

**Via  
practica**

**S1**  
2015

[www.solen.sk](http://www.solen.sk)  
ISSN 1336-930X  
ROČNÍK XII.

**Odporúčaný postup diagnostiky  
a liečby kolitídy spôsobenej  
*Clostridium difficile***

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

---

**Via practica – Supplement 1**

Samostatne nepredajná príloha.

Citačný index: Via pract. Supl

Vychádza ako príloha časopisu Via practica.

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).

Citácie sú spracované v CiBaMed.

**Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.,**

vydavateľ časopisu Via practica

**Adresa redakcie:** SOLEN, s. r. o., Ambrova 5, 831 01 Bratislava,

www.solen.sk, e-mail: solen@solen.sk

**Redaktorka:** Mgr. Andrea Dúbravčíková, dubravcikova@solen.sk

**Grafická úprava a sadzba:** Ján Kopčok, kopcok@solen.sk

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov.

Reprodukcia obsahu je povolená len s priamym súhlasom redakcie.

**ISSN 1336-930X**

# Odporúčaný postup diagnostiky a liečby kolitídy spôsobenej *Clostridium difficile*

Upravená 2. verzia z augusta 2014 – verzia 2.0

*Vypracované Slovenskou spoločnosťou infektológov SLS  
v spolupráci so Slovenskou gastroenterologickou spoločnosťou,  
Slovenskou chemoterapeutickou spoločnosťou SLS,  
Slovenskou spoločnosťou klinickej mikrobiológie,  
Slovenskou spoločnosťou anestéziológie a intenzívnej medicíny SLS*

## **Pracovná skupina:**

Pavol Jarčuška – vedúci pracovnej skupiny,  
Marián Bátorvský, Ľuboš Drgoňa, Anna Lišková, Katarína Holečková

## **Významné zmeny oproti predchádzajúcemu odporúčeniu:**

- lepšie je opísaný význam endoskopických a ostatných zobrazovacích metód v diagnostike infekcie spôsobenej *C. difficile* (ďalej CDI),
- spresnené sú niektoré laboratórne hodnoty, ktoré predikujú závažný stav pacienta (napríklad hodnota laktátu je zvýšená na 5 mmol/l),
- kompletne je zmenené rozdelenie pacientov do skupín podľa závažnosti ochorenia a možností podávania perorálnej liečby. V súlade s princípmi medicíny založenej na dôkazoch, je presnejšie pozicionovaná úloha jednotlivých antiinfektív,
- v súlade s najnovšími poznatkami je venovaná väčšia pozornosť transplantácii stolice a chirurgickým postupom.

# Odporúčaný postup diagnostiky a liečby kolitídy spôsobenej *Clostridium difficile*

Upravená 2. verzia z augusta 2014 – verzia 2.0

## I. Definícia

**Kolitída spôsobená *C. difficile*:** Patrí do skupiny infekcií čreva, ktorá vykazuje niektoré zvláštnosti v patogenéze, klinických prejavoch, výskyte komplikácií a v liečebnom postupe. Vyvolateľom ochorenia sú toxikogénne kmene (toxín produkujúce kmene) baktérie *Clostridium difficile*. Táto baktéria sa vyznačuje tvorbou spór a prirodzenou rezistenciou proti väčšine bežne používaných antibiotík. Poškodenie hrubého čreva, ktoré je vyvolané toxínmi, môže viesť k letálnemu priebehu choroby. Inými častými a obávanými komplikáciami sú rekurencie (reinfekcie a relapsy), ktoré sa môžu frekvenciou opakovať, pričom platí pravidlo, že s počtom rekurencií (eventuálne relapsov) sa zvyšuje mortalita pacienta. Ide o nákazlivé ochorenie, ktoré je najvýznamnejšou príčinou hnačiek akvizovaných v nemocničnom prostredí.

V novej anglosaskej literatúre sa označuje ako *Clostridium difficile infection* (CDI). V minulosti (pred rokom 2000) sa používal častejšie termín *Clostridium difficile-associated disease* alebo *Clostridium difficile-associated diarrhea* (CDAD). V bežnej praxi sa pre toto ochorenie môžu používať aj iné názvy, ktoré však nemusia byť obsahovo identické, a nemusia preto automaticky znamenať synonymum:

**Post-antibiotická kolitída** je črevná dysmikrobióza, ktorá vzniká po užívaní antibiotík. Ide o širší pojem ako CDI, *C. difficile* je však častým pôvodcom post-antibiotickej kolitídy – podobný klinický obraz môžu vyvolať aj iné mikroorganizmy – napríklad kvasinky rodu *Candida*. Naopak, kolitída vyvolaná *C. difficile* môže vzniknúť i z iných príčin – napríklad po podaní cytostatík, po rádioterapii a podobne.

**Pseudomembránová kolitída** označuje ochorenie charakterizované rozvojom pablán na sliznici hrubého čreva. Pablany môžeme dokumentovať endoskopickým vyšetrením, prítomné môžu byť pri operácii alebo post mortem pri pitve, keď sú viditeľné voľným okom. Nález ostrovčekov pablán sa považuje za patognomický pre klostrídióvu kolitídu (pozri diagnostika). Takýto obraz ochorenia je prítomný iba u pacientov s klinicky závažným priebehom ochorenia. Výnimočne môžu byť pablany spôsobené i inými mikroorganizmami, respektíve ich toxínmi (napríklad difterická kolitída).

## II. Pôvodca ochorenia

*Clostridium difficile* je grampozitívna sporujúca baktéria, ktorá sa vyskytuje bežne v prírode v povrchových a odpadových vodách. Toxikogénne kmene produkujú toxíny A (enterotoxín) a B (cytotoxín), ktoré sú považované za hlavné faktory virulencie.

Väčšina epidemických PCR ribotypov produkuje tiež binárny toxín, ktorého význam v patogenéze infekcie zatiaľ nie je celkom objasnený. Toxíny vyvolávajú poškodenie sliznice čreva, ktoré môže viesť k vzniku ulcerácií s typickými pablami. Malé percento kmeňov *C. difficile* produkuje iba toxín B, pričom jeho potenciál vyvolať infekciu ostáva zachovaný. V kontraste s tým sú kmene baktérií *C. difficile*, ktoré neprodukujú žiadne z toxínov a nie sú schopné vyvolať klinický obraz choroby. *C. difficile* patrí v súčasnosti medzi najčastejších vyvolateľov infekcií, ktoré sú spojené s pobytom v nemocnici (nozokomiálnych infekcií) a ktoré podliehajú povinnému hláseniu. Pravdepodobnosť vzniku infekcie narastá s dĺžkou hospitalizácie, vekom, imunokompromitáciou pacienta a je závislá od lokálnej epidemiologickej situácie. V komunite môžu byť zdrojom infekcie výrobky z mäsa a domáce zvieratá. Vysoké percento kolonizácie (> 50 %) *C. difficile* je prítomné u detí do niekoľkých mesiacov po narodení, pre neprítomnosť receptorov však u nich klinická infekcia prakticky nevzniká.

Zvýšená morbidita a mortalita asociovaná s výskytom CDI bola na prelome tisícročí zaznamenaná v USA a neskôr vo všetkých vyspelých krajinách v rôznych kútoch sveta.

Pri pátraní po príčine zvýšenej frekvencie a závažnosti CDI bol identifikovaný hypervirulentný PCR ribotyp 027, ktorý je okrem iného charakterizovaný extrémne vysokou produkciou toxínov A a B. Ďalšie analýzy ukázali, že ribotypov s podobnými vlastnosťami existuje viac. V Českej republike a v Poľsku bol zaznamenaný zvýšený výskyt ribotypu 176, ktorý je vlastnosťami podobný ribotypu 027 a je označovaný ako „027 like“ vzhľadom na podobnú molekulovo-genetickú charakteristiku a prítomnosť takmer identických biologických vlastností. Vyvoláva až polovicu závažných foriem CDI. Vo Veľkej Británii sa v súčasnosti s najvyššou prevalenciou vyskytuje ribotyp 106, v Holandsku ribotyp 078, v Ázii je opísaný epidemický výskyt závažných foriem CDI, ktoré sú spôsobené ribotypom 017.

Podľa údajov Úradu verejného zdravotníctva SR bolo v Slovenskej republike v roku 2011 hlásených takmer 80 prípadov hnačiek vyvolaných *Clostridium difficile* nozokomiálneho pôvodu. Ich výskyt sa každoročne zvyšuje, čo je dané aj lepšou diagnostikou, ako i zvýšeným povedomím lekárskeho stavu o CDI. Pri výskyte klostrídióvých nozokomiálnych infekcií vykonávajú protiepidemické opatrenia príslušné zdravotnícke zariadenia v súčinnosti s epidemiológmi. Skutočný počet pacientov, ktorí sú kolonizovaní *Clostridium difficile* je odhadovaný Úradom verejného zdravotníctva SR na 7 – 11 % hospitalizovaných pacientov, 5 – 7 % pacientov sociálnych zariadení a približne 2 % ambulantných pacientov.

