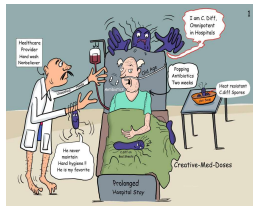


Infekce vyvolané *Clostridioides difficile*



Marcela Krůtová
Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF a FN Motol
224435355, marcela.krutova@lfmotol.cuni.cz



Clostridium difficile ([klos-trid'e-əm di-fi -sil']

„*Clostridium*“ pochází z řeckého klóster (vřeten), protože pod mikroskopem kolonie připomínají vřetena používaná při tkání látek a dlouhé tyče s vybouleným koncem.



Druhové jméno „*difficile*“ je formou latinského přídavného jména *difficilis*, protože při první identifikaci (Hall a O'Toole v roce 1935) se organismus obtížně izoloval a v čisté kultuře rostl pomalu.

Clostridium difficile nebo *Clostridioides difficile*?

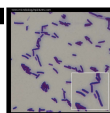
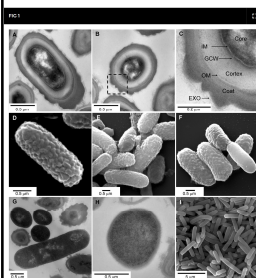
Oba názvy jsou stále platné

Na základě analýzy genové sekvence 16S rRNA je pro *Clostridium difficile* nejbližším příbuzným *Clostridium manganitii* s podobností 94,7 % a oba se nacházejí v čeledi *Peptostreptococcaceae*, která je fylogeneticky vzdálená *C. butyricum* a dalším zástupcům *Clostridium sensu stricto*.

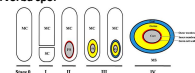
Na základě fenotypových, chemotaxonomických a fylogenetických analýz byl nový rod *Clostridioides* gen. nov. je navržen pro *Clostridium difficile*.

Etymologia: *Clostridium difficile*. Emerg Infect Dis. 2010;16(4):674. doi: 10.3201/eid1604.E1604; Oren and Rupnik, 2018; Lawson et al., 2016.

Spící spora vs metabolicky aktivní buňka



Gram pozitivní
Obligate anaerobní
Může produkovat toxiny (A, B, některé kmeny, binární)
Tvorba spor

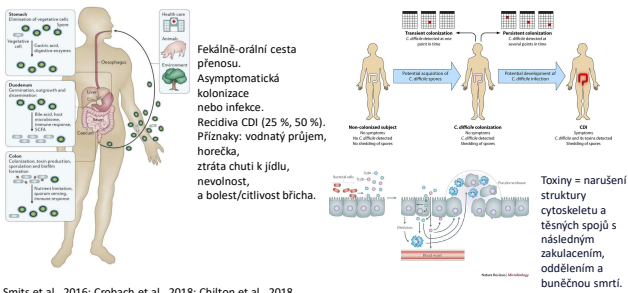


Tvorba spor *C. difficile* je klíčová pro přežití a šíření bakterie v prostředí.

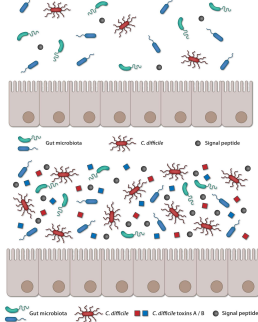
Spící aerotolerantní a vysoce odolné spory usnadňují účinný přenos a perzistenci v hostiteli.

Spory jsou odolné vůči různým podmínkám prostředí, antibiotikům a některým dezinfekčním prostředkům (nutné použití sporicidních).

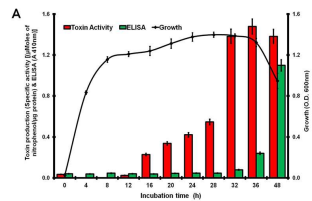
Infekce vyvolané *Clostridioides difficile* (CDI)



Na počtu záleží!



Syntéza toxinu *C. difficile* je regulována pomocí „Quorum Signaling“ který je zprostředkován malým (<1 000 Da) thiolaktonem.



Darkoh C, et al. Toxin synthesis by *Clostridium difficile* is regulated through quorum signalling. mBio. 2015;6(2):e02569. doi: 10.1128/mBio.02569-14.

Těžké formy CDI



Pseudomembranózní kolitida



Paralytický ileus = toxický megakolon, chirurgický intervence, vysoká úmrtnost

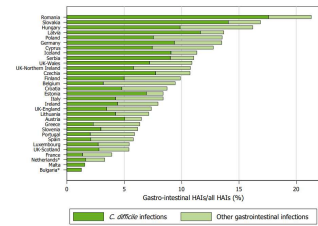
Jak častá je CDI?

The CDC lists 4 antibiotic-resistant bacteria as **URGENT THREATS** in the U.S.

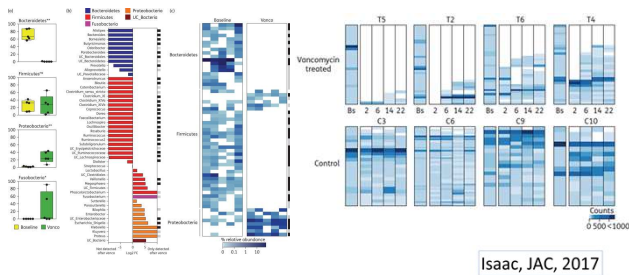
Carbapenem-resistant Acinetobacter	8,500 est. cases	700 est. deaths
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)	13,100 est. cases	1,100 est. deaths
Drug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (N. gonorrhoeae)	550,000 est. cases	-- est. deaths
<i>Clostridioides difficile</i> (C. difficile)	223,900 est. cases	12,800 est. deaths

C. diff is currently the only threat that is **NOT** nationally notifiable, even though it has the **2ND HIGHEST** number of cases and the **HIGHEST** number of deaths.

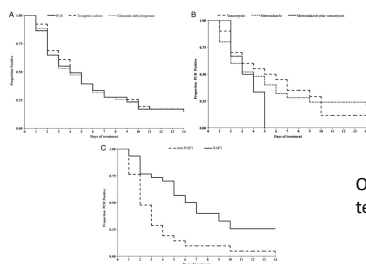
Figure 72. Clostridioides difficile infections and other gastro-intestinal infections (excluding hepatitis) as a percentage of all HAI's, by country



Vankomycin a jeho vliv na střevní mikroflóru



Empirická terapie CDI vede k falešně negativním výsledkům diagnostických testů



KDO by měl být testován?

