibiotika a běžné dezinfekce
- **spory** přežívající v nemocničním prostředí až 9-12 měsíců

C. difficile – klinický obraz

- ID variabilní, trvání variabilní, relapsy
- bez horečky
- bez zvracení
- stolice četné, malé množství, hlenové, jen jako inkontinence stolice
- nespecifické bolesti břicha a meteorismus
- komplikace – toxické megakolon, paralytický ileus, smrtnost až 80%

Pseudomembranózní kolitida – sekční nálezní kolon sigmoideum



Rizikové faktory

- věk pacienta nad 65 let
- poruchy celkové a střevní slizniční imunity (při nespecifických střevních zánětech, onkologických onemocněních, malnutrici..)
- stavy spojené se sníženou peristaltikou střeva (po operacích, polékově)
- celková imobilita pacienta
- snížená acidita žaludku (PPI)
- hospitalizace (kolonizace 20 až 50%)

Spouštěč infekce *C. difficile*

- střevní dysmikrobie po předchozím užívání antibiotik
- až 3 měsíce po užívání, někdy již po podání pouze jedné dávky

Rizikové skupiny antibiotik

- potencované aminopeniciliny
- cefalosporiny
- **fluorochinolony** (i moxifloxacin)
- linkosamidy (klindamycin)

