

# **Základy antimikrobiální terapie 7**

**Chinolony**

**Rifampicin**

**Fidaxomicin**

***Clostridium difficile* infection**

**18. 4. 2023**

**Renata Tejkalová**

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

# Dělení podle mechanismu účinku

A) ATB inhibující syntézu buněčné stěny  
(peptidoglykanu)

beta-laktamy  
glykopeptidy

B) ATB inhibující metabolismus DNA

fluorochinolony

rifampicin

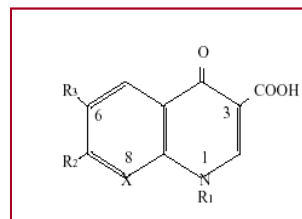
fidaxomicin

C) ATB inhibující proteosyntézu

D) ATB inhibující různé metabolické dráhy

E) ATB poškozující buněčnou membránu

# Chinolony



## Základní model - chinolin

- Náhodný objev antibakteriálního působení chinolonů při syntéze antimalarika chlorochinu 1962  $\Rightarrow$  vedlejší produkty různé deriváty chinolinu - **nalidixová kyselina** - první chinolonové chemoterapeutikum (v praxi 1964), 70. léta **kys. oxolinová**, pouze pro IMC

Až do 80 let nebyly chinolony uznávány za potenciálně zajímavou skupinu antibiotik, vhodných k léčbě systémových nemocí

- 80. léta - **fluorochinolony** (FQ)-zavedení atomu fluoru v poloze 6 (antibakteriální účinnost 1000x převyšuje účinnost kys. nalidixové)
- konec 90.let –**desfluorochinolony**

- původně pouze močová chemoterapeutika
- později systémový účinek, potencovaná aktivita na G-bakterie
- ještě později další rozšiřování spektra účinku - „respirační“ fluorochinolony“, anaeroby; zlepšování farmakologických vlastností, omezování toxických účinků

# Mechanismus účinku

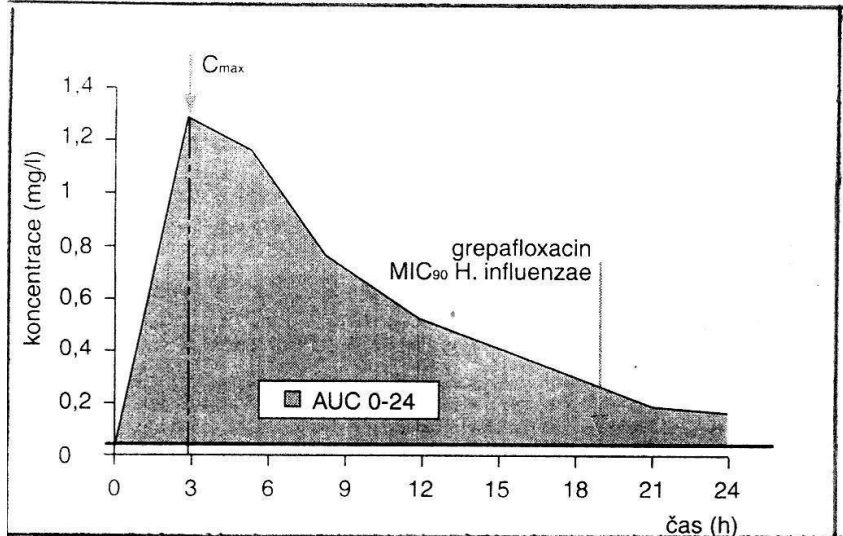
**Baktericidní chemoterapeutika** (účinek ale není tak razantní jako u antibiotik poškozujících bakteriální membrány) a současně **výborný průnik do tkání**

Chinolony selektivně **inhibují dva ze čtyř známých druhů bakteriálních topoizomeráz** konkrétně bakteriální topoizomerázu II (gyrázu) u G- bakterií a topoizomerázu IV u G+ bakterií, čímž **zabraňují replikaci bakteriální DNA a tedy množení bakterií.**

**Pozor!** bakteriální buňky mají různé mechanismy ke korekci poškozených míst na DNA, dokáží se tedy brzy adaptovat proto se **snadno utvoří rezistence k FQ!**

Moderní FQ mají vyváženou aktivitou na oba enzymy – širokospektrý účinek a prevence vzniku rezistence

# Antimikrobní účinnost koreluje



s hodnotou poměru plochy pod křivkou v časovém období 0-24 hod (AUC) a minimální inhibiční koncentrací (MIC). Poměr  $AUC/MIC = AUIC$  (area under the inhibitory curve)

pro dobrý terapeutický účinek by poměr C max/MIC dosáhnout 8-10

# Farmakodynamika FQ

Veliký distribuční objem, koncentrace v moči, stolici, žluči, v ledvinách plicích, kostech, neutrofilech a makrofázích obvykle dosahují vyšších než sérových koncentrací. Rovněž pronikají v dostatečné koncentraci přes zanícené meningy.

T<sub>1/2</sub> (poločas eliminace) – 3 hodiny i více

Pozor na subinhibiční koncentrace ve tkáních - nárůst rezistence!!!

