

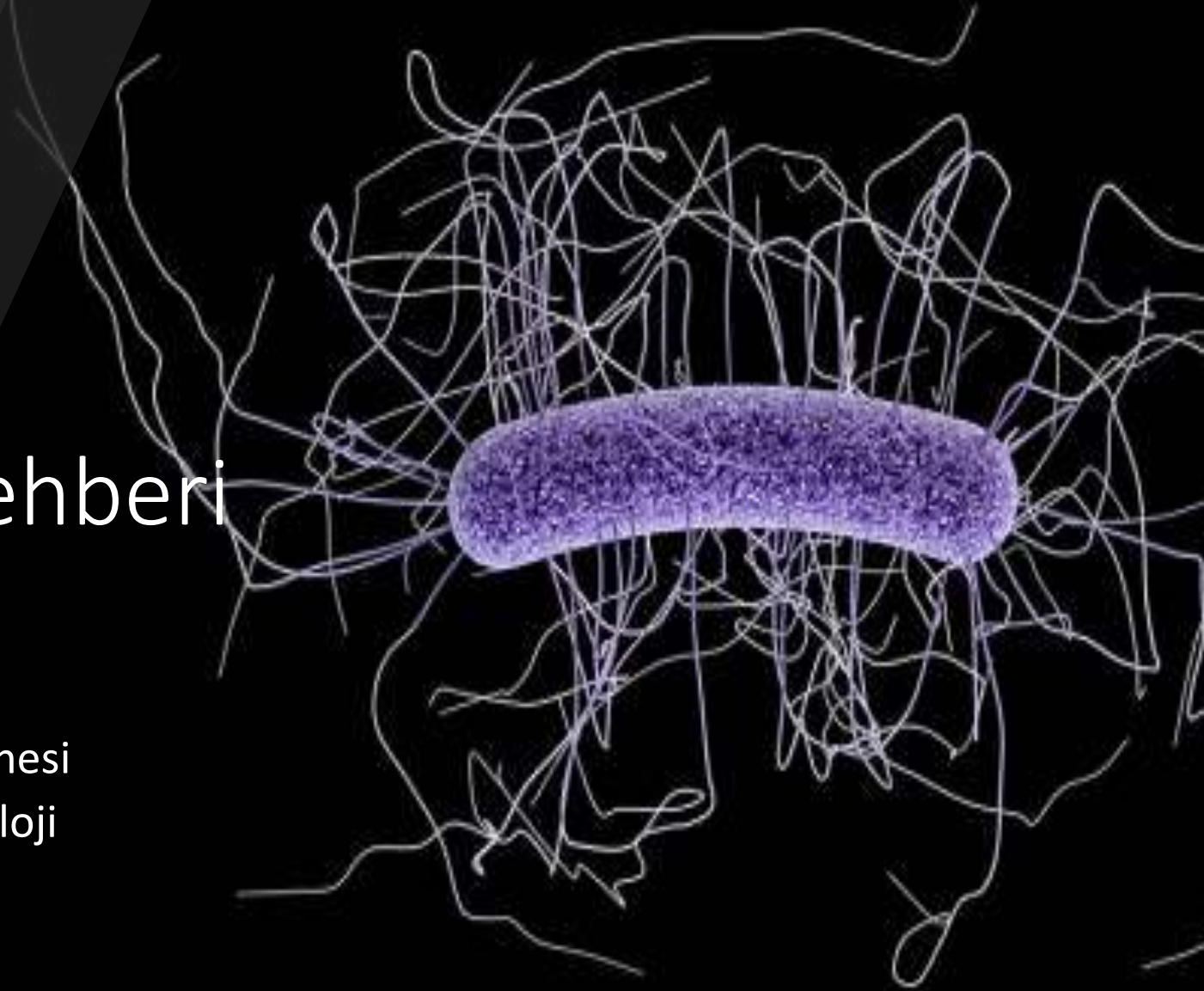


Clostridioides difficile Rehberi

Dr. Ebru Oruç

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

16.03.2023



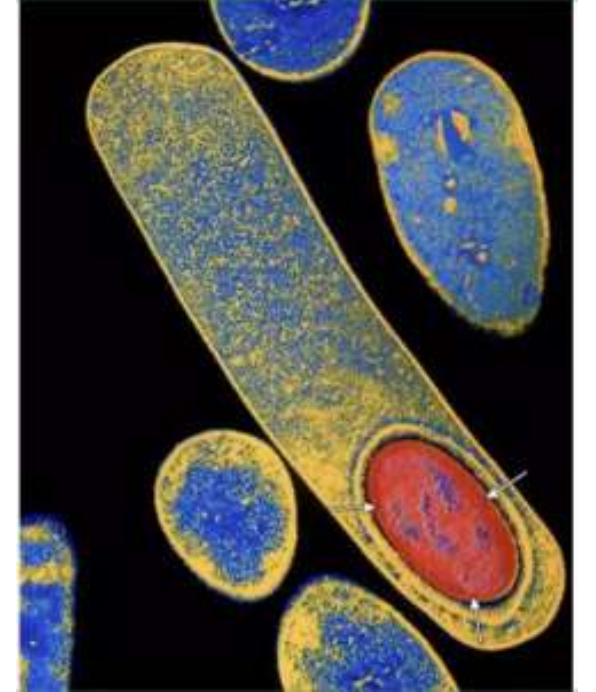
Sunum Planı

- ✓ Genel Bilgiler
- ✓ Tanı
- ✓ Tanımlar
- ✓ Tedavi
- ✓ Önlemler



Clostridioides difficile

- 2016 yılında *Clostridium difficile* → *Clostridioides difficile*
- Anaerob gram pozitif basil
 - Sporlu: Aerobik ortamda canlı
 - Alkole dirençli
 - Asidik çevrede stabil (mide vs)
- Toksin üreten
 - Toksin A (TcdA)
 - Toksin B (TcdB)
- ABD yıllık >1,5 milyar dolar ek maliyet
- İnfeksiyon ilişkili mortalite: %5
- Tüm nedenlere bağlı mortalite: %15-20

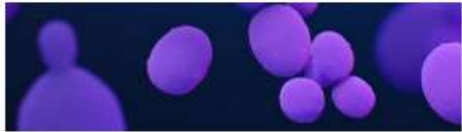


Urgent Threats

These germs are public health threats that require urgent and aggressive action:



