

***XXI Jornades de la Societat Catalana de
Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica***

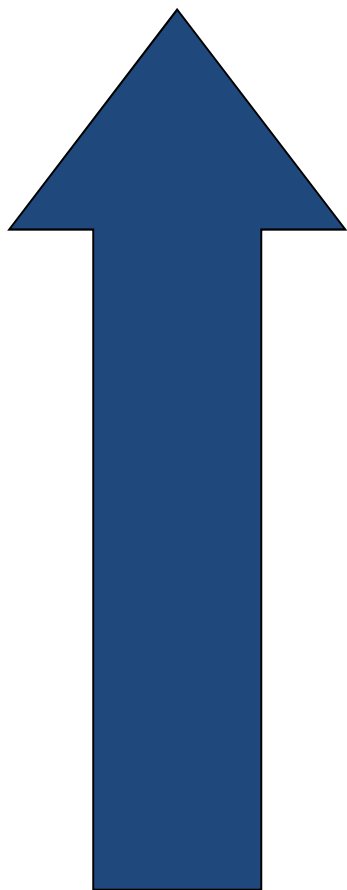
**RECAIGUDES EN LA MALALTIA PER *C. difficile*
COM ES POT MILLORAR LA SITUACIÓ?**

Dolors Rodríguez

Servei de Malalties Infeccioses
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Núria, 20 d'Octubre 2012



CANVIS A L'EPIDEMIOLOGIA DE LA MALALTIA PER *C. difficile*



Incidència

Severitat

Mortalitat

Manca de resposta al tractament

Disseminació soques epidèmiques

Casos en Malalts "de baix risc"

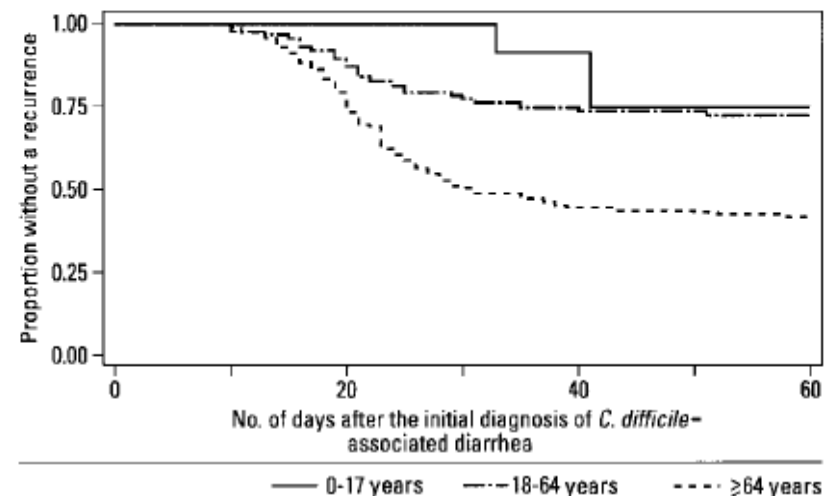
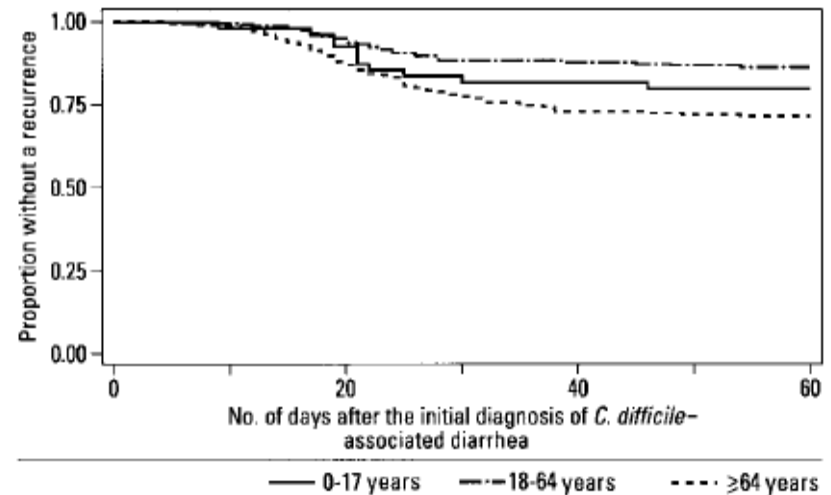
Increasing Risk of Relapse after Treatment of *Clostridium difficile* Colitis in Quebec, Canada

□ Dificultat pel tractament → El doble de pacients varen necessitar vancomicina en el període 2003-4 (25,7%) vs 1991-2002 (9,6%), degut a "manca de resposta"

□ Es varen doblar les recurrències després d'un tractament amb metronidazol en el període 2003-4 vs 1991-2002

Pépin J, et al CID 2005.