# Přednosti základních FQ

- široké spektrum (zvl. G- bakterie, intracelul.bakterie)
- baktericidní na bakterie v klidové fázi i ve fázi růstu a množení
- výhodná farmakokinetika
  - dobré vstřebávání z GIT
  - dobrý průnik do tkání i do buněk
  - vyučování různými cestami
- dobrá compliance
  - účinek ~ AUIC, PAE 1-3 hod (G- 2 hod., G+ 1 hod),  
brát 2x denně, ne nutně v přesných intervalech
- nízká cena

# Nevýhody a rizika FQ

NÚ: GIT obtíže: nauzea, anorexie

alergie

fotosenzibilizace

CNS: závratě, úzkost, insomnie, halucinace, křeče

tendinitidy, ruptury šlach

prodloužení QT, komorová tachykardie

**nelze dětem, gravidním a kojícím ženám**

interakce s jinými léky (cytochrom P<sub>450</sub>, CYP1A2)

theofylin, warfarin, blokátory H<sub>2</sub>, ...

relativně **rychlý vznik rezistence**



# Klasifikace fluorochinolonů

- Chronologicky, podle struktury, spektra....
- *Generace* (podle použití)
  - I. Přípravky s omezeným účinkem na G- (močová chemoterapeutika)
  - II. Přípravky se systémovým účinkem a potencovanou aktivitou na G-
  - III. Přípravky s vyšší aktivitou na G+ (pneumokoky), „respirační FQ“
  - IV. Přípravky s vysokou aktivitou na G +rozšířeným účinkem na anaeroby...ubývá aktivita na G-, zejména *P.aeruginosa*

# I.generace

Hlavní indikace : nekomplikované uroinfekce G – etiologie

Spektrum: enterobakterie, omezeně *P.aeruginosa*

Distribuce: omezená, rychlá metabolizace, terapeutické koncentrace pouze v moči

Zástupci :

Nefluorované:

Kyselina nalidixová (Negram, Nevigramon),

Kyselina oxolinová (Gramurin, Desurol)

Fluorované:

**Norfloxacin (Nolicin)** první fluorovaný chinolon, v současnosti je doporučován **pouze k léčbě IMC**, dávkování 400mg tbl 2x denně

## II. generace

Průlomem ve vývoji chinolonů jako zásadně nové třídy chemoterapeutik se stala **syntéza 6-fluoro-4-chinolonů**. Fluorací uhlíku C6 se výrazně zvýšila antibakteriální účinnost.

**Fluorochinolony představují širokospektrá antimikrobní chemoterapeutika, určená k léčbě systémových infekcí.**

Parenterální o perorální formy, velmi dobrá biologická dostupnost, **možnost sekvenční terapie**

Spektrum účinku :

enterobakterie, *P. aeruginosa*, neisserie, hemofily, legionely, mykoplasmata, chlamydie, stafylokoky... některé i mykobakteria

Distribuce : systémová, intracelulární průnik

## II. generace – hlavní zástupci

### Ciprofloxacin

- vysoká aktivita na **enterobakterie**, *P.aeruginosa*, hraniční na mykoplasmata, chlamydie
- vstřebávání z GIT 50 – 80 %
- biologický poločas 3-5 hod. (aplikace 2 x denně)
- dávkování 200-400 mg i.v. 2x denně, u závažných infekcí až 600 2x denně, v tbl formě 250-500 mg tbl 2x denně, **možnost sekvenční terapie**
- velký distribuční objem, významný prostup do extravaskulárního prostoru
- vylučování : 3 cestami: ledvinami (tubulární sekrecí) 50 %, žlučí 10 % a střevní exkrecí cca 20 %

## II. generace – hlavní zástupci

### Ofloxacin (Tarivid, Ofloxin)

- ve srovnání s CIP slabší aktivita na enterobakterie a *P.aeruginosa*,  
**vyšší na mykoplasmata a chlamydie**
- vstřebání z GIT min. 95 %
- delší biologický poločas
- dávkování 200-400 mg tbl. 2x denně, 400-800 mg i.v. Možnost sekvenční terapie
- 90 % se vylučuje v nezměněné podobě močí

### Pefloxacin (Abaktal)

- **omezené spektrum** – nízká aktivita na pseudomonády; mykoplasmata a chlamydie
- dlouhý biologický poločas (aplikace 1 – 2 x denně)
- metabolizován v játrech (na norfloxacin), vysoké hladiny v žlučových cestách, výhodný při renálním selhání
- vyšší výskyt nežádoucích účinků

## II. generace – hlavní zástupci

- CIP**            **nejúčinnější (*P.aeruginosa*)**  
vstřebávání 50-80 %,  $t_{1/2}$  3-4 hod  
částečně metabolizován  
**vyučování různými cestami**
- OFL**            účinnost téměř jako CIP  
vstřebávání 95 %,  $t_{1/2}$  5-7 hod  
není metabolizován (méně interakcí)  
**vyučování močí (méně dysmikrobií)**
- PEF**            nižší účinnost  
vstřebávání >90 %,  $t_{1/2}$  8-13 hod  
metabolizován na norfloxacin  
značný podíl **vyučován žlučí**

# Indikace FQ – konsenzus

## Konsenzus používání antibiotik III., Chinolony

(Subkomise pro antibiotickou politiku, Komise pro lékovou politiku a kategorizaci léčiv ČLS JEP,

