

Základy antimikrobiální terapie 9

Sulfonamidy, nitrofurantoin, kolistin Infekce močových cest

Clostridium difficile

29.4. 2014

Renata Tejkalová

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Antibiotika-rozdělení

- A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)
 - beta-laktamy
 - glykopeptidy
- B) ATB inhibující metabolismus DNA
- C) ATB inhibující proteosyntézu
- D) ATB inhibující různé metabolické dráhy
 - inhibice syntézy kyseliny listové
 - sulfonamidy
 - trimetoprim
 - nespecifické inhibitory (redox reakce)
 - nitroimidazoly
 - nitrofurantoin
- E) ATB poškozující buněčnou membránu
 - kolistin

Sulfonamidy

Nejstarší antimikrobiální látky (**Domagk 1932** objevil při syntéze nových azobarviv připravil červené barvivo - sulfonamido- chrysoidin- **Prontosil rubrum.**)

Domagk zjistil při studiu antibakteriální účinnosti azobarviv in vivo, že tento přípravek uzdravil myši po podání letální dávky hemolytických streptokoků. Proto jej s úspěchem použil u lidí s erysipelem a výsledky publikoval. Za svůj objev se stal **Domagk nositelem Nobelovy ceny v r. 1939.** Prontosil rubrum je účinný pouze in vivo. Při zkoušce samotného chrysoidinu a sulfonamidu se zjistilo, že účinný i in vitro byl pouze samotný sulfonamid, **prontosil album**, nazvaný **Dipron.**

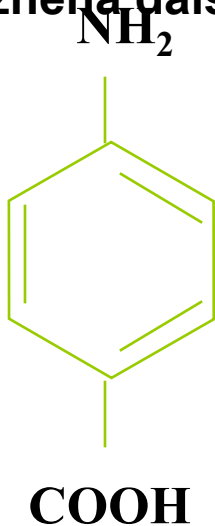
Vyrobena řada derivátů, poprvé v historii disponovala medicína širokospektrým a netoxickým chemoterapeutikem, ale právě rychlý rozvoj zkřížené rezistence omezil značně terapeutické možnosti sulfonamidů.

Renezance se dočkaly až v r . **1957 kombinace s pyrimidiny (trimetoprim).**

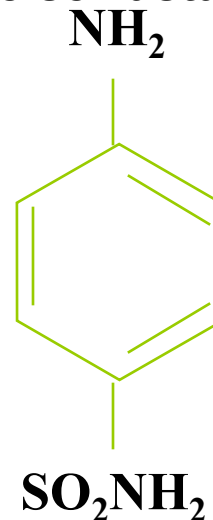
PRINCIP ÚČINKU SULFONAMIDŮ

Sulfonamidy vstupují do počátku syntézy kyseliny listové a tím v konečném dopadu **blokují syntézu nukleových kyselin – inhibice syntézy kyseliny listové.**

Sulfonamidy při tvorbě dýchacího kofermentu - kyseliny listové - **nahrazují** jako nepravý substrát **kyselinu para-aminobenzoovou** a tím **zastavují růst** citlivých mikrobů. Bakterie vlastně včleňují sulfonamidy jako falešný kofaktor místo kys. p-aminobenzoové. Tím je znemožněna další syntéza, biologická reakce se zastaví a bakterie hyne.



kyselina
para-aminobenzoová



sulfonamid

TŘÍDĚNÍ SULFONAMIDŮ

Pro všeobecné
použití

Sulfathiazol
Sulfadiazin
Sulfadimidin

Vysoce rozpustné
(pro uroinfekce)

Sulfafurazol

Málo rozpustné
(při průjmech)

Sulfaguanidin
Sulfasuccidin
Ftalylsulfathiazol

Dlouhodobě působící

Sulfametoxazol
Sulfadimetoxin
Sulfametoxidiazin

Pro speciální účely

Marfanil (lokálně)
Sulfasalazin

Praktické použití sulfonamidů

Původně citlivé byly streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomyceety, nokardie .

Středně citlivá řada gramnegativních bakterií i stafylokoky. Časté indikování vedlo k rychlému **narůstání rezistence**, nejprve gonokoků, později prakticky u všech dříve dobře citlivých druhů, takže se **v současné době samotné sulfonamidy nepoužívají**.

Sulfadiazin a sulfadoxin jsou v kombinaci s **Pyrimetaminem** stále používány při terapii **malárie, toxoplasmózy a nokardiózy**.

Dosud stále úspěšná je synergická kombinace

Sulfametoxazolu s trimetoprimem v poměru 5:1 – Co-trimoxazol.

TRIMETHOPRIM - všeobecné údaje

Pyrimidinové chemoterapeutikum připravené v laboratořích firmy Wellcome (nyní GSK) v roce **1961**.

Špatně rozpustný, velmi hořký, rychle se vstřebává ze střeva, vazba na bílkoviny séra kolem 40%, vylučuje se močí v 90%, volný metabolizace v játrech kolem 10%. **Blokuje tvorbu buněčné kys. listové** inhibicí dihydrofosfátreduktázy, působení je **bakteriostatické**.

Triprim : - tbl 150 mg 2x denně, max 600mg denně. Především v léčbě a profylaxi IMC

- injekční forma ve formě laktátu je u nás nedostupná. Působí na široké spektrum **gram+ i gram- mikrobů**, vedle toho i na rody *Naegleria*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis carinii* zvláště v kombinaci s některými sulfonamidy

Co-trimoxazol

Kombinace trimetoprimu se sulfametoxazolem v poměru 1 : 5 byla 1969 připravena v laboratořích Welcome (nyní GSK). Obě tyto látky inhibují dva následné kroky při bakteriální syntéze kys. listové.

