Zakażenie *Clostridium difficile* w starszym wieku, jak zapobiegać i leczyć?

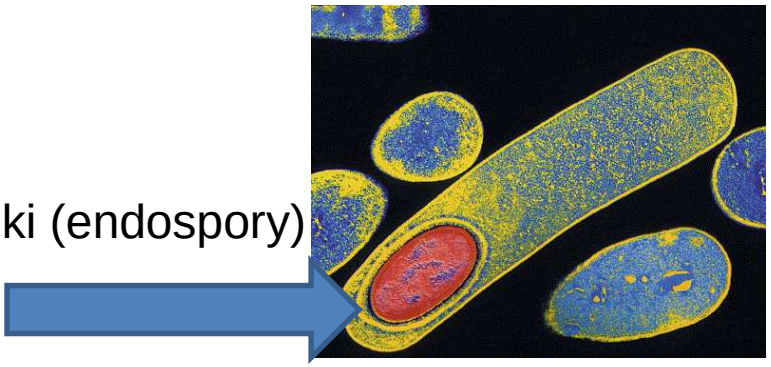
Barbara Gryglewska

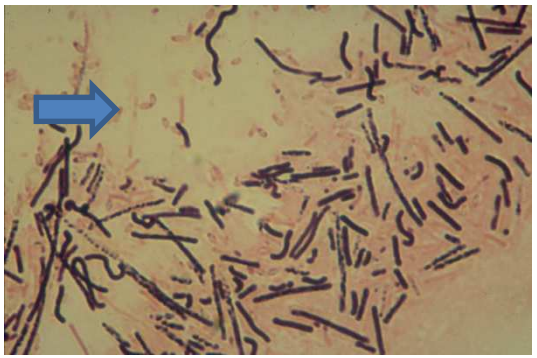
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Clostridium difficile infection (CDI)

- Beztlenowa laseczka Gram-dodatnia ze zdolnością tworzenia przetrwalników (endospor)
- Powoduje zakażenie żołądkowo-jelitowe z biegunką i zapaleniem jelita grubego o różnym stopniu ciężkości od łagodnych do toksycznych powodujących *magacolon,* związanych ze znaczną śmiertelnością
- Należy do podstawowych przyczyn biegunek związanych z opieka zdrowotną (HAI - healthcare-associated infectious)

przetrwalniki (endospory)

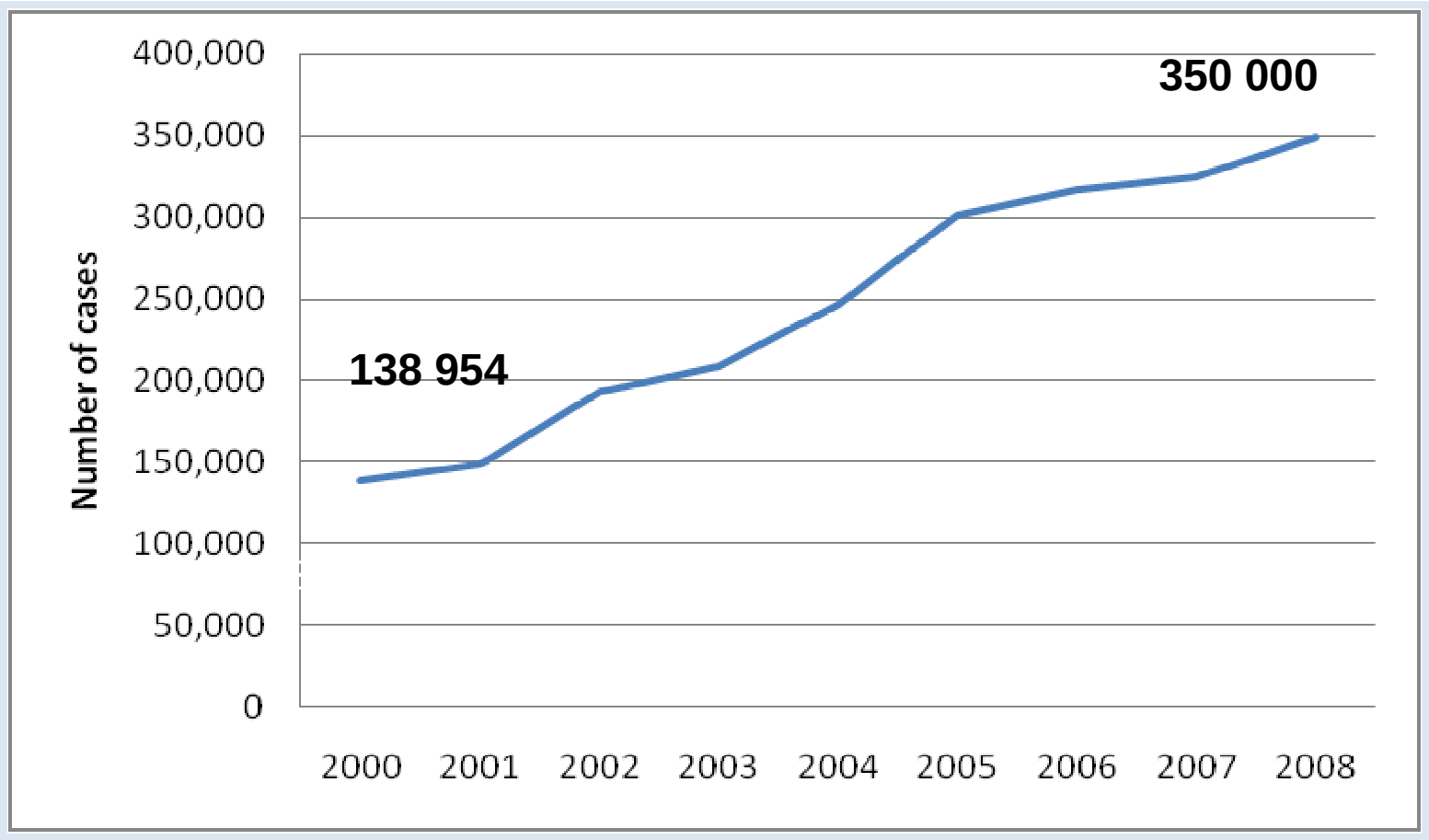




Gerding DN, et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995;16:459-477.
McDonald LC, et al. Emerg Infect Dis. 2006;12:409-415.
Aslam S i wsp. Lancet Unfect Sis 2005':5:549-557.

