

**Impacte de la infecció  
per *Clostridium difficile*  
en els pacients  
immunodeprimits**

**Carlota Gudiol**

**Malalties Infeccioses**

**Hospital Universitari de Bellvitge**

**Hospital Duran i Reynals**

**Càncer i quimioteràpia**  
**Transplantament del moll de l'os**  
**4-20%**

**Transplantament d'òrgan sòlid**  
**3-16%**

**VIH+**  
**Altres**

# Factors de risc

---

- Malaltia de base greu
- Ingrés hospitalari perllongat
- Ús d'antibiòtics
- Quimioteràpia, immunosupressors
- Antiàcids
- Dany mucosa intestinal (QMT, MECH..)

# CD en pacients amb QMT/TMO

## Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infection Rates in Persons with Cancer or Hematopoietic Stem Cell Transplant: A C3IC Network Report

Kamboj M *et al.*  
Infect Control Hosp  
Epidemiol  
2012

- Estudi multicèntric d'11 centres oncològics a EEUU
- Taxa de **15.8** vs 7.4 / 10.000 pacients-dia (MMWR, 2012)

TABLE 1. Cancer-Specific Rates of CDI

Rate	Cases	Total patients	Percentage
Allogeneic HSCT <sup>a</sup>	83	307	27
Autologous HSCT	27	290	9.0
Leukemia/MDS	53	426	12.4
Lymphoma	37	1,189	3.1
Solid tumors	317	22,889	1.4

# Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

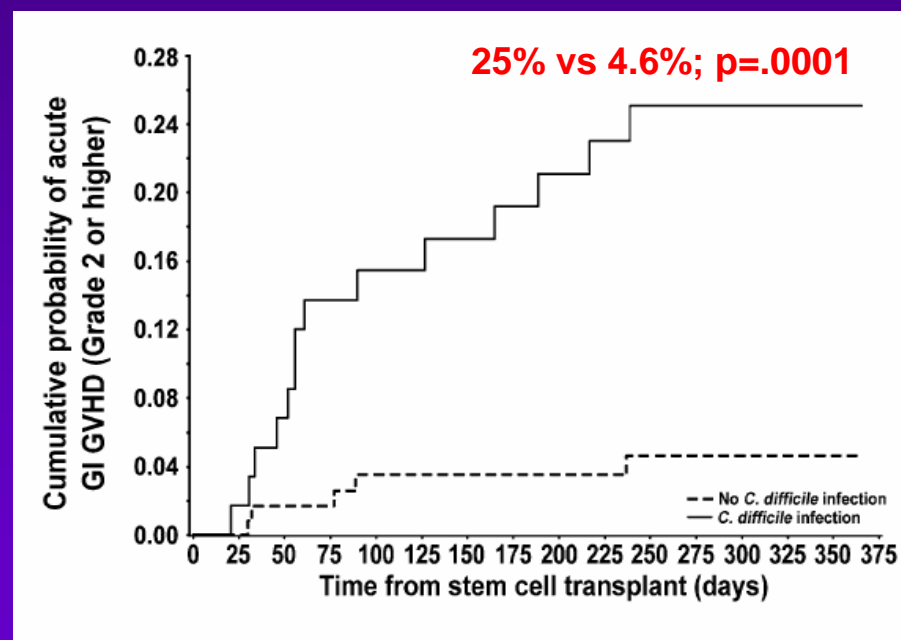
Carolyn D. Alonso,<sup>1,2</sup> Suzanne B. Treadway,<sup>1</sup> David B. Hanna,<sup>3</sup> Carol Ann Huff,<sup>4</sup> Dionissios Neofytos,<sup>1</sup> Karen C. Carroll,<sup>5</sup> and Kieren A. Marr<sup>1,4</sup>

CID 2012

- Estudi retrospectiu cas-control 1:2 (gen'03-des'08)
- 92 casos en 999 pts: IA a l'any **9.2%** (alo 12.5% > auto 6.5%)
- FR de CDI en aloTPH:
  - QMT a l'acondicionament
  - ATB post-TPH
  - MECH aguda
  - Colonització per Enterococ Vanco-R.