Účinnost je synergická, působí až 10x účinněji než jednotlivé komponenty, účinek každé z nich je bakteriostatický, ale výsledek je baktericidní.

Co-trimoxazol

Kombinované chemoterapeutikum se širokým spektrem

Citlivé : Streptokoky, pneumokoky, meningokoky, aktinomycety, nokardie, Toxoplasma gondii, Pneumocystis jiroveci, Plasmodium spp., některé g- bakterie (E. coli, proteus, klebsiela, hemofilus)

Rezistentní : enterokoky, pseudomonády, anaeroby, chlamydie, mykoplasmata, Mycobacterium tuberculosis

Per os- téměř úplná absorpce

T_{1/2} 12 hod

Výborná distribuce do tkání, vysoké koncentrace v plicích, ledvinách, proniká do nitrooční tekutiny, žluči, prostatického sekretu, bronchiálního sekretu, do likvoru

Vazba na bílkoviny 45%

Indikace: lék volby u IMC, prostatitidy, pneumocystové pneumonie, a toxoplasmózy, alternativa u bronchitidy, sinusitidy, enteritidy,

Co-trimoxazol

Různé firemní názvy:

Biseptol, Bismoral, Cotrimoxazol, Primotren,
Sumetrolim

Dávkování:

480mg tbl. i inj.

Obvykle 960 2x denně, max. 6 ampulí nebo tablet denně

TOXICITA SULFONAMIDŮ

- **alergie** 1-3% (horečka, exantém, konjunktivitida, fotosenzibilizace kůže...)
 - **závažné stavy**- vyrážky s horečkou, až sy.Stevens-Johnsonův, nebo epidermolysis toxica (Lyellův sy) který v 25% končí letálně. Častěji k předávkování dochází po dlouhodobě působících sulfonamidech (nemocní AIDS).
 - **poškození ledvin** – usazování krystalků sulf.v ledvinách
 - **GIT obtíže, nevolnost, zvracení**
 - **poruchy krvetvorby** – agranulocytóza, aplastická anemie
- Pozor na kombinace s jinými léky!

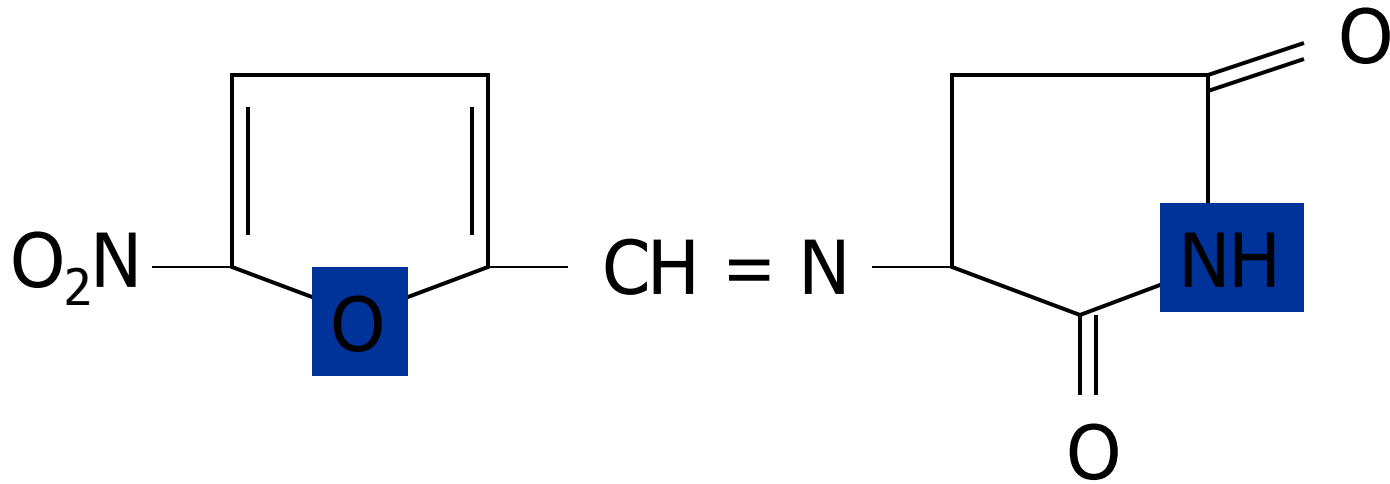
Co-trimoxazol -závěr:

- infekce močových cest
- průjmová onemocnění
- tyfus, paratyfus
- lehčí pneumokokové a stafylokokové infekce
- pneumocystová pneumonie
(vč. profylaxe u HIV/AIDS)

Nitrofurany

- Baktericidní přípravky, užívané především v profylaxi a léčbě močových a gynekologických infekcí
- Mechanismus účinku spočívá v nespecifické inhibici bakteriálních enzymů
- Vznik rezistence vzácný

Nitrofurantoin



Nitrofurantoin

farmakokinetika:

absorbce v tenkém střevu cca 40-50%

- vyšší při podání s jídlem
- rychlá metabolizace ve tkáních,
 - rychlé vylučování
 - $t_{1/2} = 30$ min
 - vyšší hladiny ve žluči a v mléce

vylučování ledvinami

cca 40% v nezměněné formě

Vzhledem k rychlé eliminaci ledvinami je dosahováno terapeutických koncentrací jen v moči, nikoli v ostatních tkáních

Nitrofurantoin

mechanismus účinku:

inhibice bakteriálních enzymů zajišťujících metabolismus cukrů.