CDI - Epidemiologia

USA



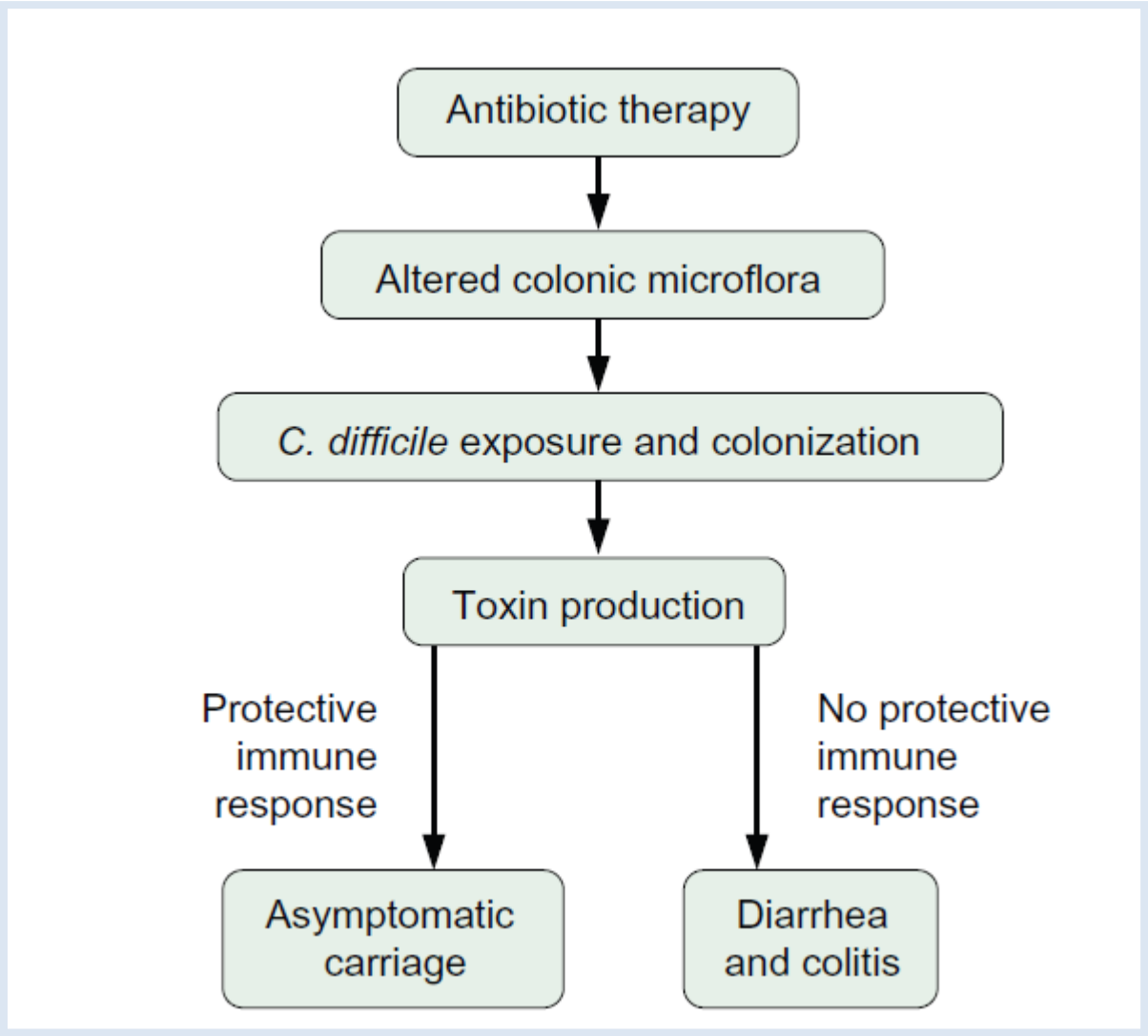
Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). http://hcupnet.ahrq.gov. 2011

CDI - Epidemiologia

- CDI jest przyczyną 15-25% biegunek po-antybiotykowych
- Obserwuje się narastającą częstość występowania i śmiertelność w CDI
- Zapadalność zależy głownie od częstości stosowania antybiotyków – waha się od 1-10/1000 pacjentów
- **Wzrost zapadalności kojarzy się z rozprzestrzenianiem szczepu NAP1 (North America Pulsed Field Type 1) – inaczej rybotypu PCR 027 (B1/NAP1/027) -** 16x wyższe stężenia toksyny A, 23x - toksyny B, wysoce oporny na fluorochinolony
- szczep 027 zidentyfikowano 1w 16 krajach europejskich z częstością od 0-76% szpitali
- Wzrasta liczba CDI w warunkach ambulatoryjnych, u pacjentów niskiego ryzyka,
- W Polsce częstość CDI nieznana

Goorhuis A, Van derKooi T, Vaessen N i wsp. Clin Infect Dis 2007;45:695.
Kuijper EJ, Coignard B, Tull P i wsp. Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl 6:2
Bauer M, Notermans D, van Benthem B i wsp. Lancet 2011; 377:63.
Dial S. CMAJ 2008; 179:767
McDonald LC, et al. Emerg Infect Dis. 2006;12(3):409-415.
Loo VG, et al. N Engl J Med. 2005;353:2442-2449.
3Kuijper EJ, et al. Euro Surveill. 2007;12(6):E1-E2.
Merrigan M, et al. J Bacteriol. 2010;192:4904-4911.

Patogeneza CDI



Kyne L i wsp. Gastrenterol Clin North Am 2001;30(3):753-777.

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy indukowane toksyną *C.difficile*

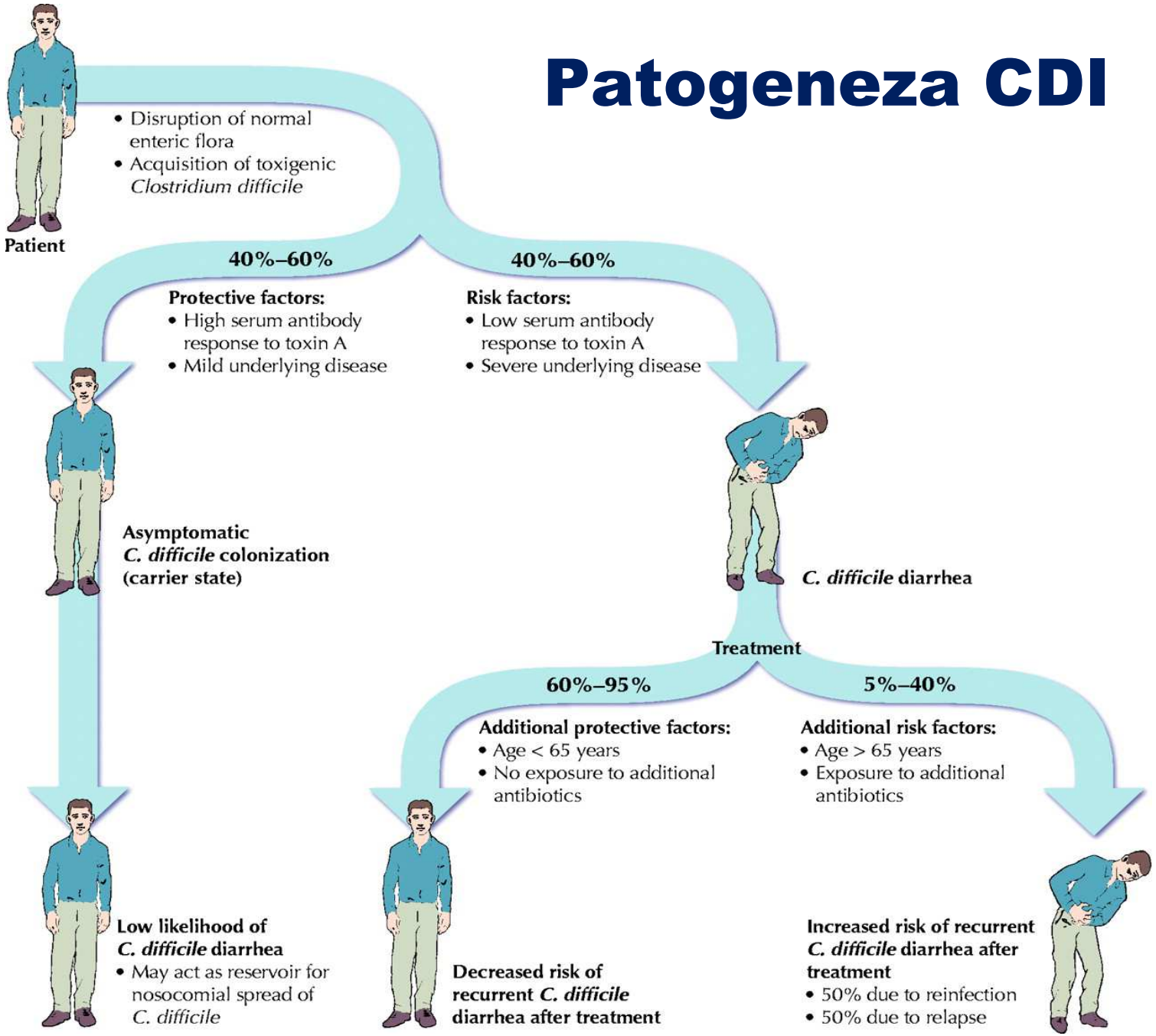
Toksyny *C. difficile* indukują nasilona ostrą odpowiedź zapalną z uszkodzeniem jelita

