

Diagnostika a liečba kolitídy spôsobenej *Clostridium difficile*

Prof. MUDr. Jozef Radoňak, CSc., MPH

I. chirurgická klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice

Jedným z ochorení, ktoré v posledných rokoch zaznamenalo výrazný nárast je kolitída spôsobená *Clostridium difficile* (CDI – *Clostridium difficile* infection). Pri tomto ochorení je črevo poškodené toxínmi pôvodcu ochorenia a väčšinou vzniká ako dôsledok predchádzajúcej antibiotickej liečby. Prejavuje sa v podobe hnačiek, ktoré môžu, ale nemusia byť sprevádzame febrilitami. Hnačkovité stolice sú početné a málo objemné, niekedy sú prítomné tenezmy. U konštitučne slabších pacientov sa môžu prejavovať aj príznaky inkontinencie. Horšiu prognózu majú obézní pacienti s BMI väčším ako 35, diabetici, ale aj všetci imunokompromitovaní, hlavne vo vyššom veku. Len včasná diagnostika a správna liečba môže zachrániť život týchto pacientov.

Kľúčové slová: kolitída, *Clostridium difficile*, diagnostika, liečba

Diagnosics and treatment of colitis caused by *Clostridium difficile*

One of the diseases that have occurred with a significant increase in recent years is colitis caused by *Clostridium difficile* (CDI – *Clostridium difficile* infection). In this disease the colon is damaged by toxins produced by the ethological agent of the disease and is usually a consequence of previous antibiotic treatment. It manifests with diarrhea, which may be accompanied by fever as well. Diarrheal stools are numerous and of small volume, sometimes also with tenesmus. Constitutionally weaker patients may experience signs of incontinence. Prognosis is worse for obese patients with BMI greater than 35, diabetic patients, but also all immunocompromised, mainly elderly people. Only timely diagnosis and proper treatment can save lives of these patients.

Key words: colitis, *Clostridium difficile*, diagnostics, treatment

Slov. chir., 2017; roč. 14(2-3): 49–52

Kolitída je zápalové postihnutie hrubého čreva. Najčastejšie sa vyskytuje v podobe **proktokolitídy** (ulceróznej kolitídy) – čo je nešpecifický zápal neznámej etiológie charakterizovaný záchvatmi hnačiek s prímiesou krvi a hlienu. Ochorenie postihuje sliznicu a submukózu, iba veľmi zriedka celú stenu hrubého čreva. Naopak, celú stenu tenkého alebo aj hrubého čreva zasahuje **regionálna kolitída** známa pod menom morbus Crohn. Postihnutie kolonu je tu iba v 20 %. Vždy je v rôznom rozsahu postihnutý aj lymfatický aparát v mezenteriu čreva. Zmeny na hrubom čreve vznikajú aj po liečbe karcinómu hrubého čreva alebo rekta ožarovaním. Ožarovanie v oblasti panvy, napr. pri niektorých malignitách urologických, gynekologických či iného pôvodu, môže tiež vyvolať zmeny na stene čriev. Reakciu môžeme rozdeliť na **akútnu postradiačnú kolitídu** typickú prítomným opuchom sliznice čreva, krvácaním, prítomnými eróziami alebo aj vredmi. Stolica je krvavo hlienová s tenezmami. Ochorenie môže po týždni odznieť alebo prejde do **chronického poškodenia**, kde vzniká sklerotizácia a fibrotizácia črevnej steny s prítomnosťou hemoragických ulcerácií. Prejavy sú často v podobe chronických subileózných alebo ileózných príznakov. Zriedkavejšie sa vyskytuje kolitída vznikajúca na podklade poruchy cievneho zásobenia čreva – **ischemická**

