

# **Základy antimikrobiální terapie 9**

**Sulfonamidy, nitrofurantoin, kolistin**

**Infekce močových cest**

***Clostridium difficile***

**Renata Tejkalová**

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

**28.4. 2015**

# 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.

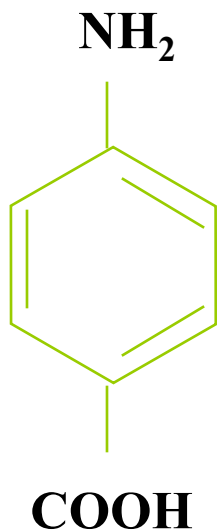
Při zkoušce samotného chrysoidinu a sulfonamidu se zjistilo, že účinný byl pouze samotný sulfonamid, **Prontosil album**, nazvaný **Dipron**. Vyrobená řada derivátů, **poprvé v historii disponovala medicína širokospektrým a netoxickým chemoterapeutikem**, ale právě rychlý rozvoj zkřížené rezistence omezil značně terapeutické možnosti sulfonamidů.

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

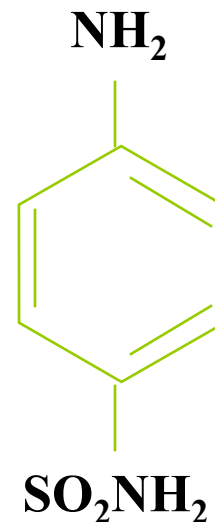
# PRINCIP ÚČINKU SULFONAMIDŮ

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 G + i G- 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<sub>1/2</sub> 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 krve tvorby** – agranulocytóza, aplastická anemie
- Pozor na kombinace s jinými léky!

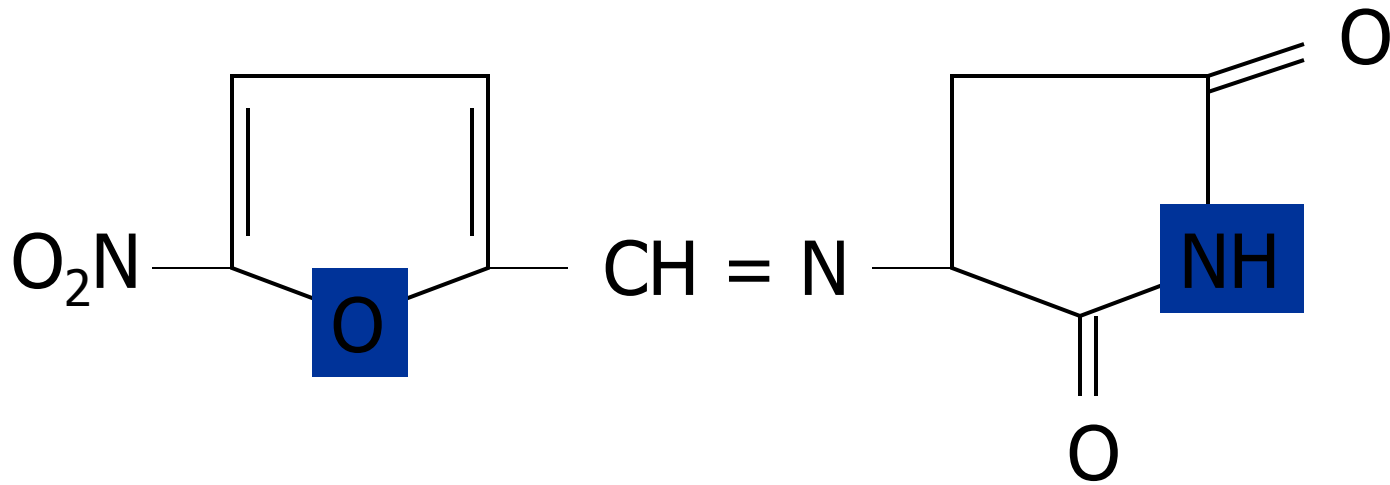
## Co-trimoxazol -závěr:

- 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 triochemonády)
- Užití: per os i vaginálně
- Obvyklá dávka 600-1200 mg denně, ve 2-3 dávkách, možno kombinovat s lokální aplikací masti