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

- ✓ břišní tyfus a mimostřevní formy salmonelózy
- ✓ zoonózy (tularémie, brucelóza apod.)
- ✓ prostatitida, IMC způsobené *Pseudomonas aeruginosa*
- ✓ akutní exacerbace chronické bronchitidy
- ✓ infekce při cystické fibróze
- ✓ maligní otitis externa
- ✓ diabetická noha způsobené *Pseudomonas aeruginosa*
  
- ✗ běžné infekce močových cest
- ✗ gastroenteritidy, enterokolitidy
- ✗ infekce žlučových cest (+ profylaxe)
- ✗ uretritidy (STD)
- ✗ nozokomiální infekce, sepse

## III. a VI. generace („respirační“ FQ)

- spektrum: zesílený účinek na G+ koky (pneumokoky), intracelulární bakterie (mykoplasmata a chlamydie) a anaeroby; u některých snížená aktivita na G- (*P.aeruginosa*)
- vysoký stupeň absorpce ze zažívacího traktu
- vysoké hladiny v plicní tkáni, bronchiálním sekretu, alveolární tekutině
- dlouhý biologický poločas (až 20 hod.)

Hlavní zástupci :

levofloxacin, moxifloxacin, temafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin, tosufloxacin....



## III. a VI. generace („respirační“ FQ)

### Levofloxacin (Tavanic):

- L- izomer OFL 10 –100 x účinnější než pravotočivá forma
- vyšší aktivita na G+ bakterie, respirační patogeny (cca 2 x vyšší aktivita na pneumokoky)
- dávkování 250-500mg 1x denně v tbl i iv. formě
- vylučován převážně ledvinami

### Moxifloxacin (Avelox):

- dlouhý eliminační poločas
- dávkování 400 mg 1x denně
- částečně Působí i na anaeroby
- metabolizován játry

## III. a IV. generace - hlavní indikace

- komunitní respirační infekce v oblastech s vysokým stupněm R (makrolidy, penicililiny)
- bakteriální infekce nejasné etiologie (komunitní)
- smíšené infekce (s účastí anaerobů)
- uroinfekce

!!! význam pouze v lokalitách s vysokým stupněm R komunitních původců (pneumokoků), rizika šíření R při masivní spotřebě, vysoká cena

# Rezistence k FQ

Vzniká snadno, už v průběhu léčby – stafylokoky, pseudomonády, kampylobaktery...

Mechanismy:

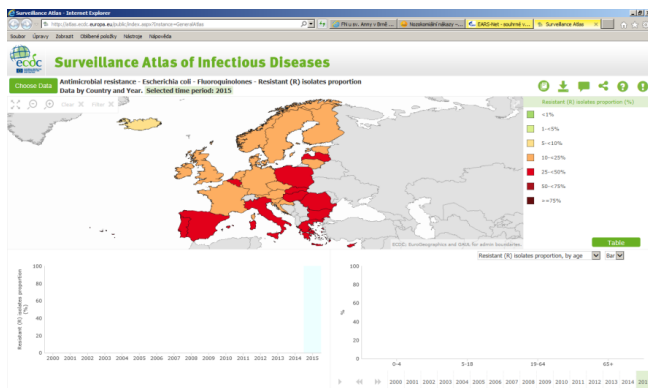
- Nejdůležitějším mechanismem v praxi je změna cílového místa, čili změna aktivního centra bakteriální gyrázy nebo topoizomerázy IV
  - snížení permeability buněčné stěny v důsledku změn porinů
  - eflux antibiotika
  - ochrana gyrázy a topoizomerázy IV pomocí malých proteinů označovaných *qnr*
  - enzymatická modifikace antibiotika. Zde se uplatňuje zejména acetyltransferáza AAC, je vzácný a může se šířit pomocí plasmidů
- Jednotlivé mechanismy rezistence se mohou kombinovat

Prokázaná rezistence *in vitro* k nalidixinu je varováním před terapeutickým použitím jakéhokoli dalšího chinolonu! (enterobakterie, salmonely, kampylobaktery...)

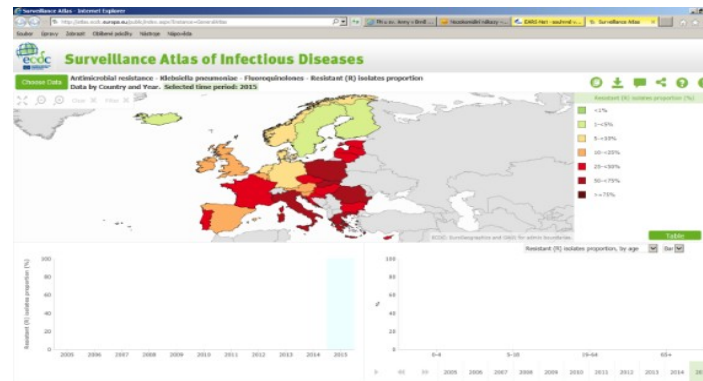
# Rizika vzniku rezistence k FQ

- Vysoká spotřeba, veterinární medicína, velkochovy
- Léčba infekcí vyvolaných bakteriím s hraniční MIC (0,5 – 2 mg/l); zejména stafylokoky, streptokoky, enterokoky, *P.aeruginosa*
- Nevhodná dávka a aplikační interval
- Dlouhodobé a opakované podávání

