



KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

KLINIKA – VÝZKUM – INFORMACE
PŮVODNÍ PRÁCE – PŘEHLEDY – KAZUISTIKY

Interdisciplinární časopis
pro klinickou a laboratorní
medicínu, vydávaný pod
záštitou

Společnosti infekčního
lékařství

Společnosti pro
lékařskou mikrobiologii

a Společnosti pro
epidemiologii
a mikrobiologii

České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně

Neuroleptický maligní syndrom -
neočekávaná komplikace
u pacienta s covid-19 69

Vliv střevní mikrobioty na vznik
kolorektálního karcinomu
a anastomotických leaků
ze střevních anastomóz 73

Aktualizovaný doporučený postup
pro léčbu nemocných s kolitidou
vyvolanou *Clostridioides difficile* 77

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

Interdisciplinární časopis vydávaný pod záštitou
Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii
a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci

Zástupci šéfredaktora

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
Státní veterinární ústav, Olomouc

Redakční rada

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové
Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Odd. klinické mikrobiologie Thomayerova nemocnice, Praha
MUDr. Pavel Dlouhý
Infekční oddělení a AIDS centrum,
Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem
Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FN OL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
Doc. RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.
NRL pro anaerobní bakterie, LF Ostravské Univerzity
Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK v Praze
Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.
Čestná členka Slovenskej spoločnosti klinickej
mikrobiologie, SLS
Doc. MUDr. Lenka Krávková, CSc.
Klinika dětských infekčních nemocí, LF MU a FN Brno
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Infekční klinika 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava
MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Odd. lék. mikrobiol. a imunol. Oblast. nemocnice Trutnov
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Klinika pro infekční choroby, LF UPJŠ, Košice
Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Infekční klinika 1. LF, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, FN a LF UP v Olomouci
MUDr. Eva Zampachová
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice
České Budějovice, a. s.

OBSAH

ÚVODNÍK

L. Rožnovský

67

PŮVODNÍ PRÁCE

Neuroleptický maligní syndrom – neočekávaná komplikace u pacienta s covid-19

J. Sagan, M. Hýža, T. Skřont, P. Šírůček

69

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

vliv střevní mikrobioty na vznik kolorektálního karcinomu a anastomotických leaků ze střevních anastomóz

J. Kučerová, A. Jesenková, M. Fajfr

73

DOPORUČENÝ POSTUP

Aktualizovaný doporučený postup pro léčbu nemocných s kolitidou vyvolanou Clostridioides difficile

J. Beneš, R. Stebel, V. Musil, M. Krůtová,
J. Vejmelka, P. Kohout

77



VYDAVATEL

a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4
Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.
Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus,
Embase/Excerpta Medica Database a Scopus.

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 575,- Kč.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-264X

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta, s. p., odštěpný závod Praha, čj. nov. 5449/95 ze dne 7. 12. 1995. Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Interdisciplinary journal published under the auspices
of the Societies for Clinical Microbiology, for Epidemiology and Microbiology and for Infectious Diseases,
Members of the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Editors

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Department of Infectious Diseases, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
State Veterinary Institute, Olomouc

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Vaccination Centre and Travel Medicine, Hradec Králové

Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Thomayer Univ. Hospital,
Prague

MUDr. Pavel Dlouhý
Department of Infectious Diseases and AIDS Centre,
Masaryk Hospital in Ústí nad Labem

Doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine,
Masaryk University and University Hospital in Brno

Doc. RNDr. Dittmar Chmelař, Ph.D.
Dpt. of Biomedical Sciences, University
of Ostrava's Faculty of Medicine

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Inst. of Immunol. and Microbiol., 1st Fac. of Med., Charles
Univ. in Prague and General Univ. Hosp. in Prague

Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.
Honorary member of Slovak Society of Clinical Microbiology

Doc. MUDr. Lenka Krbková, CSc.
Clinic of Children's Infectious Diseases,
Masaryk University and University Hospital in Brno

MUDr. Pavla Křížová, CSc.
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Roman Kula, CSc.
Dept. of Anaesthesiology and Resuscit., Univ. Hosp. Ostrava

MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Inst. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac. Prague

Doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Dept. of Infect. Dis. 1st Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Dept. Infectious Diseases, University Hospital Ostrava

MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Immunol. Regional Hospital Trutnov

Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Clinic of Infectious Diseases, Medical faculty, Košice

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Dept. Infect. Dis. 1st Med. Faculty, Charles Univ., Prague

Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Dept. of Pharmacology, Univ. Hospital Olomouc and Faculty
of Medicine and Dentistry, Palacký Univ. Olomouc

MUDr. Eva Žampachová
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,
Hospital České Budějovice

CONTENTS

EDITORIAL

67

L. Rožnovský

ORIGINAL ARTICLE

Neuroleptic malignant syndrome – unexpected complication in a COVID-19 patient

69

J. Sagan, M. Hýža, T. Skřont, P. Širůček

REVIEW

Effect of the gut microbiota on the development of colorectal cancer and leakage of intestinal anastomoses

73

J. Kučerová, A. Jesenková, M. Fajfr

GUIDELINES

Updated Czech guidelines for the treatment of patients with colitis due to *Clostridioides difficile*

77

*J. Beneš, R. Stebel, V. Musil, M. Krůtová,
J. Vejmelka, P. Kohout*



spol. s r. o.

PUBLISHER

and Editorial Office:

Redakce TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, <http://kml.trios.cz>

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

This journal is Indexed in Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica
Database and Scopus.

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.

Úvodník

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

letošní podzim provází značný celospolečenský neklid, který souvisí s enormní inflací, s vysokými cenami za energie a potraviny, s trvajícím válkou na Ukrajině, s nastupující prezidentskou kampaní, ale i s nejistým výhledem, zda v nadcházejících měsících přijde pandemie covid-19 nebo chřipky. Doufám, že v této turbulentní době se pro vás stane pozitivním ostrůvkem stability letošní třetí číslo časopisu Klinická mikrobiologie a infekční lékařství, které vám může nabídnout řadu nových poznatků.

Většinu současného čísla časopisu zaujímá rozsáhlý, ale přitom přehledný a pro běžnou klinickou praxi přínosný metodický pokyn věnovaný problematice klostridiové kolitidy, který vypracoval prof. Beneš s kolektivem spoluautorů. Uvedený pokyn není „pouhým“ mechanickým přeložením některého z mezinárodních pokynů, ale cenné je na něm zejména respektování české reality, např. relativně obtížné dostupnosti cenově náročného fidaxomicinu jako léku první volby, nebo naopak volnější indikace pro transplantaci stolice již při léčbě první rekurence klostridiové kolitidy. Text je vhodně doplněn o několik tabulek, shrnujících např. diagnostiku a léčbu klostridiové kolitidy, přínosné pro běžnou praxi jsou i vysvětlující komentáře uvedené jako poznámky pod čarou.

Kolega Sagan s dalšími ostravskými autory i z řad psychiatrů uvádí vzácnou kazuistiku maligního neuroleptického syndromu, jehož nerozpoznání a neléčení může vést k úmrtí pacienta. Upozorňuje na obtížnou diagnostiku a diferenciální diagnostiku uvedeného syndromu, na který by se mělo pomyslet u všech pacientů s psychiatrickou medikací, u kterých se rozvine horečka a kvalitativní porucha vědomí, provázená rigiditou, svalovým třesem a vegetativní labilitou. Tato prá-

ce nepřímo dokresluje trvajícím relativně neutěšenou situaci při hospitalizaci pacientů s covid-19, kteří jsou hlavně z izolačních důvodů soustředěni na „covidová“ pracoviště, často infekční oddělení a kliniky. Klade to značné nároky na zdravotníky uvedených oddělení při diagnostice a ošetřování pacientů s širokým spektrem příznaků a chorob, ale přináší to i riziko neúmyslné neadekvátní péče o některé pacienty.

Přehledné sdělení pardubických autorů Kučerové, Jesenkové a Fajfra upozorňuje na další oblast medicíny, kterou může ovlivňovat střevní mikrobiota pacienta. Rozdílné složení střevní mikrobioty může spolu s dalšími faktory přispívat k rozvoji kolorektálního karcinomu a podle autorů může ovlivňovat i četnost pooperačních komplikací charakteru dehiscencí ran po odstranění tumoru ze střeva.