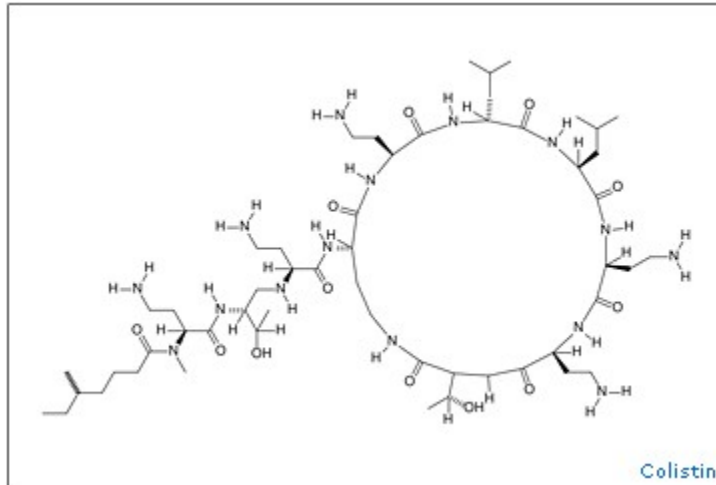
# Antibiotika-rozdělení

- 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** (hematolymphatickou 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, (těžké pseudomonádové infekce i 9 MIU)

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<sub>reaktivní</sub> - reaktivní protein, S<sub>CT</sub> - 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

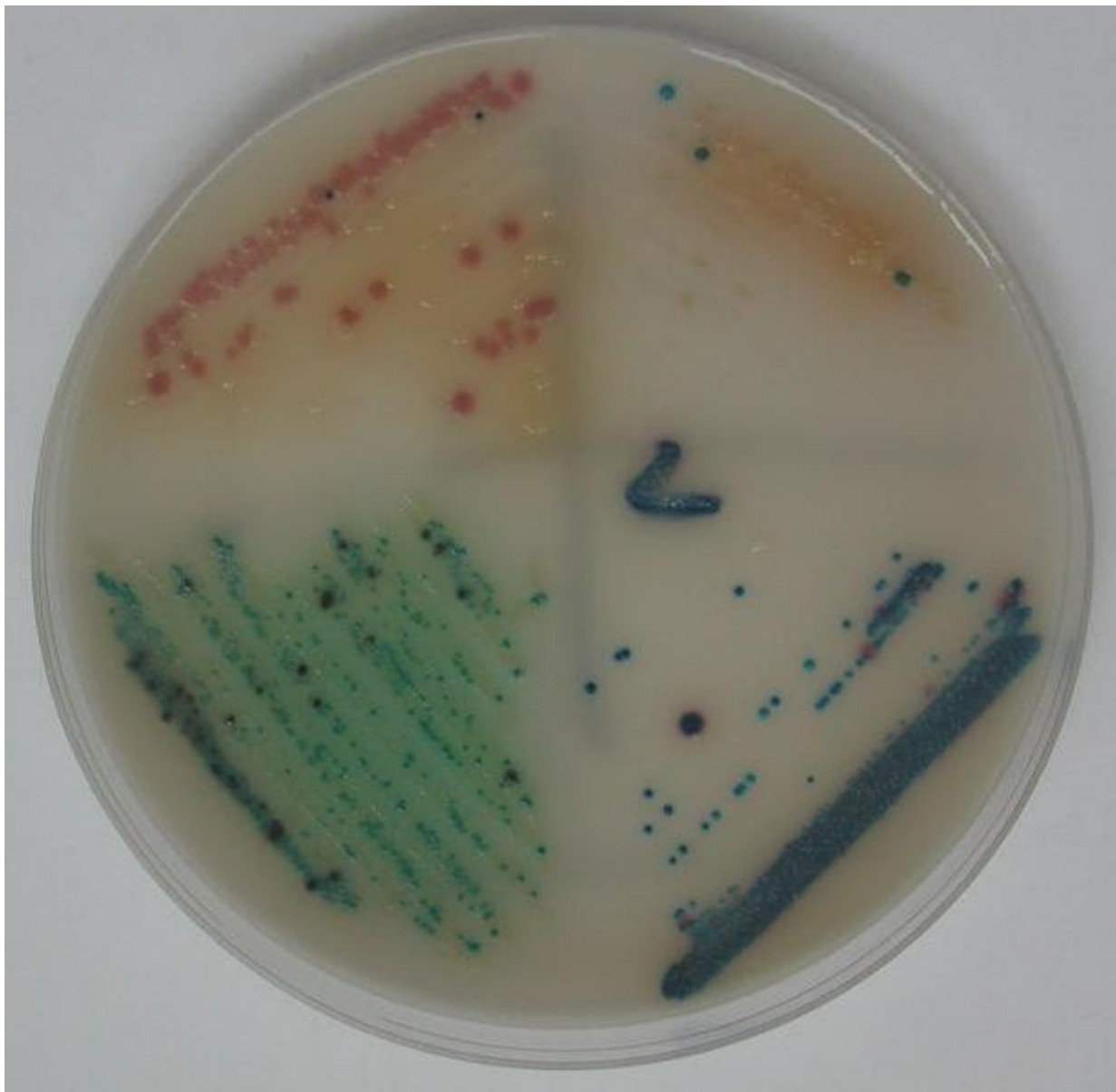
- zpracování **nejpozději do dvou hodin po odběru**
- transport v uzavřené **sterilní** nádobce
- jsou-li transport a laboratorní zpracování opožděny, musí být vzorek **skladován a transportován ve 4° C**, maximálně však 24 hod.
- nedodržení podmínek skladování a transportu výrazně snižuje výtěžnost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