**E. coli 2020 20%**



**K. pneumoniae 2020 44%**



# FQ- závěr

## Klady :

- baktericidní účinek
- výhodné farmakologické vlastnosti : biologická dostupnost,
- intracelulární průnik,
- vysoké tkáňové hladiny
- široké spektrum účinku
- dostupnost perorálních i parenterálních forem
- relativně málo nežádoucích účinků a nízká toxicita
- nízká cena (II. generace)

## Zápory :

- snadný vznik rezistence (zkřížené)
- vysoká spotřeba v komunitě

Bylo prokázáno, že **fluorochinolony v nízkých koncentracích akcelerují adhezi kmenů MRSA** k povrchům obsahujícím fibronektin, jako jsou na příklad lidská tkáň nebo zavedené pomůcky a jsou tudíž **významným faktorem pro kolonizaci a infekci pacientů těmito kmeny.**

# Nežádoucí účinky

- pojivové tkáně: tendinitidy, ruptura Achilovy šlachy, artralgie, otoky kloubů, parestázie končetin, svalová slabost, myalgie, ruptura aorty
- CNS zmatenost ... halucinace, paranoia  
poruchy paměti a pozornosti  
agitovanost, nervozita, úzkost, deprese, suicid. sklony
- fototoxicita
- hypoglykémie
- prodloužení QT, arytmie
- dysmikrobie (*Clostridium difficile*)
- poškození/selhání jater

# Doporučení FDA a EMA

2015-18 FDA (The Food and Drug Administration)-federální agentura MZ USA, zodpovědná za ochranu a podporu veřejného zdraví

2017-18 EMA (European Medicines Agency), PRAC (výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků)

- pozastavit registraci chinolonů 1. generace kyselina nalidixová aj.
- vyřadit z indikací FQ následující položky
  - nekomplikované uroinfekce
  - akutní bakteriální sinusitida (ABS)
  - akutní exacerbace chronické bronchitidy (ABECB)
  - prevence a léčba průjmu cestovatelů
- při preskripci FQ informovat pacienty o rizicích léčby a o NÚ, které jsou důvodem pro okamžité přerušování léčby

*Marchant J. When antibiotics turn toxic. Nature. 2018;555(7697):431-3.*

*Kaur K, et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. J Community Support Oncol. 2016;14(2):54-65.*

*Hangas A, et al. Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of topoisomerase 2. Nucleic Acids Res. 2018;46(18):9625-36.*

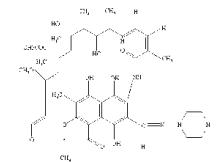
# Rifamyciny

Širokospektrá baktericidní ATB s výrazným účinkem proti mykobakteriím a G+ mikrobům, G- omezeně

- **Rifampicin** (Benemycin, Eremfat) - G+, G- ,TBC, Mykobacterium avium
- **Rifabutin** (Mykobutin) - Mykobacterium avium
- **Rifaximin** (Normix) – k léčbě cestovatelských průjmů kmeny E. coli, ne proti Salmonella, Shigella, Campylobacter



# Rifampicin



FK: **resorpce úplná – ideálně nalačno**,  $T_{1/2} = 3-4$  hod

Pk: vstřebávání z GIT jen nalačno, dobrá distribuce do tkání a do buněk (vazba na bílkoviny plazmy 75-80%)

Metabolizace v játrech, vylučován i močí

- široké spektrum, především na **G+ mikroby (stafylokoky, streptokoky)**, ale i **G- (gonokoky meningokoky) včetně intracelul. patogenů (legionely, brucely, chlamydie)**. Vyčleněn pro terapii TBC v kombinaci s dalšími léky (nelze volně předepsat).
- dávkování: tbl 150, 300mg. TBC obvykle 450 - 600 mg 1x denně pro léčbu ostatních infekcí 600 -1200mg/den 2-3x denně

**Snadný vznik rezistence, nedávat v monoterapii !**

- rezistence: primární vzácná, **sekundární se vyvíjí rychle** (podávat vždy v kombinaci s jinými antibiotiky)
- NÚ: alergické reakce, trombocytopenie, GIT obtíže, hepatotoxicita, akutní renální selhání,
- je silným induktorem cytochromu P450, což může být příčinou řady lékových interakcí (např. s klaritromycinem, doxycyklinem, antikoagulancii, antikonvulzivy...)
- **Sekrety barví oranžově**