CDI - Patofizjologia

- Czynnik odpowiedzialny za wirulencję to zdolność do produkcji toksyn :
  - Toksyny A (*TcdA*)
  - Toksyny B (*TcdB*)
- Toksyny A i B są potencjalnie cytotoksycznymi enzymami, które uszkadzają błonę śluzową ludzkiej okrężnicy
- Binarna toksyna (CDT) –specyficzna ADP-rybozylotransferaza - wcześniej indentyfikowano u ok. 6% CDI, obecnie jest obecna we wszystkich wysoce wirulentnych szczepach
- Może ona potencjalizować toksyczność *TcdA i TcdB* oraz zwiększać ciężkość choroby

Denève C, i wsp. Int J Antimicrob Agents. 2009;33:S24-S28.

Patogeneza CDI



Poutanen SM, Simor AE. Can Med Assoc J. 2004;171(1):51-58.

Czynniki ryzyka CDI

Klasyczne

- Antybiotykoterapia
- Starszy wiek
- Przedłużony pobyt w ośrodkach opieki medycznej
- Ciężkie choroby somatyczne

Dodatkowe

- Choroby zapalne jelit
- Operacje żołądkowo-jelitowe
- Zmniejszanie kwaśności soku żołądkowego (PPI)
- Immunosupresja

Hookman P, Barkin, JS. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1554-1580.
Makris AT, Gelone S. *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8:290-299.
Cohen SH, et al. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2010;31(5):431-455.
Goodhand JR, et al. *Ailment Pharmacol Ther*. 2011;33:428-441.
Aseeri M, et al. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2308-2313.
Schaier M, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2432-2436.

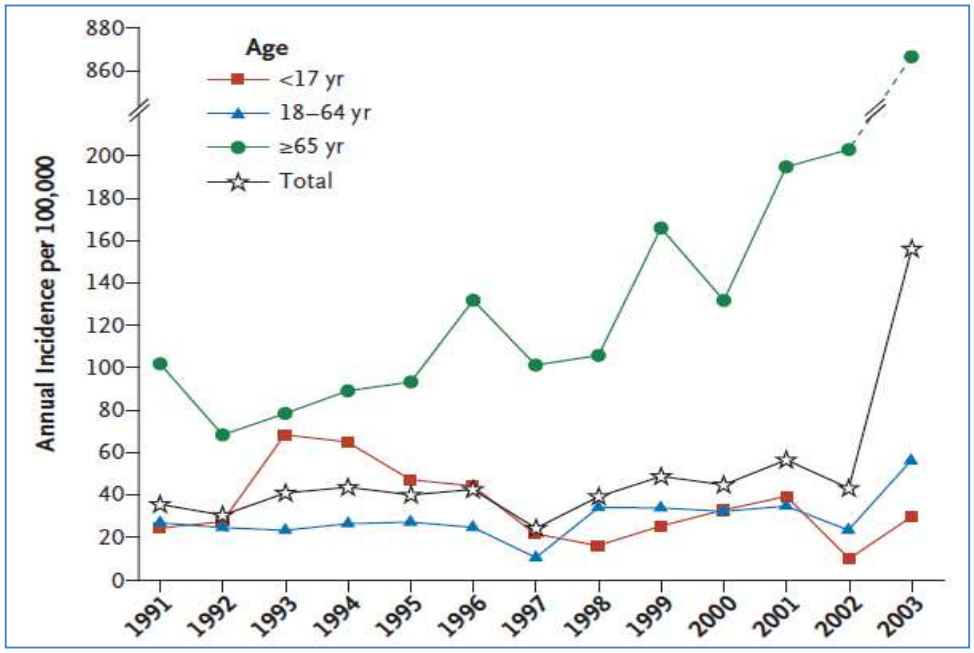
Antybiotykoterapia predysponująca do CDI

Bardzo często powiązane	Często powiązane	Rzadko powiązane
Klindamycyna Ampicylina Amoksycylina Cefalosporyna Chinolony	Inne penicyliny Sulfonamidy Trimetoprim Cotrimoksazol Makrolidy	Aminoglikozydy Bacytracyna Metronidazol Teikoplanina Rifampicyna Chloramfenikol Tetracykliny Karbapenemy Daptomycyna Tigecyklina

Bauza E i wsp. Med Clin Noth Am 2006;90:1141-63.
Loo VG i wsp. NEJM 2005;353:2442-2449.