kolitída. Najčastejšie je zapríčinená aterosklerózou tepnového zásobenia čreva, vaskulitídou, dôsledkom embolizácie tepien, aneurizmy abdominálnej aorty a pod. Veľmi zriedkavo sa v súčasnosti stretávame s kolitídami, ktoré sú komplikáciou týfusu či paratyfusu, podobne ako s kolitídami tuberkulózneho pôvodu. Naopak, nárast bol zaznamenaný v **kolitíde spôsobenej *Clostridium difficile* (CDI – *Clostridium difficile* infection)**. Toto ochorenie vykazuje niektoré zvláštnosti oproti vyššie uvedeným kolitídami. Črevo býva poškodené toxínmi pôvodcu ochorenia a väčšinou vzniká ako dôsledok predchádzajúcej antibiotickej liečby. Prejavuje sa v podobe hnačiek, ktoré môžu, ale nemusia byť sprevádzame febrilitami. Hnačkovité stolice sú početné a málo objemné, niekedy sú prítomné tenezmy. U konštitučne slabších pacientov sa môžu prejavovať aj príznaky inkontinencie.

Obrázok 1. *Clostridium difficile* (zdroj: <http://images.wellcome.ac.uk>)



Clostridium difficile – pôvodca CDI kolitídy

Je to anaeróbná grampozitívna sporulujúca toxigénna baktéria, ktorá ľahko adheruje na sliznicu hrubého čreva (obrázok 1). Produkuje toxín A a B alebo binárny toxín A/B. Ak mikroorganizmus nemá vhodné životné podmienky, rýchlo sa transformuje na spóry, ktoré dlho prežívajú na rôznych povrchoch, na šatách, uterákoch a pod. Po požití spór a vegetatívnych foriem sa spóry dostávajú do žalúdka, kde vegetatívne formy hynú v kyslom prostredí. Pokiaľ je v žalúdku málo kyseliny, časť spór prejde do tenkého čreva. Nedostatočne kyslé prostredie býva u pacientov liečených napr. blokátormi protónovej pumpy. V tenkom čreve spóry kľúčia vplyvom žlčových kyselín, dostávajú sa do hrubého čreva, kde ľahko adherujú na sliznicu a produkujú toxíny. Toxín A je enterotoxín, spôsobuje sekréciu vody do čreva. Toxín B je cytotoxín, rozpája tesné spojenia medzi kolonocyty, deštruuje cytoskelet kolonocytu. Známe je aj jeho pôsobenie na hladkú svalovinu čreva a vegetatívne nervy hrubého čreva. Spóry dobre kľúčia aj v alkoholovom prostredí. Výsledkom týchto mechanizmov je sekrétna hnačka, ale aj paralýza čreva, hypomotilita, čím sa baktérie môžu udržať dlhšie v čreve a pomnožiť sa. Hnačka pôsobí ako obranný mechanizmus, ktorým sa organizmus snaží eliminovať toxíny z čreva. Podanie liekov spomaľujúcich peristaltiku

môže preto **zhoršiť priebeh ochorenia** (napr. loperamid hydrochloridum). Pôsobením toxínov *Clostridium difficile* na vegetatívne nervy nemajú pacienti také silné bolesti brucha, ako pri iných akútnych kolitídach. Vplyv mikroorganizmu na stenu čreva sa prejaví vytváraním mapovitých ulcerácií, povrch ktorých je pokrytý pablami. Pokračovanie ochorenia vyvoláva spomalenie až zástavu peristaltiky a tým aj rozvoj ileózneho stavu. Môže vzniknúť až megakolon, keď postupne dochádza k strate bariérovej ochrannnej funkcie črevnej sliznice. Baktérie z lúmenu čreva sa dostávajú do krvného obehu, ako aj okolia čreva. Dôsledkom je vznik septického stavu, ktorý môže ukončiť život pacienta.

História ochorenia

Tento mikrób bol prvýkrát pomenovaný ako *Bacillus difficilis* autormi Hall a O'Toole v roku 1935 (1). O dva roky neskôr bol nájdený Snyderom v stolici u 15 % detí do jedného roku veku.

