

C.difficile enfeksiyonu

Clostridioides difficile

Clostridium difficile, Peptoclostridies difficile
Difficult Clostridium

Alpay Arı

SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Clostroides difficile enfeksiyonu

- Özellikle antibiyotik kullanımından sonra gelişen akut ishal ve kolit (CDE)



C. difficile enterokiliti (CDE)

Pseudomembranöz enterokolit(PMK)

- Akut nötrofilik iltihabın olduğu, parçalanmış epitelden oluşan pseudomembran ve fibrin eksuda ile karakterize barsak lezyonları



Clostroides difficile

- Gram pozitif spor oluşturan anaerob hareketli basil
- Toksin (ler) üretiyor (majör virülans faktörü)
- Çevrede , hastane ortamında vahşi hayvan ve insan mikrobiyotasında
 - Erişkinde %5, çocukta %10-15 bulunabiliyor
 - Hastanede bulunanlarda ve sağlık bakımı alanlarda kolonizasyon fazla
 - Hastalar, asemptomatik taşıyıcılar, kontamine hastane ortamları ve hayvanlar başlıca kaynak

CDE -PMK

- 1970 den önce
 - 1893 de pseudomembranöz kolit tanımlanıyor
 - PMK hastalarının küçük bir kısmında antibiyotik kullanımı gözlenmez
 - 1943 de penisilin verilen hayvanlarda ölüm nedeni olarak PMK
 - Etken?
 - *C.difficile* 'in nadir görülen intestinal mikrobiyata üyesi olduğu düşünülüyordu

CDE -PMK

- 1974
 - Klindamisin kullanan 200 hastanın %21 i ishal, bunların yarısı PMK (FJ. Tedesco)
 - Bu hastaların % 38'i klindamisin kesildikten sonra ishal oluyor
 - Teorik olarak CDE nin antibiyotik çağının hastalığı olduğu söylenebilir



CDE

- 1977-78 de
 - *C. difficile* ve toksinleri gösteriliyor
 - Tedavide vankomisin kullanılımı öneriliyor

Antibiyotiğe bağlı ishal

- Genellikle kendiliğinden iyileşen ılımlı ve kısa süreli yan etki,
- Nadiren perforasyon, megakolon v.b. ağır formlar
- Bu yan etkinin yaklaşık %25 'inden CD sorumlu
- Ağır formların neredeyse tümünden CD sorumlu