Ryzyko CDI a wiek

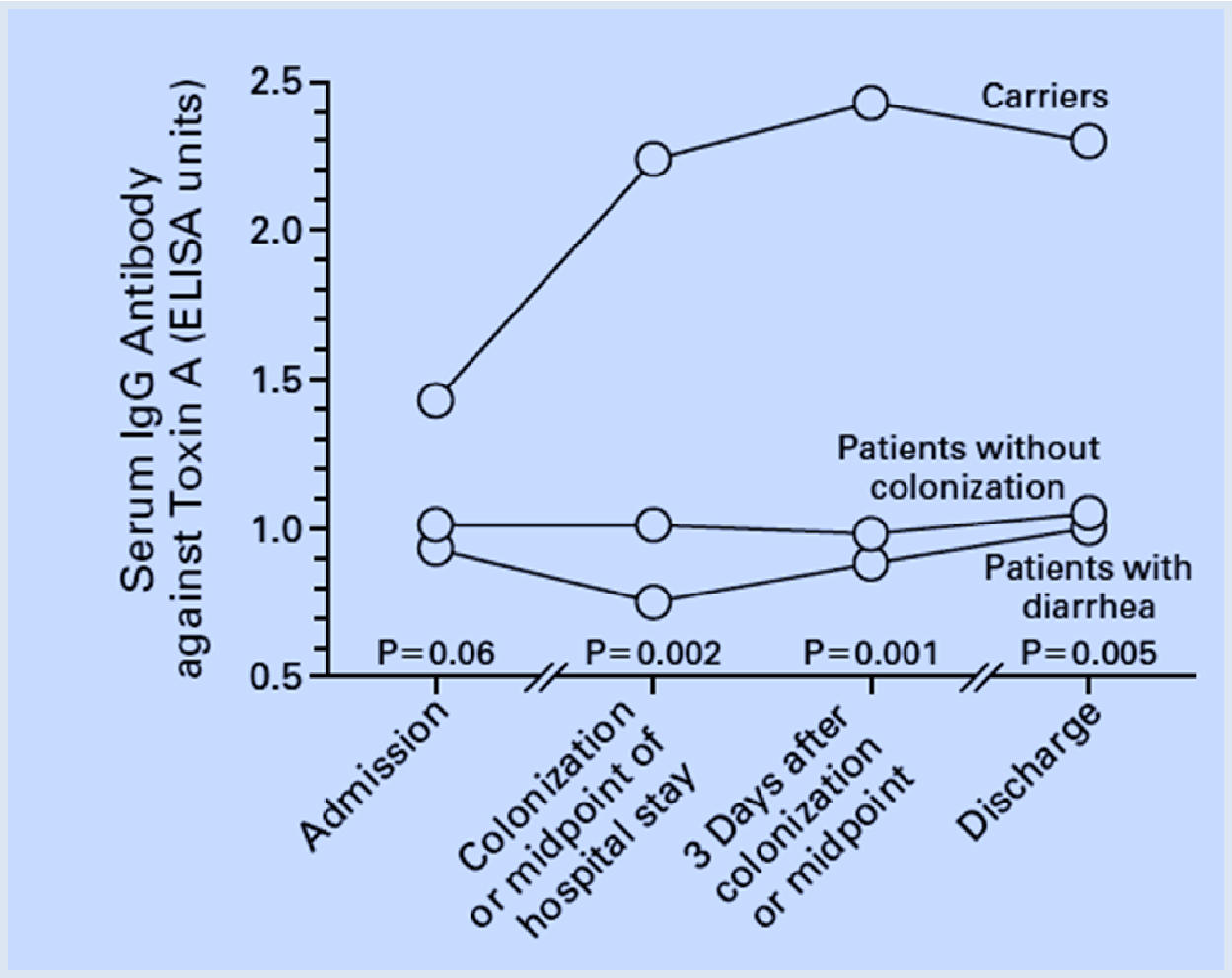
- CDI jest najczęstszą przyczyną biegunek u osób starszych
- Wiek jest specyficznym czynnikiem ryzyka dla CDI
- Obserwuje się wysoką częstość kolonizacji CD u chorych LTCF, oddziałów rehabilitacji, intensywnej terapii



CDI Quebec 1991-2003

Kelly CP, LaMont JP. NEJM 2008; 358:1932.

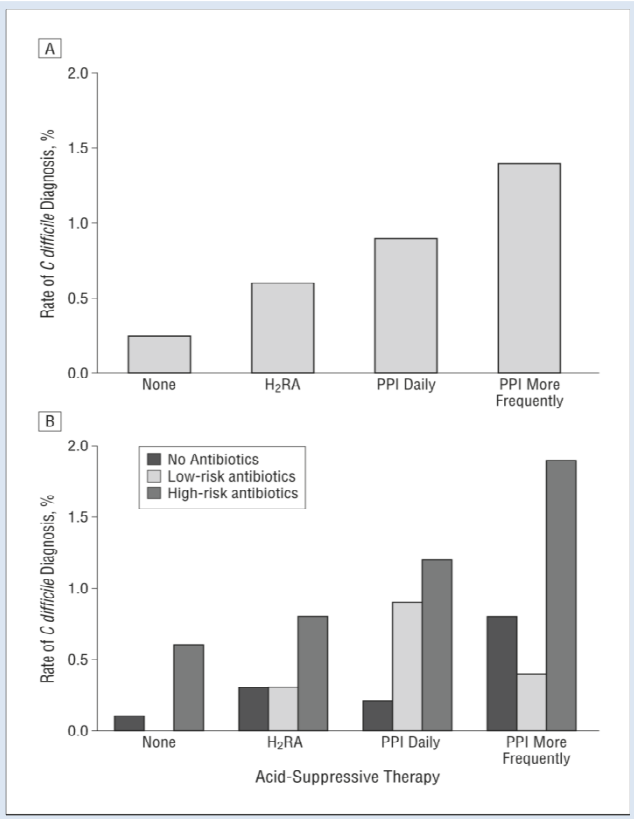
Poziom anty-toksyny A (IgG) a CDI



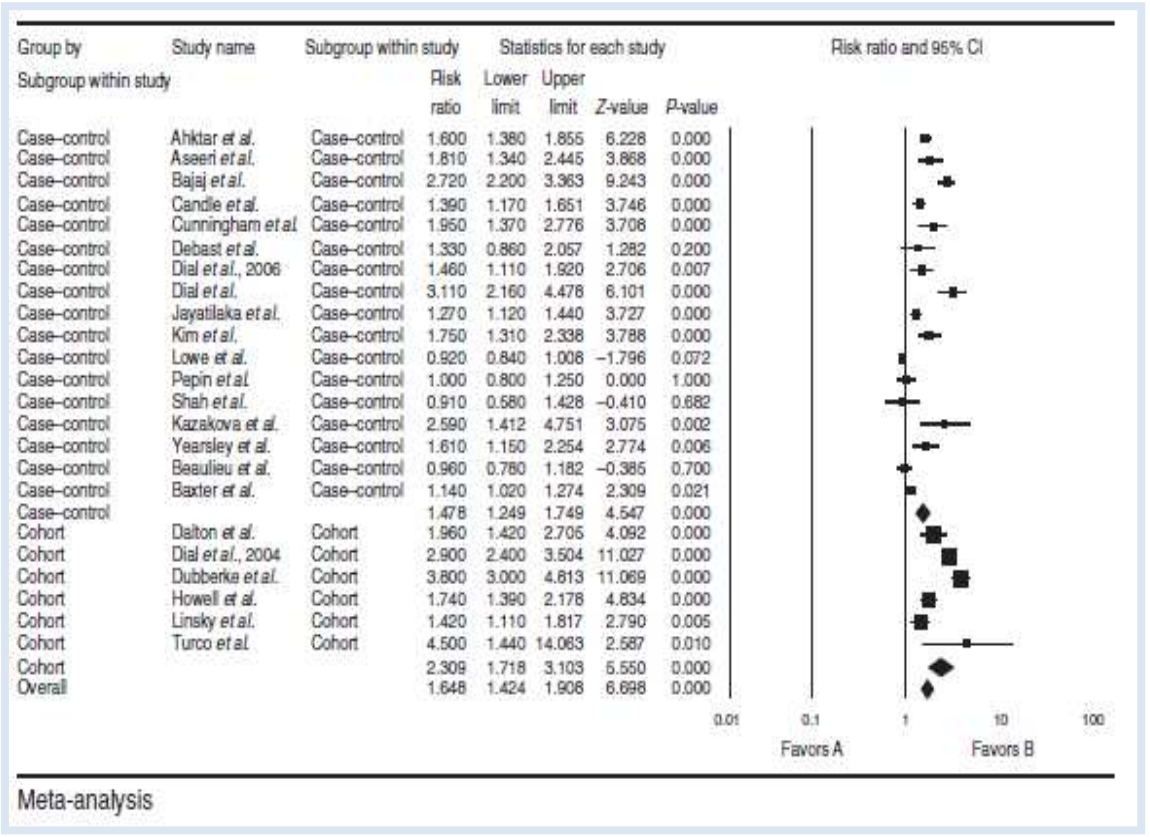
Loo VG i wsp. NEJM 2000;342(6)90-7.

Ryzyko CDI a stosowanie PPI

[02-08-2012] FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs)



Howell MD, i wsp. Arch Intern Med. 2010;170(9):784-790.



