

# Clostridium difficile – současné možnosti léčby

Vítek P., Mikoviny Kajzrlíková I., Olbrechtová M., Zela O.



# Obsah sdělení

Klinický význam onemocnění a jeho formy

Diagnostika a současné léčebné možnosti

Závěry pro praxi

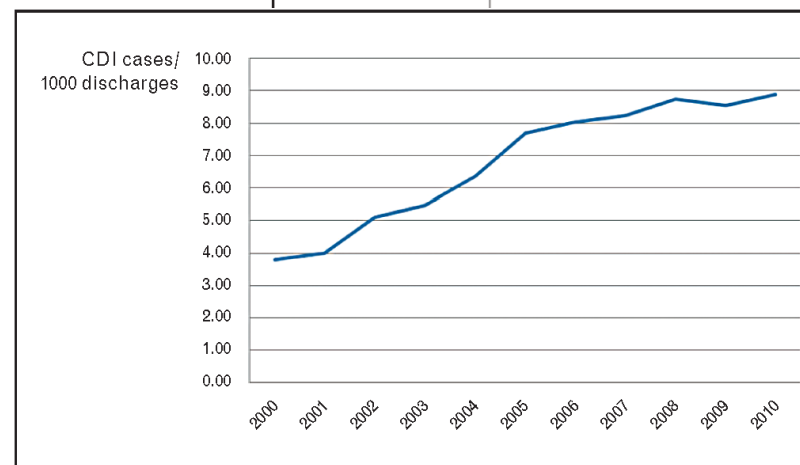
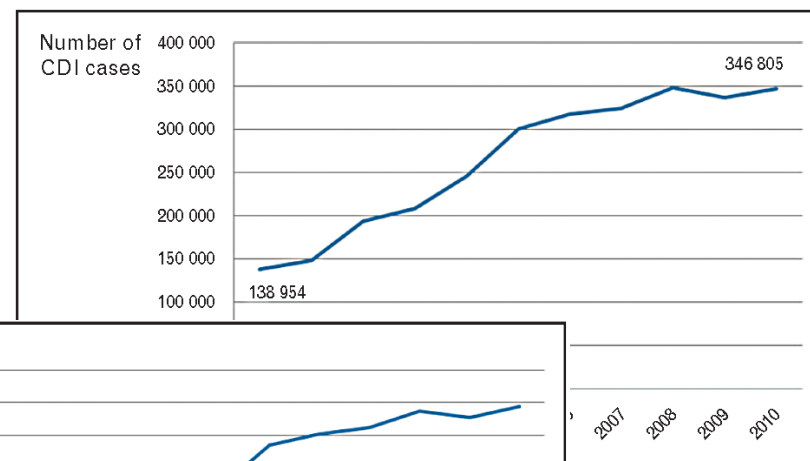
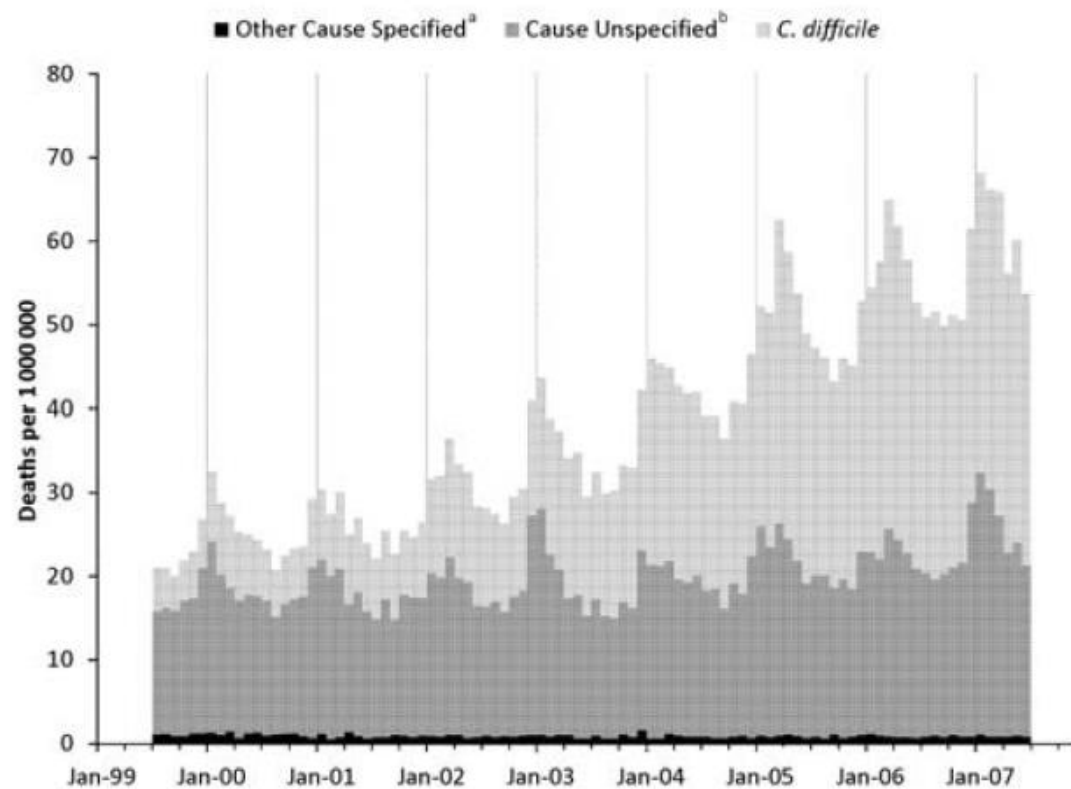
# Obsah sdělení