Názov pôvodcu tohto ochorenia odvodili od ťažkosti s jeho izoláciou, ako aj pomalým rastom – latinským výrazom *difficilis*, čo znamená ťažký, zložitý. Meno *Clostridium difficile* bola prvýkrát použité v roku 1970, keď takto bol označený mikroorganizmus, ktorý je súčasťou normálnej črevnej flóry detí. Po objavení antibiotík sa začali objavovať aj postantibiotické hnačky, ktoré sa spočiatku dávali do súvisu s infekciou *Staphylococcus aureus*.

V roku 1971 dokázali Georges a Symonds, že v stolici osôb, u ktorých sa po aplikácii antibiotík vyvinula pseudomembranózna enterokolitída, je prítomný toxín neutralizovateľný sérom proti *Clostridium sordellii*. Až po roku 1974 pri častom výskyte hnačiek po klindamycíne vedci zistili, že vyvolávateľom je *C. difficile*, neskôr objavili aj klostrídiový toxín. Pseudomembranózna kolitída bola ako komplikácia infekcie *Clostridium difficile* (CDI) prvý raz opísaná v roku 1978 (2). V tomto roku Bartlett a George izolovali *C. difficile* a zistili, že produkuje toxín neutralizovateľný sérom proti toxínu *C. sordellii*. V ďalšom roku tento toxín purifikovali a stanovili jeho základné vlastnosti (3). Po roku 2001 začalo obdobie expanzie výskytu ochorení spôsobených týmto pôvodcom, so zvyšujúcou sa morbiditou, mortalitou a finančnou záťažou. Bol objavený toxický kmeň ribotyp 027 s vysokou sekréciou toxínov, binárneho toxínu a rezistenciou na chinolóny, ktoré spôsobovali ťažký priebeh CDI.

Epidemiológia ochorenia

Incidenca hnačiek asociovaných s *Clostridium difficile* stúpa proporcionálne k dĺžke hospitalizácie, a to o 8 % na týždeň hospitalizácie. Nárast

súvisí aj s vekom pacienta, jeho imunokompromitáciou, prítomnosťou diabetes mellitus, ale hlavne jeho predchádzajúcou antibiotickou liečbou. Úlohu pri vzniku ochorenia zohráva aj neschopnosť pohybovej aktivity pacienta, zavedenie permanentného katétra, chirurgické výkony v anamnéze, opakovaný pobyt v nemocnici a iné.

Clostridium difficile je najčastejším vyvolávateľom nozokomálnej inekcie v podobe hnačky, podliehajúcej u nás povinnému hláseniu. Predpokladá sa, že veľa pacientov zostane asymptomatických a stávajú sa najväčším rezervoárom mikróba. Viac ako 50 % malých detí do veku niekoľko mesiacov po narodení je kolonizovaných *C. difficile*, nie je tu však klinický obraz, nakoľko sa v čreve týchto detí nevyskytujú receptory, ktoré sú potrebné na rozvoj hnačkového ochorenia. Asi 7 – 11 % hospitalizovaných pacientov, 5 – 7 % obyvateľov sociálnych zariadení a 2 a menej percent ambulantných pacientov je nosičmi kmeňov *Clostridium difficile* produkujúcich toxíny.

Čo je príčinou výrazného nárastu incidence ochorenia hlavne po roku 2001? Určite svoj podiel má zvýšená vysoká preskripcia antibiotík, ale aj objavenie sa hypervirulentných kmeňov, ktoré boli prvýkrát opísané v tomto období (4). Nový kmeň *Clostridium difficile* pomenovaný NAP1 (*North American pulsed-field gel electrophoresis type 1*) je spojený s niekoľkými prepuknutiami ochorenia v Severnej Amerike a v Európe (v Belgicku, Nemecku, Fínsku, Francúzsku, Írsku, Luxembursku a Veľkej Británii) v roku 2002. Tento kmeň produkuje 16-krát viac toxínu A a 23-krát viac toxínu B a je schopný tvoriť viac spór ako kontrolné kmene. V súčasnosti vieme, že ribotypov s podobnými vlastnosťami je viac. Vo Veľkej Británii je to ribotyp 106, v Holandsku 078, v Čechách 176. Dôležitý je aj údaj, aká je mortalita na toto ochorenie. Ako ukazujú štatistiky z USA, v roku 2007 na toto ochorenie zomrelo 140 00 ľudí (5). Na Slovensku zatiaľ tieto čísla nie sú také varujúce, ako vyplýva zo štatistiky Úradu verejného zdravotníctva, bolo v roku 2011 hlásených 80 prípadov hnačiek zapríčinených *Clostridium difficile*, v roku 2012 bolo hlásených 60 prípadov ochorenia. V uvedenom období traja pacienti tomuto ochoreniu podľahli. Ako však vyplýva z epidemiológie ochorenia, množstvo ochorení nebolo správne diagnostikovaných, preto je výskyt určite vyšší (6).