Baktericidní účinek, rezistence vzácná

spektrum účinku:

citlivé: E.coli, Citrobater/Salmonella, E.faecalis,
stafylokoky, streptokoky, Bacteroides, Neisseria gonorrhoeae

intermed: Enterobacter/Klebsiella, E. faecium

rezist.: Proteus/Providencia/Morganella,
Pseudomonas, Acinetobacter

Některé nitrofurany působí na Candida albicans, Giargia intestinalis a
Trichomonas vaginalis

Nitrofurantoin- nežádoucí účinky

- GIT obtíže
- kožní alerg. projevy: cca 1 %
- postižení plic (akutní- plicní edém, dušnost, kašel-
- nitrofurantoinová pneumonie, chronická- intersticiální pneumonie a fibróza)
- poruchy jaterní funkce
- periferní polyneuropatie
- hemolytické krize, agranulocytóza, megaloblastická anemie
- autoimunitní reakce
- kancerogenní potenciál, teratogenita nezjištěna

Nitrofurantoin

použití:

Infekce dolních cest močových

Profylaxe IMC (dlouhodobě, při katétrizaci, postkoitálně)

- E. coli, enterokoky, S. saprophyticus
- nižší dávkování \Rightarrow málo NÚ
- vzácně vývoj rezistence
- obtížně nahraditelný !!

Lokálně: vagin. tbl, pasta a zásyp

Dávkování: 100 mg tbl. 3-4x denně, profylaxe 1 tbl večer na noc.

Nifuratel (Macmiror)

- Podobné, ale širší spektrum (včetně kandidy a triochoemony)
- Užití: per os i vaginálně
- Obvyklá dávka 600-1200 mg denně, ve 2-3 dávkách, možno kombinovat s lokální aplikací masti

Antibiotika-rozdělení

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny
(peptidoglykanu)

beta-laktamy
glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA
(fluoro)chinolony
rifampicin

C) ATB inhibující proteosyntézu
makrolidy (+ azalidy + ketolidy)
linkosamidy
tetracykliny
chloramfenikol
oxazolidinony
+ aminoglykosidy

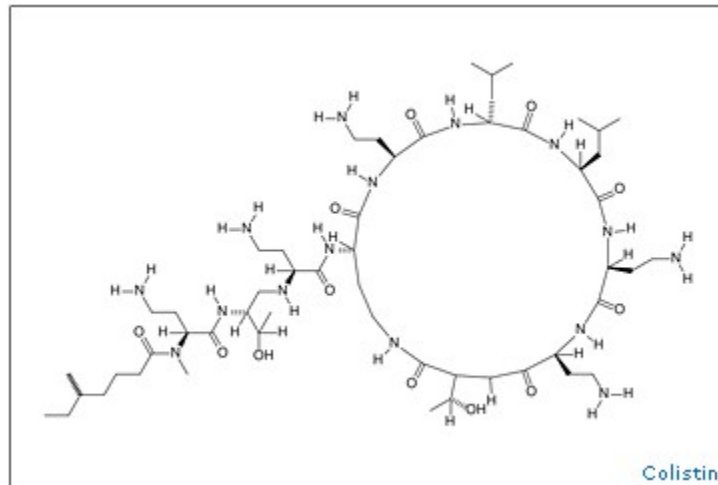
D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) **ATB poškozující buněčnou membránu**
kolistin

Polymyxiny

- Polymyxin B izolován 1947 z kmene *Bacillus polymyxa*, kolistin (kolistin sulfát, kolistin methansulfát) je Polymyxin E - v léčbě od 50.let
- Bazické cyklické polypeptidy, nejsou příbuzné s jinými ATB
- Vzhledem k toxicitě, špatné snášenlivosti a velmi špatné difuzi do tkání se polymyxin B užívá pouze lokálně
- Celkově pouze **Kolistin**

Kolistin



Kolistin - mechanismus účinku, spektrum účinku

- narušení **funkce cytoplasmatické membrány** narušením funkce fosfolipidů. Působí na bakterie vyskytující se extracelulárně
- **baktericidní účinek** jak na klidové tak na množící se bakterie
- spektrum účinku: **výlučně G- včetně pseudomonád**
- nevstřebává se z GIT, proto pouze i.v.
- **špatný průnik přes biologické bariéry** (hematolikvorovou a hematoencefalickou bariéru), do žluči, kostí, tkání...
- Po opakovaných dávkách dochází ke kumulaci

Rezistence

- Vzniká jen zvolna, vznik v průběhu terapie je vzácný, přirozená i získaná
- **Přirozeně rezistentní:**
 - *Proteus* spp., *Providencia* spp.
 - *B. cepacia*
 - *Serratia* spp.
 - *Brucella* spp.
 - Gram pozitivní bakterie
 - Gram negativní koky
 - Anaeroby

Vedlejší účinky

Pravděpodobnost výskytu nežádoucích příhod může souviset s věkem, funkcí ledvin a stavem pacienta

nefrotoxicita (reverzibilní)

neurotoxicita až u 27% pacientů s CF (reverzibilní)

neuromuskulární blokáda

alergie

Pozor na kombinace s AG, vanko, diuretika

Dávkování kolistinu

Dávka je stanovena podle závažnosti a typu infekce a podle věku, hmotnosti a renálních funkcí pacienta

Obvykle 1,5- 2 MIU 3x denně, max. 6 MIU denně

Hlavní způsob aplikace i.v. , možnost i.m., intraventrikulárně, inhalačně, někdy lokálně

Indikace: sepse, pneumonie, IMC vyvolané rezist. kmeny

Infekce močových cest (IMC)

- v komunitě po respiračních infekcích jsou druhé nejčastější
- v nemocnicích jsou nejčastější nosokomiální infekce vyskytující se především v souvislosti s katetrizací močových cest

Rezultují se z přítomnosti infekčních agens v moči, z jejich pomnožování v jednom či více orgánech močového traktu s rizikem možného pronikání do tkání, jejich okolí a do krve

Močové cesty: Fyziologická situace

- U **mladších lidí** v močových cestách nejsou **žádné mikroby**. Jen při zevním ústí močové trubice se mohou nacházet mikroby z vulvy či předkožkového vaku
- U **starších lidí** se po zánětech často vytvoří rovnováha v podobě **asymptomatické bakteriurie** (ABU) – kolonizace močových cest, většinou mikroby ze střeva. Tyto mikroby se chovají jako běžná flóra.