V úvodu zmíněné společenské turbulence ovlivňují život i nás infektologů a mikrobiologů, což pravděpodobně přispělo k malému množství rukopisů zaslaných do redakce a vedlo k relativně pozdnímu vydání letošního třetího čísla KMIL. Proto vás chci znovu požádat, abyste zasílali Vaše rukopisy do redakce KMIL, aby byla i v dalších letech zachována vysoká úroveň našeho časopisu a cenné indexování v mezinárodních databázích MEDLINE a SCOPUS.

Přeji vám do nového roku pevné zdraví, hodně spokojenosti a úspěchů v osobním i pracovním životě.

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
člen redakční rady

Neuroleptický maligní syndrom – neočekávaná komplikace u pacienta s covid-19

J. SAGAN^{1,3}, M. HÝŽA², T. SKŘONT², P. ŠIRŮČEK¹

¹Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava; ²Oddělení psychiatrické, FN Ostrava;

³Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

SOUHRN

Sagan J., Hýža M., Skřont T., Širůček P.: **Neuroleptický maligní syndrom – neočekávaná komplikace u pacienta s covid-19**

Neuroleptický maligní syndrom je život ohrožující stav, který při nerozpoznání a neadekvátní terapii může končit smrtí. Toto onemocnění je na infekčních odděleních vidáno zřídka. Nicméně právě proto, že jsme jako infektologové konfrontováni s čím dál širším spektrem diagnóz, mělo by být na toto onemocnění pomýšleno u každého pacienta, který užívá psychiatrickou medikaci a u kterého se rozvinou typické příznaky – hypertermie, rigidita a svalový třes, vegetativní labilita a kvalitativní porucha vědomí. Prezentována je kazuistika mladého muže se schizofrenií hospitalizovaného na jednotce intenzivní péče s onemocněním covid-19, kterému byla pro neklid aplikována antipsychotika (dříve označována jako neuroleptika), a u kterého se rozvinul neuroleptický maligní syndrom. Ve spolupráci s psychiatry byla zahájena cílená terapie, po které došlo k odeznění příznaků a normalizaci klinického stavu.

Klíčová slova: neuroleptický maligní syndrom, antipsychotika, myoglobin, kreatinkináza, bromokriptin

SUMMARY

Sagan J., Hýža M., Skřont T., Širůček P.: **Neuroleptic malignant syndrome – unexpected complication in a COVID-19 patient**

Neuroleptic malignant syndrome is a life-threatening condition that can be fatal if unrecognized and inadequately treated. This disease is rarely seen in infectious diseases wards. As infectiologists, however, we are confronted with an increasingly broader spectrum of diagnoses and this disease should therefore be considered in any patient taking psychiatric medication who develops the typical symptoms of hyperthermia, rigidity and muscle tremors, autonomic lability and impaired consciousness. A case report is presented of a young man with schizophrenia admitted to the intensive care unit with COVID-19, who was treated with antipsychotics (formerly known as neuroleptics) for restlessness and who developed neuroleptic malignant syndrome. In cooperation with psychiatrists, a targeted therapy was initiated, after which the symptoms subsided and the patient's clinical condition resolved.

Keywords: neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics, myoglobin, creatine kinase, bromocriptine

Klin mikrobiol inf lék 2022;28(3):69–72

Adresa: MUDr. Jiří Sagan, Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava a LF OU, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, e-mail: jiri.sagan@fno.cz

Došlo do redakce: 10. 10. 2022

Schváleno k tisku: 15. 12. 2022

Úvod

Neuroleptický maligní syndrom (NMS) je onemocněním charakterizované tetádou příznaků – hypertermie, svalová rigidita a třes, vegetativní labilita a kvalitativní porucha vědomí. Jedná se o život ohrožující stav, který vzniká v souvislosti s užíváním antipsychotik (neuroleptik) nebo při náhlém vysazení antiparkinsonik, ale také např. po léčbě metroklopramidem či po užití kombinace lithia s antipsychotiky [1]. Poprvé byl NMS popsán v roce 1960 Delayem v době, kdy byla antipsychotika zavedena do klinické praxe [2]. One-

mocnění je považováno za idiosynkratickou a nepředvídatelnou reakci v souvislosti s užíváním antagonistů dopaminu. Při této blokaci dochází ke kaskádě reakcí v centrální nervové soustavě (CNS), které jsou zodpovědné za stabilní vnitřní prostředí, jako např. udržení stabilní tělesné teploty, správnou koordinaci pohybů a adekvátní svalový tonus. Nicméně některá antipsychotika, jako např. olanzapin, mají menší afinitu k dopaminovým receptorům a extrapyramidové příznaky jsou raritní, proto je za další mechanismus vzniku NMS považován přímý účinek léčiv na muskuloskeletál-

ní vlákná (regulace kalcia). Tento účinek se velmi podobá mechanismu vzniku maligní hypertermie. Současně tuto hypotézu potvrzuje i úspěšnost léčby obou jednotek dantrolenem [3].

Rizikové faktory, které přispívají k rozvoji NMS, mohou být např. vysoká teplota prostředí, probíhající infekční onemocnění, dehydratace, mentální retardace, typ léčiva a jeho farmakokinetika (zejména incizivní antipsychotika v injekční a depotní formě), genetická predispozice, fyzické omezení, agitovanost [4].

Výskyt onemocnění není častý a incidence při léčbě antipsychotiky se pohybuje okolo 0,02–0,03 %, mortalita okolo 5 % [5]. Onemocnění se typicky vyvíjí během 2–3 dnů po nasazení antipsychotik, změně dávky či změně dopaminergní medikace. Diagnostika je založena na klinických příznacích, farmakologické anamnéze (je potřeba pomýšlet také na depotní formy antipsychotik) a laboratorní diagnostice. Z laboratorních vyšetření je typické několikanásobné zvýšení svalových markerů – kreatinkinázy (CK) a myoglobinu, dále bývá přítomna leukocytóza, elevace C-reaktivního proteinu (CRP), laktátdehydrogenázy (LDH) a jaterních enzymů, zejména aspartátaminotransferázy (AST). Může se rozvinout renální selhání a diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC). V léčbě je zásadní vysazení vyvolávajícího léčiva, symptomatická terapie zaměřená na adekvátní hydrataci, fyzikální chlazení, korekce vnitřního prostředí, podávání antipyretik má spíše jen podpůrnou funkci. Při orgánové dysfunkci je zásadní podpora oběhu, ventilace a renálních funkcí. Specifická terapie zahrnuje podávání dvou léčiv – bromokriptinu a dantrolenu [6,7]. Bromokriptin je agonista dopaminových receptorů (podobně jako např. levodopa), doporučeno je počáteční dávkování 2,5 mg 3× denně perorálně, které je možno navýšit na 7,5 mg 3× denně, maximální denní dávka je 45 mg. Bromokriptin je dostupný

v lékárnách v běžném režimu (léčivý přípravek Medocriptine®), jeho podávání by mělo trvat 7–14 dnů s cílem postupného vysazení [8]. Dantrolen je léčivo volby v terapii maligní hypertermie, jeho efektu je rovněž využíváno při NMS. Iniciální dávka činí 2–2,5 mg/kg jednorázově i. v., dále lze pokračovat v dávce 1 mg/kg i. v. každých 6 hodin, vysazen by měl být v průběhu několika dnů pro riziko hepatotoxicity [9]. Další možností léčby je podání např. diazepam 10 mg každých 8 hodin, při vysazení agonistů dopaminu je ke zmírnění příznaků možné jejich zpětné nasazení. Poslední volbou při neúspěšné specifické léčbě či při progresi stavu je provedení elektrokonvulzivní terapie (EKT) [10]. Opětovné nasazení antipsychotik, tzv. rechallenge, je spojena s vysokým rizikem opakování NMS (až 30 %), proto je velmi důležité vyčkat vymizení příznaků. Nejdříve po 14. dni jsou preferovány nízkopotentní látky (quetiapin, clozapin), depotní preparáty se nasazují nejdříve za 6 týdnů po odeznění příznaků.