Patogenéza kolitídy spôsobenej *Clostridium difficile*

Ochorenie vzniká najčastejšie u pacientov, ktorí absolvovali dlhšie trvajúcu antibiotickú liečbu resp. opakovanú liečbu antibiotikami.

Prejavy infekcie môžu byť okamžité po skončení antibiotickej liečby alebo aj po niekoľkých mesiacoch. Nespoznané resp. nesprávne diagnostikované a liečené ochorenie môže viesť k septickému stavu s vysokou mortalitou.

Ochorenie sa môže prejavíť aj v podobe rekurencie hnačiek po infekcii *Clostridium difficile*.

Organizmus človeka hlavne vtedy, pokiaľ sa úplne neobnoví normálna črevná flóra, je veľmi vnímavý na opakované premnoženie klostrídií. Momentálne neexistuje spoľahlivý test, ktorý by dokázal, že v hrubom čreve postihnutého už došlo k eliminácii *Clostridium difficile*. K reinfekcii môže dôjsť aj v dôsledku toho, že pacient s ochorením CDI vylučuje obrovské množstvo spór svojou stolicou a keď k tomu pripočítame častú inkontinenciu, ľahko môže dôjsť k rozvoju novej infekcie resp. k opakovanému pomnoženiu klostrídií v hrubom čreve. Reinfekcie obvykle vznikajú do 2 mesiacov od akútneho ochorenia s výskytom 15 – 25 %. Pokiaľ vznikol už druhý atak ochorenia, pravdepodobnosť recidívy je 40 – 50 % (7).

Klinický obraz ochorenia

Prvé príznaky v podobe hnačiek sa najčastejšie objavujú medzi štvrtým a deviatym dňom od začiatku antiinfekčnej terapie. Tráviaci trakt obsahuje viac ako 30 000 druhov rozličných mikroorganizmov. Počet baktérií u jedného človeka je 10-krát väčší ako je počet všetkých buniek v ľudskom tele. Črevná mikroflóra sa správa v ľudskom tele ako samostatný orgán a ovplyvňuje metabolizmus, výživu a imunitný systém hostiteľa. Tento vyrovnaný vzťah medzi hostiteľom a črevnou mikroflórou sa nazýva **symbióza**. Porušenie symbiózy napr. v dôsledku podávania antibiotík vyvolá premnoženie jedného z mikroorganizmov, ktoré sa prejaví istými príznakmi, najčastejšie črevnými. Črevné postihnutie sa môže prejavíť niekoľkými hnačkovitými stolicami, bez celkových príznakov a po vysadení antibiotík pri podávaní probiotík môže dôjsť k spontánnej úprave. V závažnejších prípadoch, hlavne u pacientov, ktorí sú imobilní, pripomína priebeh ochorenia ulceróznou kolitídou. Typický je výskyt objemných vodnatých páchnucích stolíc s prímiesou krvi alebo hlienu, ktoré sú sprevádzané celkovými príznakmi, ako sú vysoké teploty, zmätenosť, bolesti brucha. Veľmi často sa vyskytuje inkontinencia. U pacientov sa rozvíja výrazná dehydratácia, vzniká rozvrat vnútorného prostredia a porucha elektrolytovej rovnováhy. Môže sa rozvinúť až šokový stav. Rozvoj **toxického megakolon** môže končiť perforáciou čreva a letálnym koncom v 30 – 50 % prípadov. Hlavne u pacientov vo vyššom veku