CDE-Antibiyotikler

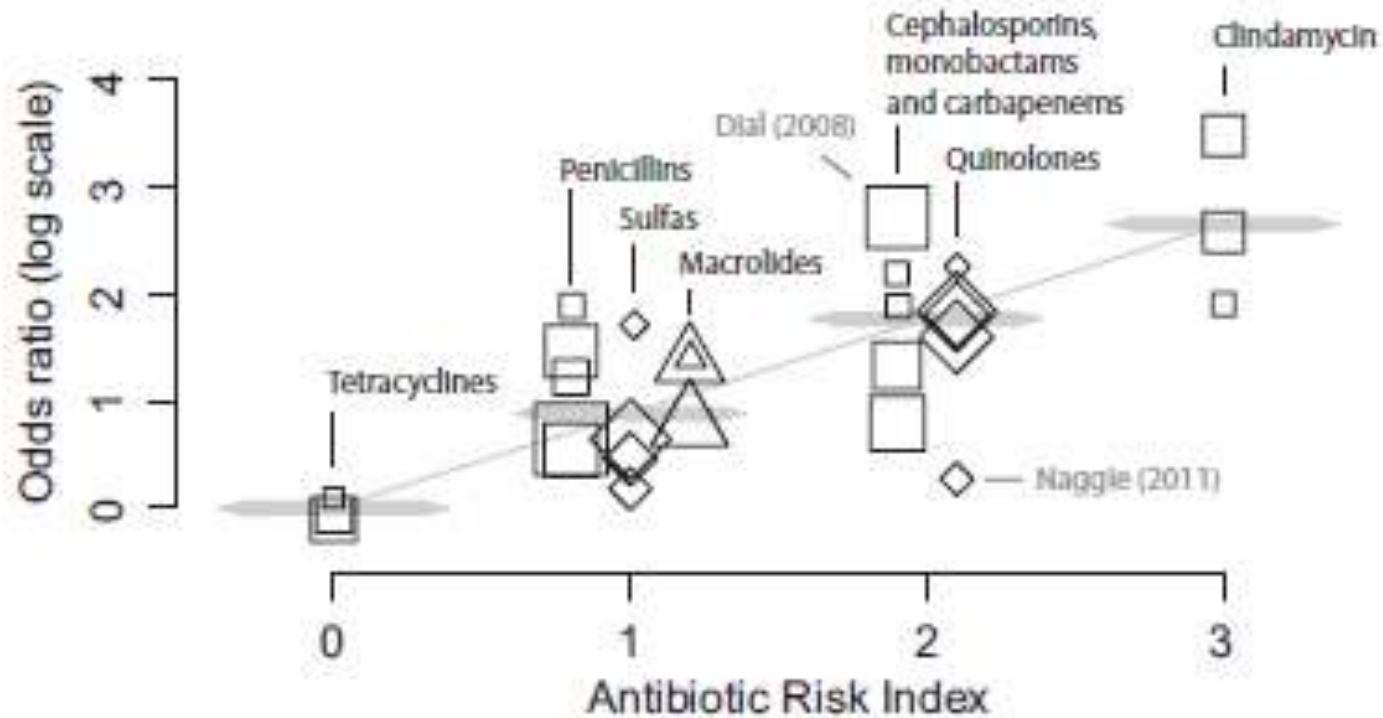


FIG 3 Linear association between a 4-point antibiotic risk index and community-associated CDI risks.

CDE-Antibiyotikler

Table 1. Antibiotic Classes and Their Association with *Clostridium difficile* Infection.*

Aminoglycosides	Uncommon
Bacitracin	Uncommon
Metronidazole	Uncommon
Teicoplanin	Uncommon
Rifampin	Uncommon
Chloramphenicol	Uncommon
Tetracyclines	Uncommon
Carbapenems	Uncommon
Daptomycin	Uncommon
Tigecycline	Uncommon

Diğer nadir antibiyotik ilişkili ishal etkenleri

- *S. aureus* (enterotoksijenik)
- *C. perfringens* (enterotoksijenik)
- *K. oxytoca*
 - Hemorajik
 - Pseudomembrane yok
- Candidal fazla üreme (overgrowth)

Diğer antibiyotik ilişkili ishal etkenleri

	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
Primary Implicated Antibiotics	Clindamycin; cephalosporins; fluoroquinolones; broad-spectrum penicillins	Broad-spectrum penicillins; cephalosporins; co-trimoxazole; trimethoprim	Fluoroquinolones; cephalosporins	β -lactams; fluoroquinolones
Other Implicated Drugs	PPI	PPI	Not known	Not known
Risk of Relapse?	Yes	Yes	Not known	Not known
Animal Infection Model	Yes	No	No	Yes
Laboratory Diagnosis	Detection of toxin production, genes, and cytotoxicity (primarily of TcdB)	Detection of CPE production and <i>cpe</i> gene	Culture, detection of SE production (commercial methods not available for all SEs)	Culture, commercial biochemical tests, detection of cytotoxicity
Treatment	Discontinuation of inciting antibiotics and supportive care			
	Metronidazole; vancomycin; faecal microbiota transplantation	Metronidazole	Vancomycin; faecal microbiota transplantation	No other treatment generally necessary

CDE

- 2000’li yıllara kadar hastane enfeksiyonu olarak çok dikkat çekmese de kolonizasyon ve yayılım konusunda çalışmalar var
 - Hastane ortamında çalışanlar dahil bir çok yerde kolonize olup uzun süre kalabiliyor

CDE

- 2000'li yılların ortalarında Amerika ve Avrupa'da ölümcül hastane salgınlarına yol açınca işler değişiyor
 - NAP1(North AmericaPulse-jel type1)
 - REA grup 1 (restr. endonük. Analizi)
 - Ribotip 027 (PZR)

NAP1/B1/027

NAP1/B1/027

- Artmış toksin salınımı
 - TcdC gen lokusunda delesyon: Kontrolsüz toksin salınımı
- Kodlanan üçüncü toksin (binary toksin)
- Sporulasyon kabiliyeti yüksek
- Kinolonlara dirençli

CDE. 078

- 2005. Hollanda
 - Toplum kaynaklı CDE
 - Hastalığın sınırları genişliyor
 - Tanımlar değişiyor
 - Popülasyon genç
 - Domuzlardaki ile benzer
 - 027 gibi binary toksin salgılıyor ve aynı 027 gibi tcdC (regulatuvar bölge) lokuste delesyon var

