

## **Infekce způsobené bakterií Clostridium difficile**

Zpracovala MUDr. Václava Ryantová, FN KV Praha

### **Charakteristika:**

Grampozitivní sporulující anaerobní tyčky. Některé z nich jsou producentem dvou toxinů: enterotoxin A, způsobující průjem, a nekrotizující cytotoxin B, ničící enterocyty. Baktérie bez produkce toxinu nepředstavují ohrožení.

### **Výskyt:**

Běžně v přírodě, odpadních vodách apod. Přítomnost ve stolici je udávána u dospělé populace ve 3 – 5%, u kojenců až 50%. Kolonizace dětí do jednoho roku může být vysoká, ale nemají tolik vyvinuté receptory pro toxin.

### **Onemocnění:**

( nejčastěji se označují CLDI, CDAD – C.difficile associated diarrhea/disease, též AAC – antibiotic associated colitis, AAD – antibiotic associated diarrhea ).

### **Prevalence:**

Ve světě je prokázán nárůst od začátku nového tisíciletí. Byly zachyceny kmeny s vysokou virulencí: ribotyp 027 především v USA, Kanadě. Ve Velké Británii typ 106, v Holandsku 078, v Asii 017, v ČR je častým původcem těžkých forem onemocnění ribotyp 176. Teoreticky není vyloučen přenos od zvířat ( prase, pes ) se stejnými ribotypy, ale prokázán dosud nebyl. Původně typická nozokomiální nákaza, v současné době výskyt i komunitní.

### **Infekční dávka:**

Vylučováno je až  $10^9$  mikrobů v 1 g stolice. Infekční dávka je několik desítek až stovek spor. Může zamořit prostředí až na celé měsíce – tzv. epidemie potažené v časech. Nemocnice – často ARK, RESy, JIPy... Některá oddělení mají vysokou kolonizaci ( až 57% ).

### **Rizikové faktory:**

- Antibiotická léčba podávaná před rozvojem onemocnění a potlačení fyziologické mikroflóry. Častý vznik je po linkosamidech, aminopenicilínech, cefalosporínech, fluorochinolonech. Méně se vyskytuje po podání aminoglykosidů, vankomycinu, penicilínu, ale i tetracyklinu, chloramfenikolu nebo cotrimoxazolu – tyto se vylučují močí a tolik nezpůsobují dysmikrobii.
- Snížení střevní motility: operace GIT, ulcerózní kolitis, ileus, imobilizace, gravidita, podávání léků tlumících peristaltiku
- Věk nad 60, nejčastěji kolem 80 let
- Chronické nemoci, onkologická onemocnění, malnutrice, imunosuprese
- Dlouhodobá hospitalizace, hemodialýza, stav po narkóze

### **Klinický obraz:**

Doba od vyvolání po antibiotické léčbě je různá: několik dnů až týdnů, ale byl popsán i záchyt po jediné dávce léku. Onemocnění se může projevit i po skončení léčby ( v době až do 3 měsíců ).

Mechanismus vzniku: zpočátku jen adherence mikroba na střevní stěnu. Je-li produkován toxin, pak poškozují epitel i hlubší vrstvy. Onemocnění snáze progreduje při omezení střevní motility a nepřítomnosti průjmu. Později může dojít ke ztrátě peristaltiky, enormnímu roztažení tračníku a následně sepsi s vysokou smrtností.

Projevuje se ve většině případů jako akutní průjmové onemocnění, které může být doprovázeno horečkou a zvracením. Závažnější formy provází bolest břicha, meteorismus a postupné oslabení střevní peristaltiky směrem k ileu. U mladších osob může být mírnější forma onemocnění, často bez horeček a zvracení. Bývá nauzea, nechutenství, vyčerpání, bolestivá palpace, někdy - ne vždy – vysoké CRP. Leukocytóza:  $\approx 15 \times 10^9/l$  s posunem doleva (  $\approx 20\%$  tyčí v diferenciálu leukocytů ). U starších nemocných může nastávat těžší průběh. Nejtěžší formou této kolitidy je tzv. toxické megacolon s enormní dilatací střevních kliček. Smrtnost této formy je 30 – 50%.

Endoskopicky jsou zjišťovány ostrůvkovité povláčky, až pokrytí celé sliznice pablánami.

### **Relapsy, reinfekce:**

Jsou časté, popsáno maximum 26 opakovaných projevů. Obnovení bakteriální flóry trvá delší dobu a je možné jak opětovné vzplanutí endogenní infekce, tak nová infekce sporami z vnějšího prostředí..

### **Laboratorně:**

Cílené vyšetření stolice je indikováno u pacientů s klinickým podezřením na CLDI. Neprovádí se u jedinců s formovanou stolicí a obvykle u dětí do 2 let věku. Je doporučena kombinace dvou nebo více testů vzhledem k jejich rozdílné citlivosti.

### **Odběr:**

minimálně 2 ml stolice do sterilní nádoby, optimální je vyšetření do dvou hodin po provedeném odběru ( toxiny jsou nestabilní ). Pokud nelze provést vyšetření ihned, vzorek se uchová v chladničce při  $+5^{\circ}C$  ( stabilita zajištěna na 48 hodin ), případně se zmrazí na  $-70^{\circ}C$  pro déletrvající zachování aktivity toxinu ).