## III. Patogenéza choroby

**Predispozícia:** Faktory priamo alebo nepriamo asociované so vznikom ochorenia CDI sú uvedené v tabuľke 1, pričom za najvýznamnejší faktor vzniku infekcie môžeme pokladať črevnú dysmikrobiózu, ktorá je spojená s antibiotickou liečbou. Rozvoj kolitídy bol pozorovaný najmä po podaní nepotencovaných a potencovaných aminopenicilínov, cefalosporínov všetkých generácií, linkozamidov a fluorovaných chinolónov. V princípe však môže CDI vzniknúť po podaní ktoréhokoľvek antibiotika, ktoré u konkrétneho pacienta spôsobí dysmikrobiózu. Dĺžka podávania antibiotík je väčšinou niekoľko dní až týždňov, ale vznik CDI bol zaznamenaný aj po jedinej dávke antibiotika. Ochorenie sa väčšinou objaví v priebehu alebo tesne po skončení antibiotickej liečby, opísané sú však i prípady, keď CDI vznikla 3 mesiace po ukončení antibiotickej liečby.

**Vznik choroby:** *C. difficile* nepatrí medzi invazívne patogény, na začiatku ochorenia iba adhezuje na sliznicu hrubého čreva, pričom môže produkovať toxíny A a B. Toxíny A a B pôsobia synergicky a ich produkcia je spojená s poškodením epitelu čreva, ako i hlbších štruktúr črevnej steny. Vznik hnačky je obranný mechanizmus, ktorý je principiálne prospešný a má viesť k odstráneniu toxínov z čreva, ide teda o samočistiaci mechanizmus. U pacientov, u ktorých hnačka nevznikne alebo sa jej priebeh výrazne ovplyvní podaním liečiv, ktoré spomaľujú peristaltiku čreva (antimotilík), choroba zvyčajne progreduje. Vznikajú ostrovčekovité (mapovité) ulcerácie, ktorých povrch sa neskôr pokrýva pablami. Pôsobením toxínu B na hladkú svalovinu a vegetatívne nervy

**Tabuľka 1.** Faktory predisponujúce na vznik klostrídiovej kolitídy (*C. difficile*)

Rizikový faktor	Typické príklady
črevná dysmikróbia	antibiotická liečba (najmä aminopenicilíny, cefalosporíny, linkosamidy, fluorochinolóny)
imobilita čreva	stavy po operácii v brušnej dutine, podávanie liekov tlmiacich peristaltiku, gravidita
celková imobilita	dlhodobý pobyt na lôžku, operácie v celkovej anestézii, reumatické a neurologické choroby, ktoré obmedzujú hybnosť
porucha slizničnej imunity v GIT	nedostatočná tvorba slizničných IgA, karencia bielkovín, malígne tumory, liečba cytostatikami, ulcerózna kolitída
vyšší vek	incidencia a závažnosť choroby podstatne narastá od veku $\geq 65$ rokov

**Tabuľka 3.** ATLAS – prediktívny mortalitný skórovací systém u pacientov s CDI

Parameter	0 bodov	1 bod	2 body
Vek	< 60 rokov	60 – 79 rokov	$\geq 80$ rokov
Teplota	$\leq 37,5$ °C	37,6 – 38,5 °C	$\geq 38,6$ °C
Leukocytóza	< 16 000	16 000 – 25 000	> 25 000
Hladina albumínu (g/L)	> 35	26 – 35	$\leq 25$
Systémová antibiotická liečba počas infekcie CDI ( $\geq 1$ deň)	Nie	–	Áno

v stene hrubého čreva postupne dochádza k spomaleniu až zástave peristaltiky a rozvoju ilea s následným pomnožením mikroorganizmov vrátane *C. difficile*. Terminálne štádium choroby sa vyznačuje enormnou distenziou hrubého čreva (megakolón) a postupnou stratou bariérovej (respektíve bariérovej-imunologickej) funkcie črevnej sliznice s následným prienikom črevných baktérií do hlbších tkanív a do krvi. Vzniká sepsa (najčastejšie gramnegatívna) s rýchlym rozvojom septického šoku, ktorý je spojený s vysokou úmrtnosťou.

**Význam imunity:** Po premnožení klostrídií v čreve u zdravého jedinca môže organizmus ochrániť prítomnosť slizničných protilátok proti toxínom A a B.

**Rekurencia:** Ak nedôjde k obnoveniu fyziologickej (normálnej) mikroflóry, hostiteľ ostáva vysoko vnímavý k opakovanému premnoženiu klostrídií, ktoré je spojené s novým atakom CDI. Niekedy je veľmi ťažké rozlíšiť typ rekurencie (relaps, reinfekcia). Anglosaská literatúra väčšinou používa iba pojem rekurencia. Za relaps pokladáme opakovanú infekciu z klostrídií alebo ich spór, ktoré ostali po pôvodnej infekcii v čreve. Ide teda o infekciu pôvodným kmeňom *C. difficile*. Reinfekcia je spôsobená novou kolonizáciou čreva *C. difficile*, pričom môže ísť o identický alebo odlišný kmeň. Aj keď v súčasnosti nemáme spoľahlivý test, ktorý by jednoznačne dokázal elimináciu *C. difficile* z hrubého čreva, predpokladáme, že väčšinou ide o reinfekciu, pretože pacient s CDI vylučuje milióny spór v každom mililitri hnačkovitej stolice, ktorými kontaminuje svoje okolie, pričom infekčná dávka postačujúca na vznik infekcie je rádovo v desiatkach až stovkách spór ( $10^2$  –  $10^4$ ). Príčinou rekurencie však určite nie je zlyhanie antiinfekčnej liečby CDI v dôsledku rezistencie používaných antibiotík.

#### IV. Klinický obraz

Kolitída vyvolaná *C. difficile* u mladších osôb bez alterácie celkového stavu, vzniká väčšinou ako dôsledok predchádzajúcej antibiotickej liečby a prejavuje sa ako akútne hnačkovité ochorenie, ktoré môže, ale nemusí byť sprevádzané horúčkami a zvracaním. Hnačky väčšinou nie sú profúzne a objemné, sú však početné a málo objemné, niekedy je prítomné bolestivé nutkanie na stolicu (tenezmus). U pacientov, ktorí sú imobilní (väčšinou po operáciách alebo pri intenzívnej starostlivosti), môžu hnačky imponovať ako náhle vzniknutá inkontinencia. Závažnejšie formy ochorenia sú spojené s bolesťami brucha, meteorizmom, postupným vymiznutím črevnej peristaltiky, ktoré vedie až k rozvoju ilea. U starších pacientov je často príznakom i apatia, dezorientácia a kvantitatívne poruchy vedomia. Horúčka nie je konštantne prítomná. V laboratórnom obraze je prítomná leukocytóza, ktorá ostro kontrastuje s mierne zvýšeným CRP.

Podозrenie na vznik klostrídiovej infekcie vzniká najmä v nasledujúcich prípadoch:

- akútne hnačkovité ochorenie u pacientov, ktorí užívajú alebo užívali antibiotiká (do 2 týždňov po ukončení užívania antibiotík);
- akútne hnačkovité ochorenie sprevádzané nápadným meteorizmom, subileóznym stavom, bolesťami brucha alebo leukocytózou, pričom chirurg vylučil náhlu brušnú príhodu;
- akútne hnačkovité ochorenie, ktoré vzniklo počas pobytu v nemocnici alebo bezprostredne po prepustení pacienta, najmä u starších a imunokompromitovaných pacientov, najmä ak sa CDI na danom oddelení už v minulosti vyskytlo.

