



Infekcje *Clostridioides difficile* okiem lekarza OIT

Dr n. med. Joanna Zorska

# *Clostridioides difficile*

- Gram-dodatnia, beztlenowa bakteria, wytwarzająca przetrwalniki, produkująca toksyny
- TcdA i TcdB - powodują zapalenie jelita grubego, prowadzące do biegunki
- Główna przyczyna biegunki związanej z opieką zdrowotną i rzekomobłoniastego zapalenia jelit
- Hiperwirulentne szczepy, zwiększają śmiertelność do 20% w ciężkich przypadkach i nawroty ryzyko nawrotu 20–30%
- Wydłuża okres pobytu w szpitalu o 8-37 dni
- Koszty; 300mln Euro rocznie w strefie UE/EOG

# *Clostridioides difficile*

## **Częstość występowania**

- 4,1 przypadków na 10 000 osobodni hospitalizacji (ECDC, 2016–2017).
- Różnice: Polska (10,3/10 000) vs. Włochy (1,9/10 000).

## **Trendy**

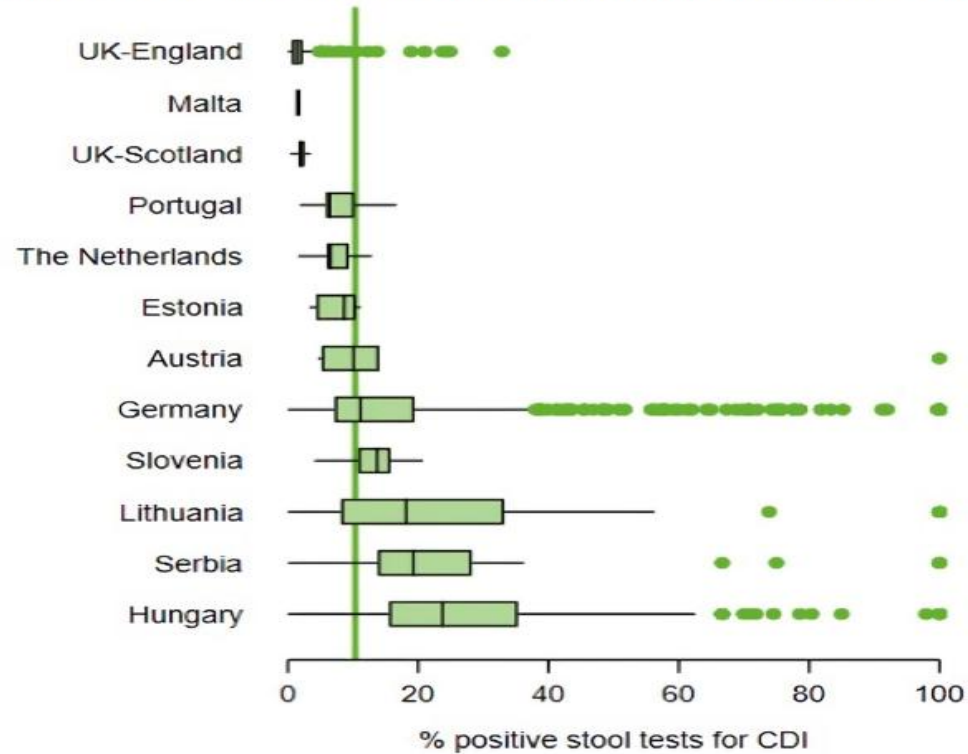
- 123 997 rocznych przypadków w szpitalach UE/EOG (2020)
- wzrosty zachorowań sezonowo(zima) - związane z częstszym stosowaniem antybiotyków w infekcjach dróg oddechowych.
- Rybotyp 027: 20–30% przypadków w niektórych regionach, powiązany z gorszym rokowaniem

## **Czynniki wpływające**

- Nadmierne stosowanie antybiotyków, niespójna diagnostyka i różnice w opiece zdrowotnej

# *Clostridioides difficile*

**Figure 2.** Distribution of positive laboratory stool tests rates for *Clostridioides difficile* infection (CDI) per hospital surveillance period by European country/UK administration\*, 2018–2020



The vertical line represents the overall hospital median.

\* No data available for Belgium, Croatia, Finland, Ireland, or UK (Wales), as there was no numerator and/or denominator. UK 2020 data not included due to the withdrawal of the UK from the EU (see Methods section).

