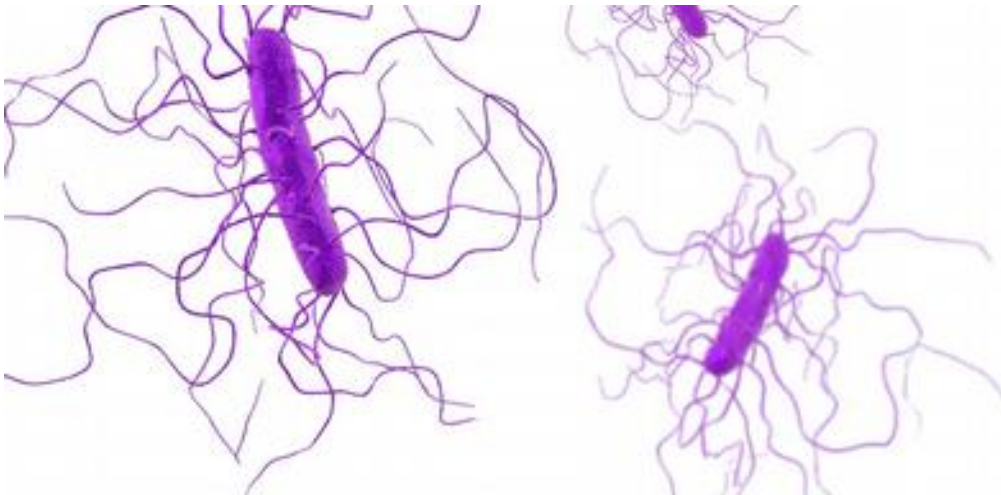




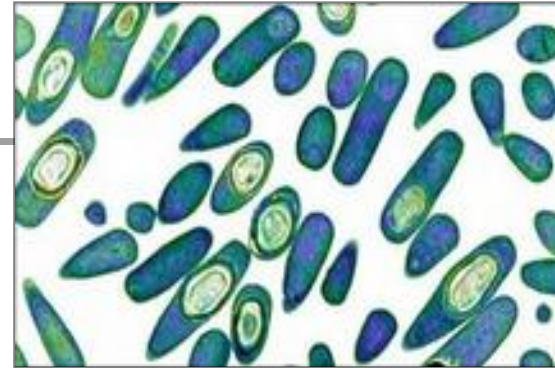
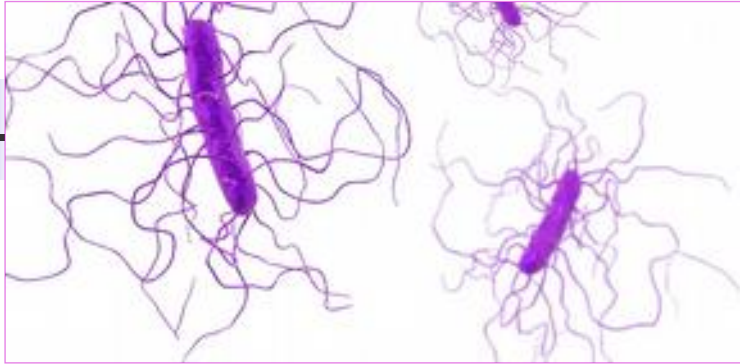
# *Clostridium difficile* - co je nového? Jak diagnostikovat a jak léčit?