Všichni **hospitalizovaní** pacienti ve věku ≥ 2 roky, kteří měli tři nebo více neformovaných stolic do 24 hodin.

*40 000 hospitalizovaných pacientů ročně není diagnostikováno!

Děti do 2 let by měly být testovány případ od případu po konzultaci s pediatrem a klinickým mikrobiologem.

U dětí by vždy měla být zvážena pravděpodobnost kolonizace *C. difficile* a/nebo **koinfekce** jinými střevními patogeny.



Davies a kol., 2014; Crobach a kol., 2016; Krůtová a kol., 2022

Infekce vyvolané *C. difficile* jsou pod diagnostikované



1/3 nemocničních CDI
Cca 37 000 případů CDI ročně v Evropě



1/2 komunitních případů CDI
Cca 111 000 případů CDI ročně v Evropě.

Pokud testujeme všechny průjemové stolice doručené do laboratoře.

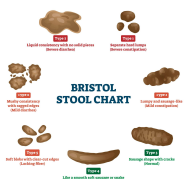


Pacienta s CDI je nutné odhalit včas!!! Zabránění šíření spor a snížení rizika komplikací CDI

Průjem=CDI?=TEST

Viprey et al., 2022

Odběr vzorků pro vyšetření CDI

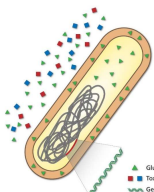


Vzorek neformované stolice
(kopírující tvaru kontejneru)



Rektální výtěr:
Pouze paralytický ileus
Kultivace: stolice není k dispozici

Co můžeme testovat?



▲ Glutamate dehydrogenase (GDH)
■ Toxins A/B
● When Genosid for toxins

Glutamát dehydrogenáza (GDH)
(enzym produkovaný všemi kmeny *C. difficile*), EIA

Toxiny A/B
(faktor(y) virulence), EIA

Fragment(y) genu (fragmentů) pro
toxiny, PCR
(To nejsou toxiny!)

Kultivace *C. difficile*
(spory)

Doporučená kombinace:
GDH a toxiny A/B nebo
PCR a toxiny A/B

Proč?

PPV and NPV for different categories of index tests at hypothetical CDI prevalences of 5, 10, 20 and 50%

Test type	CDI prevalence 5%		CDI prevalence 10%		CDI prevalence 20%		CDI prevalence 50%	
	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV
Well-type EIA GDH	38	100	54	99	72	98	91	94
Membrane-type EIA GDH	34	100	52	100	71	99	91	98
Well-type EIA toxins A/B	69	99	83	98	91	96	98	87
Membrane-type EIA toxins A/B	81	99	90	98	95	95	99	83
NAAT	46	100	64	100	80	99	94	96

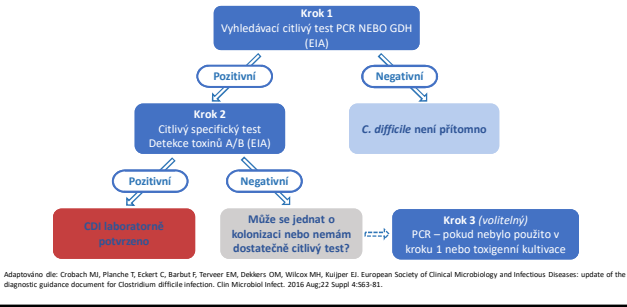
Pooled estimates of sensitivity and specificity compared to cell cytotoxicity neutralization assay were used to calculate the predictive values. CDI, Clostridium difficile infection; EIA, enzyme immunoassay; GDH, glutamate dehydrogenase; NAAT, nucleic acid amplification test; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Žádný jednotlivý komerční test nelze použít jako samostatný test pro diagnostiku CDI v důsledku neadekvátních pozitivních prediktivních hodnot při nízké prevalenci CDI.

✓ **Proto se doporučuje použít několikastupňový algoritmus**

Grobach MJ, Planché T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug;22 Suppl 4:S63-81.

Dvoustupňový algoritmus



Hlášení laboratorních nálezů *C. difficile*-stolice

Zadatel: Infekce-pokotovostní ambulance (05002002) Příjem: 08.09.2024-12:31
Lékař: MUDr. Šindlerová Renata Upravěno: 12.08.2024-09:42
Diagnostika: 05002002 Clostridium difficile - toxigenní - toxigenní krevní plazma 210.00

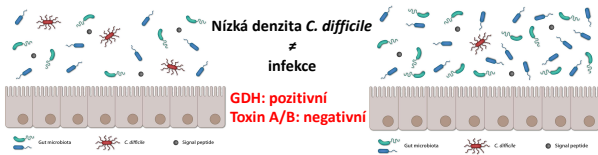
Protokol: CD-24-847 --- Konečný výsledek ---
Vzorek: Stool
Výšetření: toxigenní Clostridium difficile - antigen, Cl. difficile - kultivace, PCR vyšetření toxinu C.difficile

Laboratorně potvrzená infekce (CDI)
Pokud průjem trvá = léčba

Protokol: CD-24-842 --- Konečný výsledek ---
Vzorek: Stool konfirmace
Výšetření: Makroskopické vyšetření, toxigenní Clostridium difficile - antigen, Cl. difficile - toxigen

Laboratorně NEpotvrzená infekce.
Klinická rozvaha. Další patogeny, toxigenita *C. difficile* (PCR).
Izolace pacienta. Pokud průjem trvá = léčba

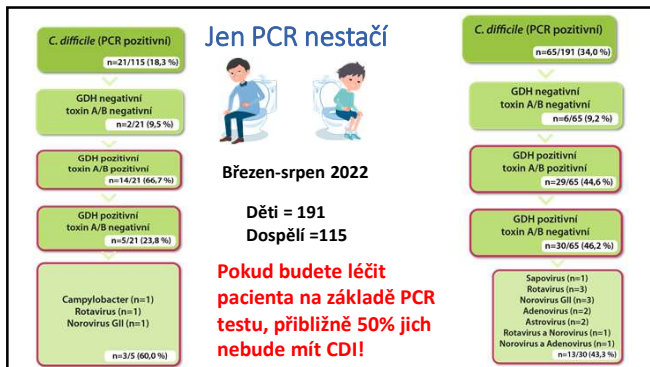
Nenechme *C. difficile* pomnožit (produkovat toxiny)!



