

Probioticele în prevenirea infecțiilor cu *Clostridioides difficile*

DR. SCÎNTEI MARIUS – MEDIC SPECIALIST BOLI INFECȚIOASE

SPITAL „PROF. DR. EDUARD APETREI” Buhuși

INAMICUL?

Clostridioides difficile (cunoscut anterior ca și ***Clostridium difficile***)

Este un bacil Gram-pozitiv, mobil, strict anaerob (se dezvoltă numai în absența oxigenului), sporogen, care la om colonizează intestinul gros și poate produce **infecția cu *Clostridioides difficile*** (ICD) care se manifestă clinic de la o formă ușoară de boală diareică acută până la o colită pseudomembranoasă și megacolon toxic, fiind adesea precedate de un tratament cu antibiotice. *Clostridioides difficile* este prezent în mod obișnuit în flora bacteriană a colonului la mai mult de 50% dintre copii sub un an, procentul scăzând la aproximativ 3-5% la persoanele adulte.

La copii sub vârsta de doi ani bacilul face parte din flora bacteriană intestinală normală. Acest bacil se găsește și în mediul ambiant (sol, apă fân) și la animalele domestice: bovine, cabaline, măgari, câini, pisici și rozătoare. Sporii acestui bacil sunt foarte rezistenți în mediul extern și pot trăi în mediul înconjurător de la câteva luni până la câțiva ani.^{[6][7][8][9]}

INAMICUL?

Clostridioides difficile este cea mai frecventă cauză a diareei nosocomiale asociate cu antibiotice și este responsabilă pentru un spectru de boli caracterizate prin niveluri ridicate de recidivă, morbiditate și mortalitate.

Tratamentul este complex, deoarece antibioticele constituie atât tratamentul principal, cât și factorul de risc major pentru infecție. În mod îngrijorător, rezistența la antibiotice multiple devine din ce în ce mai răspândită, ceea ce duce la clasificarea acestui agent patogen ca o amenințare urgentă pentru sănătatea globală.

Ca un oportunist desăvârșit, *C. difficile* este bine echipat pentru promovarea bolii, datorită arsenalului său de factori de virulență: transmiterea acestui anaerob este foarte eficientă datorită formării de endospori robusti, iar o serie de adevine promovează colonizarea intestinală. *C. difficile* produce toxine multiple care acționează asupra epiteliului intestinal, ducând la manifestări tipice bolii diareice și inflamație severă la un subgrup de pacienți.

PATOGENIE

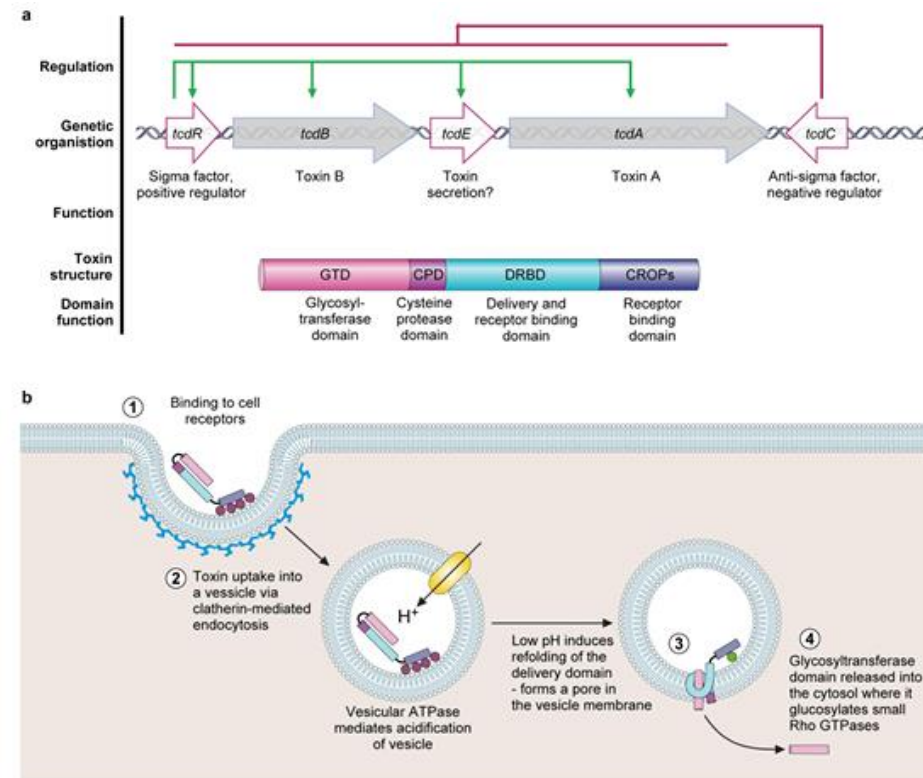
O multitudine de dovezi susțin antibioticele ca factori de risc majori pentru CDI. Mecanismul rezistenței la colonizare asociată microbiomului este departe de a fi clar, dar este probabil un fenomen cu mai multe fațete care implică competiție pentru nutrienți, modularea imunității și producerea de metaboliți dăunători.