Janarthanan S, i wsp. Am J Gastroenterol 2012:107:1001–1010

Czyniki ryzyka nawrotu czy złego rokowania

- Starszy wiek
- Kontynuacja antybiotykoterapii po rozpoczęciu leczenia CDI
- Przedłużona hospitalizacja lub pobyt w ośrodku opieki długoterminowej
- Nieefektywna odpowiedź układu immunologicznego na toksynę A
- Hamowanie żołądkowego wydzielania HCl

Johnson S. *J Infect.* 2009;58:403-410.
Hookman P, Barkin JS. *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1554-1580.
Zilberberg M, et al. *Crit Care Med.* 2009;37:2583-2589.
Garey KW, et al. *J Hosp Infect*. 2008;70:298-304.

Podstawowe zasady terapii CDI

- Zaprzestanie antybiotykoterapii (jeżeli możliwe)
- Pobranie próbki stolca na badanie w kierunku *C.difficile*
- Rozpoczęcie leczenia CDI albo empirycznie albo po potwierdzeniu rozpoznania (zależnie od stanu klinicznego)
  - Farmakoterapia (Wankomycyna, Metronidazol, Inne)
  - Leczenie wspomagające, objawowe
- Monitorowanie ustępowania objawów i pojawienia się nawrotu po przerwaniu leczenia

Cohen SH, i wsp.. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431-455.

Wytyczne SHEA/IDSA – Leczenie pierwszego epizodu CDI

Stan kliniczny	Uzupełniające dane kliniczne	Rekomendacje
Łagodne / umiarkowane CDI	Leukocytoza < 15,000 /mm^3 lub wzrost stężenia kreatyniny < 1.5x	Metronidazol 500 mg 3xdz p.o. przez 10-14 dni
Ciężkie CDI	Leukocytoza ≥ 15,000 /mm^3 lub wzrost stężenia kreatyniny ≥ 1.5x	Wankomycyna 125 mg 4xdz p.o. przez 10-14 dni
Ciężkie, powikłane CDI	Hipotonia lub wstrząs, niedrożność, *megacolon*	Wankomycyna 500 mg 4xdz p.o. lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy *plus* metronidazol 500 mg i.v. co 8 godz.

Cohen SH, i wsp. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431-455.

Leczenie uzupełniające Additional ciężkiego, powikłanego CDI

- Wczesne rozpoznanie ciężkiej powikłanej CDI i ocena wskazań do interwencji chirurgicznej ma podstawowe znaczenie - kolektomia może uratować życie, ale ryzyko zgonu okołooperacyjnego jest bardzo duże, gdy leukocytoza > 50tys, a mleczany >5 mg/dL
- Wskaźniki ciężkiego, powikłanego CDI:
  - Podwyższone i narastająca leukocytoza
  - Podwyższony poziom kreatyniny
  - Podwyższony poziom mleczanów
  - Kliniczne lub radiologiczne cechy niedrożności, zagrażające *megacolon*
- Rozważanie podanie wankomycyny doodbytniczo przy ciężkim przebiegu

Cohen SH, et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431-455.
Pepin J, et al. Dis Colon Rectum. 2009;52:400-405.

Leczenie nawrotu CDI

Częstość nawrotów CDI:

- 20% po pierwszym epizodzie
- 45% po pierwszym nawrocie
- 65% po dwóch i więcej nawrotach

Scenariusz kliniczny	*Rekomendacje leczenia*
Pierwszy nawrót	Leczenia jak pierwszy epizod według ciężkości przebiegu choroby
Drugi nawrót	Leczenie doustną wankomycyną

Cohen SH, et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431-455.
Johnson S. J Infect. 2009;58(6):403-410.

Wielokrotne nawroty CDI

- Proponowane schematy maja charakter empiryczny – brak badań randomizowanych
- Metronidazol nie powinien być stosowany za wyjątkiem pierwszego nawrotu lub stosowany dłużej niż 14 dni ze względu na hepatotoksyczność i ryzyko polineuropatii
- Najlepsze dane są dla stosowania różnych schematów leczenia wankomycyną

Doustna wankomycyna - schemat dawkowania

125 mg 4xdz x 10-14 dni

125 mg 2xdz x 7 dni

125 mg dziennie x 7 dni

125 mg 1x co 2 dni x 8 dni

125 mg 1x co 3 dni x 15 dni

Aslam S, et al. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:549-557

McFarland LV, et al. *Am J Gastroenterol.* 2002:97:1769-1775.

McFarland LV, et al. *JAMA*. 1994;271:1913-1918

Kyne L, Kelly CP. *Gut.* 2001;49:152-153

Tedesco FJ, et al. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:867-868.

Leczenie wspomagające CDI: Probiotyki

- Leczenie wspomagające do nawrotu CDI
  - Badania RCT z *Lactobacillus* nie wykazały skuteczności w zmniejszeniu ryzyka nawrotów CDI
- *Saccharomyces boulardii w profilaktyce wtórnej*
  - Badania RCT nie potwierdziły skuteczności: 44% vs 47% nawrotów (RR 0.91; 95% CI 0.66 to 1.27), w analizie podgrup graniczna korzyść ze *S. boulardii* przy wysokich dawkach wankomycyny (p=0.05); opisywano przypadki towarzyszącej grzybicy
- Konieczne są badania co do stosowania probiotyków w prewencji pierwotnej

Dendukuri N, et al. CMAJ. 2005;173:167-170.
Tung JM, et al. Can J Gastroenterol. 2009;23:817-821.
Surawicz CM, et al. Clin Infect Dis. 2000;31:1012-1017.

Leczenie wspomagające CDI: Rifaksimina *(Xifaksan)*

- Rifaksimin terapia do wielokrotnych nawrotów CDI
  - Rifaksimin 400 mg 2xdz przez 14 dni bezpośrednio jako przedłużenie ostatniego leczenia wankomycyną
  - 7/8 chorych nie wykazywało ponownego nawrotu biegunki
  - Opisywano pojedyncze przypadki oporności na rifaksimin w leczeniu nawrotów CDI po powtórnym cyklu leczenia rifaksiminą
- Przypadki oporności obserwowano w 36.8% z 470 nawrotów oraz 81.5% z 205 izolowanych szczepów epidemicznych

Johnson S, et al. Clin Infect Dis. 2007;44:846-848.
Curry SR, et al. Clin Infect Dis. 2009;48:425-429.
Johnson S, et al. Anaerobe. 2009; 15:290-1