CARBAPENEM-RESISTANT
ACINETOBACTER



CANDIDA AURIS



CLOSTRIDIoidES DIFFICILE



CARBAPENEM-RESISTANT
ENTEROBACTERIACEAE



DRUG-RESISTANT
NEISSERIA GONORRHOEAE



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention

***Clostridioides difficile* (C. diff)**

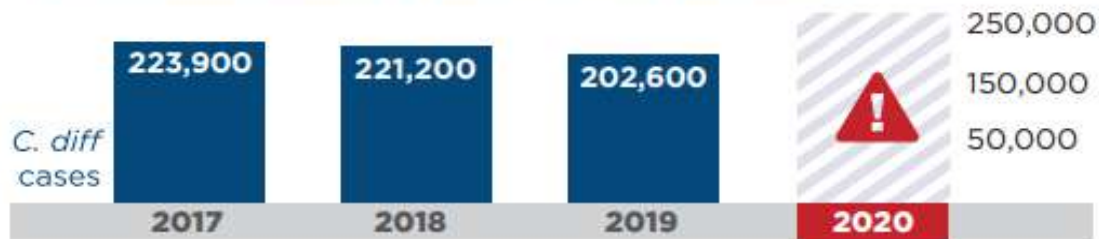
One of the most common healthcare-associated infections, affecting thousands of people every year

Other CDC data suggest a continued decrease for hospitalized *C. diff* infections in 2020 during the COVID-19 pandemic, likely driven in part by changes in healthcare-seeking behavior.

Factors that might have contributed to declines in hospitalized *C. diff* infections through 2019 include:

- Increased emphasis on diagnostic stewardship to reduce inappropriate testing
- Continued adherence to recommended infection prevention and control measures
- Continued implementation of inpatient antibiotic stewardship programs

The number of patients hospitalized with *C. diff* infections continues to decrease, building on nationwide declines since 2017. However, 2020 data were delayed by the pandemic.



The number of *C. diff* infections and deaths continued to decrease from 2017 through 2019. These estimates are not available for 2020 because data submission slowed when resources were diverted to the COVID-19 response.

What's Next

- *C. diff* is rarely resistant to the antibiotics commonly used to treat it. However, *C. diff* usually occurs in people who have taken antibiotics.
- Improving antibiotic use is an important strategy to reduce *C. diff* infections.
- CDC will continue monitoring how changes in antibiotic use may impact *C. diff* infections, including in 2020.

Epidemiyoloji

- **Toplum kaynaklı CDİ:** Son 3 aydır hastaneye başvurusu olmayan kişide
- **Hastane kaynaklı CDİ:** Hastaneye yatışın üçüncü gününden görülen
- **Sağlık bakımı ilişkili CDİ:** Hastaneye yattıktan 48 saat sonra ya da taburcu olduktan sonraki 4 hafta içinde görülen