Pépin J, et al. Can Med Assoc J 2005



RECAIGUDES DE LA DACD, JUSTIFICACIÓ

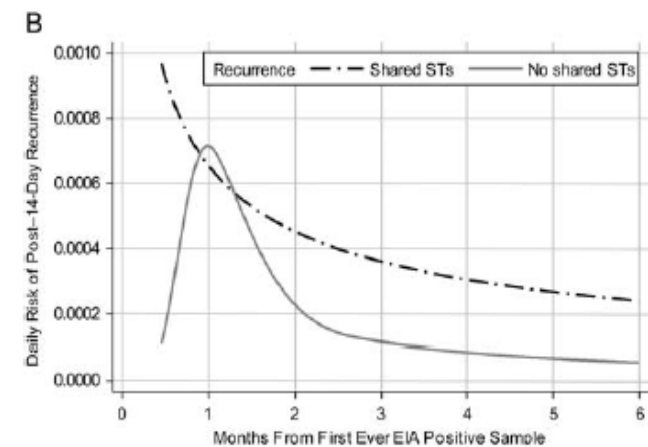
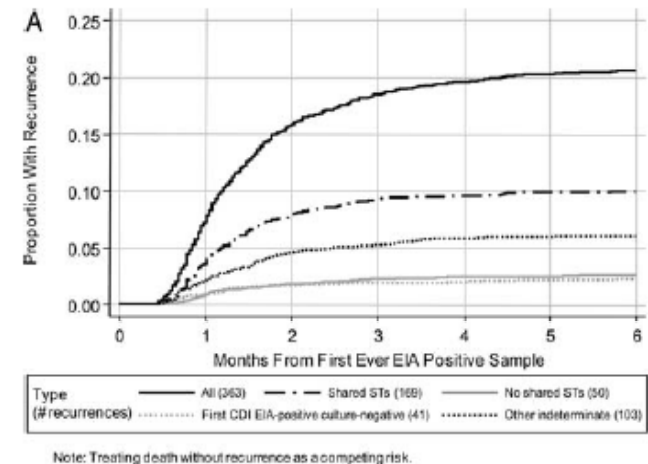
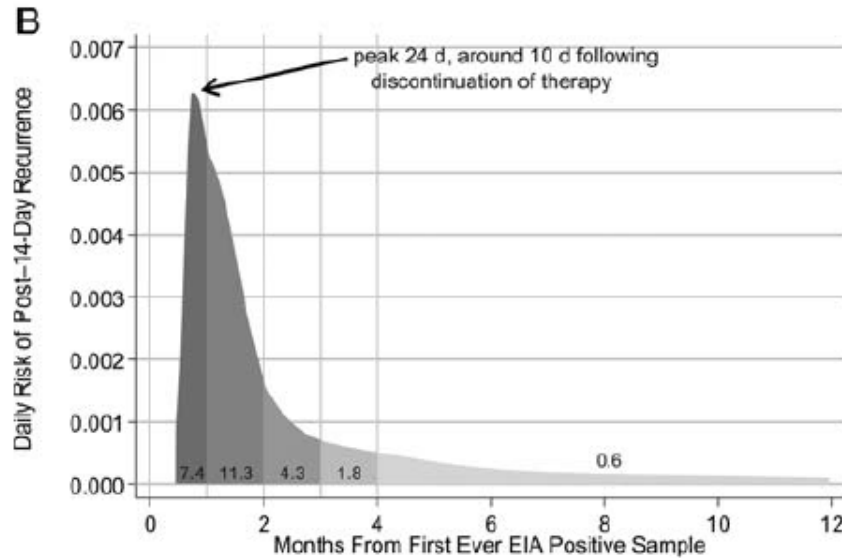
- ❑ Recaigudes de la malaltia descrites en un 12-25% dels casos
- ❑ La majoria durant les 4 primeres setmanes post tractament
- ❑ 11% de les recurrències presenten complicacions (perforació ...)
- ❑ Si 2 o més recidives, risc de recurrència posterior de fins el 45-60%
- ❑ Reinfecció vs. Recidiva

Table 1. Relapse Versus Second Infection as Determined by Polymerase Chain Reaction Ribotyping and Sorted by Interval Between Episodes

Interval between episodes, weeks	All recurrent episodes, no. (%) (n = 134)			Index and second episode only from patients with >1 recurrence, no. (%) (n = 102)		
	Total	Relapse	Second infection	Total	Relapse	Second infection
2-4	48	43 (90)	5 (10)	37	32 (86.5)	5 (13.5)
4-8	37	32 (86.5)	5 (13.5)	28	24 (86)	4 (14)
>8	49	32 (65)	17 (35)	37	24 (65)	13 (35)

Predictors of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Implications for Initial Management

- 1678 patients que sobreviuen 14 dies al dx de DACD
- 363 (22%) recaigudes \geq 14 dies del diagnòstic inicial \rightarrow 94 (26%) segona recidiva \rightarrow 24 més caigudes (fins a 6)
- Majoria en 0-2 mesos, 4% 2 -4 mesos
- Només el 23% són reinfeccions



RECAIGUDES DE LA DACD, JUSTIFICACIÓ

□ Justificació:

- ✓ Associat a determinades soques
- ✓ ¿resistència al tractament antibiòtic utilitzat?
- ✓ Tractaments antibiòtics... afecten la flora intestinal



- Germinació d'espores residuals després de suspendre el tractament
- Manca de resposta immune de l'hoste enfront CD
- Reinfecció (hoste susceptible / colonització ambiental)

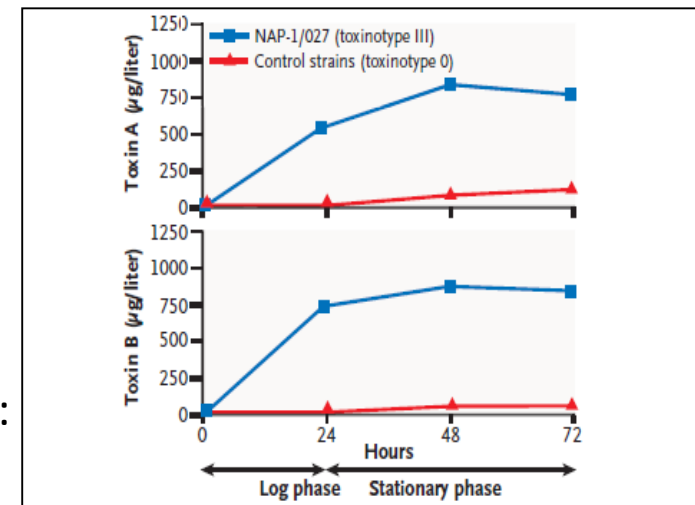
A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality

Vivian G. Loo, M.D., Louise Poirier, M.D., Mark A. Miller, M.D.,

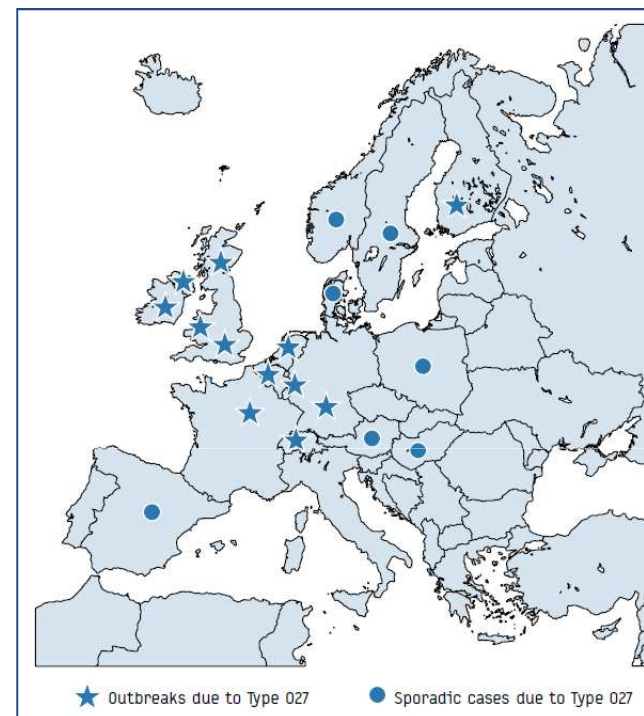
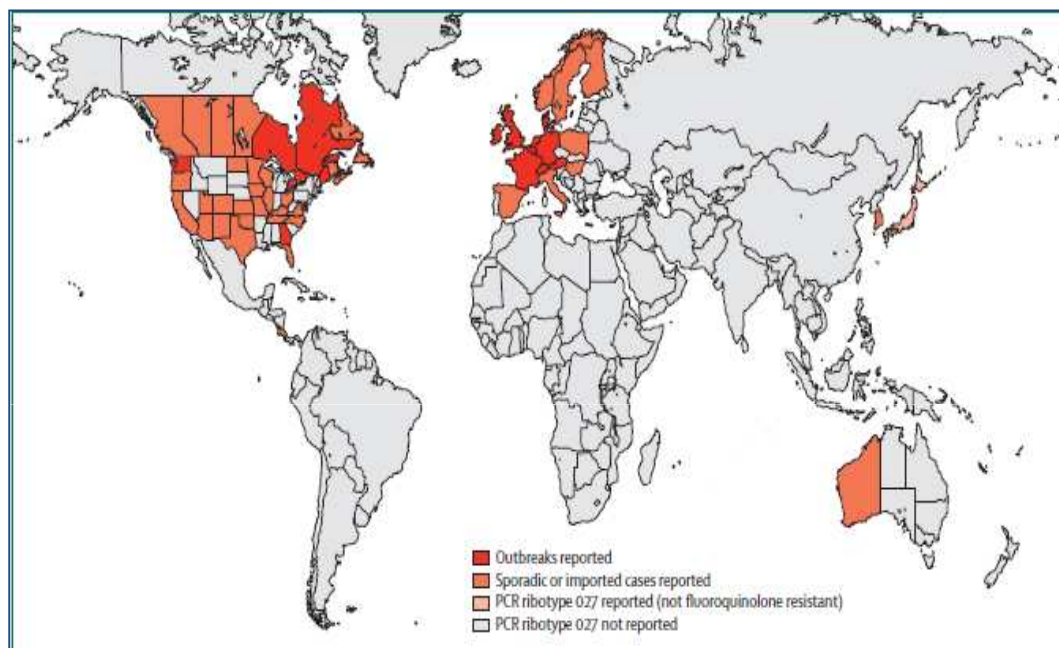
- ❑ Incidència de DACD: 22,5/1.000 ingressos
- ❑ Augment de la incidència amb l'edat
- ❑ 24,8% mortalitat als 30 dies (relacionada 6,9%),
- ❑ 6,5% ingressos a UCI y 1,9% colectomies