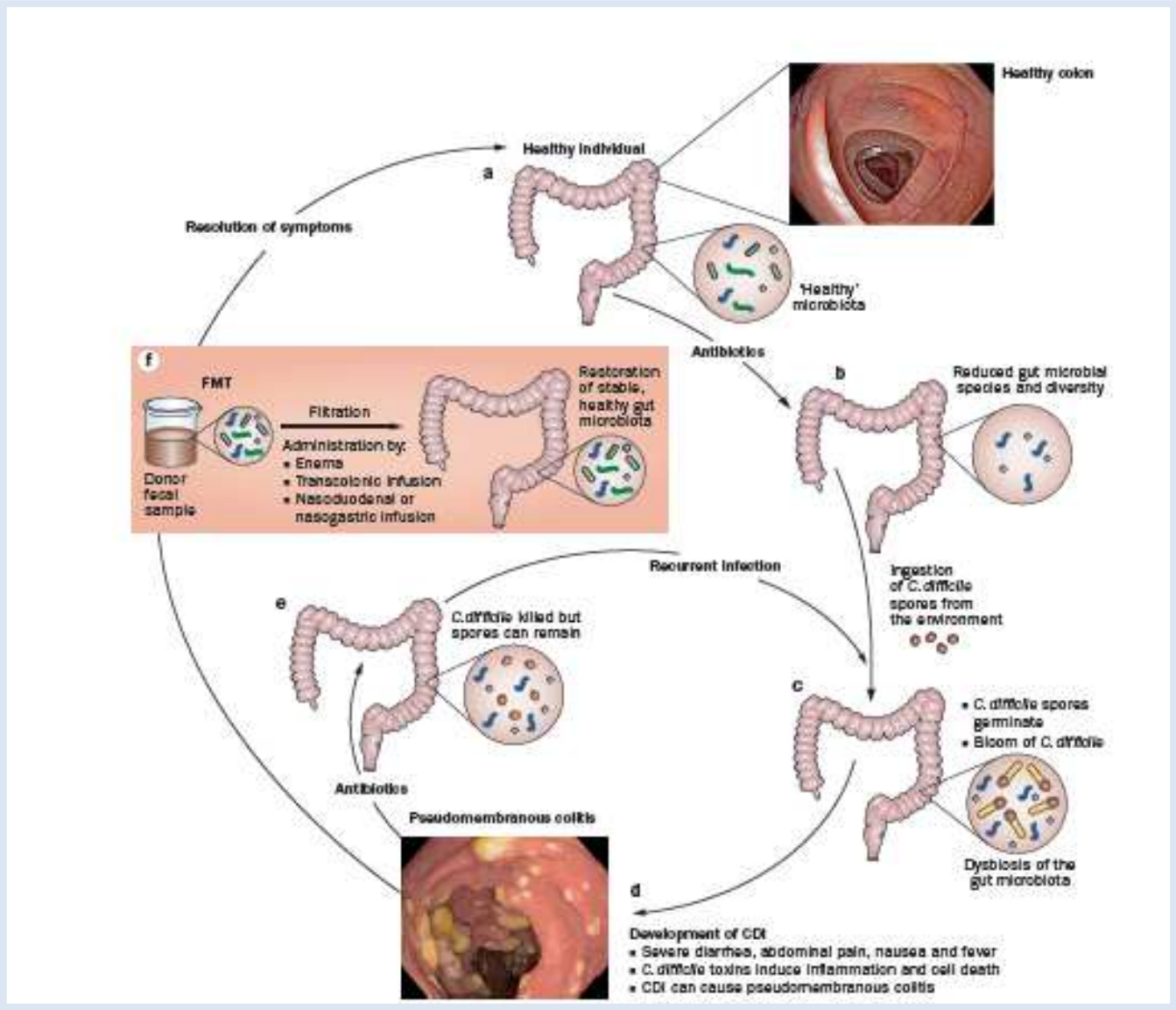
Leczenie wspomagajace CDI: IVIG

Niejednoznaczne dowody dotyczące korzyści z dożylnej terapii immunoglobulinami (IVIG)

Study	Type	N	Population	Potential Benefit of IVIG?	
				Yes	No
McPherson 2006	Retrospective Review	14	Severe, refractory, recurrent CDI	X	
Abougergi 2010	Observational study and literature review	21	Severe *C. difficile* colitis		X
Wilcox 2004	Descriptive study	5	Intractable, severe *C. difficile* diarrhea		X
O'Horo 2009	Systematic review	--	CDI	inconclusive	inconclusive
Hassoun 2007	Case review	1	Severe *C. difficile* colitis	X	

McPherson S, et al. Dis Colon Rectum. 2006;49:640-645.
Abougergi MS, et al. J Hosp Med. 2010;5:E1-E9.
Wilcox MH. J Antimicrob Chemother. 2004;53:882-884.
O'Horo J, Safdar N. Int J Infect Dis. 2009;13:663-667.
Hassoun A, Ibrahim F. Am J Geriatr Pharmacother. 2007;5:48-51.

Odtworzenie flory bakteryjnej stolca



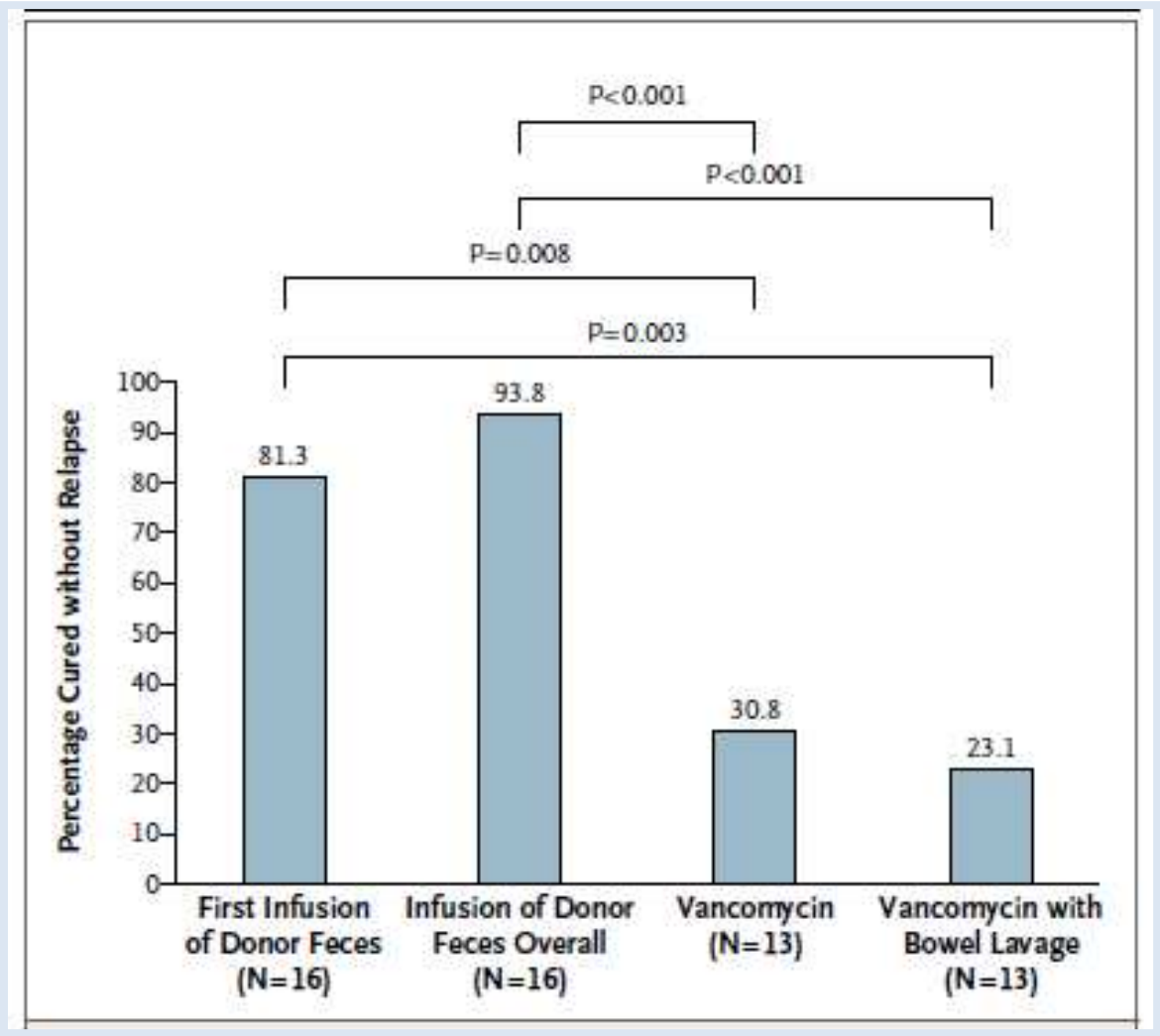
Borody TJ. , khoruts A. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012;9:88–96 .