Jiří Beneš  
Infekční klinika 3. LF UK  
Nemocnice Na Bulovce  
Praha

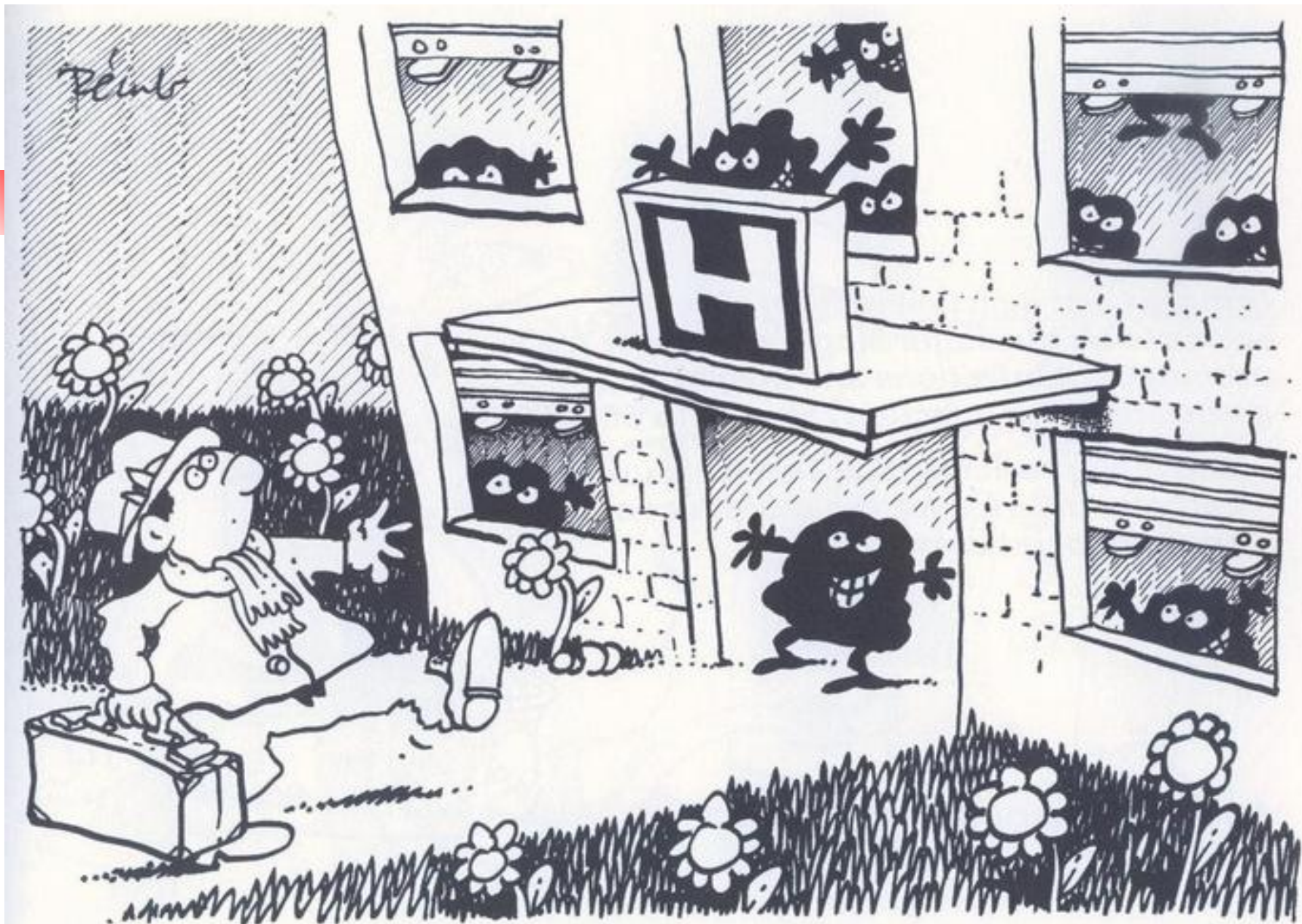
Ostrava, 29.1.2020

# *Clostrioidea difficile*



*Lawson, PA, et al. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioidea difficile. Anaerobe 2016;40:95-9.*