Vznik močových infekcí

Většina močových infekcí vzniká **postupem mikroba proti proudu moče**, často v důsledku oslabení tohoto proudu (oslabené pánevní dno u žen, hyperplazie prostaty u mužů). Infekce může proti proudu moče pokračovat → pyelonefritida

U těchto infekcí jsou **typičtí původci pocházející ze střeva, případně z vaginy či z kůže**

Některé infekce ledvin vznikají **hematogenní cestou** (napadená ledvinná tkáň), resp. jsou ledviny součástí celkové infekce, postihující celý organismus

Komunitní a nosokomiální IMC jsou většinou bakteriálního původu, prakticky vždy z endogenní flóry jedince.

V případě nosokomiálních močových infekcí se vedle endogenní flóry uplatňuje exogenní flóra prostředí, přenášená rukama personálu, popřípadě vzácně z kontaminovaných roztoků nebo pomůcek.

Laboratorní diagnostika IMC

základní vyšetření

- vyšetření moči biochemické a mikroskopické (pyurie, hematurie, močový sediment, nitrity)
- biochemické a hematologické vyšetření krve
(KO - krevní obraz, FW - sedimentace erytrocytů, CRP - C_{reaktivní} - reaktivní protein, S_{CT} - kreatinin v séru, aj.)
- mikrobiologické vyšetření moči

hemokultivace

odběr hemokultur u infekcí s celkovou alterací - akutní pyelonefritidy, chronické pyelonefritidy s akutní exacerbací, renální absces

Mikrobiologická diagnostika IMC

Bakteriologická diagnostika

kultivační vyšetření moči se stanovením **kvantitativní bakteriurie**

indikace: infekce horních a dolních močových cest

cíle vyšetření:

- průkaz kultivovatelných původců IMC u osob se symptomy nebo u osob asymptomatických, se stanovením kvantitativní koncentrace bakterií v moči
- vyloučení kontaminující mikroflóry
- stanovení testu citlivosti k antimikrobním preparátům
- kontrola úspěšnosti léčby.

principem: je základní kultivační vyšetření na pevných půdách bez pomnožení v tekutých

Zásady odběru, skladování a transportu vzorků

Odběr vzorku **před zahájením léčby antimikrobními preparáty**, nejlépe ráno (k vyloučení či potvrzení asymptomatické bakteriurie musí být vzorek vyšetřen nejméně dvakrát po 24 hodinách).

Vzorky dle způsobu odběru

- ze **středního proudu moči** spontánně vymočené (opláchnutí uretrálního ústí fyziologickým roztokem nebo peroxidem vodíku 2%)
- získané **katetrizací** močového měchýře jednorázově tzv. in and out katetrizace
- získané z uzavřeného systému **permanentního katetru**
- získané sběrem do **adhezivních sáčků** u dětí
- získané **suprapubickou aspirací** moči z močového měchýře přes břišní stěnu
- získané v souvislosti s **chirurgickými výkony** na močových cestách

Uchovávání a transport vzorku do laboratoře

- zpracování **nejpozději do dvou hodin po odběru**
- transport v uzavřené **sterilní** nádobce
- jsou-li transport a laboratorní zpracování opožděny, musí být vzorek **skladován a transportován ve 4° C**, maximálně však 24 hod.
- nedodržení podmínek skladování a transportu výrazně snižuje výtěžnost vyšetření

Časové parametry a dostupnost vyšetření.

Základní kultivační vyšetření probíhá 24 hod., hodnocení kultivace je možné za 18 - 24 hod.

Vyšetření citlivosti k antimikrobním preparátům, popř. biochemická identifikace bakteriálního kmene vyžaduje dalších 18 - 24 hod.

Bakterie na půdě urichrom



Dokumentace

Průvodní list k materiálu:

- identifikace pacienta (jméno, pohlaví, rodné číslo)
- diagnosa, důvodná pro identifikaci požadovaného vyšetření
- popř. jiné klinicky závažné údaje vztahující se k vyšetření
- terapie antibiotiky
- způsob odběru vzorku, datum a čas odběru
- identifikace lékaře a pracoviště

Interpretace kvantity ve vzorku moči spontánně vymočené

(kriteria dle Edwarda H. Kasse, 1956)

- patogen 10^5 a více v 1 ml moči (100.000 bakterií a více) je **signifikantní bakteriurie**
- patogen 10^4 v 1 ml moči je ještě fyziologické množství u žen, suspektní u mužů, malých dětí, v graviditě, při riziku pyelonefritidy a abscesu ledviny
- **četná bakteriální flóra**, tj. výskyt více než dvou druhů bakteriálních agens v kvantitě 10^5 a více v 1 ml moči (není validním výsledkem) ve vzorku moči získané jednorázovou katetrizací
- patogen méně než 10^3 v 1 ml moči není **signifikantní bakteriurie**

Etiologie IMC

bakterie běžné

Escherichia coli

v 90 % vyvolavatel akutních nekomplikovaných, méně často vyvolavatel komplikovaných a nosokomiálních IMC (40%)

Proteus sp. Klebsiella sp.

Enterobacter sp.

Serratia sp.

Pseudomonas sp.