Mám zahájit antibiotickou terapii? Jak podpořím střevní mikrobiotu?

- Je možná deeskalace antibiotik, antimykotik?
- Potřebujeme inhibitory protonové pumpy?
- Má pacient pohyb?
- Důležitá je pevná strava a dobrá nálada.

Jen PCR nestačí



Testování stolice: ÚLM FNM



- **Multiplex PCR** (denně, mimo SO)
- bakterie, viry, paraziti
- AusDiagnostics (panel M)
- 20 cílů (také *C. difficile*)

Komunitní střevní infekce

CDI (2 hod) - EIA

- ArcDia - mariPOC CDI
- Glutamátdehydrogenáza (GDH)
- *C. difficile* toxiny A/B

Interní evaluace: Krutova et al., JCM, 2019

Nemocniční a komunitní střevní infekce

Testování stolice: ÚLM FNM-elektronická žádanka

[illegible]

Další střevní patogeny zvažujeme u pacientů z komunity než u pacientů, kteří jsou již delší dobu hospitalizováni. Ale pozor, návštěvy a personál mohou přinést (chlebiček) či zavést infekci (noroviry)!

[illegible]

Jak jsou časté koinfekce u dětí?

U dětí by vždy měla být zvážena **pravděpodobnost** kolonizace *C. difficile* a **koinfekce jinými střevními patogeny**.

Analýza 31 studií (1 718 pacientů s pozitivním testem *C. difficile*, 20,7 % (rozmezí 0-100 %) mělo koinfekci.

U dětí by CDI test neměl být jediným testem v případě průjmu!

Table 2 Number of reported gastrointestinal co-infections in *C. difficile*-positive patients by pathogen

Pathogen	Number of co-infection reports (%)
Viruses	164 (73.9)
Rotavirus	97 (43.3)
Adenovirus	32 (14.4)
Norovirus	19 (7.7)
Astrovirus	17 (7.1)
Sapovirus	5 (2.3)
Others ^a	4 (1.8)
Bacteria	53 (23.9)
<i>E. coli</i>	17 (7.7)
Enteropathogenic	8 (47.1)
Enterotoxigenic	3 (17.6)
Non-toxicity-producing	4 (23.5)
CMI	1 (5.9)
Vesiculated	1 (5.9)
Salmonella	1 (5.9)
Campylobacter spp.	1 (5.9)
Irritancy spp.	6 (27.7)
Others ^b	8 (3.6)
Parasites	5 (2.3)
<i>Blasitocystis hominis</i>	1 (0.45)
<i>Entamoeba histolytica</i>	2 (0.9)
<i>Giardia</i> spp.	2 (0.9)



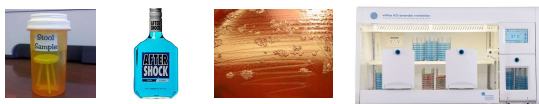
*Calicivirus (n=2), coxsackievirus (n=1), enterovirus (n=1)

^b *Bacillus cereus* (n=3), *Aeromonas* spp. (n=2), *Shigella* spp. (n=2), *Vibrio cholerae* (n=1)

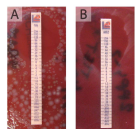
de Graaf H, Pai S, Burns DA, Karas JA, Enoch DA, Faust SN. Co-infection as a confounder for the role of *Clostridium difficile* infection in children with diarrhoea: a summary of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(7):1281-7.

[illegible]

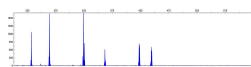
Kultivace *C. difficile*-proč?



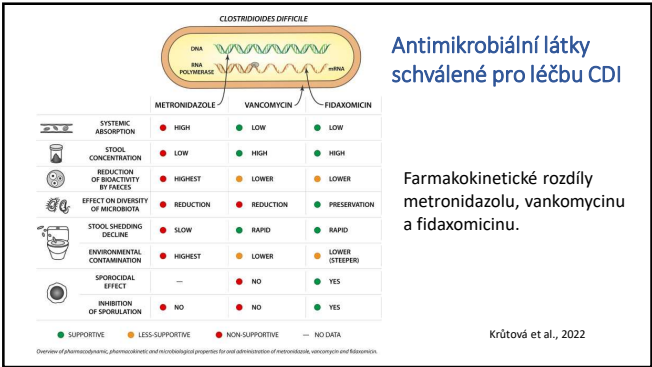
Vzorek stolice a alkoholu 1:1, 30 minut. Potlačení růstu ostatních bakterií ve vzorku, povzbuzení klíčení spor. Kultivace na selektivních médiích, anaerobní atmosféra 24-48 hod.



Testování antimikrobiální citlivosti a charakterizace kmene pro epidemiologické účely



Ne pro diagnostiku střevních forem CDI



Pasivní imunizace

Bezlotoxumab (ZINPLAVATM) je lidská monoklonální protilátka, která se váže na toxin B *Clostridioides difficile* a je indikovaný k prevenci recidivy CDI.

Měl by být používán pouze v kombinaci s antibakteriální léčbou CDI!

[Clinical Trial](#) > N Engl J Med. 2017 Jan 26;376(4):305-317. doi: 10.1056/NEJMoa1602615.

The rate of recurrent *C. difficile* infection was significantly lower with bezlotoxumab alone than with placebo (MODIFY I: 17% [67 of 386] vs. 28% [109 of 395]; adjusted difference, -10.1 percentage points; 95% confidence interval [CI], -15.9 to -4.3, P<0.001; MODIFY II: 16% [62 of 395] vs. 26% [97 of 378]; adjusted difference, -9.9 percentage points; 95% CI, -15.5 to -4.3, P<0.001)

1. ZINPLAVA se váže na toxin B
2. ZINPLAVA
3. Poškozené střevní epitelální buňky, toxin B

Výrobce stažen z trhu!

