

ZDRAVLJENJE INFEKCIJSKE DRISKE

TREATMENT OF INFECTIOUS DIARRHOEA

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tatjana.lejko@kclj.si

1 UVOD

Drisko definiramo kot tri ali več odvajanj tekočega blata v 24 urah s prisotnim vsaj enim dodatnim simptomom (trebušni krči, boleče napenjanje, slabost, bruhanje, nujnost pri odvajanju blata). O akutni driski govorimo, če težave trajajo manj kot dva tedna, o vztrajajoči (perzistentni) driski, če težave trajajo 2-4 tedne in o kronični driski, če težave trajajo več kot štiri tedne (1, 2).

Diarealna obolenja so zelo pogosta. V letu 2015 je bilo v Sloveniji prijavljenih 29.160 primerov črevesnih nalezljivih bolezni (3). Na prvem mestu so bili gastroenterokolitisi neznanе etiologije (66 %), norovirusne in rotavirusne okužbe, sledili so gastroenterokolitisi, ki jih povzročajo kampilobaktri, *Clostridium difficile*, salmonelle, adenovirusi, *Escherichia coli*. Med paraziti je bila najpogosteje dokazana *Giardia intestinalis* (3). Točnega števila obolelih sicer ne poznamo, saj se bolniki z blago obliko bolezni zdravijo sami. Pri obrav-

POVZETEK

Infekcijske driske so pogosta obolenja, ki jih povzročajo številni povzročitelji. Vrsta povzročitelja je pogosto odvisna od okolja, kjer je bila driska pridobljena (doma pridobljena driska, bolnišnična driska, potovalna driska) in od značilnosti posameznika (morebitna okvara imunskega sistema, starost bolnika). V prispevku so predstavljena novejša priporočila za zdravljenje infekcijskih drisk, predvsem indikacije za uporabo antibiotikov s posebnim poudarkom na zdravljenju klostridijske okužbe.

KLJUČNE BESEDE:

infekcijska driska, zdravljenje, antibiotiki

ABSTRACT

Infectious diarrhea is a common health problem globally and is caused by diverse enteric pathogens. The agents causing diarrhea are largely dependent on environment, in which pathogen was acquired (community and hospital acquired diarrhea, traveler's diarrhea) and on specifics of the individual (immunocompromised hosts, age). New treatment guidelines, especially in regard to use of antibiotics are presented in the article with special emphasis on *Clostridium difficile* infection.

KEY WORDS:

infectious diarrhoea, therapy, antibiotics

navi bolnika sta pomembna natančen klinični pregled in anamneza glede pridruženih bolezni, zdravil, zlasti antibiotikov, zaužite vode in hrane, potencialne izpostavitve izbruhu nalezljive črevesne bolezni, potovanj in bivanju v bolnišnici. Zanima nas trajanje težav, prisotnost povišane telesne temperature, značilnosti driske (število odvajanj, količina, prisotnost krvi ali sluzi) in morebitna izguba telesne teže v zadnjem času. Bolnišnično pridobljena driska je driska, ki se pojavi po 48 urah od sprejema v bolnišnico. Najpomembnejši bakterijski povzročitelj driske v bolnišničnem okolju je *C. difficile*, med virusnimi povzročitelji pa rotavirusi in norovirusi (4). Potovalna driska prizadene velik del potnikov. Glavne povzročiteljice so bakterije (80–90 % potovalnih drisk), med njimi najpogostejša enterotoksigena *E. coli* (ETEC). *Campylobacter spp.*, *Shigella spp.* in *Salmonella spp.*. Enteroagregativna *E. coli* (EAEC) in druge *E. coli*, prav tako pogosto povzročajo drisko na potovanju. Paraziti (*G. intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptospor-*

Preglednica 1: Infekcijski vzroki driske pri bolnikih z imunsko motnjo (6)

| | |
|---------------|---|
| Bakterije | <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> , ki povzročajo drisko <i>Chlamydia trachomatis</i> LGV |
| Mikobakterije | <i>Mycobacterium avium complex</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| Paraziti | <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Giardia intestinalis</i> <i>Cystoisospora belli</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> |
| Virusi | Virus citomegalije Norovirusi Adenovirusi Rotavirusi Virus herpes simpleks Humani virus imunske pomanjkljivosti |
| Glive | <i>Microsporidia</i> <i>Candida</i> sp. <i>Histoplasma capsulatum</i> |
| Drugo | Nevtropenični enterokolitis |

