

C.DIFFICILE

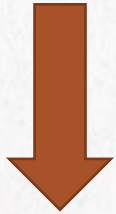
ΒΕΡΕΤΑΝΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

2^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΘΕΡΙΝΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

- Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
-

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Άνδρας 75ετών
- Ατομικό αναμνηστικό: ΑΥ, ΔΛΔ, ΣΝ - ΚΑ, ΧΝΑ, ΓΟΠΝ
- Νοσηλεύεται στο Ορθ/κό τμήμα λόγω κατάγματος ισχίου (χ/ο)
- Έλαβε αντιβίωση (Augmentin + Dalacin) για 15 ημέρες



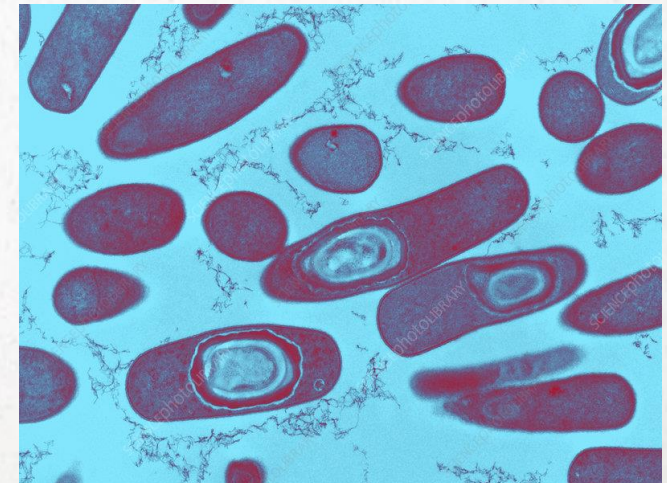
- 5 ημέρες μετά έναρξη διαρροιών...
-

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

- Εστάλη έλεγχος κοπράνων
- Παρασιτολογική → αρνητική
- Καλλιέργεια → αρνητική
- Έλεγχος για C.Difficile → θετικός για τοξίνη A και B

CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE

- ✓ Gram +, σπορογόνος, αναερόβιος, μη διηθητικός, τοξινογόνος (Τοξίνες A και B)
Βάκιλος (Firmicutes phylum)
- ✓ 1^η περιγραφή το 1935
- ✓ Το 1975 αναγνωρίστηκε ως η παθογενετική αιτία στην πλειοψηφία των περιπτώσεων 'κολίτιδας' σχετιζόμενης με τα αντιβιοτικά
- ✓ Υποτροπή λοίμωξης : - 10-30% μετά το 1^ο επεισόδιο
- 60% μετά το 3^ο επεισόδιο
- ✓ Επιδημία με το στέλεχος B1/NAP/027



ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ C.DIFFICILE ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

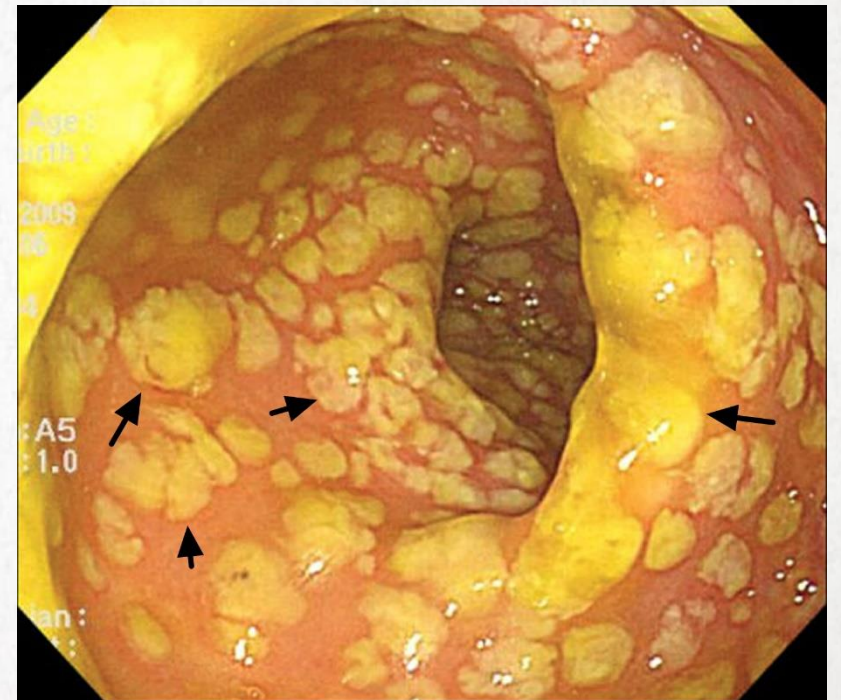
- ✓ Χρήση αντιβιοτικών
- ✓ Προχωρημένη ηλικία (>65chr.)
- ✓ Νοσηλεία σε Νοσοκομείο
- ✓ Σοβαρές συννοσηρότητες
- ✓ Εντερική σίτιση
- ✓ ΓΕΣ χ/ο
- ✓ Παχυσαρκία
- ✓ ΧΜΘ - ανοσοκαταστολή
- ✓ Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων
- ✓ IBD
- ✓ Κίρρωση
- ✓ Πιθανά η χρήση PPIs