Cel mai bine înțeles factor este impactul asupra metabolismului acidului biliar, în special, conversia acizilor biliari primari deconjuțați în deoxicolat și litocolat de către membrii microbiomului cu activitate 7 α -dehidroxilază. Tratatamentul cu antibiotice, fie profilactic, fie pentru o altă infecție, provoacă perturbări severe și imprevizibile ale microbiomului rezident. Schimbările în diversitate și abundența relativă a speciilor din microbiom reduc rezistența la colonizare în colon, permițând *C. difficile* să colonizeze și să înflorească.

Mai mult, un studiu recent a sugerat că șansele de infecție au crescut cu 12,8% cu fiecare zi de terapie cu antibiotice - cu toate acestea, aceasta depinde atât de antibioticul utilizat, cât și de calea de administrare.

Deși multe antibiotice sunt asociate cu CDI, riscul cel mai puternic este asociat cu antibioticele cu spectru larg, inclusiv cefalosporine, carbapeneme, fluorochinolone și clindamicină.

VIRULENTA



Contribuțiile relative ale TcdA și TcdB la virulență au fost în mod obișnuit contestate – din punct de vedere istoric, TcdA a fost acceptat ca factor major de virulență în *C. difficile*, datorită răspunsului imun semnificativ la TcdA, dar nu TcdB, observat în modelele de infecție la animale [99].

Cu toate acestea, apariția izolatelor clinice de *C. difficile* producând numai TcdB a condus la o reevaluare a rolurilor fiecărei toxine în boală [100]. Mutanții de toxină izogenă **ribotip 027** au demonstrat că ambele toxine contribuie la boala fulminantă la modelele de hamster în mod independent [101].

TERAPIE

- Metronidazol: - 500 mg la fiecare 8 ore, oral; durată orientativă 10 zile (nu se prelungeste mai mult de 14 zile datorită creșterii riscului de neurotoxicitate)

- Vancomicină: - 125 mg la fiecare 6 ore, oral, 10-14 zile –

în formele de ICD de severitate mare în megacolon toxic sau ileus se recomandă:

Vancomicină 500 mg la fiecare 6 ore, oral, la care se adaugă

Vancomicină 500 mg la fiecare 6-12 ore prin clismă terapeutică (în 100-500 ml lichid salin)
și Metronidazol 500 mg iv la fiecare 8 ore

Recidive : - Vancomicină oral de la a doua recidivă, de preferat durată prelungită

- Fidaxomicin regim standard: 200 mg la fiecare 12 ore, oral, 10 zile.

- transplantul de materii fecale

TERAPIE - AGENȚI ADJUVANȚI

Bezlotoxumab este un anticorp monoclonal care neutralizează toxina *C difficile* B prin legarea de aceasta.

A fost aprobat în 2016 ca o perfuzie în doză unică în combinație cu terapia antibiotică pentru CDI pentru a reduce CDI recurentă la adulții cu risc crescut de recidivă.