❑ Soca predominant: NAP1 (82%)

- ✓ Resistent a fluorquinolones
- ✓ Deleció parcial al *tcdC* (18bp, pos117)
- ✓ Produeix grans quantitats de toxina A i B
- ✓ Produeix toxina binària
- ✓ Sensible a metronidazol i vancomicina
- ✓ Ribotip: 027, toxinotip III, REA: Grupo BI PFGE:
Tip NAP1



DISTRIBUCIÓ MUNDIAL DE *C difficile* NAP1/ ribotip 027



□ Fins juny 2008, la soca 027 s'havia identificat en 16 països europeus (a 9 com a causant de brots i a 7 de forma esporàdica)

□ S'han detectat a Bèlgica, Holanda, Nord d'Irlanda, Escòcia i Espanya casos de malaltia per CD, causats per la soca 078 amb un mecanisme similar d'hiperproducció de toxines

RESISTÈNCIA DE *C. difficile* A METRONIDAZOL

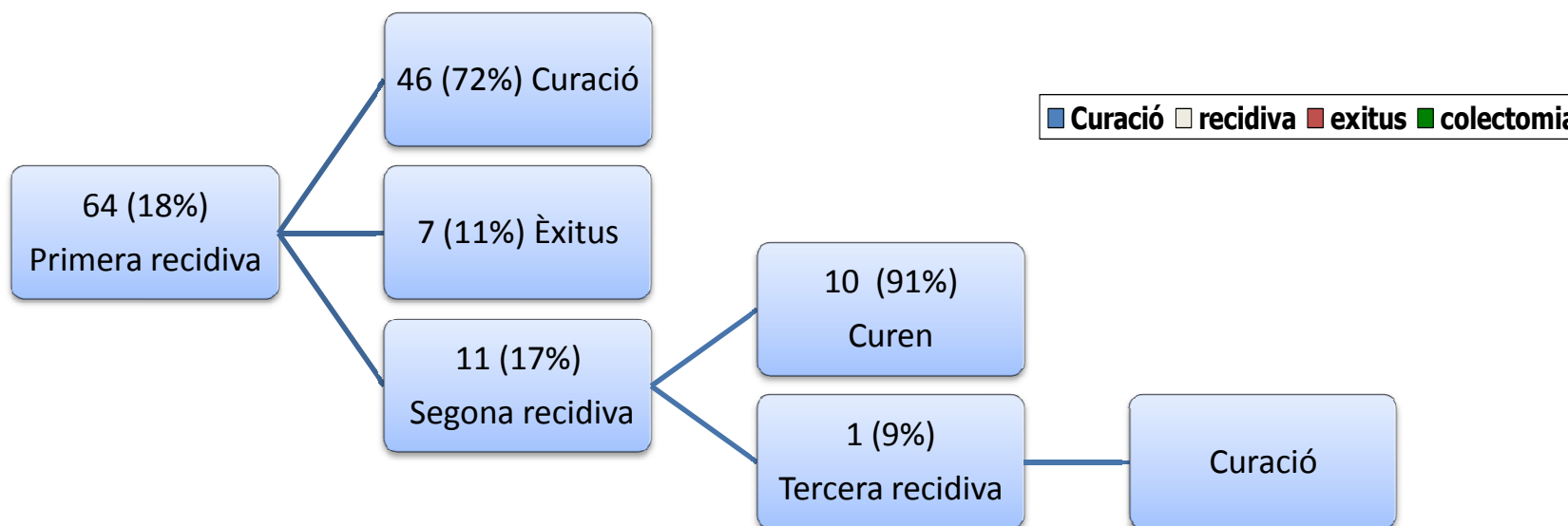
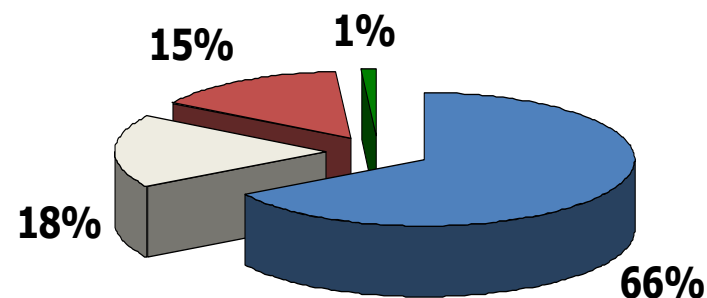
Autor	Any	País	N soques	% R a Metronidazol
Olsson-Liljequist	1981	Suècia	32	1 (3%)
Barbut	1999	Francia	198	6 (3%)
Wong	1999	USA	100	1 (1%)
Peláez	2002	Espanya	415	26 (6%)
Bishara	2006	Israel	49	1 (2%)
Barbut	2007	Europa	354	0
Sánchez-Somolinos	2008	Espanya	73	9 (12%) Heteroresistència
Baines SD*	2008	Europa	272	24,4% ribotip 001 no a 106 i 027
Estudi Barcelona	2009	Catalunya	154	0
Tenover FC	2012	USA	316	0

