

Aktualizovaný doporučený postup pro léčbu nemocných s kolitidou vyvolanou *Clostridioides difficile*

Updated Czech guidelines for the treatment of *Clostridioides difficile* infection.

Jiří Beneš¹, Roman Stebel², Václav Musil³, Marcela Krůtová⁴, Jiří Vejmelka⁵, Pavel Kohout⁵

¹ Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, FN Bulovka, Praha

² Klinika infekčních chorob LF MU a FN, Brno

³ Klinika dětských infekčních nemocí LF MU a FN, Brno

⁴ Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁵ Interní klinika 3. LF UK a FTN, Praha

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc., Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, FN Bulovka, Budínova 2, 180 81 Praha 8. E-mail: benes.infekce@seznam.cz.

Obsah

Úvod

Definice

Původce onemocnění

Patogeneze nemoci

Klinický obraz

Diagnostika (**kapitola obsahuje Teze A**)

Terapie – obecné podklady

Antibiotická léčba CDI

Terapie jednotlivých forem akutní CDI (**kapitola obsahuje Teze B-E**)

Léčba rekurentní CDI (**kapitola obsahuje Teze F**)

Poznámky k profylaxi CDI

Specifika léčby CDI u dětských pacientů (**kapitola obsahuje Teze G**)

Souhrn

Aktualizovaný český doporučený postup pro léčbu nemocných s kolitidou vyvolanou *Clostridioides difficile* se v některých aspektech odlišuje od doporučeného postupu vydaného v roce 2021 Evropskou pracovní skupinou pro *C. difficile* (*ESCMID Study Group for Clostridioides difficile*). Hlavní zásady českého doporučení lze shrnout do následujících bodů:

- Lékem volby u hospitalizovaných pacientů je orálně podávaný fidaxomicin nebo vankomycin. U ambulantně léčených nemocných s lehkým průběhem první ataky CDI lze použít rovněž metronidazol.
- Dobu léčby fidaxomicinem a vankomycinem lze individuálně přizpůsobit klinickému stavu pacienta. Při dobré klinické odpovědi a absenci komplikujících okolností je možné antibiotickou léčbu zkrátit (např. u fidaxomicinu na 5 dní, u vankomycinu na 6-7 dní).
- Při nemožnosti orální terapie je lékem první volby tigecyklin v režimu 100 mg i.v. á 12 hod, s úvodním nasycovacím zkrácením intervalu mezi dávkami. Při progresi závažnosti nemoci v průběhu této antibiotické léčby je nutné zajistit přístup do ilea nebo céka, tj. provést dvouhlavňovou ileostomii nebo perkutánní endoskopickou cékostomii, a do takto vytvořených vstupů aplikovat laváže s vankomycinem nebo fidaxomicinem.

- V léčbě fulminantně probíhající klostridiové kolitidy se podává fidaxomicin p.o. ± tigecyklin i.v. Ustává-li peristaltika, je nutné podat fidaxomicin do ilea nebo céka uměle vytvořeným přístupem, viz výše. Jestliže se rozvíjí sepse, přidává se k lokálně podávanému fidaxomicinu nitrožilně podávané širokospektré beta-laktamové antibiotikum (piperacilin/tazobaktam, karbapenem); zároveň je nutno zvážit kolektomii jako *ultimum refugium*.
- Při léčbě první rekurence se podává fidaxomicin, druhou možností je podat vankomycin s následnou transplantací stolice od zdravého dárce (FMT, *faecal microbiota transplant, faecal microbiota therapy*). Při léčbě druhé a další rekurence je již podání fidaxomicinu málo přínosné, postupem volby je podání vankomycinu následované transplantací stolice. Pouze když není možné provést FMT, je namísto prodloužené podávání vankomycinu nebo fidaxomicinu v klesajícím režimu (*taper, pulse*).

Doporučený postup byl diskutován na Setkání přednostů a primářů infekčních klinik a oddělení v ČR v květnu 2022 a po úpravách schválen výborem Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP.

Klíčová slova: Klostridiová kolitida, *Clostridioides difficile*, vankomycin, fidaxomicin, metronidazol, fekální bakterioterapie.

Abstract

The actualized Czech guidelines differ in some aspects from the guidelines issued by the ESCMID Study Group for *Clostridium difficile* that was published in 2021. The main outputs of this Czech recommendations can be summarized in the following points:

- The drug of choice for hospitalized patients is orally administered fidaxomicin or vancomycin. In outpatient patients with a mild first episode of CDI, metronidazole can also be used.
- If the response of patients to treatment is good and there are no complicating circumstances, the antibiotic treatment can be reduced (e.g. with fidaxomicin to 5 days, analogously, treatment course with vancomycin can be reduced to 6-7 days).
- If oral therapy is impossible, the drug of the first choice is tigecycline, 100 mg i.v., b.i.d., with an initial shortening of the interval between the first and the second doses for faster saturation. As the severity of the disease progresses during this antibiotic treatment, it is necessary to build access to the ileum or cecum, i.e. to perform double ileostomy or percutaneous endoscopic cecostomy, and to apply vancomycin or fidaxomicin lavages into the resulting inputs.
- Fulminant clostridial colitis should be treated by fidaxomicin p.o. ± tigecycline i.v. If peristalsis ceases, fidaxomicin should be administered into the ileum or cecum by artificially created access, see above. If sepsis develops, a broad-spectrum beta-lactam antibiotic (piperacillin/tazobactam, carbapenem) i.v. is added to topically administered fidaxomicin instead of i.v. tigecycline; at the same time, colectomy should be considered as an *ultimum refugium*.
- In the treatment of the first recurrence, fidaxomicin or vancomycin is administered with a subsequent faecal microbiota transplant (FMT) from a healthy donor. In the second or subsequent recurrence, administration of fidaxomicin is of little benefit; the therapy of choice is oral vancomycin and subsequently FMT. Prolonged therapy with vancomycin or fidaxomicin in a decreasing mode (*taper, pulse*) is appropriate only when FMT could not be performed.

The recommended procedure was reported and defended at the Annual Meeting of Heads of Infectious Disease Departments in the Czech Republic.

Keywords: *Clostridioides difficile* infection, vancomycin, fidaxomicin, metronidazole, faecal microbiota transplant.

Úvod

První český doporučený postup diagnostiky a léčby klostridiové kolitidy byl sepsán a obhájen na jaře 2014 [1]. V roce 2016 se změnil oficiální taxonomický název vyvolavatele nemoci [2] a v letech 2017 a následně 2021 byly v EU i v USA vydány aktualizované doporučené postupy [3, 4, 5, 6]. Na tento vývoj reagujeme tvorbou nového českého doporučeného postupu, v němž jsou všechny významné novinky v problematice klostridiové kolitidy zahrnuty a diskutovány.

Definice

Definice uvedené v této kapitole jsou převzaty z evropských doporučených postupů [4].

Kolitida vyvolaná *C. difficile* (klostridiová kolitida): Pro toto onemocnění se v anglickojazyčné i české literatuře používá akronym CDI, odvozeného ze sousloví „*Clostridioides difficile* infection“. Diagnóza CDI je založena na přítomnosti klinických projevů, svědčících o postižení střeva, a na průkazu toxinů nebo toxinogenního kmene *C. difficile* ve stolici pacienta. Podrobný výčet diagnostických kritérií je obsažen v kapitole Diagnostika.

Úspěšná léčba (treatment response) je definována návratem k normální frekvenci a konzistenci stolic, který nastane v průběhu léčby a přetrvává bez jakékoli jiné terapeutické intervence zaměřené na střevní trakt ≥ 48 hodin po ukončení léčby. Současně se předpokládá zlepšení parametrů závažnosti onemocnění (klinických, laboratorních, radiologických) a nesmějí se objevit žádné nové známky závažného onemocnění.

Refrakterní CDI (refractory CDI) je onemocnění, při kterém nedochází ke zlepšení stavu ani po 3-5 dnech doporučené léčby. Refrakterní CDI může nastat u nekomplikované i komplikované CDI.

Rekurence (recurrence) znamená znovuobjevení projevů CDI do 8 týdnů po skončení úspěšné léčby předchozí epizody. Dobu sledování pacientů po ukončení léčby však mnozí odborníci doporučují prodloužit na 12 týdnů (3 měsíce nebo 90 dní). Pojem „rekurence“ se používá proto, že v praxi obvykle není možné rozlišit relaps (způsobený obnovením nedoléčené infekce) od recidivy (nově vzniklé infekce vyvolané stejným nebo jiným kmenem mikroba).

Závažná CDI (severe CDI) je definována přítomností aspoň jednoho z následujících příznaků: horečka $>38,5^{\circ}\text{C}$; leukocytóza $>15 \times 10^9/\text{l}$; vzestup hladin kreatininu v séru o $>50\%$ nad obvyklé hodnoty. Diagnózu závažné CDI dále podporují nálezy zobrazovacích vyšetření, které prokazují distenzi tračníku, destrukci perikolonické tukové tkáně nebo ztlustění stěny tračníku. Americké doporučené postupy rozšiřují kritéria závažné CDI o další prvky (tabulka 2).

Fulminantní CDI (fulminant CDI, severe-complicated CDI) je definována přítomností aspoň jednoho z následujících příznaků: hypotenze; septický šok; zvýšení hladiny laktátu v séru nad fyziologické rozmezí; ileus; toxické megakolon; perforace střeva; rychlé zhoršování celkového stavu nemocného. Předpokládá se přitom, že uvedené příznaky jsou způsobeny klostridiovou infekcí a nemají jinou příčinu.

Původce onemocnění

Clostridioides difficile je grampozitivní sporulující bakterie vyskytující se běžně v přírodě, odpadních i povrchových vodách a také v trávicím traktu zvířat i lidí. Mnohými svými vlastnostmi se podobá klostridiím, a proto byla původně řazena do tohoto rodu pod jménem *Clostridium difficile*.

Důvody pro vyčlenění této bakterie do samostatného rodu spočívají v odlišném složení buněčné stěny a odlišném intermediárním metabolismu, což se mimo jiné projevuje většími nároky na kultivaci (odtud druhové určení „*difficile*“, čili obtížně kultivovatelný). Další rozdíl spočívá v přirozené rezistenci *C. difficile* k řadě antibiotik. Vzhledem k těmto vlastnostem byla bakterie přeřazena do čeledi Peptostreptococcaceae, kde byl pro mikroby s podobnými vlastnostmi ustanoven nový samostatný rod [2, 7]. Po obtížném hledání konsenzu byl pro tento nově vytvořený rod zvolen název *Clostridioides*, přičemž druhové určení „*difficile*“ bylo ponecháno¹. Díky tomuto opatření zůstal zkrácený název mikroba beze změn – *C. difficile* [8].

Hypervirulentní kmeny *C. difficile*: Na počátku tohoto století byly popsány kmeny *C. difficile*, které se vyznačují zvýšenou tvorbou toxinů, a tedy i zvýšenou morbiditou a mortalitou. Další nepříjemnou vlastností těchto kmenů je snížená citlivost k některým antibiotikům, zejména metronidazolu. Nejznámější a nejvýznamnější z těchto kmenů je označován jako NAP1/B1/027, nebo zkráceně jako ribotyp 027 [9]. Zvýšenou virulencí se vyznačují také ribotypy 078 a 001. V České republice dlouhodobě převažoval výskyt ribotypu 176, který je geneticky velmi podobný ribotypu 027 [10]. V poslední době je však v ČR zjišťována větší různorodost kmenů *C. difficile*, z epidemických ribotypů převažuje výskyt ribotypu 001 (35 %)[11].

¹Poznámka pod čarou: Někteří autoři doporučují ponechat v odborné literatuře používání původního i nového názvu mikroba [12]. Toto řešení však autoři českých doporučených postupů nepovažují za vhodné, protože taxonomické pojmy mají být jednoznačné a jednotné.

Patogeneze nemoci

Dispozice: Faktory podporující rozvoj CDI jsou shromážděny v **tabulce 1**. Nejvýznamnějším vyvolávajícím faktorem je střevní dysmikrobie, způsobená antibiotickou léčbou. Doba potřebná k vyvolání CDI činí několik dní až týdnů; byl nicméně popsán vznik klostridiové kolitidy i po jediné dávce antibiotik. Onemocnění se může objevit během antibiotické léčby, ale také až za několik týdnů po jejím skončení.