# Clínica i evolució

- Abscència dels marcadors tradicionals de gravetat
  - Resposta inflamatòria atenuada?
- Bona evolució amb metronidazol oral
  - ↑ risc de recurrències
- Associació amb **MECH GI**
  - Aparició més precoç
- **21.7%** recurrències
  - Sobretot si MECH GI (x5)
- No diferències en mortalitat a 1 any en aloTPH (**30.4%**)



# TMO alogènic

---

***Clostridium difficile*-Associated Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Risk Associations, Protective Associations, and Outcomes**

Dubberke *et al.*, Clinical Transplantation 2012

- ✓ Retrospectiu cas-control 1:2
- ✓ 37 episodis de CD i 67 controls (2001-2003)
- ✓ 43% lleu-moderada i 57% severa

# AloTPH Evolució

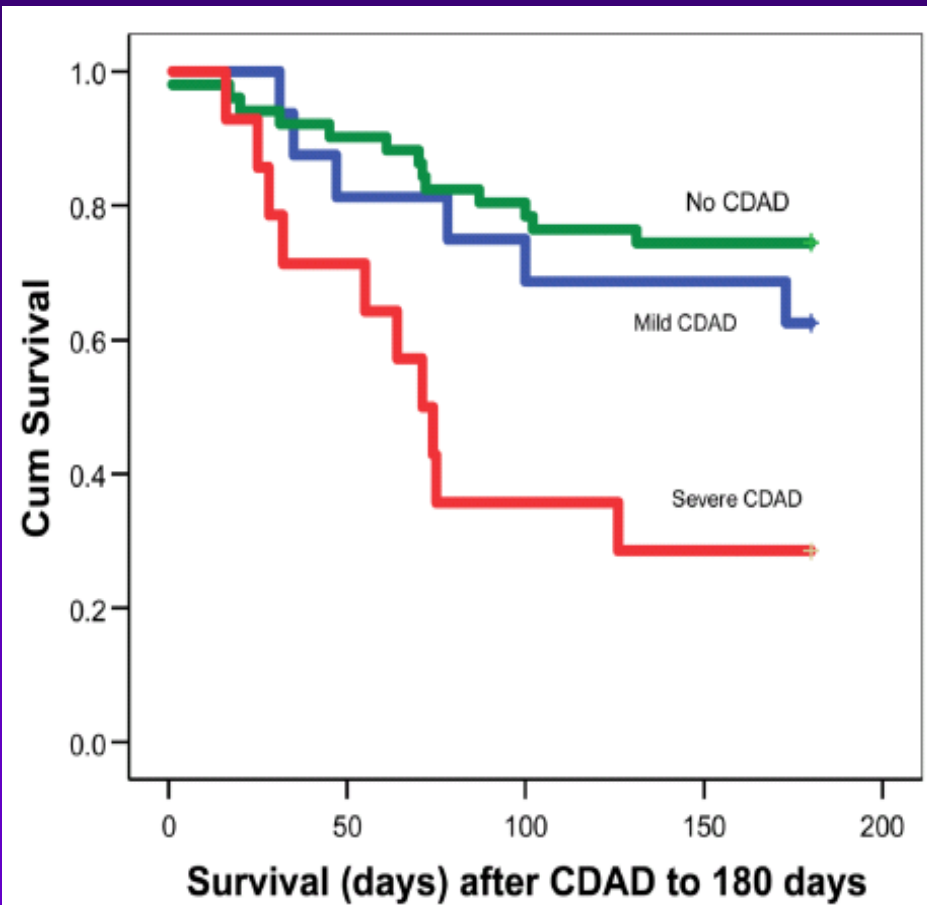
---

	Controls	CD lleu- moderada	CD greu	<i>p</i>
MECH	24%	44%	71%	<.001
MECH III-IV	13%	31%	57%	<.001
MECH GI	4%	18%	29%	0.007
Bacterièmia	9%	50%	57%	<.001

---



# Alo-TPH Evolució



Mediana >180 dies vs 71 dies,  $p=0.001$

## Variables Associated with Death at 180 Days

Variable	Unadjusted HR	Adjusted HR
Age (continuous)	0.9 (0.9–1.0)	
Severe CDAD	3.7 (1.7, 8.1)	2.6 (1.1, 6.2)
Bloodstream infection *	2.6 (1.3, 5.6)	
Relapse/refractory disease	3.2 (1.6, 6.8)	3.7 (1.7, 7.8)
Late post-engraftment period	2.4 (1.2, 5.0)	
GVHD *	2.5 (1.2, 5.3)	
Severe GVHD *	3.4 (1.6, 7.1)	2.7 (1.2, 6.1)