Ghidurile IDSA-SHEA sugerează adăugarea de bezlotoxumab la terapia cu antibiotice (administrată în orice moment în timpul terapiei cu antibiotice) la pacienții care au avut o recidivă CDI în ultimele 6 luni.

Pacienții cu un prim episod de CDI care au factori de risc suplimentari. (în special cei cu factori de risc multipli) pentru recidivă, cum ar fi vârsta de 65 de ani sau mai mult, starea imunocompromisă sau CDI severă, pot beneficia de pe urma adăugării bezlotoxumabului la terapia cu antibiotice în medii cu resurse disponibile pentru utilizarea sa.

TERAPIE - AGENȚI ADJUVANȚI

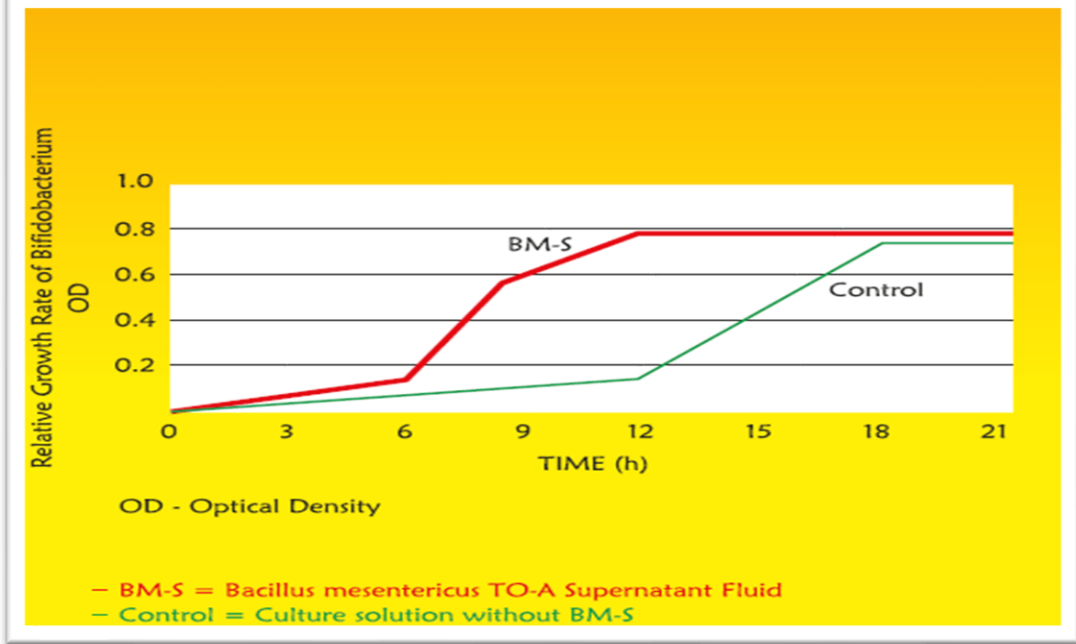
Bacillus mesentericus stimulează creșterea Bifidobacteriilor proprii