Vznik nemoci: *C. difficile* jako striktně anaerobně žijící bakterie nemůže invadovat do vitálních tkání. Za fyziologických okolností tvoří jen součást střevní mikrobioty. Onemocnění mohou způsobit jen toxinogenní kmeny, které produkují toxin B (nejvýznamnější) a případně i toxin A a binární toxin. Toxiny B a A usmrcují lidské buňky, binární toxin poškozuje cytoskelet střevních epitelálních buněk, indukuje tvorbu mikrotubulů na povrchu střevní sliznice a usnadňuje tak adhezenci *C. difficile* ke sliznici [13, 14]. Všechny jmenované toxiny působí synergicky a v okolí mikrobiální kolonie mohou poškozovat jak střevní epitel, tak i hlubší vrstvy střevní stěny. Rozvoji nemoci za fyziologických podmínek brání zejména přirozená střevní mikrobiota a rovněž aktivita imunitního systému [15, 16, 17].

Z klinického pohledu je časná fáze nemoci charakterizována vznikem ostrůvkovitých ulcerací na sliznici tračníku. Povrch těchto vředů se pokrývá pablánami. Průjem v tomto stadiu představuje samočistící mechanismus, který je pro nemocného prospěšný. Naopak chabá peristaltika nebo podání léků tlumících střevní motilitu jsou faktory, které podporují progresi nemoci.

Působením toxinu B na hladkou svalovinu a vegetativní nervy ve stěně tračniku dojde postupně k zástavě peristaltiky a rozvoji ileu, což dále podporuje množení *C. difficile*. Terminální stadium nemoci se vyznačuje enormním roztažením tračniku (megakolon) a/nebo postupnou ztrátou bariérové funkce střevní sliznice, takže různé střevní bakterie a jejich toxiny mohou pronikat do hlubších tkání a do krevního řečiště a způsobit septický stav.

Rekurence: Dokud se neobnoví fyziologický střevní mikrobiální ekosystém, zůstává organismus vysoce vnímavý k opětovnému přemnožení klostridií, a tedy k nové atace nemoci. Předpokládá se, že hlavní příčinou rekurencí jsou spóry, kterých nemocný s klostridiovou kolitidou vylučuje milióny v každém mililitru průjmové stolice a kontaminuje jimi své okolí. Infekční dávka se u vnímavého jedince pohybuje v řádu desítek až stovek spór. K opětovnému rozvoji infekce proto u osob s přetrvávající střevní dysmikrobií dochází velmi **snadno**². Někteří autoři zastávají názor, že příčinou rekurencí může být i přetrvávání *C. difficile* v biofilmu adherovaném na střevní stěnu [16, 18].

² Poznámka pod čarou: Je důležité si uvědomit, že v našich podmínkách není příčinou rekurencí rezistence *C. difficile* na antibiotika podávaná v léčbě kolitidy. Při léčbě rekurence tedy z tohoto hlediska není chybou znovu použít stejné antibiotikum jako při léčbě předchozí ataky nemoci.

Klinický obraz

Kolitida způsobená *C. difficile* u mladších osob bez alterace celkového stavu většinou vzniká jako důsledek předchozí antibiotické léčby a projevuje se jako akutní průjmové onemocnění, které může, ale nemusí být provázeno horečkami a zvracením. Průjmy u klostridiové kolitidy nebývají profúzní, stolice jsou četné, někdy páchnoucí, ale neobjemné. U pacientů upoutaných na lůžko (např. po operaci) může tento stav imponovat jako náhle vzniklá inkontinence stolice.

Závažnější formy nemoci jsou provázeny bolestmi břicha, meteorismem a postupným oslabováním střevní peristaltiky vedoucím až k rozvoji ileu. U starších pacientů může být tento stav provázen narůstající apatií a kvantitativní poruchou vědomí. Horečka obvykle není přítomna. Laboratorně bývá často zjišťována nápadná leukocytóza, která kontrastuje s jen málo zvýšenou hladinou CRP.

Podezření na klostridiovou kolitidu by mělo být vysloveno zejména v situacích popsaných v **tabulce 2**. Charakteristiky těžké formy CDI popisuje **tabulka 3**.

Smrtnost CDI se pohybuje v rozmezí 3-17 % [19] a závisí na podílu starých, polymorbidních a jinak disponovaných osob ve vyšetřovaném souboru, a rovněž na četnosti výskytu hypervirulentních kmenů v dané lokalitě. Nejčastější příčinou smrti je toxické megakolon, septický (fulminantní) průběh nemoci a vyčerpání organismu opakovanými rekurencemi.

Toxické megakolon je nejtěžší formou klostridiové kolitidy. Je charakterizováno rozvojem paralytického ileu a enormní dilatací kliček tlustého a posléze i tenkého střeva. Pacient je v této fázi CDI bezprostředně ohrožen na životě, smrtnost činí 35-80 % [20, 21]. Je však nutno dodat, že toxické megakolon může vzniknout i z jiných příčin, než je klostridiová kolitida; relativně častou příčinou jsou idiopatické střevní záněty (IBD), především ulcerózní kolitida (UC) [21, 22].

Septický průběh CDI je způsoben translokací **bakterií**³ a jejich toxinů ze střevního lumen do krevního řečiště. Tento stav nemusí být spjat s dilatací střeva, může se vyvinout nezávisle.

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 kolem 20 % [5, 19]. Byly popsány i případy s více než dvaceti rekurencemi. Pacient s opakovanými atakami klostridiové kolitidy je ohrožený dehydrací, minerálovým rozvratem, malnutricí a celkovým

fyzickým i psychickým vyčerpáním.

³ Poznámka pod čarou: Průnik střevních bakterií do krevního řečiště nemusí být detekovatelný standardní hemokultivací, protože bakterie se dostávají do portálního řečiště a jsou z krve vychytány při průchodu játry. To ovšem nebrání vyplavení prozánětlivých cytokinů, které navodí septický stav.

Diagnostika

Definice CDI: Podle konsenzu evropských odborníků [4] může být za prokázanou CDI považováno jen onemocnění splňující aspoň jednu ze tří možností:

- klinický obraz odpovídající CDI a zároveň průkaz toxinů *C. difficile* ve stolici enzymoimunoanalýzou (EIA, ELISA), přičemž nebyla zjištěna jiná příčina průjmu.
- klinický obraz odpovídající CDI a zároveň průkaz toxinogenního kmene *C. difficile* na základě kultivace nebo genetické diagnostiky založené na amplifikaci a detekci vybraných úseků nukleových kyselin (NAAT, PCR), ideálně s nálezem nízké hodnoty Ct.
- nález pseudomembranózní kolitidy při endoskopii, po kolektomii nebo při pitvě, v kombinaci s kultivačním průkazem toxinogenního kmene *C. difficile*.

Doporučené postupy výslovně uvádějí, že k průkazu CDI nestačí jakýkoli pozitivní mikrobiologický nález; vždy musejí být zároveň přítomny i odpovídající klinické projevy nemoci. *C. difficile* je součástí fyziologické střevní mikrobioty u nemalé části lidské populace. Pozitivní výsledek mikrobiologického vyšetření proto nemůže být automaticky interpretován jako průkaz klostridiové infekce [23, 24, 25].

Vyšetření stolice, preanalytická fáze: Mikrobiologické vyšetření stolice cílené na průkaz CDI předpokládá přítomnost příznaků popsaných v tabulce 1. Není indikováno u jedinců s formovanou stolicí⁴ a běžně se neprovádí ani u dětí do 2 let věku.

Pro mikrobiologické vyšetření v případě podezření na CDI je třeba odebrat minimálně 2 ml stolice do sterilní nádoby. Optimálně by měl být vzorek vyšetřen do dvou hodin po odběru; tento požadavek se týká hlavně průkazu toxinů imunochemickou metodou, neboť toxiny nejsou stabilní a opožděné vyšetření může způsobit falešnou negativitu výsledku.

Není-li možné vyšetřit stolicí ihned, je třeba vzorek uchovat při chladničkové teplotě 5 °C. Pak by stabilita měla být zajištěna po dobu 48 hodin. Pro dlouhodobé zachování aktivity toxinů i jejich antigenních vlastností je nutné zmrazení na -70 °C.

Vlastní vyšetření stolice (analytická fáze): Tabulka 4 sumarizuje výpovědní hodnoty používaných testů. Vzhledem k rozdílné citlivosti různých metod je podle současných doporučení preferována kombinace dvou testů, tj. vyšetření klostridiového antigenu (glutamát-dehydrogenázy, GDH) a klostridiových toxinů nebo aspoň toxinu B. Oba tyto testy využívají principu imunoenzymoanalýzy (EIA, ELISA). Jako doplňkové vyšetření se provádí průkaz genu kódujícího syntézu toxinu B (případně i toxinu A) pomocí PCR. Toto vyšetření obvykle slouží pro rozhodování v nejasných případech, kdy pozitivní nález GDH je provázen negativním výsledkem průkazu toxinů A/B (obr. 1). Všechny jmenované testy přinášejí výsledky během několika hodin a umožňují tak včasné zahájení cílené léčby.

Vždy platí, že mikrobiologická diagnostika CDI má být založena na výsledku dvou různých testů.

Opírat průkaz CDI o samotnou pozitivitu PCR testu se nedoporučuje, protože tento test je natolik citlivý, že může reagovat i na prostou kolonizaci střeva kmenem *C. difficile* [25].

Kultivace stolice na průkaz *C. difficile* se má provádět u všech nemocných, kde průkaz GDH a toxinů nepřinesl jasný výsledek, a rovněž u pacientů s těžkým průběhem CDI. Dalším možným důvodem pro

založení kultivace je snaha o ověření citlivosti konkrétního kmene *C. difficile* k antibiotikům nebo získání podkladů pro epidemiologické šetření (surveillance). V této souvislosti upozorňujeme na to, že pro testování citlivosti k metronidazolu je nutné použít médium, které obsahuje hem [78].

Pro účely surveillance je obvykle nutné provádět ribotypizaci izolovaných kmenů; toto vyšetření zajišťují specializovaná pracoviště (např. Ústav lékařské mikrobiologie, FN Motol, Praha 5).

Vyšetření stolice, post-analytická fáze: Pozitivní nález, tedy průkaz toxinogenního kmene *C. difficile*, je třeba neprodleně hlásit na oddělení, kde je pacient hospitalizován. Současně by měly být pozitivní výsledky automaticky hlášeny na oddělení kontroly infekcí a nemocniční hygieny.

Je však nutné neprodleně oznámit klinickému lékaři i samotnou pozitivitu vyhledávacího testu (průkaz GDH), čili i případy, kdy při GDH pozitivitě vyšlo vyšetření toxinů imunochemickou metodou jako negativní. Tato informace je významná při rozhodování o způsobu léčby, viz Teze A2.

Endoskopická diagnostika: U nemocných se středně těžkou až těžkou formou CDI se na sliznici tračnicku objevují ostrůvkovité povlázky. Jejich velikost i hustota postupně narůstají, až nakonec může být sliznice pokryta pablány v celém rozsahu. Endoskopický obraz klostridiové kolitidy je v období výskytu ostrůvkovitých pablán natolik charakteristický, že jeho nález byl považován za patognomonický. Kritici však namítají, že endoskopický nález nemusí být jednoznačný, neboť ostrůvkovité pablány se vzácně mohou tvořit i při jiných chorobách postihujících střevo [26]. Je jistě možné odebrat biopsii a počkat na histologické vyhodnocení, tím se však stanovení diagnózy oddaluje na dobu srovnatelnou s kulturačním vyšetřením, a navíc ani v tomto případě nemusí být nález jednoznačný [27]. Další výtka spočívá v tom, že popis koloskopického nálezu je subjektivní, zjištěný obraz se obvykle nezaznamenává, a chybí tedy možnost dodatečné kontroly, zda popis odpovídal realitě. U pacientů s těžkým postižením střeva nelze pominout riziko perforace střeva při nešetrné manipulaci.

Význam zobrazovacích metod: Nativní rtg snímek břicha nebo CT vyšetření mohou prokázat dilataci střevních kliček a vyhlazení haustrace. Sonografie nebo CT ukáží zánětlivé rozšíření střevní stěny. Kromě toho na CT snímcích se po orálních nebo rektálních podání kontrastní látky mohou pablány na stěnách tračnicku manifestovat jako defekty kontrastní náplně. Při současném intravenózním podání kontrastní látky je pro klostridiovou kolitidu typické, že se sytí bezprostřední okolí střevního lumen (sliznice a podslizniční vazivo), ale ne hlubší vrstvy střevní stěny. Jmenované zobrazovací metody tedy mohou významně podpořit podezření na CDI, samy o sobě však tyto nálezy nejsou považovány za průkazné.

