

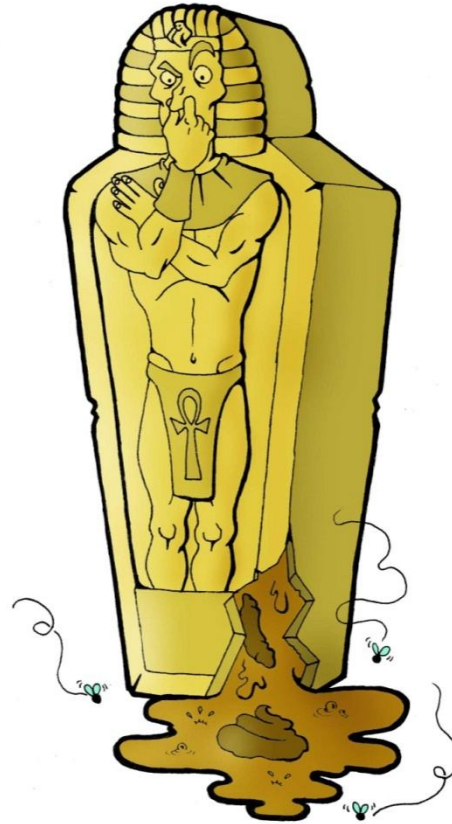
# CDI - rizikófaktorerok, diagnosztika, terápia...

Kovács Gábor



**Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar**  
**III. Infekciókontroll Munkanapja**  
*„Közös dolgaink”*  
című tudományos ülése  
2013. június 13.

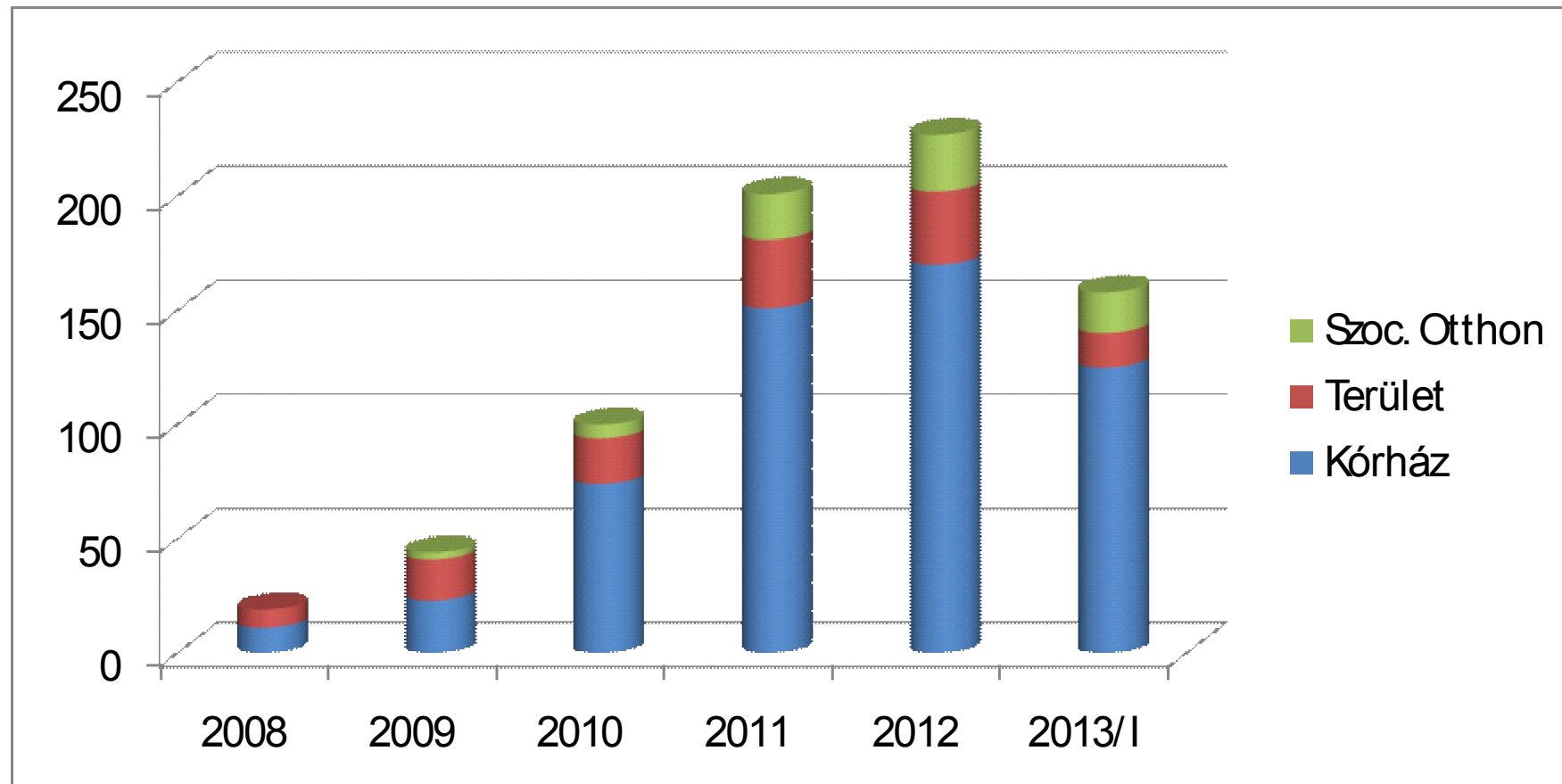
# SZAR-KOFÁG



Kory '08

*„Közös dolgaink”*

# CDI-ben szenvedő betegeink az akvirálás helye szerint



## A *C. difficile* vizsgálatok számának és pozitívításának alakulása az ESZSZK Mikrobiológiai Laboratóriumának

2009-2012-es adatai szerint

Beküldő	2009		2010		2011		2012	
	No.	Poz. +kétes (%)	No.	Poz. +kétes (%)	No.	Poz. (%)	No.	Poz. (%)
<b>Összes</b>	<b>1443</b>	<b>278 (19,2)</b>	<b>2573</b>	<b>606 (23,6)</b>	<b>3473</b>	<b>870 (25,1)</b>	<b>3566</b>	<b>931 (26,1)</b>
<b>IV. Infekt.</b>	<b>345</b>	<b>64 (18,6)</b>	<b>482</b>	<b>128 (26,6)</b>	<b>651</b>	<b>194 (29,8)</b>	<b>557</b>	<b>182 (32,7)</b>
<b>VI. Infekt.</b>	<b>219</b>	<b>55 (25,1)</b>	<b>381</b>	<b>117 (30,7)</b>	<b>659</b>	<b>222 (33,7)</b>	<b>508</b>	<b>182 (35,8)</b>
<b>VII. Infekt.</b>	<b>116</b>	<b>24 (20,7)</b>	<b>346</b>	<b>102 (29,5)</b>	<b>437</b>	<b>111 (25,4)</b>	<b>469</b>	<b>145 (30,9)</b>

„Közös dolgaink”

