

Přípravek RBX2660 má podobu suspenze živých bakterií získaných ze stolice dárce, je skladován zamražený a podává se formou retenčního klyzmatu. Odlišný přístup využívá bakteriálních spor, které mohou být v podobě enterosolventních kapslí podány perorálně. Přípravek SER-109 obsahuje purifikované spory bakterií z kmene Firmicutes. Stále se ale jedná o přípravek relativně nedefinovaný s variabilním mikrobiálním složením. Stejná společnost vyvíjí i produkt SER-262, v tomto případě se již jedná o přípravek s definovaným složením, obsahuje 12 druhů bakterií ve formě spor (2).

Aktuálně široce diskutovanou problematikou je také úloha žlučových kyselin v patogenezi rCDI. Je známo, že primární žlučové kyseliny podporují germinaci spor *Clostridioides difficile*. Kyselina taurocholová se dokonce rutinně používá jako součást růstových médií určených ke kultivaci klostridií. Naopak sekundární žlučové kyseliny jsou potentním inhibitory růstu i klíčení *Clostridioides difficile*. Jedná se zejména o kyselinu lithocholovou, která vzniká v tlustém střevě činností střevních bakterií z kyseliny chenodeoxycholové. U pacientů s rCDI pozorujeme významně narušenou diverzitu intestinální mikrobioty, v tlustém střevě chybí i bakterie vybavené enzymovým komplexem 7 α -dehydroxylázy. Tento enzym je klíčový pro přeměnu (dekonjugaci a dehydroxylaci) primární žlučových kyselin na sekundární. V literatuře nacházíme první kazuistická sdělení popisující léčebný účinek sekundárních žlučových kyselin. Jedná se zejména o podávání probiotických kmenů s prokázanou vysokou 7 α -dehydroxylázovou enzymatickou aktivitou (*Clostridium scindens*) (2). Odlišný přístup by mohl spočívat v přímé aplikaci sekundárních žlučových kyselin do střeva. Již v roce 2016 byly publikovány první pokusy s podáním kyseliny ursodeoxycholové (ursodeoxycholic acid – UDCA) u pacientů s rCDI. UDCA představuje fyziologicky minoritně zastoupenou sekundární žlučovou kyselinu, která se v klinické praxi rutinně používá v léčbě cholestatických jaterních onemocnění. Hlavní limitací v použití u pacientů s rCDI je velmi rychlé zpětné vychytávání UDCA do enterohepatálního oběhu již v tenkém střevě, koncentrace UDCA v tračníku tak po perorálním podání zůstávají nízké. V publikované kazuistice byla UDCA podána u pacienta s refrakterním klostridiovým zánětem v oblasti ileopouchanální anastomózy. V tomto případě dosahovaly koncentrace žlučových kyselin v poučích již dostatečných hladin, efektivně tak inhibovaly růst i germinaci spor *Clostridioides difficile*. Do budoucna lze

očekávat vývoj derivátů sekundárních žlučových kyselin, které by nebyly absorbovány v tenkém střevě a byly by použitelné i v rámci sekundární profylaxe či léčby rCDI (13).

Odlišný přístup spočívá ve snaze posílit imunitní odpověď organismu proti klostridiovým toxinům. V současnosti se jedná zejména o pasivní imunoterapii, na trhu je dostupná lidská monoklonální IgG₁ protilátka bezlotoxumab, která neutralizuje toxin B *Clostridioides difficile*. Má biologický poločas přibližně 19 dnů a je charakteristická pasivním průnikem sliznicí do lumen střeva (zejména během zánětu). Výsledky registrační klinické studie prokázaly u bezlotoxumabu oproti placebo o 10 % nižší výskyt rekurence CDI (14). Po podání anti-toxin B protilátky se pacienti s rCDI stávají „asymptomatickými nosiči“, vzniká tak určitý časový prostor (determinován délkou účinku protilátky) bez rizika rekurence. Tím je umožněna fyziologická obnova ekosystému tlustého střeva, která trvá přibližně 8 týdnů (3).

Závěr

Kolitida vyvolaná bakterií *Clostridioides difficile* představuje v současnosti jedno z nejvýznamnějších infekčních onemocnění, které je kauzálně spojeno s poskytováním zdravotní péče. V rámci primární prevence je kladen důraz zejména na časnou diagnostiku CDI a izolaci nemocných, klíčovou úlohu má rovněž racionální ATB politika. Do budoucna lze očekávat zavedení aktivní imunizace rizikových pacientů rekombinantní toxoidovou vakcínou. Dnes již velmi dobře známe patogenezi CDI a víme, že rekurence jsou podmíněny zejména alterovanou intestinální mikroflórou. Terapie inklinuje k použití co nejselektivnější účinkujících ATB proti *Clostridioides difficile*. Z důvodů vysokého rizika selhání léčby by již neměl být jako lék volby CDI používán metronidazol. Cílem sekundární prevence je narušit pomyslný „circulus vitiosus“ chronicky relabující kolitidy. V budoucnu očekáváme rutinní využití FBT, zdokonalování způsobu administrace fekálního transplantátu (včetně perorálního podání v podobě enterosolventních kapslí), snahu o obnovení homeostázy žlučových kyselin ve střevě podáním specifických probiotických bakteriálních kmenů a v neposlední řadě i rozšíření pasivní imunizace.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. Al-Jashaami LS, Dupont HL. Management of *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12: 609–616.
2. Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 3–10.
3. Napolitano LM, Edmiston CE. *Clostridium difficile* disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment update. *Surgery* 2017; 162: 325–348.
4. Yacyshyn B. Pathophysiology of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12: 558–560.
5. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1–48.
6. Ooijsvaar RE, Van Beurden YH, Terveer EM et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 452–462.
7. Beneš J, Husa P, Nyč O et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*. *Postgraduální gastroenterologie & hepatologie* 2015; 1: 304–313.
8. Pate K, Reece J, Smyre A A. Multifaceted Approach to the Prevention of *Clostridioides* (*Clostridium*) *Difficile*. *Clin Nurse Spec* 2019; 33: 75–81.
9. 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: 1889–1900.
10. Hota SS, Sales V, Tomlinson G et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2016; 64: 265–271.
11. Li YT, Cai HF, Wang ZH et al. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 445–457.
12. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693–702.
13. Weingarden AR, Chen C, Zhang N et al. Ursodeoxycholic Acid Inhibits *Clostridium difficile* Spore Germination and Vegetative Growth, and Prevents the Recurrence of Ileal Pouchitis Associated With the Infection. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 624–630.
14. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2017; 376: 305–317.