LGV *limfgranuloma venereum*.

ridium sp.) so pomembni povzročitelji driske pri dolgotrajnih popotnikih in pri popotnikih v jugovzhodno Azijo (5). Driska je pri bolnikih z imunsko motnjo pogostejša, poteka huje in je povezana s pogostejšimi hospitalizacijami ter večjo smrtnostjo. Tudi etiologija driske je drugačna od driske pri imunsko zdravih, pogoste so okužbe z oportunističnimi patogeni. Driske, povzročene z običajnimi črevesnimi patogeni, potekajo huje. Najpogostejši povzročitelji infekcijske driske pri bolnikih z imunsko motnjo so prikazani v Preglednici 1.

2 SINDROMSKI PRISTOP V DIAGNOSTIKI ČREVESNIH OKUŽB

Driske povzročajo različni patogeni mikroorganizmi, od bakterij do virusov in parazitov. Zgolj na podlagi klinične

slike ni mogoče predvideti povzročitelja gastroenteritisa. Čeprav je nabor možnih povzročiteljev širok, lahko na podlagi geografskega položaja, starosti bolnika in nekaterih drugih zdravstvenih in demografskih podrobnosti nabor patogenov v laboratorijski diagnostiki zožimo na najpogostejše povzročitelje, vključujoč bakterije, viruse in parazite – t. i. sindromski pristop. Za sindromsko diagnostiko drisk so na voljo številni komercialni testi (pa tudi t. i. hišni testi), ki večinoma temeljijo na metodi hkratne (angl. multiplex) verižne polimerazne reakcije PCR. Nekateri testi imajo ustavljen nabor iskanih patogenov. Druga možnost so testi, ki omogočajo različne kombinacije bakterijskih, virusnih in parazitarnih patogenov, tretja možnost pa je popolnoma poljubna kombinacija molekularnih testov (7).

3 ZDRAVLJENJE INFEKCIJSKE DRISKE

Antibiotično zdravljenje

Objavljenih je bilo več smernic za obravnavo bolnikov z infekcijsko drisko, zadnje s strani IDSA (Infectious Diseases Society of America) leta 2017 (8). Načeloma velja pravilo, da empirično antibiotično zdravljenje otrok in odraslih z normalnim imunskim odgovorom in krvavo drisko pred prejemom mikrobioloških rezultatov ni priporočljivo. Izjeme so dojenčki, mlajši od treh mesecev s sumom na infekcijsko etiologijo driske, bolniki z vročino, bolečinami v trebuhu, krvavo drisko ali grižo, sumljivo za okužbo z bakterijo *Shigella* (pogoste krvavkaste stolice, vročina, boleče napenjanje, krči v trebuhu), in mednarodni popotniki z vročino in/ali znaki sepse. V vseh starostnih skupinah je krvava driska lahko posledica infekcije ali neinfekcijskih vzrokov. Če ima bolnik vročino, bolečine v trebuhu in bruha, je verjetnost, da gre za okužbo, večja. V tem primeru gre najverjetneje za invazivnega povzročitelja, kot so na primer *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *C. difficile*, *Shigella* in *E. coli*, ki izloča šiga toksin (STEC). Meta-analiza randomiziranih kliničnih raziskav, ki so preučevale korist empiričnega zdravljenja odraslih z akutno hudo drisko je pokazalo v poprečju en dan krajše simptome pri bolnikih, ki so prejeli antibiotik, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo in je pokazala majhno, vendar signifikantno skrajšanje simptomov, če so uporabili protimikrobno zdravljenje (flurokinolone ali makrolide za okužbe s kampilobaktrom). Vendar velja, da so v večini primerov te okužbe samo-omejujoče, se pravi, da minejo same od sebe, učinek zdravljenja pa je največji, če