B mesentericus stimulează creșterea a 32 specii de bacterii proprii BENEFICE

B mesentericus crește numărul de Bifidobacterii proprii BENEFICE

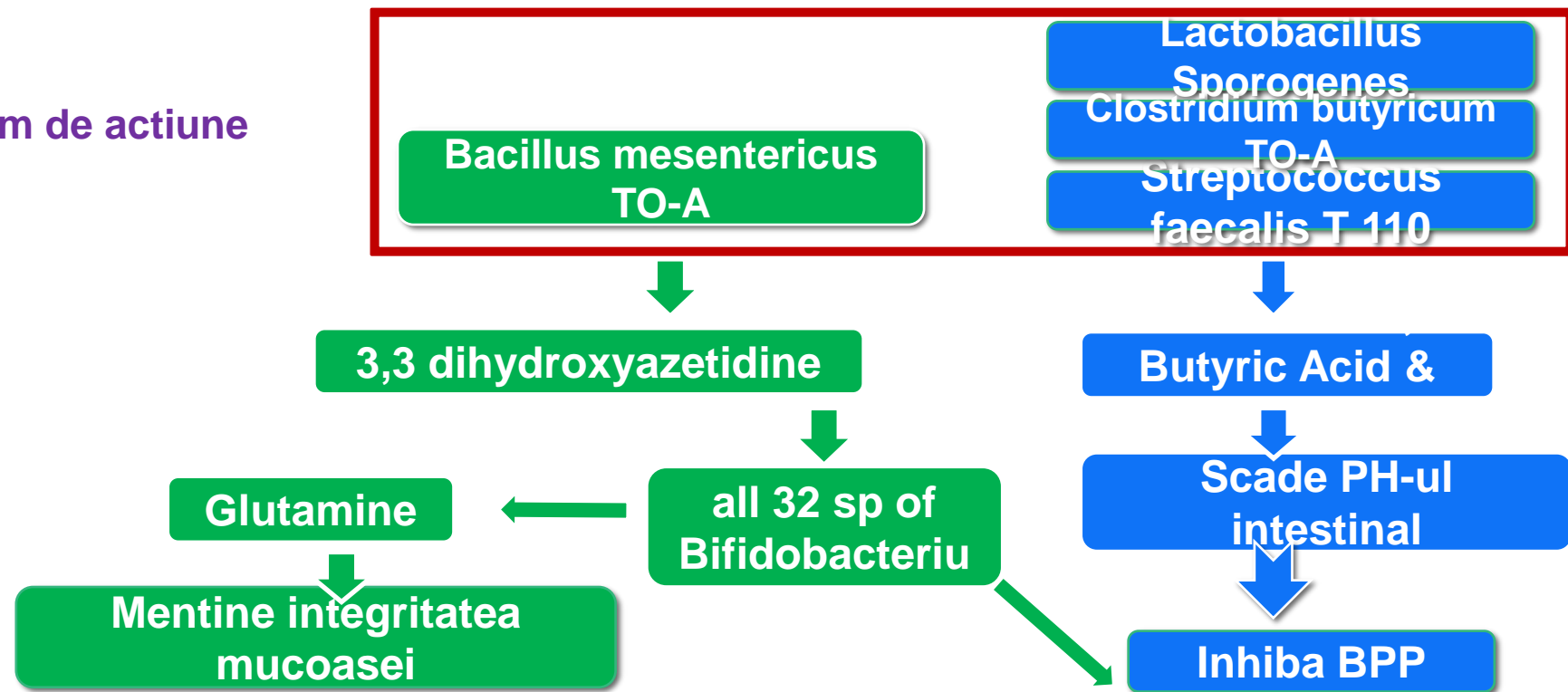
Table 3 Effects of BM-1 on the growth of various strains of *Bifidobacterium* species and other intestinal micro-organisms

Species	Strain	Growth (%)
<i>B. longum</i>	M101-2	412
<i>B. adolescentis</i>	A 234-4	193
<i>B. bifidum</i>	A 234-4	142
<i>B. infantis</i>	I-10-5	130
<i>B. breve</i>	I-53-8	110
<i>B. thermophilum</i>	IV-29	112
<i>B. pseudolongum</i>	IV-70	1,000
<i>B. subtile</i>	IV-110	126
<i>B. suis</i>	ATCC27533	126
<i>B. globosum</i>	IV-91	181
<i>B. pseudocatenulatum</i>	BB-110	146
<i>Lactobacillus casei</i>	NRIC 1042	189
<i>L. acidophilus</i>	NRIC 1030	100
<i>Salmonella typhimurium</i>	TA 98	105
<i>Escherichia coli</i>	EF 72	61
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAO	74
<i>Klebsiella oxytoca</i>	GIFU 3162	106
<i>Proteus vulgaris</i>	IID 824	103