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΔΥΝΑΤΑΙ ΝΑ ΠΡΟΑΓΟΥΝ C.DIFFICILE ΔΙΑΡΡΟΙΑ & ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Frequently associated	Occasionally associated	Rarely associated
•Fluoroquinolones •Clindamycin •Penicillins and combinations (broad spectrum) •Cephalosporins (2nd/3rd/4th generation)* •Carbapenems	•Macrolides •Penicillins (narrow spectrum) •Cephalosporins (1st generation) •Trimethoprim-sulfamethoxazole •Sulfonamides	•Aminoglycosides •Tetracyclines •Tigecycline •Chloramphenicol •Metronidazole •Vancomycin

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✓ Ενδοσκόπηση (ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα)
- ✓ Καλλιέργεια
- ✓ Δοκιμασία κυτταροτοξικότητας σε κυτταροκαλλιέργειες
- ✓ ELISA (GDH, anti-toxin A & B)
- ✓ PCR (ανίχνευση γονιδίου τοξίνης)



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Ασυμπτωματικός αποικισμός
 - Διάρροια (Μέτρια – σοβαρή)
 - Κολίτιδα ± ψευδομεμβράνες (ενδοσκόπηση)
 - Τοξικό megacolon
 - Διάτρηση εντέρου/περιτονίτιδα
 - Σήψη & οξεία κοιλία χωρίς διάρροια (ειλεός)
-

CDI : ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

Table 3 Clinical pictures compatible with CDI according to the ESCMID guidelines (modified from Debast *et al*).¹³

Clinical picture	Definition
Severe	Episode of CDI with one or more specific clinical (fever, haemodynamic instability, respiratory failure which needs mechanical ventilation, signs and symptoms of peritonitis, signs and symptoms of colonic ileus), laboratory (marked leucocytosis, rise in serum creatinine and lactate, marked decrease of serum albumin), radiological (colon distension, colonic wall thickening) or endoscopic (pseudomembranous colitis), symptoms and signs of severe colitis or complicated course of disease
Recurrent	When CDI recurs within 8 weeks after the onset of a previous episode, provided the symptoms from the previous episode resolved after completion of initial treatment. It is not feasible to distinguish recurrence due to relapse (renewed symptoms from already present CDI) from recurrence due to reinfection in daily practice
Refractory	CDI that is unresponsive to the antimicrobial treatment, namely persistence of diarrhoea with CD toxin positive or persistent diarrhoea with toxin negative in the absence of other possible causes of diarrhoea (eg, IBS, IBD, non-CDI antibiotic-associated diarrhoea)

CDI, *Clostridium difficile* infection; ESCMID, European Society for Microbiology and Infectious Disease.

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

ΒΑΘΜΟΙ	
Ηλικία > 65 ετών	1
Θερμοκρασία > 38.3 °C	1
Αλβουμίνη <2.5mg/dL	1
WBC > 15.000/mm ³	1
Ψευδομεμβράνες στην ενδοσκόπηση	2
Νοσηλεία σε ΜΕΘ	2