# *Clostridioides difficile*

## Czynniki ryzyka :

- **Antybiotyki:** Fluorochinolony, klindamycyna, cefalosporyny
- **Wiek:** 72% przypadków u pacjentów >65 lat
- **Choroby współistniejące:** Nowotwory, przeszczepy narządów, choroby nerek
- **Inhibitory pompy protonowej (IPP):** Zmieniają pH jelit, ułatwiając kolonizację
- **Ekspozycja szpitalna:** Niedawne pobyty zwiększają ryzyko

## Grupy wysokiego ryzyka:

- Osoby starsze stosujące IPP lub wiele antybiotyków; pacjenci z obniżoną odpornością

# *Clostridioides difficile* w OIT

- Ekspozycja na antybiotyki ~95% przypadków
- Wiek >60 lat
- Ciężkie choroby współistniejące
- Długotrwały pobyt w szpitalu
- Żywienie dojelitowe(sonda za odźwiernikiem) mieszankami przemysłowymi
- Inhibitory pompy protonowej (2-krotne ryzyko)
- Wentylacja mechaniczna (2-krotne ryzyko)

# *Clostridioides difficile* w OIT

- Niedrożność jelit
- Wstrząs
- Ból brzucha
- Kwasica mleczanowa
- Leukocytoza ( $\geq 15\ 000$  WBC/ $\mu\text{L}$ ) lub leukopenia ( $< 4000$  WBC/ $\mu\text{L}$ )
- ~20% pacjentów bez biegunki z powodu niedrożności jelit, co utrudnia diagnostykę
- Toksyczne rozdęcie okrężnicy
- Sepsa 14,8% powikłanych przypadków

# *Clostridioides difficile*

## Prewencja

- Minimalizacja antybiotyków wysokiego ryzyka ; fluorochinolony , klindamycyna , cefalosporyny
- Programy zarządzania antybiotykami-AMS zmniejszają zapadalność na CDI nawet o 90%
- Ograniczenie niepotrzebnych antybiotyków
- Izolacja-przetrwalniki!!!
- Rękawiczki i fartuchy obowiązkowe
- Higiena rąk
- **Kontrola środowiska:**
  - Kąpiele pacjentów w celu zmniejszenia obciążenia zarodnikami na skórze
  - Sprzęt jednorazowy lub dezynfekowany środkami sporobójczymi
- Środki izolacyjne zmniejszają zapadalność nawet o 80%

# *Clostridioides difficile*

## AMS z OIT 2024/25

- Nie stosować dla każdego pacjenta
- Antybiotyki włączać tylko gdy jest podejrzenie infekcji i podejrzany punkt jej wyjścia
- Leczenie empiryczne powinno trwać 3-5 dni aż do wyniku posiewu lub wykluczenia infekcji lub wyleczenia.
- Po zabiegach planowych wdrożenie leczenia przeciwbakteryjnego powinno korelować z wystąpieniem objawów klinicznych
- Po zabiegach w trakcie których doszło do powikłań leczenie przeciwbakteryjne powinno być wdrażane bezzwłocznie
- Także po wystąpieniu urazu penetrującego leczenie przeciwbakteryjne powinno być wdrażane bezzwłocznie

# *Clostridioides difficile*

AMS z OIT 2024/25

Obowiązuje od dn.23.09.2024

- Z wyniku posiewu wybieramy antybiotyk z najniższym MIC i w optymalnym stopniu penetrującym do miejsca zakażenia.
- Zwrócić uwagę na DAWKĘ ANTYBIOTYKU!!!!- modyfikować do masy ciała, GFR, terapii pozaustrojowej .Zwrócić uwagę na interakcje lekowe.
- Antybiotykoterapii celowanych nie kontynuujemy powyżej 14 doby-z wyjątkiem -.zapalenie opon M-R oraz zapalenie wsierdza. Terapie celowane stosujemy do 7-10 doby, kończymy po klinicznej poprawie stanu pacjenta i NIE POTWIERDZAMY (poza wyjątkami) kontrolnym posiewem