**Tabuľka 2.** Rizikové faktory pre závažný priebeh CDI

- Vek nad 65 rokov
- Súčasná liečba širokospektrálnymi antibiotikami
- Liečba antibiotikami v priebehu posledných 3 mesiacov
- Dlhodobá hospitalizácia (dlhšia ako 3 týždne)
- Predchádzajúci alebo súčasný pobyt v zariadeniach s ošetrovateľskou starostlivosťou
- Závažné základné ochorenie (imunokompromitovaní, onkologickí, transplantovaní pacienti)
- Operácia v brušnej dutine
- Koloriektálny karcinóm, chronické zápalové choroby čreva (najmä Crohnova choroba)
- Terapia liekmi, ktoré znižujú pH žalúdka (antacidá, H<sub>2</sub> blokátory, blokátory protónovej pumpy)
- Výživa sondou, hypoalbuminémia
- Chronická renálna insuficiencia (klírens kreatinínu nižší ako 0,5 ml/s)
- Diabetes mellitus 1. a 2. typu
- Teplota > 38,5 °C
- Známy závažnej kolitídy

**Ťažký (závažný) priebeh ochorenia** je definovaný ako prítomnosť aspoň jedného z príznakov uvedených v tabuľke 2.

**Toxický megakolón** je najťažšou formou klostrídiovej kolitídy. Je charakterizovaný rozvojom paralytického ilea a enormnou dilatáciou hrubého a neskôr i tenkého čreva. Pacient je bezprostredne ohrozený na živote, mortalita je 30 – 50 %.

**Rekurencia** môžu mať ťažší, ale aj ľahší priebeh ako predchádzajúci atak CDI. Obvykle vznikajú do 2 mesiacov od predchádzajúceho ataku (ochorenia). Po prvom ataku sa pravdepodobnosť rekurencie pohybuje v rozmedzí 15 – 25 %. Ak vznikol druhý atak CDI, pravdepodobnosť ďalšej rekurencie je 40 – 50 %. V literatúre sú opísané prípady pacientov aj s viac ako 20 rekurenciami CDI. Pacienti s opakovanými rekurenciami CDI sú ohrození dehydratáciou, minerálovým rozvratom, malnutríciou a celkovým vyčerpaním.

Rizikové faktory závažného priebehu CDI sú uvedené v tabuľke 2.

Na rovnaké posúdenie zdravotného stavu pacienta a rizika úmrtia slúžia **bodovacie (skórovacie) systémy**. Pravidlom je, že stav pacienta musí byť ohodnotený pri podozrení/dokumentovaní infekcie *C. difficile*.

Používajú sa:

1. **ATLAS**, ktorý boduje 5 kritických rizikových faktorov (Age – vek, Temperature – teplota, Leukocytóza, Albumin level – hladina albumínu, Systémové podávanie antibiotík počas infekcie *C. difficile* dlhšie ako 24 hodín). Každému z vyššie uvedených príznakov sú priradené 0 až 2 body, podľa tabuľky 3.

**Tabuľka 4.** CSI – prediktívny mortalitný skórovací systém u pacientov s CDI

Parameter	0 bodov	1 bod
Hladina kreatinínu	< 1,5-násobok normy	> 1,5-násobok normy
Leukocytóza	< 20 000	> 20 000
Hladina albumínu (g/L)	> 30	< 30

**Tabuľka 6.** Princípy laboratórných metód na dôkaz *C. difficile* v stolici

<b>Dôkaz cytotoxicity na tkanivových kultúrach a neutralizačný test</b>	Metóda je považovaná za zlatý štandard, ide ale o špecializované vyšetrenie náročné na laboratórne vybavenie, ktoré vyžaduje interpretačné skúsenosti. Vyšetrenie je vhodné vykonávať v špecializovaných a referenčných laboratóriách.
<b>Imunochemický dôkaz toxínov A, B</b>	Najjednoduchšia, najlepšie dostupná a rýchla metóda. Odporúča sa vyšetřovať oba toxíny – A a B, v súčasnosti máme k dispozícii celý rad komerčných setov s rôznou senzitivitou a špecificitou. Toxíny môžeme detegovať použitím komerčných ELISA testov alebo imunochromatograficky.
<b>Dôkaz glutamát dehydrogenázy</b>	Glutamátdehydrogenáza (GDH) je exoenzym, ktorý charakteristicky tvorí <i>C. difficile</i> . GDH môže byť stanovený samostatne a/alebo je súčasťou testov dokazujúcich súčasne i toxíny (ELISA).
<b>Kultivácia</b>	Anaeróbne kultivačné vyšetrenie má byť vykonané u všetkých pacientov s podozrením na CDI. Za nevyhnutné sa toto vyšetrenie považuje pri všetkých vzorkách, pri ktorých bola potvrdená GDH (t. j. vrátane toxín-negatívnych stolíc, kde výsledok kultivácie pomôže pri stanovení definitívnej diagnózy – pozri schému 1). Vzorky určené na kultiváciu je nutné inkubovať s 96 % etanolom a/alebo 70 % metylalkoholom (ana partes) zhruba hodinu pred naočkováním. Tento postup významne zvyšuje citlivosť kultivácie (alkohol stimuluje klíčenie spór). Môžeme použiť širokú škálu základných i selektívnych médií. Konfirmácia kultivačného nálezu je možná biochemicky, prípadne latex aglutinačným testom. Kmene izolované od pacientov s ťažkým klinickým priebehom infekcie alebo tam, kde ide o epidemický výskyt, je potrebné archivovať na ďalšiu molekulovo-biologickú typizáciu.
<b>Polymerázová reťazová reakcia (PCR)</b>	Slúži najmä na verifikáciu laboratórnej diagnostiky pri závažných formách CDI a nejasných výsledkoch iných testov. K dispozícii sú komerčné sety: real-time PCR na potvrdenie génov na tvorbu toxínu B, prípadne na detekciu delécií, ktoré sú charakteristické pre niektoré epidemické PCR ribotypy (027, 176...).

Medián skóre ATLAS u pacientov, ktorí zomreli, bolo 6. Pacienti, ktorí prežili infekciu *C. difficile*, mali ATLAS skóre nižšie ako 5.

**2. CSI – Clostridium difficile Severity Index**, ktorý boduje iba 3 parametre, ktoré sú uvedené v tabuľke 4.

Pacienti s CSI skóre vyšším ako 2, majú signifikantne vyššiu mortalitu, a preto vyžadujú agresívnejšiu iniciálnu liečbu.

Klinické známky závažnej infekcie vyvolanej *Clostridium difficile* sú uvedené v tabuľke 5.

Skórovacie systémy používané v klinickej praxi sú prediktormi prežívania pacientov, jednoznačne nám však neindikujú liečebnú schému, ktorú pacient dostane.

## IV. Diagnostika

### Laboratórna diagnostika

U pacientov s podozrením na CDI je indikované mikrobiologické vyšetrenie stolice. Mikrobiologické vyšetrenie stolice je jednoznačne indikované vždy pri podozrení na CDI, naopak, nie je indikované ako kontrolné vyšetrenie počas liečby alebo po jej ukončení. U pacientov s formovanou

stolicou a u detí do 2 rokov je potrebné zvážiť vhodnosť vyšetrenia stolice. Na dokumentáciu *C. difficile* je potrebné odobrať minimálne 2 ml stolice do sterilnej nádoby (v prípade viditeľného hlienu je postup pri odbere stolice podobný ako pri parazitologickom vyšetrení – na odber sa používa lopatka). Optimálne je, ak je vzorka stolice vyšetrená najneskôr do 2 hodín po odbere. Toto je vhodné splniť, najmä ak sa dokumentuje prítomnosť toxínu imunohistochemickou metódou, pretože toxíny sú pomerne nestabilné a neskoré vyšetrenie môže znamenať falošnú negatívnosť výsledkov. Ak nie je možné vyšetriť stolicu hneď po odbere, je vhodné vzorku uchovať pri chladničovej teplote (cca 5 °C), vtedy je stabilita toxínů zabezpečená na 48 hodín. Pre dlhodobé uchovávanie vzoriek je potrebné vzorku stolice hlboko zmraziť na -70 °C.

Vzhľadom na odlišnú citlivosť rôznych používaných metód je podľa súčasných odporúčaní preferovaná kombinácia minimálne 2 rozdielnych testov (tabuľka 6 a tabuľka 7), pričom určenie toxínu A a B je považované za optimálny test. V prípade pozitivity tohto testu je vhodné vykonať minimálne jedno z ďalších odporúčaných vyšetrení ako dôkaz prítomnosti toxínu

**Tabuľka 5.** Klinické známky závažnej infekcie *C. difficile*

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Teplota &gt; 38,5 °C</li> <li>■ Zimnica, triaška</li> <li>■ Hemodynamická nestabilita vrátane septického šoku</li> <li>■ Známky peritonitídy</li> <li>■ Paralytický ileus</li> <li>■ Leukocytóza &gt; 15 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>■ Posun doľava (20 % tyčiek v diferenciálnom krvnom obraze)</li> <li>■ Vzostup kreatinínu v sére na 1,5-násobok referenčnej hodnoty</li> <li>■ Vzostup hladiny laktátu v sére (&gt; 5 mmol/l)</li> <li>■ Pseudomembranózna kolitída dokumentovaná kolonoskopickým vyšetrením</li> <li>■ Distenzia tračníka dokumentovaná zobrazovacím vyšetrením</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

– kultiváciu, PCR. Hlavným cieľom použitia doplnujúcich metód je získanie čo najspolahlivejšieho výsledku, teda vylúčenie alebo potvrdenie prítomnosti toxikogénneho kmeňa *C. difficile*. Príklad algoritmu kombinujúceho rôzne metódy je uvedený v schéme 1. Pri závažných formách CDI a z epidemiologických dôvodov (surveillance) je vhodná kultivácia stolice a následná molekulová typizácia izolovaného kmeňa na špecializovanom pracovisku.