FMT: Transplantace fekální mikrobioty

Table 2
Donor screening by laboratory screening of faeces and serum

Laboratory screening serum	Laboratory screening faeces
• Hepatitis A (IgM + IgG) • Hepatitis B (HBsAg + anti-HBc) • Hepatitis C (anti-HCV) • HIV (anti-HIV, type 1 and 2) • Listeria monocytogenes (IgG) • Streptococcus (IgM + IgG) • Epstein Barr Virus (IgM + IgG) • Streptococcus (IgG)	• Clostridium difficile (PCR) • Helicobacter pylori (antigen test) • Bacterial gastroenteritis (PCR, followed by culture) Salmonella spp., Campylobacter spp., Enterobacteriaceae spp., C. coli, Shigella spp., Yersinia enterocolitica and Y. pseudotuberculosis, Aeromonas spp., Plesiomonas shigelloides, and Shiga Toxin-producing E. coli • Antibiotic-resistant bacteria (culture) ESBL and/or carbapenemase-producing bacteria, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant Staphylococcus aureus • Viral pathogens (PCR): Norovirus serotype 1-4, Rotavirus, Sapovirus, Rotavirus, Adenovirus 40/41, Enterovirus, Parvovirus, Hepatitis E • Parasites (PCR): Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Cryptosporidium parvum and C. hominis, Microsporidium spp., Strongyloides • Microscopy for ova, cysts, and larvae (10x): e.g. Blastocystis hominis

Questionnaire: 1 day before donation of faeces
Stool frequency/pattern, general health, use of antibiotics, travel history, sexual behaviour

Terveer et al., 2017

Budoucí FMT? Živá bioterapeutika



PRODUCT NAME	RBX2660	SER-109	VE303
PRODUCT TYPE	FMT-DERIVED	FMT-DERIVED	BACTERIAL CONSORTIA
STOOL PROCESSING	Dilution (0.9% saline/polyethylene glycol)	Spore enrichment (50 - 70% v/v ESOH 2 hrs treatment)	Bacterial culture (8 strains of Clostridiales)
FORM OF DELIVERY	Liquid enema	4x Oral capsules	2x / 10x Oral capsules Low dose / High dose
REDUCTION OF rCDI	13.1%	28.0%	8.5% / 31.7%
BATCH-TO-BATCH VARIATION	YES	YES	NO
CHARACTERIZATION OF COMPOSITION	NO	NO	YES
RISK OF PATHOGEN (AMR) TRANSMISSION	POSSIBLE	POSSIBLE	LIMITED

Aktuálně platné pokyny pro léčbu CDI

	Initial CDI	1 st recurrence	≥2 nd recurrence
Standard of Care (SoC)	1 st Fidaxomicin* 200 mg bid 10 days	SoC + Bezlotoxumab	FMT
	2 nd Vancomycin 125 mg qid 10 days	Fidaxomicin** 200 mg bid 10 days	SoC + Bezlotoxumab
High risk of recurrence**	1 st Fidaxomicin** 200 mg bid 10 days		
	2 nd SoC + Bezlotoxumab		
Preferred options not available	Metronidazole 500mg bid 10 days	Vancomycin taper and pulse ³	Vancomycin taper and pulse ³
Severe CDI	Oral administration not possible: local delivery ⁴ v.i. adjunctive i.v. metronidazole or i.v. tigecycline		
Severe complicated CDI & Refractory severe CDI	Vancomycin or Fidaxomicin Multidrug-resistant agents used with surgical consultation Consider i.v. tigecycline and FMT when refractory		

* Risk stratification by risk of recurrence may be applied for selection of use of fidaxomicin in case of limited access or resources.
 ** Consider adjunctive Bezlotoxumab 200 mg bid on days 1-10, then tapered over 10 days. Most important risk factor for recurrence is age < 50 years. Adjunctive risk factors for recurrence are treatment-resistant CDI, prior hospitalization > 3 months, prior 10 or more hospitalizations, CDI antibiotic use, and FMT therapy at onset of recurrent CDI. Repeat the risk stratification & treatment after 10 days of treatment.
 † Vancomycin taper and pulse: 1 week 125 mg qid, followed by 1 week 125 mg bid, then 1 week 125 mg qid, then 1 week 125 mg qid, and finally 125 mg qid for 1 week.
 ‡ Based on available evidence.

van Prehn et al., 2021

Léčba CDI by se měla řídit pořadím epizody CDI. Fidaxomicin je lék volby, ale jeho cena zatím vysoká. V praxi se často používá vankomycin p.o. Pacientům s rekurencí CDI nabídnout FMT! Pozor, pokud již není zachována peristaltika, p.o. léčba nebude fungovat!

Závažný (komplikovaný) průběh klostridiové kolitidy

Závažný - komplikovaný průběh je definován přítomností jednoho z následujících faktorů, který je třeba přiřadit k CDI: hypotenze, septický šok, zvýšený sérový laktát, ileus, toxický megakolon, perforace střeva nebo jakýkoli fulminantní průběh onemocnění (tj. rychlé zhoršení stavu pacienta).

Léčba, při podezření na CDI u závažného průběhu léčíme ihned a zároveň odebíráme vzorek na mikrobiologii! Konzultujeme s chirurgem.

Perorální terapie: fidaxomicin nebo vankomycin.

Po zvážení případ od případu doplnit intravenózním podáním tigecyclinu 50 mg dvakrát denně (100 mg nasycovací dávka) nebo metronidazolu 500 mg třikrát denně.

Pokud není možná perorální léčba, je nutné se pokusit o intraluminální (gastroduodenální nebo koloskopické) podání vankomycinu nebo fidaxomicinu kombinovan s iv. terapií výše.

Samostatná intravenózní terapie nikdy nedosáhne vysokých koncentrací antibiotika ve stolici, což je nutné pro eliminaci *C. difficile*!

van Prehn et al., 2021

Zkrácené režimy pro léčbu CDI?