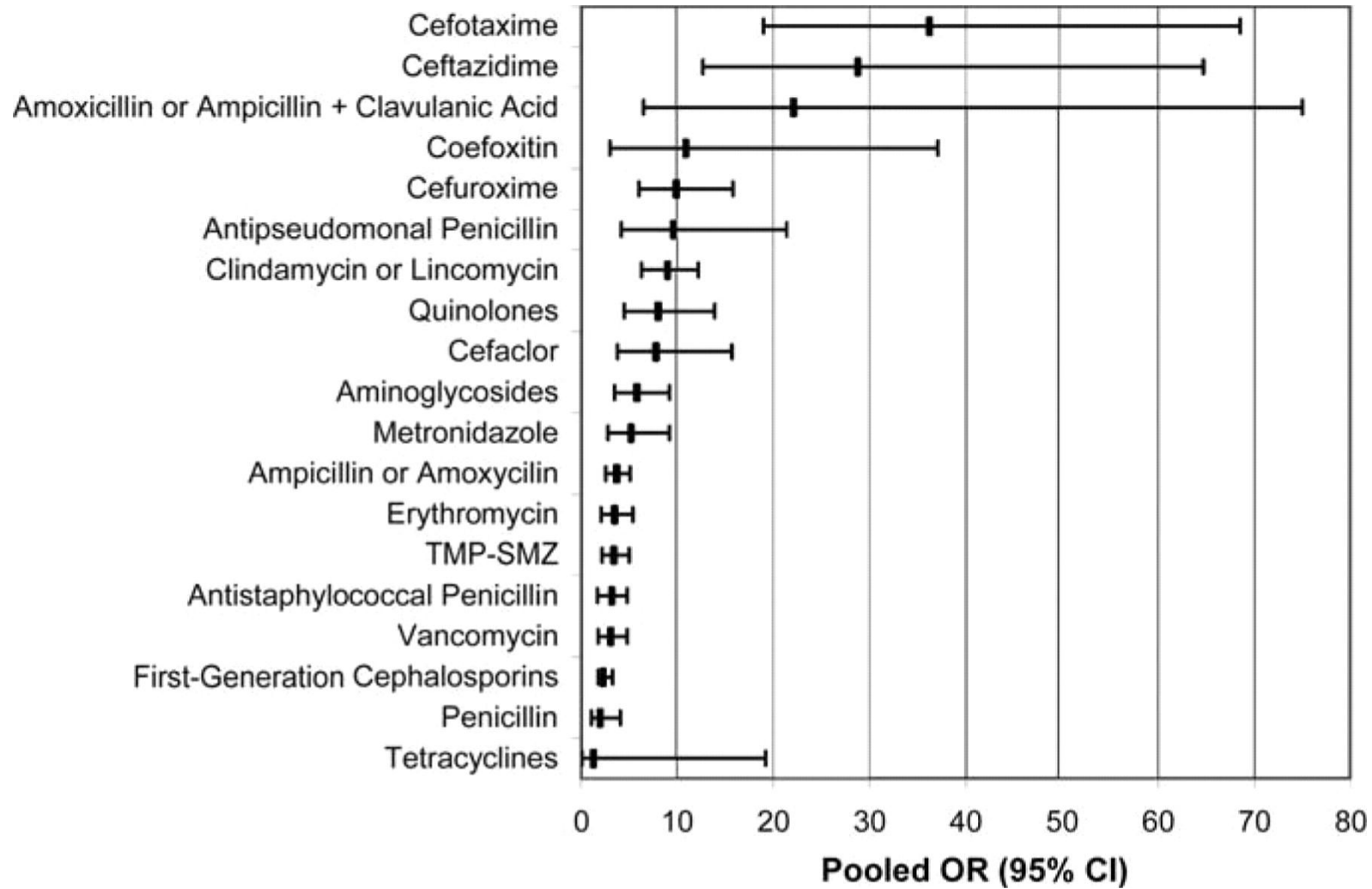
# CDI, epidemiológiai adatok, eredmények

	2008	2009	2010	2011/I
Betegszá m	19	44	100	125
Életkor	60	64	71	70
-tól -ig	17-86	21-93	22-96	23-92
65 év feletti	13 (68%)	26 (62%)	76 (76%)	92 (74%)
Ápolási nap	10,2	8,5	12	14
Kudarc	-	1	4	23
Exitus	-	3	8	13
Recidíva	1	2	6	9

# CDI – kudarc, recidíva

	2008	2009	2010	2011
PPI/H2 blokkoló	9	21	47	62
Antibiotikum, de nem ismert	5	16	28	34
Amoxi/clav	3	8	7	8
Clindamycin	2	8	6	9
Fluorokinolon	2	8	21	43
II. gen. cephalosporin	1	2	1	6
III. gen cephalosporin	3	2	2	8
Egyéb antibiotikum	2	4	12	17
Ismeretlen	-	1	2	2
Kemoterápia	1	3	7	4

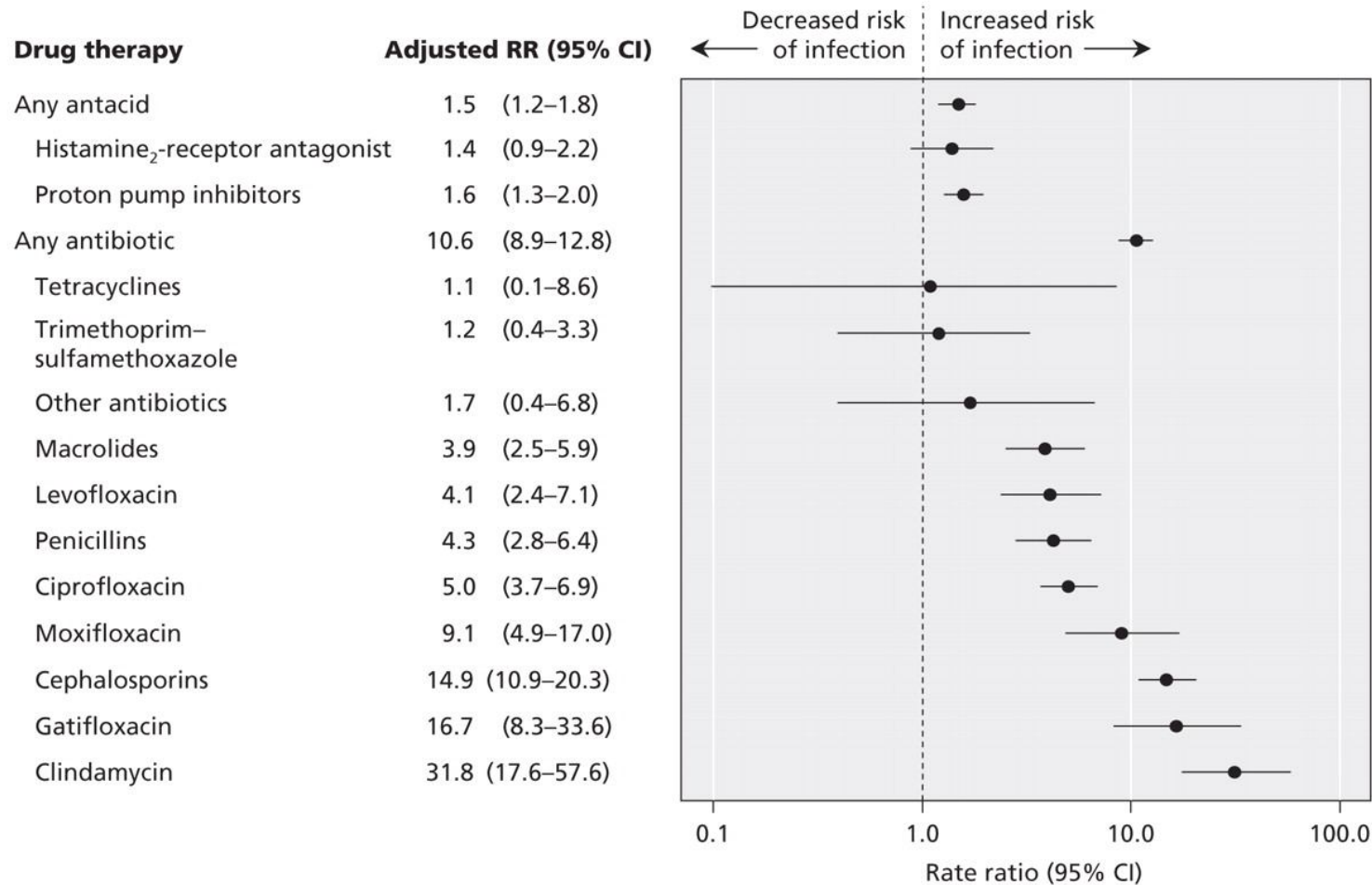
## Meta-analysis of the risk of *Clostridium difficile* infection associated with use of select antimicrobials.