zdravljenje uvedemo čim prej. Ni bilo dokazov, da bi zdravljenje podaljševalo izločanje kampilobaktrov ali predstavljalo tveganje za ponovitev kampilobakterioze (9). Čeprav so bile koristi tudi pri zdravljenju salmoneloze, je bilo to povezano s podaljšanim izločanjem salmonelle (8). Priporočeni antibiotik pri odraslih je bodisi antibiotik iz skupine kinolonov ali azitromicin – odvisno od lokalnih vzorcev protimikrobne odpornosti in potovalne anamneze. Za empirično antibiotično zdravljenje dojenčkov pod tremi meseci starosti in otrok z nevrološkimi simptomi je antibiotik prvega izbora ceftriakson ali azitromicin. Empirično antibiotično zdravljenje uvedemo tudi pri bolniku z okvaro imunskega sistema in hujšo obliko bolezni ter krvavo drisko (8).

Če obstaja sum na okužbo z *E.coli* STEC O157 in non O157 *E.coli*, ki izloča šiga toksin 2, zaradi možnih zapletov (hemolitično-uremični sindrom) okužbe ne zdravimo s fluorokinoloni, trimetoprim-sulfametoksazolom (TMP/SMX), beta-laktamskimi antibiotiki in metronidazolom. Verjetno je bolj varno tudi, če ne uporabljamo makrolidnih antibiotikov (10).

Priporoča se predvsem zdravljenje zapletenih primerov z dolgotrajno drisko in bolnikov z okvaro imunskega sistema. Izbira antibiotika je odvisna od lokalne odpornosti. Odpornost na makrolide je trenutno nizka, kar pa ne velja za odpornost proti kinolonom, ki je visoka povsod po svetu in tudi v Sloveniji (11).

Pri bolnikih s klinično sliko sepse in sumom na trebušni tifus zdravimo s širokospektralnimi antibiotiki. Terapijo prilagodimo mikrobiološkimi izvidom oz. glede na geografsko področje, iz katerega popotnik prihaja. Azitromicin je trenutno priporočljiva terapija za zdravljenje potovalne driske in za zdravljenje okužb s kampilobaktrom, dokler niso znani rezultati mikrobiološkega testiranja. Alternativna terapija so lahko tetraciklini ali TMP/SMX, vendar je odpornost na ta zdravila še večja, klinični uspeh pa ni boljši.

Empirično antibiotično zdravljenje akutne ali vztrajajoče vodene driske se ne priporoča. Izjema so ljudje z okvaro imunskega sistema in dojenčki, ki so videti bolni. Načeloma se izogibamo antibiotikov, če vodena driska traja 14 dni ali več. Vodena driska je lahko primarna manifestacija vnetne ali ne-vnetne okužbe prebavil. Najverjetnejša je virusna etiologija, protimikrobno zdravljenje pa je v tem primeru nepotrebno in potencialno škodljivo. Sindrom vztrajajoče vodene driske je pri sicer zdravih odraslih in pri otrocih le redko posledica bakterijske okužbe, bakterij, ki povzročajo vztrajajočo vodeno drisko (npr. *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas spp.*, *C. difficile* in EAEC) pogosto ne zaznamo na rutinskih gojiščih. Zdravljenje bakterijskih drisk je prikazano v preglednici 2. Običajno zdravimo tri dni, pri bolnikih z invazivnimi okužbami ali motnjo v imunskem odgovoru pa 14 dni.

Pogosti povzročitelji vztrajajoče vodene driske so tudi enocelični paraziti (*Giardia spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Cyclospora cayentanensis* in *Cystoisospora belli*). Ljudem, ki so bili v stiku z bolniki z drisko, ne predpisujemo profilaktičnih antibiotikov, poučimo jih o ustreznih ukrepih za preprečevanje prenosa bolezni.