Enterococcus sp.

v 5 % vyvolavatelé převážně rekurentních komplikovaných komunitních i nosokomiálních IMC včetně urosepsí, často spojených s celou řadou strukturálních a funkčních abnormalit močových cest, popř. s instrumentálními a katetrizačními výkony v močových cestách

bakterie méně obvyklé až vzácné

- *Staphylococcus saprophyticus*

vyvolavatel akutních cystitid u mladých žen, sex. aktivních
významný patogen

- ostatní koaguláza negativní stafylokoky

častá kontaminanta z perineální flóry. Vzácně původce při strukturálních abnormalitách, často v moči u dlouhodobě katetrizovaných.

- *Str. agalactiae*

převážně se jedná o kontaminaci moči z poševní mikroflóry

- *Corynebacterium urealyticum*

vyvolavatel nosokomiálních infekcí akutních i chronických

- **Staphylococcus aureus** převážně hematogenně (renální absces), ascendentně v souvislosti s instrumentálními výkony
- **Salmonella sp.** hematogenně v průběhu onemocnění septického charakteru
- **anaerobní bakterie** vzácně s patologickými procesy v orgánech močového traktu (tumory), popř. v jejich okolí.
- **Mycobacterium tuberculosis** nejčastější extrapulmonální forma TBC z hematogenní disseminace.

Zásady léčby IMC

Doporučené postupy

(vypracované SKAP se spoluúčástí PSMR)

<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

dříve: ATB 10-14 dní

nyní: **krátkodobá, racionální, účinná ,vyššími dávkami**

U nekomplikovaných IMC dolních cest u mladších žen možné **jednorázové podání (kotrimoxazol, amoxicilin)**. Selhání této terapie může být způsobeno skrytým postižením ledvin.

Jednorázová léčba není vhodná při:

- obstrukci močových cest
- po nedávné urologické operaci
- při známkách pyelonefritidy

V minulosti doporučovaná 10-14 denní léčba chronické pyelonefritidy a IMC u mužů je nedostatečně dlouhá. Léčba by měla trvat 1-2 měsíce.

Akutní IMC

Většinou empirická léčba - anamnéza, (rezistentní kmeny zcela vyjímečně. Lék volby **kotrimoxazol, aminopeniciliny, furantoin**. Po výsledcích bakteriologie lze upravit terapii. Vždy nutná kontrola po 48 hod., 5 dnech, 10 dnech.

Pyelonefritida

- Akutní často mechanické příčiny (odstranit). Mírný průběh lze léčit stejně jako akutní IMC, (**kotrimoxazol, amoxicilin, potencované aminopeniciliny, cef. 2 gen., fluorochinolony**). Komplikovaná onemocnění a pyelonefritida po urologické operaci léčba **cefalosporiny 3. gen. nebo protipseudomonádové peniciliny či karbapenemy**, někdy v kombinaci s AG
- Chronická - recidivující pyelonefritida, chronické IMC z obstrukce a sekundárně infikovaná intersticiální nefritida z jiné příčiny. Při terapii vždy nutno vycházet **z výsledků mikrobiologického vyšetření**. Na místě je dlouhodobá terapie. U chroniků se doporučuje dlouhodobé podávání malých dávek ATB (kotrimoxazol, furantoin, cefalexin).

Uretritida

původci: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vag.* aj. Léčba dlouhodobější, adekvátním ATB.

Prostatitida

Často spojena s cystitidou, uretritidou. Cílená léčba není možná, původce se obtížně prokazuje (prostatický sekret po masáži). Lék volby je **kotrimoxazol**, (proniká do prostaty), dále **fluorochinolony**, **ceftriaxon**, **doxycyklin**.

Epididymitida

u mladých často inf. přenášené pohlavní cestou (kapavka, chlamydie, mykoplazmata), u starších ve spojitosti s prostatitidou. Léčba jako u prostatitidy (**doxycyklin**, **fluorochinolony**, **kotrimoxazol**, **ceftriaxon**).

Kritéria úspěšné léčby

- **sterilní moč** do 24-48 hod. po zahájení ATB terapie
vymizení leukocytů, pokles horečky, ústup dysurických obtíží
- **normalizace počtu leukocytů**, návrat hodnot FW a močoviny v krvi
- přetrvávající bakteriurie v moči získané punkcí nebo katetrizací je známkou selhání terapie.
- akutní pyelonefritidu je možno považovat za vyléčenou při dosažení trvalých negativních kultivačních nálezů po dobu 2 týdnů od skončení léčby.

Příčiny selhání ATB léčby

- smíšené infekce
- změna původce
- vznik sekundární rezistence
- mechanické příčiny (obstrukce, anatomické abnormality)
- prostatitida
- chybná diagnóza
- nedostatečná léčba

Diagnostika a léčba kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*

Doporučený postup 2012 (www.infekce.cz.)