Interpretáciu laboratórných nálezov je potrebné vždy hodnotiť v súvislosti s klinickým nálezom u konkrétneho pacienta, v súvislosti s aktuálnou epidemiologickou situáciou a ostatnými laboratórnymi výsledkami.

Ribotypizácia kmeňov *C. difficile* by mala byť vykonaná vždy, ak je prítomný

1. „cluster“ aspoň troch ochorení na jednom oddelení,
2. u každého pacienta, ktorý má veľmi závažný priebeh ochorenia CDI alebo zomrie,
3. u pacientov s opakovanými rekurenciami CDI

Na diagnostiku CDI pri posteli chorého v nemocniciach, v ktorých nie je v danom čase (napríklad víkendy, nočné služby) k dispozícii štandardná mikrobiologická diagnostika, je možné použiť rýchlotesty (tzv. „bedside testy“). Ich výsledky musia byť interpretované v súlade s klinickým stavom pacienta, a pokiaľ je to možné, je vhodné potvrdiť ich výsledky štandardným dôkazom CDI, ktorý je uvedený v schéme 1.

**V prípade nedostupnosti GDH testu sa odporúča zvoliť ako prvú diagnostiku toxínu A a B.**

### Endoskopická diagnostika

U pacientov so závažnou formou CDI je indikovaná v prípade potreby kolonoskopia alebo flexibilná sigmoidoskopia. Na sliznici hrubého čreva je typický až patognomický nález pseudomembrán pripomínajúcich chumáče bielej vaty.

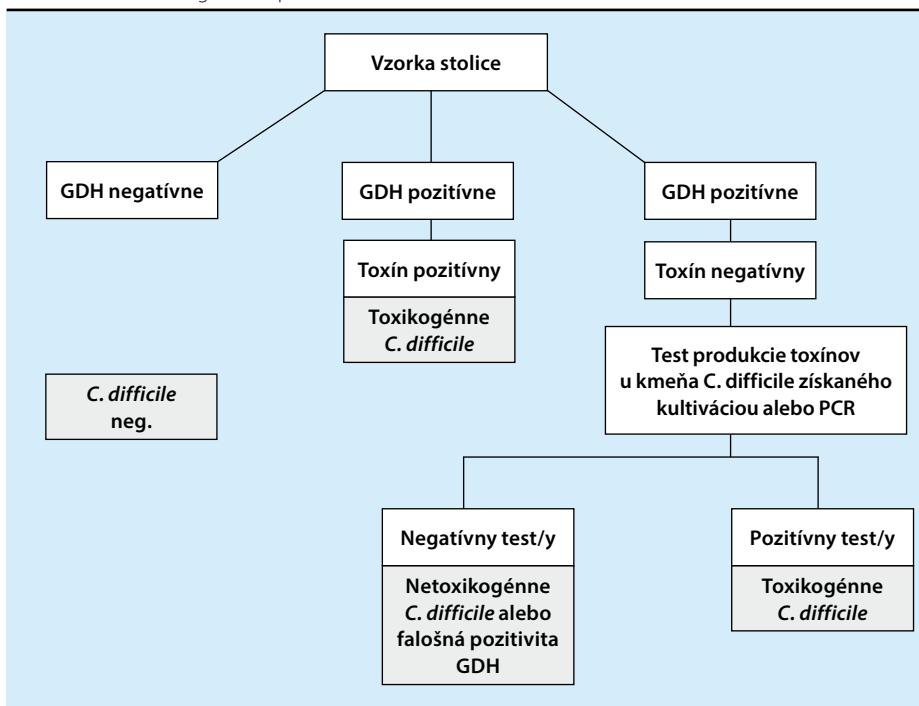
**Tabuľka 7.** Citlivosť jednotlivých laboratórnych metód používaných v diagnostike CDI

Diagnostický test	Trvanie testu	Citlivosť	Výhody	Obmedzenia
Anaeróbna kultivácia	2 – 3 dni	99 – 100 %	Možnosť ďalšej molekulovej typizácie, určenie ATB citlivosti	Dlhý primárny čas potrebný na potvrdenie
Dôkaz cytopatického efektu (CPE) na tkanivových kultúrach a neutralizačný test	2 dni	94 – 100 %	Zlatý štandard, historický význam	Riziko falošnej positivity, náročnosť prevedenia, dlhý čas potrebný na potvrdenie
Špecifický antigén – (glutamát dehydrogenáza)	15 – 45 minút	90 – 100 %	Jednoduchosť a rýchlosť testu, vysoká NPV*	Nerozlíši toxické a netoxické kmene, možnosť skříženej reakcie s ostatnými anaeróbnymi
ELISA – dôkaz toxínov A a B	2 hodiny	60 – 80 %	Jednoduchosť a rýchlosť testu, dôkaz toxínov, vysoká PPV**	Obmedzená citlivosť
Real-time PCR (komerčné sety)	cca 60 minút	99 – 100 %	Vysoká citlivosť	Neumožní rozlíšenie kolonizácie od infekcie

\*NPV – negatívna prediktívna hodnota (Vysoká NPV – negatívny výsledok s veľkou spoľahlivosťou vylučuje možnosť klostrídiovej infekcie.)

\*\*PPV – pozitívna prediktívna hodnota (Vysoká PPV – pozitívny výsledok s veľkou spoľahlivosťou dokumentuje klostrídióvu infekciu. U real-time PCR je hodnota PPV paradoxne znížená, pretože metóda je príliš citlivá – dokazuje i prítomnosť malého množstva *C. difficile*, ktoré sa môže vyskytnúť pri bežnej kolonizácii.)

**Schéma 1.** Príklad algoritmu pri dôkaze *C. difficile* v stolici



Pri najťažších formách CDI je sliznica pokrytá plablanami v celom rozsahu. **Endoskopický nálež je taký typický, že ho môžeme pokladať za ekvivalent mikrobiologického vyšetrenia a môže slúžiť ako konfirmácia CDI, najmä v prípadoch, ak je GDH pozitívne a dôkaz toxínov je negatívny.** Pri niektorých mierne prebiehajúcich CDI nie je kolonoskopický nálež jednoznačný, rozhodujúci je bioptický nálež. Pri závažnejších formách CDI je pri kolonoskopii zvýšené riziko perforácie hrubého čreva, preto sa preferuje sigmoidoskopia.

**Ostatné zobrazovacie metódy**

Ich význam je v porovnaní s endoskopickým a mikrobiologickým vyšetrením iba pomocný. Natívna RTG snímka brucha, prípadne CT vyšetrenie, môže dokumentovať dilatáciu črevných kľučiek alebo vyhladenie haustrácie. Na CT brucha môžeme vidieť zápalové zhrubnutie steny čreva, ktoré niekedy môže byť dokumentované i ultrasonograficky. Význam má i podanie kontrastnej látky pri CT vyšetrení. Po orálnom podaní kontrastnej látky je na HRCT snímke možné pozorovať výpadok (defekty) v kontrastnej náplni.

Pri súčasnom intravenóznom podaní kontrastnej látky pozorujeme pri CDI zatienenie okolia lúmenu čreva (t. j. sliznice a podslizničného väziva), ale nie hlbokú vrstvu črevnej steny.

**V. Liečba**

Liečebná stratégia CDI závisí od závažnosti ochorenia a prítomnosti komorbidít. Faktory definujúce závažnú infekciu CDI sú uvedené vyššie v tabuľkách 2 – 5.

Hodnotenie efektivity liečby sa spravidla vykonáva na 3. deň od jej začatia.

Za **úspešnú liečbu** sa pokladá:

1. po 3 dňoch liečby pozorujeme redukciu denného počtu stolíc a/alebo úpravu konzistencie stolice, ktorá je bez prítomnosti hlienu;
2. neobjavia sa známky prítomnosti ťažkej kolitídy;
3. nedôjde k rozvoju orgánového zlyhania/septického šoku.