Epidemiyoloji. Dünya

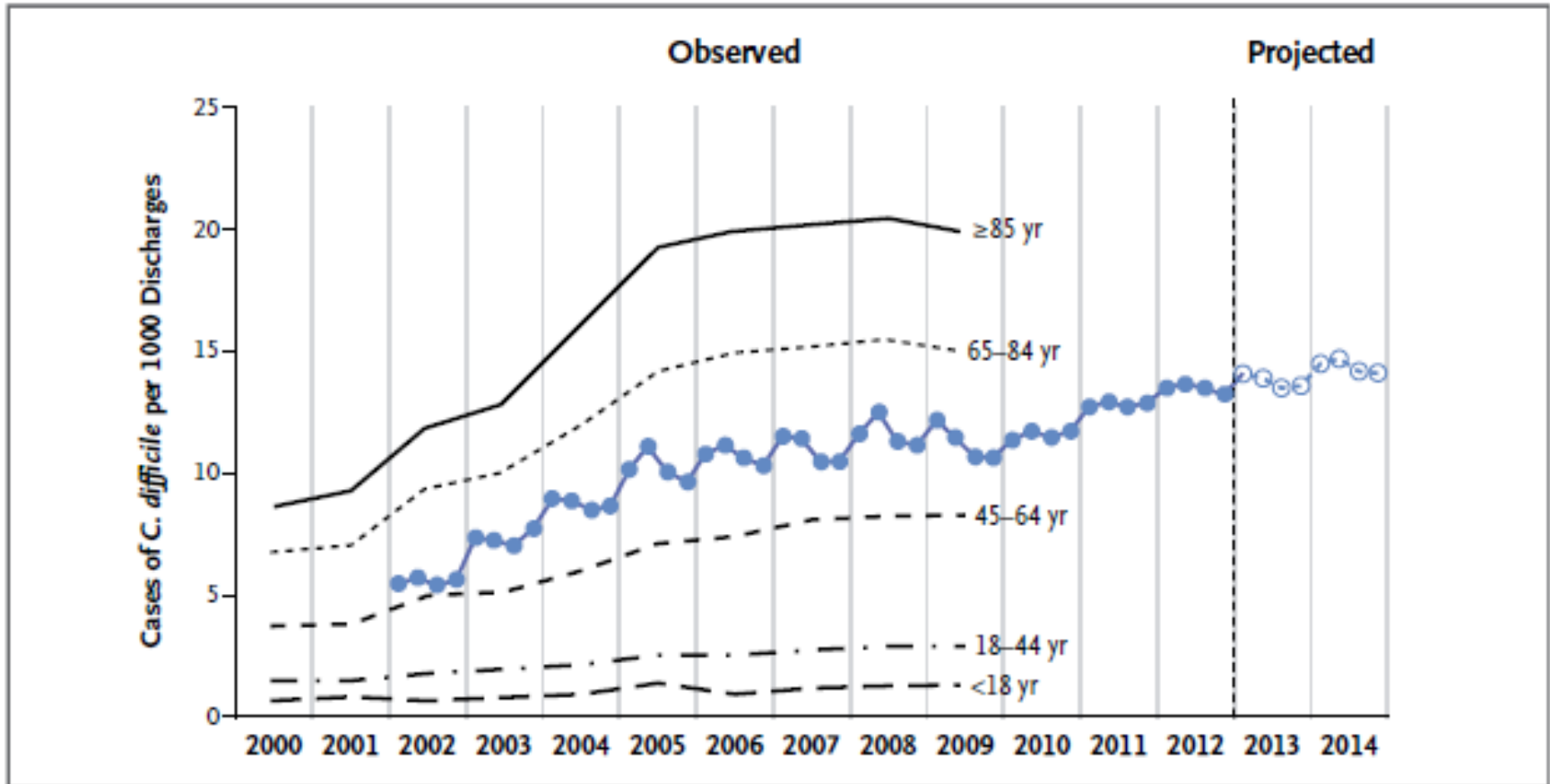