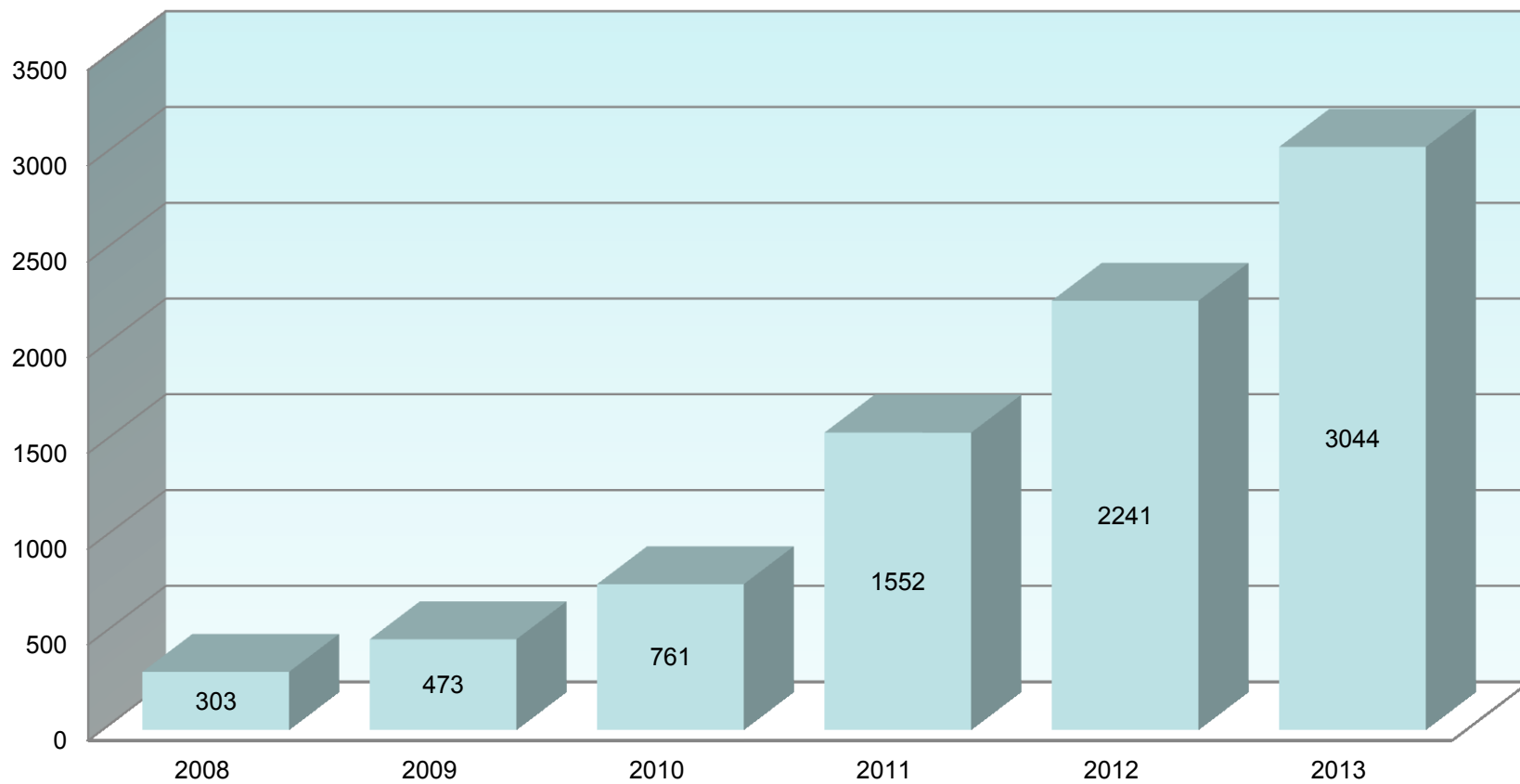
Jiří Beneš, Petr Husa, Otakar Nyč

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP

Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP

Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP

Hlášené CDI v ČR, 2008-2013 (Epidat)



Etiologicky postavená definice

CDAD: Clostridium difficile-associated disease
Clostridium difficile-associated diarrhoe

CDI: Clostridium difficile infection

= onemocnění, která způsobuje Clostridium difficile.

průjem objevující se několik hodin po první aplikaci ATB nebo až 6-8 týdnů po ukončení antibiotické léčby a vyvolaný toxigenním kmenem CD

Zdroj : residuální nebo exogenní (30-40% pacientů v nemocnici a 5-10% v komunitě je kolonizovaných kmenem CD)

Podmínkou stanovení této diagnózy je určení etiologie (průkaz agens, průkaz toxinu, evt. koloskopie).

Příčinou nemoci je nejčastěji předchozí ATB léčba, ale i cytostatika nebo operace (bez ATB).

Patogeneticky postavená definice

Postantibiotická kolitida

AAC: antibiotic-associated colitis

AAD: antibiotic-associated diarrhea

= průjmové onemocnění po podání ATB

- Clostridium difficile*
- Staphylococcus aureus*
- Clostridium perfringens*
- Klebsiella oxytoca*
- Salmonella* spp.
- G-rezistentní tyčky
- Candida* spp.
- nebo jen dysmikrobie

Predisponující faktory

Antibiotická léčba

v průběhu léčby 7-10x vyšší riziko vzniku CDI
po ukončení přetrvává 3x vyšší riziko (3 měsíce)

Vysoké riziko: chinolony, cefalosporiny, širokospektré peniciliny,
klindamycin

Nízké riziko: Aminoglykosidy, kotrimoxazol, penicilin, tetracykliny,
tigecyklin

Výskyt CDAD i po přípravcích *in vitro* účinných (glykopeptidy...)