Klinický význam onemocnění a jeho formy

Diagnostika a současné léčebné možnosti

Závěry pro praxi

# Klinický význam infekcí *C. difficile*



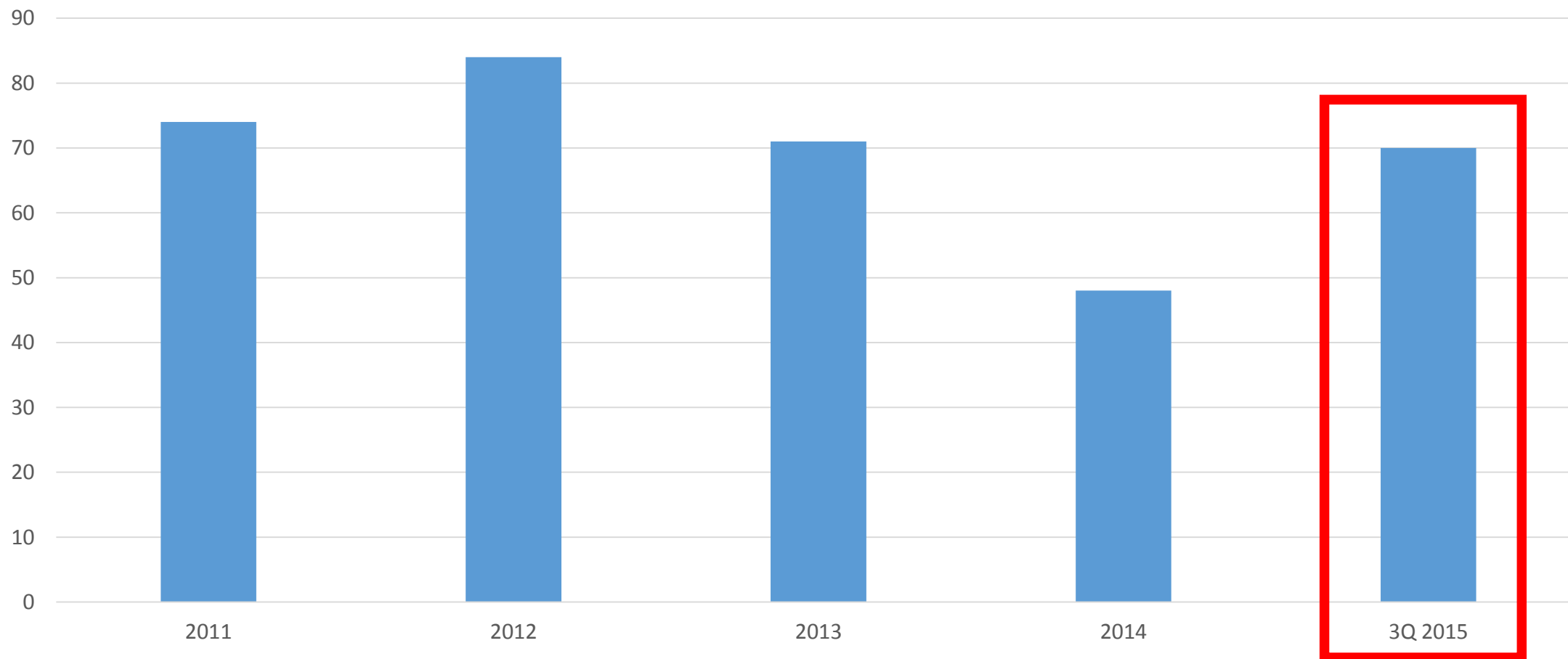
# Výskyt během hospitalizace

1 %

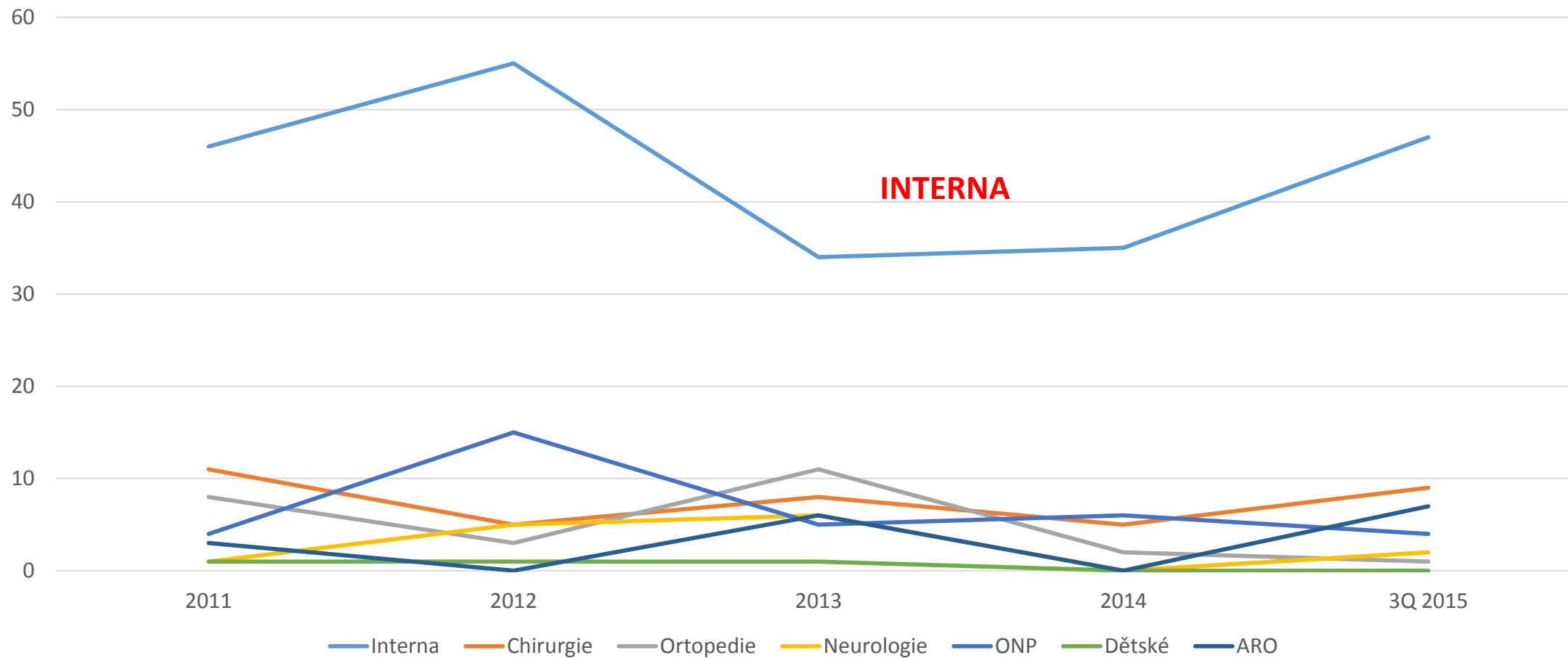
0,4 %



# Výskyt CDI v Nemocnici ve Frýdku-Místku 0,6 %



# Výskyt – jednotlivá oddělení



# Nemocnice ve Frýdku-Místku

Hospitalizační  
mortalita 29%

Věk > 70 let  
OR 2.599  
(p=0.021)

UNITED EUROPEAN  
GASTROENTEROLOGY  
**ueg week**

22<sup>nd</sup> United European Gastroenterology Week  
October 18 - 22, 2014 | Vienna, Austria

## AGE IS THE MAIN RISK FACTOR OF MORTALITY AMONG PATIENTS WITH CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION



**Beskydské  
Gastrocentrum**  
Kolonoskopie.cz

Vítek P.<sup>1,2</sup>, Zela O.<sup>1</sup>, Mikoviny Kajzrlíkova I.<sup>1</sup>, Kuchar J.<sup>1</sup>, Chalupa J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Beskydy Gastrocentre, Internal medicine department, Hospital Frýdek-Místek, Frýdek-Místek, Czech republic, <sup>2</sup>Department of Clinical Studies, University of Ostrava, Faculty of Medicine, Ostrava, Czech Republic

### CONCLUSION

Patients with CDI had overall hospital mortality 29%. 22% of patients have onset of their disease in the community. Age over 70 was the only risk factor of mortality in our group of patients. We believe that novel treatment strategies should be considered preferably in elderly patients.

### INTRODUCTION

Clostridium difficile infection (CDI) has become important cause of hospital morbidity and mortality during last decade. Recurrent CDI is difficult to treat and novel therapies (i.e. fecal transplantation) are evaluated in this group of patients. In our retrospective study we have decided to analyze group of patients with CDI from last three years in our hospital.

### AIMS&METHODS

All patients with CDI from all hospital departments diagnosed during period from 1/2011 to 12/2013 were included in the study. Information about sex, age, previous antibiotic treatment, PPI therapy, various comorbidities (trauma, imobility, diabetes, dementia, COPD, IBD) and type of department (surgical/internal) were obtained. Community onset of CDI was also recorded. Hospital mortality was analyzed in univariate analysis (Table 1, Table 2).