Odtworzenie flory bakteryjnej stolca

- Założenie: przywrócenie prawidłowej flory stolca zwiększa oporność na kolonizację
- Ważne badanie dawców na obecność: patogenów jelitowych, *C. difficile*, jaj i pasożytów, HAV, HBV, HCV, HIV, RPR
- Dane:
  - 1958 – 2012 : 11 badań – FMT dystalny dolny odc. odc.przew.pokarm. (wlewka)
  - 1998-2012 – 16 badań – FMT proksymalny dolny odc.przew.pokarm. (kolonoskopia, gastroskopia)
  - 1998-2011 – 9 badań – FMT – FMY górny odc.przew.pokarm (kolonoskopia, gastroskopia, zgłębnik nosowo-żołądk.)

Rohlke F, Stollman N Ther Adv Gastroenterol 2012; 5(6):403–420

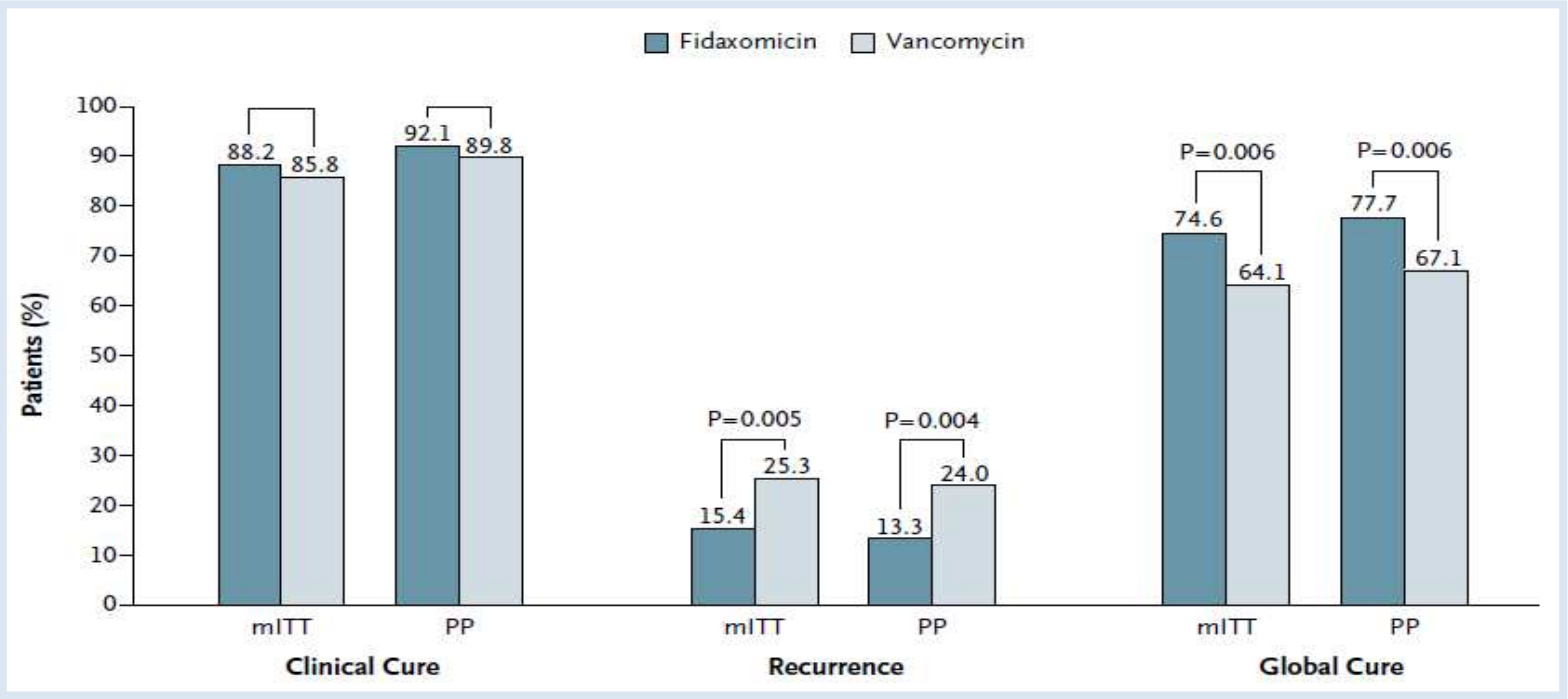
Odtworzenie flory bakteryjnej stolca



Nood E, i wsp. NEJM 2013; 368:407-15.

Przyszłość terapii CDI: Fidaksomycyna (*Dificlir*)

- Częstość wyleczeń klinicznych - FDX nie gorsza niż VAN (faza 3 badania, 624 pacjentów randomizowanych do FDX lub VAN)
- FDX związane z mniejszą częstością nawrotów CDI
- Podobny profil objawów niepożądanych



Louie TJ, i wsp. N Engl J Med. 2011;364:422-431

Prewencja CDI

- Transmisja miedzy chorymi a pracownikami opieki medycznej stanowi główne źródło nabycia *C. difficile*
- Niespójne stosowanie środków kontroli zakażeń

- Zasady higieny rąk
- Okres izolacji chorego
- Stosowanie środków do czyszczenia
- Programy ochrony przeciwdrobnoustrojowej

Minimalizacja transmisji wśród personelu medycznego: Higiena rąk

Odpowiednia higiena rąk – kontrowersje

- W rutynowym postępowaniu akceptowane – zasada stosowania środków opartych na alkoholu w połączeniu ze stosowaniem rękawiczek
- Przy epizodach zakażenia lub zwiększeniu częstości zakażeń konieczne mycie rąk **wodą z mydłem** po kontakcie z pacjentem z zakażeniem *C. difficile*

Cohen SH, et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:431-455.
Dubberke ER, et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:S81-S92.