# Antibiotika

razantní účinek  
především v ECT  
pro léčbu sepsí

slabší účinek  
především v ICT  
intracelulární infekce

omezený průnik

velmi dobrý průnik



baktericidní

statické



peniciliny  
cefalosporiny  
aminoglykosidy  
vankomycin

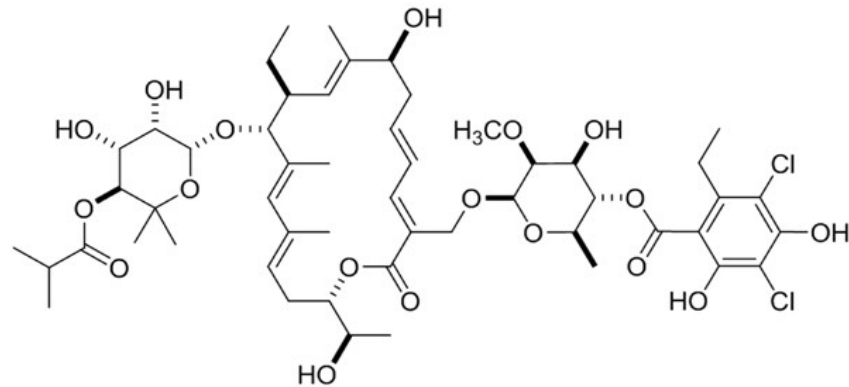
**FQ**  
**rifampicin**

makrolidy  
linkosamidy  
tetracykliny  
chloramfenikol

# Fidaxomicin

Objeven 1991: z půdní aktinomycety *Dactylosporangium aurantiacum*

Váže se na  $\beta'$  podjednotku DNA-dependentní-RNA-polymerázy.



makrocyclické ATB

Úzké spektrum: jen G+: *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*,  
*Bifidobacterium* spp, *Peptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp.

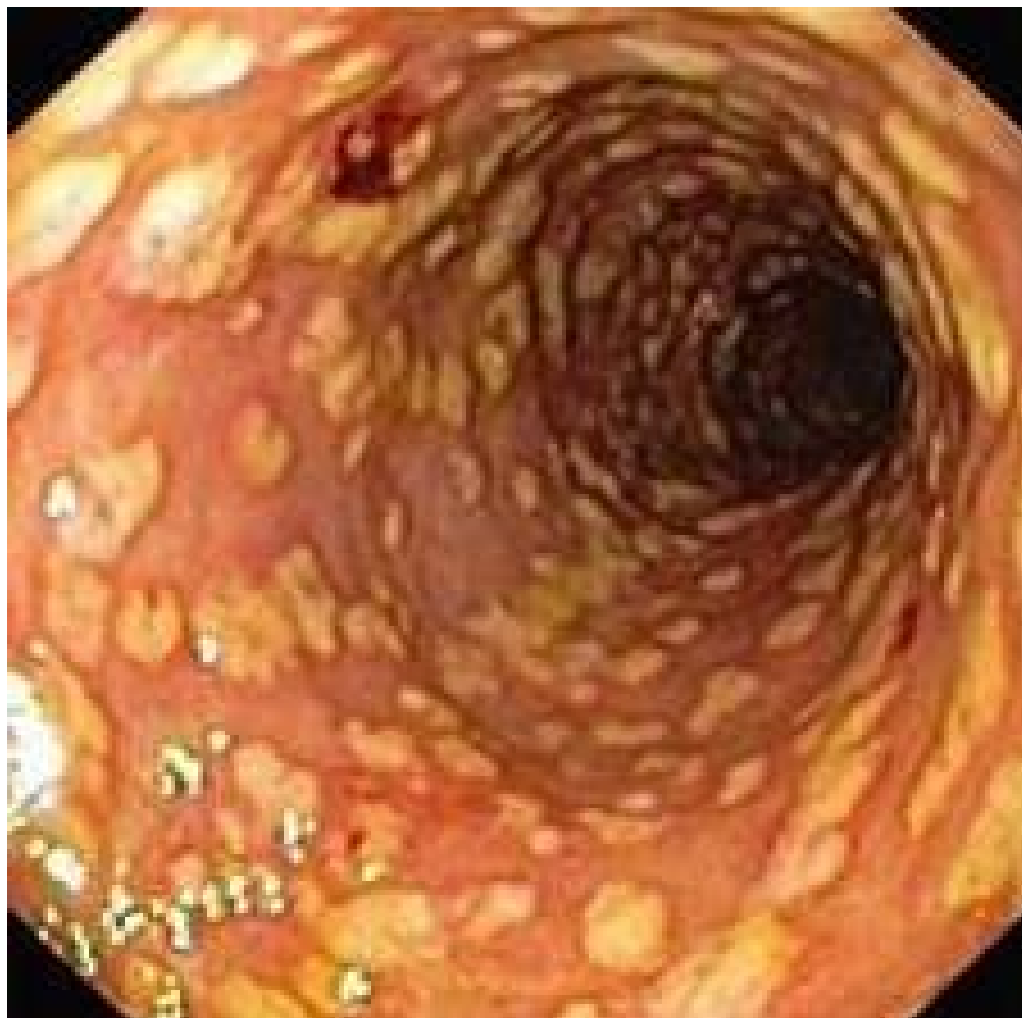
PK: nevstřebává se z GIT → minimum nežádoucích účinků

Použití: **klostridiová kolitida (*Clostridium difficile*)**

baktericidní vůči CD + zabrání tvorbě toxinů i sporulaci

Dávkování pro terapii CDI : 200 mg tbl 2x denně na 10 dnů

# Postantibiotická kolitida

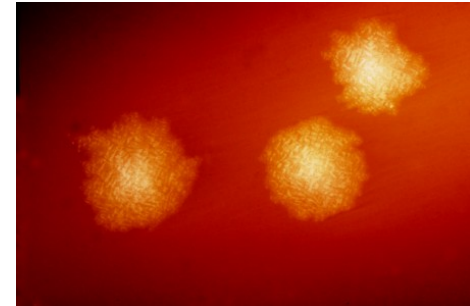
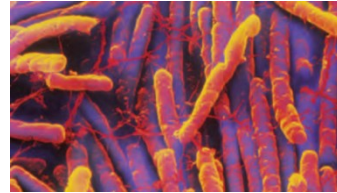