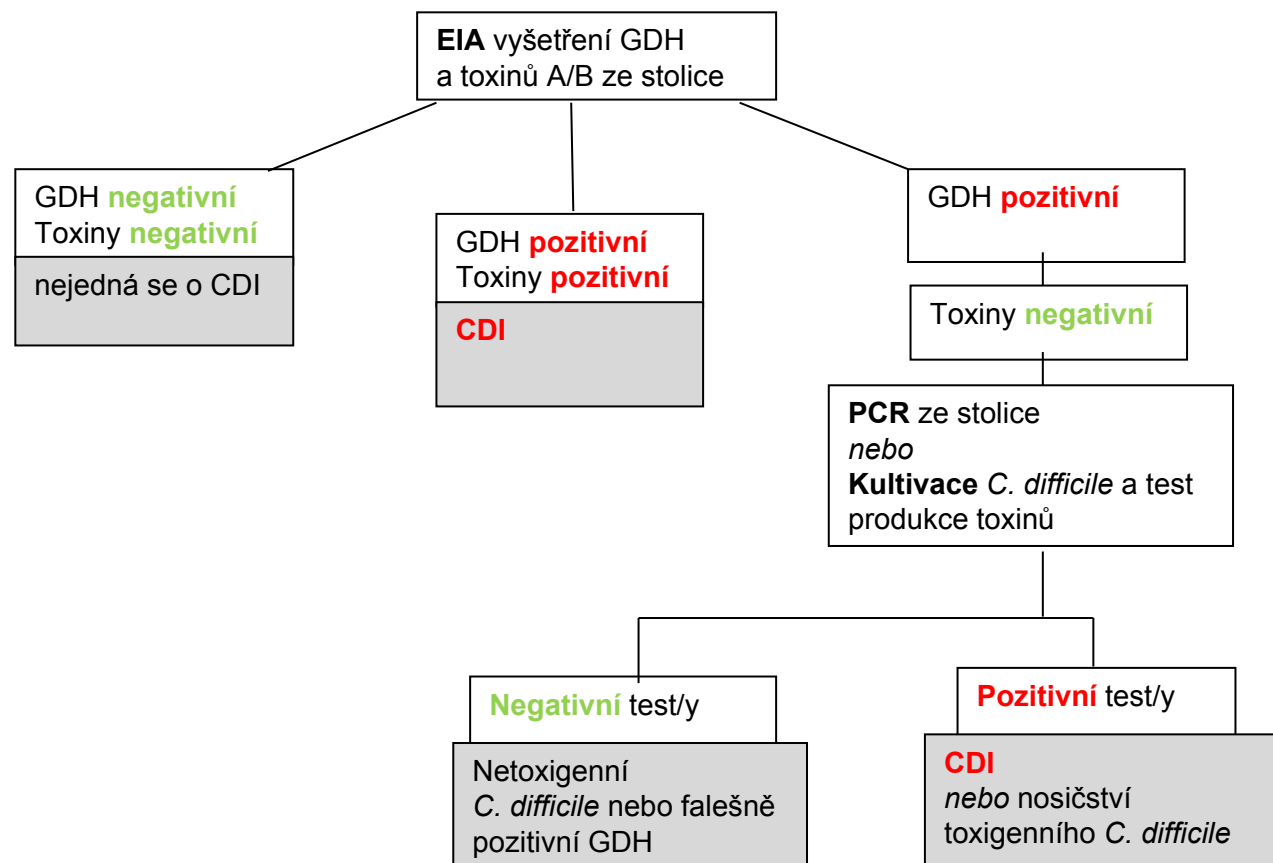
Diagnostika

- indikace k odběru stolice na vyš. CDI:
pouze u symptomatických pacientů s průjmem!!!
 - NE po léčbě CDI (žádné kontrolní odběry)
 - NE u asymptomatických kontaktů
 - NE u ošetřujícího personálu
 - ne u dětí do 2 let věku
-
- nakažlivost pacienta s CDI je vázána na existenci průjmů – o době trvání izolace rozhoduje klinický obraz!

Diagnostika

- dvojstupňová, rychlotesty
 - antigen GDH + toxin A/B (EIA)
 - antigen GDH + PCR gen pro tvorbu toxinu
- kultivace
 - k následné ribotypizaci
 - k ověření citlivosti
- vždy u pacienta vyšetřit i kultivaci na OSP

Diagnostické schéma



Terapie CDI

- **vankomycin** – standard terapie, vždy p.o./enterálně
- **metronidazol** – u těžké kolitidy, i.v. v kombinaci s VAN
- **fidaxomicin** – nižší procento recidiv
- **tigecyklin** – u těžké kolitidy, není studie

- fekální bakterioterapie (FBT) - **vhodné podávat již po první rekurenci**
- kolektomie u toxického megakolon (vysoká mortalita)
- probiotika (*Saccharomyces boulardii*) – sek. prevence
- izolační bariérový režim

Doporučený postup terapie CDI

• 1. epizoda

lehká a středně těžká:

- VAN 125mg 4xd 10 dnů
- FDX 200mg 2xd 10 dnů (u imunosuprimovaných pacientů lék 1. volby)
- MET 3xd 500mg 10 dnů (pouze při nedostupnosti jiné léčby)
- těžká (Leu 15 tis, krea nárůst na 1,5 násobek)
- VAN 125mg 4xd 10 dnů + MET 500mg 3xd i.v.
- FDX 200mg 2xd 10 dnů

fulminantní (hypotenze, šok, ileus, megakolon)

- VAN 500mg 4xd p.o., do NGS nebo klyzmatem + MET 500mg 3xd i.v.

Doporučený postup terapie CDI - rekurence

1. rekurence

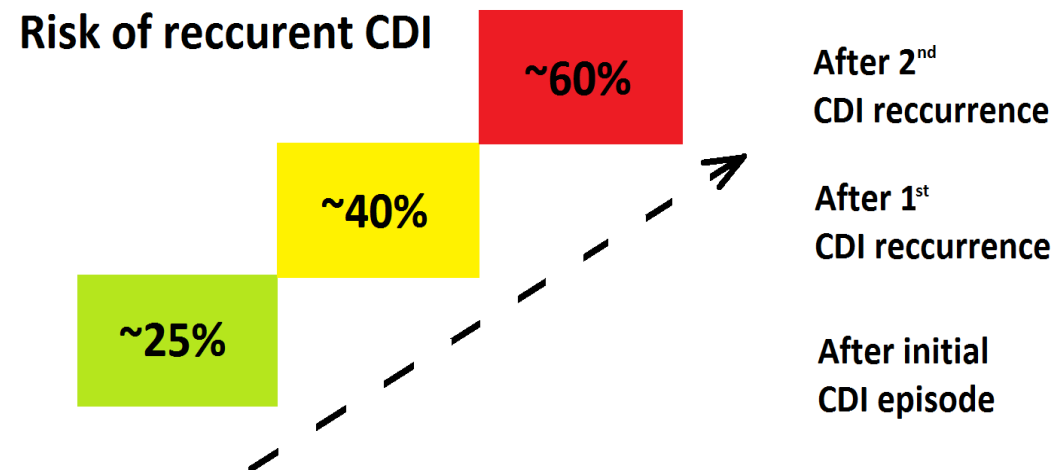
- VAN 125mg 4xd 10 dnů (pokud byl podáván metronidazol na léčbu 1. epizody), následně FBT
- FDX 200mg 2xd 10 dnů
- pulzní režim VAN (nemá přesvědčivé výsledky z dlouhodobého hlediska výskytu rekurence)

další rekurence

- opakovat ATB terapii a následnou FBT (zkusit jiného dárce?)