**Zlyhanie liečby** je definované ako absencia odpovede na liečbu.

Pri metronidazole možno očakávať liečebný efekt neskôr ako pri ostatných antibiotických režimoch – medzi 3. až 5. dňom od začiatku liečby, preto sa stav pacienta opakovane hodnotí v priebehu 3., 4. a 5. dňa.

Ak dôjde skôr ako na 3. deň k rozvoju ťažkej kolitídy alebo k rozvoju orgánového zlyhania/septickému šoku, stav hodnotíme ako zlyhanie liečby/**zlyhanie liečby s vyššou závažnosťou.**

**Všeobecné odporúčania v liečbe CDI**

1. Ak je to možné, okamžité ukončenie liečby antibiotikami počas užívania, ktorých došlo k vzniku CDI;
2. ak je vzhľadom na základné infekčné ochorenie nevyhnutná antibiotická liečba, postupujeme takto:
  - a) ak je možné pôvodné antibiotikum/kombináciu antibiotík nahradiť antibiotikom s užším cieľným spektrom, ktoré má nižšiu tendenciu na vyvolanie infekcií CDI, zmeníme podľa tohto princípu antibiotickú liečbu a súčasne začneme liečbu CDI,
  - b) ak pôvodné antibiotikum/kombináciu antibiotík nie je možné nahradiť iným antibiotickým režimom, pokračujeme v pôvodnej antibiotickej liečbe a súčasne začneme liečbu CDI,
  - c) v prípade nevyhnutnosti antibiotickej liečby zvolíme stratégiu liečby CDI takým liečebným postupom, pri ktorom bol dokumentovaný dobrý klinický výsledok počas konkomitantnej antibiotickej liečby (napríklad fidaxomicínom);

**Tabuľka 8.** Kritériá na voľbu antiinfekčnej liečby pre infekcie vyvolané *C. difficile*

- Antibiotikum je účinné voči všetkým riboty-pom *C. difficile*
  - Antibiotikum významne obmedzuje tvorbu spór a toxínov *C. difficile*
  - Antibiotikum minimálne poškodzuje fyziologickú črevnú mikroflóru, ktorá je významným protektívnym faktorom pred infekciami vyvolanými *C. difficile*
  - Antibiotikum pôsobí predovšetkým v čreve, má mať čo najmenšie vstrebávanie do systémového obehu
  - Antibiotikum má mať minimálny potenciál na selekciu rezistencie a na prenos rezistencie na iné skupiny antiinfektív. Antibiotikum neselektuje vznik vankomycín rezistentných kmeňov enterokokov, ktoré predstavujú závažný medicínsky a ekonomický problém
  - Antibiotikum možno podávať súčasne s inými antibiotikami, ak to liečba inej život ohrozujúcej infekcie u pacienta nevyhnutne vyžaduje
  - Antibiotikum má priaznivý bezpečnostný profil
3. rehydratácia, kolitická diéta (t. j. nenafukujúca, bez iných zvláštnych obmedzení), pri ťažších prípadoch je vhodná výživa nazogastrickou sondou alebo parenterálna výživa (podľa závažnosti stavu pacienta);
  4. lieky tlmiace črevnú peristaltiku (spazmolytiká, opioidy) sú kontraindikované – hrozí toxický megakolón s rizikom zastavenia peristaltiky a možnou perforáciou čreva;
  5. lieky tlmiace žalúdočnú aciditu jednoznačne prispievajú k vzniku CDI, nie je však jasné, či ukončenie podávania týchto liečiv priaznivo ovplyvňuje priebeh už vzniknutej CDI a naopak;
  6. pacientom s nízkou hladinou albumínu sa intravenózne podáva albumín podľa všeobecných pravidiel suplementácie;
  7. pri potrebe intenzívnej starostlivosti o pacienta sa postupuje podľa všeobecne platných odporúčaní.

Vyššie uvedené terapeutické odporúčania väčšinou stačia na zvládnutie ľahkej/klinicky nezávažnej formy CDI (< 4 stolice denne, absencia prítomnosti známok stredne ťažkej a ťažkej kolitidy). V prípade ľahkej/klinicky nezávažnej formy CDI sa lekár môže v prípade individuálnej potreby pacienta rozhodnúť pre nižšie uvedenú medikamentóznú liečbu.

Kritériá antibiotika používaného v liečbe CDI sú uvedené v tabuľke 8.

V súčasnosti rozdeľujeme liečbu CDI podľa závažnosti klinického stavu, výskytu a počtu rekurencií CDI a možnosti/nemožnosti uskutočniť orálnu antibiotickú liečbu do 5 skupín:

1. liečba pacientov s nezávažnou CDI
2. liečba pacientov so závažnou CDI
3. liečba pacientov s prvou rekurenciou CDI (alebo jej významným rizikom)

**Tabuľka 9.** Prehľad medikamentózných/terapeutických postupov v liečbe CDI v abecednom poradí

#### A. ORÁLNE A PARENTERÁLNE/NON-ORÁLNE PODÁVANÉ ANTIBIOTIKÁ

- I. V liečbe infekcií CDI sa používajú ako lieky voľby antibiotiká, ktoré majú túto indikáciu uvedenú v súhrnnej príbalovej charakteristike liečiva SPC platnej podľa EMA/ŠÚKL a ich účinnosť bola potvrdená v štúdiách podľa princípov medicíny založenej na dôkazoch a sú v súčasnosti registrované a dostupné na Slovensku:
  - fidaxomicín
  - metronidazol
  - teikoplanín
  - vankomycín
- II. V izolovaných prípadoch (kazuistikách) bola potvrdená klinická účinnosť antibiotika, v súhrnnej príbalovej charakteristike liečiva SPC platnej podľa EMA/ŠÚKL však ako indikácia nie je uvedená indikácia liečby CDI, liečivá sú v súčasnosti registrované a dostupné na Slovensku:
  - rifaximín
  - tigecyklín

#### B. TOXÍN-VIAŽUCE REZINY A POLYMÉRY

- I. Liečivá, ktoré boli úspešne použité v liečbe infekcií CDI, v súhrnnej príbalovej charakteristike liečiva SPC však indikáciu CDI nemajú uvedenú a v súčasnosti nie sú registrované na Slovensku:
  - colestipol

#### C. IMUNOTERAPIA

- I. Liečivá s možným podporným významom v liečbe CDI – efekt preukázaný iba v ojedinelých kazuistikách
  - imunoglobulíny
- II. Humánne monoklonálne protilátky
  - humánne monoklonálne protilátky proti TcdA a TcdB (II. fáza klinického skúšania)

#### D. PROBIOTIKÁ

- *Saccharomyces boulardii* (efektívne iba v niektorých štádiách v profylaxii CDI)

#### E. NEMEDIKAMENTÓZNE POSTUPY, KTORÉ MOŽNO POUŽIŤ V LIEČBE CDI

- I. Nechirurgické/neinvasívne
  - fekálna transplantácia
- II. Chirurgické
  - kolektómia

4. liečba pacientov s viacnásobnou recidívou CDI
5. liečba pacientov, u ktorých nie je možná orálna antibiotická liečba

V tabuľke 9 je uvedený prehľad medikamentózných a iných terapeutických postupov, ktoré možno použiť v liečbe CDI.

V liečbe primoinfekcie a rekurencie CDI, ak je to možné, **volíme lieky zo skupiny A**. V prípade urgencie chirurgického zákroku nekrotickej formy CDI (toxický megakolón, perforácia, ileus, septický stav bez efektu antibiotickej liečby) je u pacienta indikovaná **kolektómia**.

U indikovaných pacientov môžeme vykonať **fekálnu transplantáciu**, táto má byť vždy kombinovaná s orálnou antibiotickou liečbou.

#### Charakteristika liečiv používaných v liečbe CDI

##### Metronidazol

Je najstarším antibiotikom používaným v liečbe CDI. Podáva sa perorálne v dávke 3 x 500 mg, v indikovaných prípadoch ho možno podať parenterálne. Metronidazol má vysokú biologickú dostupnosť, čo znamená, že v horných častiach gastrointestinálneho traktu sa takmer úplne vstrebe a do hrubého čreva sa dostáva intestinálnou sekréciou. Jeho výhodou je nižšia nadobúdací cena, nevýhodou je nižšia účinnosť v porovnaní s vankomycínom a fidaxomicínom, čím môžu byť celkové náklady na liečbu CDI metronidazolom

najvyššie. Má aj pomalší nástup účinku v porovnaní s vankomycínom a fidaxomicínom, preto hodnotenie jeho efektivity je potrebné vykonať 3., 4. a 5. deň liečby. V niektorých prípadoch nie je výhodné použiť u pacientov v iniciálnej liečbe metronidazol – údaje sú uvedené v tabuľke 10. Dávka u detí je 5 mg/kg každých 6 – 8 hodín.