# Postantibiotická kolitita

= průjemové onemocnění po podání antibiotik

AAC: antibiotic-associated colitis

AAD: antibiotic-associated diarrhea



Etiologická agens mohou být různá:

*Clostridium difficile*:

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

CDI: *Clostridium difficile* infection

*Staphylococcus aureus*

*Clostridium perfringens*

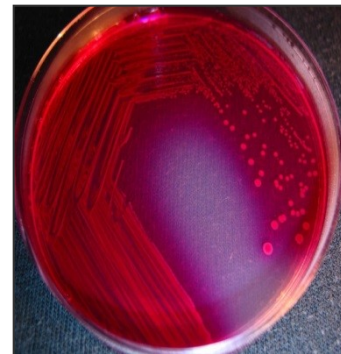
*Klebsiella oxytoca*

*Salmonella* spp.

G-rezistentní tyčky

*Candida* spp.

...nebo jen dysmikrobie



# *Clostridium difficile* infection (CDI)



= onemocnění, která způsobuje *Clostridium difficile*

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

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, popř. kolonoskopie)

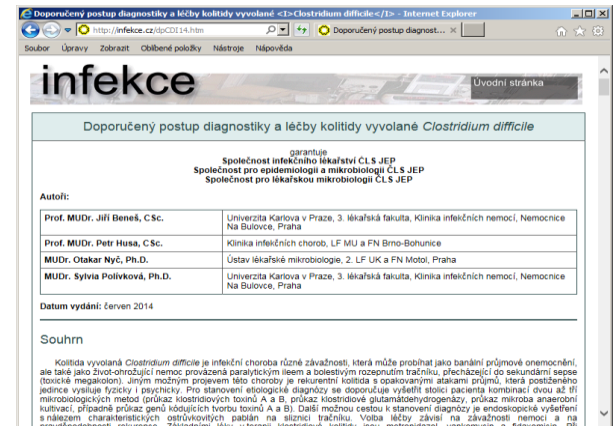
Příčinou nemoci je nejčastěji předchozí léčba antibiotiky někdy terapie cytostatiky či operace

# ***Clostridium difficile* v číslech – Evropa**

Nejčastější příčina akutních průjmů v komunitě i nemocnicích  
V nemocnicích 8. nejčastější nozokomiální infekce ( v USA 1. !)  
V nemocnicích 2-4 x častější příčina infekce než MRSA  
V souvislosti s antibiotickou léčbou 7-10 vyšší riziko CDI  
Cca případů 175 000/rok v EU  
3 000 úmrtí v souvislosti s CDI ( USA 15 – 20 000 )  
Náklady na léčbu a péči 3 miliardy € / rok

Planche TD et al. Lancet Infect Dis. 2013  
ECDIS-net

# Doporučené postupy CDI



- 2013-4: EU guidelines

Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. ESCMID: update on the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). CMI 2014;20(Suppl 2):1-26.

- 2014: České DP:

- Beneš J, Husa P, Nyč O, Polívková S. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*

[- 2022 Beneš J, Stebel R, Musil V, Krůtová M, Vejmelka J, Kohout P. Aktualizovaný doporučený postup pro léčbu nemocných s kolitidou vyvolanou \*Clostridioides difficile\*. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP, vydán 20. 9.2022. \(pdf\)](#)



# Predisponující faktory CDI

## Antibiotická léčba

v průběhu léčby 7-10x vyšší riziko vzniku CDI

po ukončení přetrvává 3x vyšší riziko recidivy (2- 3 měsíce)

Vysoké riziko: chinolony, cefalosporiny, širokospektré peniciliny, klindamycin

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

Výskyt CDI 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

sdrhuje několik rizikových faktorů  
nozokomiální přenos

# Klinický obraz CDI

- akutní průjemové onemocnění (nespecifické)
- akutní průjemové onemocnění + meteorismus, bolesti břicha, subileus, leukocytóza

(smrtnost 10-15%)

- toxické megakolon

(smrtnost 30-50 %)



# Symptomatologie CDI

## Klinické projevy:

Široké spektrum příznaků, nejčastěji 5.-10. den léčby antibiotiky

Profuzní průjem, někdy i s hlenem a krví (50 – 60 %), febrilie (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 CD

Rozdílné rizikové faktory nemocného (komorbidity)

# Těžká forma CDI

definována jako přítomnost alespoň jednoho z příznaků :

- horečka  $>38,5$  °C
  - zimnice a třesavky
  - hemodynamická nestabilita včetně septického šoku
  - známky peritonitidy
  - paralytický ileus
  - leukocytóza  $> 15.000 \times 10^6/l$
  - posun doleva ( $> 20$  % tyčí v diferenciálu leukocytů)
  - vzestup kreatininu v séru ( $>50$  % nad normál)
  - vzestup hladiny laktátu v séru
  - pseudomembranózní kolitida zjištěná koloskopicky
  - rozpětí tračníku prokázané zobrazovacím vyšetřením
- + věk  $\geq 65$  let, závažné komorbidity a/nebo závažná porucha imunity