Ήπια νόσος = 0-1
Σοβαρή νόσος ≥2

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

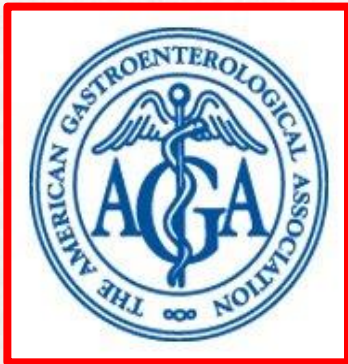


- Μέτρα απομόνωσης/υγιεινής
- Διακοπή υπεύθυνων αντιβιοτικών (εάν είναι εφικτό)
- Δεν συστήνεται η διακοπή των PPIs (εκτός αν δεν έχουν ιδιαίτερη ένδειξη χρήσης)
- Αποκατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών
- Χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής (Αντιβιοτικά)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ CDI

- ✓Μετρονιδαζόλη
 - ✓Βανκομυκίνη από του στόματος
 - ✓Φινταξομισίνη
 - ✓Bezlotoxumab (μονοκλ.αντίσωμα έναντι τοξίνης B C.Diff)
-

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ



Ήπια-
μέτρια
νόσος

Σοβαρή
νόσος

C.DIFFICILE



Ήπια νόσος

Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases:
2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides
difficile* infection in adults

Joffrey van Prehn ¹, Elena Reigadas ², Erik H. Vogelzang ³, Emilio Bouza ²,
Adriana Hristea ⁴, Benoit Guery ⁵, Marcela Krutova ⁶, Torbjorn Norén ⁷,
Franz Allerberger ⁸, John E. Coia ⁹, Abraham Goorhuis ¹⁰, Tessel M. van Rossen ³,
Rogier E. Ooijevaar ¹¹, Karen Burns ¹², Bente R. Scharvik Olesen ¹³,
Sarah Tschudin-Sutter ¹⁴, Mark H. Wilcox ¹⁵, Maria J.G.T. Vehreschild ^{16,17},
Fidelma Fitzpatrick ^{18,19}, Ed J. Kuijper ^{1,20,*}, The Guideline Committee of the European
Study Group on *Clostridioides difficile*

I. What is the best treatment for an initial episode of CDI?

- In case of non-severe CDI, we recommend to discontinue anti-biotic therapy if possible with the inciting antibiotic and closely monitor the patient for 48 hours. *Good practice statement*



C.DIFFICILE

CME

ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections

Colleen R. Kelly, MD, AGAF, FACG¹, Monika Fischer, MD, MSc, AGAF, FACG², Jessica R. Allegretti, MD, MPH, FACG³, Kerry LaPlante, PharmD, FCCP, FIDSA⁴, David B. Stewart, MD, FACS, FASCRS⁵, Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FACG (GRADE Methodologist)⁶ and Neil H. Stollman, MD, FACG⁷

- **Φινταξομισίνη** 200mg x 2 για 10 ημέρες
- **Βανκομυκίνη** 125mg x 4 pos για 10 ημέρες
- **Μετρονιδαζόλη** σε δοσολογία 500mg x 3 για 10 ημέρες στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου για CDI

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΑΓΩΓΗ



Σοβαρή νόσος

- **Φινταξομισίνη** 200mg x 2 για 10 ημέρες (ή και για μεγαλύτερο διάστημα – έως 25 ημέρες – όταν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα υποτροπής)
- Εναλλακτικά: **Βανκομυκίνη** 125mg x 4 pos για 10 ημέρες
- Επί μη διαθεσιμότητας της φινταξομισίνης και της βανκομυκίνης (και μόνο τότε), μπορεί να χρησιμοποιηθεί η **μετρονιδαζόλη** σε δοσολογία 500mg x 3 για 10 ημέρες

ΕΠΙ ΜΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ Ή ΕΠΙΔΕΪΝΩΣΗΣ ΠΑΡΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΪΑ

Αποτυχία
φινταξομισίνης
200mg x 2 ή
βανκομυκίνης
125mg x 4
για 10 ημέρες

- Η προσθήκη IV **τιγκεκυκλίνης** 50mg x 2 (100mg loading dose) εξετάζεται κατά περίπτωση
- Άμεση χειρουργική **εκτίμηση** (κίνδυνος κολεκτομής)

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- ✓ Μη ανταπόκριση του ασθενούς, χωρίς κλινική επιδείνωση ή εμφάνιση επιπλοκών της CDI → επανεκτίμηση της διάγνωσης
 - ✓ Χειρουργική εκτίμηση
 - ✓ Μεταμόσχευση κοπράνων (FMT) – rescue Tx
-

FMT : ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Table 1 Current and potential indications of fecal microbiota transplantation.