##### Vankomycín

Vankomycín je glykopeptidové antibiotikum, ktoré sa nevstrebáva z GIT-u a pôsobí na *C. difficile* priamo. Preto pri orálnej podávanej vankomycíne nezaznamenáme toxicitu, ktorá je prítomná pri parenterálnej podávanej vankomycíne. V podmienkach SR nie je registrovaný vankomycín vo forme kapslí ani tabliet, preto je potrebné riedením pripraviť roztok vankomycínu, ktorý podávame perorálne. Nie všetci generickí výrobcovia vankomycínu majú CDI uvedenú ako indikáciu v SPC. Postačujúca dávka je 125 mg každých 6 hodín, čo vytvára v hrubom čreve koncentráciu 150 mg/l. Odporúčaná dávka u detí 15 – 40 mg/kg/deň rozdelená do 4 dávok. Vankomycín môžeme podávať nazogastrickou sondou aj vo vysokej klyzme. Nadobúdací cena v súčasnosti nie je vysoká, otázkou ostáva vysoké riziko selekcie vankomycín rezistentných kmeňov enterokokov. Nárast výskytu vankomycín rezistentných enterokokov bol však pozorovaný aj u pacientov, ktorí užívali metronidazol. Pri liečbe CDI boli u pacientov liečených vankomycínom



**Tabuľka 10.** Pacienti, u ktorých nemusí byť dostatočne efektívna liečba metronidazolom

- Pacienti s ATLAS skóre vyšším ako 6 alebo CSI skóre vyšším ako 2
- Pacienti, ktorí vyžadujú súčasnú antibiotickú liečbu inej závažnej/život ohrozujúcej infekcie
- Pacienti s rekurenciou infekcie *C. difficile*
- Pacienti s klinicky závažným priebehom infekcie *C. difficile*
- Pacienti so závažnou formou chronického zápalového ochorenia čreva (napríklad Crohnova choroba), pacienti s ascitom
- Pacienti vyžadujúci intenzívnu starostlivosť
- Pacienti so súčasným septickým stavom a pacienti s hypotenziou  $\leq 60$  mm Hg
- Pacienti s ribotypmi, u ktorých bol dokázaný ťažký priebeh infekcie CDI, predovšetkým u pacientov s ribotypmi 027/BI/NAP1

častejšie zaznamenávané rekurencie v porovnaní s pacientmi liečenými fidaxomicínom.

Samostatnou kapitolou je podávanie vankomycínu u pacientov s opakovanými recidivami CDI. Aj keď je vo všeobecnosti skôr preferovaný fidaxomicín, existuje viacero štúdií s odlišnou stratégiou dávkovania vankomycínu. Niektorí autori odporúčajú celkovú dennú dávku zvýšiť na 4 x 500 mg, iní odporúčajú tzv. „taper“ („tapered“) terapiu (s postupne klesajúcimi dávkami), pričom iniciálna dávka je 500 – 750 mg a postupne klesá na 125 mg denne. Iní odporúčajú pulznú terapiu vankomycínom v dávke 125 – 500 mg, pričom pulzy sa podávajú raz za 2 – 3 dni. Pri pulznej liečbe trvá dĺžka podávania vankomycínu spravidla 3 týždne. Pri „taper“ a „pulznej“ liečbe vankomycínom bola zaznamenaná nižšia frekvencia rekurencií CDI.

### Teikoplanín

Teikoplanín je podobne ako vankomycín glykopeptidové antibiotikum, ktoré sa nevstrebáva z GIT-u a pôsobí na *C. difficile* priamo. Preto môže byť vankomycín v indikovaných prípadoch nahradený teikoplanínom v dávke 2 x 100 mg perorálne (niektorí autori, ako aj české odporúčanie udávajú vyššie dávky 2 x 200 mg), táto liečebná modalita však v reálnej klinickej praxi neprináša žiadne výhody.

### Fidaxomicín

Fidaxomicín je nové syntetické makrocyclické antibiotikum, ktorého mechanizmus účinku je odlišný od mechanizmu účinku bežne používaných antibiotík – selektívne inhibuje syntézu RNA polymerázy *C. difficile*. Nástup účinku fidaxomicínu je rýchlejší v porovnaní s vankomycínom a metronidazolom. Je indikovaný na liečbu všetkých foriem CDI vrátane rekurentných infekcií a infekcií spôsobených ribotypmi *C. difficile* 027/BI/NAP1. Pôsobí selektívne na *C. diffi-*

*cile*, pričom minimálne ovplyvňuje fyziologickú mikroflóru. Výhodou fidaxomicínu je to, že ho možno s efektom podávať pri konkomitantnej antibiotickej liečbe, kde je jeho efektivita vyššia ako efektivita vankomycínu. Takisto je pri podaní fidaxomicínu nižšie riziko rekurencie CDI (primárnej i ďalších), ktorých výskyt redukuje o takmer polovicu. Jeho systémová absorpcia je minimálna. Ďalšou výhodou podávania fidaxomicínu je nižšia selekcia vankomycín rezistentných kmeňov enterokokov. Podáva sa perorálne v dávke 2 x 200 mg po obdobie 10 dní. V liečbe opakovaných rekurencií CDI postačuje dávkovanie po obdobie 10 dní.

### Ďalšie možnosti liečby CDI

V súhrnnej príbalovej charakteristike SPC však nemajú nižšie uvedené liečivá indikáciu CDI – preto by mali byť použité len vtedy, ak z významných dôvodov nie je možné použiť iný postup a toto rozhodnutie by malo byť dostatočne zdôvodnené v zdravotnej dokumentácii.

**Tigecyklín** je glycylycyklínové širokospektrálne parenterálne antibiotikum (derivát tetracyklínov), ktoré v súčasnosti nemá oficiálnu indikáciu na liečbu CDI. Napriek tomu sú opisované kazuistiky pacientov, u ktorých bol v liečbe CDI tigecyklín klinicky efektívny po predchádzajúcom zlyhaní liečby. Výhodou môže byť jeho veľmi dobrý prienik do tkaniva postihnutého infekciou u pacientov so zastavením peristaltiky a nízkym sklonom k selekcii VRE. Podáva sa intravenózne, iniciálna dávka je 100 mg, potom sa podáva každých 12 hodín v dávke 50 mg. Je opisovaný i jeho priaznivý efekt na organizáciu biofilmu v tračníku.

**Rifaximín** je antibiotikum podobné rifampicínu s pomerne širokým spektrom účinku, ktoré zahŕňa i *C. difficile*. Rifaximín sa po perorálnom podaní nevstrebáva z GIT-u, preto je registrovaný na liečbu bakteriálnych črevných infekcií, najmä cestovnej hnačky, ktorá je spôsobená *E. coli*. Obvyklé dávkovanie u dospelých pacientov je 200 mg každých 6 hodín po obdobie 7 dní. Nevýhodou je vysoká rezistencia ribotypov *C. difficile* 027/BI/NAP1 na rifaximín.

**Colestipol** na Slovensku nie je registrovaný. Napriek tomu možno považovať za zaujímavú koncepciu do budúcnosti použitie colestipolu, eventuálne iných živíc, na vychytenie (naviazanie) toxínu *C. difficile*. Vo vývoji sú selektívne živice proti *C. difficile*, nádejné boli výsledky s tolevamérom.

**Probiotiká** – mladých a neimunokompromitovaných jedincov chráni pred kolonizáciou a následnou klinickou infekciou fyziologická

mikroflóra. Koncept používania probiotík v liečbe infekcií vyvolaných *C. difficile* je postavený na princípe kolonizačnej rezistencie. Za kmeňe s výraznou efektivitou možno považovať *Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Clostridium butyricum*. Do budúcnosti veľkú nádej predstavujú netoxické probiotické kmene samotného *C. difficile*. Čistočný efekt probiotík bol dokázaný v prevencii prvej, ale i rekurentnej klostrídiovej enterokolitídy. V budúcnosti bude potrebné lepšie definovať úlohu liečby jedným alebo viacerými kmeňmi probiotík v prevencii rekurencií infekcií *C. difficile* (tzv. sekundárna profylaxia), vzťah profylaktickej liečby k antibiotickej liečbe vankomycínom a metronidazolom a dĺžku podávania probiotík. K jednoznačnému záveru o prospešnosti probiotickej liečby sú potrebné ďalšie štúdie.

**Intravenózne podaný roztok imunoglobulínov (IVIG)** v dávke 150 – 400 mg/kg hmotnosti zlepšil priebeh CDI u pacientov v ojedinelých publikovaných kazuistikách. Indikáciou na podanie IVIG bol vždy ťažký priebeh CDI alebo rekurencia CDI. K jednoznačnému záveru o prospešnosti podávania IVIG sú potrebné kontrolované štúdie.