Clostridium difficile

Clostridium difficile je anaerobna sporogena bakterija, ki povzroča okužbe pri bolnikih s porušenim ravnovesjem črevesne mikrobiote. Simptomi so lahko lažja driska, kolitis ali pseudomembranozni kolitis, ki lahko preide v ileus in perforacijo črevesa. Pogost zaplet so ponovitve okužbe (12). Bolnišnice ter ustanove za dolgotrajno oskrbo so med najpomembnejšimi rezervoarji za okužbo s *C. difficile* (OCD), starostniki pa predstavljajo velik del bolnikov, ki jih prizadene OCD. *C. difficile* danes smatramo kot najpomembnejšega povzročitelja bolnišnično pridobljene driske. V Sloveniji okužbo s *C. difficile* prijavljamo območnemu zavodu za zdravstveno varstvo v skladu s predpisano definicijo (13). Prijave okužb še vedno naraščajo. V letih od 1990-2013 je bilo prijavljenih vsega skupaj 900 bolnikov. Najvišja prijavna incidenca je bila pri starejših od 75 let. Leta 2015 se je v primerjavi z letom 2014 število prijav okužb s *Clostridium difficile* povečalo za 37% (3). Preiskava pri sumu na okužbo s *C. difficile* se izvaja ob posebnem naročilu lečečega zdravnika in ni del običajne preiskave blata na patogene bakterije. Po novih priporočilih ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) se testiranje na *C. difficile* priporoča na vseh vzorcih tekočega oziroma neformiranega blata pri vseh bolnikih, ki so starejši od 3 let, diagnostika pa naj se izvaja dvostopenjsko (14). Leta 2016 je bil objavljen pregled priporočil najpomembnejših strokovnih združenj za zdravljenje in preprečevanje OCD. Iz članka je razvidno, da si strokovnjaki še niso enotni glede zdravila prve izbire pri zdravljenju tako srednje težke kot težke okužbe, kot tudi ne glede zdravljenja ponovitev (15). Driska, ki jo povzroči jemanje antibiotikov, praviloma zelo hitro izzveni kmalu po tem, ko antibiotike ukinemo. Podobno velja tudi za blage okužbe s *C. difficile*. Pri zdravljenju vseh oblik driske je zelo pomembno ustrezno nadomeščanje tekočine in elektrolitov. Bolniku ne smemo dajati opioidnih analgetikov in drugih zdravil, ki upočasnijo peristaltiko. Če so težave bolj izražene, se o načinu zdravljenja okužbe s *C. difficile* odločimo glede na težo bolezni in možnost vnosa zdravil v telo. Po naših trenutnih priporočilih za zdravljenje prve epizode v glavnem še vedno uporabljamo metronidazol in vankomicin (Preglednica 3) (15, 16). Metronidazol za zdra-



Preglednica 2: Priporočeno zdravljenje bakterijskih drisk (povzeto po 8)

| Indikacija | Prva izbira zdravljenja | Druga izbira zdravljenja | Opomba |
|---|---|--|---|
| <i>Campylobacter spp.</i> | Azitromicin 500 mg 1x/dan p. o., 3 dni | Ciprofloksacin 500 mg/12 ur p. o., 3 dni | |
| Netifoidna <i>Salmonella enteritica</i> | Zdravljenje običajno ni indicirano | | Protimikrobno zdravljenje predpišemo osebam z večjim tveganjem za invazivno okužbo – dojenčki do 3 mesecev starosti, odrasli, starejši od 50 let z motnjo imunskega odgovora, arteriosklerozo, okvaro zaklopk, žil in sklepov; zdravimo s ceftriaksonom, TMP/SMX, ciprofloksacinom ali azitromicinom, če je dokazana občutljivost |
| <i>Shigella spp.</i> | Azitromicin 500 mg 1x/dan p. o., 3 dni; ali Ciprofloksacin 500 mg/12 ur p. o., 3 dni; ali Ceftriakson 2 g i. v. | TMP/SMX ali ampicilin | Ciprofloksacina ne uporabimo, če je MIK 0,12 mg/ml |
| <i>Vibrio cholerae</i> | Doksiciklin 1x 300 mg p. o. | Ciprofloksacin 500 mg/12 ur p. o., 3 dni ali Azitromicin 500 mg 1x/dan p. o., 3 dni; | |
| Non- <i>Vibrio cholerae</i> | Zdravljenje je indicirano le za invazivne oblike bolezni (ceftriakson 1 g i. v. 1x/dan plus doksiciklin 2 x 100 mg p. o. 5-7 dni) | TMP/SMX 80/400 mg 2x2 tbl. p. o. plus aminoglikozid | |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> | TMP/SMX 80/400 mg 2x2 tbl. p. o. | Cefotaksim ali ciprofloksacin | Zdravljenje načeloma ni indicirano |