# Clostridioides difficile

## AMS z OIT 2024/25

16	Pacjent z hematologii „ Neutropeniczny po przeszczepie”	<i>Meropenem</i> -3-4 x 2 g i.v. + <i>amikacyna</i> ; 25-30 mg /kg m.c. w pojedynczej dawce + <i>linezolid</i> ; 600 mg co 8-12 godzin + <i>metronidazol</i> ; 500 mg co 8 godzin, + <i>acyclovir</i> + <i>worikonazol</i>  <i>Zawicefta lub Vaborem</i> u pacjentów z nosicielstwem <i>Enterobacterales</i> ; KPC+, OXA48+  terapię stosować do wyjścia z Oddziału
17	Pacjent z hematologii „Leczenie biologiczne”	<i>Ceftriaksone</i> 1-2 g (w zależności od m.c) co 12 godzin + <i>Ciprofloksacyna</i> ; 400 mg co 8 godzin, wyklucz ograniczenia i przeciwwskazania do stosowania <i>fluorochinolonów</i>  terapię stosować do wyjścia z Oddziału
18	Infekcyjne Zapalenie Wsierdza	<i>Kloksacylina</i> ; 6x2g dawkach podzielonych lub w uzasadnionych przypadkach gdy podejrzenie MRSA – <i>Wankomycyna</i> ; 1-2g co 12 godzin + <i>Gentamycyna</i> 5 mg/kg m.c. w pojedynczej dawce dobowej
19	Zapalenie zatok	<i>Ceftrakson</i> ; 1-2 g (w zależności od m.c) co 12 godzin + <i>klindamycyna</i> 3x600 -900 mg mg co 8 godzin

# *Clostridioides difficile*

AMS z OIT 2024/25

Nazwa międzynarodowa leku przeciwbakteryjnego	Zalecane dawkowanie
<u>Amikacyna</u>	25,0 mg-30 mg /kg m.c/ dobę w pojedynczej dawce- <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek,</b> <b>Możliwość stosowania w nebulizacji w dawce 2x150 mg</b>
<u>Ampicylina / sulbaktam</u>	24 g na dobę w 6 dawkach podzielonych - <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
<u>Aztreonam</u>	3-4 x 2g i.v.
<u>Cefepim</u>	2g co 8- 12 godzin, w przypadku ciężkiego stanu pacjenta można podawać 2 g cefepimu co 8 godzin- <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
<u>Cefideokol</u>	3x 2g i.v.
<u>Ceftazydym</u>	3x2g <b>konieczność modyfikacji dawki w przypadku niewydolności nerek</b>
<u>Ceftriakson</u>	1 g co 12 godzin, w ciężkich przypadkach oraz w przypadku pacjentów z nadwagą dawkę leku można zwiększyć do 2 g- LEK O KLIRENSIE WĄTROBOWYM, NIE MODYFIKOWAĆ DAWKI W PRZYPADKU NIEWYDOLNOŚCI NEREK , NIE STOSOWAĆ JAKO

# *Clostridioides difficile*

**Tabela 3.** Antybiotyki a ryzyko wywołania zakażeń *C. difficile* [24,43-47]

Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Fluorochinolony Cefalosporyny II i III generacji Klindamycyna Ampicylina Amoksycylina Penicyliny o szerokim spektrum działania z inhibitorami (oprócz tykarcyliny z klawulanianem i piperacyliny z tazobaktamem)	Makrolidy Trimetoprim/Sulfametoksazol Inne penicyliny Sulfonamidy	Aminoglikozydy Bacytracyna Metronidazol Teikoplanina Wankomycyna Rifampicyna Chloramfenikol Tetracyklina Karbapenemy Daptomycyna Tygecyklina

\*Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, <https://antybiotyki.edu.pl>

# Clostridioides difficile -leczenie

Tabela 4. Leczenie zakażeń *C. difficile* u pacjentów dorosłych wg zaleceń IDSA i SHEA [13].