Tabuľka 1. ATLAS skórovací systém u pacientov s CDI (Miller, 2013)

Parameter	0 bodov	1 bod	2 body
Vek pacienta	< 60 r.	60 – 79 rokov	≥ 80 rokov
Teplota	≤ 37,7 °C	37,6 – 38,5 °C	≥ 38,6 °C
Leukocytóza	< 16 000	16 000 – 25 000	> 25 000
Hladina albumínu	> 35 g/l	26 – 35 g/l	≤ 25 g/l
Podávanie ATB viacej ako 1 deň	0	–	áno
Hladina kreatinínu	≤ 120 μmol/l	121 – 179 μmol/l	≥ 180 μmol/l

Tabuľka 2. Clostridium difficile Severity Index (CSI) – prediktívny mortalitný skórovací systém u pacientov s CDI

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

Tabuľka 3. CARDS score (Clostridium difficile associated risk of death) – skórovací systém rizika úmrtia pacienta pri CDI

Parameter	Body
Hospitalizácia na JIS	5
Vek: 18. – 40 r.	0
41– 60 r.	2
61– 80 r.	3
80 – 100 r.	4
Akútna renálna insuficiencia	3
Diabetes mellitus	1
Dôležité komorbidity:	
Kardiopulmonálne zlyhanie	-1
Pečeňové ochorenie	-2
IBD	-2
Malignita	-2
CARDS skóre spolu	1 – 19

vniká celková apatia, dezorientovanosť. Febrilita nepatrí medzi štandardné príznaky ochorenia. Závažnosť ochorenia, ako aj správny spôsob liečby je možné posudzovať podľa skórovacích systémov. Jedným z nich je **ATLAS** z roku 2013. Systém hodnotenia ATLAS môže byť užitočný na stratifikáciu pacientov s CDI s cieľom perspektívne vyhodnotiť a porovnať liečbu CDI medzi jednotlivými kategóriami pacientov, ako aj vhodne vybrať terapie pre podskupiny pacientov s cieľom maximalizovať mieru vyliečenia. Jeho výhodou je aj kategorizácia pacientov v rôznych terapeutických štúdiách CDI, aby sa umožnilo porovnanie skupín pacientov a na stratifikáciu pacientov po vstupe do terapeutických štúdií CDI (8).

Systémom ATLAS sa boduje šesť kvalít: vek pacienta, teplota, leukocytóza, hladina albumínu, hladina kreatinínu a systémové podávanie antibiotík. Každý bod je priradený bod 0-2,

Tabuľka 4. Validita CARDS podľa hodnôt mortality na CDI v USA

Skóre CARDS	Mortalita na CDI USA r. 2011	Mortalita na CDI USA r. 2010
0	1,15 %	0,33 %
5	4,4 %	4,5 %
10	20,8 %	23,3 %
15	48,1 %	49,7 %
18	100 %	100 %

ktoré sa spočítavajú, pričom zomreli pacienti, ktorí mali skóre 6 a viacej (tabuľka 1).

Iný skórovací systém predstavuje **CSI – Clostridium difficile Severity Index**, ktorý boduje iba 3 parametre, ktoré sú uvedené v tabuľke 2. Pacienti s CSI skóre vyšším ako 2 majú signifikantne vyššiu mortalitu, a preto vyžadujú agresívnejšiu iniciálnu liečbu. Klinické známky závažnej infekcie vyvolanej *Clostridium difficile* sú uvedené v tabuľke 2. Skórovacie systémy používané v klinickej praxi sú prediktormi prežívania pacientov, jednoznačne nám však neindikujú liečebnú schému, ktorú pacient dostane (9, 10). Jedným z posledných skórovacích systémov, ktoré boli vyvinuté pri CDI je Clostridium difficile associated risk of death score (CARDS), ktorý berie do úvahy aj pridružené ochorenia, ako vidíme v tabuľke 3 (11).