# *Clostridium difficile* Infection in Patients with Neutropenia

Marcus Gorschlüter,<sup>1</sup> Axel Glasmacher,<sup>1</sup> Corinna Hahn,<sup>1</sup> Frank Schakowski,<sup>1</sup> Carsten Ziske,<sup>1</sup> Ernst Molitor,<sup>2</sup> Günter Marklein,<sup>2</sup> Tilman Sauerbruch,<sup>1</sup> and Ingo G. H. Schmidt-Wolf<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine I and <sup>2</sup>Medical Microbiology and Immunology, University of Bonn, Bonn, Germany

CID 2001

- Estudi retrospectiu del 1991 al 2000
- 875 episodis de neutropènia en 371 pts
- 61 casos de CD en 53 pacients = **7%**

**Table 1. Clinical characteristics in patients with independent episodes of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD).**

Clinical characteristic	Value
Independent episodes of CDAD	61
Cycles of myelosuppressive chemotherapy	875
Patients who developed $\geq 1$ episodes of CDAD	53
Patients who received myelosuppressive chemotherapy	371
→ Recurrences of CDAD	2 (3.3)
Age, years	
Median	53
Range	18–80
Sex	
Male	35 (57.4)
Female	26 (42.6)
Underlying malignancy	
→ Acute myeloid leukemia	43 (70.5)
Acute lymphoblastic leukemia	12 (19.7)
Chronic myeloid leukemia <sup>a</sup>	4 (6.6)
High-grade non-Hodgkin's lymphoma	2 (3.3)
Therapy with high-dose cytarabine	22 (36.1)
Antibiotic prophylaxis	
No iv antibiotics	26 (42.6)
→ Colistin and trimethoprim-sulfamethoxazole	25 (41.0)
Colistin and ciprofloxacin	1 (1.6)
→ Prior iv antibiotics	35 (57.4)
Penicillins, such as piperacillin, ampicillin	27 (44.3)
Cephalosporins, such as ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime	15 (24.6)
Carbapenems, such as meropenem	3 (4.9)
Quinolones, such as ciprofloxacin	4 (6.6)
Aminoglycosides, such as gentamicin, amikacin	19 (31.1)
Glycopeptides, such as teicoplanin, vancomycin	9 (14.8)
Other, such as erythromycin, metronidazole	3 (4.9)

✓ Dies de NTP, mediana: 22

✓ Dies de NTP fins CD,  
mediana, 10

# Evolució

---

- Complicacions:
  - **8.2%** progressió a enterocolitis greu, sense altres complicacions
  - **21.3%** bacterièmia (SEPI i BGN entèrics)
- **90.9%** resposta a metronidazol vo
- 2 recurrències (**3.3%**)
- Mortalitat global (30 dies): **21.3%**  
(no mortalitat clarament atribuïble)

# TOS

## ORIGINAL ARTICLE

### Outcome of *Clostridium difficile*-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study

Oscar Len,<sup>1</sup> Dolores Rodríguez-Pardo,<sup>1</sup> Joan Gavalda,<sup>1</sup> José María Aguado,<sup>2</sup> Marino Blanes,<sup>3</sup> Nuria Borrell,<sup>4</sup> Germán Bou,<sup>5</sup> Jordi Carratalà,<sup>6</sup> José Miguel Cisneros,<sup>7</sup> Jesús Fortún,<sup>8</sup> Mercé Gurgui,<sup>9</sup> Miguel Montejo,<sup>10</sup> Carlos Cervera,<sup>11</sup> Patricia Muñoz,<sup>12</sup> Angel Asensio,<sup>13</sup> Julián Torre-Cisneros<sup>14</sup> and Albert Pahissa<sup>1</sup> on behalf of RESITRA/REIPI (Spanish Research Network for the Study of Infection in Transplantation)