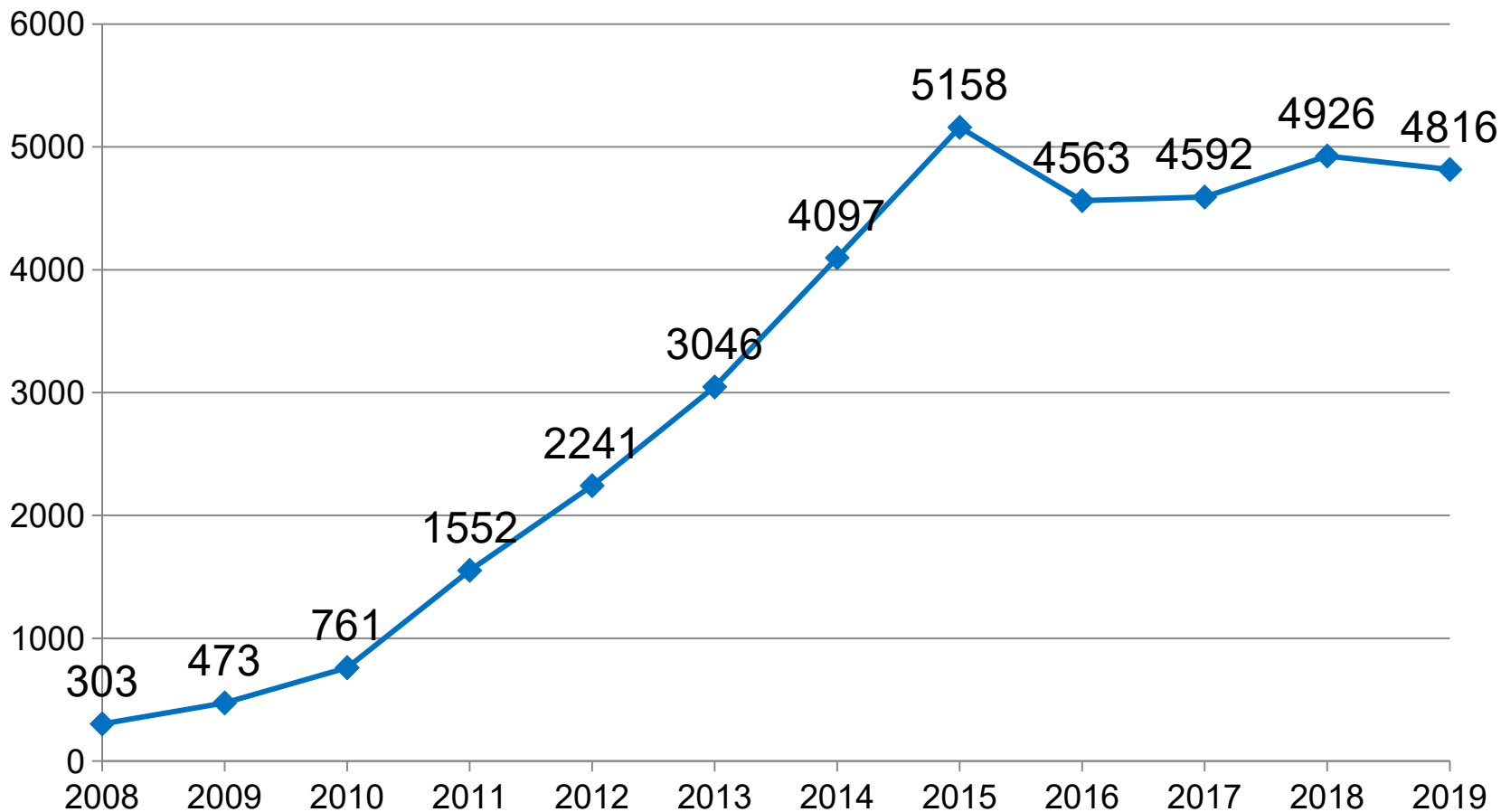
- součást flóry GIT u 3-5 % populace
- anaerobní → neinvazivní bakterie
- toxiny A, B + binární toxin
- podmíněná patogenita (dysmikrobie)
- tvorba odolných spór
- přirozeně nižší citlivost k řadě ATB



většina případů CDI: HCAI

# Hlášené CDI v ČR, 2008-2014

(Epidat → ISIN)



přibližně polovina případů je vyvolána hypervirulentními kmeny

# CDI na JIP

Letalita CDI  $\approx$  výchozí populaci

Atributivní letalita 2-3 %



**Bezprostřední ohrožení**

toxické megakolon

sepsy (traslokace mikrobů)

perforace střeva, peritonitida



**Rekurence** vyčerpání organismu

(dysmikrobie GIT, nemoci střev, imobilita, hospitalizace, věk  $\geq$  65 let)

# Laboratorní diagnostika

- Provádět jen při klinickém podezření na CDI, bezpříznakových osob!



Nikoli výtěr, ale cca 2 ml tekuté stolice.