### RESULTS

Our group consists of 174 patients, 84 men, 90 women, average age 74 years. 27 patients had a recurrent disease (up to 4 recurrences). 51 patients died during hospital stay (hospital mortality 29%) (Graph 1). Majority of patients stayed in internal medicine department (100/174, 57%). 39 patients (22%) had onset of disease in the community (Graph 2). In univariate analysis only patients with age over 70 years (119/174) had significantly higher mortality than those with age under 70 (53/174) (OR 2.599, 95%CI 1.158-5.836, p=0.021). Other variables were not significant.

Table 1  
Univariate analysis of risk factors for hospital mortality

| Risk factor | OR    | 95% CI      | p     |
|-------------|-------|-------------|-------|
| Male gender | 0.933 | 0.485-1.794 | 0.836 |
| PPI use     | 1.758 | 0.872-3.542 | 0.125 |
| Age ≥ 70    | 2.599 | 1.158-5.836 | 0.021 |

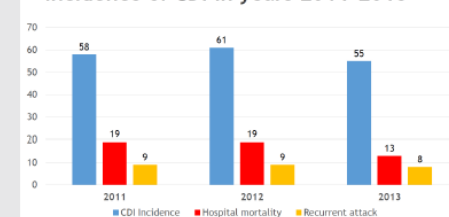
Table 2  
Univariate analysis of risk factors for recurrence of CDI

| Risk factor | OR    | 95% CI      | p     |
|-------------|-------|-------------|-------|
| Male gender | 1.300 | 0.564-2.999 | 0.538 |
| PPI use     | 0.690 | 0.298-1.598 | 0.387 |
| Age ≥ 70    | 1.224 | 0.481-3.115 | 0.671 |

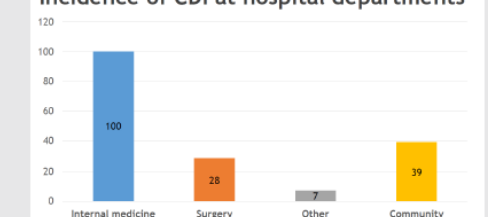
Figure 1  
Typical endoscopic appearance of pseudomembranous colitis



Graph 1  
Incidence of CDI in years 2011-2013



Graph 2  
Incidence of CDI at hospital departments





# Rizikové faktory onemocnění

Antibiotická terapie  
(fluorochinolony, aminopeniciliny, cefalosporiny)

Hospitalizace  
Věk > 65let  
Závažné komorbidity  
Imunosuprese  
Nespecifický střevní zánět  
Terapie PPI