42 episodis en 36 pacients, de 4472 TX

Transplant International 2012

Type of transplant	Total number of transplants	Total CDAD cases	Incidence (%)	Incidence density rate*
Liver	1570 (35)	10 (23.7)	0.63	0.16
Kidney	2057 (46)	16 (38)	0.77	0.2
Heart	406 (9)	5 (12)	1.23	0.33
Lung	310 (7)	6 (14.3)	1.93	0.71
Pancreas	128 (3)	5 (12)	3.9	1.62
Global	4472 (100)	42	0.94	0.86

# Clínica i evolució

---

- **90%** en els 6 mesos postTX (**48%** primer mes)
- **26.2%** no antecedent d'ATB previs
- Factors de risc:
  - Cefalosporines de 1<sup>a</sup> i 2<sup>a</sup> generació
  - Profilaxis amb ganciclovir
  - Corticosteroids en els 3 mesos previs
- Tractament: **metronidazol oral** (10 dies mediana), + **vanco oral** en 2 casos per refractarietat
- Colitis fulminant → **colectomia** en 1 cas THO
- Recaigudes: **16.7%**, tots retractats amb metronidazol
- Mortalitat a l'any similar (**8.3% vs 7%**)
- No mortalitat atribuïble

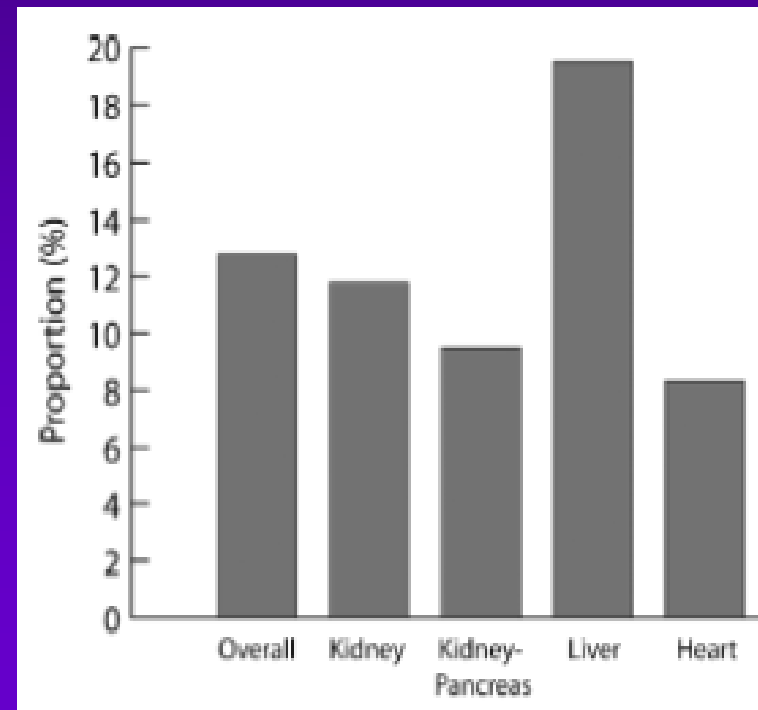
# *Clostridium Difficile* Colitis: Increasing Incidence, Risk Factors, and Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients

Transplantation 2012

- ✓ Cohort prospectiva
- ✓ Gen 1999- Mar 2010
- ✓ 1331 TOS: **12.4%** CDI (165 pts)

## Incidència anual

1999	2005	2010
<b>4.5%</b>	<b>21.1%</b>	<b>9.5%</b>



**TABLE 1.** Incidence and mortality of CDAD in solid organ transplant recipients during the study period (1999–2010)

	n	Percentage
Overall incidence of CDAD	165	12.4
Incidence of CCDC	26	15.8
Overall mortality	14	8.5
Overall graft loss	13	7.9
Recurrent CDC	14	8.5

CCDC: colectomia, pèrdua de l'empelt (30d), mort (3 mesos)

**TABLE 3.** Significant clinical markers associated with CCDC on univariate analysis and the results of multivariate analysis

	CDAD	CCDC	<i>p</i>	<i>p</i> multivariate	OR (95% CI) multivariate
Peak WBC ( $\times 1000/\text{mm}^3$ )	15.7	25.1	0.001	0.011	1.08 (1.02–1.15)
Platelet nadir ( $\times 1000/\text{mm}^3$ )	136	82	0.014	NS	NS
Rise in creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	3.8	61.1	0.006	NS	NS
CT scan pancolitis (%)	11.6	60.0	0.003	0.015	2.52 (1.19–5.35)



# Objectiu

---

Determinar l'epidemiologia, les característiques clíniques i l'evolució de la infecció per *Clostridium difficile* en els pacients immunodeprimits amb càncer.