Owens R C et al. Clin Infect Dis. 2008;46:S19-S31



**Figure 3: Adjusted rate ratios (RRs) of Clostridium difficile infection among patients exposed to antibiotics and gastric suppressive therapy in the 45 days before the index date compared with patients not exposed in that period.**



Dial S et al. CMAJ 2008;179:767-772

# Meta-analysis of Antibiotics and Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infections

Brown K. et al: Antimicrob Agents Chemother 2013;57 (5) 2326-2332.

Antibiotikum	OR	CI (95%)
Clindamycin	16,8	7,48-37,76
Cephalosporin, monobactam, carbapenem	5,68	2,12-15,23
Fluorokinolonok	5,5	4,26-7,11
Penicillinek	2,71	1,75-4,21
Macrolidok	2,65	1,92-3,64
SMP/TMX	1,81	1,34-2,43
Tetracyclinek	0,92	0,61-1,40

„Közös dolgaink”

Létezik CDI-t nem indukáló antibiotikum?

CDI alatt és után javasolható

antibiotikum terápia egyéb infekció  
CDI kiváltásában nem szereplő antibiotikum  
miatt

Carbapenem (ertapenem is)

Tigecyclin

Vancomycin, teicoplanin

SMP/TMX, doxycyclin, fosfomicin trometalol, nitrofurantoin, makrolid

*„Közös dolgaink”*

# Antibiotikum adásához társult diarrhoea

Antibiotikumok direkt motilitást fokozó  
hatása

Antibiotikumok bélnyálkahártya károsító  
hatása

Megváltozott bélflóra

*C. difficile* toxin



CDI or not CDI

*„Közös dolgaink”*

Gastroenterális tünetek → nem



Igen



# Algoritmus

Fertőző betegség → nem



Igen



Gastroenteritis → nem

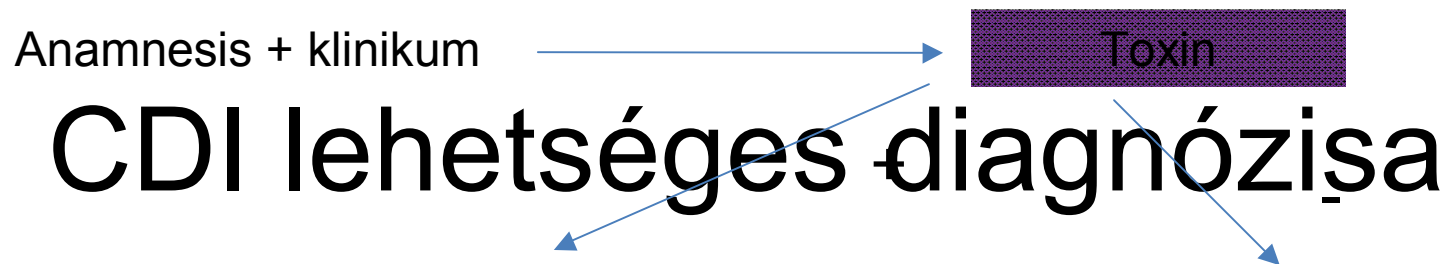


Igen



?

*„Közös dolgaink”*



Széklet  
lactoferin/leukocyta ?

*„Közös dolgaink”*

(Korábbi megbetegedések)

Epidemiológiai anamnesis (egyéb betegek, szóbajövő  
élelmíster, stb.)

# Anamnesis

Szedett gyógyszerek, gyógyszernek nem minősülő  
étrendkiegészítők

Antibiotikum?

Utazás?

Foglalkozás?

Hobbi?

Szexuális irányultság, szokások

*„Közös dolgaink”*



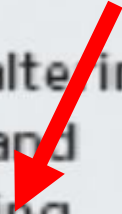
**TABLE 1. Risk factors for CDI**

Mintaszöveg szerkesztése  
 Második szint

- Harmadik szint
- Negyedik szint
- Ötödik szint

Host factors	Factors that disrupt colonic flora and bowel functioning	Factors that increase exposure to <i>C difficile</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age ≥65 y</li> <li>• Comorbidities, IBD</li> <li>• Compromised immune status</li> <li>• Peripartum females</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotic use</li> <li>• Immunosuppression and chemotherapeutic agents</li> <li>• Gastric acid-altering medications and PPIs (conflicting evidence)</li> <li>• GI surgery and manipulation</li> <li>• Obstruction, ileus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiperistaltic medications</li> <li>• Spores on hands and objects</li> <li>• Contaminated food, water, soil, pets</li> <li>• Hospitalization</li> <li>• Stays in ICU or long-term care facilities</li> </ul>

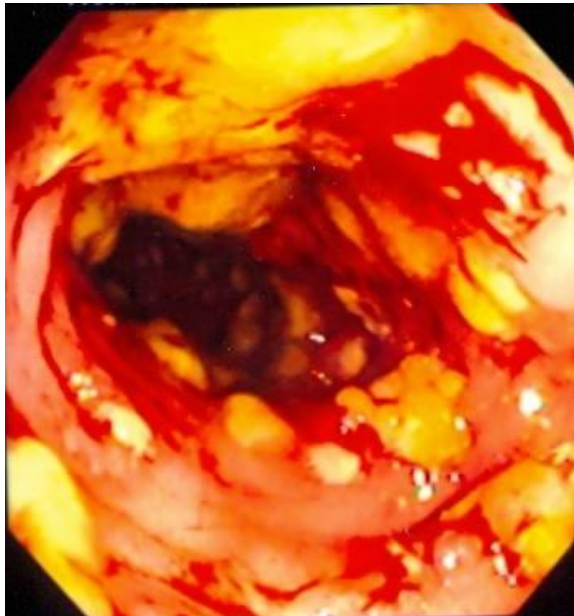
**2x magasabb előfordulás**



Key: IBD, inflammatory bowel disease; PPI, proton pump inhibitor.