TMP/SMX – trimetoprim-sulfametoksazol, MIK – minimalna inhibitorna koncentracija, p. o. – peroralno, i. v. - intravensko

vljenje OCD uporabljamo v peroralni obliki, le pri sumu na toksični megakolon ali ileus uporabimo parenteralno obliko. Vankomicin se pri peroralni aplikaciji ne resorbira, kar je posebej zaželeno zaradi lokalnega delovanja. Trenutno marsikje ni posebne peroralne oblike zdravila, zato se uporablja prašek za parenteralno uporabo. Parenteralno dani vankomicin se v črevo ne izloča in ni primeren za zdravljenje OCD.

Fidaksomicin je prvo tarčno zdravilo, ki deluje selektivno baktericidno na *C. difficile*. Ima minimalen učinek na črevesno mikrobioto in pri *C. difficile* zavira tvorbo spor in toksinov. Spada v makrociklično skupino antibiotikov in zavira sintezo bakterijske RNA. Daje se peroralno in se le minimalno sistemsko absorbira. Primerjava fidaksomicina in vankomicina je pokazala, da je bila klinična ozdravitev enako pogosta v obeh skupinah, da pa je v skupini, ki je

Preglednica 3. Antibiotično zdravljenje okužbe s *C. difficile* (povzeto po 15, 16).

| Klinična slika | Priporočeno zdravljenje (odmerki za odrasle) |
|---|--|
| 1. epizoda - blaga ali zmerna | metronidazol 400 mg/8 ur p. o. 10–14 dni ali vankomicin 125 mg/6 ur p. o. 10–14 dni (če ni odgovora na metronidazol) ali fidaksomicin 200 mg/12 ur p. o. (če veliko tveganje za ponovitev) |
| 1. epizoda - huda | vankomicin 125 mg/6 ur p. o. 10–14 dni ali fidaksomicin 200 mg/12 ur p. o. 10 dni |
| 1. epizoda - huda, z zapleti (hipotenzija ali šok, ileus, megakolon) | vankomicin 500 mg/6 ur p. o. ali po nazogastrični sondi + metronidazol 500 mg/8 ur i. v.; pri popolnem ileusu dodaj: vankomicin 500 mg v 100 ml fiziološke raztopine/4–12 ur v klizmi ali tige ciklin 50 mg/12 ur i. v. 14 dni, če p. o. ni možno |
| 1. ponovitev | enako kot 1. epizoda |
| 2. ponovitev | vankomicin v padajočem odmerku: 125 mg/6 ur p. o. 10–14 dni, 125 mg/12 ur p. o. 7 dni, 125 mg 1 × na dan p. o. 7 dni, 125 mg 1 × na 2 do 3 dni p. o. 2–8 tednov ali fidaksomicin 200 mg /12 ur p. o. 10 dni ali fekalna transplantacija |

p. o. – per os

i. v. - intravensko

prejemala fidaksomicin, prišlo pomembno manjkrat do ponovitve bolezni (17). Pred kratkim je bila objavljena randomizirana raziskava, ki je preučevala podaljšano pulzno uporabo fidaksomicina za zdravljenje okužb s *C. difficile*. Uporaba te odmerne sheme (prvih 5 dni do dvakrat 200 mg, nato enkrat dnevno 200 mg vsak drugi dan do 25. dne) se je izkazala kot zelo učinkovita, zlasti pri preprečevanju ponovitev bolezni (18). Pred kratkim je izšla posodobitev smernic za zdravljenje in diagnostiko okužb s *C. difficile*, ki jih je izdala IDSA (angl. Infectious Diseases Society of America). Te smernice ne priporočajo metronidazola kot zdravila prve izbire, razen če ni na voljo vankomicina ali fidaksomicina (19). Avtorji navajajo slabši klinični učinek metronidazola v primerjavi z vankomicinom, dokazan v raziskavah (20, 21). Navajajo tudi nevrotoksičnost, če zdravilo uporabljamo dalj časa in večkrat, zato priporočajo le enkratno uporabo metronidazola v primerih, če vankomicin ali fidaksomicin nista na voljo (22, 23). Evropske smernice še čakamo, zato so v preglednici predstavljene trenutno veljavne slovenske smernice.