### **Kultivace:**

anaerobní kulturační vyšetření trvá 72 hodin. Citlivost 99-100% Je získán bakteriální kmen, ale nedá informaci o produkci toxinu. Pro další testování: antibiogram, ribotypizace.

### **PCR:**

vysoce senzitivní ( 99 – 100% ) a rychlé ( 60 min ) testy, ale bez určení kmene, nerozliší kolonizaci a infekci

### **Přímé stanovení toxinů ze stolice:**

ELISA, ELFA ( fluorescenční záření ), imunochemografie. Velmi rychle dostupný výsledek ( 20 minut – 2 hod ), ale mohou dát i falešnou pozitivitu výsledku. Navíc neurčují kmen. Citlivost 60 – 80%.

### **Detekce specifického antigenu GDH ( glutamát dehydrogenáza:**

( ELISA, 15 – 45 min, 90 – 100% ):

enzym, který tvoří *C.l.difficile*. Může být stanovena samostatně nebo je součástí testů prokazujících i toxiny

### **Kombinace toxiny + GDH**

ELISA, imunochemografie, vysoce senzitivní, avšak bez zjištění kmene.

Interpretace výsledku:

<u>GDH</u>	<u>A+B toxin</u>	<u>výsledek</u>
-	-	negativní
+	+	toxický kmen <i>Cl.difficile</i>
+	-	nutnost dále sledovat toxiny u kmene získaného kultivací nebo PCR stolice. Je-li test negativní, není kmen toxigenní nebo je falešná pozitivita GDH. Je-li pozitivní, jde o toxigenní kmen.

### **Terapie:**

- Je-li to možné, vysadit antibiotikum – přednost má však klinická dg.
- U závažných případů zahájit léčbu již při podezření
- Nepodávat léky tlumící peristaltiku
- Infekce mírná až středně závažná: METRONIDAZOL 3 x 500 mg p.o. nebo i.v., po dobu 10 – 14 dnů. Alternativa 4 x 250 mg. Orálně se dobře vstřebává, do tlustého střeva se dostane krví
- Infekce závažná: ( leukocyty více než 15000 ul nebo kreatinin více nebo roven jedenapůlnásobek normálu ): VANKOMYCIN 4 x 125 mg p.o. na 10 – 14 dnů ( nevstřebává se ve střevě, zůstane v něm )
- Ileus: VANKOMYCIN 4 x 500 mg p.o./ngs + MET 3 x 500 mg i.v., event. 4 x 500 mg a 100 ml FR rektálně. Orálně, pokud existuje peristaltika. Další i.v.: imunoglobuliny, tigecyclin
- Megacolon: vankomycin v klyzmatu 500 mg po 4 hod., současně s metronidazolem 500 mg 3 x denně i.v. Subtotální kolektomie ( se zachováním rekta ) je život zachraňujícím výkonem, smrtnost je větší než 50 % při hodnotě laktátu více než 5 mmol/l a leukocytóze vyšší než 50 000 ul. Operace se má uskutečnit dříve než bude dosaženo těchto hodnot.
- Léčba prvního relapsu stejným způsobem, u dalších je preferován vankomycin ( metronidazol je kumulativně neurotoxický )
- Rehydratace, kolitická dieta

Nepoužívat: Cholestyramin, Coleslipol, Tolevamer: léky na bázi umělých pryskyřic, mají vázat toxin, ale vážou i antibiotika a snižují účinek léčby.

### **Nepříliš vyzkoušená léčba:**

Imunoglobuliny v dávce 150 – 400mg/kg i.v., po 3 týdny  
Rifaximin, Tigecyclin, Teicoplanin – ev. alternativní antibiotika  
Fekální bakterioterapie - podání stolice zdravého dárce nasojejunální sondou

### **Opatření ( po dobu trvání průjmů ):**

- Racionální podávání antibiotik
- Izolace pacientů s bariérovým režimem: pokoj s toaletou, ochranné pomůcky - empír, rukavice
- Prevence přenosu fekálně orální cestou: podlaha, mísa, WC, stolek, telefon, zvonek - dezinfekce sporicidními dezinfekčními přípravky

- Časté mechanické mytí rukou. Dezinfekční přípravky na bázi alkoholu nepoužívat, podporují klíčení spor.
- Nedoporučuje se screening prostředí, ani odběry u zdravých kontaktů. Není indikováno vyšetření ani léčba kontaktů (rodina, personál, pacienti), kteří jsou bez průjmu
- Po propuštění závěrečná ohnisková dezinfekce sporicidními přípravky
- Vysoce vnímavé osoby bezprostředně neukládat na pokoj po nemocném s dg. CLDI

Zdroj:

- Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané Clostridium difficile (Společnost infekčního lékařství ČLS JEP, Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP, Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP
- Cl.difficile, Seminář HS hl.m.Prahy  
Beneš, j., Sýkorová, B.: Kolitida vyvolaná Cl.difficile, zpráva z kongresu ICAAC 2006