Health Care

Community

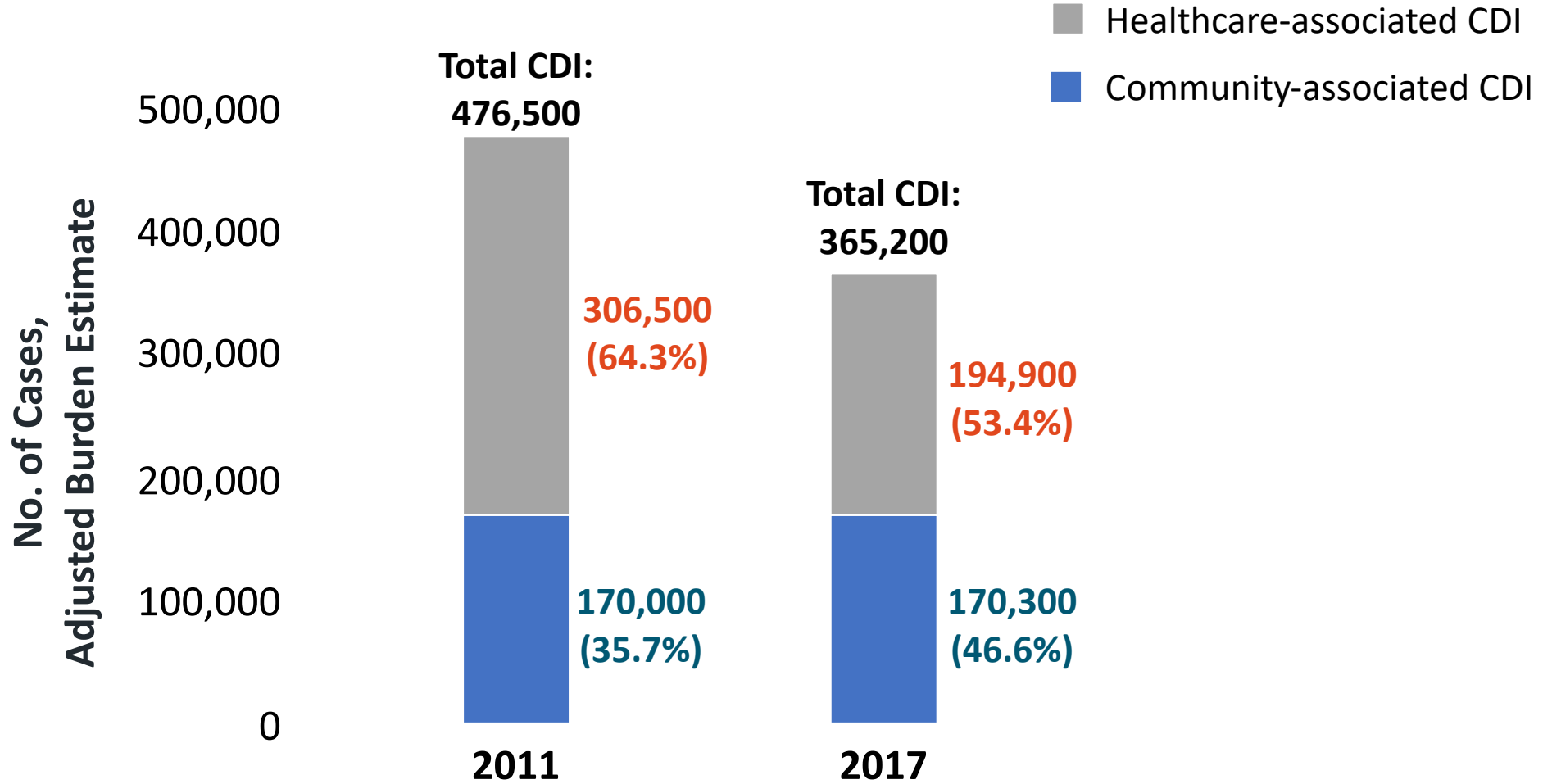
Environment

C DIFFICILE SPORLARI HER YERDE



KLİMİK 2023, Antalya

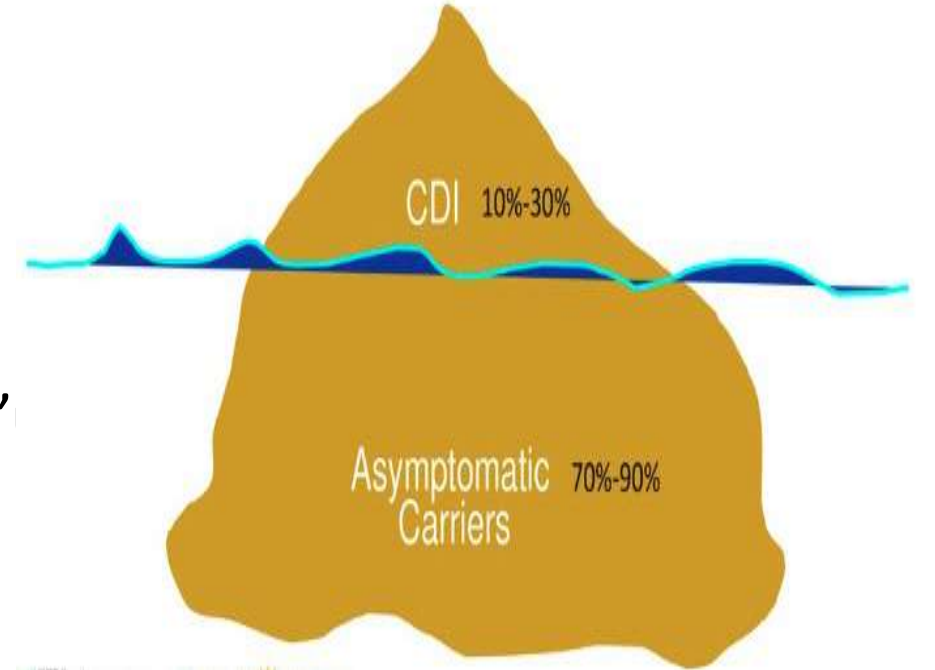
Sağlık Bakımı-Toplum İlişkili CDİ: 2011-2017



Epidemiyoloji

- Asemptomatik Hastalar
- Kolonize Hastalar
 - Sağlıklı yetişkinlerin %4-15'i
 - Bebeklerin %60-70'i
 - Hastanede yatan hastaların %21'i
 - Bakım evinde yaşayan yetişkinlerin %15-30'
- Kolonize hasta hastaneye yattığında;
 - CDİ riski 6 kat

The *C. difficile* "Iceberg"



Antibiyotik İlişkili CDİ

- Antibiyotikle ilişkili ishal vakalarının %15-25'inden sorumlu



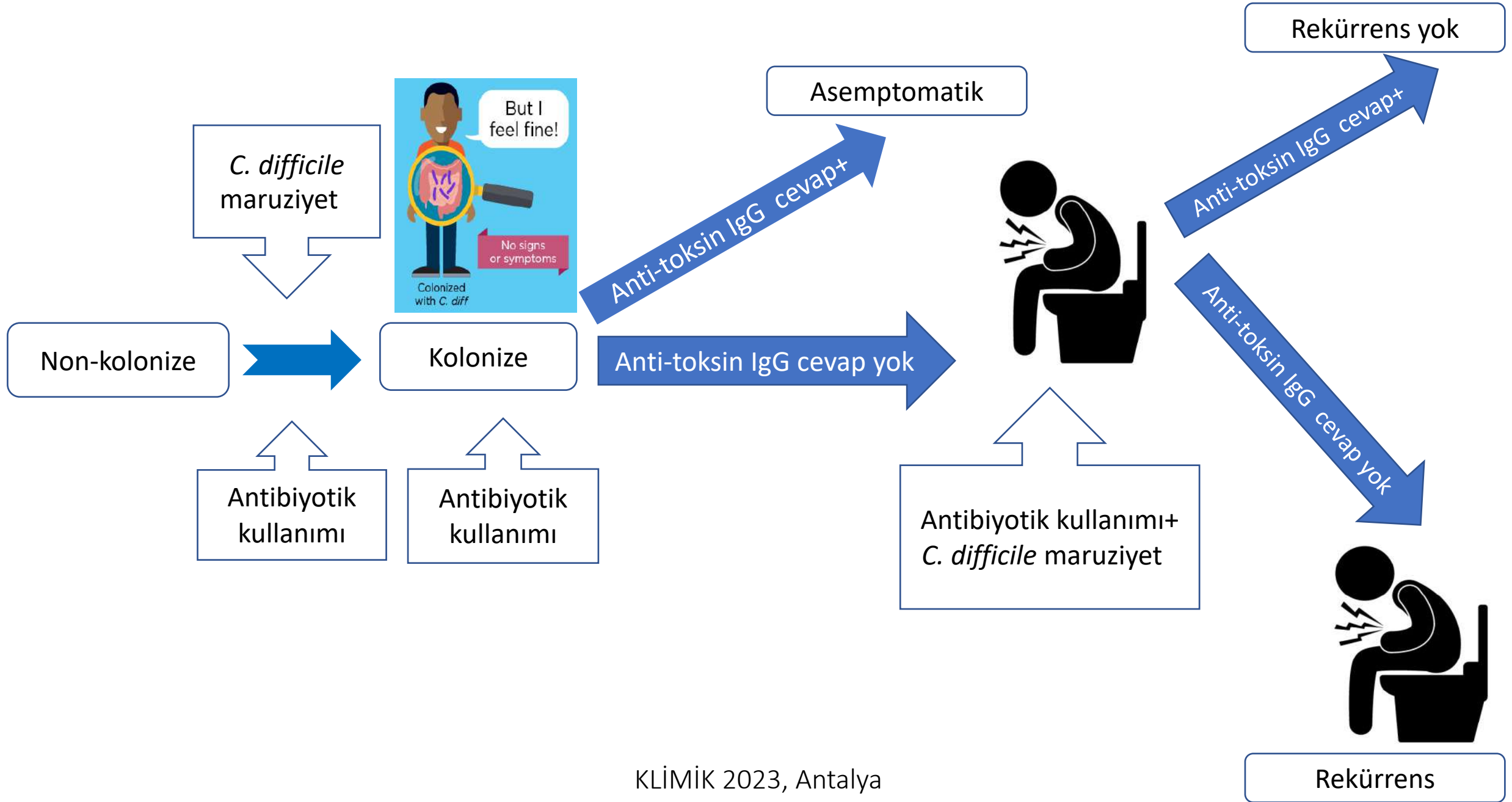
People are 7 to 10 times more likely to get *C. diff* infection while taking an antibiotic and during the month after.³