Diagnostika CDI

Diagnóza sa stanovuje na základe anamnestického údaju hnačiek, ktoré vznikli v súvislosti s užívaním hlavne širokospektrálnych antibiotík, klinických príznakov ochorenia, rektoskopie resp. kolonoskopie, kde nájdeme zapálenú sliznicu, na ktorej môžu byť viditeľné okrúhle, žltobelavé povlaky, s priemerom niekoľko milimetrov, často s plablanami. Pseudomembrány nemusia byť

Tabuľka 5. Faktory zvyšujúce mortalitu ochorenia

- Vek vyšší ako 65 rokov
- Súčasná liečba širokospektrálnymi antibiotikami
- Liečba antibiotikami v priebehu posledných 3 mesiacov
- Protrahovaná hospitalizácia (viacej ako 3 týždne)
- Pobyt v zariadeniach s ošetrovateľskou starostlivosťou
- Operácia v brušnej dutine
- Kolorektálny karcinóm
- Chronické zápalové ochorenia čreva (najmä Crohnova choroba, proktokolitída)
- Terapia blokátormi protónovej pumpy
- Porucha imunity, onkologickí, transplantovaní pacienti
- Enterálna výživa sondou, hypoalbuminémia
- Diabetes mellitus 1. a 2. typu
- Teplota > 38,5 °C
- Známky závažnej kolitídy
- Chronická renálna insuficiencia

difúzne, môžu byť lokalizované len v niektorom segmente čreva, v rekte však bývajú prítomné vo väčšine prípadov. Dôležitú úlohu hrá laboratórna diagnostika, hlavne mikrobiologické vyšetrenie stolice, pričom vzorka musí byť vyšetrená do 2 hodín od odberu. Výhodná je kombinácia viacerých vyšetrovacích metód, ktoré sú dostupné. Najvýhodnejšie je imunochemické stanovenie toxínu A a B, pričom v prípade jeho pozitivity je ešte potrebný kultivačný dôkaz resp. vyšetrenia PCR. Výsledok máme do 2 hodín s 60 – 80 % citlivosťou a vysokou pozitívnou prediktívnou hodnotou, t. j. pozitívita s veľkou validitou dokumentuje infekciu *Clostridium difficile*. Dôležitým vyšetrením je aj stanovenie glutamát dehydrogenázy, čo je exoenzym tvorený *Clostridium difficile* pomocou ELISA metódy. Výhodou je dosiahnutie výsledku za 15 – 45 minút, ako aj vysokonegatívna prediktívna hodnota vyšetrenia. PCR polymerázová reťazová reakcia má význam najmä pri ťažkých formách ochorenia a nejednoznačných záveroch predchádzajúcich vyšetrení. Výsledok máme už do hodiny, metodika je vysokocitlivá, ale nerozliší kolonizáciu od infektu. Vysoká citlivosť metodiky môže dokázať aj malé množstvo *C. difficile* prítomné pri bežnej kolonizácii. Pri vážnejšej infekcii je potrebné aj vyšetrenie na ribotypizáciu *Clostridium difficile* (12).

Liečba

Diagnostika infekcie *Clostridium difficile* znamená okamžité ukončenie antibiotickej liečby, ktorú pacient užíva. Pokiaľ pretrváva potreba antibiotickej liečby zápalového postihnutia mimo CDI, zmeníme antibiotikum na úzkospektrálne alebo pri nevyhnutnosti predchádzajúcej antibiotickej liečby pridáme k nej antibiotiká na liečbu CDI. Z antimikrobiálnych liečiv sú v súčasnosti na Slovensku registrované na liečbu CDI fidaxomicín, metronidazol, teikoplanín a vankomycín.