Věk

> 65 let

5 - 10x vyšší incidence

Přidružené chronické nemoci

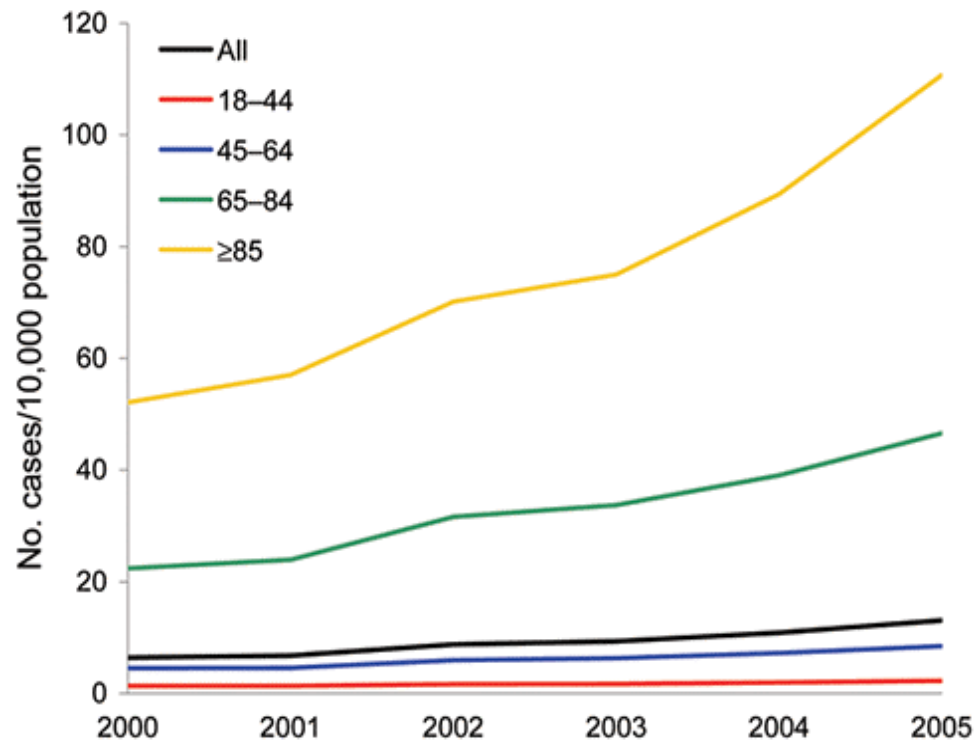
chronické renální onemocnění, onkologické onemocnění,
stavy spojené se snížením imunity

Hospitalizace

sdužuje několik rizikových faktorů
nozokomiální přenos

Incidence CDI ve světě

Výskyt infekcí způsobených *C. difficile* v jednotlivých věkových skupinách v USA, 2000–2005



Klinický obraz

- akutní průjmové onemocnění (nespec.)
- APO + meteorismus, bolesti břicha, subileus, leukocytóza
(smrtnost 10-15%)
- toxické megakolon
(smrtnost 30-50 %)

Symptomatologie CDI

Klinické projevy: Široké spektrum příznaků, nejčastěji 5.-10. den ATB léčby, **profuzní průjem, někdy i s hlenem a krví 50 – 60 %**, febrílie 20- 30 %, bolesti břicha, meteorismus, někdy susp. inkontinence (jen malé porce stolice) nausea, anorexie, okulní krvácení, hypalbuminémie, dehydratce, celkové vyčerpání, apatie peritoneální dráždění, toxické megakolon, perforace, sepse, septický šok

Příčiny rozdílných klinických projevů infekce CD:

Rozdílné faktory virulence, rizikové faktory nemocného (komorbidity), hladina cirkulujících IgG a lokálních IgA proti toxinům...

ATLAS – klinický skórovací systém pro CDI

Hodnocení klinického stavu

A = Age (věk)

T = Treatment with systemic antibiotics

L = Leukocyte count

A = Albumin

S = Serum creatinine

Parametr	0 bodů	1 bod	2 body
Věk	< 60 let	60-79 let	≥80 let
ATB v průběhu CDI	Ne	--	Ano
Leukocytóza	< 16.000	16.000 – 25.000	> 25.000
Albumin	>35 g/l	26-35 g/l	≤ 25 g/l
Sérový kreatinin	≤ 120 μmol/l	121-179 μmol/l	≥ 180 μmol/l

- vytvořený pro studii s fidaxomicinem ke zhodnocení účinnosti léčby (967 pacientů)
- hodnotí 5 rizikových faktorů v okamžiku stanovení diagnózy CDI

Rekurence

- **Relaps** (mikroby či spóry zůstaly v GIT)
- **Recidiva** (nová infekce zevnějška)

Vysoká vnímavost k rekurenci trvá, dokud se neobnoví mikroflóra v GIT.
Obvykle do 2 měsíců po předchozí atace.

Pravděpodobnost po **1. atace 15-25 %**

Pravděpodobnost po **2. atace 40-50 %**

Diagnostika CDI

Provádět **jen při klinickém podezření** na CDI, ne u bezpříznakových osob!

- Laboratorní – mikrobiologická
pro diagnostiku střevních infekcí vyvolaných CD je zásadní průkaz toxinů !!!
- Endoskopická – kolonoskopie, sigmoideoskopie
- Radiografická –nativní RTG břicha, CT

Odběr, transport, uchování vzorku

- odběr **minimálně 2 ml stolice** do kontejneru
- rychlý transport **do laboratoře, optimálně do 2 hodin** (labilita toxinů)
- pokud nelze, uchovat při **chladničkové teplotě 5°C** (max. 48 hod)
- pro **dlouhodobé** zachování aktivity toxinů nutné **zmrazení na -70°C**

Laboratorní diagnostika

- Průkaz cytotoxicity na tkáňové kultuře cytotoxických esejí (CCA)
- Průkaz toxinů
vyšetřovat oba toxiny!
vysoce specifické, ale senzitivita 60-80%
- Průkaz GDH (specifický antigen)
vysoká negativní prediktivní hodnota
- Kultivace
2-3 dny, citlivost 99%
- PCR

Laboratorní diagnostika a terapie CDI

- DP ČR (2012)

- Guidelines EU (2013)

Průkaz toxinů - oba toxiny

Průkaz GDH - specifický

antigen glutamát

dehydrogenáza

TECHLAB® C. DIFF QUICK CHEK COMPLETE



Rychlá membránová enzymová imunoanalýza

Laboratorní diagnostika

Vzorek stolice

GDH neg.