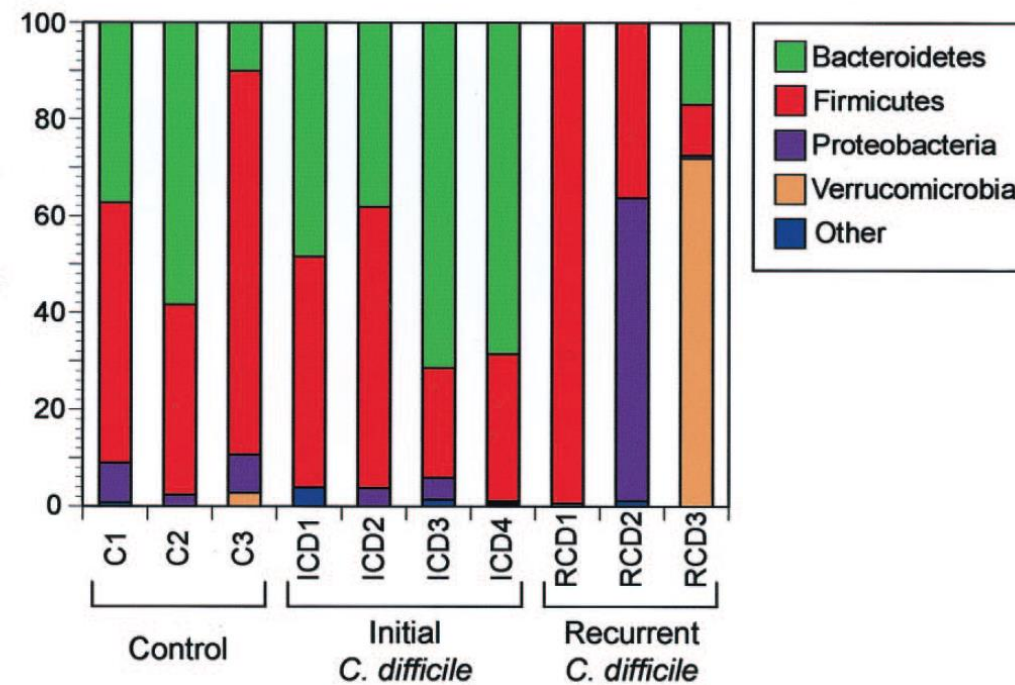
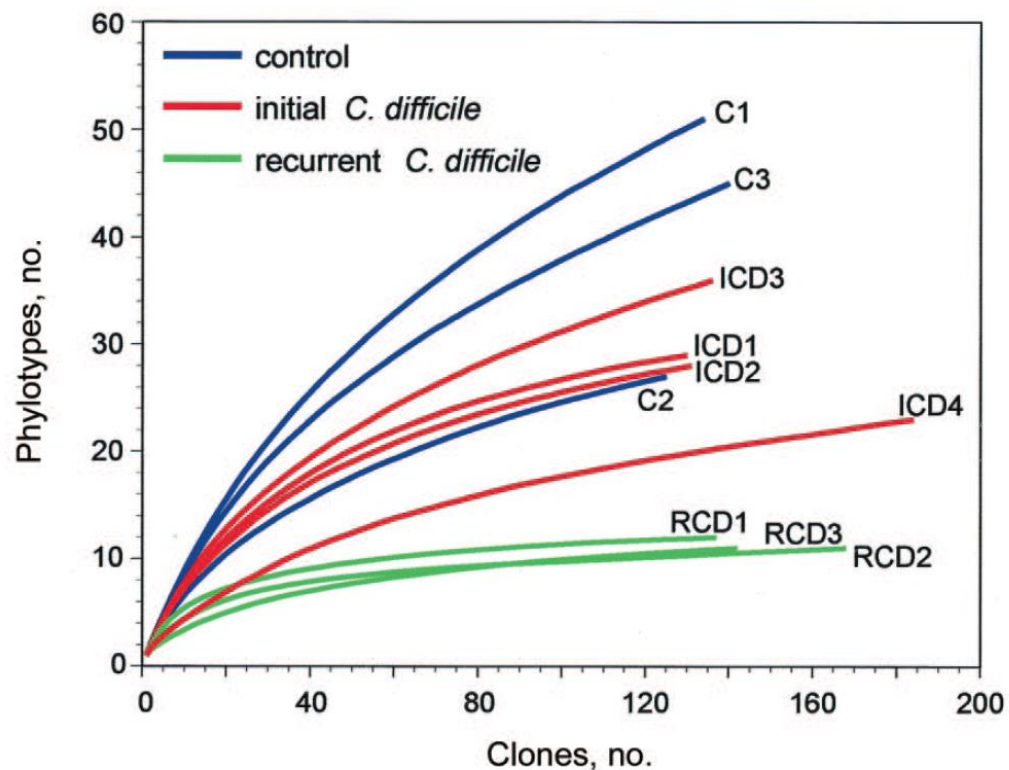
# Paradigma vzniku onemocnění

Kolonizační rezistence střevních mikroorganismů

Antimikrobiální  
terapie

Bakteriální přerůstání toxigenními kmeny CD

# Snížení diverzity střevního mikrobiomu u CDI



Chang J., *J Infect Disease* 2008

# Klinické varianty onemocnění

Asymptomatické nosičství

Průjem s kolitidou

Pseudomembranózní kolitida

Fulminantní kolitida



Až 50% iniciálních infekcí vznikne v komunitě !

*Campbell, Control Hosp Epidemiol 2009*

Sklon k recidivám – relaps ze spór, reinfekce (F-M 15% recidiv)

Každá recidiva zvyšuje riziko další recidivy (25% → 40% → 65%)

*Huebner, Gastroenterol Hepatol 2006*

V



# Obsah sdělení

Klinický význam onemocnění a jeho formy

Diagnostika a současné léčebné možnosti

Závěry pro praxi

# Diagnostika

## **Anamnéza**

## **Stanovení toxinu (EIA)**

Kultivační vyšetření

Stanovení glutamátdehydrogenázy (GDH)

Stanovení genu pro toxin (PCR)

# Není všechno Clostridium difficile!

Není jiná příčina průjmu?

Kolonizace toxigenním kmenem je přítomná až u 30% hospitalizovaných

Rozhodující je **průkaz volného toxinu**, ne kultivace toxigenního kmenu!