A) Teze týkající se diagnostiky CDI:

- 1) Diagnóza CDI se zakládá na kombinaci klinických projevů (průjem, bolesti břicha, subileus, ileus) a laboratorního průkazu klostridiových toxinů ve stolici pacienta (průkaz toxinů A/B pomocí enzymoimunoeseje nebo průkaz genu kódujícího syntézu toxinu B pomocí PCR). Samotný pozitivní laboratorní nález bez klinických projevů nelze považovat za průkaz CDI.
- 2) Jestliže u nemocného s klinickými projevy CDI vychází GDH vyšetření pozitivní, průkaz toxinů negativní, a PCR vyšetření nelze provést, doporučujeme založit kultivaci stolice na záchyt *C. difficile* a zahájit léčbu CDI. Po třech dnech je možné znovu posoudit diagnózu na základě výsledků kultivace a vyhodnocení účinku léčby.
- 3) Typický morfologický obraz střevní sliznice s ostrůvky pablán, zjištělný při koloskopii nebo při pitvě, může být natolik typický, že opravňuje k zahájení cílené léčby CDI. Doporučujeme však takový nález vždy confirmovat mikrobiologickým vyšetřením stolice. Vzhledem k riziku poškození střeva nedoporučujeme indikovat koloskopii za účelem stanovení diagnózy CDI.

Zdůvodnění:

Ad 1): Tyto teze jsou plně ve shodě s evropskými doporučenými postupy, pouze konkretizují postup při nutnosti rychlého stanovení diagnózy. Všechny autority se shodují, že diagnostika CDI musí být založena na kombinaci klinických příznaků a laboratorního nálezu.

Ad 2): Navržený postup ukazuje, jak je možné řešit situaci v případě, kdy rychlou mikrobiologickou diagnostiku není možné použít nebo její výsledky jsou nejednoznačné. Trvající vážné klinické podezření na CDI znamená, že pacient splňuje aspoň dvě ze tří podmínek: typický klinický obraz nemoci; pravděpodobný kontakt se spórami *C. difficile* v anamnéze; negativní výsledek vyšetření sloužících k průkazu jiné možné etiologii průjmů.

Ad 3): Koloskopické vyšetření samo o sobě není spolehlivé pro stanovení diagnózy CDI. V nových doporučených postupech je proto zmiňována jen mikrobiologická diagnostika [4, 5].

4 Poznámka pod čarou: Kliničtí lékaři by měli vědět, že pracovníci mikrobiologických laboratoří jsou instruováni, že formovaná stolice vůbec nemá být přijímána k vyšetřování CDI. Jestliže výjimečně nastane situace, kdy klinik indikuje vyšetření neprůjmovité stolice, měl by se předem dohodnout s mikrobiologem.

Terapie – obecné podklady

Volba léčebné strategie u CDI závisí na tíži onemocnění, věku pacienta a přítomných komorbiditách. Klinické a laboratorní parametry definující těžkou CDI jsou uvedeny v tabulce 3.

Obecná terapeutická doporučení lze formulovat následovně:

- Základem léčby je podání antibiotik s prokázanou účinností proti *C. difficile*.
- Pokud je to možné, okamžitě se ukončuje antibiotická léčba, která ke vzniku CDI vedla. U lehkých forem CDI může toto samotné opatření navodit uzdravu.
- Jestliže antibiotickou léčbu původního onemocnění nelze přerušit, je alespoň u některých nemocných možné nahradit dosud podávané antibiotikum jiným přípravkem s užším spektrem účinnosti a výhodnější farmakokinetikou, čili s nižším potenciálem pro vyvolání a progresi CDI [28].
- Podle potřeby se pacientovi podává rehydratace a šetřící dieta (t.j. nenadýmavá a nedráždivá strava, bez jiných zvláštních omezení). U těžších případů je indikována parenterální výživa.
- Léky tlumící střevní peristaltiku (spasmolytika, opiáty) jsou kontraindikovány, protože útlum peristaltiky zhoršuje průběh nemoci. Při úporném průjmu je možné tyto léky použít za podmínky, že (1) pacient dostává účinná antibiotika proti *C. difficile* a (2) tyto protiprůjmové léky budou podány v dávce, která nezastaví peristaltiku [5].
- Léky tlumící žaludeční aciditu jednoznačně přispívají k rozvoji kolitidy i rekurencí, není však jasné, zda ukončení této léčby příznivě ovlivňuje průběh již vzniklé CDI.

Zábrana šíření *C. difficile*: Pacienti s klinickými projevy klostridiové kolitidy vylučují stolicí velké množství infekčních spór, a proto musejí být ošetřováni v izolačním režimu. Zvláště velké nebezpečí pro vnímavé jedince (viz tab. 1) představují hypervirulentní kmeny *C. difficile*, které se šíří zejména v nemocničním prostředí. Naopak není potřeba izolovat osoby s pozitivním nálezem *C. difficile* ve stolici, kteří již nevykazují známky onemocnění.

V rámci bariérového režimu ošetřování se používají jednorázové rukavice a podle potřeby i nepromokavé pláště a vyhrazené vyšetřovací pomůcky (fonendoskopy, teploměry apod.). Pokoje mají být vybaveny samostatným sociálním zařízením. K dezinfekci kontaminovaných předmětů je nutné používat sporicidní roztoky. Běžně používané dezinfekční roztoky na bázi alkoholu a kvartérních

amoniových sloučenin nejsou proti klostridiovým sporám účinné. V prevenci přenosu *C. difficile* rukama pacientů a zdravotníků se zdůrazňuje zejména mechanická očista rukou teplou vodou a mýdlem s jejich následným důkladným osušením [5, 29]. Podrobný návod je obsažen v samostatném doporučeném postupu, který vypracovali evropští specialisté [30]. Důkladné poučení o hygieně rukou a nutnosti použití sporocidních přípravků k úklidu toalety (např. přípravky s chlórem) je třeba také sdělit ambulantním pacientům s CDI.

Dalším opatřením snižujícím riziko vzniku klostridiové kolitidy u již kolonizovaných pacientů je racionální antibiotická politika. Ta má být řízena a kultivována cestou lokálních ATB středisek [5].

Antibiotická léčba CDI

V současných doporučených postupech [4, 5, 6] jsou zmiňována pouze čtyři antibiotika, které lze v léčbě klostridiové kolitidy použít. Jejich základní charakteristiky jsou obsaženy v **tabulce 5**.

Fidaxomicin je nové baktericidní antibiotikum s úzkým spektrem, které je registrováno pouze pro léčbu CDI. Nevstřebává se z GIT a při jeho podávání nebyly popsány žádné systémové nežádoucí účinky. Ve střevním obsahu dosahuje podobně vysokých koncentrací jako vankomycin. Fidaxomicin inhibuje činnost bakteriální DNA-dependentní RNA-polymerázy, blokuje tedy přepis informace z DNA do RNA. Důsledkem je zástava proteosyntézy. U bakterií se tímto mechanismem rychle zastavuje syntéza toxinů, zároveň je zablokována i možnost sporulace. Snižená schopnost sporulace spolu s šetrnějším účinkem na střevní mikrobiotu významně snižuje riziko rekurencí CDI.

Fidaxomicin tedy působí rychleji než vankomycin a nevyvolává časté rekurence. Další předností při srovnání s vankomycinem je komfortnější schéma užívání (2x denně vs. 4x denně, viz tabulka 5) a nižší riziko selekce multirezistentních kmenů střevních bakterií. Hlavní nevýhodou fidaxomicinu je jeho poměrně vysoká cena.

Vankomycin je záložní antibiotikum určené k léčbě závažných infekcí vyvolaných gram-pozitivními bakteriemi. Působí pomalu baktericidně (ve srovnání s beta-laktamy) a jeho mechanismus účinku neinterferuje s proteosyntézou, čili přímo nezastavuje tvorbu toxinů. Tím je možné vysvětlit jeho pomalejší nástup účinku při porovnání s fidaxomicinem.

Při orálním podání dosahuje koncentrace vankomycinu ve střevě vysokých hodnot, stonásobně převyšujících hodnotu MIC (tabulka 4). Antibiotikum se nevstřebává z GIT, terapie tedy u většiny pacientů není spojena s rizikem orgánové toxicity. Průnik vankomycinu ze střeva do krevního řečiště byl popsán jen v ojedinělých kazuistikách, u nemocných léčených dávkami přesahujícími 500 mg/den, u nemocných s velmi těžkým průběhem CDI, rozsáhlým zánětlivým postižením střeva (IBD), případně ještě v kombinaci s renální insuficiencí [31]. Hlavním nežádoucím důsledkem léčby orálním vankomycinem je prohloubení střevní dysmikrobie, což vytváří podmínky pro rozvoj rekurencí. Vysoké koncentrace vankomycinu ve střevním obsahu usmrcují nejen grampozitivní bakterie, ale dokonce i anaerobně rostoucí gramnegativní mikroby ze skupiny *Bacteroides-Prevotella* [32]. V ČR nejsou registrovány žádné tabletové přípravky obsahující vankomycin. Lék může být proto připraven přímo na oddělení rozpuštěním 500 mg prášku na přípravu infuze v 20 ml vody na injekci; vzniklý roztok pacient vypije ve čtyřech dávkách s odstupem vždy 6 hodin. Stabilita roztoku při uchování v chladničkové teplotě činí 48 hodin. Vankomycin k orální léčbě lze používat i ve formě enterosolventních kapslí, které z prášku vyrobí lékárna jako individuálně připravovaný léčivý přípravek.

Metronidazol působí na většinu anaerobně rostoucích bakterií. Byl historicky prvním lékem používaným v terapii CDI. Je běžně známý a levný, užívá se v mnoha indikacích. Je to také jediné antibiotikum, které lze v léčbě CDI použít v orální i parenterální formě. Při orálním podání se

metronidazol vstřebává již v horních částech střevního traktu a přechází do krve. Do tračníku se tedy nedostává v důsledku neúplného vstřebávání, ale intestinální sekrecí, jejíž intenzita je závislá na velikosti a rozsahu zánětu. Z toho vyplývají dva důsledky: (1) účinek antibiotika je větší při závažnějším průběhu nemoci; (2) pro parenterální a orální podávání platí stejné dávkovací schéma, terapeutický efekt je v obou případech prakticky identický.

Nevýhodou metronidazolu je nižší účinnost ve srovnání s vankomycinem a fidaxomicinem. Tu je možné vysvětlit dosažením podstatně nižších koncentrací ve střevním obsahu, viz tabulka 5. Uplatňuje se však i snížená citlivost některých kmenů *C. difficile*, což je v tabulce 5 patrné při porovnání hodnot MIC₅₀ a MIC₉₀. Zejména u hypervirulentních kmenů působí metronidazol inhibičně až při koncentracích kolem 2 mg/l, což sice ještě nedosahuje oficiální hranici rezistence, ale jistě to přispívá k nižší účinnosti terapie. Důsledkem obou zmíněných hendikepů je pomalejší efekt léčby a větší riziko terapeutického selhání.

Tigecyklin je širokospektré parenterální antibiotikum tetracyklinové řady. Je odolný vůči většině mechanismů rezistence, kterými se bakterie brání proti tetracyklinům 1. a 2. generace, a působí tedy i na četné multirezistentní kmeny bakterií. Do střevního lumen se dostává intestinální sekrecí podobně jako metronidazol, způsob účinku spočívá v inhibici proteosyntézy bakterií, čímž připomíná fidaxomicin.

Účinnost a bezpečnost tigecyklinu v léčbě CDI byla popsána v četných kazuistikách a malých studiích, nebyla však zatím prověřena dostatečně rozsáhlými randomizovanými studiemi. V některých doporučených postupech proto tigecyklin není zmiňován jako možný lék volby. Jeho hlavní uplatnění nadchází v případech, kdy nelze použít standardní orální léčbu. Jde zejména o pacienty s toxickým průběhem nemoci a zástavou střevní peristaltiky. S výhodou jej lze rovněž užít v případě koincidence CDI s jinou bakteriální infekcí.

Jiná antibiotika: V literatuře o *C. difficile* jsou ojediněle zmiňována i další přípravky, jejich praktický význam pro léčbu CDI je však v současnosti zanedbatelný. **Rifaximin** je antibiotikum příbuzné rifampicinu, které se podává orálně a nevstřebává se z GIT. Je registrován k léčbě různých střevních infekcí, zejména lehkých průjemových onemocnění spojených se střevní dysmikrobií (cestovatelské průjemy), ve výčtu indikací však CDI není uvedena. Účinnost rifaximinu vůči *C. difficile* je nespolehlivá, více než 50 % kmenů testovaných v ČR bylo rezistentních [33, 34]. Údaje o účinnosti rifaximinu v léčbě CDI jsou nedostatečné [5]; někteří autoři pouze připouštějí možnost použití tohoto přípravku při rekurentní CDI (viz níže). Orálně podávaný **teikoplanin** je možná účinnější než vankomycin, důkazy však nejsou dostatečně statisticky podložené [35]. Velmi málo literárních údajů je k dispozici o **nitazoxanidu**, **bacitracinu** a **kyselině fusidové** [35]. Vývoj **cadazolidu** a **surotomycinu** byl zastaven, protože tyto přípravky neprokázaly lepší účinnost než vankomycin. Ve fázi analýzy výsledků klinického zkoušení zatím zůstává **ridinilazol** [4].

Terapie jednotlivých forem akutní CDI

Při posuzování jednotlivých léčebných možností je nutné samostatně hodnotit dva aspekty léčby: (1) vyléčení stávající akutní infekce *C. difficile*; (2) šetrnost vůči fyziologické střevní mikrobiotě, čili minimalizace rizika rekurencí. Výsledky randomizovaných srovnávacích studií ukazuje **tabulka 6**.

Standardní antibiotická léčba první epizody CDI: Ze tří orálně použitelných antibiotik vykazuje nejlepší účinnost fidaxomicin. Podáním vankomycinu lze dosáhnout podobného léčebného výsledku,

ale s významně vyšším rizikem následné rekurence. Při léčbě metronidazolem jsou léčebné výsledky nejhorší, zejména u hospitalizovaných pacientů a infekcí vyvolaných hypervirulentními kmeny [4]. Podle evropských doporučených postupů z tohoto porovnání vyplývá, že lékem první volby je fidaxomicin a lékem druhé volby vankomycin. Metronidazol je možno podat jen v případech, kdy fidaxomicin ani vankomycin nejsou použitelné (např. kvůli alergii) nebo nejsou dostupné. Doba léčby je při použití všech jmenovaných antibiotik stejná, čili 10 dní [4].

Toto doporučení nebere v úvahu cenové rozdíly jmenovaných přípravků ani různé priority antibiotické politiky v jednotlivých státech. Nezohledňuje také odlišnosti v době potřebné k dosažení klinického účinku, viz tabulka 5.

B) Teze popisující doporučenou standardní ATB léčbu první epizody CDI:

- 1) Lékem volby CDI u hospitalizovaných pacientů je fidaxomicin 200 mg po 12 hodinách nebo vankomycin 125 mg po 6 hodinách. Obě možnosti jsou srovnatelně účinné z hlediska výsledku léčby, při použití fidaxomicinu je však nižší procento rekurencí.
- 2) Fidaxomicin je jednoznačně preferován ve dvou situacích: (a) počínající porucha střevní peristaltiky, která hrozí rozvojem ileu; (b) jde-li o nemocného, u něhož je nezbytné minimalizovat riziko rekurencí.
- 3) V léčbě ambulantních pacientů je možné použít vankomycin 125 mg po 6 hodinách nebo metronidazol 500 mg po 8 hodinách. Podmínkou použití metronidazolu je lehký průběh nemoci a skutečnost, že jde o první epizodu CDI. Fidaxomicin zatím v ČR není uvolněn pro ambulantní pacienty.
- 4) Doba antibiotické léčby CDI je možné individualizovat. Při dobré klinické odpovědi a absenci komplikujících okolností může být doba léčby zkrácena (např. při použití vankomycinu na 6-7 dní a při použití fidaxomicinu na 5 dní).
- 5) Nezbytnou součástí léčby je izolace nemocných osob a další zásady popsané výše v kapitole Terapie – obecné podklady.

Zdůvodnění:

Ad 1): Srovnatelný léčebný efekt obou přípravků je dobře statisticky doložen, u pacientů léčených fidaxomicinem je nižší procento rekurencí [35, 6, 4].

Ad 2): V prvním případě jsou myšleni pacienti, jejichž klinický stav se kriticky zhoršuje, a je pravděpodobné, že střevní peristaltika ustane během 1-2 dní. Preference fidaxomicinu zde vyplývá z jeho rychlého působení; při podávání vankomycinu by mohl ileus nastat dříve, než vankomycin rozvine svoji antibakteriální aktivitu. Tento postoj je založen na konsenzu klinických odborníků, není podložen exaktními daty.

V druhém případě vyplývá upřednostnění fidaxomicinu z jeho selektivnějšího působení, čili méně destruktivního vlivu na střevní mikrobiální ekosystém. Fidaxomicin je proto preferován u nemocných před plánovanými neodkladnými léčebnými výkony (operace, chemoterapie) nebo osob, které si nemohou dovolit riziko rekurence z jiných podobně naléhavých důvodů.

Ad 3): V českém doporučeném postupu se přístup k léčbě odvozuje od toho, jestli je nemocný léčen ambulantně (čili jde o lehký průběh CDI) nebo je hospitalizován (závažná forma CDI). Toto zjednodušení je možné provést, protože péče o nemocné a její dostupnost je v celém státě víceméně jednotná a rozhodnutí o hospitalizaci není závislé na platební schopnosti pacientů.

Argumentace k možnosti podat orální metronidazol jako lék volby u ambulantně léčených pacientů:

- a) Metronidazol byl v této indikaci podáván řadu let a rozhodně není neúčinný. Rozdíl v účinnosti léčby metronidazolem a vankomycinem konkrétně činí 78,1:86,9 (viz tabulka 6). I když je to rozdíl statisticky významný, není natolik výrazný, aby opravňoval k téměř úplnému

vyřazení metronidazolu z léčby CDI. Ostatně i.v. metronidazol v kombinaci s lokálně podaným vankomycinem či fidaxomicinem navzdory veškeré kritice zůstává lékem volby u závažných forem CDI, jestliže není možné podat orální léčbu [4, 6].

- b) Ambulantně léčení pacienti obvykle mají lehčí průběh nemoci a je u nich také nižší pravděpodobnost, že původcem infekce je hypervirulentní kmen *C. difficile*.
- c) Ambulantní lékaři jsou na předepisování metronidazolu v léčbě CDI zvyklí. Je to pro ně i administrativně jednodušší, není nutné žádat o povolení preskripce antibiotické středisko.
- d) Podobně smířlivé stanovisko vůči podání metronidazolu u nekomplikovaného průběhu nemoci a nerizikových nemocných zastává i Americká gastroenterologická společnost (AGA) [5]. Názor, že metronidazol může být používán k léčbě mírných případů CDI, publikovali také němečtí a francouzští autoři [37, 38].

Ad 4): Antibiotika používaná v léčbě CDI nejsou dokonale selektivní, vždy zasáhnou spolu s *C. difficile* i určitý segment střevního ekosystému. Je proto žádoucí dobu léčby zbytečně neprodlužovat, aby se neprohlubovala dysmikrobie. Je známo, že desetidenní doba léčby CDI byla zavedena v době, kdy lékem volby byl metronidazol [39]. U fidaxomicinu, jehož klinický efekt je patrný během 1-2 dnů, se již zkoušejí krátkodobé léčebné režimy trvající 5 dní, na něž navazuje nízko dávkovaná zajišťovací kúra určená k zamezení vzniku rekurencí, nejčastěji ve schématu 1 tbl (200 mg) 1x denně po dobu 10 dní nebo 1 tbl obden až do 25. dne léčby [40,41]. Ukazuje se tedy, že k vyléčení CDI u nekomplikovaných případů stačí doba odpovídající přibližně dvojnásobku doby potřebné k dosažení zjevného klinického efektu, viz **tabulka 7**. Považujeme proto za přípustné zkrátit dobu antibiotické **léčby CDI⁵**, přičemž podmínkou zkrácení léčebného režimu musí vždy být průkaz dobré klinické odpovědi na podanou léčbu, tj. ústup klinických obtíží (průjmy, bolesti břicha, nadýmání) a současně i normalizace zánětlivých markerů, především leukocytózy. Stejně jako u bodu 2 je tento postoj založen na konsenzu klinických odborníků, není podložen exaktními daty.

Ad 5) Jmenovaná opatření byla do textu zařazena jen pro připomenutí významu současných protiepidemických opatření.

⁵ Poznámka pod čarou: Považujeme za nutné zdůraznit, že ke zkrácení doby léčby se musí přistupovat výběrově a nikoli rutinně. Jde tu o změnu v přístupu lékaře k terapii. Smysl individualizace léčby spočívá v tom, že zkušený lékař dostává právo dobu léčby zkrátit nebo naopak prodloužit, podle celkové kondice pacienta, rychlosti odpovědi na léčbu a přítomnosti či absence rizikových faktorů. Dodáváme přitom, že individualizace léčby dává ošetřujícím lékařům prostor nejen ke zkrácení, ale i k prodloužení antibiotické kúry. Americká gastroenterologická společnost například doporučuje prodloužit podávání orálního vankomycinu u nemocných s idiopatickým zánětem střeva (IBD) na 14 dní [5].

Postup při nedostatečné účinnosti standardní léčby (refractory CDI): Podle evropských doporučených postupů je v těchto případech namíste překontrolovat správnost diagnózy CDI. Léčba orálním fidaxomicinem nebo vankomycinem by totiž měla být spolehlivě účinná. Vysvětlením nedostatečného efektu podané terapie může být duální infekce nebo přítomnost jiné, dosud nerozpoznané neinfekční střevní choroby při současné kolonizaci střeva *C. difficile*; ta je pak interpretována jako průkaz etiologie. U ambulantně léčených nemocných může být selhání léčby způsobeno špatnou kompliancí pacienta [4].

Podle výsledků provedených studií nebyl zjištěn žádný přínos při zvýšení dávkování vankomycinu na 4x 500 mg ani při přidání i.v. metronidazolu nebo tigecyklinu k standardní orální léčbě. Je-li léčba

fidaxomicinem nebo vankomycinem skutečně neúčinná, doporučuje se navrhnout pacientovi transplantaci stolice v průběhu léčebné kúry [4].

C) Teze popisující doporučený postup při nedostatečné účinnosti standardní léčby:

- 1) Nedostatečnou účinnost, respektive klinické selhání antibiotické léčby, je možné konstatovat u fidaxomicinu nejprve v průběhu třetího dne, u vankomycinu v průběhu čtvrtého dne a u metronidazolu v průběhu pátého až šestého dne.
- 2) Je nepravděpodobné, že by příčinou selhání léčby byla rezistence *C. difficile* na podané antibiotikum. Je-li zachována peristaltika, nemá smysl snažit se zvýšit účinnost léčby navýšením dávek, v praxi zejména zvýšením dávkování vankomycinu na 4x 500 mg, nebo podáním kombinace antibiotik. Doporučujeme znovu posoudit diagnózu nemoci a pátrat po jiné příčině (duální infekce, současné dosud nediagnostikované neinfekční střevní onemocnění apod.) s využitím mezioborové spolupráce. Je-li pacient léčen na infekčním oddělení, měl by být v této situaci konzultován gastroenterolog; je-li léčen na interním oddělení, je vhodné konzultovat infektologa. U ambulantních pacientů doporučujeme pátrat, zda pacient opravdu užíval předepsanou léčbu.
- 3) Je-li skutečně zjištěno klinické selhání správně podávané antibiotické léčby CDI, doporučuje se kromě záměny přípravků navrhnout pacientovi transplantaci stolice jako léčebné opatření. Kmen *C. difficile* (vzorek stolice, pokud není kultivace možná) by měl být zaslán k typizaci.

Zdůvodnění:

Ad 1): Toto tvrzení vyplývá z údajů obsažených v tabulce 5. Jednotlivá antibiotika používaná v léčbě CDI se liší rychlostí dosažení klinického účinku.

Ad 2): Kmeny *C. difficile* jsou zatím na doporučená antibiotika dobře citlivé, výskyt rezistencí k metronidazolu, vankomycinu a tigecyklinu se pohybuje na úrovni 1 %, v případě fidaxomicinu dokonce <0,1 % [43]. Podle jiné studie se rezistence *C. difficile* k vankomycinu v zemích EU pohybuje pod úrovní 5 % a rezistence k fidaxomicinu je zcela výjimečná [44, 45]. V nejistotě je možné zaslat izolovaný kmen *C. difficile* do specializované laboratoře (Ústav lékařské mikrobiologie, FN Motol, Praha 5).

Komplexní zdůvodnění jmenovaných opatření je obsaženo v evropských doporučených postupech [4]. Součástí vyšetřovacího postupu je obvykle koloskopické vyšetření; vzhledem k fragilitě střeva se toto vyšetření může odložit na dobu po zvládnutí akutní fáze nemoci.

Ad 3): Klinické selhání léčby (přetrvávající průjmy) může být způsobeno nejen samotnou klostridiovou infekcí, ale i závažnou dysmikrobií, která přetrvává po zvládnutí klostridiové infekce. V takovém případě je transplantace stolice vhodným léčebným opatřením. Zkušenosti s použitím FMT v této indikaci jsou zatím vzácné [46, 47], nicméně evropské doporučené postupy tento postup připouštějí [4].