Definicje kliniczne	Dane kliniczne	Rekomendowane leczenie <sup>a</sup>	siła zaleceń/ jakość dowodów
Początkowy epizod, łagodny	Leukocytoza $\leq 15000$ komórek/ $\mu$ L; kreatynina w surowicy $< 1.5$ mg/dL	• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni, LUB	silna/wysoka
		• fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni	silna/wysoka
		• alternatywnie, jeżeli wankomycyna i fidaksomycyna są niedostępne: metronidazol p.o. 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni	słaba/wysoka
Początkowy epizod, ciężki <sup>b</sup>	Leukocytoza $\geq 15000$ komórek/ $\mu$ L lub kreatynina w surowicy $> 1.5$ mg/dL	• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni LUB	silna/wysoka
		• fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni	silna/wysoka
Początkowy epizod, piorunujący	Hipotensja lub wstrząs, niedrożność, jelito olbrzymie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wankomycyna p.o. lub przez sondę nosowo-żołądkową 500 mg 4 x dziennie</li> <li>• w przypadku niedrożności, należy rozważyć dodatkowe doodbytnicze podanie wankomycyny</li> <li>• dożylny metronidazol (500 mg 3 x dziennie) musi być podany razem z doustną lub doodbytniczą wankomycyną, zwłaszcza w przypadku niedrożności</li> </ul>	silna/umiarkowana (doustna VAN); słaba/niska (doodbytnicza VAN); silna/umiarkowana (dożylny metronidazol)
Pierwszy nawrót	...	• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni jeżeli w początkowym epizodzie był podany metronidazol, LUB	słaba/niska
		• przedłużona terapia malejącymi i pulsacyjnymi dawkami wankomycyny p.o., jeżeli standardowe leczenie było zastosowane w początkowym epizodzie (125 mg 4 x dziennie przez 10–14 dni, 2 x dziennie przez tydzień, raz dziennie przez następny tydzień, potem co drugi lub trzeci dzień przez 2–8 tygodni), LUB	słaba/niska
		• fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni, jeżeli w początkowym epizodzie zastosowano wankomycynę	słaba/umiarkowana
Drugi lub kolejny nawrót	...	• wankomycyna p.o. w dawkach malejących lub pulsacyjnych, LUB	słaba/niska
		• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni, następnie rifaksymina p.o. 400 mg 3 x dziennie przez 20 dni, LUB	słaba/niska
		• fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni, LUB	słaba/niska
		• transplantacja mikrobioty jelitowej <sup>c</sup>	silna/umiarkowana

<sup>a</sup>Narodowy Program Ochrony Antybiotyków, <https://antybiotyki.edu.pl>

# *Clostridioides difficile* -leczenie

Tabela 5. Leczenie zakażeń *C. difficile* wg zaleceń ESCMID [4,47].

Epizod	Leki pierwszego rzutu	Leki drugiego rzutu	Leki trzeciego rzutu	Uwagi
Pierwszy epizod łagodnego CDI	Metronidazol p.o. 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni <sup>a</sup>	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni <sup>a</sup>	Odstawienie antybiotyków indukujących CDI i obserwacja odpowiedzi klinicznej przez 48 godzin
Ciężki epizod CDI	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni		W przypadku perforacji jelit lub ciężkiego zakażenia układuowego, jest wskazane postępowanie chirurgiczne
Ciężki epizod, kiedy doustne leczenie nie jest możliwe	Metronidazol iv 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni PLUS wankomycyna we wlewie doodbytniczym 500 mg 4 x dziennie przez 10 dni			W przypadku perforacji jelit lub ciężkiego zakażenia układuowego, jest wskazane postępowanie chirurgiczne
Pierwszy nawrót CDI	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni <sup>a</sup>	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni <sup>a</sup>		
Wiele nawrotów CDI	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni <sup>a</sup>	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni, następnie wankomycyna w dawkach pulsacyjnych lub malejących <sup>a</sup>		FMT – transplantacja mikrobioty jelitowej dodana do leczenia antybiotykiem

ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) – Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych; FMT (Fecal Microbiota Transplantation) – transplantacja mikrobioty jelitowej

<sup>a</sup> Jednakowo skuteczne klinicznie.

# *Clostridioides difficile*

## Kluczowe działania:

- Higiena rąk
- Zarządzanie antybiotykami
- Czyszczenie: Środki sporobójcze
- Izolacja

## Przyszłe kierunki innowacyjne

- **Antybiotyki:** Ridinilazol, cadazolid w badaniach
- **Szczepionki:** Toksoid w fazie III
- **Mikrobiom:** Badania nad FMT i syntetyczną florą
- Poprawa zarządzania antybiotykami i nadzoru w całej UE

# *Clostridioides difficile- gdzie jesteśmy teraz?*

- Pandemia COVID-19 prawdopodobnie wpłynęła na epidemiologię CDI w UE/EOG, ponieważ zmieniła zachowania związane z poszukiwaniem opieki zdrowotnej, ścieżki pacjentów szpitalnych, praktyki lekarskie i zużycie środków przeciwdrobnoustrojowych w opiece zdrowotnej
- Zmiana dotknęła również banki kału z mikrobiomem kałowym
- W latach 2020–2021 recenzowana literatura naukowa odnotowała spadek częstości występowania CDI w szpitalach. Jednak nieformalne raporty z krajów UE/EOG opisują zwiększoną częstość występowania w latach 2020–2021, potencjalnie związaną ze zmianami w spożyciu środków przeciwdrobnoustrojowych w sektorze szpitalnym i pozaszpitalnym