Table 1. Comparison of study and control groups^a

	Shortened treatment regimen (n=25)	Standard treatment regimen (n=22)	P value
Patient characteristics			
Gender (%)			0.58
Male	11 (44.0)	7 (31.8)	
Female	14 (56.0)	15 (68.2)	
Age, median, y (range)	76 (66.0–83.0)	74.5 (71.0–82.8)	0.20
Recurrence risk (score)	3.3 (1.2)	3.4 (1.2)	
CDI treatment (%)			0.79
Vancomycin	21 (84.0)	20 (90.9)	
Fidaxomicin	4 (16.0)	2 (9.1)	
Blood parameters			
Leucocyte count at the beginning, cells/ 10^9	10.0 (6.2–13.2)	10.8 (8.6–14.5) ^b	0.15
Leucocyte count at the end, cells/ 10^9	7.5 (6.3–9.1) ^b	7.0 (5.8–8.4) ^b	0.76
C-reactive protein at the beginning, mg/L	76.3 (6.2–115.7)	46.9 (20.9–85.4) ^b	0.93
C-reactive protein at the end, mg/L	30.4 (3.2–54.9) ^b	11.0 (6.8–37.1) ^b	0.92
CDI characteristics and outcomes (%)			
First episode at the hospital admission	22 (88.0)	17 (77.3)	NA
Recurrent CDI at the hospital admission	1 (4.0)	3 (13.6)	
Other than first CDI episode at the hospital admission	0 (0.0)	2 (9.1)	
Recurrent CDI during follow-up	2 (8.0)	5 (22.7)	0.24

NA, not available.

^bData are n (%), median (IQR) or mean (SD).

^cMissing data in the dataset.

Iniciována randomizovaná zaslepená klinická studie FNB

Duricek et al., 2023

A jak jsme na tom s rezistencí k lékům volby?
Evropa

Intestinální infekce

Isolates				RT	MET	VAN	FDX
	MET	VAN	FDX				
Human	0.29	0.52	0.03	001	0.29	0.44	0.01
				002	0.20	0.79	0.04
Animal	0.18	0.71	0.02	003	0.17	0.50	0.04
				005	0.30	0.30	0.03
All	0.25	0.58	0.03	009	0.16	0.63	0.04
				010	0.61	0.41	0.04
				014	0.18	0.41	0.03
				015	0.14	0.50	0.03
				018	0.19	0.21	0.01
				020	0.19	0.64	0.03
				027	1.87	0.79	0.03
				039	0.29	0.55	0.04
				046	0.19	0.57	0.02
				078	0.18	0.69	0.05
				106	0.21	0.65	0.05
				181	1.03	0.51	0.03

Freeman L, et al. JAC Antimicrob Resist. 2024;4(6):dlac112

Rezistence k vankomycinu

Houstone máme problém!



- ✓ 34 % [102/300]] isolátů *C. difficile* vykazoval sníženou citlivost na vankomycin (0.5–16 µg/ml; MIC50/90 = 2/4 µg/ml).
- ✓ VANR byla spojena s více rekurencemi a prodloužením doby do klinické odpovědi.
- ✓ Prevalence se s časem zvyšovala (P = 0,0163).
- ✓ Snížená citlivost byla asociovaná s ribotypy 027 a 255.

Eubank TA, et al. Clin Infect Dis. 2024;79(5):15–21. Eubank TA, et al. Open Forum Infect Dis. 2024;11(1):ofae088. Korte B, Nölze G. J Antimicrob Chemother. 2024;79(5):1220–1228.

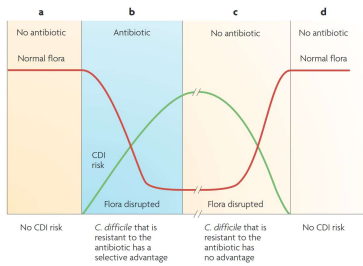
A co fidaxomicin?

- ✓ 114/535 (21,3 %) izolátů vykazovalo sníženou citlivost k fidaxomicinu (MIC50 = 0,5 mg/l, MIC90 = 1,0 mg/l).
- ✓ Snížená citlivost byla častěji u RT 027 (49,4 %, 41/83) v porovnání s ostatními ribotypy (16 %, 68/425; P < 0,001).
- ✓ Byly prokázány nové mutace v *rpoB* genu, rezistence není asociována s časem.

	Fidaxomicin	<i>rt</i> this study			
<i>rpoB</i> -p.V1143P*	>60/64	8	3 × 10 ⁻⁴	2 (RT002), 1 (RT078), 4 (RT027)	
<i>rpoB</i> -p.V1143P*	16	5/61	4	2 × 10 ⁻⁴	178 (RT018), 209, 3028
<i>rpoB</i> -p.V1143L	8	6	2	8 × 10 ⁻⁵	17 (RT023), 178 (RT018)
<i>rpoB</i> -p.V1143P	2	10	0	0	—
<i>rpoB</i> -p.Q1074del†	4	46	0	0	—
<i>rpoB</i> -p.Q1074H	ND	47	0	0	—
<i>rpoB</i> -p.Q1074H	1	11	0	0	—
<i>rpoB</i> -p.Q1074H	0,25	6	0	0	—
<i>rpoB</i> -p.Q1114P (suspected)	ND	47	1	4 × 10 ⁻⁵	178 (RT018)
<i>rpoC</i> -p.R89G	ND	47	1	4 × 10 ⁻⁵	178 (RT018)
<i>rpoC</i> -p.Q237Y	ND	47	0	0	—
<i>rpoC</i> -p.Q781R	2-4	11	0	0	—
<i>rpoC</i> -p.Q1127E	2-4	11	0	0	—
<i>motB</i> -g.3A/delT	1	46	8	3 × 10 ⁻⁴	178 (RT018)

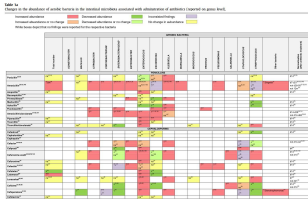
Amis J, Gonzalez-Lima et al., *Clinical Infectious Diseases*, Volume 55, Issue Supplement_2, e465-474, <https://doi.org/10.1093/cid/cir550.744>, Katie B, Nibbel U. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(5):1320-1328. Katie B, Nibbel U. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(5):1320-1328.