- Vzorek stolice vyšetřit do 2 hodin nebo držet v chladničce.

GDH: senzitivita >90% specificita >80%

Toxiny A,B: senzitivita 60-80% specificita >95%

PCR: senzitivita >90% specificita >99%

Kultivace: senzitivita >90% specificita >99%

# Laboratorní diagnostika

Průkaz GDH	Průkaz toxinů	Interpretace
pozit	pozit	CDI potvrzeno. Léčit, izolovat, hlásit!
pozit	negat	CDI možné. Doplnit kultivaci či endoskopii. Léčit, izolovat.
negat	pozit	Chyba metody. Opakovat vyšetření.
negat	negat	Nejde o CDI. Hledat jinou příčinu.

Nelze spoléhat, že negativní GDH vylučuje CDI!!!

# Laboratorní diagnostika

- Provádět jen při klinickém podezření na CDI, bezpříznakových osob!



Nikoli výtěr, ale cca 2 ml tekuté stolice.

- Vzorek stolice vyšetřit do 2 hodin nebo držet v chladničce.

GDH: senzitivita >90% specificita >80%

Toxiny A,B: senzitivita 60-80% specificita >95%

PCR: senzitivita >90% specificita >99%

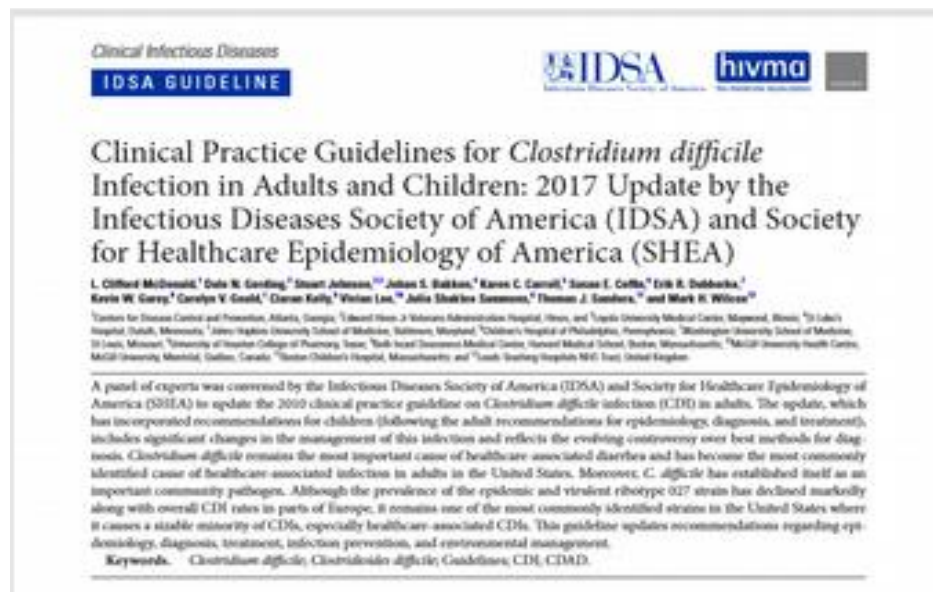
Kultivace: senzitivita >90% specificita >99%




# Porovnání vlastností používaných ATB

ATB	C stolice (mg/l)	MIC <sub>50</sub> (mg/l)	MIC <sub>90</sub> (mg/l)	Rezistence v ČR (2015)	Hodnocení
MET	3-9	0,25	2	5 %	nespolehlivý
VAN	200-2000	1	2	5 %	spolehlivý
FDX	800-3900	0,06	0,125	0 %	spolehlivý
RXM	4000-8000	0,002	>16	64 %	nespolehlivý

*Beneš J, Polívková S. Antibiotická léčba CDI. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2016;65(1):15-24.*




# VANKOMYCIN vs. FIDAXOMICIN

- 4x denně p.o.
  - dop. doba léčby 10 dnů
  - baktericidní (x replikace)
  - **účinný během 2-4 dnů**
  - spektrum: proti Gram+
  - rekurence 20-40 %
  - riziko selekce VRE
  - nízká cena
- 2x denně p.o.
  - dop. doba léčby 10 dnů
  - inhibice tvorby toxinu
  - **účinný během 1-2 dnů**
  - velmi úzké spektrum
  - rekurence 10-20 %
  - neselektuje MDR kmeny
  - vysoká cena
- 

