

## Vlastní patogenezi CDI můžeme rozdělit do 3 fází

**První fáze** představuje alteraci mikroflóry tlustého střeva v důsledku působení různých podnětů. Nejčastějším inzultem, který narušuje přirozenou diverzitu intestinálního ekosystému, je léčba širokospektrými ATB. Za nejrizikovější skupiny jsou v současnosti považovány aminopeniciliny, fluorochinolony, cefalosporiny a linkosamidy. Klostridia jsou k těmto ATB rezistentní, v prostředí s limitovanými zdroji živin tak získávají kompetitivní výhodu, množí se a snadněji se dostávají do kontaktu s epitelem tlustého střeva. Přehled rizikových ATB uvádí Tab. 1 (5). U pacientů působí prakticky vždy řada rizikových faktorů ve vzájemné součinnosti, komplexně. Patří k nim např. i porušená motilita střeva, celková imobilita pacientů, snížená kyselost žaludečního sekretu, vyšší věk, sekundární imunodeficiency se sníženou tvorbou slizničních IgA protilátek a další (4).

Za **druhou fází** patogeneze můžeme považovat procesy vedoucí k vlastní klinické manifestaci onemocnění. Patogeneticky zde účinkují proteinové toxiny A (enterotoxin) a toxiny B (cytotoxin). Závažnost CDI kolísá od lehkých průjmů až po fulminantní pseudomembranózní kolitidu s potenciálně fatálními komplikacemi, jako jsou sepse, paralytický ileus a toxické megakolon (3).

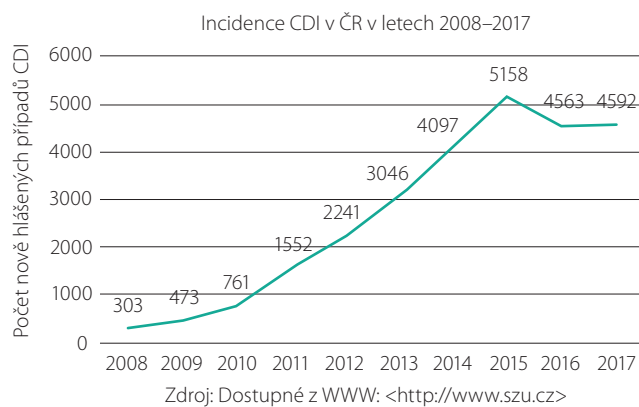
Za **třetí fází** patogeneze CDI je dnes považován určitý interval zvýšené „zranitelnosti“ střeva (the window of vulnerability) po ukončení léčby ataky CDI s extrémně vysokým rizikem recurence. Tato perioda začíná již v okamžiku dosažení subinhibiční hladiny ATB použitého k léčbě CDI v tlustém střevě a končí až plnou restitucí střevní mikroflóry přibližně po 8 týdnech. K léčbě CDI v současnosti používáme ATB, která kromě účinku na *Clostridioides difficile* působí destruktivně i na řadu dalších bakterií, jež jsou součástí střevní mikrobioty. Klostridia ale i po léčbě přetrvávají ve střevě v podobě vysoce odolných spor. V terénu výrazně alterovaného střevního ekosystému se tyto spory mohou velmi rychle vyvinout do vegetativních forem a začít opětovně produkovat toxiny, mluvíme pak o relapsu CDI (3, 4).

Jedním z cílů farmaceutického průmyslu je vývoj nových antibiotických přípravků, které by působily selektivněji na *Clostridioides difficile*. Odlišným způsobem ochrany ekosystému tlustého střeva může v budoucnu být i použití specifických enzymů, které degradují v tenkém střevě nadbytečné molekuly ATB, ty následně již nepoškozují mikroflóru v aborálnějších etážích střeva. Přitom ale nedochází k ovlivnění účinku parenterálně podaného ATB. Klinické studie fáze 2 s enzymem ribaxamasou (SYN-004), který je podáván současně s intravenózními betalaktamovými ATB, vykazují slibné výsledky jednak ve snížení rizika indukce CDI, jednak v ochraně před kolonizací střeva multirezistentními kmeny bakterií (6). Období vulnerability střeva představuje rovněž nejvhodnější moment, kdy můžeme terapeuticky zasáhnout pomocí fekální bakterioterapie, event. pasivní imunoterapií.

## Terapeutický algoritmus a novinky v léčbě CDI

Strategie léčby CDI je vždy individuální, léčebný postup je determinován zejména závažností kolitidy a počtem předchozích epizod onemocnění. Aktualizace algoritmu léčby CDI byla recentně publikována kolektivem holandských autorů (6). V publikaci je mimo jiné zpřesněna definice klostridiové kolitidy. Ataka CDI je nyní definována jako klinic-

**Graf. 1.** Vzestup incidence CDI



**Tab. 1.** Přehled antibiotik rizikových z indukce klostridiové kolitidy. Upraveno podle (5)

| Bezpečné        | Rizikové           | Vysoce rizikové      |
|-----------------|--------------------|----------------------|
| Aminoglykosidy  | Cotrimoxazol       | Fluorochinolony      |
| Metronidazol    | Makrolidy          | Linkosamidy          |
| Teicoplanin     | Ostatní peniciliny | Cefalosporiny        |
| Rifampicin      |                    | Ampicilin/amoxicilin |
| Chloramphenicol |                    |                      |
| Tetracykliny    |                    |                      |
| Karbapenemy     |                    |                      |
| Daptomycin      |                    |                      |
| Tigecyklin      |                    |                      |

ký obraz průměrného onemocnění (3 a více řídkých stolic za 24 hod nebo řídké stolice s větší frekvencí, než je u daného jedince obvyklé), ileózního stavu nebo toxického megakolon se současným průkazem volných toxinů nebo toxigenních kmenů *Clostridioides difficile* ve stolici. V případě nálezu toxigenního kmene klostridií (kultivačně či některou z metod založených na amplifikaci nukleových kyselin) definice nově vyžaduje i vyloučení alternativních příčin průměrného onemocnění či ileózního stavu (6). Aktuálně je panelem expertů z různých zemí v rámci studijní skupiny pro *Clostridioides difficile* (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on *Clostridioides difficile* – ESGCD) připravován nový oficiální doporučený postup pro léčbu CDI.

V ČR jsou k léčbě CDI registrovány 3 přípravky: metronidazol, vankomycin a fidaxomicin. Před poslední aktualizací terapeutických algoritmů byl za úhelný kámen léčby nekomplikované první ataky CDI považován metronidazol, v případě závažné kolitidy pak perorální vankomycin. Podání proti *Clostridioides difficile* selektivněji účinkujícího fidaxomicinu bylo rezervováno pro případy recurence. Intravenózní administrace metronidazolu byla indikována v případech nemožnosti perorálního příjmu (metronidazol se téměř dokonale vstřebává již v horních částech trávicího traktu, do tračnicku se dostává intestinální sekrecí) (7). Během posledních 5 let bylo nicméně publikováno několik studií, které prokázaly inferioritu metronidazolu oproti vankomycinu v léčbě i nezávažných prvních epizod CDI. Klinické studie prokazují jednak v řadě zemí nižší citlivost některých ribotypů *Clostridioides difficile* k metronidazolu a současně nedostatečnou intestinální koncentraci tohoto ATB v distálních etážích tračnicku. V rámci ČR jsou případy rezistence k metronidazolu naštěstí stále raritní (méně než 5 % izolátů *Clostridioides difficile*). Zejména tak pro nedostatečnou koncentraci dosahovanou ve střevním obsahu,