Recidivy CDI

- relaps / reinfekce
- recidivy u 25-30% adekvátně léčených pacientů



Fekální bakterioterapie (FBT)

Fecal microbiota transplant (FMT)

- stolice je z 95% hmotnosti tvořena bakteriemi
- indikace FBT pouze na rekurentní CDI (další indikace jsou v klinických studiích)
- nenáročný zákrok pro pacienta i lékaře
- cesta podání – NJS, koloskopicky, klyzma
- bezpečná i u imunokompromitovaných a kriticky nemocných pacientů (Cammarota et al, GUT 2017)
- NÚ - průjem, křeče, bolesti břicha, zácpa, horečka
 - vzácně - G- sepse, perforace, aspirační pneumonie

Historie terapeutického využití stolice

- začátek letopočtu, tradiční čínská medicína – na otravu jídlem, těžký průjem
- 2. světová válka – němečtí vojáci jedli velbloudí trus po vzoru beduínů
- 1958, Ben Eisman – léčba 4 pacientů s pseudomembranosní kolitidou
- 1983, Schwan a spol. – léčba CDI
- od roku 2000 rostoucí evidence kazuistik i kontrolované studie použití FMT (*Faecal microbiota transplantation*) v léčbě CDI
- 2009, Polák – první FMT v ČR na KICH

Definice a účinek FMT

- definice FMT – podání minimálně upraveného mikrobiomu stolice zdravého dárce do trávicího traktu příjemce s cílem upravit a normalizovat složení a funkci jeho střevního mikrobiomu
- účinek FMT:
 - zvyšuje mikrobiální diverzitu
 - snižuje možnost kolonizace střeva invazivními patogeny
 - „zdravé“ bakterie zvyšují integritu epitelu, snižují permeabilitu střevní stěny pro patogeny
 - snižuje lokální a systémovou zánětlivou reakci
 - ovlivňuje metabolismus žlučových kyselin

Výběr a vyšetření dárce

- příbuzenský dárce / dobrovolník
- nesmí mít anamnézu
 - onemocnění GIT související se změnou mikrobiomu
 - užívání ATB poslední 3 měsíce
 - rizikové chování (užívání drog, tetování, rizik. pohlavní styk, cestování)
 - maligního, imunologického, neurologického, metabolického onemocnění
- vyšetření dárce
 - FW, KO + diff, gluk, urea, krea, bili, ALT, AST, GGT, ALP, alb, CRP
 - serol. hep A, B, C, E, HIV, lues
 - stolice – kultivace OSP, Ag a toxin CDI, parazity, okultní krvácení