# ***C. difficile* infekcióra hajlamosít**

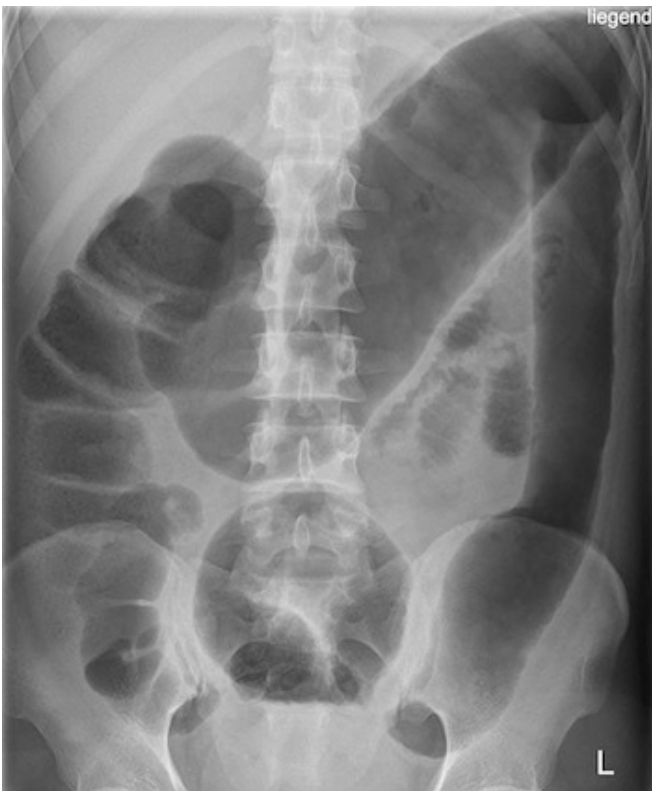
- > 65é
- kórházi kezelés
- hosszú ápolási idejű intézmény (LTCF)
- antibiotikum szedés
- PPI
- H2 receptor blokkolók
- hasi sebészeti beavatkozás
- Szondatáplálás
- IBD



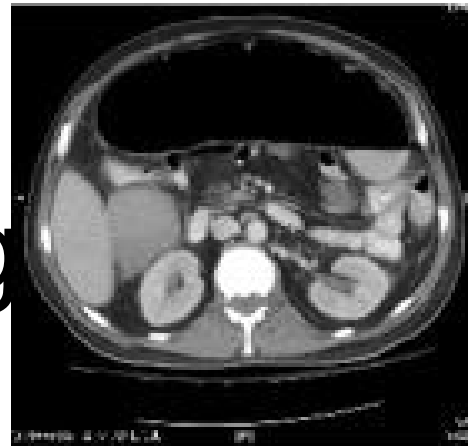
Normal Colon Lining



*„Közös dolgaink”*










us meg



*„Közös dolgaink”*

# Bristol Stool Chart

Type 1		Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2		Sausage-shaped but lumpy
Type 3		Like a sausage but with cracks on its surface
Type 4		Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5		Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
Type 6		Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Type 7		Watery, no solid pieces. <b>Entirely Liquid</b>

„Közös dolgaink”