# ATLAS – klinický skórovací systém pro CDI

Hodnotí 5 rizikových faktorů v okamžiku stanovení diagnózy CDI

## Hodnocení klinického stavu

**A** = Age (věk)

**T** = Treatment with systemic antibiotics

**L** = Leukocyte count

**A** = Albumin

**S** = Serum creatinine

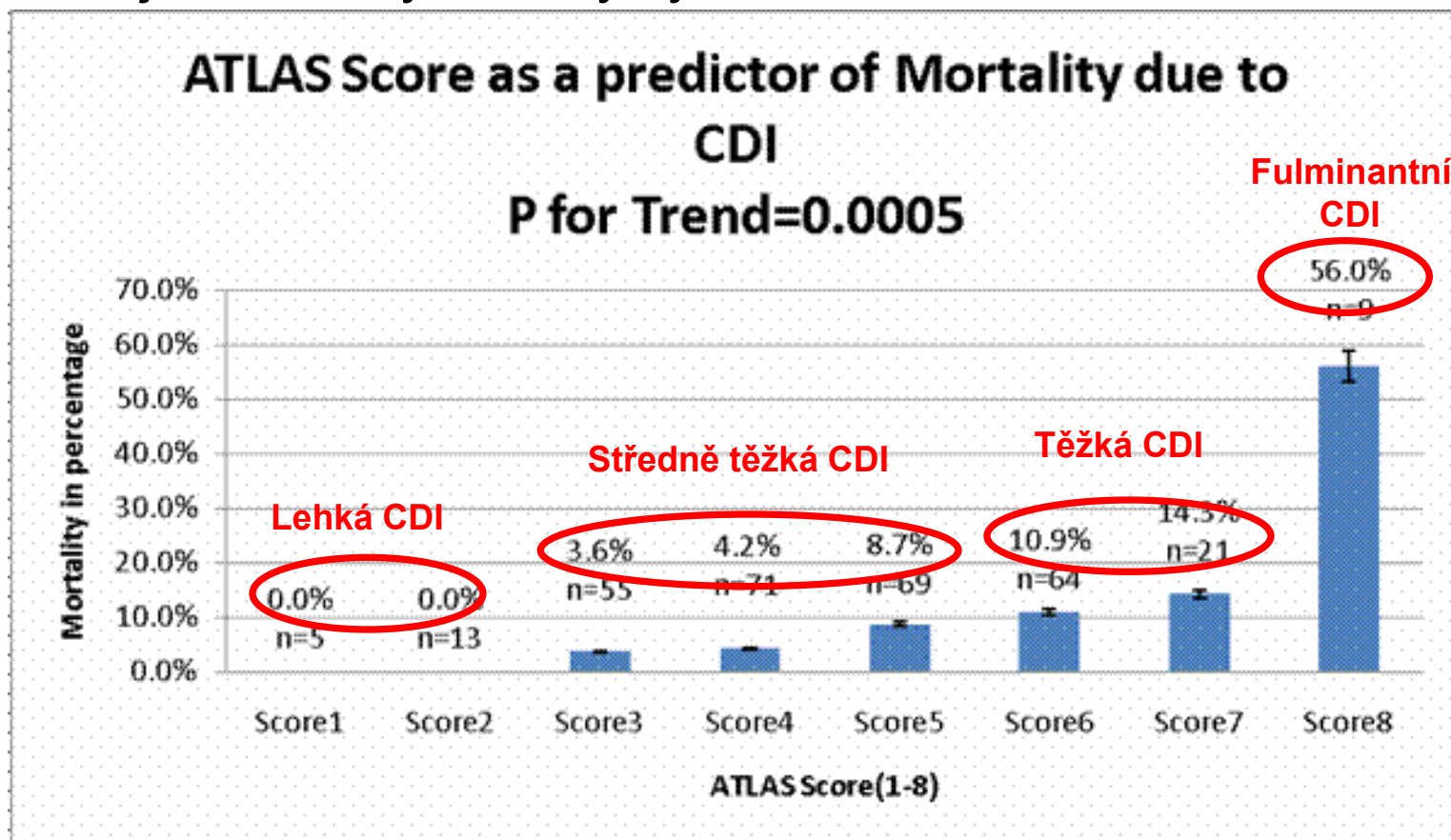
Parametr	0 bodů	1 bod	2 body
Věk	< 60 let	60-79 let	≥80 let
ATB v průběhu CDI	Ne	--	Ano
Leukocytóza	< 16.000	16.000 – 25.000	> 25.000
Albumin	>35 g/l	26-35 g/l	≤ 25 g/l
Sérový kreatinin	≤ 120 μmol/l	121-179 μmol/l	≥ 180 μmol/l

Vytvořený pro studii s fidaxomicinem ke zhodnocení účinnosti léčby  
(967 pacientů)

Chopra et al, IDSA, 2010

# Hodnota ATLAS jako prediktor úmrtí

jednoduchý klinický systém k určení závažnosti CDI



medián bodů u zemřelých pacientů = 6, u přeživších <5

# Rekurence

- **Relaps** (mikroby či spóry zůstaly v GIT)
- **Recidiva** (nová infekce z vnějšího prostředí)