Kazuistika

Osmadvacetiletý pacient sledovaný psychiatrem pro farmakorezistentní paranoidní schizofrenii, léčený paliperidone, klozapinem a klonazepamem, byl přivezen na urgentní příjem (UP) FN Ostrava (FNO) příslušníky Policie ČR. Ti proti pacientovi zasahovali v samoobsluze, kam byli přivoláni pro ničení vnitřního vybavení a fyzickému napadání kolemdoucích. Pacient byl zpacifikován použitím pout a pepřového spreje. Na UP byl pacient nadále neklidný, výrazně slinil, naměřena byla teplota 40,5 °C. Pro neklid byl aplikován diazepam 10 mg i. v. s přechodným efektem, po tomto ale dochází k promodrání, laryngospazmu, byla obtížná ventilace ambuvakem, proto bylo přistoupeno k orotracheální intubaci a napojení na umělou plicní ventilaci (UPV). Následně byla pro bradykardii a neefektivní oběh zahájena nepřímá srdeční masáž, po které došlo během pěti minut k obnovení účinného oběhu. Byl proveden antigenní test na covid-19, který byl pozitivní. Pacient byl přijat na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM). Byl proveden rentgenový snímek (rtg) plic, který byl bez patologie, nicméně pro elevaci C-reaktivního proteinu (CRP) 76 mg/l a prokalcitoninu (PCT) 9,5 ng/l byla započata antibiotická (atb) terapie ciprofloxacinem 400 mg i. v. každých 12 hodin. Po nekomplikovaném průběhu analgosedace, lepšícimu se klinickému stavu a při dobrých ventilačních parametrech bylo přistoupeno k weaningu a po třech dnech byl pacient extubován a napojen na vysokoprůtokovou oxygenoterapii (HFO). Pro neklid bylo provedeno psychiatrické vyšetření a nastavena terapie olanzapinem 10 mg i. m. 2× denně.

Tabulka 1: Antipsychotika používaná v ČR (v závorce obchodní název)

1. generace (klasická, typická)	2. generace (atypická)
Sedativní:	
chlorpromazin (např. Plegomazin®)	sulpirid (např. Prosulpin®, Dogmatil®)
levomepromazin (např. Tisercin®)	amisulprid (např. Amilia®, Aktiprol®)
chlorprothixen	tiaprid (např. Tiapridal®)
Incizivní:	
melperon (např. Buronil®)	risperidon (např. Rispen®) DF
haloperidol DF	olanzapin (např. Olpinat®) DF
flupentixol (např. Fluanxol®) DF	klozapin (např. Leponex®)
zuclopenthixol (např. Cisordinol®) DF	quetiapin (např. Derin, Ketilept®)
	paliperidon (např. Invega®) DF
	aripiprazol (např. Zykalar®, Abilify®) DF
	lurasidon (např. Latuda®)
	cariprazin (např. Reagila®)
	brexpiprazol (např. Rxulti®)

DF = léčivo je k dispozici také v depotní formě

Tabulka 2: Laboratorní hodnoty

	8. 5.	12. 5.	16. 5.	23. 5. (podán bromokriptin)	24. 5.	30. 5.
Leu ($\times 10^9$)	11,69	4,49	16,14	12,18	7,43	6,86
CK ($\mu\text{kat/l}$)				21,45	8,53	1,2
Mgb ($\mu\text{g/l}$)				320,5	112,8	41,7
CRP (mg/l)	76,5	262,6	24,2	46,8	63,2	4,0
PCT (ng/l)	6,61	3,51	0,24	0,11	0,11	

Leu = leukocyty, CK = kreatinkináza, Mgb = myoglobin, CRP = C-reaktivní protein, PCT = prokalcitonin

Poté byl pacient přeložen na jednotku intenzivní péče (JIP) Kliniky infekčního lékařství. Zde byla nadále nutná HFO, laboratorně došlo k dalšímu nárůstu zánětlivých parametrů (CRP 260 mg/l, PCT 3,51 ng/l) a na kontrolním rtg plic byla prokázána oboustranná pneumonie. Mikrobiologická vyšetření byla negativní. Byla změněna antibiotická terapie na meropenem 2 g i. v. každých 8 hodin, přidán byl flukonazol v celkové denní dávce 400 mg i. v., rovněž byl podán remdesivir v terapeutické dávce. U pacienta byla výrazně vyjádřena svalová slabost převážně dolních končetin, byla proto zahájena rehabilitace. Bylo provedeno kontrolní psychiatrické vyšetření, stav byl hodnocen jako ataka paranoidní schizofrenie, doporučeno pokračování v zavedené terapii. Pro nemožnost perorálního příjmu byla zavedena nazogastriká sonda (NGS). Klinický stav se zásadním způsobem neměnil, naopak byl pacient neklidný hlavně večer, byl mu proto opakovaně podán dle doporučení z psychiatrického konzilia intramuskulárně haloperidol (celkově 5 \times). Po tomto došlo vždy k přechodnému zklidnění. Přes den dominovala svalová slabost a ztuhlost. I přes pokles zánětlivých parametrů se objevily subfebrilie až febrilie s jen minimální reakcí na podávání antipyretik (metamizol, paracetamol), pacient byl opocení, byla přítomna sinusová tachykardie, pro malfunkci byla vytažena NGS. Laboratorně byla patrná vysoká hodnota kreatinkinázy (CK) 21,45 $\mu\text{kat/l}$, myoglobinu 320,5 $\mu\text{g/l}$, vyšší hodnoty aspartátaminotransferázy (AST) 1,35 $\mu\text{kat/l}$, elevace leukocytů (tab. 2). Vzhledem ke klinickému stavu, laboratorním ukazatelům a anamnéze užívání antipsychotik bylo pomýšleno na NMS. Provedli jsme proto kontrolní psychiatrické vyšetření. Stav jsme ve shodě s psychiatrem uzavřeli jako NMS. Pacient byl zaléčen dle doporučení klonazepamem 2 mg v kontinuální infuzi, perorálně byl podán bromokriptin v dávce 5 mg 3 \times denně, vysazen byl olanzapin, bylo pokračováno v podávání symptomatické terapie. Již následující den byl patrný efekt podávané medikace – pacient byl afebrilní, v dalších dvou dnech došlo ke zlepšení kvality vědomí, zlepšení hybnosti, postupně byl pacient schopen perorálního příjmu. Laboratorně došlo k poklesu CK (8,53 $\mu\text{kat/l}$) i myoglobinu (112,8 $\mu\text{g/l}$), leukocyty byly již v normě. Symptomatologie v souvislosti s onemocněním covid-19 odezněla.

Po částečné úpravě somatického stavu byl pacient přeložen na psychiatrické oddělení. Zde byla dokončena antibiotická

terapie a pokračovala rehabilitace. Po somatické stránce docházelo k poměrně rychlému zlepšování hybnosti, pacient byl postupně schopen samostatné chůze a plného perorálního příjmu. V medikaci byl postupně vysazen bromokriptin. Vzhledem k nutnosti antipsychotické terapie při přetrvávající psychotické produkci (a také s ohledem na chronickou povahu onemocnění) byl po 15 dnech do medikace postupně dle obvyklého schématu titrován klozapin (léčivo s nižším rizikem opakování NMS), paliperidon pro vyšší riziko nepodávání. Vzhledem k proběhlému NMS probíhala titrace pomalu a za pečlivé kontroly hladin a krevního obrazu. Během pobytu na psychiatrickém oddělení již nebyly pozorovány známky NMS. Pro přetrvávající sinusovou tachykardii bylo doplněno kardiologické vyšetření a echokardiografie srdce, na které byla zaznamenána lehká difuzní hypokineze. Dle doporučení kardiologů nebylo potřeba žádné akutní opatření, výhledově byla doporučena kontrolní echokardiografie. Laboratorně došlo k normalizaci hodnot AST a laktátdehydrogenázy, CRP i leukocyty nebyly během pobytu na psychiatrii zvýšeny. Po 52 dnech hospitalizace bylo možné pacienta v somaticky i psychicky stabilizovaném stavu propustit do ambulantní péče.

Diskuze

Prezentován je případ závažného průběhu NMS, který komplikoval onemocnění covid-19. NMS je raritním onemocněním, na které není v podmínkách oborových JIP často pomýšleno.

Vzhledem k podobným nespecifickým příznakům obou onemocnění bylo v úvodu velmi obtížné rozpoznání NMS.

Příznaky NMS se rozvíjí zpravidla během 2–3 dnů (širší rozpětí 1 den až 4 měsíce) [11]. Riziková je léčba antipsychotiky během 7 předcházejících dnů (2–4 týdny u depotních antipsychotik) [12]. Je na místě podotknout, že antipsychotika mohou být využívána také v nepsychiatrických indikacích (např. poruchy spánku, GIT obtíže, zvracení) [13]. Pokud se syndrom rozvine v souběhu s jiným onemocněním, mohou být klinické známky NMS nesprávně interpretovány a přiřknuty dominujícímu onemocnění, jak tomu bylo u našeho pacienta, u něž dominovala covidová infekce. Zprvu byla nápadná horečka špatně reagující na podávaná

antipyretika, která byla připisována onemocnění covid-19, a kvalitativní porucha vědomí, kterou jsme považovali za příznaky akutní psychózy u schizofrenie.