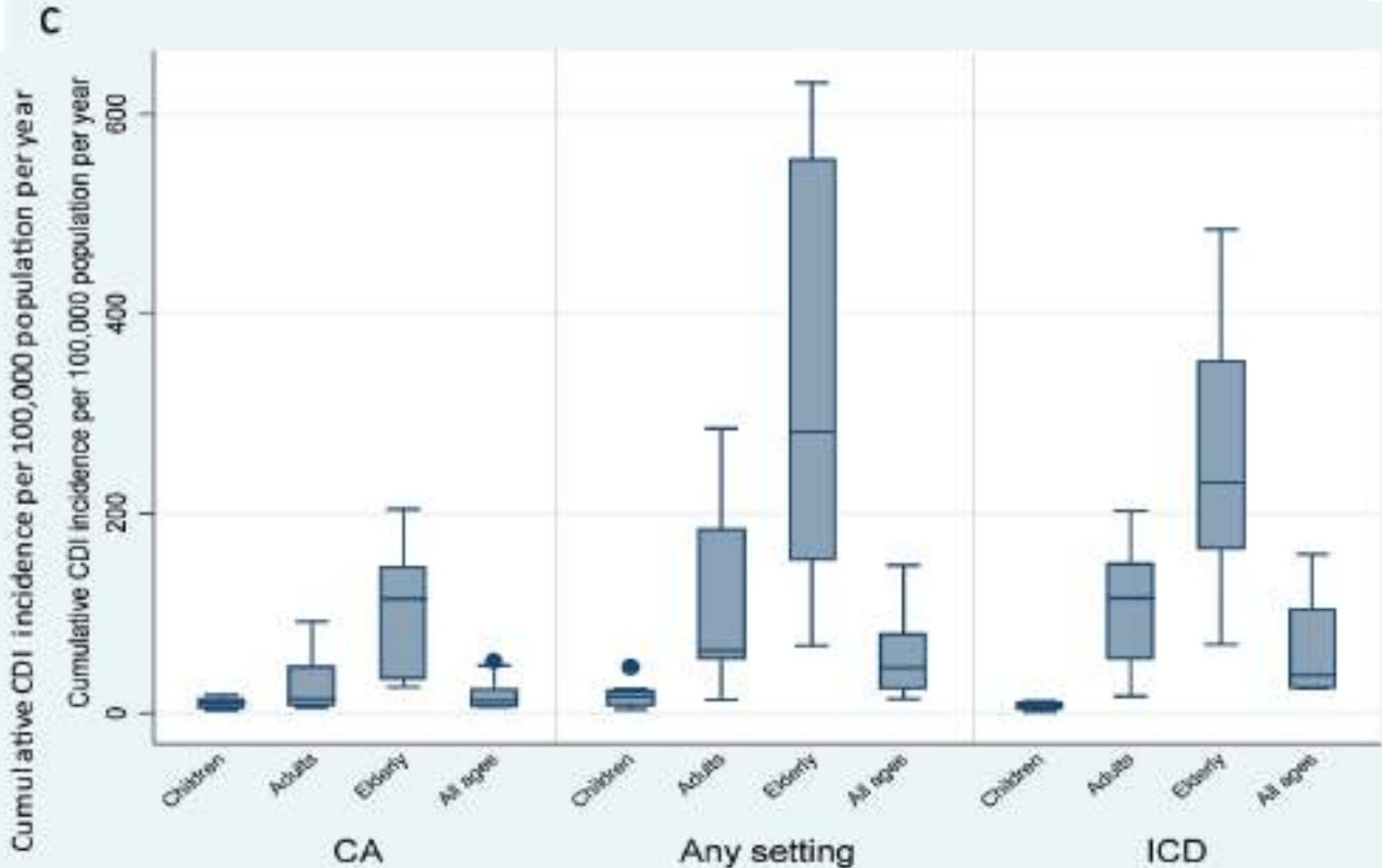