# Metodologia i pacients

---

- **Disseny:** Estudi descriptiu observacional
- **Localització:** Hospital Duran i Reynals, centre oncològic de referència, d'uns 150 llits
- **Període d'estudi:** Gener 2000 – Setembre 2012
- **Pacients:** pacients adults amb càncer i/o transplantament del moll de l'os, amb un episodi, com a mínim, de diarrea per CD

# Diagnòstic microbiològic

---

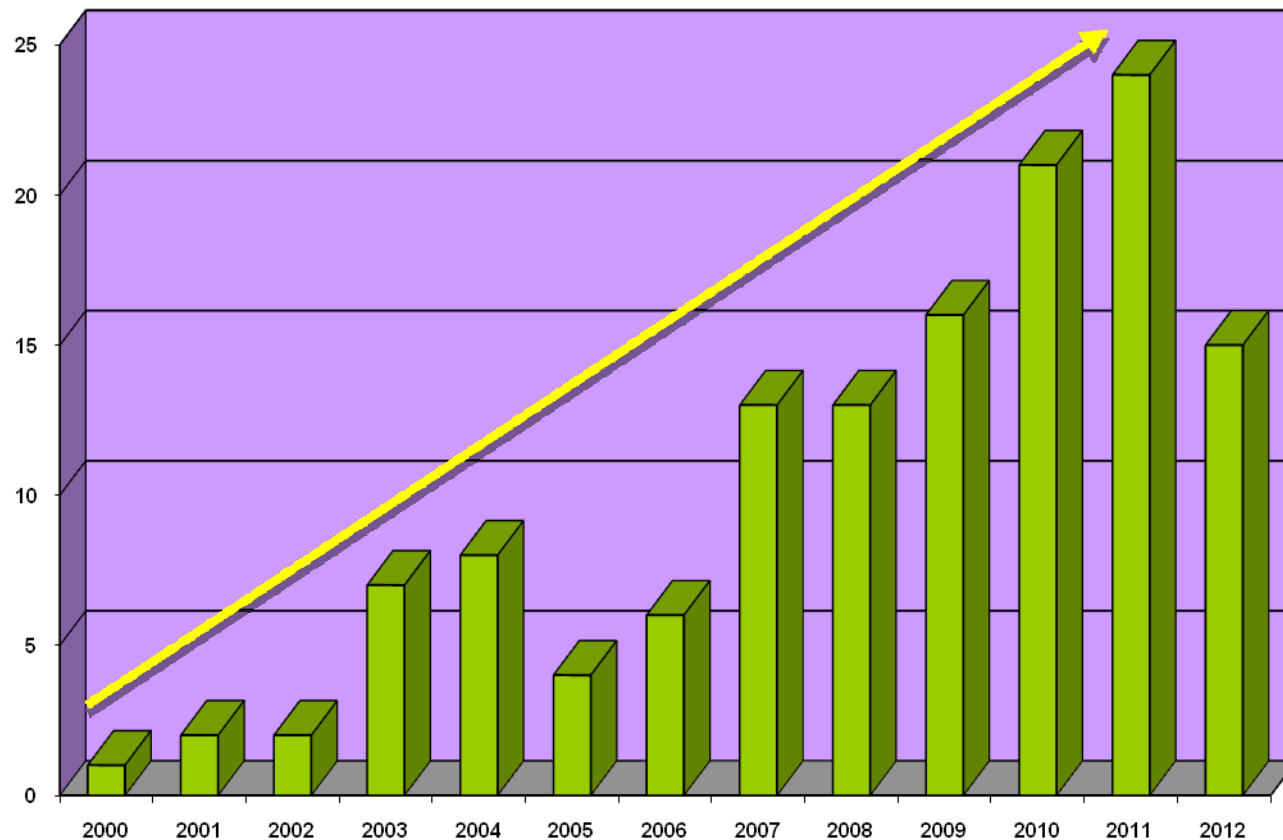
- Detecció directa de la toxina a la femta  
(citotoxicitat al cultiu cel.lular)
- Aïllament del CD a la femta, en un medi selectiu
- Detecció de la capacitat toxigènica de la soca aïllada al cultiu
- (Estudi del ribotip per PCR)