Terapevtska možnost, ki je zelo učinkovita pri zdravljenju večkratnih ponovitev OCD, je fekalna transplantacija, saj naj bi bila uspešna pri več kot 80 % bolnikov. Preizkušali so različne načine fekalne transplantacije in tudi različne

vrste produktov za fekalno transplantacijo (svež, zmrznjen ali liofiliziran). Ozdravitev OCD je bila po dveh mesecih sledenja bolnikov 87 %. Najvišji odstotek ozdravitve je bil pri uporabi svežega produkta, najnižji pa pri liofiliziranem, saj je prišlo po vzpostavitve raznolikosti mikrobioma že v 7 dneh, če so uporabili svež ali zmrznjen produkt (24). Objavljena so tudi poročila o učinkovitosti liofiliziranih zmrznjenih preparatov standardizirane fekalne mikrobiote, s katerimi so dosegli 88 % učinkovitost (25).

Kot nova možnost preprečevanja ponovitev se ponuja uporaba monoklonskega protitelesa proti toksinu B (bezlotoksumab). Zdravilo je bilo pred kratkim registrirano in je namenjeno preprečevanju ponovitev OCD. V dveh raziskavah (MODIFY I in MODIFY II), v katerih je bilo vključenih 2655 bolnikov s prvo ali ponovno epizodo OCD, je bilo v primerjavi s placebom število ponovitev ob uporabi bezlotoksumaba signifikantno nižje, medtem ko aktoksumab (monoklonsko protiteleso proti toksinu A) ni imel nobenega učinka (26).

Dokončne potrditve, da bi bili probiotiki koristni za zdravljenje OCD, ni. Metaanalize kažejo na koristnost probiotikov pri preprečevanju OCD pri bolnikih, ki prejemajo antibiotike, podatkov za starejše bolnike zaenkrat ni možno dokončno potrditi (27).



Parazitne driske

Pogosti povzročitelji vztrajajoče vodene driske so enocelični paraziti (*Giardia*, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayentanensis* in *Cystoisospora belli*). Za zdravljenje giardoze uporabljamo metronidazol 400 mg dvakrat dnevno 5 do 10 dni. Pri zdravljenju drugih parazitarnih okužb je pomembno stanje imunskega sistema. Pri bolnikih, ki imajo aids namreč okužbe potekajo kronično in s hudo izgubo telesne teže, zato je ključno ustrezno protiretrovirusno zdravljenje. Nitazoksanid in tinidazol, ki ju priporoča IDSA za zdravljenje enoceličnih parazitarnih okužb, v Sloveniji nista registrirana.

Ostali terapevtski pristopi

Ključni del zdravljenja infekcijskih drisk je ustrezna rehidracija bolnika bodisi peroralno z oralno rehidracijsko raztopino (ORS) ali parenteralno. Pri tem se opiramo na klinično oceno izgube tekočine, starost in telesno težo. Načeloma se izogibamo zdravilom, ki zmanjšujejo motiliteto črevesja pri dizenteričnemu sindromu (krvava driska, vročina, bolečine v trebuhu in visoka vročina). V klinični praksi se je kot dobro zdravilo izkazal racekadotril, ki dokazano zmanjšuje število iztrebljanj in preprečuje izsušitev pri otrocih z virusnimi driskami (28).

4 SKLEP

Nove IDSA smernice za zdravljenje infekcijski drisk ne prinašajo velikih novosti, nekaj jih je na področju zdravljenja

ALI STE VEDELI?

- Driska je pri bolnikih z imunsko motnjo pogostejša, poteka huje in je povezana s pogostejšimi hospitalizacijami ter večjo smrtnostjo. Tudi etiologija driske je drugačna od driske pri imunsko zdravih, pogoste so okužbe z oportunističnimi patogeni.
- Empirično antibiotično zdravljenje otrok in odraslih z normalnim imunskim odgovorom in krvavo drisko pred prejemom mikrobioloških rezultatov ni priporočljivo.
- Metronidazol in vankomicin za zdravljenje okužb s *Clostridium difficile* uporabljamo peroralno. Parenteralno dani vankomicin se v črevo ne izloča in ni primeren za zdravljenje okužb s *Clostridium difficile*.