## *Hol található?*



Tárkányi K. szívességéből



# Állatok is lehetnek a betegség forrása



**20-40%  
hordozás**



Tárkányi K.  
szívességéből



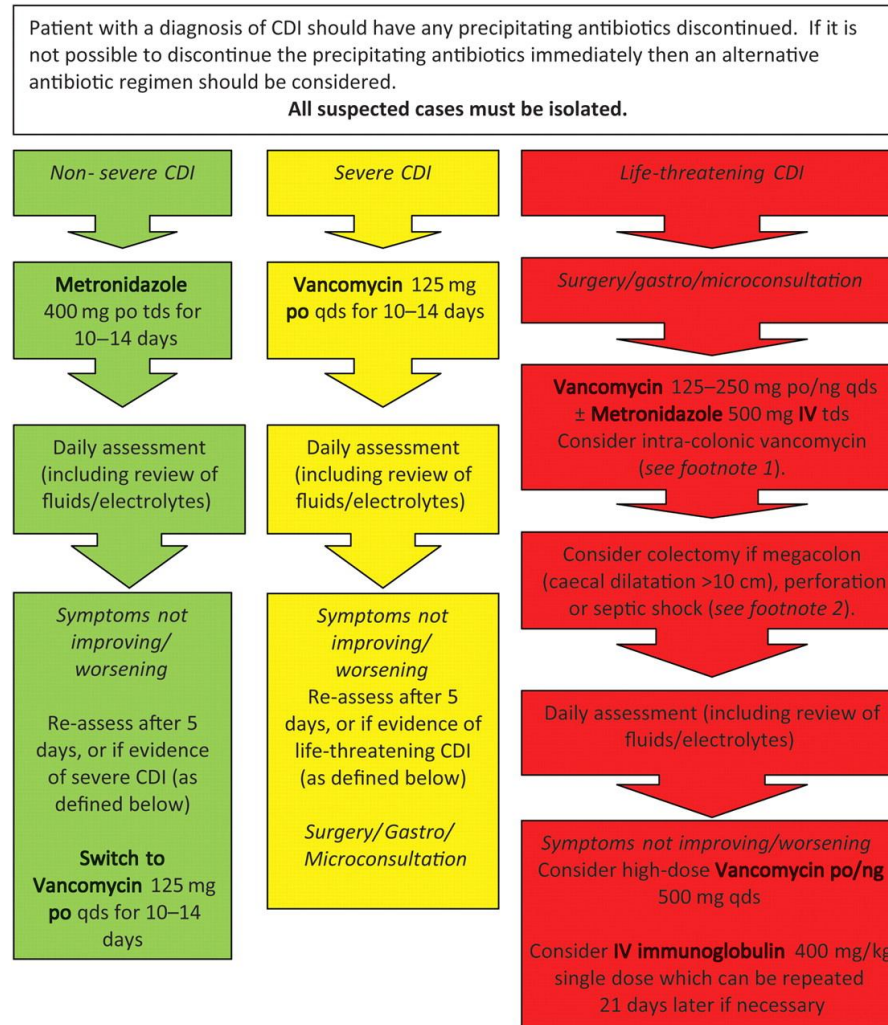
*„Közös dolgaink”*

Beteg gyógyítása **Mi a teendő?**

További megbetegedések megelőzése

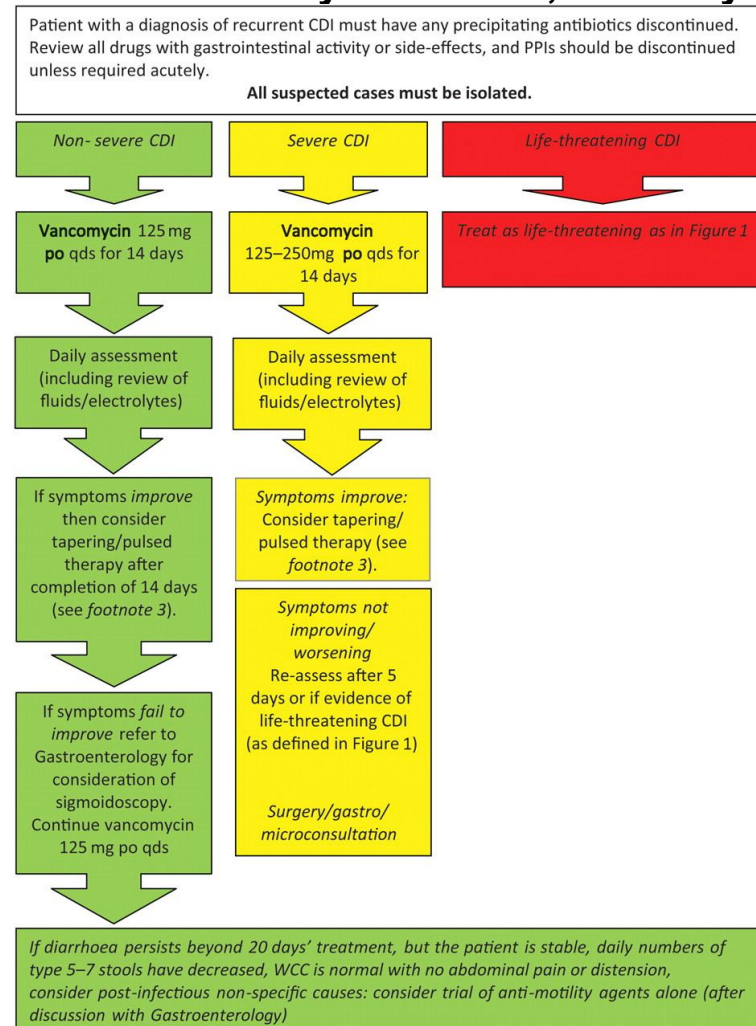


## Therapy for patients with diarrhoea with either (a) a positive *C. difficile* toxin (CDT) test or (b) pending CDT test results deemed at risk of CDI (for first or second episode of *C. difficile* infection).



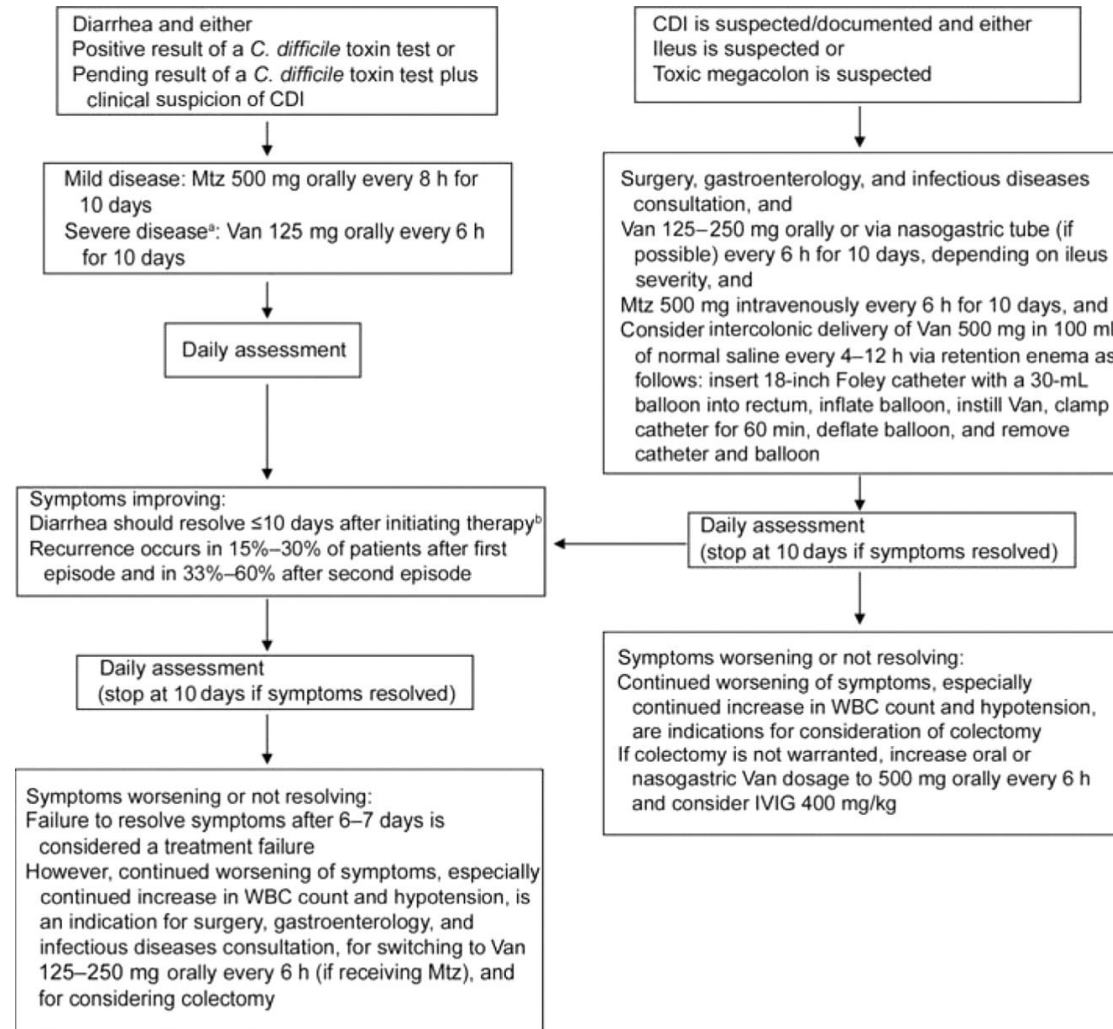
Williams O M , and Spencer R C Br Med Bull 2009;91:87-110

**Therapy for patients with diarrhoea with 3 or more episodes of CDI. Footnote 3:  
Tapering/pulsed therapy: vancomycin 125 mg po qds for 1 week, vancomycin 125 mg po tds for 1 week, vancomycin 125 mg po bd for 1 week, vancomycin 125 mg po od for 1 week, vancomycin 125 mg po od every other day for 1 week, vancomycin 125 mg po od every third**



Williams O M , and Spencer R C Br Med Bull 2009;91:87-110

## Treatment recommendations for the first episode of *Clostridium difficile* infection (CDI) and for a subsequent episode occurring 6 months after the initial episode.



Gerding D N et al. Clin Infect Dis. 2008;46:S32-S42

**Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection**

Allen C Cheng, John K Ferguson, Michael J Richards, Jennifer M Robson, Gwendolyn L Gilbert, Alistair McGregor, Sally Roberts, Tony M Korman and Thomas V Riley  
Med J Aust 2011; 194 (7): 353-358.

Antiperisztaltikus ágens, és/vagy opioid kerülése illetve stop!

Alternatív terápia:

....

Rifampicin (2x300-600 mg) + vancomycin  
recidíva esetén

*„Közös dolgaink”*

# Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Ciaran P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD; L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD

Since publication of the Society for Healthcare Epidemiology of America position paper on Clostridium difficile infection in 1995, significant changes have occurred in the epidemiology and treatment of this infection. C. difficile remains the most important cause of healthcare-associated diarrhea and is increasingly important as a community pathogen. A more virulent strain of C. difficile has been identified and has been responsible for more-severe cases of disease worldwide. Data reporting the decreased effectiveness of metronidazole in the treatment of severe disease have been published. Despite the increasing quantity of data available, areas of controversy still exist. This guideline updates recommendations regarding epidemiology, diagnosis, treatment, and infection control and environmental management.

Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):431-455

## European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI)

M. P. Bauer<sup>1</sup>, E. J. Kuijper<sup>2</sup> and J. T. van Dissel<sup>1</sup>

Departments of 1) Infectious Diseases and 2) Medical Microbiology, Centre for Infectious Disease, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

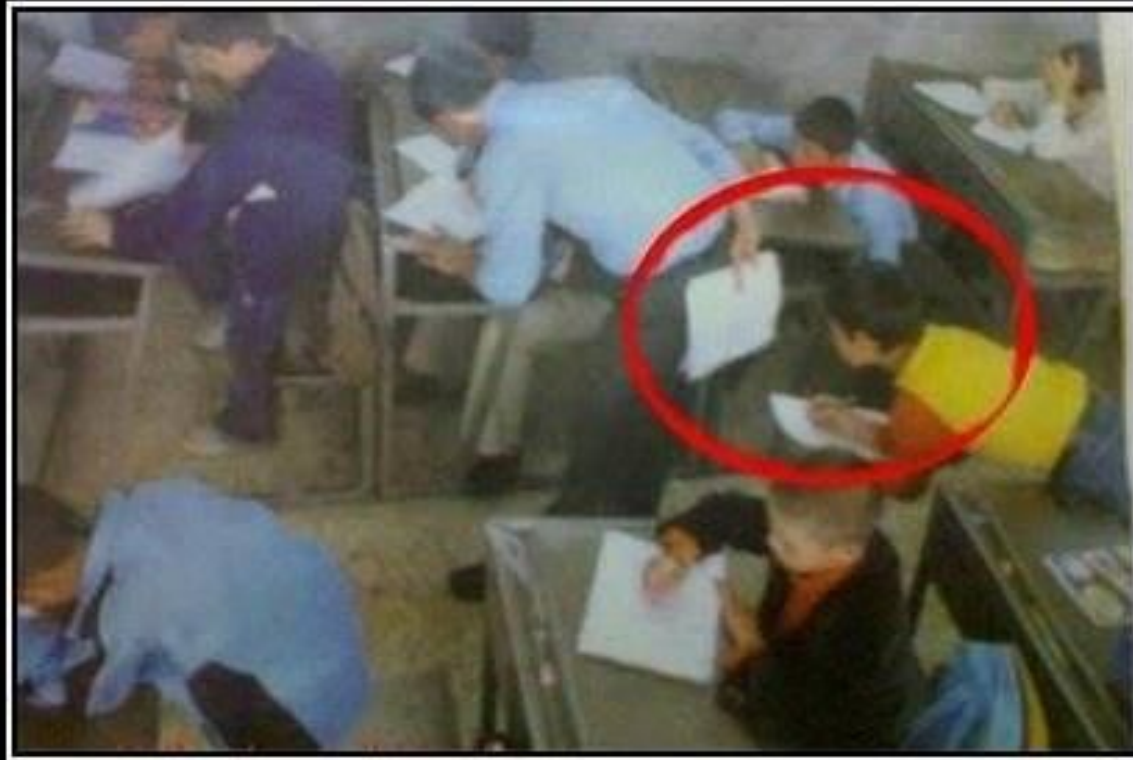
Abstract

Clostridium difficile infection (CDI) is a potentially fatal illness with an increasing incidence worldwide. Despite extensive ongoing research into CDI treatment, management of CDI still poses important problems, such as a high propensity to relapse and refractoriness to treatment, especially when there is an ileus and oral drugs cannot be administered. This guideline evaluates the available literature, discusses criteria for disease severity and provides recommendations for CDI treatment, indicating level of evidence and strength of recommendation.

Keywords: Clostridium difficile, guidelines, treatment

Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067–1079

*„Közös dolgaink”*



Cheating  
Level: Expert

*„Közös dolgaink”*

### **3.9. A C.DIFFICILE FERTŐZÉS KEZELÉSE**

1. A kiváltó antibiotikum elhagyása.

2. Enyhe – közepes súlyosságú megbetegedés esetén 3x500 mg metronidazol orálisan 10 napig. Metronidazol kezelésre 3-5 napon belül nem reagáló, laboratóriumi vizsgálattal bizonyítottan pozitív esetekben vancomycin 4x250mg per os javasolt.

3. Súlyos esetben 4x500 mg vancomycin orálisan 10 napig (ebben az esetben a kezelés azonnal, empirikusan indítandó).

4. Ha a per os kezelés nem lehetséges, nem súlyos esetben 3x500 mg iv. metronidazol, 10 napon át, súlyos esetben lásd 5. pont.

5. Ileus, toxikus megacolon tüneteivel 3x500 mg metronidazol iv. 10 napig + vancomycin 4x500 mg gyomorszondán át és vancomycin beöntés formájában 2-4x500 mg-ot 100 ml só oldatban feloldva.

6. Ileus, toxikus megacolon, perforatio tüneteivel sebészi konzultáció szükséges, colectomia megfontolandó.

**Motilitásgátló kezelés ellenjavallt!**

*„Közös dolgaink”*

## Visszaesés (relapszus) CDI kezelése

1. Első alkalommal, amennyiben a tünetek megegyeznek a megelőzően lezajlott betegségével, a kórokozó nemeredményes kezelés esetén
2. Ismételt visszaesésnél vancomycin 4x125 mg 10 napig, majd fokozatos csökkentéssel 2 hét alatt elhagyva a kezelést, vagy vancomycin-t intermittálva adva (pl. napi 125 mg 3 naponta adagolva) 3 héten át.
3. A fenti esetekben a vancomycin 2x100 mg teicoplaninnal helyettesíthető.
4. Probiotikumok a kezelésben nem bizonyultak hatékonynak.
5. Súlyos esetekben immunglobulin adása mérlegelendő.
6. A rifaximin egyes klinikai vizsgálatok szerint hatékonynak bizonyult, de alkalmazásakor rezisztencia gyors kialakulásával kell számolni.



Colectomia

Művi homályosság és hasi panaszok  
**Terápiás lehetőségek**

(cholestiramin)

Tolevamer

Bacitracin

Fuzidsav

Ramoplanin

Nitazoxanide

*„Közös dolgaink”*

Vancomycin+rifampicin: 23 beteg - gyógyult

## De! Terápiás lehetőségek

- Mellékhatás
- Rezisztencia
- CDI

Utóbbi időben 4 kudarc

IVIG: 4 eset, 1 súlyos, 3 többszöri recidíva

*„Közös dolgaink”*

2013  
?

*„Közös dolgaink”*

## Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* infection

Surawicz C. et al: Am J Gastroenterol 2013;478-498.

Vancomycin capsule versus per os injectio ára  
**CDI terápia – 2013**

Vancomycin enema: Hartmann's pouch, ileostoma, colon kiiktatás

Fidaxomicin alternatíva – költség

Súlyos IBD – empirikus CDI terápia?

### Update on *Clostridium difficile*

M. Basetti, D. Pectori, E. Righi In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2013. Ed: J-L Vincent

Első – súlyos eset – fidaxomicin mint alternatíva

Második recidíva: fidaxomicin első helyen

Harmadik recidíva: tigecyclin, fecal transplantatio

*„Közös dolgaink”*

Update guidance on management and treatment of *Clostridium difficile* infection

Wilcox M: Public Health England 2013.05.

Vancomycin capsula versus per os injectió ára

Recidíva esetén fidaxomicin preferálása

IV immunglobulin az albumin státus függvényében

Recidíva esetén antibiotikum terápia revideálása és PPI stop

# CDI terápia - 2013

*Clostridium difficile* in adults: treatment

Kelly C. et al: UpToDate 2013.06.