Svalová slabost a ztuhlost je u pacientů léčených na JIP nejčastěji spojena s polymyoneuropatií kriticky nemocných. Takto jsme klinické projevy hodnotili i u našeho pacienta. Nicméně takto brzký projev jsme dle našich dřívějších zkušeností s pacienty na UPV dosud nezaznamenali. Opak je ale pravdou, protože ještě nedávno byla polymyoneuropatie vnímána jako pozdní příznak, protože ke klinickým projevům došlo až v době vysazení sedace a přechodu k weaningu. Nicméně data ukazují, že polymyoneuropatie kriticky nemocných vzniká paralelně s orgánovým postižením u pacienta v kritickém stavu, a její plné rozvinutí se tedy může projevit časné [14]. Tedy i další příznak byl u našeho pacienta velmi nespecifický a nejednoznačný.

Časné rozpoznání NMS je zásadním krokem k nastavení adekvátní terapie. Potenciál rozvoje NMS je vyšší u antipsychotik 1. generace než u antipsychotik 2. generace [15].

První krok spočívá ve vysazení léčiv blokujících dopaminové receptory, a pokud je v medikaci, tak i lithia. Dále je důležité korigovat laboratorní odchylky (zachovat stále vnitřní prostředí) a reagovat na pacientovy klinické projevy (vegetativní labilita). Vzhledem k dřívějším zkušenostem psychiatrů s NMS jsme podali jako lék první volby bromokriptin, na který pacient zareagoval velmi dobře, a došlo k postupnému zlepšení klinického stavu. Podmínkou je samozřejmě enterální podání, což bylo u našeho pacienta možné, protože byla zachována aspoň minimální spolupráce a možnost polknout tablety. V situaci, kdy není možné enterální podání, by byl lékem volby dantrolen, jehož zásobu jsme si v lékárně ověřovali a lék byl v aktuálním čase k dispozici k podání dvěma dospělým pacientům.

Vzhledem k některým společným příznakům (třes, hypertermie, kvalitativní porucha vědomí) jsme pomýšleli diferenciálně-diagnosticky na podobnou nozologickou jednotku – serotoninový syndrom. I když mají tato onemocnění společné symptomy, nejedná se o idiosynkratickou reakci, ale o příznak nadměrné serotoninové aktivity po podání serotoninergních léčiv, zejména při jejich kombinaci (např. opiáty, linezolid, třezalka, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu=SSRI, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu=SNRI, tricyklická antidepresiva=TCA) [16,17]. U našeho pacienta serotoninergní medikace podávána nebyla, proto jsme v diferenciální diagnostice toto onemocnění považovali za nepravděpodobné.

Dále je nutné rovněž pomýšlet v diferenciální diagnostice na maligní (letální) katatonii, u které jsou delší prodromy, agitovanost, neklid, při plném rozvoji stupor, mutismus, bývá vegetativní labilita (tachykardie, hypotenze), febrilie. Léčebně se uplatňuje EKT a benzodiazepiny [18]. Zvažována byla i maligní hypertermie, která vzniká po podání volatilních anestetik nebo sukcinylcholinu [19], dále také neuroinfekce. Pro maligní hypertermii neschválila anamnéza použití volatilních anestetik nebo sukcinylcholinu, pro neuroinfekci absence meningeálních příznaků, naopak anamnéza léčby antipsychotiky, typická tetráda příznaků a laboratorní známky svědčily pro NMS.

Závěr

Neuroleptický maligní syndrom je život ohrožující stav, který je nutné rychle rozpoznat a adekvátně léčit. V prostředí JIP infekčních oddělení/klinik by na toto onemocnění mělo být pomýšleno u každého pacienta užívajícího antipsychotika/neuroleptika.

Poděkování

Autoři děkují za přínosné připomínky ke článku PharmDr. Ivaně Taškové z Pracoviště klinické farmacie, Psychiatrické nemocnice Bohnice.

Literatura

1. Češková E, Ustohal L. Neuroleptický maligní syndrom (přehledový článek a kazuistika). *Čes a slov Psychiat.* 2019;115(1):27–31.
2. Delay J, Pichot P, Lemperiere T, et. Al. A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. *Ann Med Psychol.* 1960;118(1):145–152.
3. Gurrera RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? *Clin. Neuropharmacol.* 2002;25(4):183–193. <http://dx.doi.org/10.1097/00002826-200207000-00001>
4. Seifertová D, Bareš M, Kopeček M. Antipsychotika v léčbě farmakorezistentní deprese. *Psychiat. pro Praxi.* 2006;3:122–125.
5. Češková E, Horská K. Neuroleptický maligní syndrom a jeho řešení v klinické praxi z perspektivy současných doporučených postupů. *Čes a slov Psychiat.* 2021;117(1):42–47.
6. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018; 20(1):17r02185. doi: 10.4088/PCC.17r02185
7. Hýža M, Hanušková V. Atypický obraz neuroleptického maligního syndromu. *Psychiat. pro Praxi.* 2006;6:297–299.
8. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):973–981. doi: 10.1177/1060028016657553
9. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):870–876. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.870
10. Eimer L, Rozsival P, Šenkeřík M, et al. Maligní neuroleptický syndrom u pacienta s migrénou? *Pediatr. Praxi.* 2013;14(1):48–50.
11. Kopal A, Dostál V, Geier P, et al. Maligní neuroleptický syndrom u pacientky s Parkinsonovou chorobou a akutní interkurentní infekcí. *Neurol. pro praxi.* 2006;3:158–159.
12. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(1):25–29.
13. Janů L, Racková S. Nežádoucí a vedlejší účinky psychofarmak. *Psychiat. pro Praxi.* 2006;2:64–65.
14. Maňák J. Polyneuropatie a myopatie kriticky nemocných – co je nového? *Anest. intenziv. Med.* 2008;19(1):37–39.
15. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodríguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(3):395–406. doi: 10.2174/1570159x13999150424113345
16. Káňová M, Ďuricová J, Slonková J, et al. Závažný serotoninový syndrom. *Cesk Slov Neurol N.* 2017;80(6):711–713. doi: 10.14735/amsn 2017711
17. Pazderková J, Kotora V, Dlouhý P, et al. Linezolidem indukovaná laktátová acidóza – krátký přehled s kazuistikou. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2019;25(3):92–96.
18. Látalová K, Praško J, Maršálek M. Varianty katatonie. *Cesk Slov Neurol N.* 2009;72/105(6):518–524.
19. Vojtíšková J. Maligní hypertermie. *Pediatr. praxi.* 2017;18(6):368–372. doi: 10.36290/ped.2017.072

Vliv střevní mikrobioty na vznik kolorektálního karcinomu a anastomotických leaků ze střevních anastomóz

J. KUČEROVÁ^{1,4}, A. JESENKOVÁ^{2,4}, M. FAJFR^{3,4}

¹Oddělení klinické mikrobiologie, Pardubická nemocnice; ²Chirurgické oddělení, Chirurgická klinika Pardubické nemocnice; ³Ústav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice v Hradci Králové; ⁴Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Praha

SOUHRN

Kučerová J., Jesenková A., Fajfr M.: **Vliv střevní mikrobioty na vznik kolorektálního karcinomu a anastomotických leaků ze střevních anastomóz**

Kolorektální karcinom patří mezi velmi časté malignity s vysokou úmrtností. Mnoho faktorů ovlivňujících jak vznik, tak následnou terapii nádoru není preventabilní, jako věk, pohlaví či genetická predispozice. Jiné může každý jedinec ovlivnit, například stres, stravování, fyzickou aktivitu, kouření. Střevní mikrobiota je významný faktor, uplatňující se nejen při vzniku nádoru, ale i na výsledcích terapie. S rozvojem studia střevní mikrobioty dochází k lepšímu pochopení vztahu jejího složení k různým onemocněním. Ukazuje se zejména význam poměru zastoupení zástupců kmene *Firmicutes* (jako benefiční mikrobioty) a *Bacteroidetes* (jako mikrobioty spojené spíše s nemocí). Některé studie naznačují, že se některé bakterie mohou podílet na vzniku anastomotických pooperačních leaků, které prodlužují hospitalizaci, zatěžují pacienta, zvyšují náklady a mohou být i fatální. Bakterie asociované s touto komplikací jsou například enterokoky, pseudomonády nebo bifidobakteria. Lepším pochopením patognomického vztahu mezi zvýšeným zachytem určitých bakterií a komplikací by poté mohla vést k individuálně volené terapii s cílem redukovat komplikace během chirurgické terapie kolorektálního karcinomu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, mikrobiota, terapie, dehiscence anastomóz