Postup při nemožnosti orální léčby: Pro tyto případy není k dispozici dostatek údajů pro stanovení optimálního postupu [4, 5, 6]. Podle evropských doporučení je vhodné pokusit se o podání vankomycinu nebo fidaxomicinu intraluminálně, tj. operativním vytvořením dvouhlavňové (dvouotvorové) ileostomie a laváží střeva roztokem antibiotika. K tomu je možné připojit parenterální léčbu metronidazolem v dávce 3x 500 mg nebo tigecyklinem 2x 50 mg, po úvodní nasycovací dávce 100 mg [4].

Americké doporučené postupy s rozpaky připouštějí rovněž možnost podat vankomycin ve formě klysmat (500 mg ve 100 ml fyziologického roztoku každých 6 hodin); přínos tohoto způsobu léčby je však nepřesvědčivý [5].

D) Teze popisující doporučenou léčbu CDI při nemožnosti orální terapie:

- 1) Nejedná-li se o fulminantní průběh CDI, je vhodné zahájit léčbu podáním i.v. tigecyklinu. Dávkování tigecyklinu v této indikaci je vhodné zvýšit na 100 mg po 12 hodinách (200 mg/den), přičemž rychlého nasycení lze dosáhnout zkrácením intervalu mezi prvními dvěma dávkami na 6 hodin.
- 2) Při nedostupnosti tigecyklinu je možné podat i.v. metronidazol, ve standardním dávkování 500 mg po 8 hodinách.
- 3) Operační řešení je nutno zvážit při progresi závažnosti nemoci v průběhu této antibiotické léčby. Postupem volby je pak vytvoření dvouhlavňové ileostomie, případně perkutánní endoskopické cékostomie. Do takto vytvořených vstupů se aplikují laváže obsahující vankomycin nebo fidaxomicin.

Zdůvodnění:

Ad 1) Antibiotická léčba je vůči nemocnému podstatně šetrnější než operace a laváže střeva. Z hlediska výběru antibiotika upřednostňujeme tigecylin před metronidazolem, protože zastavuje u bakterií proteosyntézu a tedy tvorbu toxinu, a také protože při dosažení stejných koncentrací ve střevním obsahu účinněji zastavuje množení *C. difficile* (nižší hodnota MIC), viz tabulka 5. Tuto argumentaci považujeme za oprávněnou, ačkoli dosud není k dispozici dostatek dat z klinických studií, které by tyto teoretické závěry potvrdily. Zvýšené dávkování tigecyklinu při závažných infekcích bylo vyzkoušeno v jiných indikacích a je dobře tolerováno [48, 49].

Ad 2) Dávkování metronidazolu nelze stupňovat vzhledem k narůstajícímu riziku nežádoucích účinků.

Ad 3) V evropských guidelines je jako postup volby uvedeno pouze vytvoření dvouhlavňové terminální ileostomie [4]. Perkutánní endoskopická cékostomie je jednodušší metoda, vhodná pro nemocné s velmi vysokým operačním rizikem [50, 51]. Pro přípravu laváží neexistují uznávaná pravidla. Denní dávky takto podaného antibiotika by měly být shodné jako při standardním způsobu podávání. Autoři popisující tento způsob léčby používali vankomycin, a proto ho evropské doporučené postupy doporučují jako lék volby [4]. Fidaxomicin je v těchto doporučených postupech uveden jako možná alternativa pro přípravu laváže, s teoretickým zdůvodněním vycházejícím z jeho vyšší účinnosti, ale bez potvrzení spolehlivými klinickými zkušenostmi. Fidaxomicin je distribuován ve formě potahovaných tablet, z níž je možné na oddělení připravit suspenzi.

Léčba fulminantně probíhající CDI: Spolehlivý návod na úspěšné řešení této formy nemoci neexistuje. Pacient má být hospitalizován na JIP s průběžným monitorováním vitálních funkcí. Evropské guidelines vycházejí z větší účinnosti antibiotik podávaných přímo do trávicího traktu a doporučují tedy podání orálního vankomycinu nebo fidaxomicinu, je-li to možné. Není-li orální léčba uskutečnitelná, doporučuje se vytvořit dvouhlavňovou ileostomii a podávat antibiotika touto cestou [4].

Je důležité konzultovat chirurga časně. Včasným provedením ileostomie je možné předejít progresi nemoci, která je pak již řešitelná pouze totální kolektomií, s mortalitou 35-40 % [4, 5].

Intraluminální aplikaci antibiotik působících proti *C. difficile* je možné podpořit podáním tigecyklinu nebo metronidazolu i.v. [4]; dostupná literatura však neobsahuje studie, které by přínos této kombinace spolehlivě dokládaly.

E) Teze popisující doporučenou léčbu fulminantně probíhající CDI:

- 1) Jestliže je pacient schopen přijmout orální léčbu a má aspoň částečně zachovalou peristaltiku, je lékem volby fidaxomicin ve standardním režimu. Není-li pacient schopen

přijímat léky orálně, doporučujeme vytvořit podmínky pro podávání antibiotika do ilea nebo céka.

- 2) K posílení účinku této léčby, zejména při hrozícím ileu, doporučujeme současně podat i.v. tigeckylin v dávkování 100 mg/dávku. Interval mezi první a druhou dávkou 6 hodin, dále po 12 hodinách.
- 3) Jestliže pacient jeví známky sepse, doporučujeme podat nemocnému místo i.v. tigecklinu i.v. širokospektré beta-laktamové antibiotikum, tj. piperacilin/tazobaktam nebo karbapenem. Současně je namístě zvážit parciální nebo totální kolektomii jako *ultimum refugium*.

Zdůvodnění:

Ad 1) Fidaxomicin má ze všech tří orálně aplikovatelných antibiotik nejrychlejší účinek, viz Teze B2, proto ho při život-ohrožující infekci považujeme za lék volby. Koncentrace fidaxomicinu ve střevním obsahu je natolik vysoká (viz tabulka 5), že není nutné používat nasycovací režim. Vytvoření přístupu do ilea nebo céka je popsáno v předchozí kapitole.

Ad 2) Preferujeme podání tigecklinu, protože má výhodnější farmakodynamické vlastnosti než metronidazol. Dávkování tigecklinu by vzhledem k závažnosti nemoci mělo být na horní hranici terapeutického rozpětí, tj. 200 mg/den, viz Teze D1.

Ad 3) Septický průběh CDI obvykle svědčí o těžkém poškození střevní stěny, ztrátě její bariérové funkce a translokaci střevních bakterií do vnitřních tkání organismu, včetně krevního řečiště. Při podezření na tuto komplikaci proto považujeme za správné podat intravenózně baktericidní antibiotikum se spektrem působnosti postihujícím běžné střevní aerobně i anaerobně rostoucí bakterie, tedy například piperacilin/tazobaktam nebo meropenem. Tato antibiotika jsou dobře účinná nejen proti většině střevních potenciálně invazivních bakterií a působí i proti *C. difficile* [43]. Současně je nutné ve spolupráci s chirurgem rozhodnout o urgentní kolektomii. Jde o mutilující výkon, který pro pacienta v těžkém stavu představuje značnou zátěž; na druhou stranu je to v této fázi choroby jediný účinný způsob, který vede k odstranění zdroje sepse. Má-li být proveden, musí se uskutečnit neodkladně, protože každá hodina prodlení zhoršuje prognózu nemocného.

Léčba rekurentní CDI

Nemocný, který prodělává rekurentní CDI, je vždy ohrožen rizikem další rekurence. Léčba rekurentní CDI se proto skládá ze dvou složek: zvládnutí aktuální klostridiové infekce a profylaxe další rekurence.

Léčba první rekurence CDI: Evropské doporučené postupy [4] radí podat fidaxomicin všem nemocným, kteří byli při předchozí (=první) atace CDI léčeni vankomycinem nebo metronidazolem. Fidaxomicin v této indikaci je možno podávat v obvyklém režimu, tj. 200 mg po 12 hodinách po dobu 10 dní, anebo v alternativním režimu, tj. 200 mg po 12 hodinách po dobu 5 dní a následně 200 mg každých 48 hodin po dobu 12 dní, čili ve dnech 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23 a 25. Toto prodloužené schéma podávání může snížit riziko rekurence [40]. Jeho nevýhodou je prodloužená doba léčby a teoreticky i vytvoření podmínek podporujících šíření rezistence k fidaxomicinu.

Nemocným, u nichž došlo k rekurenci CDI po léčbě fidaxomicinem, je možné podat standardní léčbu (vankomycin nebo znovu fidaxomicin) spolu s intravenózní infuzí monoklonální protilátky proti toxinu B (bezlotoxumab). V této souvislosti je doporučeno zvážit prolongované podávání vankomycinu v režimu postupného vysazování (*taper and pulse*), čili 2 týdny 4x 125 mg, pak 1 týden 2x 125 mg, poté 1 týden 1x 125 mg, následně 1 týden 125 mg á 48 hod, nakonec 1 týden 125 mg á 72 hod. Celková doba antibiotické kúry takto vychází na 6 týdnů. Účinnost tohoto způsobu léčby dokládá metaanalýza [52], nevýhody jsou podobné jako při prodlouženém podávání fidaxomicinu.

Léčba druhé a další rekurence: V těchto případech jsou doporučovány dva možné postupy [4]: (a) standardní antibiotická léčebná kúra (fidaxomicin nebo vankomycin po dobu 10 dní) s následnou transplantací stolice (FMT), nebo (b) standardní antibiotická léčebná kúra spolu s intravenózní infuzí monoklonální protilátky proti toxinu B (bezlotoxumab). Stejně jako v předchozím případě je možné podat vankomycin nebo fidaxomicin v prodlouženém režimu.

6 Poznámka pod čarou: Režim postupného vysazování fidaxomicinu nebo vankomycinu lze rozdělit do dvou fází. První z nich je vlastní léčebná kúra, druhou je plynule navazující profylaxe rekurence. Stojí za zmínku, že v případě fidaxomicinu je zde tiše přijat princip, podle něž je možné při dobré klinické odpovědi zkrátit dobu léčby. To dobře koresponduje s polemikou popsanou výše (Teze B4).

F) Teze popisující doporučenou léčbu rekurentní CDI:

- 1) V léčbě první rekurence doporučujeme buď podat fidaxomicin, anebo použít vankomycin a následně provést transplantaci stolice (FMT). Není-li u daného pacienta FMT proveditelná, je lékem volby fidaxomicin. Dávkování antibiotik viz Teze B.
- 2) Od druhé rekurence nedoporučujeme léčit pacienty fidaxomicinem, za postup volby považujeme orální podání vankomycinu a následně FMT.
- 3) Filtrát stolice může být podán do duodena/jejuna sondou nebo pracovním kanálem endoskopu, nebo do tračnicku cestou rektálního klysmatu nebo koloskopem. Další možnou cestou je použití enterosolventních kapslí. Nemocným s ileostomií či cékostomií může být filtrát podán touto cestou. Je v kompetenci ošetřujícího lékaře zvolit mezi těmito variantami postup, který je optimální z hlediska nemocného a současně i z hlediska provozních možností daného pracoviště.
- 4) Režim postupného vysazování vankomycinu nebo fidaxomicinu doporučujeme zvažovat u mnohočetných rekurencí jen tehdy, jestliže není možné provést FMT. Nedoporučujeme jejich rutinní používání.

Zdůvodnění:

Ad 1) Bezlotoxumab je sice v ČR registrován (v rámci celoevropské registrace), ale není obchodován, čili reálně není dostupný, lze ho získat pouze cestou mimořádného dovozu. Proto nemůže být uveden v českých doporučených postupech jako standardní řešení. Podání FMT považujeme za kvalitní a dobře dostupnou alternativu. Rizika spojená s FMT je možné z větší části eliminovat vhodným výběrem dárců. Z tohoto důvodu považujeme FMT za výkon, který je při souhlasu pacienta plně indikován již při první rekurenci CDI. U osob velmi disponovaných k rekurentnímu průběhu může být FMT zvažována dokonce již po první atace nemoci. Podmínky správného provedení FMT jsou popsány v samostatném doporučeném postupu [53].

Ad 2) Při druhé rekurenci je střevní mikrobiální ekosystém natolik rozvrácený, že úzké spektrum fidaxomicinu a jeho selektivní účinek ztrácí význam [54, 55].

Ad 3) Podání filtrátu stolice do duodena/jejuna nebo do tračnicku jsou standardní metody popsané ve výše zmíněném doporučeném postupu [53]. Použití enterosolventních kapslí je alternativní metoda s velmi dobrou účinností (74-96 %), která zatím našla oblibu zejména v USA [5, 56, 57]. Jestliže peristaltika selhává a je uměle vytvořen přístup do ilea nebo céka, je možné podat filtrát stolice i touto cestou [56].