Vysoká vnímavost k rekurenci trvá, dokud se neobnoví mikroflóra v GIT  
Obvykle do 2-3 měsíců po předchozí atace

Pravděpodobnost po **primární atace** 20-35%

Pravděpodobnost po **1. rekurenci** 45-65 %

*McFarland LV, Am J Gastroenterol 2002;97:1769-75*

# Diagnostika CDI



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

- akutní enterokolitida s anamnézou předchozí ATB léčby
- rozvoj průjmového onemocnění v průběhu hospitalizace
- klinické projevy slučitelné s CDI u hospitalizovaných pacientů (meteorismus, subileózní stav, leukocytóza...)

Nevyšetřovat preventivně asymptomatické pacienty, netestovat opakovaně vzorky od jednoho pacienta, nevyšetřovat po ukončení léčby (jako test úspěšné léčby)

Laboratorní – mikrobiologická

**pro diagnostiku střevních infekcí vyvolaných CD je zásadní průkaz toxinů**

Endoskopická – kolonoskopie, sigmoideoskopie

nespecifická, pokud není plně rozvinutý obraz PMC

Radiografická – nativní RTG břicha, CT, UZ

průkaz zánětlivého rozšíření střevní stěny, dilatace střevních kliček a ev. perforace střev



# 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 toxinů - vyšetřovat oba toxiny!**  
vysoce specifické, ale senzitivita 60-80%

- **Průkaz GDH** glutamát dehydrogenáza  
(specifický antigen)  
vysoká negativní prediktivní hodnota

- **Kultivace**  
2-3 dny, citlivost 99%

- **PCR**  
Amplifikační testy nukleových kyselin 16S RNA,  
geny toxinů (*tcdB*), GDH geny

TECHLAB® C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE



Rychlá membránová enzymová imunoanalýza

# Laboratorní diagnostika - interpretace

Průkaz GDH	Průkaz toxinů	Interpretace
+	+	<b>CDI potvrzeno.</b> Léčit, izolovat, hlásit!
+	-	<b>CDI možné.</b> Doplnit kultivaci či endoskopií. Izolovat a léčit dle klinického stavu či upřesňujícího výsledku z laboratoře.
-	+	Chyba metody. Opakovat vyšetření.
-	-	Nejde o CDI.

# Terapie CDI

**Metronidazol:** levný, běžně dostupný, ne zcela spolehlivý, nástup účinku do 3-5 dnů → vhodný jen pro lehké formy CDI  
Významné riziko rekurencí!

**Vankomycin:** orální podání → nevstřebává se, bez NÚ, spolehlivější než MET; nástup účinku do 2-3 dnů. Významné riziko rekurencí lze snížit postupným vysazením ale hrozí riziko VRE!

Kombinace MET + VAN: dobrá účinnost, ale vysoké riziko rekurencí

**Fidaxomicin:** úzkospektrý, nevstřebává se z GIT, nástup účinku obvykle do 24 hod, rekurence vzácné!

**MET** □ **VAN** □ **FDX**

Probiotika: Neúčinná v léčbě CDI (vyjma *S. boulardii*), částečně účinná v prevenci!

# Terapie CDI

## Další léčebné možnosti:

Rifaximin

Teikoplanin

Tigecyklin

*Saccharomyces boulardii* (probiotikum)

Infuze Ig

Fekální bakterioterapie (sonda nebo klyзма)

## Obecně:

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

# Která ATB vyvolávají CDI?

klindamycin, aminopeniciliny, cefalosporiny 2.-3., FQs

## Spektrum účinku (na střevní bakterie)

	Gram+	Gram-	anaerobi	<i>C. difficile</i>
klindamycin	(+)	⊖	+	⊕
ampicilin	+	(+)	(+)	-
amoxicilin	+	(+)	(+)	-
cefuroxim	(+)	+	-	-
ceftriaxon	(+)	+	-	-
ciprofloxacin	⊖	+	⊖	-

ne nutně širokospektrá ATB

klindamycin vs. ciprofloxacin: rozdílné cílové mikroorganismy

# Která ATB jsou relativně bezpečná?

## 1) Ta, která míjejí GIT

G-PEN, PIP, CTZ, IMI, MER, GPs, AGs, COL, DAP, OFL/LEV, TMP

## 2) Ta, která pronikají do GIT, ale usmrcují i *C. difficile*

MET, DOX, TIG, CLMF, ... (RIF)

*Khanna S. Do tetracyclines have the potential to reduce the risk of Clostridium difficile infection? Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(3):183-185. ... což nebrání riziku kandidové kolitidy*

## 3) Ta, která pronikají do GIT, ale střevní bakterie jsou rezistentní

? COT, makrolidy ??

*Wieczorkiewicz JT, et al. Fluoroquinolone and Macrolide Exposure Predict Clostridium difficile Infection with the Highly Fluoroquinolone- and Macrolide-Resistant Epidemic C. difficile Strain BI/NAP1/027. AAC 2015;60(1):418-23.*



# Prevence CDI v nemocnici

## Omezení spotřeby antibiotik

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