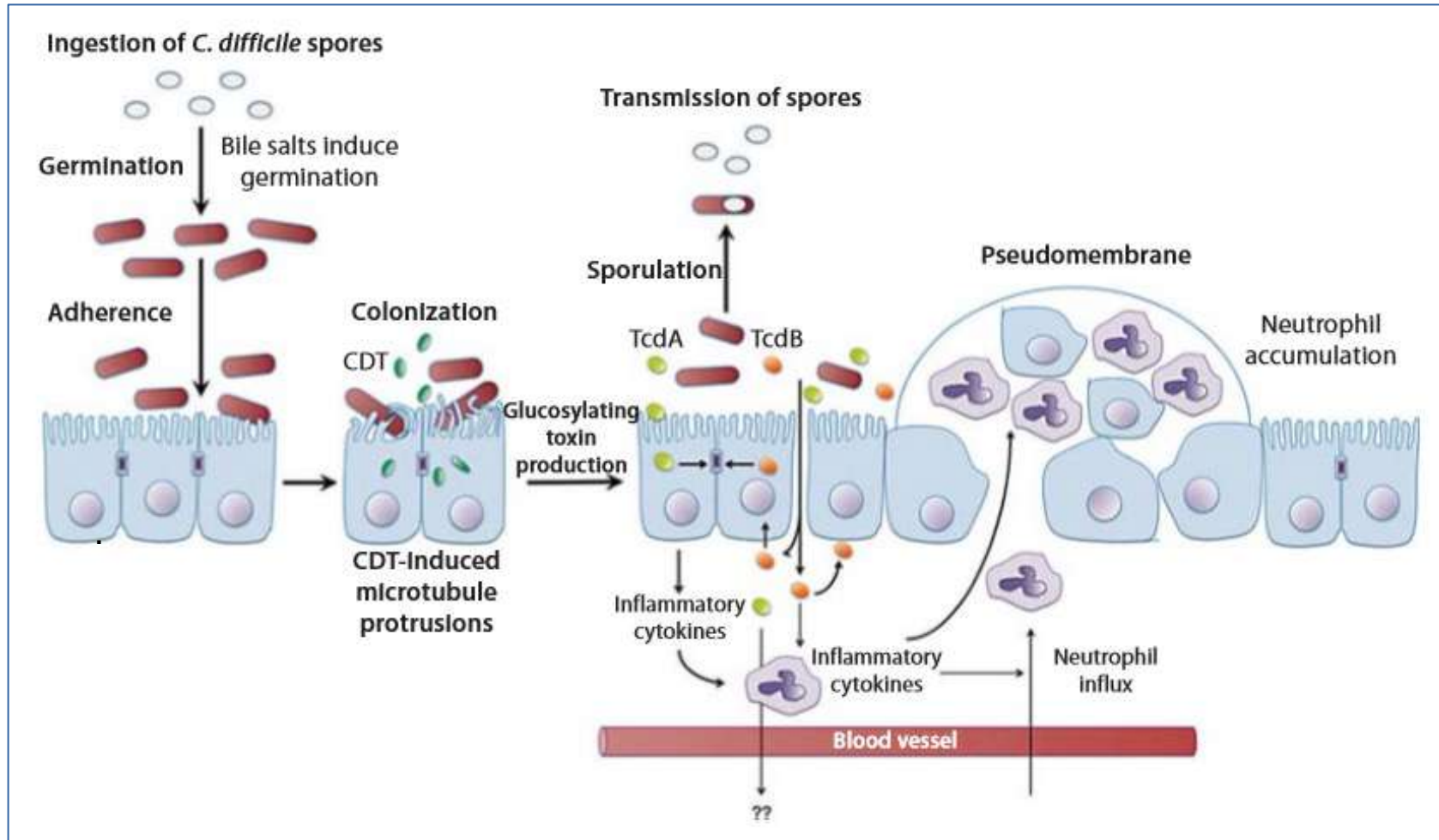
Clindamycin

Fluoroquinolones
(e.g., ciprofloxacin, levofloxacin)

Third/fourth generation
cephalosporins (e.g., cefepime,
ceftriaxone, cefdinir, cefixime)



PATOGENEZ



Risk Faktörleri

- Antibiyotik kullanımı
- İleri yaş
- Bakım evinde yaşama
- Hastanede yatış öyküsü
- İmmünsüpresyon
- Önceden CDİ geçirme
- GIS girişim
- PPI kullanımı
- KBY

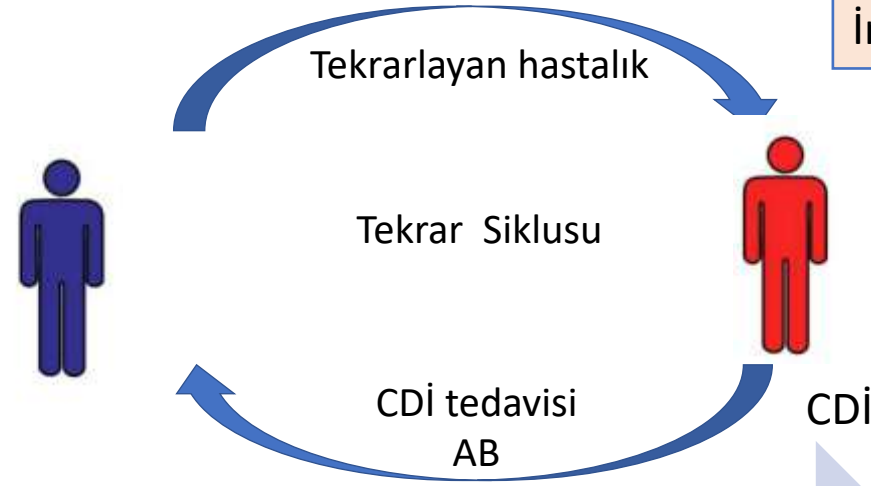
- Kullanımdan ve sonraki 1 ay içinde
- 3 aya kadar
- Risk doz ile ilişkili
 - Antibiyotik dozuyla artar
 - Antibiyotik sayısıyla artar
 - Antibiyotik günü ile artar