# *Clostridium difficile*

## Doporučení pro Diagnostiku a léčbu kolitidy vyvolané *C. difficile*

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 Mar;20 Suppl 2:1-26. doi: 10.1111/1469-0691.12418

**Doporučený postup 2014 ([www.infekce.cz](http://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

# 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

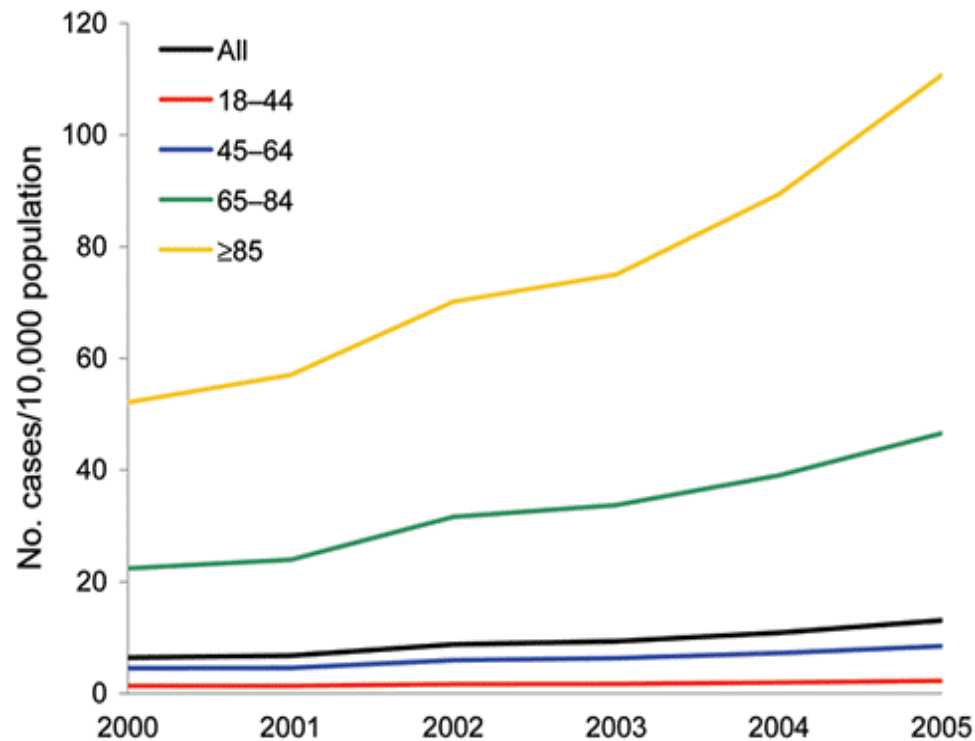
chronické renální onemocnění, onkologické onemocnění,  
stavy spojené se snížením imunity