Fidaxomicin recidíva esetén vagy recidívára magas rizikójú esetekben első választásként

Recidíva (gyanú) esetén diagnózis felülvizsgálata

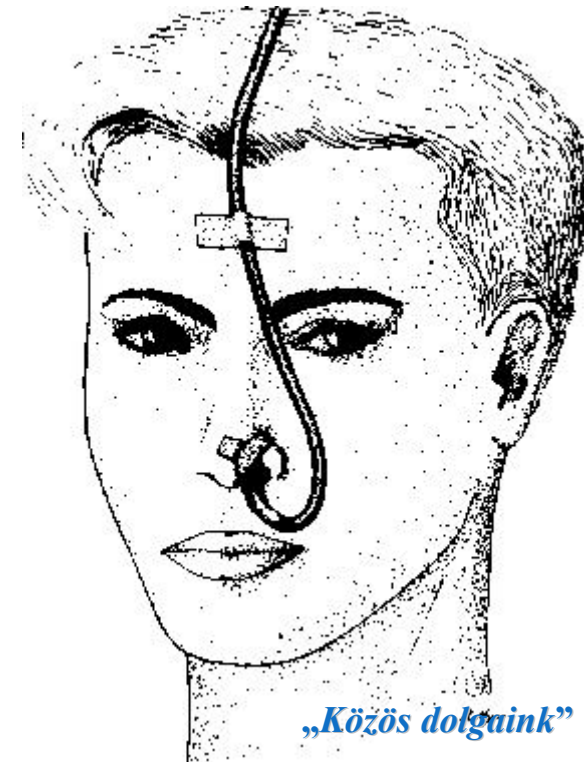
„Közös dolgaink”

# Művi homológ faeces transplantatio

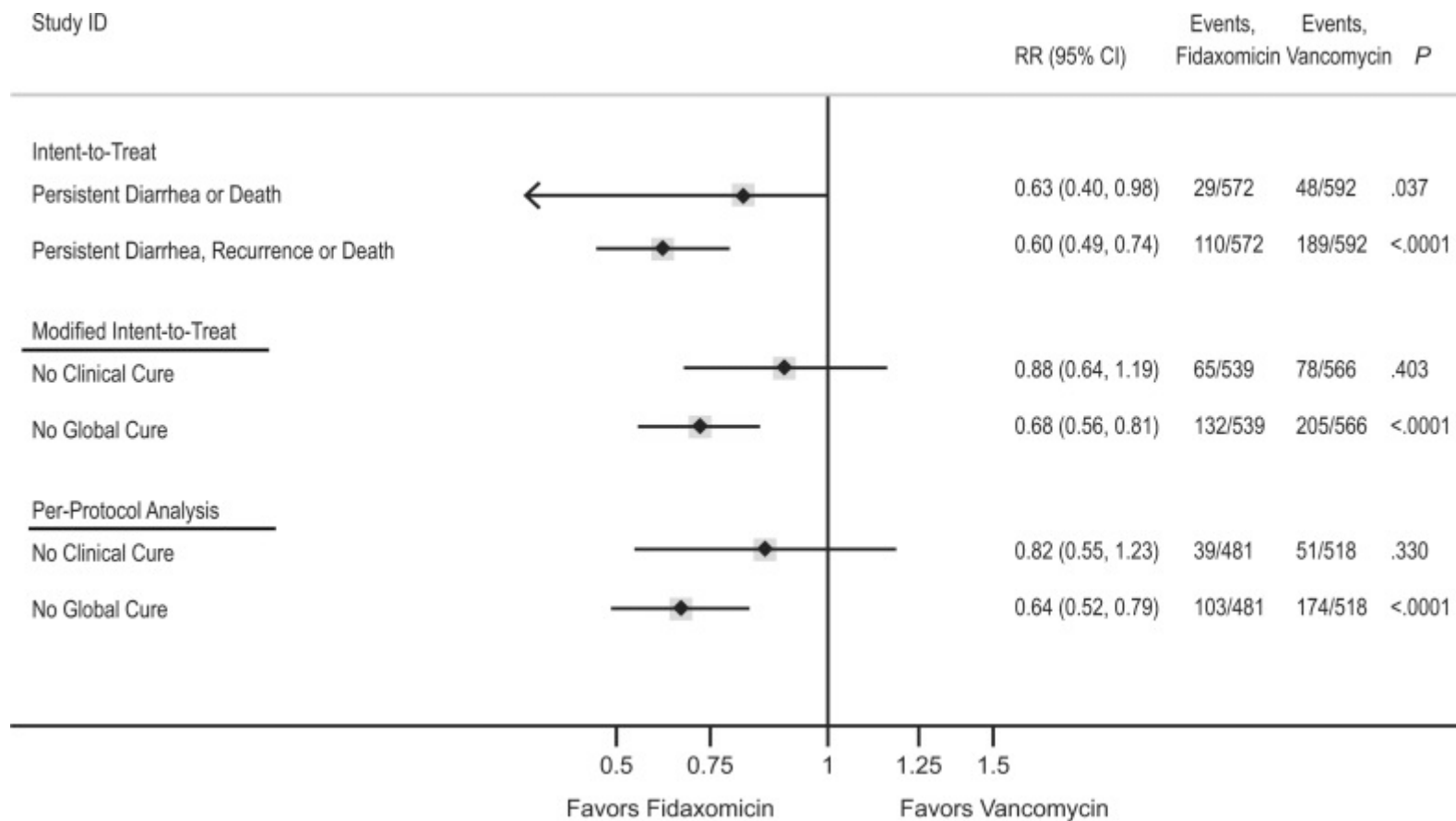
Fecal transplantatio

Fecal microbiota transplantatio

Bacteriotherapy



*„Közös dolgaink”*



Clin Infect Dis. 2012 August 1; 55(Suppl 2): S93–S103. *„Közös dolgaink”*

14 recidív eset kezelése 2x200 fidaxomicinnel

Minden beteg gyógyult

Recidíva nem volt

**Fidaxomicin – „saját” adatok**  
Egy esetben recidiváló hasmenések, egy alkalommal sem sikerült *C. difficile* infekciót igazolni – a beteg gyógyult

Courtesy from M. Pásztor, Morecambe University Hospital, Lancaster

Fidaxomicin is a macrocyclic antibiotic that is bactericidal against *C. difficile* (in contrast to metronidazole and vancomycin, which are bacteriostatic).

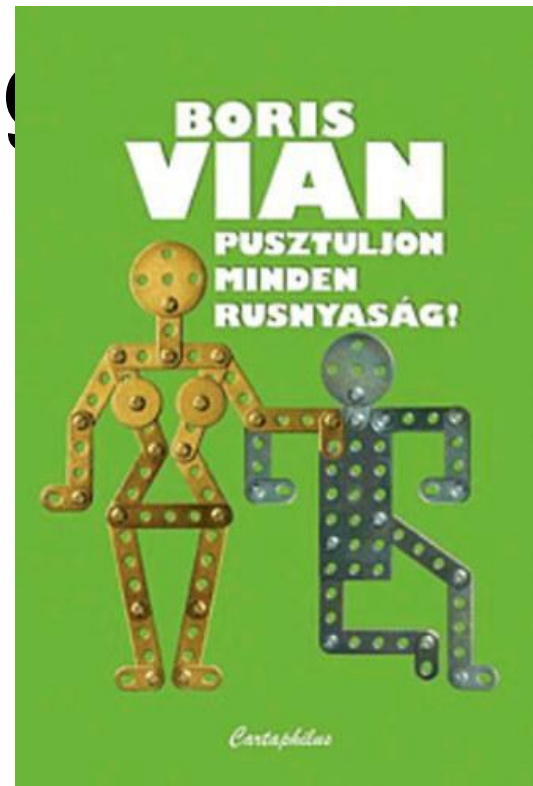
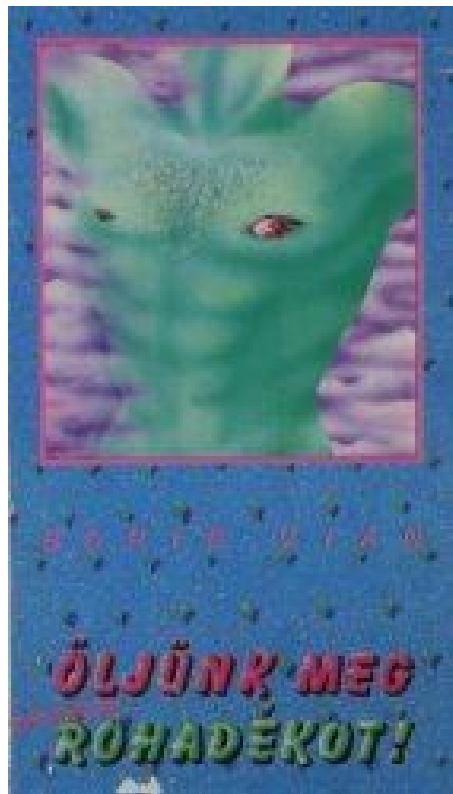
Kelly C. et al: UpToDate 2013.06.