Bezpečná antibiotika pro pacienty s rizikem CDI – Kolonizace *C. difficile*



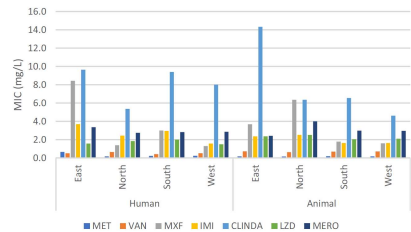
Rupnik et al., 2009

Bezpečná antibiotika pro pacienty s rizikem CDI? Vliv antibiotik na složení střevní mikroflóry



- ✓ Antibiotika způsobují významné změny ve střevní mikroflóře.
- ✓ Mezi tyto změny patří snížení bakteriální diversity, změny v množství některých bakterií a zvýšení rezistence na antibiotika.
- ✓ Nejdelší trvání změn bylo pozorováno po léčbě ciprofloxacinem (jeden rok), klindamycinem (dva roky) a klaritromycinem metronidazolem (čtyři roky). Tato zjištění jsou však omezena dobou sledování. (Zimmermann and Curtis, JI, 2019)

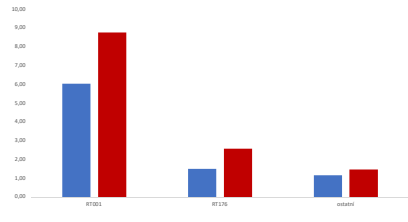
Akumulace antimikrobiální rezistence



Geometrické průměrné hodnoty MIC pro všechna antibiotika testovaná proti lidským klinickým a zvířecím izolátům v evropských regionech. MET, metronidazol; VAN, vankomycin; MXF, moxifloxacin; IMI, imipenem; CLINDA, klindamycin; LZD, linezolid; MERO, meropenem; FDX, fidaxomicin; TIGE, tigecyclin; RIF, rifampicin.

Freeman et al., 2024

Linezolid v ohrožení!!

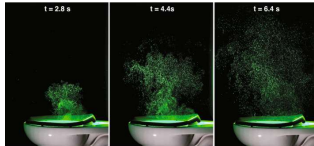
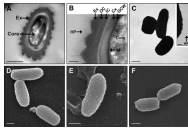


Přítomnost genu *cfrB*, který také způsobuje rezistenci na klindamycin a erythromycin!

Ziková J., Diplomová práce

Dotazy k terapii CDI?

Protiepidemická/kontaktní opatření



Pacientova kůže a okolí (toaleta) je kontaminována sporymi *C. difficile*!
Můžete je snadno přenést (ruce, sdílené zdravotnické pomůcky)

Doporučené postupy prevence šíření *C. difficile*



Každá nemocnice by měla mít tento dokument

Neopakovat vyšetření do třech negativních výsledků
48 hodin bez průjmů – lze zrušit izolační opatření

[illegible]

Protiepidemická/kontaktní opatření

Pacient s průjmem by měl být dávno izolován

Nahlášená pozitivita CDI testu =
zahájení protiepidemických opatření = zabránit šíření

Musí je dodržovat **všichni** jinak nefungují!

Izolace pacienta – jednolůžkový pokoj/toaleta

Vysvětlit pacientovi i návštěvám

Na vnějších dveřích izolační místnosti by mělo být umístěno upozornění, které všem návštěvníkům doporučuje, aby před vstupem kontaktovali ošetřovatelský personál.

Dveře by měly být vždy zavřené, pokud je to možné, s výjimkou vstupu a výstupu. Nesmí se používat ventilátory, protože mohou recirkulovat spory v prostředí.



Key indicators

Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals

2022-2023

CCIC

CZECHIA

Number of hospitals: 18

Number of patients: 4

Number of patients: 1228

	Min.	25 th percentile	EU/EEA country median	75 th percentile	Max.	Country
Healthcare-associated infections (HAIs) and antimicrobial resistance (AMR) indicators						
HAI prevalence (%) patients with HAI						
Overall prevalence (%)	3.0	5.1	6.8	8.2	11.8	6.7
Antimicrobial resistance (%)						
Carbapenem resistance (%)	7.9	10.4	21.8	30.2	68.7	26.9
Infection prevention and control (IPC) and diagnostic stewardship indicators						
IPC measures						
Hand hygiene compliance (%)	8.28	9.98	9.26	11.54	3.28	9.82
Wear of alcohol-based handrub (%)	18.5	41.4	49.3	69.7	100	41.4
Wear of gloves (%)	3.2	7.1	15.8	35.2	55.5	8.6
Wear of masks (%)	12.4	20.0	44.7	66.9	107.1	27.6
Antimicrobial use (AU) and antimicrobial stewardship indicators						
AU prevalence (%) patients with AU	20.8	25.7	36.5	42.8	54.5	38.3
Duration of surgical prophylaxis > 1 day (%)	15.8	31.2	39.1	60.1	79.8	49.4
Antimicrobial resistance (%)	6.2	11.0	18.9	24.1	31.3	18.9

Legend:

● Better than both EU/EEA country median and the 25th (or 75th) percentile

● Better than EU/EEA country median, but worse than the 25th (or 75th) percentile

● Worse than EU/EEA country median, but better than the 25th (or 75th) percentile

● Worse than both EU/EEA country median and the 75th (or 25th) percentile

Vysvědčení: ČR – PPS 2022-2023

Co dělat, když nemám jednolůžkový pokoj?

-priorita - pacient s inkontinencí stolice

-kohortování

-spolupacienti bez ATB a imunosuprese

Protiepidemická/kontaktní opatření

Častý úklid a dezinfekce prostoru (Terminální úklid pokojů!)

Personalizované pomůcky

Rukavice a pláště při vstupu do pokoje (k pacientovi)

Před nasazením rukavic musí být ruce umyté!

Rukavice jsou ZÁSADNÍ!

Rukavice je třeba si měnit! Kdy?