Ad 4) Jmenované režimy s postupným snižováním dávek antibiotika v průběhu několika týdnů nepochybně snižují riziko rekurencí. Je ale dobré si uvědomit, že studie, které tuto skutečnost dokládají [52], obsahují bias: požadavek na dlouhodobé podávání antibiotik podle měnící se šablony automaticky vylučuje pacienty, kteří nejsou kompliantní z jakéhokoli důvodu, od nedostatečné

pečlivosti až po technické obtíže při poskytování ambulantní léčebné péče. Tím mohou být výsledky studií zkresleny. Za ještě větší problém považujeme fakt, že jmenované režimy jsou v přímém rozporu s obecným principem antibiotické politiky, podle něhož by se antibiotika měla podávat pokud možno ve vysokých dávkách a po krátkou dobu [58]. Naléhavost tohoto principu se odvozuje z narůstající rezistence bakterií k antibiotikům. Je pravda, že se zatím nepodařilo spolehlivě prokázat, že léčba CDI orálně podávaným vankomycinem vede k selekci multirezistentních enterokoků [59, 60], nicméně vznik selekčního tlaku podporujícího šíření rezistentních kmenů je při používání zmíněných režimů neoddiskutovatelný.

Poznámky k profylaxi CDI

Rozeznáváme primární profylaxi CDI (opatření zabraňující vzniku nemoci u disponovaných osob) a sekundární profylaxi (opatření zabraňující rozvoji rekurence po prodělaném onemocnění).

V této kapitole jsou probrány nejvýznamnější opatření, která mohou disponované osoby ochránit.

Režimová opatření: Patří sem časná mobilizace nemocných, kvalitní výživa, opatření snižující riziko výskytu spór *C. difficile* v okolí osob vnímavých k nákaze a podobně. Antibiotická léčba by u disponovaných osob měla být omezena na nezbytné minimum, a pokud je nezbytná, měly být preferovány přípravky, které střevní mikrobiotu narušují co nejméně [28]. Zmíněná opatření jsou obecně akceptována, jejich význam ale není podepřen výsledky studií.

Transplantace stolice (FMT): Je to ověřená účinná metoda sloužící k obnovení fyziologické střevní mikrobioty. Používá se hlavně k profylaxi rekurencí, ale může sloužit i k léčbě (Teze C2). V evropských i v amerických doporučených postupech je doporučována až při druhé a další rekurenci, ne dříve. Tento zdrženlivý přístup vyplývá z analýzy rizik FMT: jde především o možnost přenosu různých střevních patogenních mikrobů, dále riziko šíření multirezistentních bakterií a konečně i riziko přenosu mikrobů, které jsou schopné ovlivnit mezibuněčnou signalizaci v organismu příjemce a indukovat tímto způsobem vznik obezity, diabetu, autoimunních onemocnění nebo nádorů [4, 5, 6]. Kvalitním výběrem dárců je možné tato rizika minimalizovat.

Profylaktické (supresivní) podávání vankomycinu: V nedávně době bylo publikováno několik retrospektivních observačních studií, které uvádějí 5% až 30% snížení výskytu CDI při perorální profylaxi vankomycinem během jiné širokospektré ATB terapie. Aktuální evropský doporučený postup uznává potenciální přínos takové profylaxe u polymorbidních imunokompromitovaných pacientů, typicky jedinců po orgánových transplantacích či zatížených onkologickými nemocemi, po dobu podávání širokospektrých antibiotik [4]. V amerických doporučených postupech je navíc jako *ultimum refugium* navržena možnost dlouhodobé supresivní profylaxe vankomycinem (zpravidla 125 mg p.o. 1x denně) u nemocných, kteří jsou v extrémně vysokém riziku závažného průběhu CDI, a přitom jiné metody profylaxe selhaly nebo je nebylo možno použít [5]. V podobných výjimečných situacích je antibiotická profylaxe CDI oprávněná, není však možné ji doporučit pro rutinní použití s ohledem na zásady antibiotické politiky, viz Teze F4.

Bezlotoxumab: Jde o lidskou monoklonální IgG protilátku, která neutralizuje klostridiový toxin B. Je registrován výslovně jako prostředek sloužící k profylaxi rekurencí, nikoli pro léčbu aktivní CDI. Podává se formou jednorázové i.v. infúze, její biologický poločas činí přibližně 19 dnů. Do střevního lumen se dostává sekrecí během zánětu. Podle výsledků registračních studií snižuje podání bezlotoxumabu výskyt rekurencí CDI o 10-20 % [4, 61]. Na základě podrobnějšího rozboru byly identifikovány skupiny pacientů, u kterých byl efekt podávání bezlotoxumabu v profylaxi rekurence CDI nejlepší. Jednalo se o pacienty nad 65 let věku, pacienty s anamnézou CDI v předchozích 6

měsících, imunokompromitované jedince, dále pacienty po těžkém průběhu epizody CDI a po onemocnění vyvolaném hypervirulentními ribotypy *C. difficile* [4, 5].

Probiotika: Použití probiotik v prevenci i léčbě CDI má dlouhou tradici, klinické zkušenosti však vyznívají nejednoznačně. V nedávné době byly publikovány dvě rozsáhlé metaanalýzy [62, 63], jejichž závěry vyzněly ve prospěch probiotik v prevenci CDI. Avšak autoři evropských i amerických doporučených postupů [4, 5] podrobili tyto metaanalýzy tvrdé kritice a vyhodnotili je jako nepřesvědčivé. Málo přesvědčivé jsou i jednotlivé publikované studie. Evropské i americké guidelines tedy probiotika obecně nedoporučují pro rutinní léčbu i profylaxi CDI [4, 5].

Detailnější průzkum literárních zdrojů přináší rozporuplné informace. Zdá se, že určitý ochranný efekt vůči CDI vykazují přípravky obsahující *Saccharomyces boulardii* [64]. Tato kvasinka tvoří proteázu, která inaktivuje receptor pro klostridiový toxin A; na druhou stranu je známo, že *S. boulardii* u oslabených jedinců může sama způsobit závažnou infekci [5, 65, 66]. Přípravky obsahující laktobacily a bifidobakterie jsou v profylaxi a léčbě CDI málo účinné [67, 5]. Byla rovněž publikována studie prokazující pomalejší obnovu fyziologické mikrobioty po podání probiotik [68]. Proti těmto negativním zprávám stojí jednotlivá klinická pozorování, která dokládají příznivý efekt probiotické léčby. Tato pozorování naznačují, že probiotika by za určitých okolností mohla příznivě ovlivnit střevní mikrobiotu⁷.

⁷ **Poznámka pod čarou:** Rozdíl mezi obtížně prokazatelným přínosem probiotik v profylaxi a terapii CDI na jedné straně a vysokou účinností FMT na straně druhé je možné zdůvodňovat řádově nižším počtem živých bakterií v probiotických přípravcích a současně i jejich minimální druhovou diverzitou; při FMT je do střevního traktu příjemce předáván celý komplexní ekosystém. Dalším důvodem mohou být individuální rozdíly ve složení střevní mikrobioty; původně bylo navrženo dělit lidskou populaci podle tzv. enterotypů [77]. Nyní je zřejmé, že tato problematika je složitější, není však pochyb o tom, že probiotikum, které pomůže jednomu člověku, nemusí být účinné u jiného, a my zatím nemáme k dispozici detekční systém, který by v rutinní praxi dokázal určit, kteří pacienti by mohli z podání probiotik profitovat, ani jaké složení probiotika nebo prebiotika by bylo pro konkrétního pacienta vhodné.

Specifika léčby CDI u dětských pacientů

Pediatrická populace se v ČR v roce 2017 podílela asi 2 % na celkovém počtu hlášených případů CDI [69]. V evropských doporučených postupech [4] není pediatrická problematika zmíněna.

Diagnostika: Vzhledem k vyššímu procentu kolonizace toxinogenními kmeny *C. difficile* a nízké morbiditě u dětí do jednoho roku není doporučeno rutinně testovat průjmovité stolice na *C. difficile*; při průjmu a/nebo bolestech břicha u těchto dětí je vhodné hledat primárně jinou příčinu, infekční i neinfekční [3, 70].

Terapie: Ve zmíněných doporučených postupech [3, 71] je orálně podávaný metronidazol hodnocen jako použitelná alternativa vankomycinu při léčbě iniciální epizody nezávažné léčby CDI nebo první rekurence. U závažné formy CDI stejně jako při opakovaných rekurencích je v těchto doporučených postupech preferován vankomycin; při poruchách peristaltiky je doporučeno kombinovat vankomycin s nitrožilně podávaným metronidazolem. Tento přístup k léčbě odpovídá znalostem v letech 2010–2015, kdy se teprve sbíraly zkušenosti s léčbou CDI způsobených hypervirulentními kmeny *C. difficile*; v této době byl také uveden na trh fidaxomicin.

Fidaxomicin byl schválen k terapii CDI u dětských pacientů na základě multicentrické, randomizované studie na 142 pacientech [72]. Podobně jako v dospělé populaci vykazoval fidaxomicin mírně vyšší

úspěšnost oproti vankomycinu pokud se týče klinického vyléčení, a jeho podání bylo spojeno se signifikantně nižším rizikem rekurencí. Celkový rozdíl v úspěšnosti léčby byl 68,4 % vs. 50,0 %. Na základě těchto výsledků je nyní fidaxomicin považován za lék první volby pro dětské pacienty [73].

G) Teze týkající se léčby dětských pacientů:

- 1) Testování na průkaz *C. difficile* je u dětí do 1 roku indikováno jen v případě specifických poruch motility střeva (např. Hirschsprungova choroba, stavy po operaci střeva), při prokázané expozici (kontakt s CDI v nemocničním zařízení), nebo u pacientů v závažné imunosupresi s postižením střevní imunity (např. onkologičtí pacienti na cytostatické léčbě). U starších věkových skupin je testování doporučeno obdobně jako u dospělých, tj. při prolongovaných nebo zhoršujících se střevních potížích u jedinců s významným rizikovým faktorem (např. IBD, závažná porucha imunity, kontakt s CDI nebo nedávná antibiotická terapie).
Obecně je u předškolních dětí nutné počítat s tím, že pozitivní výsledek testů prokazujících CDI je pravděpodobně způsoben pouhou kolonizací střeva *C. difficile*, přičemž skutečným původcem průjmů jsou jiné bakteriální nebo virové patogeny.
- 2) Při léčbě CDI v dětském věku doporučujeme stejné zásady jako u dospělých pacientů, pouze s vyšší preferencí fidaxomicinu a naopak nižší podporou metronidazolu. Dávkování se řídí pravidly popsány v **tabulce 8**.

Zdůvodnění:

Ad 1) V porovnání s dospělou populací je výskyt CDI u dětí podstatně méně častý. Pokud se objeví, pak je příčina obvykle jiná než předchozí podání běžných antibiotik. Výčet predisponujících chorob a dalších okolností je převzat z literatury [3, 71]. Vysokou pravděpodobnost jiné než klostridiové infekce, případně souběhu dvou infekcí, zdůrazňuje panel expertů [73].

Ad 2) Fidaxomicin pro použití v pediatrii je v ČR certifikován ve formě orální suspenze (DIFICLIR 40 mg/ml), doposud však není obchodován. Vzhledem k prokázané účinnosti a bezpečnosti fidaxomicinu u dospělých pacientů lze doporučit podobné použití i pro děti. Protože se tento lék nevstřebává z GIT, je riziko nežádoucích účinků velmi nízké. V některých zahraničních přehledových pracích již byl začleněn do terapeutického arzenálu [74].

Fekální bakterioterapie (FMT) byla provedena u desítek pediatrických pacientů, přičemž byla prokázána srovnatelná účinnost a bezpečnost jako u dospělých [75, 76].

Závěry

Odchylnost českých doporučených postupů od evropských guidelines vyplývá ze dvou okolností. Především je šitý na míru aktuálním poměrům v českém zdravotnictví (nedostupnost bezlotoxumabu; jednotná úroveň péče, která umožňuje ponechat metronidazol jako použitelný lék pro ambulantní pacienty s mírným průběhem první epizody CDI; tradice vybírat při léčbě rekurentní CDI dárce stolice mezi příbuznými nemocného).