Current indication

Recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection

Indications in investigation and potential indications

Gastrointestinal diseases

- Inflammatory bowel disease (Ulcerative colitis, Crohn's disease)
- Functional bowel disorders (Irritable bowel syndrome, Constipation)

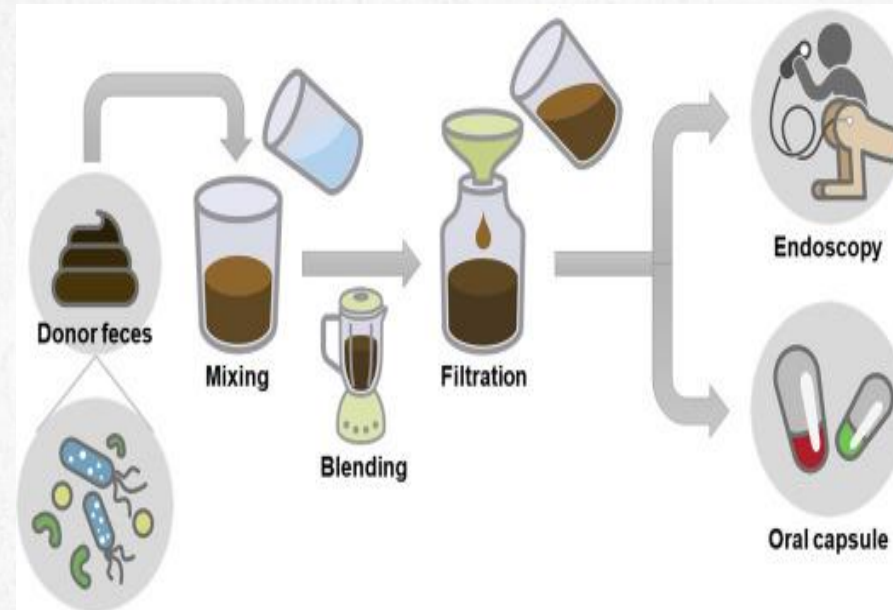
Extra-gastrointestinal diseases

- Metabolic syndrome (Type 2 diabetes, Nonalcoholic steatohepatitis)
- Obesity
- Autoimmune disorders
- Parkinson's disease
- Autism
- Multiple sclerosis
- Idiopathic thrombocytopenic purpura
- Multidrug-resistant organisms infections
- Multiple organ dysfunction in critical patients

FMT : ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

11. We suggest fecal microbiota transplantation (FMT) be considered for patients with severe and fulminant CDI refractory to antibiotic therapy, particularly, when patients are deemed poor surgical candidates (strong recommendation, low quality of evidence).

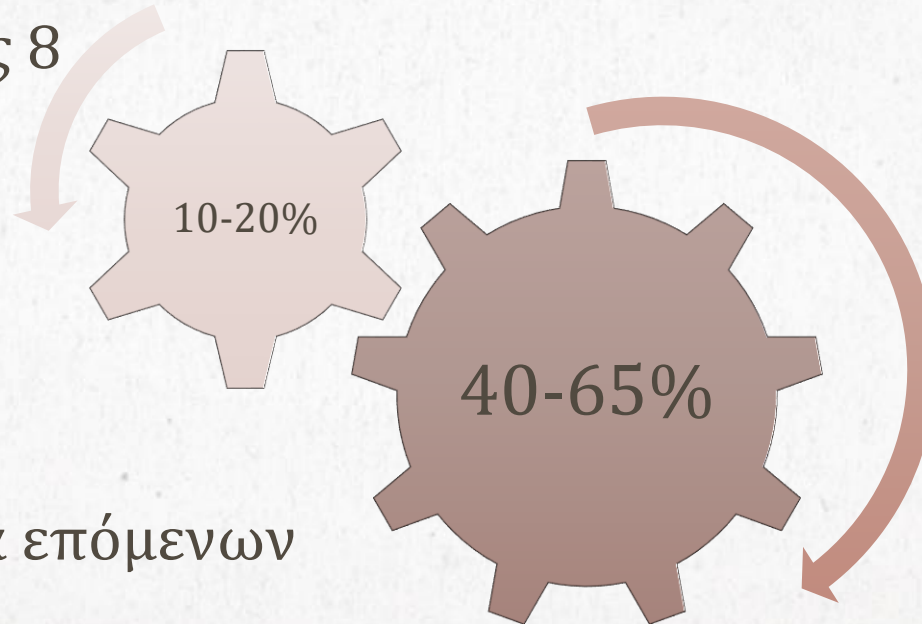
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΚΟΠΡΑΝΩΝ



15. We recommend FMT be delivered through colonoscopy (strong recommendation, moderate quality of evidence) or capsules (strong recommendation, moderate quality of evidence) for treatment of rCDI; we suggest delivery by enema if other methods are unavailable (conditional recommendation, low quality of evidence).

ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ

Πιθανότητα 1^{ης}
υποτροπής εντός 8
εβδομάδων



Πιθανότητα επόμενων
υποτροπών

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

- ✓ Προχωρημένη ηλικία (>65 ετών)
- ✓ Προηγούμενα επεισόδια CDI
- ✓ Healthcare-associated CDI και νοσηλεία σε Νοσοκομείο το τελευταίο τρίμηνο
- ✓ Ταυτόχρονη λήψη αντιβιοτικών για λόγους πέραν της λοίμωξης από C.Difficile
- ✓ Λήψη PPIs κατά τη διάρκεια/μετά τη διάγνωση της λοίμωξης από C. Difficile

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1^{ΗΣ} ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

1^ο σχήμα
μετρονιδαζόλη
/βανκομυκίνη

Φινταξομισίνη 200mg x 2 για 10 ημέρες

1^ο σχήμα
φινταξομισίνη

Bezlotoxumab + Standard of Care (SoC)
αντιβιοτικά

Vancomycin tapering and pulse scheme όταν
οι παραπάνω επιλογές δεν είναι διαθέσιμες

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΟΜΕΝΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ

Φινταξομισίνη (standard or extended-pulsed regimen)

Bezlotoxumab + Standard of Care (SoC)
αντιβιοτικά

SoC antibiotic pre-treatment +
Μεταμόσχευση κοπράνων

Vancomycin tapering and pulse scheme όταν
οι παραπάνω επιλογές δεν είναι διαθέσιμες

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- ✓ Σοβαρή νόσος, η οποία απαιτεί νοσηλεία σε ΜΕΘ
 - ✓ Εμφάνιση ειλεού
 - ✓ Τοξικό megacolon
 - ✓ Διάτρηση παχέος εντέρου
-

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

- Χορήγηση υψηλών δόσεων βανκομυκίνης (500mg x 4 / ημ) per os ή μέσω ρινο-γαστρικού καθετήρα αν αυτό είναι απαραίτητο ± IV μετρονιδαζόλη 500mg x 3
- Χορήγηση ενέματος βανκομυκίνης (500mg x 4) σε περίπτωση ειλεού
- Φινταξομισίνη 200mg x 2

 MDT (χειρουργική επιτήρηση/αντιμετώπιση)

ΠΡΟΛΗΨΗ

- Προβιοτικά (α'γενής/β'γενής πρόληψη)



- Προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών έναντι της CDI, κατά τη διάρκεια λήψης αντιβιοτικών για άλλους λόγους



- Σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών υποτροπών CDI και λήψη αντιβιοτικών που αναμένονται να προκαλέσουν CDI, η προφύλαξη με αντιβιοτικά που δεν επηρεάζουν το μικροβίωμα θα πρέπει να ελέγχεται διεξοδικά και να λαμβάνεται έγκριση από τη Λοιμωξιολογική ομάδα του εκάστοτε Νοσοκομείου

ΚΟΣΤΟΣ

ΣΚΕΥΑΣΜΑ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΚΟΣΤΟΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ 10 ΗΜΕΡΩΝ
Μετρονιδαζόλη	500 mg x 3 / ημέρα	22 USD
Βανκομυκίνη 125 mg IV for oral use	125 mg x 4 / ημέρα	100 – 400 USD
Φινταξομισίνη 200 mg	200 mg x 2 / ημέρα	2.800 USD

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Τα αντιβιοτικά εκλογής για την αντιμετώπιση της νόσου είναι η βανκομυκίνη και η φινταξομισίνη
 - ✓ Απαραίτητη η διάκριση σε ήπια-μέτρια και σοβαρή νόσο
 - ✓ Απαιτείται προσοχή στην αντιμετώπιση των επιπλοκών
 - ✓ Απαιτείται προσοχή στην αντιμετώπιση των υποτροπών
-

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ