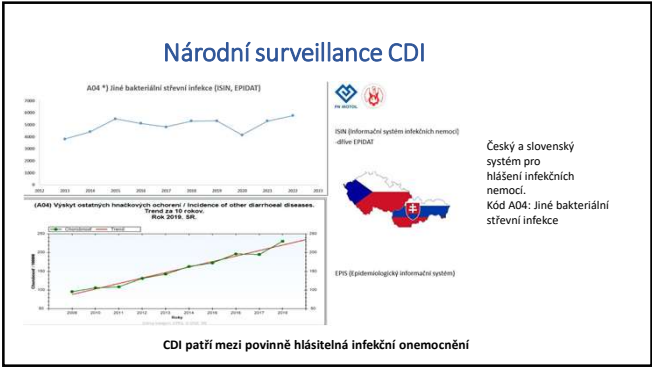
Pokud jsou viditelně kontaminované

Pokud se přesouvám ze špinavé do čisté oblasti péče o pacienta

Hygiena rukou!!! Před nasazením nových rukavic a po ukončení péče o pacienta

Zabraňte kontaminaci sebe a prostředí kontaminovanými rukavicemi!





Evropská surveillance CDI

Table 1. Information collected for different CDI surveillance options

Minimal surveillance for each hospital	Light surveillance for each hospital	Enhanced surveillance for each hospital	Form
- Minimum CDI surveillance for each hospital (aggregated numerator data)	- Minimum CDI surveillance for each hospital (aggregated numerator data)	- Minimum CDI surveillance for each hospital (aggregated numerator data)	- Form H (aggregated numerator and denominator data)
- Hospital data for each hospital (aggregated denominator data)	- Hospital data for each hospital (aggregated denominator data)	- Hospital data for each hospital (aggregated denominator data)	
- Information on each CDI case (case-based numerator data)	- Information on each CDI case (case-based numerator data)	- Information on each CDI case (case-based numerator data)	- Form C (case-based numerator data)
	- Microbiological data (for the first 5 consecutively determined cases in each participating health facility: characterization, susceptibility testing and typing of each CDI isolate)	- Microbiological data (for the first 5 consecutively determined cases in each participating health facility: characterization, susceptibility testing and typing of each CDI isolate)	- Form H (for each C, office isolate)

Recommended continuous surveillance for 12 months, commencing on the first day of month 1.

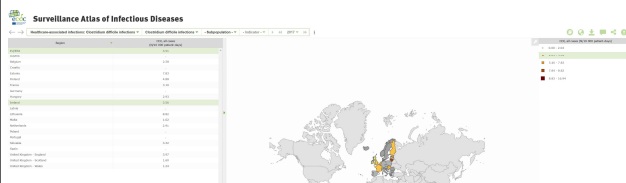
The **recommended** minimum surveillance period is 12 months commencing on the first day of month 1 (October 1 to September 30, 2011), or the first day of month 1 (January 1 to December 31, 2011). The **absolute** minimum surveillance period is one month, starting on the first day of month 1. The pilot study demonstrated that completion of Form H is made much easier by starting surveillance on the first day of a month.

ECDC, CDI surveillance protokol v2.4, 32 pages

[illegible]

Krutova M. – Fakultní nemocnice Motol

Evropská surveillance CDI

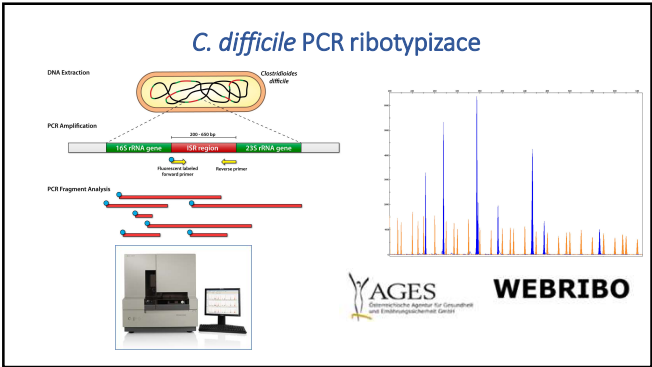


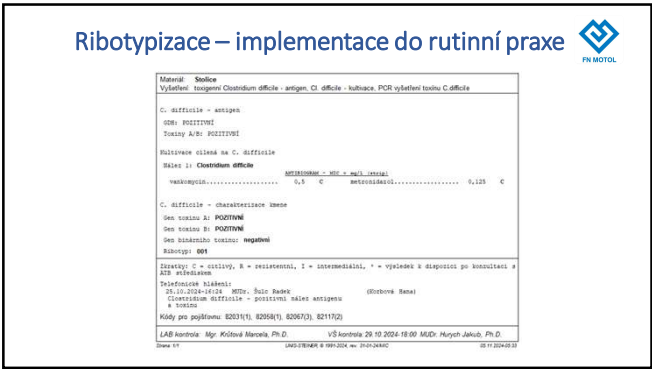
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

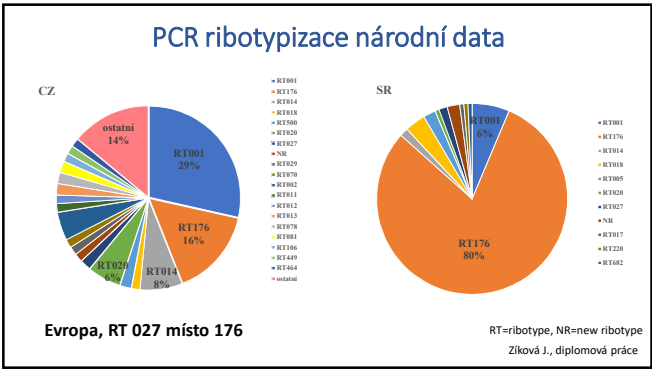
Proč bychom měli charakterizovat izoláty *C. difficile* (případy CDI)? Pojmenujte případ CDI!



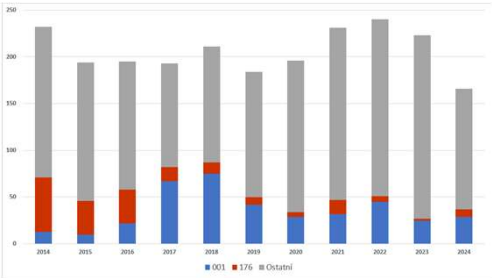
Sledování výskytu a šíření ve zdravotnickém zařízení



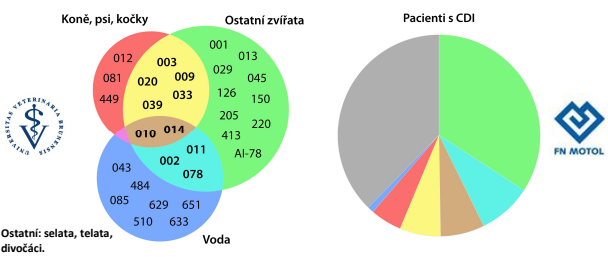




C. difficile – ribotypizace – FN Motol



PCR ribotypizace – pacienti vs. jiné zdroje



Krutova et al., 2018; Kecero et al., 2019; Masarikova et al., 2020; Cizek et al., 2022

Dotazy k epidemiologii a
nemocniční hygieně?