**Využití FDX:** kritické stavy

# VANKOMYCIN vs. FIDAXOMICIN

- 4x denně p.o.
  - dop. doba léčby 10 dnů
  - baktericidní (x replikace)
  - **účinný během 2-4 dnů**
  - spektrum: proti Gram+
  - **rekurence 20-40 %**
  - riziko selekce VRE
  - nízká cena
- 2x denně p.o.
  - dop. doba léčby 10 dnů
  - inhibice tvorby toxinu
  - **účinný během 1-2 dnů**
  - velmi úzké spektrum
  - **rekurence 10-20 %**
  - neselektuje MDR kmeny
  - vysoká cena
- 

**Využití FDX:** kritické stavy

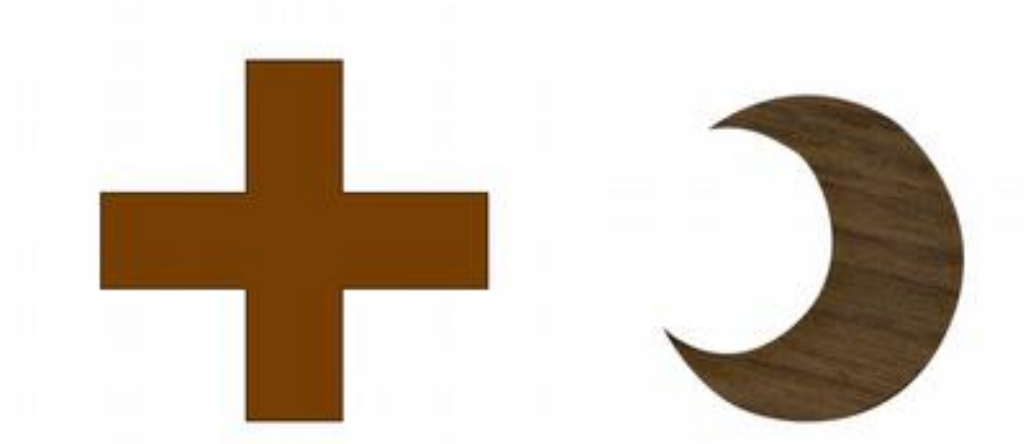
stavy, kdy nelze riskovat rekurenci

# Fidaxomicin nevýhodný

- lehké případy
- rekurentní CDI (>2. ataka)

	FDX
1. ataka	5 % (1/19)
2. ataka	5 % (1/20)
3. ataka	28 % (5/18)

Počínaje 3. atakou je nejlepší léčit pomocí VAN + FMT.



# Tigecyklin pro i.v. léčbu

- není registrován pro CDI
- PD: inhibice tvorby toxinů, inhibice sporulace  
dobrá i.v. účinnost proti CD

*Freeman J, et al. Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of Clostridium difficile ribotype prevalence and antimicrobial resistance: the extended ClosER study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(1):169-177.*

- Zkušenosti: 186 pts (4 studie): vyléčení 79 %

*Kechagias KS, et al. Tigecycline for the treatment of patients with Cl. difficile infection: an update of the clinical evidence. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020. Ahead of print.*

- Režim: Loading dose 200-400 mg, pak 200 mg/d

*Baron J, et al. Once Daily High Dose Tigecycline Is Optimal: Tigecycline PK/PD Parameters Predict Clinical Effectiveness. J Clin Med. 2018 Mar 9;7(3). pii: E49.*

# Závěry



- *Clostrioidea difficile*
- Nozokomiální šíření
- Letalita: nejen toxické megacolon!
- Dg: pozor na falešně negativní výsledky!
- Th: metronidazol: nespolehlivý  
vankomycin p.o.: účinný x rekurence, VRE  
fidaxomicin p.o.: rychlý účinek, selektivita  
tigecyklin i.v.: nejúčinnější i.v.
- Profylaxe: FMT: od 2.-3. ataky  
bezlotoxumab (ZINPLAVA): nehrazen