# Número d'episodis

132 episodis en 118 pacients:

2 pts 3 episodis i 10 pacients 2

Número d'episodis



# Resultats

---

## Característiques basals

- ✓ Edat, mitja: 55.9 anys ( ± 16 a)
- ✓ Sexe (masculí): 72 (54.5%)
- ✓ Malaltia de base: 

Hematològica: 97 (73.5%)
Tumor sòlid: 35 (26.5%)
- ✓ TMO: 27 (20.5%): alogènics 19, autòlegs 6, cordó-haplo 2.
- ✓ MECH: 12 (9%)
- ✓ Altres comorbiditats: 35 (26.5%)
- ✓ QMT prèvia (1 mes): 95 (72%)
- ✓ Altres IMMS: 60 (46%)
- ✓ Corticoides: 35 (26.5%)
- ✓ Neutropènia (<500/ $\mu$ L): 49 (37%)
- ✓ Mucositis intestinal: 33 (25%)

# Resultats

---

## Característiques basals

✓ ATB's previs (1 mes): 117 (91%)

Cefalosporines 63%

Carbapenems 48%

Glicopèptids 39%

Inhibidors de beta-lactamases 33%

Quinolones 28%

Aminoglicòsids 20%

✓ Dies d'ATBs previs, mediana: 18.5 (rang 2 - 90)

✓ Antiàcids: 125 (98%)

# Resultats

---

## Característiques clíniques

- ✓ Freqüència deposicional, mediana: 4 (rang 2 - 12)
- ✓ Diarrea hemorràgica: 9 (7%)
- ✓ Dolor abdominal: 65 (51%)
- ✓ Temperatura axil.lar > 38°C: 86 (67%)
- ✓ Leucòcits > 20.000/mL: 12 (9%)
- ✓ Albúmina, mediana (gr/dl): 29 (rang 15 - 44)
- ✓ Insuficiència renal: 15 (11%)

# Tractament

---

- ✓ **Tractament amb metronidazol oral: 99 (78%)**
  - ❖ dosis 500mg/8h (70%)
  - ❖ dies de metro, mediana: 11 dies (rang 1 - 20)
- ✓ **Ttment amb metronidazol ev: 11 (9%)**
- ✓ **Ttment amb Vancomicina oral: 12 (9.4%)**
  - ❖ dies de vanco, mediana: 15 dies (rang 1 – 27)
  - ❖ casos greus o recaigudes
  - ❖ profilaxis secundària
- ✓ **Retirada dels antibiòtics: 45 (35.4%)**