Figure 2. Incidence of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection.

The overall incidence of nosocomial *C. difficile* infection is shown by year (blue), as is the incidence according to patient age (black). Data are from Steiner et al.¹⁸ and Lessa et al.²⁴

Epidemiyoloji. Dünya



Epidemiyoloji.Dünya

- Afrika, Asya ve Güney Amerika'da sürveyans verileri sağlıklı değil
- Eldeki meta analizler oranların Avrupa/ Amerika 'dan farklı olmadığını gösteriyor
- Veri azlığının temel sebebi standardize edilmiş test algoritmi yok
 - Asya'da birçok ülkede toksin A üretmeyen suş yaygın olarak bulunuyor

Epidemiyoloji. Türkiye

Table 1. Participating hospitals and CDI testing frequency by country, EU/EEA, 2016

Country	Hospitals				Stool tests		
	No. of hospitals	No. of hospital surveillance periods ^a	No. of beds	No. of patient-days	Median No. of stool tests for CDI / 10 000 patient-days	Median no. of CDI-positive stool tests/10 000 patient-days	Median % of CDI-positive stool tests that were positive for CDI
Austria	1	1	1 990	42 630	98.1	2.8	2.9
Belgium	129	129	43 843	10 224 812	ND	ND	NA
Croatia	26	26	11 826	2 064 560	19.6	2.5	14.2
Czech Republic	19	19	11 945	924 021	36.1	3.2	10.2
Estonia	4	4	3 107	49 010	87.6	13.4	10.8
Finland	13	13	5 538	1 547 016	98.3	ND	NA
France	203	203	44 401	3 056 445	39.0	2.6	7.9
Greece ^b	2	2	1 480	72 535	45.9	4.1	7.8
Hungary	58	94	82 281	3 714 597	19.7	4.0	22.5
Ireland ^b	1	1	820	19 894	166.9	9.6	5.7
Italy ^b	2	2	1 800	43 724	55.3	4.0	9.9
Latvia ^b	1	1	866	20 609	28.1	4.4	15.5
Lithuania ^b	3	3	4 191	98 530	21.9	3.6	35.0
Malta	1	1	1 029	298 878	73.5	2.7	3.6
Netherlands	1	1	882	119 998	179.0	6.8	3.8
Poland	46	46	21 581	485 479	29.0	5.6	18.2
Slovakia	36	37	18 529	1 116 805	31.0	2.5	8.3
Slovenia	3	3	3 894	82 307	36.2	3.3	9.1
Spain	4	4	3 248	78 018	63.4	4.3	6.5

Patogenez

- Antibiyotikler ve mikrobiyota
- Sporulasyon/germinasyon
- Toksinler
- Diğer virülans faktörleri

Mikrobiyota ve antibiyotikler

- Normal mikrobiyota patojen mikroplara karşı kolonizasyon direnci sağlayarak konak hemostazına katkı verir
- Kolonizasyon direnç mekanizmaları
 - Nutrientler için rekabet
 - Fiziksel saklanma bölgelerini kaplama
 - Antimikrobiyal peptidler (bakteriosinler)
 - Konak immün sistemini uyarma

Mikrobiyota ve antibiyotikler

- Antibiyotikler normal mikrobiyota yapısını ve çeşitliliğine ciddi etkili
 - Normale dönmesi için aylar geçebilir
- İnflamatuvar barsak hastalığı olan bireylerde normal mikrobiyota çeşitliliğindeki bozuk
 - Sadece antibiyotikler etkili değil
 - Besin katkı maddeleri, çevre kirliliğine yol açan ve kaybolmayan maddeler v.b.