(Venugopal A. et al: Clin Infect Dis 2012; 54:568)

„Közös dolgaink”



a, meg



*„Közös dolgaink”*



*„Közös dolgaink”*

# Hol kezeljük a CDI-ben szenvedő beteget?



*„Közös dolgaink”*



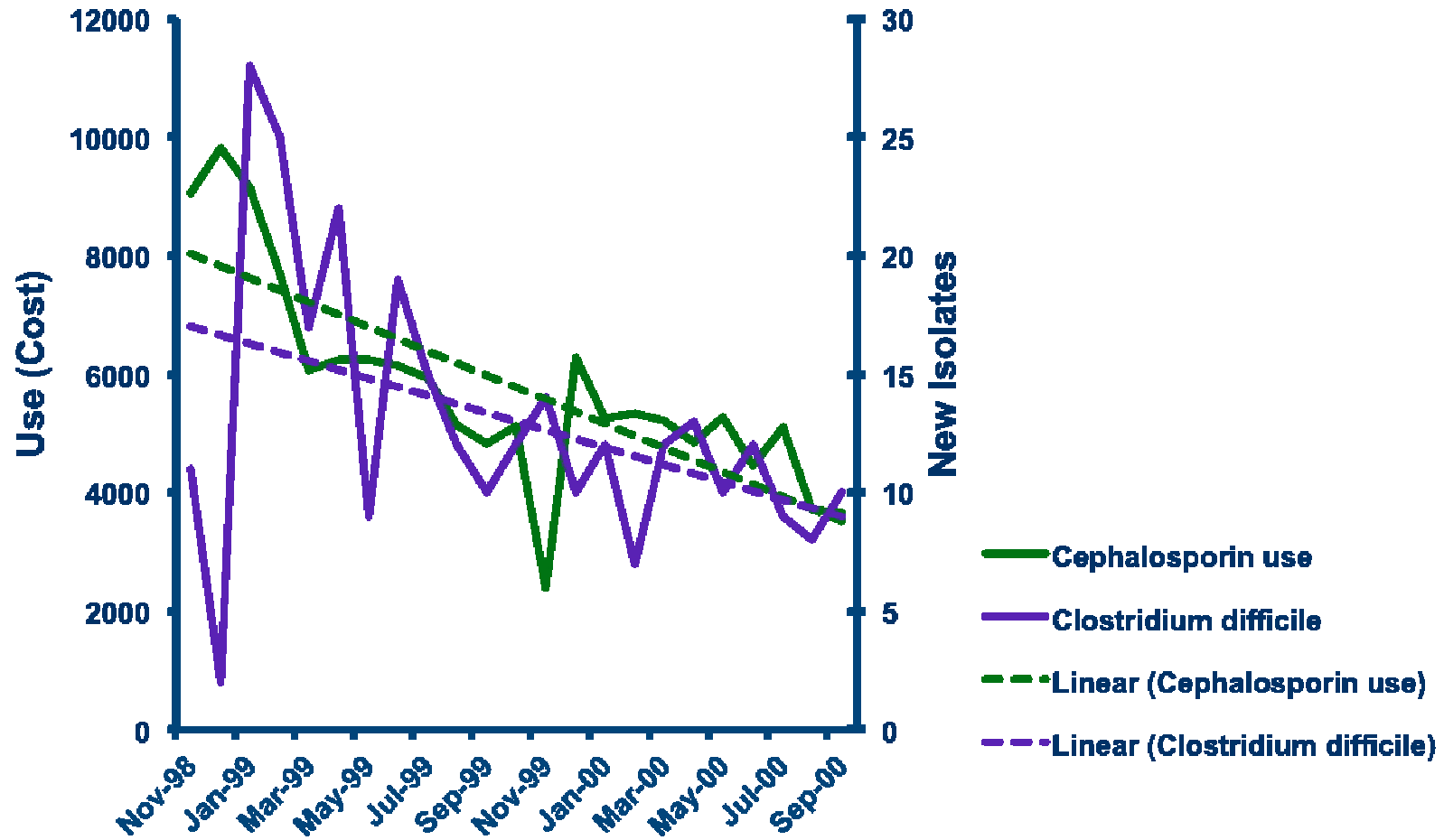
**Ne!!! Reklám?**

*„Közös dolgaink”*

<b>Financial Year</b>	<b>Trust apportioned CDI reports</b>	<b>CDI rate per 10,000 bed days</b>
April 2007-March 2008	33,442	9.3
April 2008-March 2009	19,927	5.5
April 2009-March 2010	13,195	3.6

*„Közös dolgaink”*

# Antibiotic Use and Antibiotic Resistance



David  
Telford

Morecambe University Hospital, Barrow in  
Furness

# Egy WC-re hány beteg jut?

(Rácz J.)



[www.hideg-burkolo-boy.hu](http://www.hideg-burkolo-boy.hu)

*„Közös dolgaink”*

Hasmenés nem infekciós oka(i)

Infekciós ok

„Konvencionális enterális patogén(ek)

*K. oxytoca*

*C. perfringens*

*S. aureus* (0,2-4%)

Giardia, Criptosporidium, Strongyloides (immuncompromittáltak)

CMV (egyéb vírusok)

Polage C. et al: Clin Infect Dis 2012;55:982-989.

Vehreschild T. et al: Annals of Oncology 2013.

**Élet a *C. difficile*-n túl**

„Közös dolgaink”



A CDI növekvő probléma, mind az  
esetszám, mind a recidíva tekintetében

**Összefoglalás**  
Fontos hangsúlyt kell helyezni a  
megelőzésre

Kézmosás

Fertőtlenítés

Antibiotikum politika, illetve kiterjesztése

Épített környezet

Újabb terápiás utak keresése, illetve a meglévők  
elérhetővé tétele

*„Közös dolgaink”*

Amikor a legnagyobb a szükség,

.....

Maksa Zoltán

*„Közös dolgaink”*

Amikor a legnagyobb a szükség,  
akkor legmesszebb a toalet.

Maksa Zoltán



*„Közös dolgaink”*



*„Közös dolgaink”*