**Humánne monoklonálne protilátky proti TcdA a TcdB** sú nádejným konceptom v liečbe a v profylaxii rekurentnej CDI. V súčasnosti prebieha II. fáza klinického skúšania.

**Fekálna baktérioterapia** („transplantácia stolice“) je založená na poznatku, že stolica zdravého jedinca je až z 80 % tvorená vlastnou fyziologickou mikroflórou. Fekálna baktérioterapia môže byť výhodná u pacientov s rekurentnou CDI pri zlyhaní medikamentózne liečby. Úspešnosť liečby je vyššia ako pri štandardnej antibiotickej liečbe, metóda má viaceré mikrobiologické, imunologické a etické limitácie. Pred vykonaním transplantácie je podávaný 10 dní vankomycín, ktorý sa podáva obvykle ešte i 4 dni po transplantácii. Samotný postup spočíva v podávaní homogentizátu 40 – 200 g stolice nazojejunálnou sondou alebo formou vysokej klyzmy alebo endoskopicky (kolonoskopicky) do céka. Darca by mal byť optimálne rodinný príslušník žijúci v spoločnej domácnosti alebo dobre vyšetrený univerzálny darca. Anamnesticky je potrebné vylúčiť závažné ochorenia vrátane autoimunitných, infekčných a onkologických chorôb. V posledných troch mesiacoch by nemal užívať antibiotiká. Pred vyšetrením je potrebné u darcu vyšetriť stolicu protozoologicky, bakteriologicky, je potrebné vylúčiť infekciu *C. difficile*, HIV, hepatitídy B a C, lues.

**Kolektómia** je vykonávaná pri nasledujúcich indikáciách:

- toxický megakolón,
- perforácia hrubého čreva,
- pri vzniku ilea,
- pri sepe s multiorgánovým zlyhaním, ktorá nereaguje na antibiotickú liečbu.

Aj keď úmrtnosť pacientov je vysoká, včasná kolektómia je u pacientov so závažnou CDI efektívnejšia ako pokračovanie antibiotickej liečby bez klinického efektu. Nezávislé faktory mortality sú šokový stav s nutnosťou vazopresorickej liečby, hladina laktátu nad 5 mmol/l, renálne zlyhanie, poruchy vedomia a potreba ventilačnej liečby. V budúcnosti môže byť alternatívou ku kolektómii derivačná axiálna ileostómia s orálnou a aborálnou lavážou vankomycínom, ktorá je kombinovaná s parenterálnou antibiotickou liečbou metronidazolom alebo tigecyklínom. Indikačné kritériá na tento chirurgický výkon, jeho efektívnosť a spôsob vykonania sú predmetom randomizovaných štúdií.

## Odporúčanie pre liečbu jednotlivých skupín pacientov s CDI

### 1. Liečba pacientov s nezávažnou CDI

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou formou CDI sa podáva metronidazol v dávke 500 mg 3 x denne, celková denná dávka je 1 500 mg, dĺžka podávania 10 dní.

Podat' možno aj vankomycín v dávke 4 x 125 mg po obdobie 10 dní. Vankomycín nie je na Slovensku dostupný v tabletovej forme, avšak podľa SPC prášok možno podať perorálne. Zvýšenie dávky vankomycínu na 4 x 500 mg neprineslo žiadny efekt, a preto sa vo všeobecnosti neodporúča. Poslednou možnosťou je podanie fidaxomicínu v dávke 2 x 200 mg. Podávanie fidaxomicínu je spojené s nižšou selekciou rezistencie pri enterokokoch.

#### Liečba pacientov s nezávažnou CDI

Liekmí prvej voľby sú:

- vankomycín v dávkovaní 4 x 125 mg p. o. po obdobie 10 dní
- metronidazol v dávkovaní 3 x 500 mg p. o. po obdobie 10 dní
- fidaxomicín v dávkovaní 2 x 200 mg p. o. po obdobie 10 dní

Menej odporúčaným postupom je:

- vankomycín v dávkovaní 4 x 500 mg p. o. po obdobie 10 dní

### 2. Liečba pacientov so závažnou CDI

U pacientov so závažnou formou CDI sa rozhodujeme medzi liečbou vankomycínom a fida-

xomicínom v štandardných dávkach. Podávanie vankomycínu v dávke 4 x 125 mg p. o. je účinnejšie ako podávanie metronidazolu v dávke 3 x 500 mg p. o. Vyššie dávky vankomycínu rovnako ako iné dávkovacie schémy vankomycínu s dlhším dávkovaním u pacientov so závažnou CDI nie sú spojené s lepším efektom liečby. Podávanie fidaxomicínu sa javí ako výhodnejšie u pacientov so súčasnou antibiotickou liečbou. Podávanie fidaxomicínu v dávke 2 x 200 mg p. o. viedlo k nižšiemu výskytu rekurencií v porovnaní s vankomycínom v dávke 4 x 125 mg p. o. V minulosti často používaná kombinácia orálnej liečby vankomycínom s parenterálnou liečbou metronidazolom v súčasnosti nie je indikovaná. Nejaví sa ako efektívnejšia v porovnaní so štandardnou liečbou vankomycínom alebo fidaxomicínom, vytvára vyšší tlak na možný vznik rezistencie a je spojená s vyšším výskytom vedľajších príhod počas liečby. Pri detoriácii klinického stavu, zvýšení počtu leukocytov v krvi nad  $30\,000 \times 10^6/l$  a zvýšení hladiny laktátu v sére nad 3,5 – 4 mmol/l je indikovaná kolektómia ako život zachraňujúci výkon. Pri leukocytóze nad  $50\,000 \times 10^6/l$  a hladine laktátu nad 5 mmol/l rapídne narastá mortalita, ktorá je aj pri vykonaní kolektómie vyššia ako 50 %.

#### Liečba pacientov so závažnou formou CDI

Liekmí prvej voľby sú:

- vankomycín v dávkovaní 4 x 125 mg p. o. po obdobie 10 dní
- fidaxomicín v dávkovaní 2 x 200 mg p. o. po obdobie 10 dní

Menej odporúčaným postupom je:

- vankomycín v dávkovaní 4 x 500 mg p. o. po obdobie 10 dní

Kolektómia s terminálnou ileostómiou je odporúčaná:

- u pacientov s perforáciou hrubého čreva
- u pacientov, u ktorých dochádza k systémovej odpovedi a zhoršeniu celkového zdravotného stavu napriek antiinfekčnej liečbe – najmä u pacientov s toxickým megakolónom a u pacientov s ileom. Indikátorom závažnosti stavu je zvýšenie celkovej hladiny laktátu nad 5 mmol/l.

*V budúcnosti môže byť alternatívou ku kolektómii derivačná axiálna ileostómia s orálnou a aborálnou lavážou vankomycínom, ktorá je kombinovaná s parenterálnou antibiotickou liečbou metronidazolom alebo tigecyklínom.*

### 3. Liečba pacientov s prvou rekurenciou CDI (alebo jej významným rizikom)

U pacientov s prvou rekurenciou CDI je návrh liečebnej schémy identický ako u pacientov so závažnou formou CDI. Do popredia viac vystupuje prevencia sekundárnej a ďalšej rekurencie CDI.

#### Liečba pacientov s prvou rekurenciou CDI (alebo jej významným rizikom)

Liekmí prvej voľby sú:

- vankomycín v dávkovaní 4 x 125 mg p. o. po obdobie 10 dní
- fidaxomicín v dávkovaní 2 x 200 mg p. o. po obdobie 10 dní

Menej odporúčaným postupom je:

- vankomycín v dávkovaní 4 x 500 mg p. o. po obdobie 10 dní
- metronidazol v dávkovaní 3 x 500 mg p. o. po obdobie 10 dní

*Podávanie teikoplanínu bolo rovnako efektívne ako podávanie vankomycínu. Podávanie fidaxomicínu v dávke 2 x 200 mg p. o. viedlo k nižšiemu výskytu sekundárnych rekurencií v porovnaní s vankomycínom v dávke 4 x 125 mg p. o.*

### 4. Liečba pacientov s viacnásobnou (opakovanou) recidívou CDI

Pacienti s opakovanou (viacnásobnou) recidívou CDI sú vystavení zvýšenému riziku ďalších recidív. Súčasne môže u nich dôjsť v dôsledku opakovanej antiinfekčnej liečby selekčným tlakom ku kolonizácii vankomycín-rezistentnými enterokokmi, ktoré predstavujú významné epidemiologické riziko. V tejto skupine pacientov sú okrem antibiotických postupov, pri ktorých sa najmä v prípade podávania vankomycínu odporúčajú predĺžené schémy s postupným klesaním dávok vankomycínu, indikované i neantibiotické postupy. Základným neantibiotickým postupom overeným podľa princípov medicíny založenej na dôkazoch je transplantácia stolice po laváži čreva nazoeujnálnou sondou so súčasným podávaním vankomycínu. Transplantácia stolice je vždy príbuzenská, dôkladné mikrobiologické a parazitologické vyšetrenie stolice, imunologické vyšetrenie a etické posúdenie situácie je nevyhnutné.