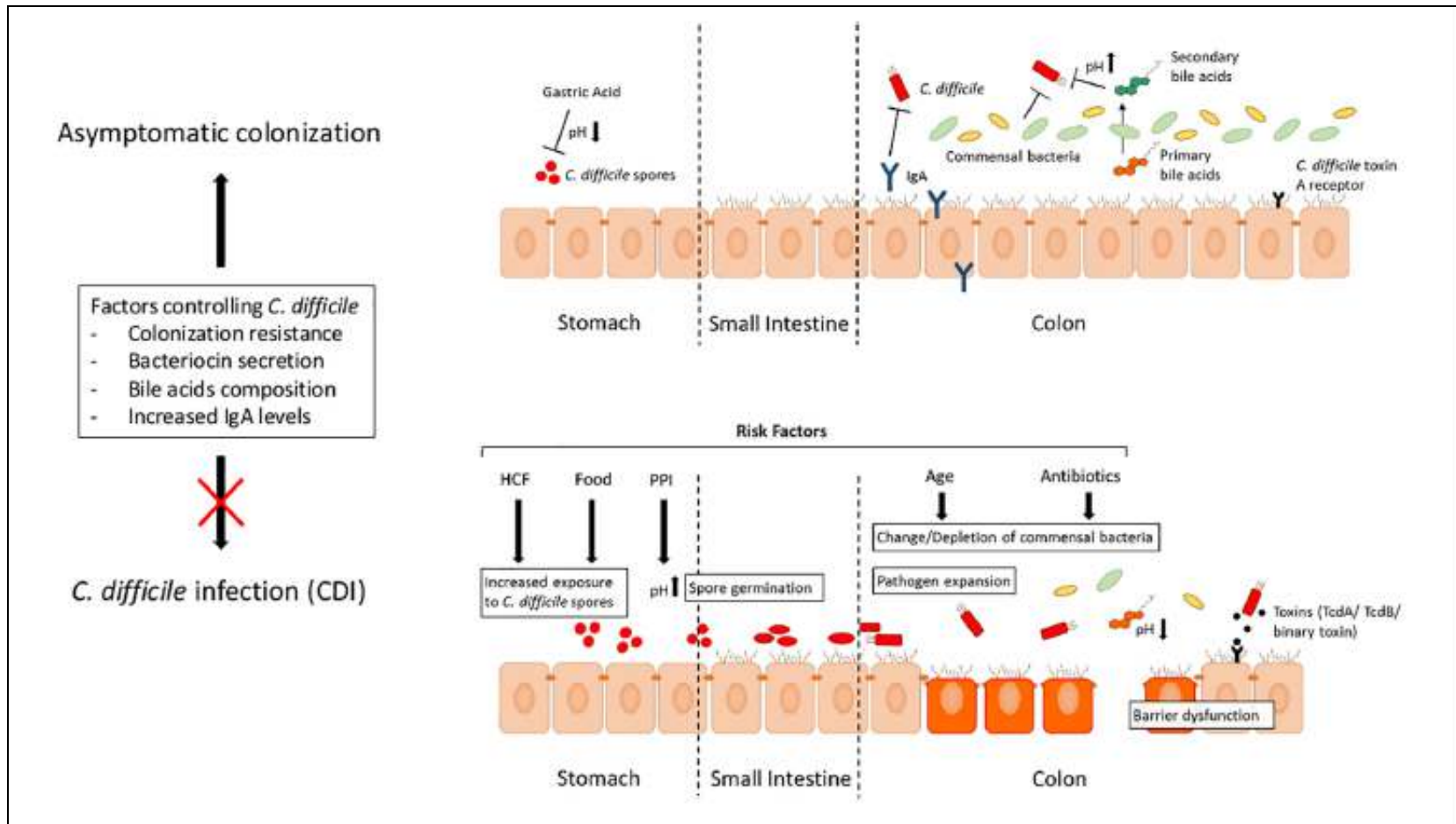
Sporulasyon/germinasyon

- Taurokolik asit gibi primer safra tuzları ile glisin germinant: vegetatif forma geçiş
- Mikrobiyota, primer safra tuzlarını *C. difficile* için inhibitör etkiye sahip sekonder formlara dekonjugasyon, dehidroksilasyon yolu ile dönüştürür
 - Tedavi amaçlı sentetik safra tuzları tedavi opsiyonu ?

Asemptomatik Kolonizasyon

- Hastane içinde (dışında) yayılımın temel sebeplerinden biri
- Neden asemptomatik?
 - Mikrobiyotayı zedeleyecek etken yoksa
 - Ig yapımı hızlı ve yüksekse
 - IL 8 genotipimiz AA değil ise
 - Yeni doğansak ve annemizden IgA lar geçiyorsa

Asemptomatik Kolonizasyon



Risk faktörleri

- Antibiyotik kullanımı
- Yaş: hastalığın ağırlığı da artar
- Mide asiditesini azaltan ilaçlar (???)
- Hastanede kalış süresinin uzaması
- Gastrointestinal cerrahi, işlem (nazogastik tüp)
- İnflamatuvar barsak hastalıkları, organ nakilleri, kronik böbrek yetmezliği, immünsüpresyon

Toksinler

- Glukozil transferaz toksinleri
 - TcdA (enterotoksin)
 - TcdB (sitotoksin)
- Toksinler epitele endositozla alınır
- Aktif A subunitesi sitoplazmaya çıkacak şekilde toksinler parçalanır

Toksinler

- Hücrenin iskelet yapısını düzenleyen proteinlerden olan GTP aktive edilir
- Aktin yapılar bozular
 - Apoptoz
 - Nekrotik hücre ölümü
 - Epitelyal sıkı bağlantılar açılır, geçirgenlik artar
- Ek etki IL-8 salınımı (toksin A): Akut nötrofilik infiltrasyon

Toksinler

- Önceleri toksin B nin A olmadan işlevsiz kalacağı yönünde bir düşünce vardı ama...
- Günümüzde patojenik gen lokusunda A kodlayan genlerde delesyon olması halinde bile hastalık oluşabiliyor
 - Belkide hastalığın gerçek büyüklüğü günümüzde tanınıyor ?
 - Nasıl olduğu konusunda henüz netlik yok