Infekce vyvolané *C. difficile* Intestinální a Extraintestinální

Přenos fekálně-orální
Kontaminace rány z prostředí
Šíření hematogenní cestou

Toxiny narušují strukturu cytoskeletu a těsných spojů s následným zakulacením, oddělením a buněčnou smrtí.
Imunitní odpověď, tvorba cytokinů.

Během CDI mohou toxiny *C. difficile* TcdA a TcdB proniknout střevní bariérou a dostat se do **krevního oběhu**, což vede k systémové **toxemii**.
In vitro studie ukazují, že prozánětlivé cytokiny TNF-alfa a IFN-gama silně zesilují toxickou aktivitu nízkých dávek TcdB.
Kromě toxinů může proniknout i *C. difficile*.

Smitis WH, et al. Clostridium difficile infection. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16020. doi: 10.1038/nrdp.2016.20; Cheng XL, Unnikrishnan M. Clostridioides difficile infection: traversing host-pathogen interactions in the gut. Microbiology (Reading). 2023;169(2):01306. doi: 10.1099/mic.0.001306; Psoultopoulos E, et al. Exploring the Toxin-Mediated Mechanisms in Clostridioides difficile Infection. Microorganisms. 2024;12(1):1004. doi: 10.3390/microorganisms12011004; Petrucciari E, et al. Proinflammatory Cytokines: Possible Accompaniers for the Systemic Effects of Clostridioides difficile Toxin B. Inflamm Res. 2021;14:57-62. doi: 10.2147/IR.S287096.

Infekce vyvolané *C. difficile* Intestinální a Extraintestinální

Přenos fekálně-orální
Kontaminace rány z prostředí
Šíření hematogenní cestou

Povrchové exprimované proteiny, umožňují adhezenci, invazi do tkání a vyvolání imunitní zánětlivé odpovědi hostitele.
Sporulace, tvorba biofilmu a internalizace spor do makrofágů a epitelálních buněk

Smitis WH, et al. Clostridium difficile infection. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16020. doi: 10.1038/nrdp.2016.20; Cheng XL, Unnikrishnan M. Clostridioides difficile infection: traversing host-pathogen interactions in the gut. Microbiology (Reading). 2023;169(2):01306. doi: 10.1099/mic.0.001306; Psoultopoulos E, et al. Exploring the Toxin-Mediated Mechanisms in Clostridioides difficile Infection. Microorganisms. 2024;12(1):1004. doi: 10.3390/microorganisms12011004; Petrucciari E, et al. Proinflammatory Cytokines: Possible Accompaniers for the Systemic Effects of Clostridioides difficile Toxin B. Inflamm Res. 2021;14:57-62. doi: 10.2147/IR.S287096.

Extraintestinální *C. difficile* infekce

Extraintestinální infekce způsobené *C. difficile* jsou vzácné.

- **Příklady:**
 - Bakteriémie
 - Nitrobránní infekce, abscesy (slezina, mozek)
 - Reaktivní artritida
 - Osteomyelitida
 - infekce protetikých náhrad ramenního a kolenního kloubu
 - Nehojící se rány
 - V prostředí kontaminovaném spory
 - *C. difficile* je jediným patogenem

Přemýšlejte o ANAEROBECH

Nyč et al., 2015

Antibiotika volby u extraintestinálních infekcí *C. difficile*

Nemáme doporučené postupy a literární řešerše NEPOMŮŽE!
Antibiotické terapie by mělo předcházet chirurgické odstranění hnisu či nekrotické tkáně.

Antibiotikum	Krevní oběh	Tkáň	Kloubní tekutina	Abces břišní	Absces mozku/CNS
Tigecyklin	nízké hladiny v séru	výborná	slabší	výborná	špatná
Linezolid	slušné	výborná	dobrá	výborná	výborná
Metronidazol	slušné	výborná	dobrá	výborná	výborná

*Polymikrobiální infekce: tigecyklin ano; linezolid pouze na G+; metronidazol ano na anaeroby.
U linezolidu, klindamycinu a metronidazolu (ribotypy 027 a 176) je však třeba počítat s vyšším rizikem rezistence.
Délka antibiotické terapie individuální, podle klinické, laboratorní a radiologické odpovědi

Šafar M. Antibiotika v klinické praxi. Galen. 2024. Rozvidel KA, Gottfried NH, Cwik M, Korh-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. J Antimicrob Chemother. 2008;58(5):1221-6. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajph/58.5.1221>

A jak jsme na tom s rezistencí k lékům volby?
Evropa

Extraintestinální infekce

		RT	MET	CLINDA	TIGE	LZD
		001	0.29	14.81	0.05	1.41
		002	0.20	7.55	0.04	1.59
		003	0.17	4.88	0.05	2.00
		005	0.30	6.56	0.04	2.00
		009	0.16	8.98	0.04	1.41
		010	0.61	23.78	0.04	1.90
		014	0.18	8.00	0.05	2.00
		015	0.14	3.56	0.04	2.00
		018	0.19	9.19	0.03	1.52
		020	0.19	7.05	0.05	2.00
		027	1.87	7.46	0.05	1.54
		039	0.29	26.25	0.03	1.81
		046	0.19	36.76	0.06	2.00
		078	0.18	4.81	0.04	1.72
		106	0.21	6.17	0.05	1.83
		181	1.03	9.14	0.03	1.70

Freeman J, et al. JAC Antimicrob Resist. 2024;6(4):dlae112.

Dotazy k *C. difficile*
extraintestinálním infekcím?

Děkuji vám za pozornost!



224435355, marcela.krutova@ifmotol.cuni.cz