rCDİ Risk Faktörleri



Demografik	Maruziyet	Bakteriyel Faktörler	Çevresel
<ul style="list-style-type: none">▪ Yaş >65 yıl▪ İmmünsüpresyon<ul style="list-style-type: none">-DM-HIV-KBH-İBH (immünöp ilaç)▪ Önceden CDİ geçirme öyküsü	<ul style="list-style-type: none">▪ Antimikrobiyal ilaç▪ Kemoterapi▪ Gastrointestinal cerrahi▪ Asid süpresyon tedavisi	<ul style="list-style-type: none">▪ Hipervirülan tür▪ Antibakteriyel direnç	<ul style="list-style-type: none">▪ Sık hastane yatışı▪ Bakım evinde yaşama



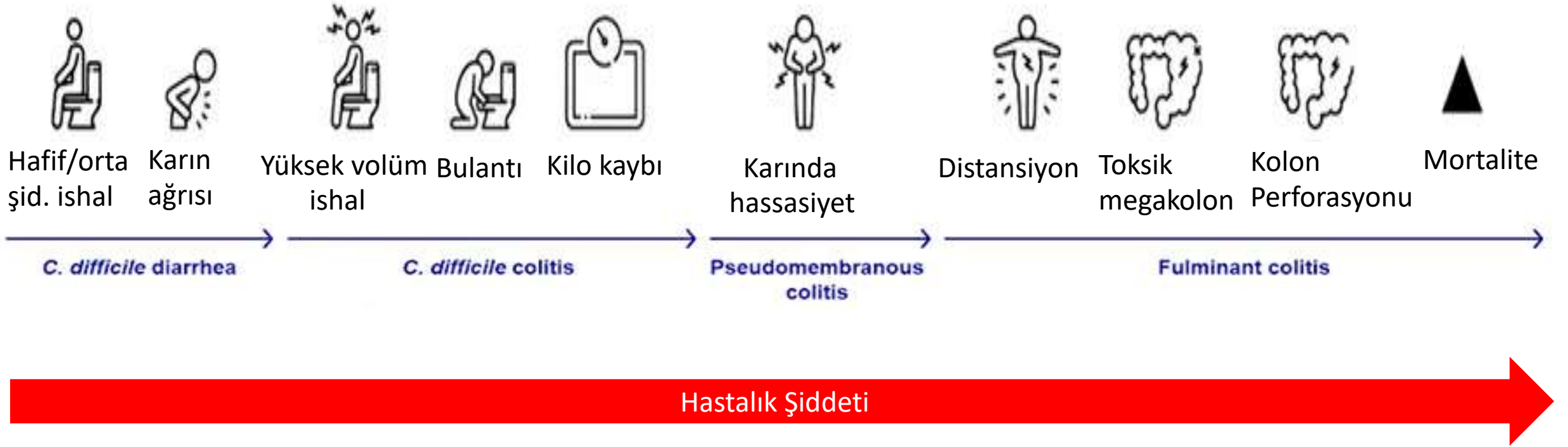
C.difficile sporları büyümeye devam etmesi
Mikrobiyotadaki konak değişikliği
İmmun yanıtta değişiklik

İlk atak sonrası
%25

1. rCDİ sonrası
%40

2. rCDİ sonrası
%60

CDİ Semptom ve Bulguları



C.difficile İnfeksiyon (CDİ) Tanımı

24 saat veya
ardışık saatlerde
≥ 3 şekilsiz
dışkılama



Dışkıda toksijenik *C.difficile* için ya
da onun toksinleri için pozitif test
sonucu
veya
Kolonoskopik ya da histopatolojik
bulguların pseudomembranöz
kolitin göstermesi



Bristol dışkı formu skalası

Test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%) ^a	Negative predictive value (%) ^a	Distinguishes colonization from active infection
Toxigenic culture (47)	94	99	—	—	No
CCNA (12,47)	93	98	—	—	Yes
GDH (4,45)	94–96	90–96	34–38	100	No
NAAT (PCR or LAMP) (4,44)	95–96	94–98	46	100	No
EIA for toxins A and B (4)	57–83	99	69–81	99	Yes

Tanı Testleri

Test	Sensivite	Spesivite	PPV	NPV	Enfeksiyon kolonizasyon ayrımı
Toksijenik Kültür	94	99	-	-	Hayır
CCNA	93	98	-	-	Evet
GDH	94-96	90-96	34-36	100	Hayır
NAAT	95-96	94-98	46	100	Hayır
EİA Toksin A VE B	57-83	99	69-81	99	Evet



CDİ Şüphesi

C. difficile İnfeksiyonu

NEGATİF, CDİ YOK

Yüksek sensivite testleri
NAAT veya GDH

POZİTİF
Daha spesifik test
Toksin EİA

- Diğer tanılar?
- NAAT ve GDH (-) yüksek klinik şüphe
- Yüksek klinik şüphe var ise ampirik tedavi

NEGATİF

1. Yanlış sonuç ya da
2. CDİ yok/ kolonize ya da
3. Toksin seviyesi test değeri altında

Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

ESCMID

Guidelines

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

CME

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

Colleen R. Kelly, MD, AGAF, FAGC¹, Monika Fischer, MD, MSc, AGAF, FAGC², Jessica R. Allegretti, MD, MPH, FAGC³, Kerry LaPlante, PharmD, FCCP, FIDSA⁴, David B. Stewart, MD, FACS, FASCRS⁵, Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FAGC (GRADE Methodologist)⁶ and Neil H. Stollman, MD, FAGC⁷



IDSA 2021

Clinical Definition
Initial episode, non-severe
Initial episode, severe ^b
Initial episode, fulminant
First recurrence
Second or subsequent recurrence

Prehn. Clin Microbiol Infect. 2021;27:1-22

ESCMID 2021

Clinical Definition
Initial episode, non-severe
Initial episode, Ağır
Initial episode, Ağır-komplike
First recurrence
Second or subsequent recurrence
Refrakter-ağır

Johnson. Clin Infect Dis. 2021;73:e1029

ACG 2021

Clinical Definition
Initial episode, non-severe
Initial episode, severe ^b
Initial episode, fulminant
First recurrence
Second or subsequent recurrence

Kelly. Am J Gastroenterol. 2021;116:1124 -1147

İlk Atak (Şiddetli Olmayan)



Lökosit $\leq 15\ 000$ hücre/mL ve
Kreatinin < 1.5 mg/dL



Lökosit $\leq 15\ 000$ hücre/mL ve
Kreatinin \leq %50 bazal kreatinin ve
Ateş $\leq 38^{\circ}\text{C}$
Görüntüleme de şiddet bulgusu olmaması

Ağır Atak



Lökosit $>15\ 000$ hücre/mL veya
Kreatinin ≥ 1.5 mg/dL

Lökosit $>15\ 000$ hücre/mL veya

Kreatininde başlangıç değerinin $>50\%$ artış veya

Ateş $>38^{\circ}\text{C}$

Destekleyici ek faktörler; Görüntülemelerde kolon distansiyonu,
perikolonik dokuda kirlenme veya kolon duvarında kalınlaşma

Ağır-Komplike (Fulminan) Atak



Hipotansiyon veya Őok, ileus, megakolon

AŐađıdaki faktörlerden birinin olması:

Hipotansiyon, septik Őok, yüksek laktat, ileus, toksik megakolon, barsak perforasyonu veya herhangi bir fulminan hastalık seyri (hastanın hızlı kötüleŐmesi)

İlk Tekrarlayan Atak



Tedavi ile düzelen CDİ semptomlarının sonraki 8 hafta içinde tekrarlaması

Tekrarlayan Ataklar



≥ 2 CDİ atağı

Tedavi

- ✓ Antimikrobiyal tedavinin kesilmesi
- ✓ Sıvı ve elektrolit desteği
- ✓ Motiliteyi azaltan ilaçlardan kaçınma
- ✓ PPI kullanımının gözden geçirilmesi



İlk (Şiddetli Olmayan) Atak Tedavisi



- Vankomisin veya Fidaksomisin

Fidaksomisin 2x200 mg oral, 10 gün

Vankomisin 4X125 mg oral, 10 gün

Metronidazol 3X500 mg oral, 10 -14 gün

Uzatılmış FDX: Fidaksomisin 2x200 mg,5 gün ardından
1x200 mg oral 20 gün

- Yukarıdakiler mevcut değilse Metronidazol

**Fidaksomisin kullanılmayan yüksek rekürrens riski* olanlarda
Bezlotoksumab veya Fidaksomisin (uzatılmış tedavi)**

Yüksek rekürrens riski*: Yaş >65 + aşağıdakilerden ≥1: sağlık hizmetiyle ilişkili CDİ, son 3 ayda hastaneye yatış, eşlik eden antibiyotikler, PPI (ve önceki CDİ)

Ağır Atak Tedavisi



- Fidaksomisin 2x200 mg oral, 10 gün
- Vankomisin 4X125 mg oral, 10 gün

Tekrar için diğer riskler* veya 6 ay içinde CDİ yks
Bezlotoksumab ekle

Diğer riskler*: Yaş ≥ 65, immunsprese hasta

Ağır-Komplike (Fulminan) Atak Tedavisi



Cerrahi konsültasyon

- Vankomisin 4X500 mg oral veya nazogastrik tüp ve metronidazol 3x500 mg iv düşün
- İleus var ise rektal Vankomisin

- Fidaksomisin 2x200mg oral, 10 gün veya
- Vankomisin 4x125mg oral ve Tigesiklin 100 mg yükleme ardından 2x50 mg iv düşün
- Cerrahi konsültasyon

İlk Tekrar Atak Tedavisi



- Vankomisin veya Metronidazol tedavisi sonrası ilk tekrar atak için Fidaksomisin
- Fidaksomisin, Vankomisin veya Metronidazol sonrası ilk tekrarlayan atak için Vankomisin uzatılmış tedavi



- Fidaksomisin standart doz ya da uzatılmış tedavi veya
- Vankomisin uzatılmış tedavi veya
- Vankomisin 4x125 mg oral, 10 gün ve CDİ son 6 içinde ise Bezlotoksumab



- İlk atak tedavisi Fidaksomisin kullanılmadı; Fidaksomin veya Vankomisin 4x125 mg oral 10 gün+ Bezlotoksumab
- veya diğer seçenekler yok ise Vankomisin uzatılmış tedavi

Tekrarlayan Atak Tedavisi



FMT: En az 2 kez antibiyotikler ile uygun şekilde tedavi edildikten sonra



- Fidaksomin standart doz ya da uzatılmış veya
- Vankomisin uzatılmış tedavi veya
- Vankomisin 4x125mg oral 10 gün, Rifaksimisin 3x400 mg 20 gün ve önceki CDİ 6 ay içindeyse Bezlotoksumab
- FMT: En az 2 kez antibiyotiklerle uygun şekilde ted edildikten sonra



- FMT: Fidaksomisin standart doz oral ya da Vankomisin 4x125mg oral 10 gün tedavisinden sonra veya
- Fidaksomisin standart doz oral ya da Vankomisin 4x125mg oral 10 gün ve Bezlotoksumab
- Diğer seçenekler yok ise Vankomisin uzatılmış tedavisi

Ağır Refrakter Atak Tedavisi



- Cerrahi işlem veya
- Cerrahi işlem yapılamayacak durumda ise FMT



- Bu konuda yorumu yok



- Cerrahi işlem veya
- Cerrahi işlem yapılamayacak durumda ise FMT



Cerrahi Girişim

- Ağır-komplike ve ağır refrakter atak cerrahi zamanlaması?
- Total abdominal kolektomi standart
- Kanıt kalitesi düşük ve mortalite yararları çelişkili olsa da TAK'yi önlemek için parsiyel kolektomi veya loop ileostomi düşünülmelidir
- Bireysel tedavi ve cerrahi konsültasyonu

Oral Alım Olmadığı Durumlarda Tedavi

- İntralüminal (gastroduodenal veya kolonoskopik) Vankomisin veya Fidaksomisin
- Ve günde 3 kez iv Metronidazol 500 mg veya 2X50 mg iv Tigesiklin (100 mg yükleme dozu) 2x50mg iv

CDİ ve İrritabl Bağırsak Hastalığı

- İBH'da görülme riski 4.8 kat yüksek
- Toplum kaynaklı CDİ, genç ve rCDİ
- Hastalık şiddetlenmesinde CDİ düşünölmeli
- İBH ishal ataklarında dalgalanma *C.difficile* testi
Vankomisin 4x125 mg oral minimum 14 gün
- İBH hastalarında rCDİ tedavisinde FMT düşün



Gebelikte Tedavi

- Veriler yetersiz
- Fidaksomisin, oral Vankomisin ve Metronidazol Kategori B
- **PEG 400 ve NADA içeren iv vankomisin kontrendike (oral !)**
- Vankomisin iv Kategori C
- Bezlotoxumab gebelerde, hayvan üreme-gelişim çalışma yok
- Fidaksomisinin gebelik klinik veri ve deneyim yok,
Vankomisin tercih !!