C. difficile a BARCELONA

- ❑ Prospectiu, multicèntric, "hospital- based"
- ❑ Durant l'any 2009 a 16 hospitals de Barcelona
- ❑ S'identificaren 365 episodis (362 pacients) → Incidència:
 - ✓ 1.25 episodis /10³ ingressos
 - ✓ 1.97 episodis/10⁴ estades hospitalàries



- ❑ Evolució:
 - ✓ **Mortalitat als 30 dies:** 50 (15%) pacients; a 18 (5%) es va considerar relacionada.
 - ✓ **Recurrències:** 64 (18%) pacients



C. difficile a BARCELONA

- ❑ Totes les soques estudiades (n=154) S metro i vanco
- ❑ **Ribotipat:**
 - ✓ Fet a 174 aïllats, de 146 pacients
 - ✓ Es varen identificar 54 ribotips diferents, els més freqüents: 241 (25%), 126 (16%), 078 (6%), 020 (4%) i 050 (3%)
 - ✓ **No es va identificar cap aïllat del ribotip 027**

- ❑ Els pacients amb soques del ribotip del grup 020 presentaren un major risc de recurrència (RR: 7.2; IC95%:1,3-38,9; $p=0,008$)



Factors associats a recurrència	OR (CI 95%)	P
Leucocitosi $>15 \times 10^3$ cèl·lules /ml	2,1 (1,15-3,99)	0,017
Edat > 65 anys	2,1 (1,12-4,03)	0,021

RECAIGUDES DE LA DACD

❑ Factors de risc de recaiguda¹:

- ✓ Edat >65 anys
- ✓ Administració d'antibiòtics durant / després de l'episodi
- ✓ Mediació antiàcida concomitant
- ✓ Ingress hospitalari prolongat
- ✓ Gravetat de l'episodi inicial
- ✓ Malaltia de base greu
- ✓ Polimorfismes del gen promotor de la IL-8 ²
- ✓ Resposta immune inadequada en front de la toxina A
- ✓ Persistència de la alteració de la flora del colon
- ✓ Episodi previ de DACD

¹Garey KW, et al. J Hosp Infect 2008, ² Garey KW, et al . Clin Infect Dis 2010.

Factors de risc de recaigudes de la DACD

❑ Mediació antiàcida concomitant¹

Cohort retrospectiva n=1166 pacients → 527 (45%) PPIs

✓ Risc de recaiguda augmentat si PPIs (25.5% vs. 18.5%) HR:1.42

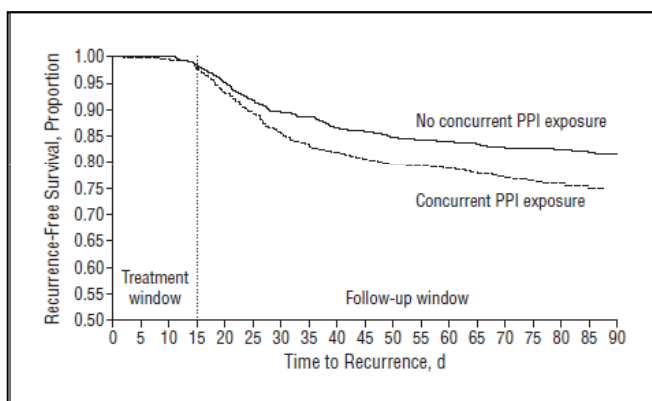


Table 2. Association of CDI Treatment-Concurrent PPI Exposure With Recurrent CDI Within 90 Days

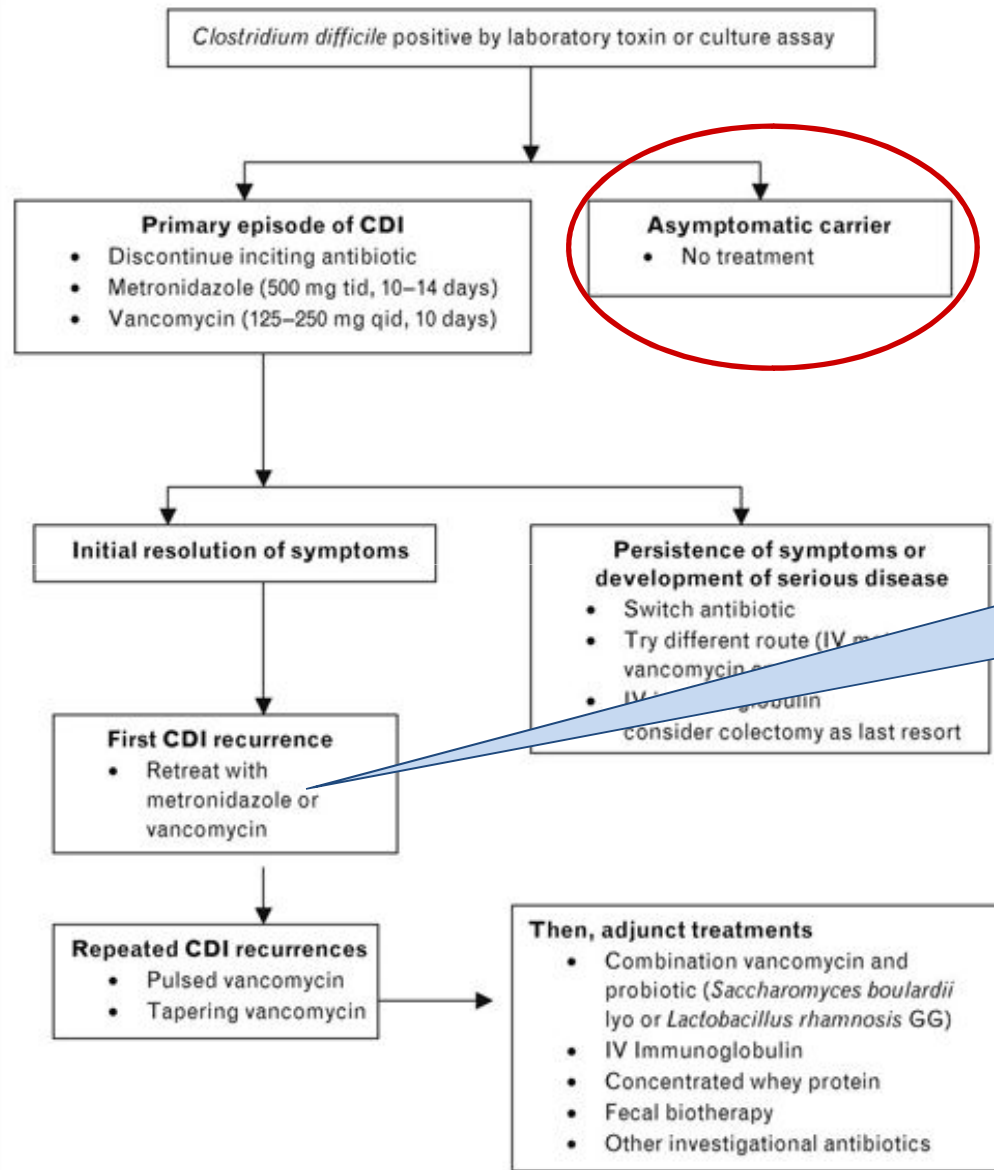
Model	HR (95% CI)	P Value
Unadjusted	1.42 (1.11-1.82)	.006
Adjusted ^a	1.42 (1.10-1.83)	.008
Age stratified, y ^a		
<60 (n=189)	1.19 (0.56-2.55)	.65
60-80 (n=503)	1.22 (0.94-1.85)	.11
>80 (n=384)	1.86 (1.15-3.01)	.01
Non-antibiotic exposure stratified ^a		
Antibiotic exposure (n=426)	1.71 (1.11-2.64)	.01
No additional antibiotic exposure (n=740)	1.33 (0.94-1.78)	.12