## Hospitalizace

sdužuje několik rizikových faktorů  
nozokomiální přenos

# Incidence CDI ve světě

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





# 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, okultní 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

# 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

## Obecné zásady:

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



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

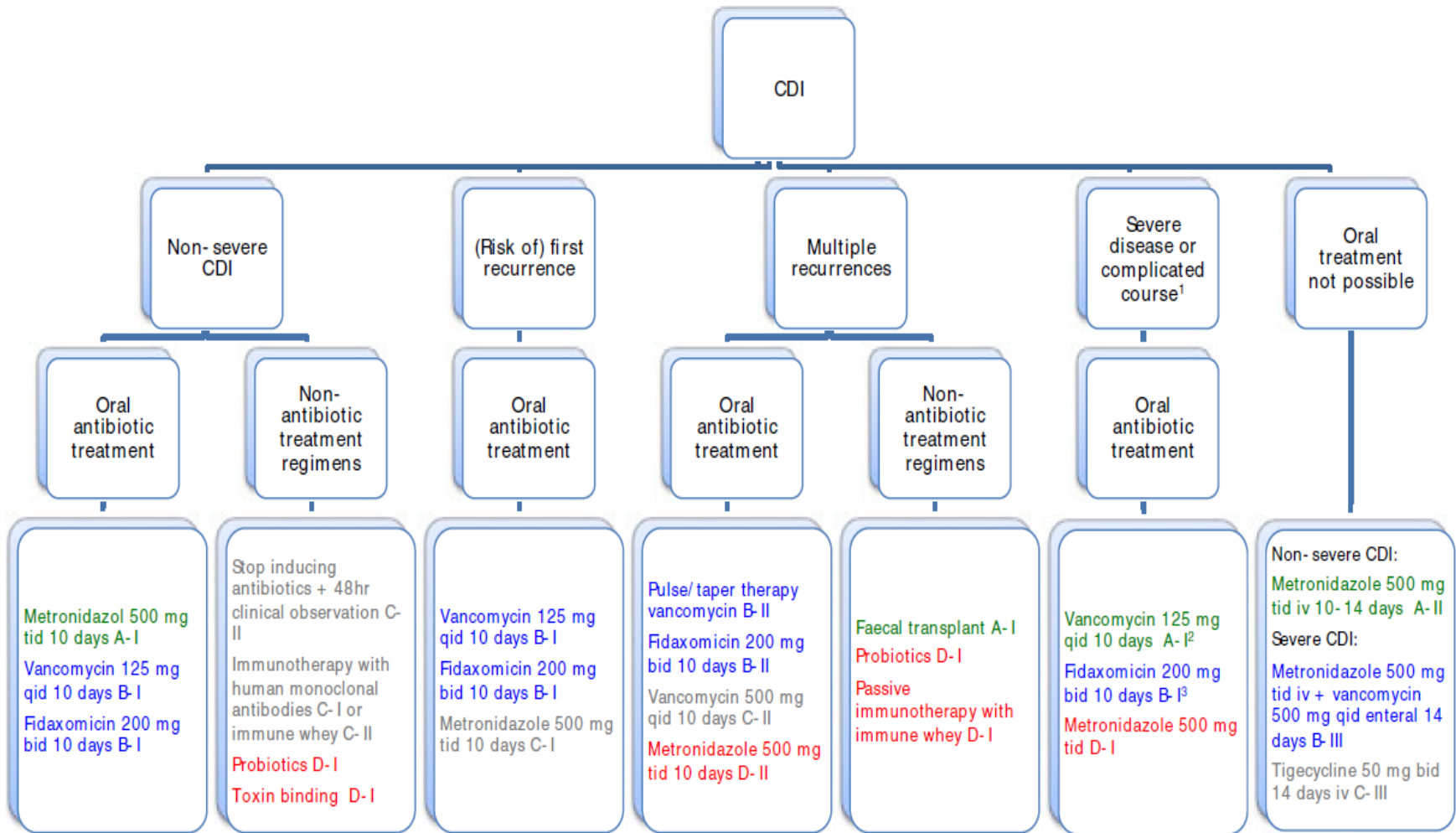
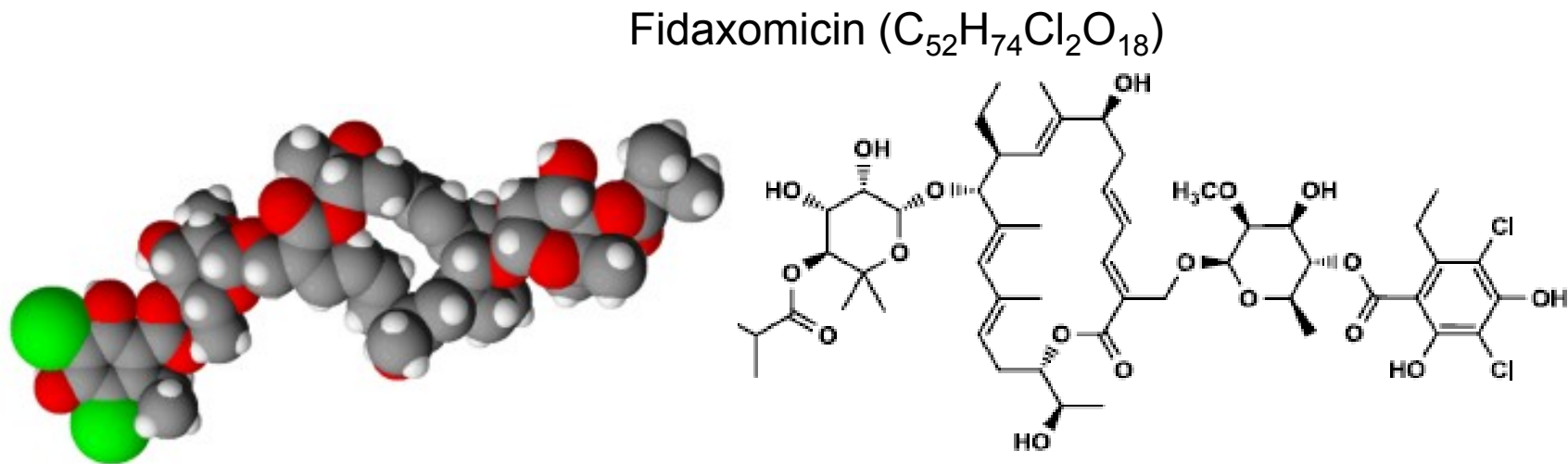