#### Liečba pacientov s viacnásobnou (opakovanou) recidívou CDI

##### Odporúčané postupy

Odporúčaným **antibiotickým postupom** – liekmí prvej voľby sú

- vankomycín v dávkovaní 4 x 125 mg p. o. po obdobie 10 dní s následným pulzným podávaním vankomycínu v dávke 125 – 500 mg denne raz za 2 – 3 dni po obdobie 21 dní
- vankomycín v dávkovaní 4 x 125 mg p. o. po obdobie 10 dní následným znižovaním dennej dávky vankomycínu až do 125 mg denne, pri celkovej dĺžke liečby 21 dní
- fidaxomicín v dávkovaní 2 x 200 mg p. o. 10 dní

Odporúčaným **neantibiotickým postupom** – liekmí prvej voľby je:

- transplantácia stolice po laváži čreva nazojejunálnou sondou + vankomycín 4 x 500 mg po obdobie 4 dní

#### Menej odporúčané postupy

Menej odporúčaným antibiotickým postupom je:

- vankomycín v dávkovaní 4 x 500 mg p. o. po obdobie 10 dní
- metronidazol v dávkovaní 3 x 500 mg p. o. po obdobie 10 dní

### 5. Liečba pacientov, u ktorých nie je možná orálna antibiotická liečba

U istej časti pacientov, väčšinou s veľmi závažným celkovým stavom, nie je možné podať orálnu liečbu. U týchto pacientov je indikované podanie účinných látok, ktoré sú indikované na liečbu CDI (fidaxomicín, metronidazol, vankomycín) nazojejunálnou sondou alebo vysokou klyzmou. U pacientov s nezávažnou formou CDI možno podať metronidazol intravenózne. Nádejným sa javí i podanie tigecyklínu intravenózne, chýba však dostatok klinických štúdií, liečba CDI pri tigecyklíne navyše nie je v SPC liečiva.

#### Liečba pacientov, u ktorých nie je možná orálna antibiotická liečba

U pacientov s nezávažnou CDI je liekom voľby:

- metronidazol v dávke 3 x 500 mg i. v. po období 10 dní

U pacientov so závažnou CDI je liekom voľby:

- metronidazol v dávke 3 x 500 mg i. v. v kombinácii s vankomycínom vo forme klyzmy (500 mg vankomycínu v 100 ml tekutiny) po obdobie 10 dní
- metronidazol v dávke 3 x 500 mg i. v. v kombinácii s vankomycínom v nazojejunálnej sonde (500 mg vankomycínu v 100 ml tekutiny) po obdobie 10 dní

Menej odporúčaným postupom je:

- tigecyklín v dávke 3 x 50 mg po obdobie 14 dní

### Monitorovanie pacienta počas liečby

Pacient je počas liečby umiestnený na lôžku, ktoré umožňuje jeho intermediárne alebo intenzívne sledovanie.

Počas prvých 3 dní je vhodné v denných intervaloch sledovať krvný obraz vrátane diferenčiálneho krvného obrazu, hladinu proteínov akútnej fázy zápalu a prokalcitonínu, hladinu laktátu, ktorý je významným prediktívnym mortalitným faktorom a parametre, ktoré komplexne

#### Tabuľka 11. Prehľad postupov pri prevencii CDI

##### A. Primárna profylaxia (prevencia)

Jej cieľom je zabrániť vzniku CDI u rizikových pacientov počas hospitalizácie

- Vyvarovať sa neindikovaného podávania antibiotík a ich kombinácií, antibiotiká podávať čo najkratšie
- Vyvarovať sa neindikovanej liečbe inhibítormi protónovej pumpy a spazmolytikami

##### B. Sekundárna profylaxia (prevencia)

Jej cieľom je zabrániť vzniku prvej a ďalšej rekurencie CDI u pacientov, ktorí už aspoň raz prekonalí CDI

- Vyvarovať sa neindikovaného podávania antibiotík a ich kombinácií, antibiotiká podávať čo najkratšie
- Vyvarovať sa neindikovanej liečbe inhibítormi protónovej pumpy a spazmolytikami. Rýchla diagnostika, protiepidemické opatrenia – izolácia, vlastný ošetrovací personál, dezinfekcia prostredia, surveillance infekcie
- Nepoužívanie alkoholových roztokov na dezinfekciu
- Preventívne podávanie vedecky overených kmeňov probiotík bezprostredne po ukončení liečby primoinfekcie
- Podávanie fidaxomicínu vedie k zníženiu incidencie rekurencií CDI
- Podávanie vankomycínu v liečbe rekurentnej infekcie CDI v deeskalačnej „taper“ forme liečby alebo v pulznej terapii môže viesť k zníženiu incidencie ďalších rekurencií CDI

posudzujú vodno-minerálny metabolizmus. Pri zhoršení klinického stavu sa zvažuje indikácia na vykonanie kolonoskopie.

V tabuľke 9 je uvedený prehľad postupov pri liečbe CDI, v tabuľke 11 je uvedený prehľad postupov v prevencii CDI.

### VI. Opatrenia potrebné na zabránenie šírenia infekcie

Kontrola infekcií spôsobených *C. difficile* v nemocniciach spočíva v realizácii nasledujúcich opatrení:

**a Prevencia vzniku CDI:** Hlavný význam má reštrikcia používania antibiotík, najmä aminopenicilínov, linkozamidov, cefalosporínov a fluorovaných chinolónov. Na prevenciu CDI prispieva i včasná mobilizácia ležiacich pacientov.

**b Surveillance:** Najdôležitejším opatrením je rutinné zavedenie včasnej a kvalitnej diagnostiky. Zvýšená pozornosť sa venuje oddeleniam, kde sa už CDI vyskytla a existuje možnosť dlhodobého prežívania spór (napríklad oddelenie brušnej chirurgie, onkológie, ortopedie) a všetkým oddeleniam intenzívnej starostlivosti.

**c Prevencia prenosu infekcie, ktorá už vznikla:** Nutné sú 2 druhy opatrení – izolácia infikovaných pacientov a dezinfekcia prostredia, v ktorom sú umiestnení. Pacienti majú byť izolovaní na samostatných izolačných lôžkach s vlastnou toaletou, v prípade infekcie viacerých pacientov je možné umiestniť ich v jednej izbe. Vhodné je vyčleniť ošetrovací personál, ktorý pred vstupom do izby používa ochranné pomôcky, ktoré ho chránia pred infekciou *C. difficile*, najdôležitejšie je

dôsledné používanie jednorazových rukavíc a umývanie rúk podľa platných odporúčaní. Na umývanie rúk nie je vhodné používať alkoholové roztoky, nakoľko môžu viesť ku klíčeniu spór *C. difficile*. Pacient má byť ošetrovaný v izolačnom režime po celé obdobie trvania hnačiek. Po prepustení pacienta/pacientov s CDI musí byť vykonaná dôkladná mechanická očista a dezinfekcia všetkých povrchov a predmetov v izbe pacienta sporocidnými prostriedkami.

**Upozornenie:** Na rozdiel od hnačiek, ktoré sú spôsobené salmonelami a šigelami, nie je potrebné po ukončení liečby vykonávať mikrobiologické vyšetrenia s cieľom dôkazu eventuálneho nositeľstva. Takisto nie je potrebné vyšetrenie alebo antibiotická liečba osôb bez príznakov infekcie, ktoré boli v kontakte s pacientom (napríklad ošetrovací personál, členovia rodiny). Možnosť prenosu infekcie je viazaná na existenciu hnačiek, preto o dĺžke trvania izolácie pacientov rozhodujú výlučne klinické, nie laboratórne kritériá.

### V odporúčaní sú použité pasáže, grafy a tabuľky z nasledujúcich odporúčaní:

**1.** Odporúčený postup diagnostiky a liečby kolitidy vyvolanej *Clostridium difficile* Spoločnosti infekčného lékařství ČLS JEP, Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP a Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP z roku 2014 [online]. Available from: <<http://www.infekce.cz/dpCDI14.htm>>.

**2.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) z roku 2014 [online]. Available from: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12418/pdf>>.