❑ Administració d'antibiòtics durant / després de l'episodi²

✓ Risc augmentat fins a 3 mesos després del tractament

¹Linsky , et al. Arch Int Med 2010, ² Hensgens M.PM et al J Antimicrob Chemother 2012

TRACTAMENT ANTIBIOTIC DE LA DACD



Metronidazol no és inferior a vancomicina en el tractament de la primera recaiguda
Pépin J. CID 2006

CDI, *Clostridium difficile* infection; i.v., intravenous; q.i.d., four times daily; t.i.d., three times daily.

TRACTAMENT DE LES RECAIGUDES

Primera recaiguda:

- ❑ Estratificar segons el grau de severitat
 - ✓ Requeriment d'ingrés a UCI o
 - ✓ Almenys 2 dels següents
 - edat >70 anys
 - leucocitosi $\geq 15.000-20.000$ cel/mm³
 - augment creatinina >1,5 vegades (o creatinina >2 mg/dl)
 - febre $\geq 38,3$
 - presència ili paralític
 - ≥ 10 deposicions/dia
 - albúmina <2,5 mg/dl
 - evidència de colitis al TC

TRACTAMENT DE LES RECAIGUDES

Tractament estratificat segons el grau de severitat

✓ **Lleu-moderada:**

- Metronidazol 250mg/6h-500 mg/8h vo x **14 d** vo
- No resposta al 5-6 dia (3%) → vancomicina

✓ **Greu:** Vancomicina 125-500 mg/6h x **14 d** vo

✓ **Greu complicada** (colitis greu, shock, ili...)

- Vanco. vo (x SNG +/- rectal) + Metronidazol iv
- **Seguiment x Cirurgia (Colectomia lactat>5 o/i >50.000l)**

Suspensió de l'agent causal

TRACTAMENT DE LES RECAIGUDES

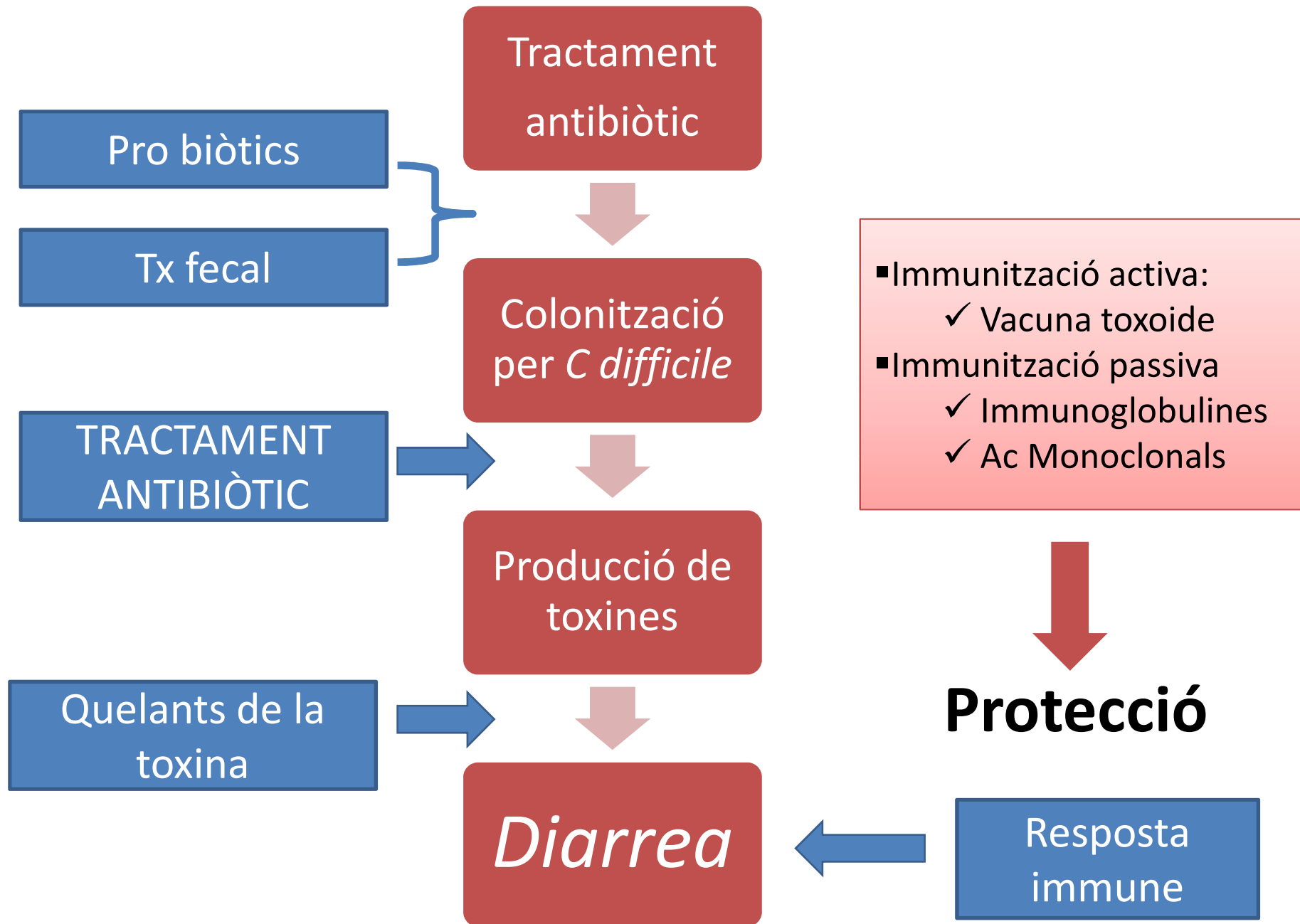
Segona recaiguda i posteriors

- ✓ No metronidazol per rics de neurotoxicitat
- ✓ **Vancomicina** en polsos / pauta descendent
 - 125 mg/6 h x 14 dies
 - 125 mg/12 h x 7 dies
 - 125 mg/d x 7 dies
 - 125 mg/48 h x 7 dies
 - 125 mg/72 h x 15 dies