GDH poz.

CDI neg.

toxiny neg.

toxiny poz.

kult. neg.

kult. poz.

CDI poz.

PCR neg.

PCR poz.

CDI neg.

CDI poz.

Terapie CDI

Doporučené postupy v léčbě
ESCMID – 2009, SHEA, IDSA -2010, ČR DP CDI 2012

Obecné zásady:

- Pokud možno přerušení antibiotické léčby, nebo náhrada méně rizikovým přípravkem
- Náhrada tekutin a elektrolytů
- Neléčit kolonizaci
- Nepoužívat přípravky tlumící peristaltiku

Aktualizace doporučení v léčbě CDI ESCMID 2013

Schéma terapeutických doporučení CDI – ESCMID 2013 – *Clin. Microbiol. Infect.* 2013

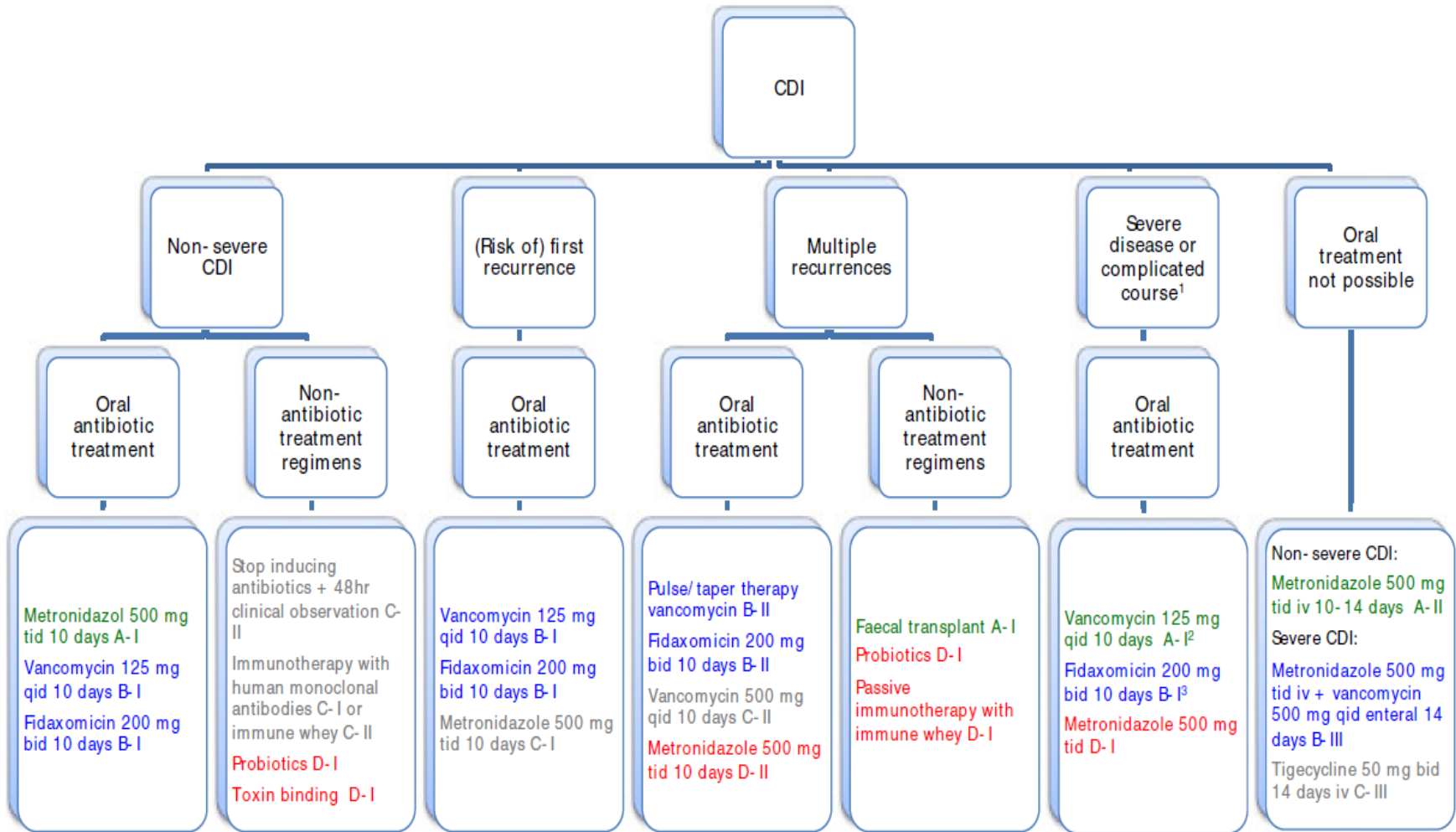


Figure 1. Schematic overview of therapeutic regimens for CDI.

Schéma terapeutických doporučení CDI – ESCMID 2013 – *Clin. Microbiol. Infect.* 2013

- - lehké infekce - **metro**, pak vanko, a už je přípustný i fida
- - 1.rekurence + závažné stavy - **vanko, fida**
- - opakované rekurence – **fida**, vanko spíš ne a metro už vůbec ne

U rekurencí a závažných forem už metro vůbec nedávat!

Další léčebné možnosti

rifaximin	p.o., 2x 200 mg
teikoplanin	p.o., 2x 100-400 mg (≈ VAN)
tigecyklin	i.v., 2x 50 mg (úvod 100 mg)
probiotika	<i>Saccharomyces boulardii</i>
infuze Ig	i.v., 150-400 mg/kg
fekální bakterioterapie (sonda nebo klyзма)	
nitazoxanid, kys. fusidová, ramoplanin, specifické Ig	