Druhá odlišnost spočívá ve způsobu využívání literárních zdrojů. Evropské doporučené postupy byly sepsány řadou odborníků z různých zemí, s navzájem odlišnými tradicemi ve vedení léčby. Aby byly tyto doporučené postupy přijatelné pro všechny evropské země, musely být formulovány velmi korektně, s maximálním důrazem na *evidence based medicine* (EBM). Jako jediné spolehlivé kritérium jsou zde uznávány výsledky klinických studií, pokud možno prospektivních a randomizovaných. Autoři českého textu souhlasí s názorem, že výsledky dobře zorganizovaných klinických studií poskytují nejlepší data, upozorňují však zároveň na to, že v mnohých případech kvalitní klinické studie nejsou

k dispozici. Typickým příkladem je otázka individualizace doby léčby CDI nebo řešení fulminantně probíhající infekce. Domníváme se, že v těchto případech lze akceptovat použití racionální úvahy, která se opírá o znalosti patogeneze a patofyziologie, a ovšem i o farmakokinetické a farmakodynamické údaje o používaných lécích. Výchozí data jsou založena na přesných pozorováních a měřeních a jsou tedy také *evidence based*. Národní doporučený postup nemusí mít podobu vědecké práce, jejíž každá část je doložitelná pozorováním nebo experimentem. Je to návod, jak v praxi řešit klinické situace, schválený reprezentativními představiteli lékařského oboru.

Prohlášení o střetu zájmů: Všichni autoři uvádějí, že v souvislosti s tématem Doporučeného postupu nemají střet zájmů. Práce nebyla sponzorována žádnou firmou ani grantovou agenturou.

Poděkování: Autoři děkují za cenné připomínky MUDr. Sylvii Polívkové, z Kliniky infekčních nemocí FN Bulovka, Praha.

Literatura:

1. Beneš J, Husa P, Nyč O, Polívková S. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2014 Jun;20(2):56-66.
2. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, et al. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 2016;40:95-99.
3. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48.
4. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.
5. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jun 1;116(6):1124-1147.
6. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 7;73(5):755-757.
7. Yutin N, Galperin MY. A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol*. 2013 Oct;15(10):2631-41.
8. The Lancet Infectious Diseases. *C difficile*-a rose by any other name.... *Lancet Infect Dis*. 2019 May;19(5):449.
9. Fatima R, Aziz M. The Hypervirulent Strain of *Clostridium Difficile*: NAP1/B1/027 - A Brief Overview. *Cureus*. 2019 Jan 29;11(1):e3977.
10. Krutova M, Matejkova J, Nyc O. *C. difficile* ribotype 027 or 176? *Folia Microbiol (Praha)*. 2014 Nov;59(6):523-6.

11. Krutova M, Matejkova J, Drevinek P, et al. Increasing incidence of *Clostridium difficile* ribotype 001 associated with severe course of the infection and previous fluoroquinolone use in the Czech Republic, 2015. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Nov;36(11):2251-2258.
12. Oren A, Rupnik M. *Clostridium difficile* and *Clostridioides difficile*: Two validly published and correct names. *Anaerobe*. 2018 Aug;52:125-126.
13. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes*. 2014;5(1):15-27.
14. Young MK, Leslie JL, Madden GR, et al. Binary Toxin Expression by *Clostridioides difficile* Is Associated With Worse Disease. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jan 10;9(3):ofac001.
15. Lesniak NA, Schubert AM, Flynn KJ, Leslie JL, Sinani H, Bergin IL, Young VB, Schloss PD. The Gut Bacterial Community Potentiates *Clostridioides difficile* Infection Severity. *mBio*. 2022 Jul 20:e0118322. doi: 10.1128/mbio.01183-22. Epub ahead of print.
16. Neumann-Schaal M, Groß U, Just I, Jahn D. Editorial: The Deadly Secrets of *C. Difficile*- Insights Into Host-Pathogen Interaction, Volume II. *Front Microbiol*. 2022;13:896979.
17. Nibbering B, Gerding DN, Kuijper EJ, et al. Host Immune Responses to *Clostridioides difficile*: Toxins and Beyond. *Front Microbiol*. 2021 Dec 21;12:804949.
18. Taggart MG, Snelling WJ, Naughton PJ, et al. Biofilm regulation in *Clostridioides difficile*: Novel systems linked to hypervirulence. *PLoS Pathog*. 2021 Sep 9;17(9):e1009817.
19. Fu Y, Luo Y, Grinspan AM. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:175628482111016248.
20. Sayedy L, Kothari D, Richards RJ. Toxic megacolon associated *Clostridium difficile* colitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2010;2(8):293-297.
21. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:203-210.
22. Bortlík M, Lukáš M. Toxické megakolon. *Cas Lek Cesk*. 2001 Oct 11;140(20):619-23.
23. Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24(5):463-468.
24. Kong LY, Davies K, Wilcox MH. The perils of PCR-based diagnosis of *Clostridioides difficile* infections: Painful lessons from clinical trials. *Anaerobe*. 2019 Dec;60:102048.
25. Lee HS, Plechot K, Gohil S, Le J. *Clostridium difficile*: Diagnosis and the Consequence of Over Diagnosis. *Infect Dis Ther*. 2021 Jun;10(2):687-697.
26. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Dis Mon*. 2015 May;61(5):181-206.
27. Sweeney JR, Crawford CV, Yantiss RK. Histological features of *Clostridioides difficile* colitis in patients with inflammatory bowel disease. *Histopathology*. 2022 Sep;81(3):312-318.
28. Beneš J, Polívková S. Antibiotika jako příčina i lék klostridiové kolitidy. *Postgrad Gastroenterol Hepatol*. 2019;5(1):11-15.
29. Pate K, Reece J, Smyre A. A Multifaceted Approach to the Prevention of *Clostridioides (Clostridium) difficile*: *Clin Nurse Spec*. 2019;33(2):75–81.
30. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Oct;24(10):1051-1054.

31. Cimolai N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? *Infection*. 2020 Apr;48(2):173-182.
32. Thorpe CM, Kane AV, Chang J, Tai A, Vickers RJ, Snyderman DR. Enhanced preservation of the human intestinal microbiota by ridinilazole, a novel *Clostridium difficile*-targeting antibacterial, compared to vancomycin. *PLoS One*. 2018 Aug 2;13(8):e0199810.
33. Freeman J, Vernon J, Morris K, et al. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(3): 248.e9-16.
34. Beneš J, Polívková S. Antibiotická léčba klostridiové kolitidy. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2016;65(1):15-24.
35. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004610.
36. Nord CE, Sillerström E, Wahlund E. Effect of tigecycline on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Oct;50(10):3375-80.
37. Stallmach A, Katzer K, Reuken P. Behandlung der leichten *Clostridioides difficile*-Infektion – hat Metronidazol noch einen Stellenwert? [Non-severe *Clostridioides difficile* Infection: Are the data adequate to give up metronidazole?]. *Z Gastroenterol*. 2020 Aug;58(8):778-784.
38. Klezovich-Bénard M, Bouchand F, Rouveix E, Goossens PL, Davido B. Management and characteristics of patients suffering from *Clostridioides difficile* infection in primary care. *Eur J Gen Pract*. 2021 Dec;27(1):320-325.
39. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-455.
40. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):296-307.
41. Cornely OA, Vehreschild MJGT, Adomakoh N, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: EXTEND study subgroup analyses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jun;38(6):1187-1194.
42. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364(5):422–431.
43. Sholeh M, Krutova M, Forouzesh M, et al. Antimicrobial resistance in *Clostridioides (Clostridium) difficile* derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Sep 25;9(1):158.
44. Freeman J, Vernon J, Pilling S, et al. Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of *Clostridium difficile* ribotype prevalence and antimicrobial resistance: the extended ClosER study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jan;39(1):169-177.
45. Freeman J, Vernon J, Morris K, et al. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar;21(3):248.e9-248.e16.
46. Fischer M, Sipe B, Cheng YW, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):289-302.

47. Ianiro G, Bibbò S, Porcari S, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: experience of a large-volume European FMT center. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1994834.
48. Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, Triarides NA, Tansarli GS. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):1
49. Zha L, Pan L, Guo J, French N, Villanueva EV, Tefsen B. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020 Mar;37(3):1049-1064.
50. Khayyat YM. Therapeutic utility of percutaneous cecostomy in adults: an updated systematic review. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2022 Feb 4;15:26317745211073411.
51. Vaněk P, Falt P, Urban O. Percutaneous endoscopic cecostomy in the treatment of recurrent colonic pseudo-obstruction a case report of the first procedure in the Czech Republic. *Rozhl Chir* 2019; 98: 375–378.
52. Sehgal K, Zandvakili I, Tariq R, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Efficacy of Vancomycin Taper and Pulse Regimens in *Clostridioides difficile* Infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022 Apr;20(4):577-583.
53. Polívková S, Vojtilová L, Husa P, Beneš J. Doporučený postup fekální bakterioterapie pro léčbu rekurentní klostridiové kolitidy. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2018 Jun;24(2):57-64.
54. Polívková S, Krůtová M, Čapek V, et al. Fidaxomicin versus metronidazole, vancomycin and their combination for initial episode, first recurrence and severe *Clostridioides difficile* infection. *Int J Infect Dis*. 2021;103:226-233.
55. Spiceland CM, Khanna S, Pardi DS. Outcomes With Fidaxomicin Therapy in *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Feb;52(2):151-154.
56. Gulati M, Singh SK, Corrie L, Kaur IP, Chandwani L. Delivery routes for faecal microbiota transplants: Available, anticipated and aspired. *Pharmacol Res*. 2020 Sep;159:104954.
57. Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, Ofosu A, Patel G, Shahnazarian V, Lai JK, Dhaliwal A, Reddy M, Chang S. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) with Colonoscopy Is Superior to Enema and Nasogastric Tube While Comparable to Capsule for the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021 Feb;66(2):369-380.
58. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, et al. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021 Jun;174(6):822-827.
59. Correa-Martínez CL, Hagemeyer NCJ, Froböse NJ, Kampmeier S. Impact of *Clostridioides difficile* Therapy on Nosocomial Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Oct 21;14(11):1066.
60. Stevens VW, Khader K, Echevarria K, et al. Use of Oral Vancomycin for *Clostridioides difficile* Infection and the Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 2020;71(3):645-651.
61. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2017 Jan 26;376(4):305-317.
62. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Jun;152(8):1889-1900.e9.

63. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12(12):CD006095.
64. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 7;5:124.
65. Landaburu MF, López Daneri GA, Relloso S, et al. Fungemia following *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* probiotic treatment in an elderly patient. *Rev Argent Microbiol*. 2020 Jan-Mar;52(1):27-30.
66. Appel-da-Silva MC, Narvaez GA, Perez LRR, Drehmer L, Lewgoy J. *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* fungemia following probiotic treatment. *Med Mycol Case Rep*. 2017 Jul 25;18:15-17.
67. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1249e57.
68. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell* 2018;174:1406–23.e16.
69. Data SUKL. Available at: www.sukl.cz.
70. Sandora TJ, Williams DN, Daugherty K, et al. Stool Toxin Concentration Does Not Distinguish *Clostridioides difficile* Infection from Colonization in Children Less Than 3 Years of Age. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022 Jul 8:piac059. Epub ahead of print.
71. Schutze GE, Willoughby RE. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics*. 2013;131(1):196-200.
72. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C, et al. Safety and Efficacy of Fidaxomicin and Vancomycin in Children and Adolescents with *Clostridioides (Clostridium) difficile* Infection: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-blind Clinical Trial (SUNSHINE). *Clin Infect Dis*. 2020;17;71(10):2581-2588.
73. Krutova M, de Meij TGJ, Fitzpatrick F, et al. How to: *Clostridioides difficile* infection in children. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Aug;28(8):1085-1090.
74. D'Ostroph AR, So TY. Treatment of pediatric *Clostridium difficile* infection: a review on treatment efficacy and economic value. *Infect Drug Resist*. 2017;10:365-375.
75. Gurram B, Sue PK. Fecal microbiota transplantation in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(5):623-629.
76. Nicholson MR, Mitchell PD, Alexander E, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;18(3):612-619.e1.
77. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-80.
78. Boekhoud IM, Sidorov I, Nooij S, et al. Haem is crucial for medium-dependent metronidazole resistance in clinical isolates of *Clostridioides difficile*. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jun 18;76(7):1731-1740.