Problemes: Cost

Risc colonització per microorganismes resistents

Necessitat de tractaments alternatius



TRACTAMENTS ALTERNATIUS DE LES RECAIGUDES

Altres tractaments antibiòtics:

- ✓ Vancomicina 125 mg/6 h seguida de rifaximina 400 mg/8 h x 20 dies¹
 - Recaiguda de la DACD a 31% placebo vs 15% tractats amb rifaximina
 - Problema Rifaximina: facilitat per aparició de resistències
- ✓ Tigeciclina²: "Case reports" sobre la seva eficàcia a malaltia greu
- ✓ Nitazoxamida: antiparasitari, activitat "in vitro" en front bacteris anaerobis no aprovat per la FDA
- ✓ Bacitracina: descrites resistències
- ✓ Àcid Fusídic: resistències i persistència toxina + a més del 50%
- ✓ Teicoplanina³: Curació i taxa de recaigudes similar a vancomicina

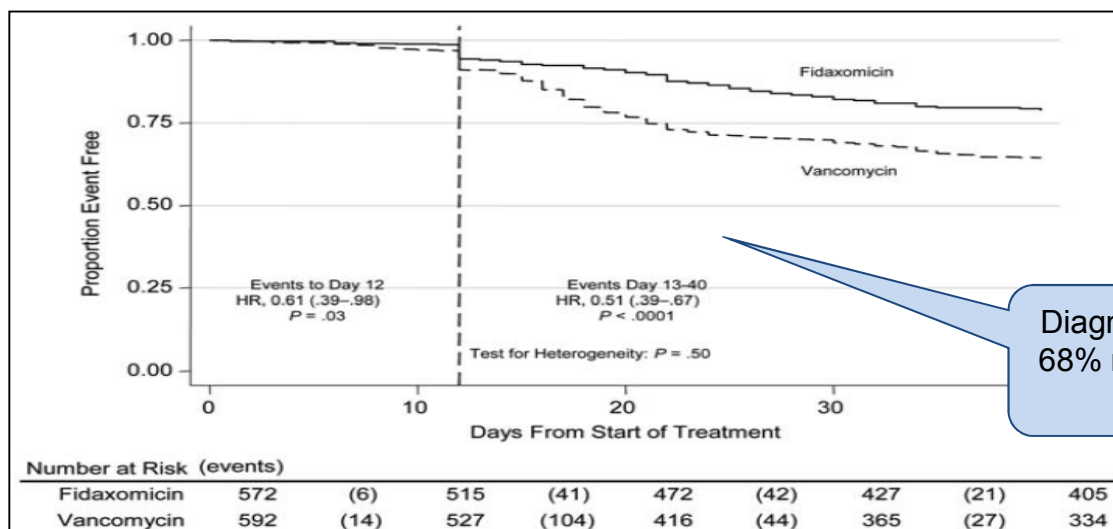
¹ Garey KW, et al. J Antimicrob Chemother 2011; ²Herpers BJ, et al. Clin Infect Dis 2009; ³ Wenisch C, et al. Clin Infect Dis 1999

FIDAXOMICINA¹⁻³

- Inhibidor de la RNA polimerasa bacteriana
 - Excel·lent activitat in vitro (inclou soca NAP1): Bactericida
 - Assoleix altes concentracions fecals/ casi indetectable a plasma
 - No desenvolupament de resistències durant el tractament
 - ✓ Respecta la fora intestinal
 - ✓ Inhibeix esporulació de CD
 - Bon perfil de seguretat
 - NO requereix ajustar dosi si insuficiència renal o hepàtica
- } Menor % de recurrències

FIDAXOMICINA

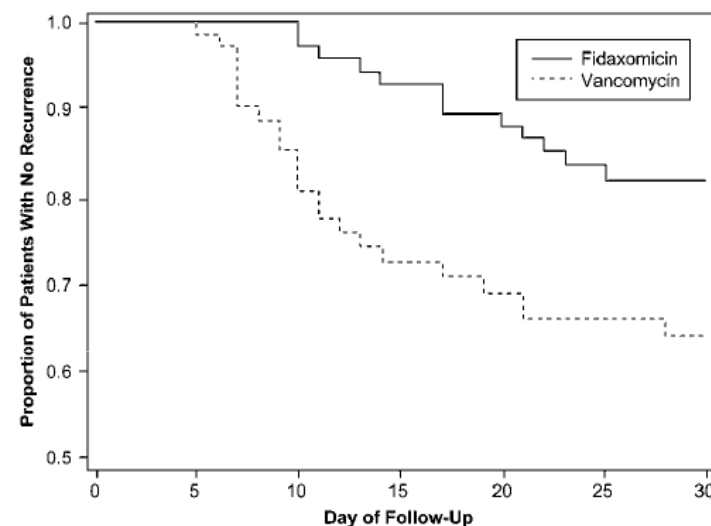
- ❑ Estudis Fase III^{1,2} Fidaxomicina 200mg/12h/10d vs Vanco 125mg/6h/10d
 - ✓ Equivalent a vancomicina en taxa de curació al finalitzar el tractament
 - ✓ Menys recaigudes → Superioritat resposta global (4 sem)
 - ✓ Aquest benefici es veu en pacients No infectats per la soca NAP1



¹ Louie TJ, et al. NEJM 2011 ;² Cornely OA, et al. Lancet Infect Dis 2012

FIDAXOMICINA I MALALTIA RECURRENT

- Al subgrup de pacients amb una primera recaiguda de la DACD Fidaxomicina és superior a vancomicina en quan a la prevenció d'una segona recaiguda



- Al subgrup de pacients que han de continuar amb antibiòtics millor taxa de curacions (90 vs 79,4%, $P=0,04$) i 12,3% menys de recaigudes (17% en els tractats amb Fidaxomicina vs. 29% en els tractats amb vancomicina)

TRACTAMENTS ALTERNATIUS DE LES RECAIGUDES

Quelants de la toxina: TOLEVAMER

- ✓ Polímer aniònic → unió i neutralització toxines A i B
- ✓ No s'absorbeix
- ✓ Estudi Fase II¹:
 - No inferioritat respecte a vanco (2gr/8h vs. 125 mg/6h)
 - Menys recurrències tolevamer vs vancomicina
 - Resposta més tardana tolevamer vs vancomicina
- ✓ Estudis Fase III:
 - Inferior a vancomicina i metronidazol → STOP
 - Menor índex de recurrències → utilitat a recidives
- ✓ Risc hipokalièmia dosi-depenent