*Planche, Lancet Inf Disease 2013*



# Léčebné postupy a používané preparáty

Vysazení antibiotik

Režimová opatření

Metronidazol

Vancomycin

Fidaxomicin

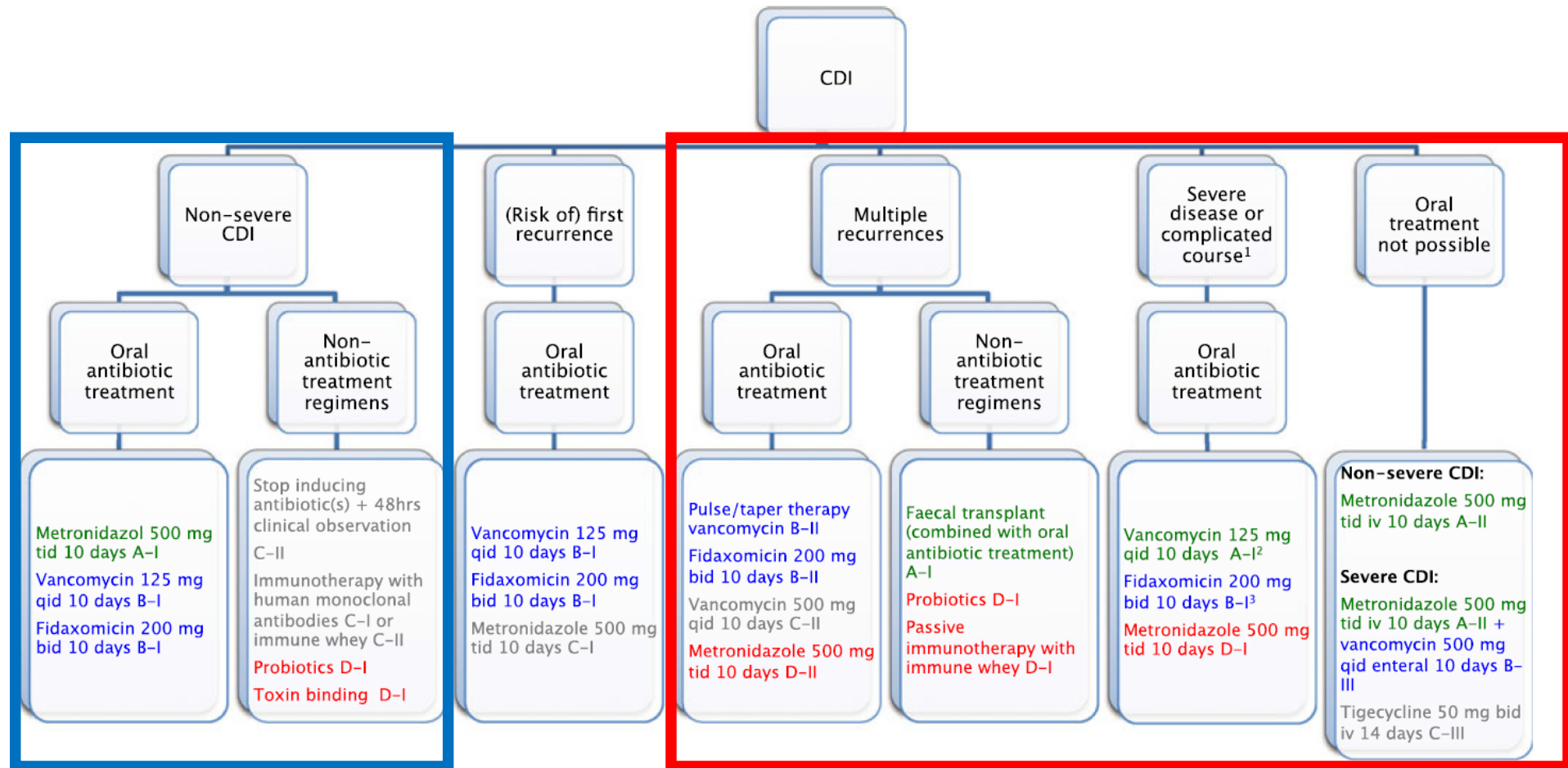
Rifaximin

Fekální bakterioterapie

Monoklonální protilátky proti toxinu

Kolektomie, ileostomie + laváž tračníku

# ESCMID guidelines 2014



# Obecné zásady terapie CDI

Obvyklá délka terapie při první atace 10-14 dnů

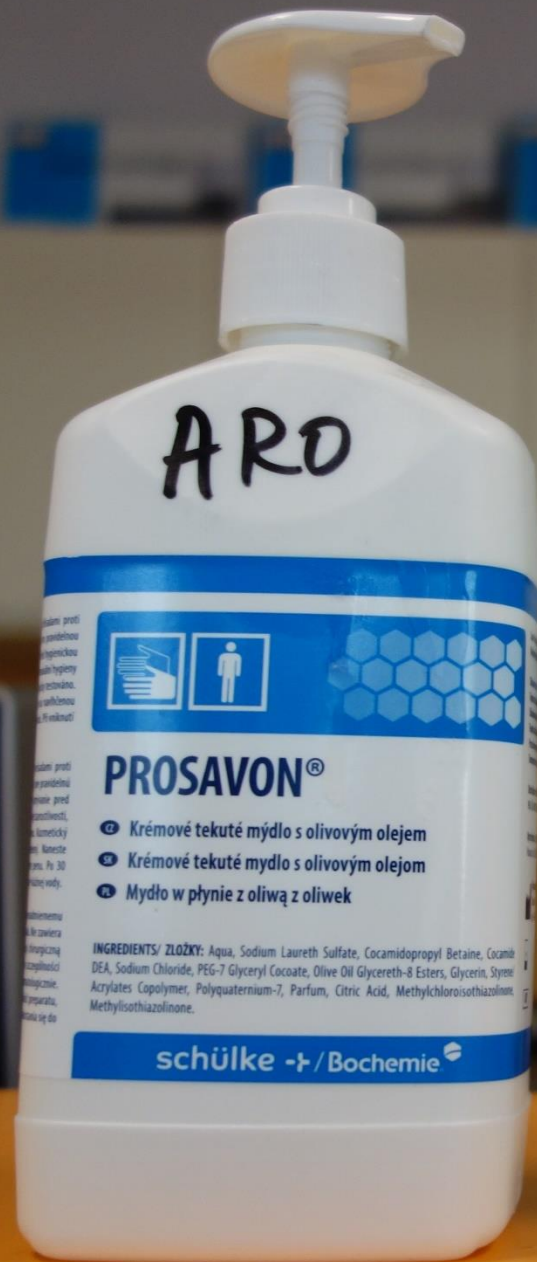
Recidivy – protrahované režimy léčby

Pokud je možno, tak vždy vysadit původní antibiotika

Izolace nemocných, samostatné toalety

Edukace uklízeček

Hygiena rukou



# Metronidazol

Perorálně                    3xdenně 500mg  
Intravenózně            3xdenně 500mg (těžké formy)

NÚ – periferní neuropatie, nauzea, kovová pachuť v ústech

Srovnatelný s vancomycinem pro 1.ataku

*Zar, Clin Infect Dis 2007*

Horší než vancomycin u těžké infekce a u rekurence

*Johnson, Clin Infect Dis 2014*

# Vancomycin

|                 |   |
|-----------------|---|
| Perorálně       | 4xdenně 125mg                           |
| Perorálně       | 4xdenně 500mg (těžké formy)             |
| Retenční klyзма | 4xdenně 500mg ve 100ml FR (těžké formy) |

Intermitentní a pulsní terapie (relapsy)

*McFarland, Am J Gastroenterol 2002*

NÚ: výskyt vancomycin-rezistentních enterokoků (VRE)