Vankomisin Uzatılmış Tedavi

- 2 haftalık 4 x 125 mg Vankomisini takiben
- 1 hafta 2 x 125 mg
- 1 hafta 1 x 125 mg
- 1 hafta 1 x 125 mg / 2 gün
- 1 hafta 1 x 125 mg / 3 gün

- Ülkemizde oral form yok ancak:

Oral Uygulama

Parenteral uygulama için flakon içerikleri kullanılabilir.

Her bir doz 30 ml suda rekonstitüe edilebilir ve hastaya içmesi için verilebileceği gibi nazogastrik tüp ile de uygulanabilir.



Bezlotoxumab

- *C. difficile*'nin B toksinine karşı geliştirilen monoklonal antikor
- Kullanım onayı rCDİ'nin önlenmesi
- rCDİ riski yüksek olanlarda CDİ antibiyotik tedavisi ile tek doz iv
- Kalp yetmezliğinde yarar/zarar
- %10 infüzyon ilişkili reaksiyon
- 10 mg/kg tez doz, >60 dk infüzyon
- Yarılanma ömrü 19 gün
- \$4,560 flakon



Fidaksomisin

- Makrosiklik antibiyotik, bakteriyel RNA polimerazı inhibe eder
- *C. difficile*'ye bakterisidal etkili ilaç
- Vankomisin, metronidazol bakteriyostatik
- Dar spektrum kolon anaerobik mikroflorayı daha az
- Barsak emilimi zayıf
- FDA Mayıs 2011 onaylandı
- Postantibiyotik etkili
- 2x200 mg po 10 gün
- Yan etki: Bulantı, kusma
- \$4,740 (20 tbl)



Tigesiklin



- *C. difficile*'ye invitro aktivite gösterir
- Randomize kontrollü çalışma yok
- ESCMID Oral seçenek yok ve ağır-komplike CDI progresyonunda dikkate alınmasını önerdi
- Retrospektif bir çalışmada ağır atak
 - Tigesiklin, oral vankomisin+metronidazol
 - Tigesiklin'de sepsis oranı düşük, kür yüksek
- Retrospektif gözlemsel çalışmalardan oluşan derlemede ağır atak tedavisinde bir seçenek



Clin Microbiol Infect 2016; 22:990-5

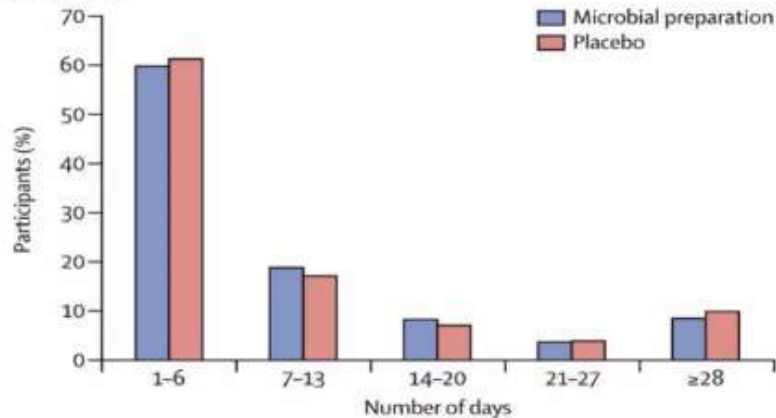
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; 39(6):1053-1058.

Probiyotikler

- CDİ önlemek için antibiyotik tedavisi ile birlikte kullanımları önerilmez
- CDİ atak tekrarını önlemek için önerilmez

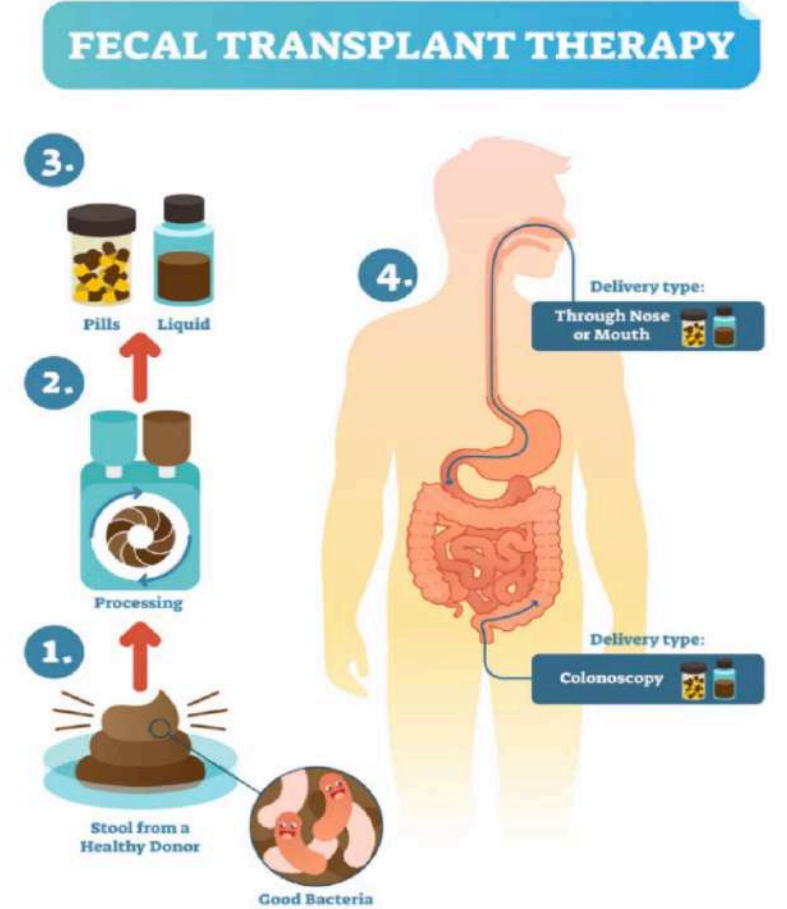
Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