¹Louie T J, et al. Clin Infect Dis 2006

TRACTAMENTS ALTERNATIUS DE LES RECAIGUDES

Restauració de la flora intestinal:

- ✓ Probiòtics (*Lactobacillus* spp., *S. boulardii*)^{1,2}
 - Insuficient evidència científica
 - Risc de fungèmia (pacient immunodeprimit)

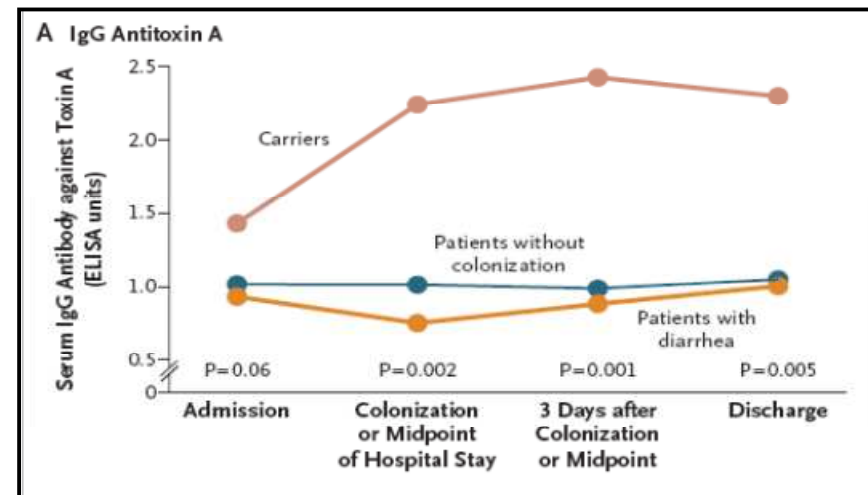
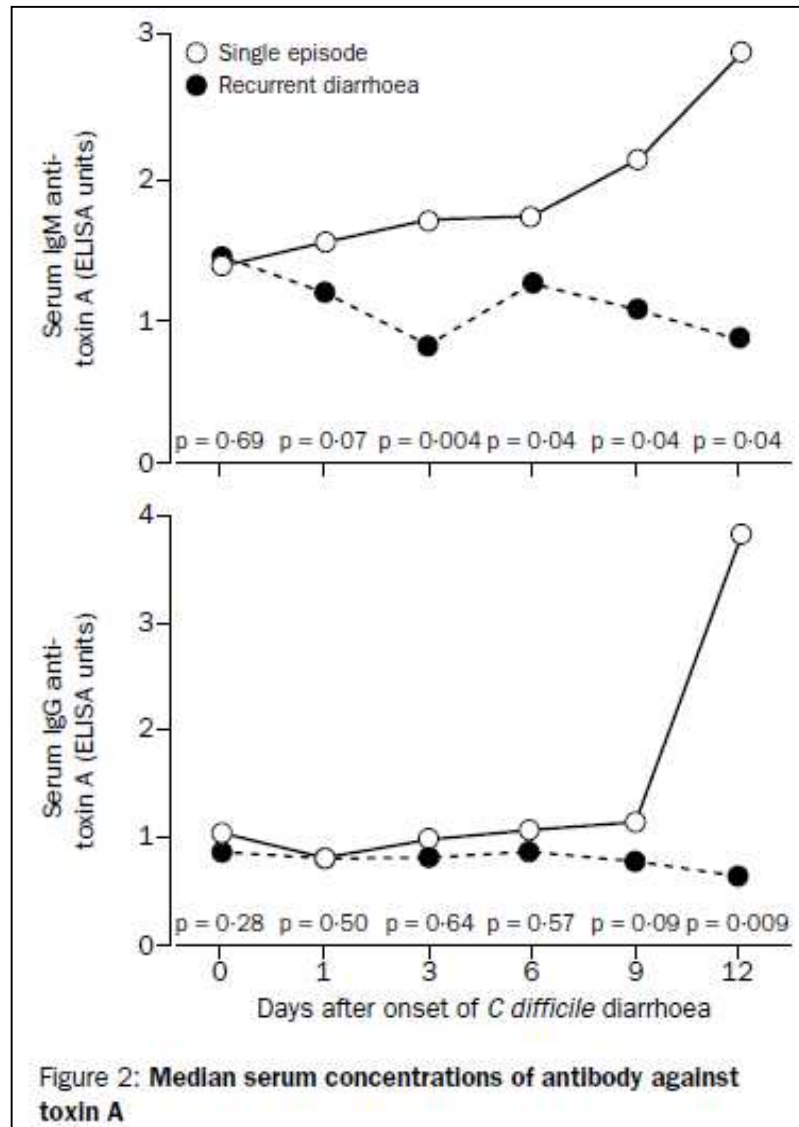
- ✓ Colonització x soques no toxigèniques de *C. difficile* (assaig clínic)

- ✓ Trasplantament fecal³
 - Revisió sistemàtica (317 pacients)
 - Infusió de suspensió líquida de femta x enema, FCS o SNJ
 - Bons resultats (92% resolució, 89% amb un tractament) .
 - Poc popular/estètic
 - Seguretat del procediment?



¹ Parkes GC, et al. Lancet Infect Dis 2009; ² McFarland et al JAMA 1994. ³Gough E, et al. Clin Infect Dis 2011

Situació de l'hoste susceptible



Nivell de Ac IgG antitoxina A: determinant

Kyne L, et al. NEJM 2000

Kyne L, et al. The Lancet 2001

Tractaments alternatius de les recaigudes

Immunització passiva

✓ Immunoglobulines

- 300-400mg/Kg/2-3 sm, 2-3 dosis
- Utilitzades a casos greus i/o recurrències → No suficient evidència
- Car, no sempre disponible

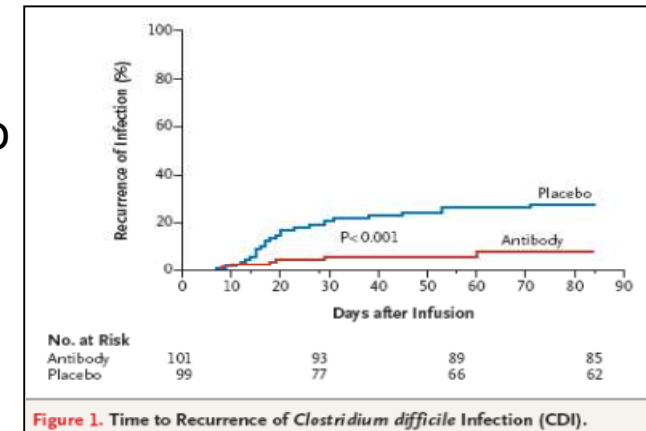
✓ Concentrat de sèrum de llet de vaca immunitzada enfront CD¹