SUMMARY

Kučerová J., Jesenková A., Fajfr M.: **Effect of the gut microbiota on the development of colorectal cancer and leakage of intestinal anastomoses**

Colorectal cancer is a very common malignancy with high mortality. Many factors influencing both the development and subsequent treatment, such as age, gender or genetic predisposition, are not modifiable. Others, such as stress, diet, physical activity or smoking, may be prevented by each individual. The gut microbiota is an important factor involved in both the development and treatment outcomes. With the advancing study of the gut microbiota, the relationship between its composition and various diseases is better understood. The proportions of members of the phyla *Firmicutes* (as beneficial microbiota) and *Bacteroidetes* (as mostly disease-associated microbiota) seem to be particularly important. Some studies suggest that certain bacteria may contribute to postoperative anastomotic leaks that prolong hospital stays, are a burden to patients, increase costs and may be fatal. Bacteria associated with the complication are, for example, enterococci, pseudomonads or bifidobacteria. Better understanding of the pathognomonic relationship between increased detection of certain bacteria and a complication may lead to individualized therapy aimed to reduce complications during surgical management of colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, microbiota, therapy, anastomotic leak

Klin mikrobiol inf lék 2022;28(3):73–76

Adresa: MUDr. Miroslav Fajfr, Ph.D., Ústav klinické mikrobiologie, LF HK a UK Praha, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: miroslav.fajfr@fnhk.cz

Došlo do redakce: 29. 8. 2022

Schváleno k tisku: 13. 12. 2022

Úvod

Kolorektální karcinom patří mezi jednu z nejčastějších malignit. Jeho incidence neustále narůstá. Roční celosvětová incidence se v roce 2020 pohybovala kolem 1,9 milionu

případů. V Evropě se jedná o druhou nejčastější malignitu. Roční incidence v ČR je kolem 8 500 případů a přibližně 3 400 pacientů ročně na toto onemocnění zemře [1]. V posledních desetiletích incidence a mortalita ve věkové skupině

ně ≥ 65 let pozvolna klesala díky zvýšenému kolonoskopickému screeningu. Bohužel v mladších věkových skupinách je tendence spíše opačná [2].

Vznik samotného karcinomu je multifaktoriální, přičemž některé aspekty, jako věk, pohlaví, genetickou predispozici ovlivnit nemůžeme, ale jiné, jako jsou pohybová aktivita, stravovací návyky apod., ovlivnit lze. V posledních letech je velmi diskutovaným tématem střevní mikrobiota a její vliv na vznik různých onemocnění. Zkoumán je tak i její vliv na vlastní tkáň střeva ve vztahu například i k rozvoji kolorektálního karcinomu.

Střevní mikrobiota

Lidská střevní mikrobiota se skládá z 10^{13} až 10^{14} mikroorganismů, což je přibližně $10\times$ více buněk, než je celkový počet buněk lidského těla [3]. Okamžitě po narození jedince se gastrointestinální trakt začíná osidlovat mikroorganismy. Tento proces probíhá interakcí s prostředím, v němž se daný konkrétní jedinec nachází. Záhy je jeho trakt osídlen 500–1 000 druhů mikroorganismů [4]. Podle studií je gastrointestinální trakt osídlen převážně zástupci kmenů *Firmicutes* a *Bacteroidetes* ($> 98\%$ celkem), s menším podílem kmenů *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* a *Fusobacteria* [4,5]. Střevní mikrobiota ovlivňuje stav enterocytů, gastrointestinální homeostázu [5], chrání proti patogenům [6] a udržuje správnou funkci imunitního systému [3]. Na druhou stranu střevní dysbióza může hrát významnou roli během vzniku širokého spektra nemocí, jako je diabetes, obezita, autoimunitní onemocnění, idiopatické střevní záněty, či již zmiňovaná nádorová onemocnění [4,5,7].

Pojem normální střevní mikrobioty je obecně velmi těžké definovat, jelikož se jeho složení významně liší interpersonálně i mezi jedinci blízkými si životním stylem, a má tendenci se po výkyvu navracet do individuální normy [5]. Dle studií má důležitý vliv na složení mikrobioty preferovaná dieta. Tzv. západní dieta (bohatá na sacharidy, živočišné tuky a chudá na vlákninu) je spojena se vzestupem zastoupení kmene *Bacteroidetes* a poklesem *Firmicutes* [5]. Vláknina je důležitým zdrojem butyrátu. Bakterie kmene *Firmicutes* fermentují vlákninu na již zmíněný butyrát, který je hlavním zdrojem energie pro kolonocyty a reguluje proliferaci epitelů. Celkově SCFA (mastné kyseliny s krátkým řetězcem, mezi něž patří i butyrát) snižují pH tráveniny v tlustém střevě, čímž inhibují proliferaci patogenních bakterií, poškozují DNA a proliferaci kancerogenních buněk. Udává se, že 38,3 % kolorektálních karcinomů bylo spojeno s dietou chudou na mléčné produkty a celozrnné potraviny a bohatou na červené, nebo zpracované maso [2].

Rozlišujeme dva typy střevní mikrobioty: asociovanou s mukózou (MAM) a lumenální (LM). LM je více studovaná z důvodu snadného získání vzorků, tedy stolice. MAM je většinou studovaná na základě vzorků získaných během operace či při endoskopii. V LM je vyšší zastoupení *Firmicutes* a *Actinobacteria*, zatímco MAM je charakterizována vyšším podílem *Bacteroides* a *Proteobacteria*. Bakteriální složení MAM je považováno za stálejší, hůře ovlivnitelné stresem či změnou diety, než LM. A všechny bakterie přítomné v LM jsou k nalezení i v MAM, avšak v MAM se vyskytují bakterie v LM nepřítomné. Důsledky rozdílnosti

mikrobiálního složení ve sliznici a v lumen jsou zatím nejasné [5].

Studium střevní mikrobioty je ovlivněno faktem, že jen přibližně polovina přítomných bakteriálních druhů je kultivovatelná in vitro. Proto nejčastější metodou studia mikrobioty je sekvenace bakteriální 16S ribozomální RNA. Tato je součástí všech bakterií i archebakterií a obsahuje devět variabilních regionů, dle nichž mohou být bakterie snadno rozlišitelné [5]. Limitem 16S rRNA sekvenční metody je nemožnost detekovat intradruhovou genetickou variabilitu – např. *Escherichia coli* je geneticky velmi variabilní, ale metodou sekvenace 16S rRNA nelze rozlišit patogenní kmen *E. coli* od nepatogenního [8]. Pro správné pochopení složitých procesů udržení střevní homeostázy je nutné i studium genetických polymorfismů, role imunitního systému a jeho zánětlivých působků [9,10].

Terapie kolorektálního karcinomu

V závislosti na lokalizaci a pokročilosti kolorektálního nádoru se volí individuálně vhodná terapie. Mezi klasickou součástí patří operativní řešení. Diskutovaným tématem je příprava střeva před samotnou operací. V našich krajích dochází standardně k mechanické přípravě (vyčištění) střeva a profylaktickému podání intravenózních antibiotik.

Mechanická příprava střeva před operací se provádí klasicky ve víře, že dochází méně ke kontaminaci okolních tkání střevním obsahem. Avšak v poslední době jsou i názory, jež se kloní spíše k neprospěšnosti mechanické přípravy. Pacient je zatížen hladověním, dyskomfortem spojeným s prázdněním, ztrátou tekutin a minerálů [5,11]. Intravenózní podání antibiotik krátce před operací je činěno v naději na snížení bakteriální nálože, čímž by se měla snížit i pravděpodobnost vzniku pooperačních komplikací ve smyslu infekce v místě chirurgické rány či leakingu [11]. Některé studie doporučují spíše topické podání antibiotik pooperačně a krátce pooperačně s ohledem na jejich menší dopad na celkovou tělní mikrobiotu [12].

Anastomotický leak

Dehiscence anastomózy (též anastomotický leak) je defekt střevní stěny v místě anastomózy, který vede ke komunikaci mezi intra- a extraluminálním prostorem [13,14]. Incidence této pooperační komplikace je udávána v širokém rozmezí 2–20 %, především v závislosti na přesné definici pojmu a lokalizaci anastomózy [13,14]. Dehiscence anastomózy zvyšuje morbiditu i mortalitu spojenou s chirurgickým zákrokem a taktéž zhoršuje celkové přežití onkologického pacienta, především v případě nutnosti reoperace, přesto chirurgická terapie zůstává základním přístupem v léčbě kolorektálního karcinomu [13–16].