Figure 1. Schematic overview of therapeutic regimens for CDI.

# Fidaxomicin (DIFICLIR™) chemická struktura – makrocykl!



Je prvním antibiotikem nové třídy známé jako **makrocykly**<sup>1</sup>

Produkt fermentace *Dactylosporangium aurantiacum*<sup>1</sup>

Nenasycené 18-členné makrocyklické jádro se dvěma vysoce funkčními  
cukernými postranními řetězci<sup>2</sup>

Hlavní metabolit fidaxomicinu je produkt hydrolýzy, OP-1118<sup>3</sup>

1. Miller. Expert Opin Pharmacother 2010;11:1569–1578;
2. Swanson et al. Antimicrobial Agents Chemother 1991;35:1108–11;
3. Astellas Pharma Europe Ltd. Data on file, FDX/11/0003/EU.

# Indikace, dávkování a způsob užívání fidaxomicinu

Fidaxomicin (DIFICLIR™)	
<b>Indikace</b>	Léčba infekcí způsobených <i>Clostridium difficile</i> (CDI), také známých jako klostridiový průjem (CDAD), u dospělých
	Je třeba brát ohled na oficiální doporučení užívání antibiotik
<b>Dávkování a způsob podání</b>	DIFICLIR je určen pro perorální užití
	Dodáván jako lék ve tvaru kapsle, potahované tablety obsahující 200 mg fidaxomicinu
	Doporučená dávka je 200 mg for 2xd po dobu 10-ti po sobě jdoucích dní

# Terapie CDI

- Metronidazol 250 mg p.o. 4x denně nebo 500 mg i.v. 3x denně po 3-4 dnech zhodnotit klinický efekt a pokud se léčba jeví jako neúspěšná nutno přejít na
- Vankomycin 125 –250- mg p.o. 4 x denně
- Fidaxomicin 2002x denně p.o.

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

- lehké infekce - **metronidazol** , pak vanko, 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 metro nedávat!**
- **Doba léčby 10 dní**, vyjma těžké komplikované formy
- **Fekální transplantace** - optimální léčba u mnohočetných rekurencí
- Probiotika a imunoterapie přináší minimální benefit...

## 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	

# Prevence CDI v nemocnici

1) Omezení spotřeby antibiotik

2) Striktní stanovení pravidel a **dodržování epidemiologických opatření** v případě výskytu průjmových onemocnění (maximální pozornost přenosu rukama personálu, odpovídající hygienická údržba prostředí, nutnost užití **sporocidních přípravků**, desinfekční látky s obsahem hypochloridu nebo aldehydů) ...