okužb, ki jih povzroča *C. difficile*. Smernice upoštevajo pojav novih povzročiteljev in vsesplošno razširjenost protimikrobne odpornosti med povzročitelji bakterijskih drisk. Antibiotično zdravljenje ima omejene indikacije, potrebno je namreč upoštevati, da je veliko povzročiteljev driske virusnih in da tudi pri bakterijskih driskah antibiotiki nimajo velikega kliničnega učinka ampak predvsem preprečujejo posledice invazivnih okužb. Z novimi diagnostičnimi metodami je možno dokaj hitro opredeliti povzročitelja, z natančno anamnezo in dobro klinično oceno pa je možno opredeliti tiste bolnike, pri katerih je uvedba antibiotikov smiselna in potrebna.

5 LITERATURA

1. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:602–622
2. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med* 2014; 370: 1532–1540.
3. Nacionalni Inštitut za Javno Zdravje. Kraigher A, Sočan M, Klavs I, Freljh T, Grilc E, Grgič Vitek M et al. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v letu 2015. <http://www.nijz.si>. Dostop: 02-04-2018.
4. Lejko Zupanc T, Logar M. Črevesne bolnišnične okužbe. *Med Razgl.* 2015; 54 Suppl 2: 167–171.
5. Steffen R. Epidemiology of travellers diarrhea. *J Travel Med.* 2017; 24 Suppl 1: S2–5.
6. Tomažič J, Pirš M, Skvarč M. Driska pri bolnikih z imunsko motnjo. *Med Razgl.* 2015; 54 Suppl 2: 155–166.
7. Kotar T, Pirš M, Poljšak Prijatelj M, Skvarč M, Lejko Zupanc T., Sodobna diagnostika akutne driske. V: Beović B, Lejko Zupanc T., Tomažič J, eds. *Stopenjska diagnostika in zdravljenje pogostih okužb/Infektološki simpozij 2017*; 2017, oktober; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja Klinični Center, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2017: 135-45.
8. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PL, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65: e45-80.
9. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis* 2007; 44:696–700.
10. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, Tarr P, Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team (APPETITE). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection, antibiotics, and risk of developing hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62:1251–1258.
11. Grmek Košnik I, Berce I, Trkov M, Ravnik M, Bremec M, Horvat Šardi Z, et al. Okužbe z večkratno odpornim kampilobaktrom v Sloveniji. *Med Razgl.* 2015; 54 Suppl 2: 195–202.

12. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7 (7): 526-536.
13. Nacionalni Inštitut za Javno Zdravje. Sočan M, Šubelj M. Definicije prijavljivih nalezljivih bolezni za namene epidemiološkega spremljanja. Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana, 2012. www.nijz.si. Dostop: 02-04-2018.
14. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 Suppl 4:S63-81
15. Fehér C, Mensa J. A Comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. *Infect Dis Ther.* 2016; 5: 207-230.
16. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 Suppl 2:1-26.
17. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-289.
18. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, 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: 296-307.
19. McDonald CL, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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:e1-e48.
20. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al; Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) Investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59:345-54.
21. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45:302-7.
22. Yamamoto T, Abe K, Anjiki H, Ishii T, Kuyama Y. Metronidazole-induced neurotoxicity developed in liver cirrhosis. *J Clin Med Res* 2012; 4:295-8.
23. Knorr JP, Javed I, Sahni N, Cankurtaran CZ, Ortiz JA. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with end-stage liver disease. *Case Reports Hepatol* 2012; 2012:209258.
24. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis CL, Shah M, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45: 899-908.
25. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graiziger CT, Newman KM, Kabage AJ, et al. Successful resolution of recurrent *Clostridium difficile* infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota; Pragmatic Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:940-947.
26. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2017; 376: 305-317.
27. Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13:128-134.
28. Florez ID, Al-Khalifah R, Sierra JM, Granados CM, Yepes-Nuñez JJ, Cuello-Garcia C, et al. The effectiveness and safety of treatments used for acute diarrhea and acute gastroenteritis in children: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev* 2016; 5:14. doi: 10.1186/s13643-016-0186-8.