Anastomotickým leakem jsou nejvíce ohroženi pacienti po resekci konečnicku. Navzdory pokrokům v chirurgické technice při resekci rekta se výskyt anastomotické dehiscence stále nesnižuje. Etiologie tohoto jevu je multifaktoriální, mezi obecně přijímané rizikové faktory patří mužské pohlaví, obezita, kouření, neoadjuvantní chemoradioterapie, pokročilost a velikost nádoru, lokalizace anastomózy (vzdálenost od anu, především u karcinomu rekta), operační čas,

krvní ztráta [13]. Vyšší stomie nesnižuje výskyt dehiscence anastomózy, spíše snižuje závažnost klinické manifestace [13], ale podle jiné studie snižuje samotný výskyt dehiscence anastomózy [15].

Možnými strategiemi pro celkové zlepšení výsledků léčby karcinomu by mohly být individualizovaná střevní příprava – mechanická příprava, topická aplikace antibiotik ve formě perorální nebo klyzmat [10,15,17], aplikace fosfátu [10,11,18] či probiotik [9,17,19,20], aplikace ERAS protokolu do klinické praxe (ovlivnění střevního hladovění, dostupnosti mastných kyselin s krátkým řetězcem, a to především butyrátu, omezení používání opiátových analgetik, atd.) [18,20], nebo dokonce i změna charakteru chirurgického zákroku [11].

Faktorem, který v poslední době nabývá na důležitosti, je charakterizace střevní mikrobioty ve spojení s kolorektálním karcinomem. Jde o více aspektů tohoto onemocnění, včetně samotné patogeneze nádoru a celkové prognózy nemocných, četnosti komplikací chirurgické léčby či odpovědi nádoru na systémovou léčbu [13,16,18]. Bylo prokázáno odlišné složení střevní mikrobioty u pacientů s kolorektálním karcinomem, některé bakterie jsou prokazatelně asociovány s vyšší pokročilostí nádoru a horším přežíváním nemocných – jako např. *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* [16,18]. Taktéž radioterapie mění složení střevní mikroflóry a některé bakterie jsou zapojeny do procesu metabolizace cytostatik [16,18].

Během perioperačního období dochází ke změně složení střevní mikrobioty, a to vlivem hladovění, předoperační přípravy střeva, antibiotické profylaxe, peroperační medikace atd. [16,18,19,21]. Nejde jenom o změny v přítomnosti nebo relativní četnosti některých bakterií, ale také ve snížení celkové diverzity mikroorganismů [16,21,22]. Výskyt anastomotického leaku je pozorován v souvislosti s výskytem bakterií s kolagenolytickým efektem, jako je *Enterococcus faecalis* (má vlastní kolagenázovou aktivitu a také aktivuje matrixové metaloproteinázy hostitele), dále *Pseudomonas aeruginosa* (ve změněném prostředí může dojít k jednobodové mutaci, a bakterie tak získává kolagenolytický profil) či *Serratia marcescens* [11,16,18–21,23]. Dle japonské studie je zmožnění zástupců rodu *Bifidobacterium* asociováno s vyšším rizikem anastomotického leaku, nejspíše mechanismem ovlivnění neovaskularizace tkání či složitými intermikrobiálními interakcemi [23]. Rovněž některé bakterie jsou schopny ve změněném prostředí (ischemie, zánět, ovlivnění medikací apod.) získat nově expresi některých dalších faktorů virulence, a stát se tak hypervirulentní formou s agresivnějším fenotypem, tento jev je znám např. u *P. aeruginosa* [20,21,22,24]. Svou roli hraje jistě i signalizace mezi bakteriemi samotnými [21]. Přítomnost bakterií schopných degradovat střevní mucin, a narušit tak vrstvy slizničního hlenu jsou také asociovány s výskytem anastomotické dehiscence [21,24]. Naopak některé bakterie se zdají mít protektivní vliv na výskyt pooperačních komplikací a jsou negativně asociovány i s výskytem samotného nádorového onemocnění, např. *Faecalibacterium prausnitzii* [22].

Určitým problémem prací prezentujících spojitost leaku anastomózy se střevní mikrobiotou je fakt, že jsou většinou provedeny na zvířecích modelech [9,15,16,19,20,24]. Starší práce jsou založeny na kultivačních metodách, kdežto s roz-

vojem genových technik jsou k dispozici přesnější metody charakterizace pomocí sekvenování [9,20,24].

Závěr

Střevní mikrobiota není pasivní část každého lidského jedince. Je aktivní jednotkou, jež ovlivňuje svou činností množství funkcí lidského těla. Recipročně lidský jedinec svým životním stylem (stravovací návyky, stres, fyzická aktivita, léčiva, apod.) ovlivňuje významně složení mikrobioty, jak absolutní, tak relativní, čímž nepřímo působí na své zdraví. Dle studií mikrobiota negativně ovlivňuje mj. vznik kolorektálního karcinomu a pooperačně hojení anastomózy. Výzkum změn ve složení mikrobioty v perioperačním období a stanovení vlivu aplikovaných opatření by měl vést k navržení preventivních opatření, které ve svém důsledku sníží incidenci anastomotické dehiscence a zlepší celkový výsledek léčby.

Literatura

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
2. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2020; doi.org/10.3389/fimmu.2020.615056
3. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–1359. doi: 10.1126/science.1124234
4. Ho KM, Kalgudi S, Corbett J-M, Litton E. Gut microbiota in surgical and critically ill patients. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2020;48(3):179–195. doi:10.1177/0310057X20903732
5. Agnes A, Puccioni C, D'Ugo D, Gasbarrini A, Biondi A, Persiani R. The gut microbiota and colorectal surgery outcomes: facts or hype? A narrative review. *BMC Surg*. 2021;21(1):83. doi: 10.1186/s12893-021-01087-5
6. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016;535(7610):85–93. doi: 10.1038/nature18849. PMID: 27383983; PMCID: PMC5114849.
7. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*. 2017;18(1):2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3. PMID: 28061847; PMCID: PMC5219689.
8. van Praagh JB, de Goffau MC, Bakker IS, van Goor H, Harmsen HJM, Olinga P, Havenga K. Mucus Microbiome of Anastomotic Tissue During Surgery Has Predictive Value for Colorectal Anastomotic Leakage. *Annals of Surgery*. 2019;269(5):911–916. doi: 10.1097/SLA.0000000000002651.
9. Skowron KB, Shogan BD, Rubin DT, Hyman NH. The New Frontier: the Intestinal Microbiome and Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018;22(7):1277–1285. doi: 10.1007/s11605-018-3744-7.
10. Foppa C, Ng SC, Montorsi M, Spinelli A. Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives. *Europea Journal of Surgical Oncology*. 2020;46(6):943–954. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.027.
11. Lauka L, Reitano E, Carra MC, Gaiani F, Gavriilidis P, Brunetti F, de'Angelis GL, Sobhani I, de'Angelis N. Role of the intestinal microbiome in colorectal cancer surgery outcomes. *World Journal of Surgery Oncology*. 2019;17(1):204. doi: 10.1186/s12957-019-1754-x.
12. Schardey HM, Rogers S, Schopf SK, et al. Are gut bacteria associated with the development of anastomotic leaks? *Coloproctology* 2017; 39:94–100. doi.org/10.1007/s00053-016-0136-x
13. Sciuto A, Merola G, De Palma GD, Sodo M, Pirozzi F, Bracale UM, Bracale U. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(21):2247–2260. doi: 10.3748/wjg.v24.i21.2247.

14. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Turet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010;147(3):339–351. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012.
15. Meyer J, Naiken S, Christou N, Liot E, Toso C, Buchs NC, Ris F. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol*. 2019;25(34):5017–5025. doi: 10.3748/wjg.v25.i34.5017.
16. Gaines S, Shao C, Hyman N, Alverdy JC. Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery. *British Journal of Surgery*. 2018;105(2):e131–e141. doi: 10.1002/bjs.10760.
17. Koliarakis I, Athanasakis E, Sgantzios M, Mariolis-Sapsakos T, Xynos E, Chrysos E, Souglakos J, Tsiaoussis J. Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer Surgery. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):3011. doi: 10.3390/cancers12103011.
18. Bartolini I, Risaliti M, Ringressi MN, Melli F, Nannini G, Amedei A, Muiesan P, Taddei A. Role of gut microbiota-immunity axis in patients undergoing surgery for colorectal cancer: Focus on short and long-term outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(20):2498–2513. doi: 10.3748/wjg.v26.i20.2498.
19. Guyton K, Alverdy JC. The gut microbiota and gastrointestinal surgery. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017;14(1):43–54. doi: 10.1038/nrgastro.2016.139.
20. Hajjar R, Santos MM, Dagbert F, Richard CS. Current evidence on the relation between gut microbiota and intestinal anastomotic leak in colorectal surgery. *American Journal of Surgery*. 2019;218(5):1000–1007. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.07.001
21. Gershuni VM, Friedman ES. The Microbiome-Host Interaction as a Potential Driver of Anastomotic Leak. *Current Gastroenterology Reports*. 2019;21(1):4. doi: 10.1007/s11894-019-0668-7.
22. Palmisano S, Campisciano G, Iacuzzo C, Bonadio L, Zucca A, Cosola D, Comar M, de Manzini N. Role of preoperative gut microbiota on colorectal anastomotic leakage: preliminary results. *Updates in Surgery*. 2020;72(4):1013–1022. doi: 10.1007/s13304-020-00720-x.
23. Mima K, Sakamoto Y, Kosumi K, Ogata Y, Miyake K, Hiyoshi Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Baba Y, Iwagami S, Miyamoto Y, Yoshida N, Ogino S, Baba H. Mucosal cancer-associated microbes and anastomotic leakage after resection of colorectal carcinoma. *Surgical Oncology*. 2020;32:63–68. doi: 10.1016/j.suronc.2019.11.005.
24. Shogan BD, Smith DP, Christley S, Gilbert JA, Zaborina O, Alverdy JC. Intestinal anastomotic injury alters spatially defined microbiome composition and function. *Microbiome*. 2014;2:35. doi: 10.1186/2049-2618-2-35.

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

J. BENEŠ¹, R. STEBEL², V. MUSIL³, M. KRŮTOVÁ⁴, J. VEJMEKLA⁵, P. KOHOUT⁵

¹Klinika infekčních nemocí, 3. LF UK, FN Bulovka, Praha; ²Klinika infekčních chorob, LF MU a FN, Brno; ³Klinika dětských infekčních nemocí, LF MU a FN, Brno; ⁴Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha; ⁵Interní klinika, 3. LF UK a FTN, Praha

SOUHRN

Beneš J., Stebel R., Musil V., Krůtová M., Vejmelka J., Kohout P.: **Aktualizovaný doporučený postup pro léčbu nemocných s kolitidou vyvolanou *Clostridioides difficile***

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. à 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 dvouhlavičovou 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 sepsa, přidává se k lokálně podávanému fidaxomicinu nitrozilně podávané širokospektré beta-laktamové antibiotikum (piperacilin/tazobaktam, karbapenem); zároveň je nutné 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 výběrem Společnosti infekčního lékařství, ČLS JEP.

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

SUMMARY

Beneš J., Stebel R., Musil V., Krůtová M., Vejmelka J., Kohout P.: **Updated Czech guidelines for the treatment of patients with colitis due to *Clostridioides difficile***

The updated Czech guidelines differ in some aspects from the 2021 guidelines issued by the ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*. The key points of these Czech recommendations may be summarized as follows:

- The drug of choice for hospitalized patients is orally administered fidaxomicin or vancomycin. In outpatients with a mild first episode of *C. difficile* infection, metronidazole can also be used.
- If the patient's response to treatment is good and there are no complications, the duration of antibiotic treatment can be reduced (e.g. to 5 days in case of fidaxomicin or to 6–7 days in case of vancomycin).
- If oral therapy is impossible, the drug of choice is tigecycline, 100 mg i.v., b.i.d., with initial shortening of the interval between the first and second doses for faster saturation. If the severity of the disease progresses during this antibiotic treatment, it is necessary to access the ileum or cecum, i.e. to perform double ileostomy or percutaneous endoscopic cecostomy, and to instill vancomycin or fidaxomicin lavages.
- Fulminant *C. difficile* colitis should be treated with oral fidaxomicin ± tigecycline i.v. If peristalsis ceases, fidaxomicin should be administered into the ileum or cecum as described above. If sepsis develops, a broad-spectrum beta-lactam antibiotic (piperacillin/tazobactam, carbapenem) i.v. is added to topically administered fidaxomicin instead of tigecycline i.v.; at the same time, colectomy should be considered as the last resort.
- To treat first recurrence, fidaxomicin or vancomycin is administered with a subsequent fecal microbiota transplant (FMT) from a healthy donor. For second or subsequent recurrence, administration of fidaxomicin is of little benefit; the therapy of choice is oral vancomycin and subsequent FMT. Prolonged vancomycin or fidaxomicin taper and pulse treatment is appropriate only when FMT cannot be performed.

The guidelines were reported and defended at the Annual Meeting of Heads of Infectious Disease Departments in the Czech Republic.

Keywords: Clostridioides difficile infection, vancomycin, fidaxomicin, metronidazole, fecal microbiota transplant

Klin mikrobiol inf lék 2022;28(3):77–94

Adresa: 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

Došlo do redakce: 13. 10. 2022

Schváleno k tisku: 13. 11. 2022

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**)

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 stolice, který nastá-

ne 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 nedolčené 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 $> 38,5$ °C; leukocytóza $> 15 \times 10^9/l$; 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

ztluštění 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 přerazena 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].

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; vznik klostridiové kolitidy byl nicméně popsán 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 epiteliálních buněk,

Tabulka 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

¹⁾ 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.

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 tračníku dojde postupně k zástavě peristaltiky a rozvoji ileu, což dále podporuje množení *C. difficile*. Terminální stadium nemoci se vyznačuje enormním roztažením tračníku (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 snadno²⁾. Někteří autoři zastávají názor, že příčinou rekurencí může být i přetrvávání *C. difficile* v biofilmu adherovaném na střevní stěnu [16,18].

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 profuzní, 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 poru-

chou 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 popsanych 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 bakterií³⁾ 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 dehydratací, minerálovým rozvratem, malnutricí a celkovým fyzickým i psychickým vyčerpáním.

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 toxinního 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 toxinního kmene *C. difficile*.

²⁾ 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.

³⁾ 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.

Tabulka 2
Klinické podezření na klostridiovou kolitidu

Anamnéza	<ul style="list-style-type: none"> • akutní průjemové 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 ciprofloxacín; • akutní průjemové 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/immunosupresivní 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 průjemové onemocnění
Klinické projevy	<p>akutní nebo recidivující průjemové 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.

Doporučené postupy výslovně uvádějí, že k průkazu CDI nestačí jakýkoli pozitivní mikrobiologický nálezy; vždy musí 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 imunoenzymové analýzy (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 nálezy GDH je provázen negativním výsledkem průkazu toxinů A/B (*obrázek 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

⁴⁾ 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 neprůjemové stolice, měl by se předem dohodnout s mikrobiologem.

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 nálezy, tedy průkaz toxigenního 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 tračníku objevují ostrůvkovité povlázky. Jejich velikost i hustota postupně narůstají, až nakonec může být sliznice pokryta pablánami v celém rozsahu. Endoskopický obraz klostridiové kolitidy je v období výskytu ostrůvkovitých pablán natolik charakteristický, že jeho nálezy byly považovány za patognomonické. Kritici však namítají, že endoskopický nálezy nemusí být jednoznačný, neboť ostrůvkovité pablány se vzácně mohou

tvorit i při jiných chorobách postihujících střevo [26]. Je již možné odebrat biopsii a počkat na histologické vyhodnocení, tím se však stanovení diagnózy oddaluje na dobu srovnatelnou s kultivačním vyšetřením, a navíc ani v tomto případě nemusí být nálezy jednoznačné [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 orálním nebo rektálním podání kontrastní látky mohou pablány na stěnách tračníku 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**

Tabulka 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 prokázána 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 × 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 kreatininemie, lze s menší spolehlivostí použít > 133 μmol/l
hypalbuminemie < 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 > 2 000 μg/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.

Tabulka 4
Testy používané v diagnostice CDI [5,23]

Test	Senzitivita/ specifita (%)	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 konfirmaci.

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 ostrůvkem pablán, zjistitelný při koloskopii nebo při pitvě, může být natolik typický, že opravňuje k zahájení cílené léčby CDI. Doporučujeme však takový nález vždy konfirmovat 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 sloužící 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].