TERAPIE - AGENȚI ADJUVANȚI

Mecanism de actiune



TERAPIE - AGENȚI ADJUVANȚI

Saccharomyces boulardii și *Lactobacillus plantarum*

O meta-analiză a constatat că probioticele au redus frecvența diareei acute la pacienții infectați cu *C. difficile*

S. boulardii și *L. plantarum*, s-au raportat că protejează împotriva dezvoltării diareea asociată cu *C. difficile* precum și prevenirea recidivei bolii. Deși este controversat, tratamentul cu *S. boulardii* pare a fi deosebit de eficient pentru prevenirea secundară a bolii la anumite populații de pacienți cu risc de infecție recurentă cu *C. difficile*.

Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease

Mélanie G. Gareau, Philip M. Sherman, and W. Allan Walker *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 September ; 7(9): 503–514. doi:10.1038/nrgastro.2010.117.

Cell Biology Program, Research Institute, Hospital for Sick Children, University of Toronto, 555 University Avenue, Toronto, ON M5G 1X8, Canada (M. G. Gareau, P. M. Sherman). Mucosal Immunology Laboratory, Gastroenterology Division, Massachusetts General Hospital for Children, Harvard Medical School, 114 16th Street (114-3503), Charlestown, MA 02129-4404, USA (W. A. Walker).

TERAPIE - AGENȚI ADJUVANȚI

Inhibarea efectului citotoxic al *Clostridioides difficile* in vitro de *Clostridium butyricum* Tulpina MIYAIRI 588

Timothy D. H. Woo,¹ Kentaro Oka,² Motomichi Takahashi,² Fuhito Hojo,¹ Takako Osaki,¹ Tomoko Hanawa,¹ Satoshi Kurata,¹ Hideo Yonezawa¹ and Shigeru Kamiya¹

S-a ajuns la concluzia că detoxifierea a avut loc probabil prin inhibarea toxinei producția de proteine și că aceasta necesita apropierea strânsă sau contactul dintre cele două specii. S-au observat, de asemenea, că condițiile cu pH scăzut cauzate de secreția de acid organic au efecte inhibitoare asupra creșterii, metabolismului și toxicității *C. difficile*.

Concluzii

S-a demonstrat că acțiunea CBM588 in vitro nu are loc prin metode documentate anterior de inhibare a creșterii, reglarea în jos a ARNm sau inactivarea toxinei extracelulare; în schimb, contactul celular în co-cultură părea să afecteze producerea de proteine de toxină *C. difficile*, care poate reprezenta a mecanism inhibitor nou.

TERAPIE - AGENȚI ADJUVANȚI

Administrare microbiotă fecală

FDA a aprobat **Vowst** dezvoltat de Seres Therapeutics și SER-109 de la Nestlé, pentru prevenirea reapariției infecției cu *Clostridioides difficile* după tratamentul cu antibiotice.

Produsul de microbiotă fecală de calitate farmaceutică administrat oral va concura cu Ferring/Rebiotix's Rebyota (RBX2660), un produs pe bază de microbiotă administrat rectal pe care FDA l-a aprobat anul trecut.

Eficacitatea Vowst a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, în care 89 de participanți au primit Vowst și 93 de participanți au primit placebo. La 8 săptămâni după tratament, recurența CDI la participanții tratați cu Vowst a fost mai mică în comparație cu participanții tratați cu placebo (12,4% față de 39,8%).

REBYOTA este indicat pentru prevenirea recidivei infecției cu *Clostridioides difficile* (CDI) la persoanele cu vârsta de 18 ani și peste, după tratamentul cu antibiotice pentru CDI recurentă. Administrare pe cale rectală.

În timp ce efectul estimat al tratamentului este modest (13,1%, cu o limită inferioară a intervalului credibil de 95% de 2,3% în analiza bayesiană), este semnificativ din punct de vedere clinic pentru populația de pacienți cu rCDI, care au opțiuni limitate aprobate de FDA pentru prevenirea ulterioară a episoadelor de rCDI.

MULTŪMESC!!