U pacientov s prvou epizódou CDI alebo prvou rekurenciou infekcie podávame metronidazol v dávke 3x denne 500 mg, pokiaľ je to možné per os alebo toto liečivo môžeme podávať aj i. v. Pokiaľ ide o ťažšiu formu ochorenia, podávame vankomycín v dávke 4x denne 125 mg per os. Na Slovensku nie sú dostupné tablety, preto podávame per os injekčný prášok, výrobca to dovoľuje. V prípade potreby pri ťažších formách môže byť liečba kombinovaná s metronidazolom. Dĺžka podávania týchto liečiv má byť 10 dní (13).

Podobne postupujeme **pri druhej a ďalšej rekurencii ochorenia**. Pokiaľ je potrebné ponechať predchádzajúcu antibiotickú liečbu, je výhodné podanie súčasne fidaxomicínu v dávke 2x 200 mg v trvaní 10 dní.

Okrem podávania antibiotík sú potrebné aj komplexné opatrenia. Pacienta pri početných hnačkách rehydratujeme, pričom nesmieme podávať spazmolytiká, event. lieky spomaľujúce črevnú peristaltiku! Hrozí vznik toxického megakolonu s možnosťou až perforácie čreva. Pacient **by nemal dostávať** inhibítory protónovej pumpy – riziko rekontaminácie. Pri závažnej forme zákaz príjmu potravy per os, alimentácia nasogastrickou sondou, ako aj parenterálna výživa so suplementáciou albumínu. Dôležitú súčasť liečby predstavuje podanie probiotík, ktoré pôsobia liečebne, ale aj preventívne na vznik hnačiek (14).

Chirurgická liečba v podobe kolektómie väčšinou s ileostómiou je indikovaná pri megacolon toxicum, pri ileóznom stave, perforácii hrubého čreva alebo pri septickom stave s multiorgánovým zlyhávaním nereagujúcim na antibiotickú liečbu. U týchto pacientov je väčšinou leukocytóza nad $30\,000 \times 10^6/l$, a hladina laktátu nad 5 mmol/l. Operačný výkon v tomto stave je poznačený vysokou mortalitou. Z hľadiska palety chirurgických výkonov použiteľných pri ileózných stavoch CDI prichádzajú do úvahy rôzne stómie, resekcie, event. výkony podľa Hartmana. Mortalita je v literatúre udávaná až okolo 50 % v závislosti od zloženia súboru operovaných pacientov, väčšinou sa pohybuje v rozmedzí od 25 do 80 % (15). Istú alternatívu ku kolektómii predstavuje derivačná axiálna ileostómia s orálnou a aborálnou lavážou vankomycínom, ktorá je kombinovaná s parenterálnou antibiotickou liečbou metronidazolom alebo tigecyklínom. Indikačné kritériá na tento chirurgický výkon, jeho efektívnosť a spôsob vykonania sú predmetom randomizovaných štúdií.

Fekálna bakteriofágia vychádza z prvej randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie fekálnej mikrobiálnej transplantácie pri recidivujúcej CDI uverejnenej v roku 2013, autorom bol van

Nood. Indikáciou je zlyhanie antibiotickej liečby pri rekurentnej CDI. Podľa literatúry je úspešnosť vysoká, u darcov príbuzenských 84 % a nepríbuzenských až 93 % (16, 17).

Epidemiologické opatrenia u pacientov s infekciou *Clostridium difficile*

Pacienti s dokázanou CDI musia byť izolovaní od ostatných pacientov, priestory musia podliehať dezinfekcii. Priestory na izoláciu pacientov musia mať samostatné WC, pacient musí byť sám, jedine, že sú infikovaní dvaja pacienti, môžu byť spolu. Ošetrojúci personál má byť vyčlenený pre ošetrovanie pacientov s CDI, musí používať ochranné pomôcky – hlavne jednorazové ochranné rukavice, musí mať k dispozícii prostriedky na umývanie a dezinfekciu rúk, bez obsahu alkoholu. Po prepustení pacienta musí byť urobená dôkladná mechanická očista priestorov izolácie s dezinfekciou všetkých povrchov a predmetov v izbe pacienta sporocídnymi prostriedkami. Dĺžka izolácie vyplýva z klinického obrazu, hlavne počtu stolíc pacienta.