Stephen J Allen, Kathie Wareham, Duolao Wang, Caroline Bradley, Hayley Hutchings, Wyn Harris, Anjan Dhar, Helga Brown, Alwyn Foden, Michael B Gravenor, Dietrich Mack



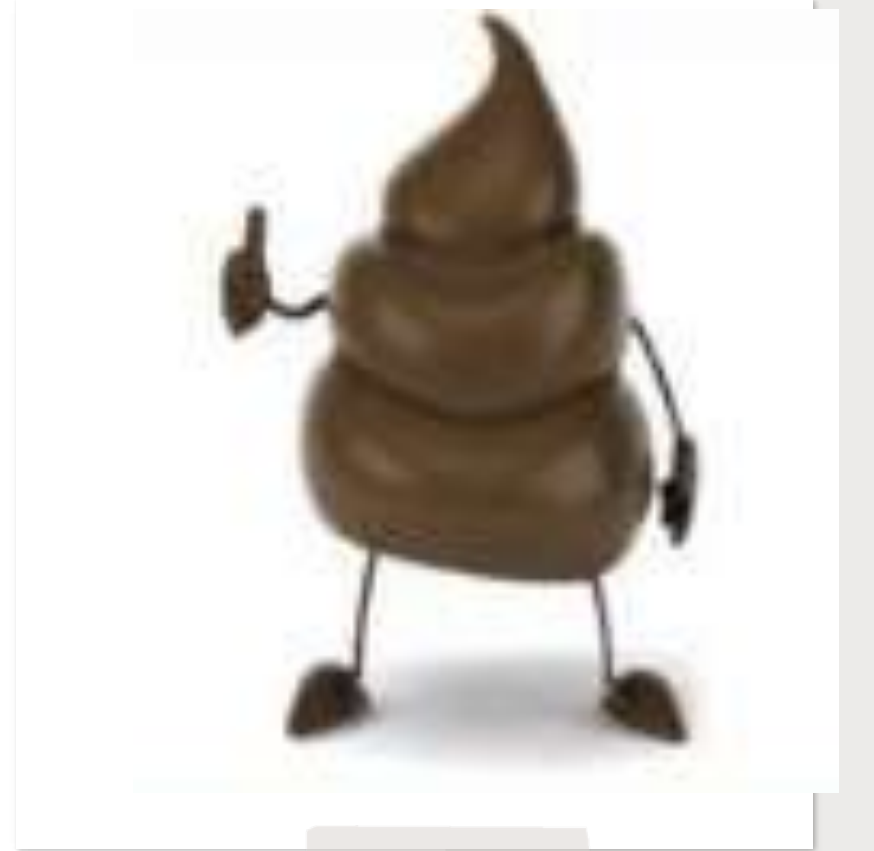
Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

- Sağlıklı bir insanın dışkılarından elde edilen mikrobiyal solusyonun değişik yollarla hasta kişiye nakledilmesidir
 - Bu işlemin amacı bozulmuş barsak mikrobiyotasını sağlıklı bakteri topluluğu ile baskılamak, işlevini değiştirmektir



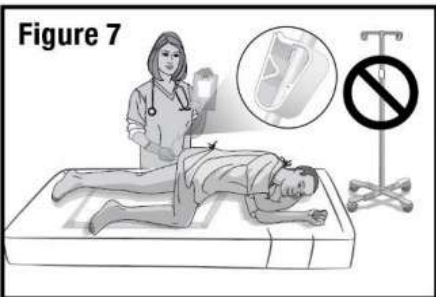
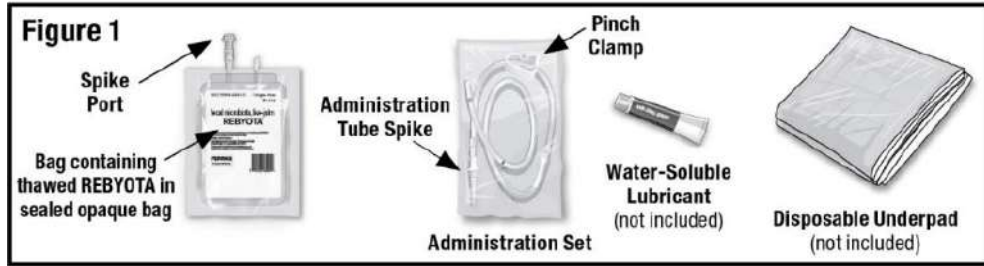
Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

- Tekrarlayan atakların tedavisinde
- Ağır-komplike ve refrakter atak
(özellikle cerrahi olamayacak)
- FDA 2017'de 3 ayrı güvenlik uyarısı
 - Donörden nakil alıcılarına ESBL (+)
E. coli ve SARS-CoV-2 bulaşı

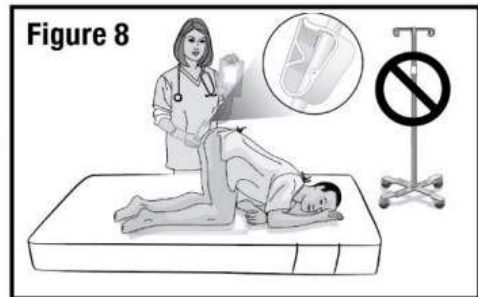


Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

FDA 18 yaş ve üzerindeki bireylerde Kasım 2022 onay verdi



OR



Rebyota prices

Rectal Suspension

jslm
Rebyota rectal suspension

from \$9,486.50
for 150 milliliters ^



Alternatif Önlem Stratejileri

- Ribaxamase, SYN004
 - Geniş spektrumlu antibiyotikler ile zayıf bir şekilde emilen bir beta-laktamazın birlikte uygulanması, Faz 2 çalışmaları umut verici
- *C.difficile* toksoid aşısı
 - Preklinik çalışmalar umut verici idi, Faz 3 çalışmalarında etkisiz kaldığı için sonlandırıldı



Önlemler

1. El hijyeni
2. Temas önlemleri
3. Vakaların saptanması
4. Akılcı antibiyotik kullanımı
5. Çevre dezenfeksiyonu





Using the tests that give the most accurate results.



Rapidly identifying and isolating patients with *C. diff*.



Wearing gloves and gowns when treating patients with *C. diff*—and remembering that hand sanitizer doesn't kill *C. diff*.



Optimizing the way they prescribe antibiotics.



Cleaning surfaces in rooms where *C. diff* patients are treated with EPA-approved, spore-killing disinfectant (see list K).