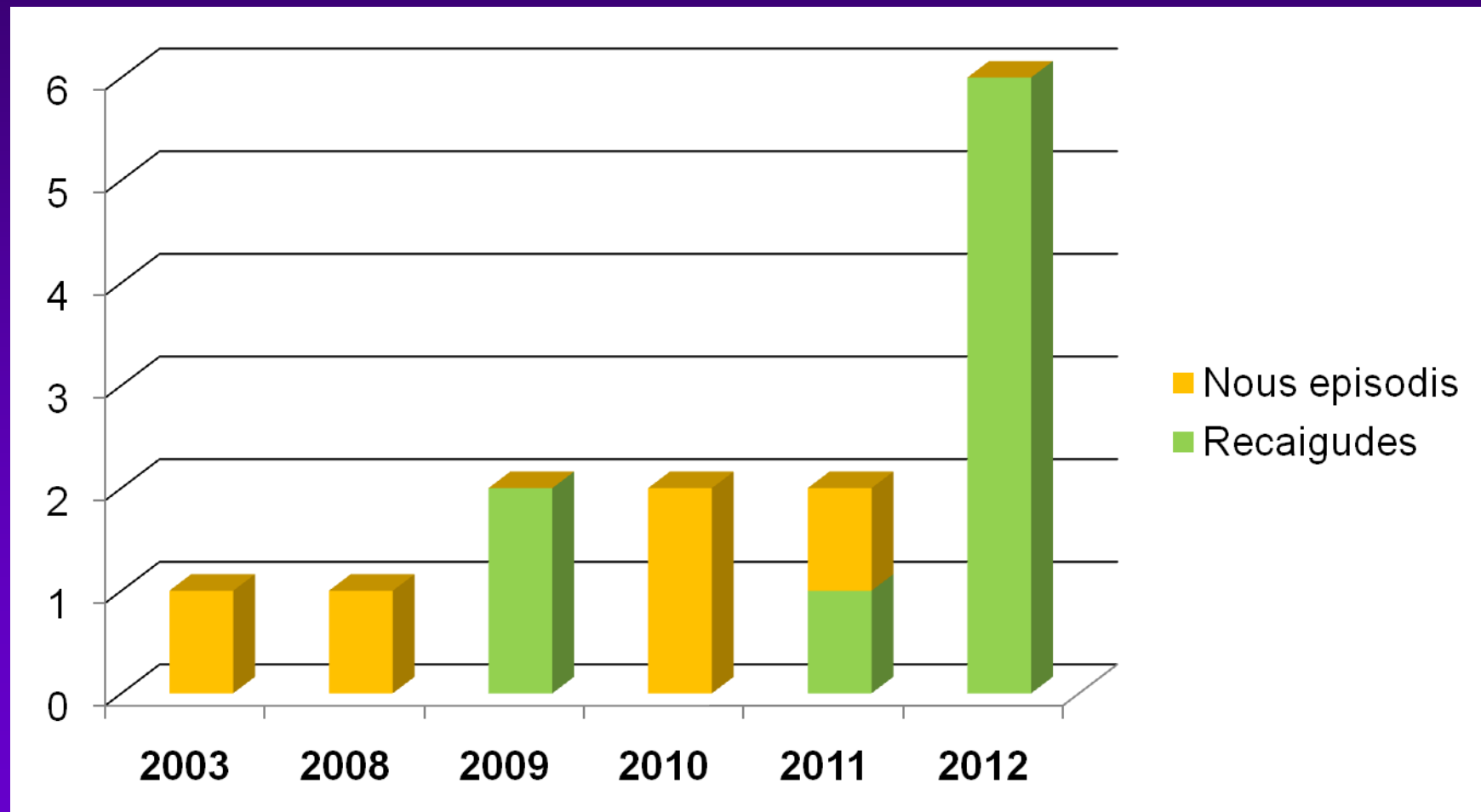
# Evolució

---

- ✓ Ingress a la UCI: 5 (4%)
- ✓ Colectomia per perforació: 1 pacient (1%)
- ✓ Altres complicacions: 26 (20%)
  - ❖ Bacterièmia 8 (6%) (gram negativa en 5)
- ✓ Recaigudes\*: 9 (7%)
- ✓ Mortalitat global (30 dies): 19 (16%)
- ✓ Mortalitat atribuïble: 5 (4.2%)
  - ❖ NTP amb colitis fulminant i SDRA (èxitus 24h)
  - ❖ LLC + AHAI, ttment 3 dies, sepsis PAE (èxitus 72h)
  - ❖ LMC avançada, no ttment (èxitus 72h)
  - ❖ NTP amb pancolitis greu + IFI (èxitus 21 dies)
  - ❖ NTP no ttment, progressió (èxitus 48h)

\*Recaigudes < 8 setmanes (Mc Donald, Infect Control Hosp Epidemiol 2007)

# Nous episodis vs recaigudes



# Conclusions

---

1. La incidència de diarrea per CD en la població d'immunodeprimits és relativament baixa
  - ✓ S'està observant un augment en els darrers anys
  - ✓ Varia segons la zona geogràfica i el tipus d'hoste
2. Abscència de marcadors clínics de gravetat clàssics
3. Bona evolució amb tractament amb metronidazol vo
4. S'associa a una morbi-mortalitat no despreciable, especialment en els pacients receptors d'un TMO alogènic

# Conclusions

---

5. Augment dels casos greus i recaigudes en els darrers anys
6. Possible canvi en l'epidemiologia de la infecció?
7. Cal millorar les estratègies de prevenció i tractament d'aquestes infeccions, especialment en els hostes immunodeprimits