Příprava stolice k FMT a způsob aplikace

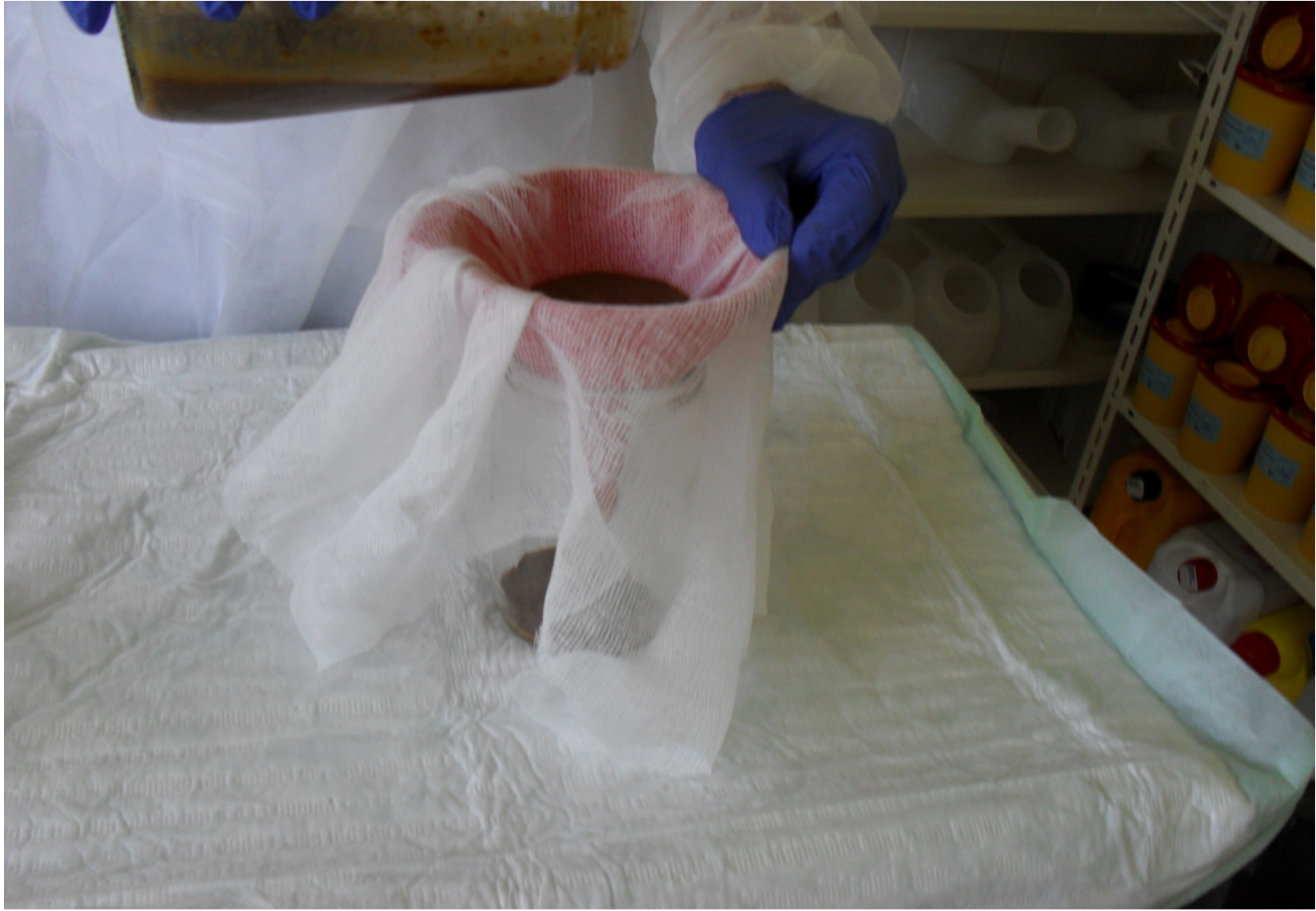
- stolicí aplikovat do 6 hodin po odběru nebo rozmrazení
- 100g stolice + 1/1 FR 200 ml (při mrazení glycerol koncentrace 10%)
- homogenizace, filtrace

- aplikace
 - horní cesta – gastrokopicky do jejunu, NJ sondou, (ingesce kapslí)
 - dolní cesta – koloskopicky, retenčním klzylmatem











Nežádoucí účinky FMT

- obecně pacienty velmi dobře tolerovaná
- dosud se jeví bezpečná i u imunokompromitovaných pacientů

- časté NÚ:
 - průjmy 1-2 dny, meteorismus
- méně časté:
 - zvracení, subfebrilie
 - SIBO (*small intestine bacterial overgrowth*): meteorismus, nausea, nechutenství
- vzácné:
 - aspirační bronchopneumonie, perforace střeva

Indikace FMT

- **schválené**
 - rekurentní CDI
- **s důkazy EBM, zatím neschválené**
 - onemocnění GIT – ulcerosní kolitida, syndrom dráždivého tračníku
- **nové možnosti, bez důkazů EBM**
 - metabolický syndrom
 - onemocnění GIT – jaterní encefalopatie, NASH
 - neuropsychiatrické onem. – RS, myoklonická dystonie, autizmus
 - hematologické onem. - imunitní trombocytopenická purpura, akutní GvHD
 - sepse
 - eradikace rezistentních bakterií

C. difficile - surveillance

- hlášení nozokomiální infekce
- izolační bariérový režim typ C
 - vstup v plášti s rukavicemi
- zvlášť pomůcky pro ošetřování pacienta
- dokumentace mimo pokoj
- při transportu na vyšetření
 - samostatná sanitka, personál v pláštích
 - informovat oddělení, kam pacienta transferujeme
 - následná dezinfekce místa, kde se pacient zdržovat
- ukončení izolace

Děkuji za pozornost