Prevenia vzniku infekcie *Clostridium difficile*

Reštrikcia používania antibiotík hlavne aminopenicilínov, linkozamidov a fluorovaných chinolónov. V literatúre sú aj údaje o neopodstatnenom podávaní inhibítorov protónovej pumpy. Dôležitú úlohu hrá aj včasná mobilizácia pacientov.

Prognóza pacientov s infekciou *Clostridium difficile*

Závažnejšie formy ochorenia sa vyskytujú u obéznych pacientov, kde je BMI väčší ako 35. Mechanizmus vzniku závažnosti nie je presne známy, predpokladá sa vplyv zmeny osídlenia bakteriálnej flóry hrubého čreva napr. rod *Bacteroides* a iné (18). Medzi ďalší nezávislý prediktor závažnosti ochorenia počítame prítomnosť diabetes mellitus. Príčinou môže byť menšia rezistencia diabetických pacientov na infekciu alebo s vyššou pravdepodobnosťou gastrointestinálnej dysmotility (19). Ďalším zaujímavým potenciálnym mechanizmom je hlásená zvýšená incidencia zlyhania liečby metronidazolom u diabetických pacientov, ktorá zhoršuje výsledky liečby tohto ochorenia (20).

Literatúra

1. Hall IC, O'toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *American journal of diseases of children*. 1935;49(2):390–402.

- George RH, et al. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *British medical journal*. 1978;1(6114):695.
- Taylor NS, Thorne GM, Bartlett JG. Comparison of two toxins produced by *Clostridium difficile*. *Infection and immunity*. 1981;34(3):1036–1043.
- Hedge, DD. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(5):949–964.
- Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, et al. Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. *Archives of Surgery*. 2007;142(7):624–631.
- Kukučková L, Illéšová E, Dostálová K, et al. Hnačky vyvolané toxínom *Clostridium difficile* a použitie probiotík. *Via pract*. 2011;8(4):189–19.
- Bhangu A, Negogodiev D, Gupta A, et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *British Journal of Surgery*. 2012;99(11):1501–1513.
- Miller Mark A, Louie T, Mullane K, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):148.
- Fujitani Shigeki W, Lance G., Murthy R. Comparison of clinical severity score indices for *Clostridium difficile* infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2011;32(3):220–228.
- Lungulescu OA, Cao W, Gatskevich E, et al. CSI: a severity index for *Clostridium difficile* infection at the time of admission. *Journal of Hospital Infection*. 2011;79(2):151–154.
- Kassam Z, Cribb Fabersunne C, Smith MB, et al. *Clostridium difficile* associated risk of death score (CARDS): a novel severity score to predict mortality among hospitalised patients with *C. difficile* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(6):725–733.
- Surawicz ChM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(4):478.
- Jarčuška P a kol. *Novinky v infektológii*. UPJŠ, 2014: 214.
- Akamine ChM, Ing MB, Jackson CS, et al. The efficacy of intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: a case series. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):316.
- Lamontagne F, Labb AC, Haecck O, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg*. 2007;245:267–72.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;36 8(5):407–415.
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):994–1002.
- Mulki R, Baumann AJ, Alnabelsi T, et al. Body mass index greater than 35 is associated with severe *Clostridium difficile* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(1):75–81.
- Shakov R, Salazar RS, Kagunye SK, Baddoura WJ, DeBari V. Diabetes mellitus as a risk factor for recurrence of *Clostridium difficile* infection in the acute care hospital setting. *Am J Infect Control*. 2011;39:194–8.
- Jung KS, Park JJ, Chon YE, et al. Risk factors for treatment failure and recurrence after metronidazole treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Gut Liv*. 2010;4:332–7.

Prof. MUDr. Jozef Radonák, CSc., MPH
I. chirurgická klinika LF UPJŠ
Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura
v Košiciach
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
radonak@gmail.com