✓ Ac Monoclonals²

- 200 pacients: 101CDA1/CDB1 vs. 99 placebo
- Menys recurrències 7 vs 25%, P<0.001
- Inclús si soca NAP1/múltiples recidives

Immunització activa:

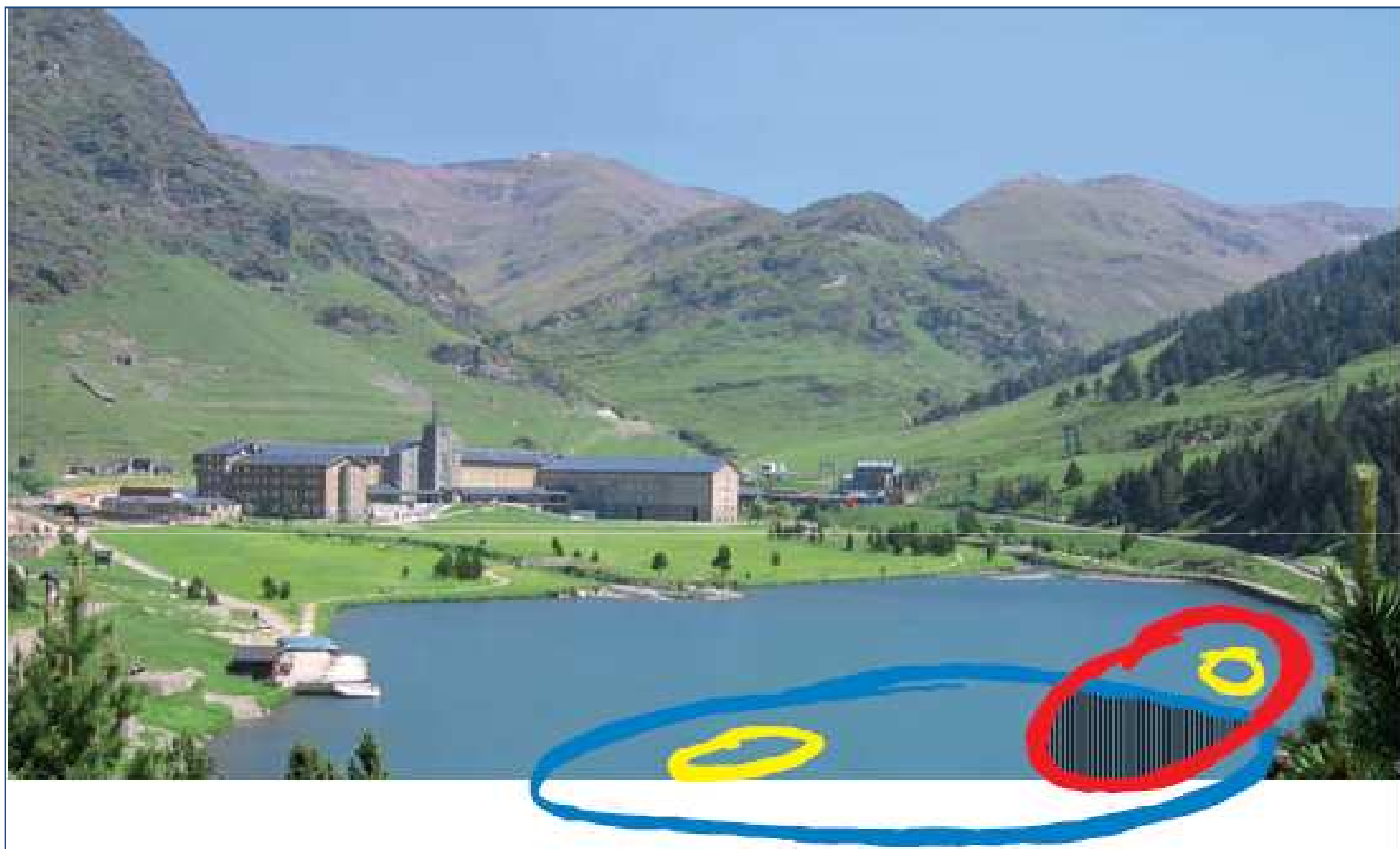
✓ Vacunació amb una preparació de toxoide A i B de CD³



¹ Gerding DN. Clin Infect Dis 2010, ² Lowy I, et al. NEJM 2010 ³ Aslam et al. Lancet Infect Dis 2005

CONCLUSIONS

- ❑ 20-25% de recaigudes → Fins el 45% segona recurrència
- ❑ Recidiva vs reinfecció
- ❑ No associades a resistències als AB clàssics però si amb la soca identificada (NAP1/B27)
- ❑ Diferents factors de risc descrits:
 - ✓ Edat >65 anys
 - ✓ Administració d'antibiòtics durant / després de l'episodi
 - ✓ Ingress hospitalari prolongat
 - ✓ Medicació antiàcida concomitant
 - ✓ Resposta immune inadequada en front la toxina A
 - ✓ Persistència de la alteració de la flora del colon
- ❑ Noves teràpies: Fidaxomicina, Immunització enfront CD, T fecal.



Gracies per la vostre atenció

Predictors of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Implications for Initial Management

Table 3. Score to Predict *Clostridium difficile* Infection (CDI) Recurrence Following First-Ever CDI Diagnosis

Factor	Scoring Criteria			Max	Min
Patient & health status	Age (y)	60–69	70–79	≥80	
	Score	1	2	3	0
	Emergency admission	Any emergency admission		1	
		AND previous MRSA+		1	
		AND/OR previous dialysis/chemotherapy		1	3 0
Severity of initial disease	Stool frequency	≥3 unformed stools/d ^a		1	
	Admission with CDI	Sample taken on day of inpatient admission		1	
	C-reactive protein ^b (mg/L)	<35	85–<160	≥160	
Score	–1	1	2	4	–1
Past health care exposure	Type of past admission	Past gastroenterology admission	No past gastroenterology admission		
	Total inpatient duration before admission	Any past admission	>2–13 wk	>13 wk	
	Score	1	2	3	3 0
Antibiotic selection		(Elective admission OR community sample) AND previous MRSA isolated ^f		–1	0 –1
Susceptibility to diarrhea several wk after hospital exposure	Primary CDI 4–12 wk after hospital discharge ^c	Community sample or sample taken within ≤2 d of inpatient admission AND patient discharged from hospital 4–12 wk previously		2	2 0
Total				15	–2

□ "Risk score" (edat, gravetat del la malaltia inicial i exposició hospitalària) → augmenta risc de recurrència 5% per cada punt Risc de recaiguda durant els 4 primers mesos de patir DACD