Minimalizacja transmisji: środki ostrożności

- Kochorotowanie chorych z CDI, jeżeli to możliwe
- Pełne środki ostrożności (fartuch i rękawiczki) przy kontakcie z chorym z CDI
- Zastosowanie specjalnych elementów opieki i sprzętu w zajmowaniu się pacjentem

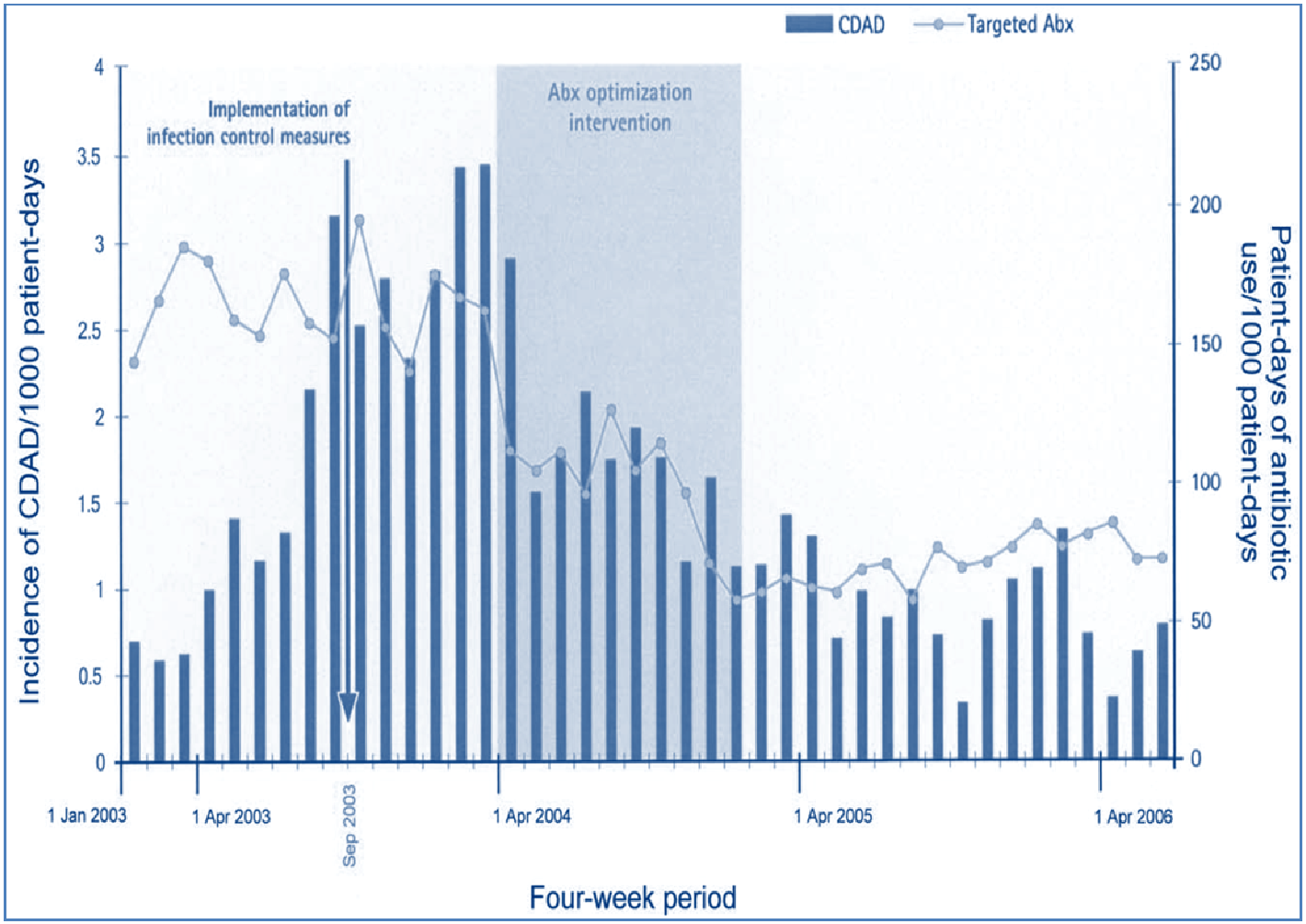
Dubberke ER, i wsp. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:S81-S92.
Cohen SH, iwsp. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):431-455.

Minimalizacja Transmission: Dezynfekcja środowiska

- Użycie podchlorynu sodu do odkażenia środowiska, w obszarach ognisk CDI
- Zagadnienia nierozstrzygnięte:
  - Stężenie chloru? [stężenia 5,000 cząsteczek /mln, 1,000 czy 500]
  - Co odkażać? [izolatkę z CDI, sale chorych, cały oddział]
  - Jak często? [codziennie czy po wypisie]
  - Jak stosować? [wytrzeć, stosować rozpylanie środka, mieszane]

Perez. J, et al. Am J Infect Control. 2005;33:320-325.

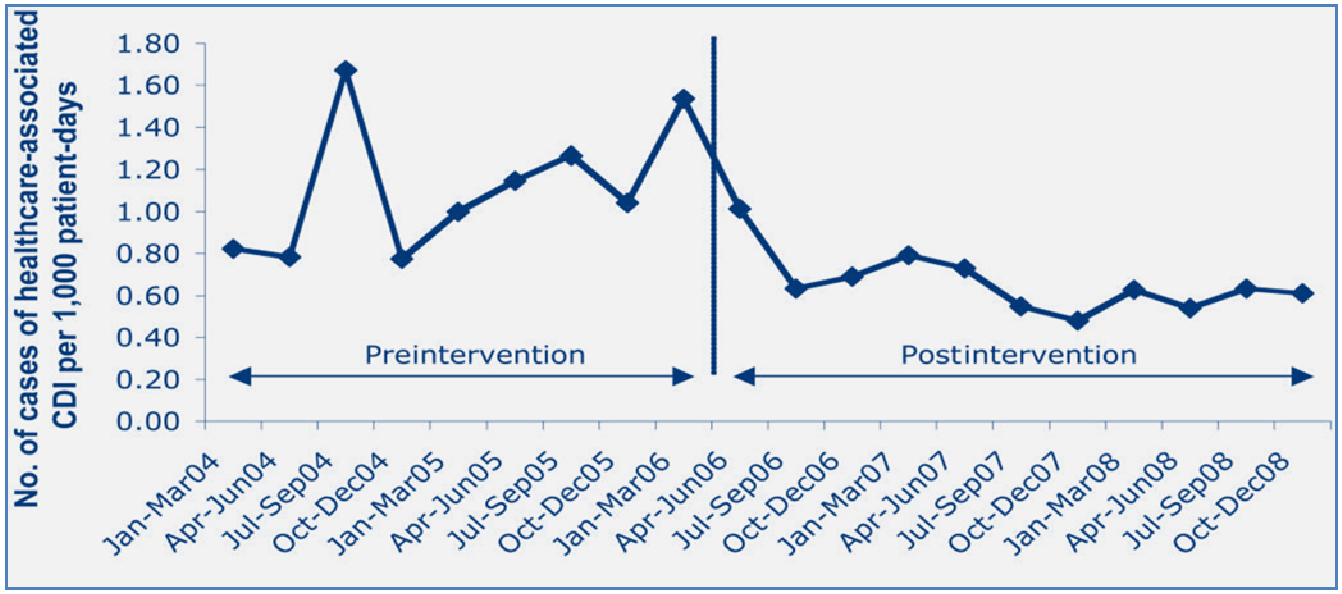
Redukcja ryzyka nabycia CDI: zużycie środków przeciwbakteryjnych



Valiquette L. Clin Infect Dis. 2007;45:S112-121;
Fowler S. J Antimicrob Chemother. 2007;59:990-995.

Redukcja CDI: Postępowanie kompleksowe

- Częstość incydentów CDI spadała z 1.10 do 0.66 przypadków / 1,000 pacjento-dni (*P*<0.001)
- Nie określono, które z elementów postępowania jest najbardziej skuteczne



Abbett SK, et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30:1062-1069.

CDI: problemy

- Zwiększona zapadalność na CDI
- Nasilenie ciężkości choroby
- Niska częstość wyleczeń:
  - 10% pacjentów nie odpowiada na leczenie pierwszego wyboru
  - 4% chorych umiera w wyniku CDI
  - 25% ma nawrót
  - Niska całkowita wyleczalność (<70%)

Konieczność optymalizacji i kompleksowego postępowania