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:

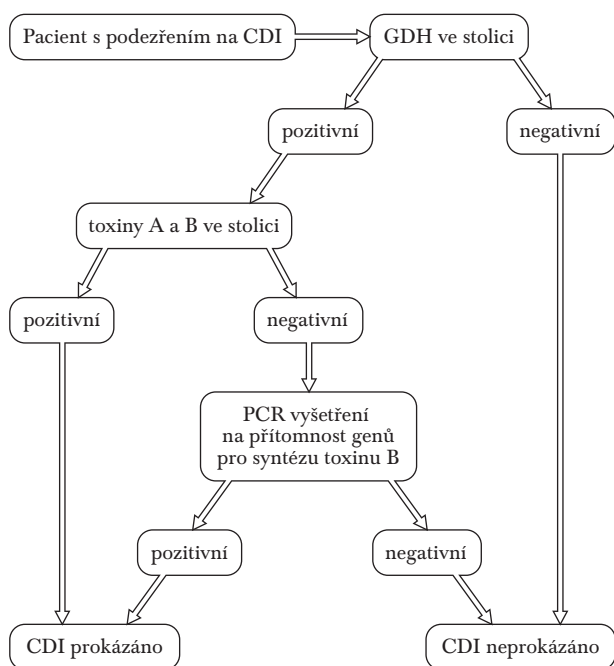
- Základem léčby je podání antibiotik s prokázanou účinností proti *C. difficile*.
- Pokud je to možné, okamžitě se ukončuje antibiotická léčba, která ke vzniku CDI vedla. U lehkých forem CDI může toto samotné opatření navodit úzdravu.
- Jestliže antibiotickou léčbu původního onemocnění nelze přerušit, 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 (tj. nenadýmavá a nedráždivá strava, bez jiných zvláštních omezení). U těžších případů je indikována parenterální výživa.
- Léky tlumící střevní peristaltiku (spazmolytika, 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 tabulka 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, které 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 sporům 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]. Důležité poučení o hygieně rukou a nutnosti použití sporicidních přípravků k úklidu toalety (např. přípravky s chlórem) je třeba také sdělit ambulantním pacientům s CDI.

Obrázek 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 specificitou. 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 prováděl-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.

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 zmínována pouze čtyři antibiotika, která 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 se 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 (2× denně, vs. 4× 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 gram-pozitivní bakterie, ale dokonce i anaerobně rostoucí gram-negativní 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.

Tabulka 5
Farmakokinetika a farmakodynamika antibiotik používaných v léčbě CDI [34]

Antibiotikum	Způsob aplikace	Inhibice tvorby toxinů	Účinnost proti <i>C. difficile</i> (in vitro)		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	200–2 000	3
fidaxomicin	p. o.	+	0,06	0,125	800–3 900	1–2
tigecyklin	i. v.	+	0,06	0,06	3–14[36]	NS

- a) Stolice 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.

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 hranice 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 průbě-

hem 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 zmiňovány 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 podloženy [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) Dobu 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 fida-

xomicinu 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

Tabulka 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

Tabulka 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	3× 500 mg	1 500 mg	10	4–5	10
vankomycin	4× 125 mg	500 mg	10	3	6–7
fidaxomicin	2× 200 mg	400 mg	10	2	5

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

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 nízká dávkovaná zajišťovací kúra určená k zamezení vzniku rekurencí, nejčastěji ve schématu 1 tbl (200 mg) 1× 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.

Postup při nedostatečné účinnosti standardní léčby (refractory CDI)

Podle evropských doporučených postupů je v těchto případech namístě 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 compliance pacienta [4].

Podle výsledků provedených studií nebyl zjištěn žádný přínos při zvýšení dávkování vankomycinu na 4× 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 nediodagnostikované 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.

⁵⁾ 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 upravit, 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].

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 intraluminálně⁶⁾, tj. operativním vytvořením dvouhlavňové (dvouotvorové) ileostomie a laváží střeva roztokem antibiotika. K tomu je možné připojit parenterální léčbu metronidazolem v dávce 3× 500 mg nebo tigecyklinem 2× 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 tigecyklin 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 suspenzi⁶⁾.

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].

⁶⁾ V ČR byl v září 2022 uveden na trh fidaxomicin ve formě granulí pro orální suspenzi (DIFICLIR 40 mg/ml POR GRA SUS 7,7G); je určen k léčbě hospitalizovaných pacientů a je plně hrazen ze zdravotního pojištění.

Intraluminální aplikaci antibiotik působících proti *C. difficile* je možné podpořit podáním tigeicyklinu 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. tigeicyklin 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. tigeicyklinu 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 tigeicyklinu, protože má výhodnější farmakodynamické vlastnosti než metronidazol. Dávkování tigeicyklinu 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 uskuteč-

nit 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 4× 125 mg, pak 1 týden 2× 125 mg, poté 1 týden 1× 125 mg, následně 1 týden 125 mg à 48 hod, nakonec 1 týden 125 mg à 72 hod. Celková doba antibiotické kúry takto vychází na 6 týdnů⁷⁾. 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.

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.

⁷⁾ 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 nějž je možné při dobré klinické odpovědi zkrátit dobu léčby. To dobře koresponduje s polemikou popsanou výše (Teze B4).

- 2.) Od druhé rekurence nedoporučujeme léčit pacienty fida-xomicinem, 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 tračníku 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 fida-xomicinu 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 eoevropské 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 tračníku 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 zabráňující vzniku nemoci u disponovaných osob) a sekundární profylaxi (opatření zabráňující 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 by 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, autoimunitních onemocnění nebo nádorů [4,5,6]. Kvalitním výběrem dárců je možné tato rizika minimalizovat.

Profylaktické (supresivní) podávání vankomycinu: V nedávné 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. 1× 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. infuze, 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 [5,67]. 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 mikrobiotu⁸⁾.

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 od-

povídá 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 prodloužených 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].

⁸⁾ 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.

Tabulka 8
Přehled doporučeného pediatrického dávkování antibiotik pro léčbu CDI

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

Pozn.: Dávkování fidaxomicinu platí pro formu granulátu pro přípravu orální suspenze.

Ad 2.) Fidaxomicin pro použití v pediatrii je v ČR registrován ve formě orální suspenze (viz poznámka pod čarou ⁶⁾). 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

Odhylnost 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 patogenese 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.

Poděkování

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

Literatura

- Beneš J, Husa P, Nyč O, Polívková S. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2014;20(2):56–66.
- 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.
- 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;66(7):e1–e48.
- 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;27 Suppl 2:S1–S21.
- Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124–1147.
- 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;73(5):755–757.
- Yutin N, Galperin MY. A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol*. 2013;15(10):2631–2641.
- The Lancet Infectious Diseases. *C. difficile* – a rose by any other name.... *Lancet Infect Dis*. 2019;19(5):449.
- Fatima R, Aziz M. The Hypervirulent Strain of *Clostridium Difficile*: NAP1/B1/027 – A Brief Overview. *Cureus*. 2019;11(1):e3977.
- Krutova M, Matejkova J, Nyc O. *C. difficile* ribotype 027 or 176? *Folia Microbiol (Praha)*. 2014;59(6):523–526.
- 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;36(11):2251–2258.

12. Oren A, Rupnik M. *Clostridium difficile* and *Clostridioides difficile*: Two validly published and correct names. *Anaerobe*. 2018;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;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; 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;12:804949.
18. Taggart MG, Snelling WJ, Naughton PJ, et al. Biofilm regulation in *Clostridioides difficile*: Novel systems linked to hypervirulence. *PLoS Pathog*. 2021;17(9):e1009817.
19. Fu Y, Luo Y, Grinspan AM. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211016248.
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;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;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;60:102048.
25. Lee HS, Plehot K, Gohil S, Le J. *Clostridium difficile*: Diagnosis and the Consequence of Over Diagnosis. *Infect Dis Ther*. 2021;10(2): 687–697.
26. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudo-membranous colitis. *Dis Mon*. 2015;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;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;24(10):1051–1054.
31. Cimolai N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? *Infection*. 2020;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;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;50(10):3375–3380.
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;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; 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;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;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, Forouzes M, et al. Antimicrobial resistance in *Clostridioides (Clostridium) difficile* derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;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;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;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. 2017;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;13(1):1994834.
48. Falagas ME, Vardakas KZ, Tsvieriotis 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; 37(3):1049–1064.
50. Khayat YM. Therapeutic utility of percutaneous cecostomy in adults: an updated systematic review. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2022; 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;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;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; 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;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;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;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;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;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;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;12(12):CD006095.
64. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. (Lausanne). 2018;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;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;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. 2022;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;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;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;18(3):612–619.e1.
77. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;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;76(7):1731–1740.