# Fidaxomicin

Perorálně                      2xdenně 200mg

Cílená inhibice RNA polymerázy *C.difficile* – baktericidní účinek

Užší antimikrobiální spektrum, menší alterace anaerobní mikroflóry

*Tannock, Microbiology 2010*

↓ riziko rekurence onemocnění

*Louie, NEJM 2011*

# Rifaximin

Samostatná terapie není účinná

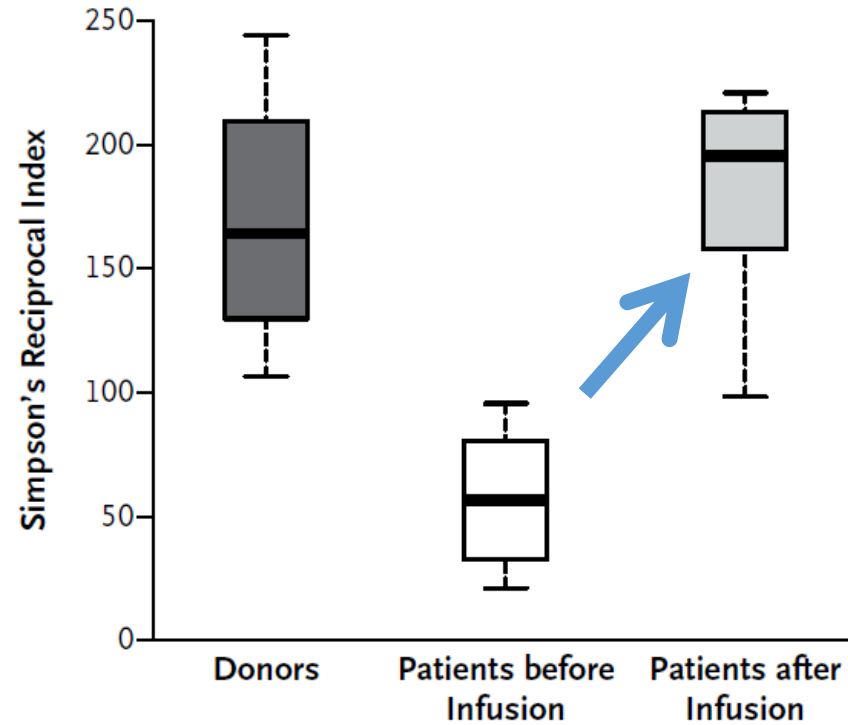
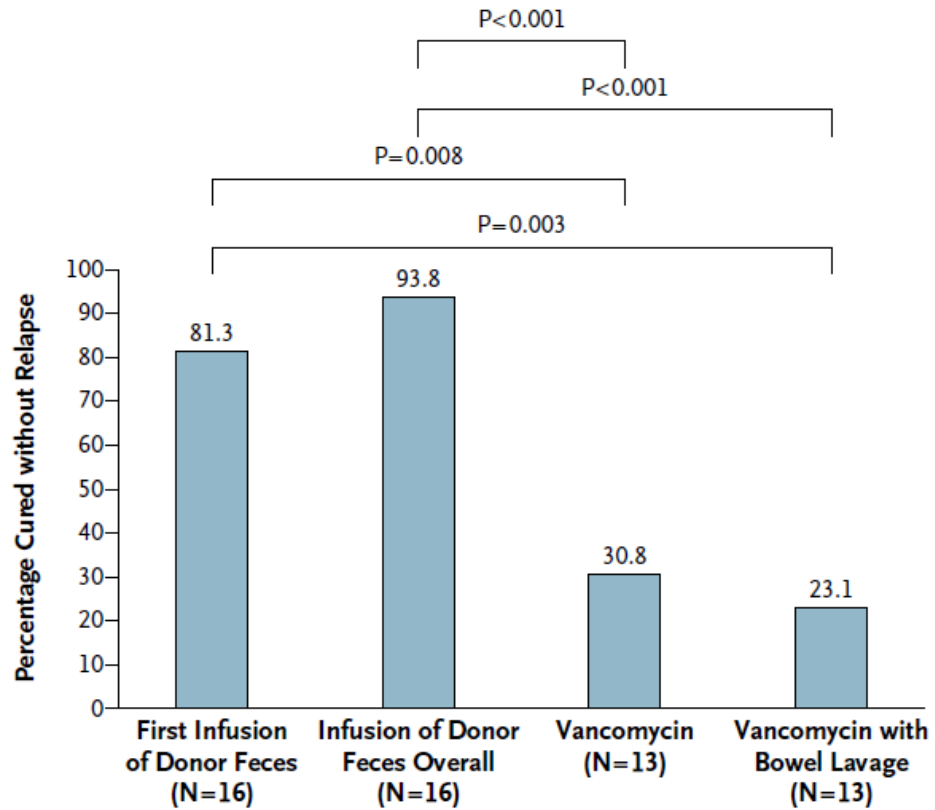
Sekvenční terapie po léčbě vancomycinem  
„chaser“

↓ počet rekurencí

*Johnson, Clin Inf Dis 2007*



# Fekální bakterioterapie



*Van Nood et al., NEJM 2013*

# Probiotika

Postavení v prevenci CDI – užívání s ATB (RR 0.34, CI 0.24-0.49)

Použití jako adjuvantní terapie lehké CDI u nemocných bez komorbidit

*Hempel, JAMA 2012*

V prospektivní studii neúčinná v prevenci CDI

*(Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium bifidum)*

(RR 0.71, CI 0.34-1.47, p=0.35)

*Allen, Lancet 2013*

# Ostatní metody

**Monoklonální ATB proti toxinu** - doplňková léčba snižující riziko rekurence

*Lowy, NEJM 2010*

**Chirurgická léčba**

Subtotální kolektomie

Ileostomie + kolonická laváž vancomycinem – záchrana kolon v 93 %

*Neal, Ann Surg 2011*

# Predikce průběhu – ATLAS skóre

| Parameter  | 0 points     | 1 point          | 2 points     |
|--|--------------|------------------|--------------|
| Age  | < 60 years   | 60 – 79 years    | ≥ 80 years   |
| Treatment with systemic antibiotics during CDI therapy (≥ 1 day) | No           | —————            | Yes          |
| Temperature  | ≤ 37.5°C     | 37.6 – 38.5°C    | ≥ 38.6°C     |
| Leukocyte count (total)  | < 16,000     | 16,000 – 25,000  | > 25,000     |
| Albumin (serum)  | > 35 g/L     | 26 – 35 g/L      | ≤ 25 g/L     |
| Serum creatinine (as a measure of renal function)                | ≤ 120 μmol/L | 121 – 179 μmol/L | ≥ 180 μmol/L |

Skóre vyšší než 6, úspěšnost léčby < 50%

*Miller M., BMC Infectious Diseases 2013*

# Obsah sdělení

Klinický význam onemocnění a jeho formy

Diagnostika a současné léčebné možnosti

Závěry pro praxi

# Závěry pro praxi

Základním preventivním opatřením zůstává racionální ATB terapie

Léčebné režimy jsou v současné době standardizovány a zahrnují cílené aplikace antibiotik, případně fekální bakterioterapii, role probiotik je minoritní

Nedílnou součástí léčby jsou režimová opatření a izolace nemocných

Primář: MUDr. Petr Víttek, Ph.D., MBA

BESKYDSKÉ GASTROCENTRUM  
tým sester

BESKYDSKÉ GASTROCENTRUM  
tým lékařů