Tab 1: Faktory ze strany pacienta disponující k vzniku klostridiové kolitidy (CDI)

Disponující faktor	Typické příklady
střevní dysmikrobie	antibiotická léčba (zejména aminopeniciliny včetně kombinovaných přípravků obsahujících inhibitory beta-laktamáz, cefalosporiny 2. a 3. generace, klindamycin a ciprofloxacin)
porucha slizniční imunity v GIT	nedostatečná tvorba slizničních IgA; karence bílkovin; maligní tumory; léčba cytostatiky; idiopatické střevní záněty (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba)
užívání léků snižujících žaludeční aciditu	zejména inhibitory protonové pumpy (PPI)
imobilita střeva	stavy po operaci v břišní dutině; podávání léků tlumících peristaltiku; gravidita; nádory omezující peristaltiku mechanicky
celková imobilita	dlouhodobý pobyt na lůžku; operace v celkové narkóze; revmatické a nervové choroby omezující hybnost
hospitalizace	zejména pobyt na JIP a v LDN; riziko infekce je vyšší na odděleních, kde se již klostridiová kolitida v minulosti vyskytla
vyšší věk	incidence a závažnost nemoci podstatně narůstá od věku ≥ 65 let

Tab. 2: Klinické podezření na klostridiovou kolitidu

Anamnéza	<ul style="list-style-type: none"> • akutní průjmové onemocnění vzniklé u osob užívajících antibiotika (nebo do 2 týdnů po antibiotické kúře); jde zejména o ko-aminopeniciliny (Augmentin, Amoksiklav), cefalosporiny 2. a 3. generace, klindamycin a ciprofloxacin; • akutní průjmové onemocnění, jde-li o <ul style="list-style-type: none"> - starší (≥ 65 let) a imobilní osoby; - nemocné s preexistující chorobou střeva (IBD, stavy po operaci střeva, divertikulóza; užívání PPI); - nemocné po cytostatické/imunopresivní léčbě (maligní onemocnění, stavy po transplantaci orgánů); - pacienty hospitalizované nyní nebo v posledních 3 měsících, zejména jestliže šlo o hospitalizaci na JIP; - na oddělení, kde pacient dostal průjmy, se CDI vyskytlo v průběhu předchozích 12 měsíců; • recidivující průjmové onemocnění
Klinické projevy	<p>akutní nebo recidivující průjmové onemocnění^a provázené</p> <ul style="list-style-type: none"> • typickým zápachem stolice • bolestmi břicha • meteorismem, subileem nebo ileem • narůstající leukocytózou • nepřiměřeně velkou apatií, depresivním stavem nebo poruchou vědomí

IBD – idiopatické střevní záněty (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba); PPI – inhibitory protonové pumpy

^a Průjem nemusí být dominantním projevem CDI; u některých nemocných může převažovat pocit střevního dyskomfortu, nadýmání, bolestí břicha apod.

Tab. 3: Příznaky svědčící pro těžký průběh klostridiové kolitidy [5, 3]

Příznak	Komentář
hypotenze a šok	alarmující klinické projevy
subileus a ileus	alarmující klinické projevy
rozpětí tračníku (>80 mm v oblasti céka nebo >60 mm na transverzu a descendentu)	distenze střeva prokázaná zobrazovacím vyšetřením (rtg nativ břicha, CT)
horečka >38,5 °C zimnice a třesavka	u CDI jsou projevem závažného průběhu, ale vyskytují se velmi vzácně
leukocytóza >15 x 10 ⁹ /l	alarmující je narůstající leukocytóza
posun doleva (>20 % tyčí v diferenciálu leukocytů) a/nebo absence eozinofilů v periferní krvi	jde o typické hematologické projevy sepse
vzestup kreatininu v séru (>50 % nad obvyklou hodnotu)	není-li známa výchozí hladina kreatininémie, lze s menší spolehlivostí použít >133 umol/l
hypalbuminémie <30 g/l	může mít různé příčiny, vždy ale ukazuje alteraci, která zhoršuje prognózu CDI
hladina laktátu v séru >2 mmol/l	biochemický marker septického šoku
hladina kalprotektinu ve stolici >2000 ug/g	nepatří mezi běžně používaná vyšetření

Pozn.: Pacienti ve věku ≥65 let, se závažnými komorbiditami a/nebo se závažnou poruchou imunity mají být léčeni ve stejném režimu jako nemocní s těžkým průběhem klostridiové kolitidy. Totéž platí pro pacienty přijaté na JIP.

Tab. 4: Testy používané v diagnostice CDI [5, 23]

Test	Senzitivita/ specifická (%)	PPV/NPV (%)	Průkaz tvorby toxinů	Průkaz aktivní infekce	Poznámky
Průkaz GDH (EIA)	94-96/≥90	34-38/100	ne	ne	vyhledávací test
Průkaz toxinů A/B (EIA)	57-83/99	69-81/99	ano	ano	toxiny jsou nestabilní
NAAT (PCR)	95-96/94-98	46/100	ano	ne	průkaz genů pro tvorbu toxinů <i>C. difficile</i>
Kultivace ^a	94/99	-	ano	ne	výsledky až po 3 dnech
CCNA, CTA	93/98	-	ano	ano	užíváno jen pro výzkum

PPV – pozitivní prediktivní hodnota; NPV – negativní prediktivní hodnota; GDH – glutamát-dehydrogenáza (enzym tvořený *C. difficile*); EIA – enzymoimunoesej (obvykle ELISA test); NAAT – *nucleic acid amplification test* (obvykle PCR nebo LAMP test); CCNA – *cell cytotoxicity neutralization assay*; CTA – *cytotoxicity assay*.

^a na kultivaci navazuje EIA test prokazující tvorbu toxinů A/B v izolovaném kmeni *C. difficile* nebo PCR. Z porovnání druhého a třetího sloupce tabulky je patrné, že průkaz toxinů pomocí EIA má vzhledem k ostatním vyšetřením nízkou senzitivitu, ale vysokou pozitivní prediktivní hodnotu; proto je vhodný pro potvrzení.

Tab. 5: Farmakokinetika a farmakodynamika antibiotik používaných v léčbě CDI [34]

Antibiotikum	Způsob aplikace	Inhibice tvorby toxinů	Účinnost proti <i>C. difficile</i> (<i>in vitro</i>)		Koncentrace ve stolici ^a (μg/g)	Dosažení klinického účinku (dny)
			MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)		
metronidazol	p.o., i.v.	± ^b	0,25	2	3-9	4-5
vankomycin	p.o.	-	1	2	200-2000	3
fidaxomicin	p.o.	+	0,06	0,125	800-3900	1-2
tigecyklin	i.v.	+	0,06	0,06	3-14 ^[36]	NS

^a Stolica nepředstavuje homogenní prostředí srovnatelné s vodným roztokem. Zdá se, že spolehlivé účinnosti v takovém prostředí dosáhne jen takové antibiotikum, jehož koncentrace převyšují hodnotu MIC stonásobně. Na druhé straně je nutno vzít v úvahu fakt, že uvedené koncentrace metronidazolu i tigecyklinu ve střevním obsahu odpovídají klidovému stavu a budou se zvyšovat při zánětlivé reakci.

^b Účinek metronidazolu v bakteriální buňce je neselektivní. Antibiotikum v bakterii poškozuje různé makromolekuly, může tedy narušit proteosyntézu, tento účinek ale není dominantní.

Tab. 6: Porovnání úspěšnosti jednotlivých antibiotik v léčbě CDI [4]

Porovnávaná ATB	% vyléčení	% rekurencí	Komentář
metronidazol : vankomycin	78,1 : 86,9	17,2 : 18,0	VAN: významně účinnější léčba CDI
vankomycin : fidaxomicin	84,0 : 86,6	26,0 : 15,9	FDX: významně méně rekurencí

Tab. 7: Doporučené dávkování orálně podávaných antibiotik, doba léčby CDI

Antibiotikum (p.o. léčba)	Doporučené dávkování (dospělí)	Celková denní dávka	Doporučená doba léčby dle EU (dny) [4]	Dosažení klinického účinku (dny) [42]	Zkrácený léčebný režim (dny)
metronidazol	3x 500 mg	1500 mg	10	4-5	10
vankomycin	4x 125 mg	500 mg	10	3	6-7
fidaxomicin	2x 200 mg	400 mg	10	2	5

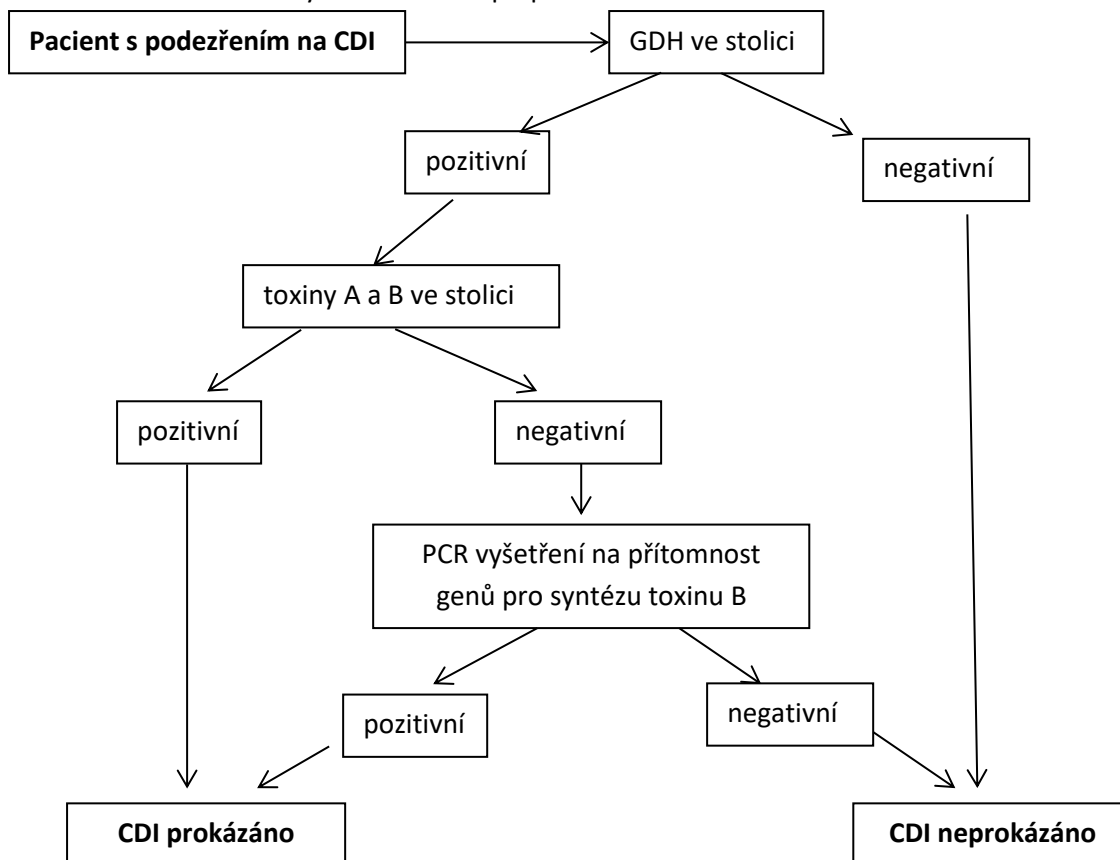
Možnost zkrácení léčby přichází v úvahu při dobré odpovědi na léčbu (viz text).

Tab. 8: Přehled doporučeného pediatrického dávkování antibiotik pro léčbu CDI

Antibiotikum	Dávkování
Metronidazol [3]	7,5 mg/kg 3-4x denně do maximální dávky 500 mg 3x denně i.v. nebo p.o.
Vankomycin [3]	10 mg/kg 4x denně do maximální dávky 125 mg 4x denně per os <i>nebo</i> 10 mg/kg 4x denně do maximální dávky 500 mg 4x denně per rectum (při ileu)
Fidaxomicin [69]	dávkování podle hmotnosti: <4kg → 40 mg 1x denně; 4-6,9 kg → 80 mg 1x denně; 7-8,9 kg → 120 mg 1x denně; 9-12,4 kg → 160 mg 2x denně; >12,5 kg → 200 mg 2x denně

Pozn.: Dávkování fidaxomicinu platí pro formu granulátu pro přípravu orální suspenze. Tato léková forma je v ČR registrována, ale zatím není obchodována.

Obr. 1: Ideální schéma vyšetření stolice při podezření na CDI



GDH – glutamát-dehydrogenáza je enzym, který *C. difficile* tvoří a vylučuje do svého okolí.

V prvním kroku se použije vysoce citlivý GDH test, jehož negativita s vysokou pravděpodobností vylučuje přítomnost *C. difficile* ve vyšetřovaném vzorku. Pozitivní nálezy se následně potvrzují pomocí testu s vysokou specifikitou. Konfirmačním testem je obvykle enzymoimunoesej (ELISA), kterou se prokáže přítomnost toxinů A a B ve stolici. Toxiny jsou však málo stabilní, rychle se rozkládají, a proto může být výsledek testu falešně negativní, zejména provádí-li se vyšetření stolice s odstupem po defekaci. V textu jsou popsány možnosti řešení, jestliže výsledek mikrobiologického vyšetření je negativní, a přesto trvá klinické podezření na CDI.