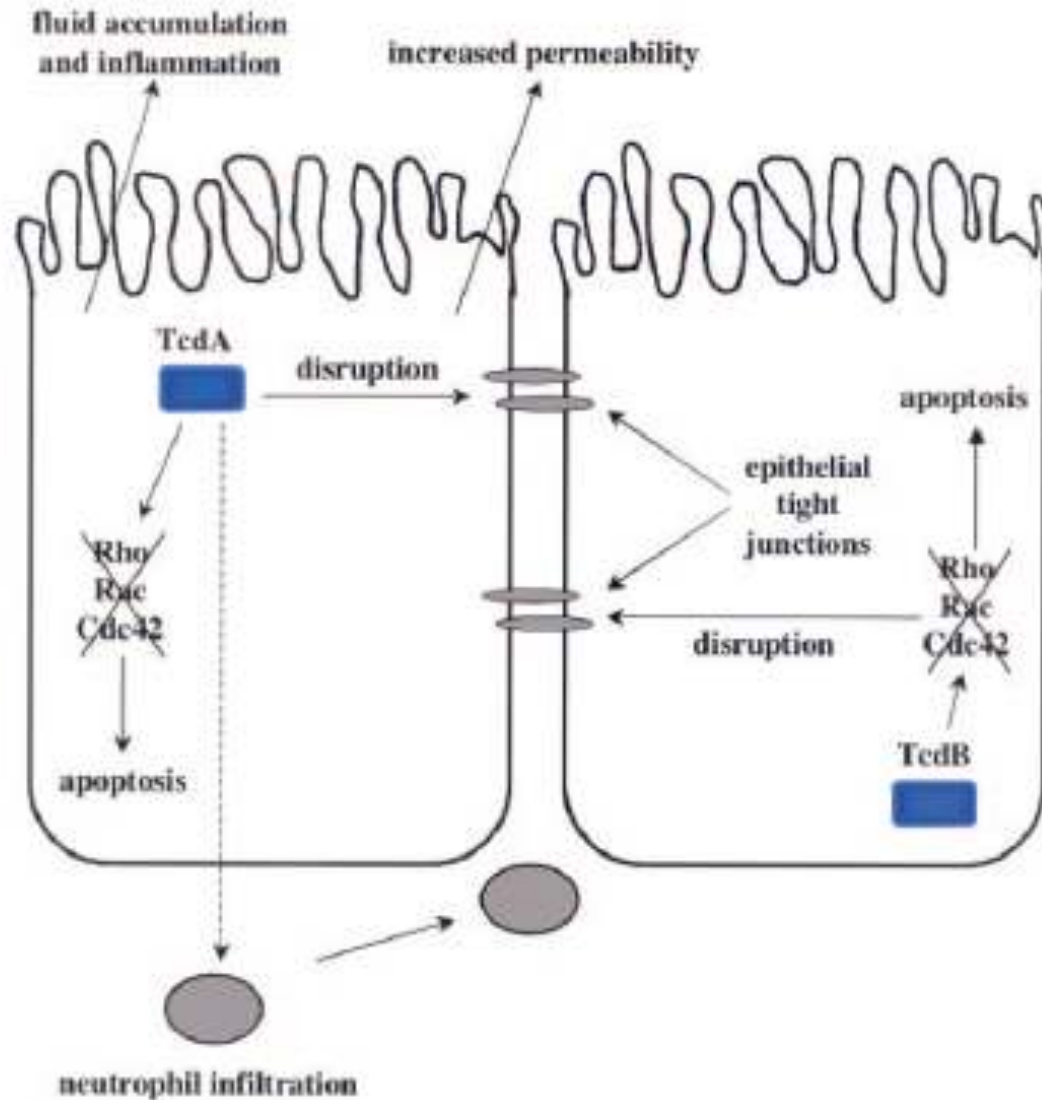
Toksinler

B

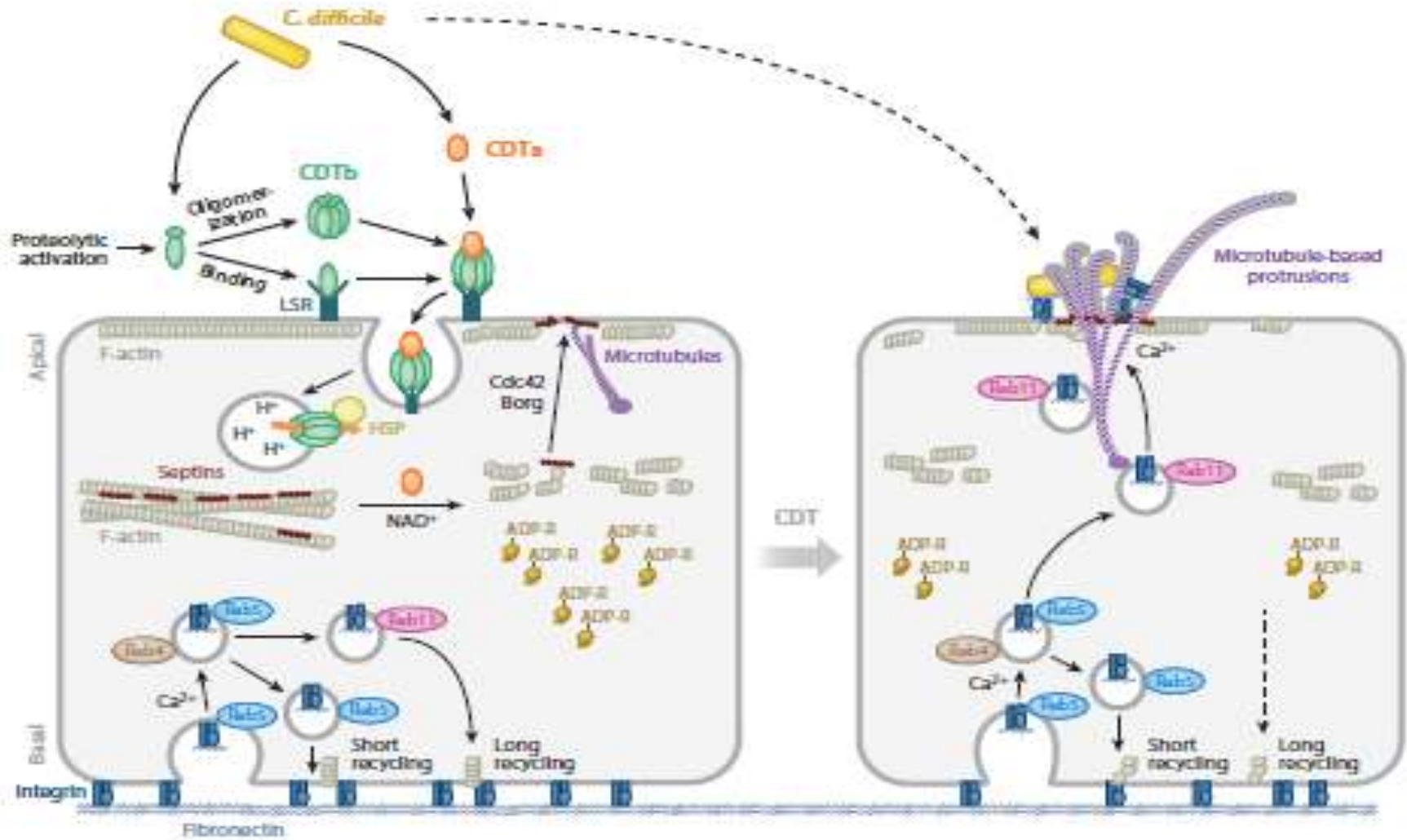
Other TcdA Effects

Inflammatory Cells
-cytokines-
-chemokines-
-reactive oxygen intermediates-

Neuronal Cells
-substance P-



Diğer virülans faktörleri



Klinik

- Hastalık tanımı (CDE)
 - Euro surveillance protocol
 - Aşağıdakilerden biri
 - İshal şeklinde gayta (24 saatte en az üç kez forme olmayan dışkılama)ya da
 - Toksik megakolon
 - Endoskopide PMK
 - + Laboratuvar ile doğrulanmış olgu
 - Ya da
 - İshal olsun olmasın histopatoloji CDE

Klinik formlar

Definitions of severe and complicated CDI

Guideline	Severe CDI	Complicated CDI
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [5]	<p>Episode of CDI with one or more specific signs and symptoms of severe colitis or a complicated course of disease, with significant systemic toxin effects and shock, resulting in need for ICU admission, colectomy or death. One or more of following unfavourable prognostic factors can be present without evidence of another cause:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marked leucocytosis (leucocyte count $>15\ 000$ cells/mm^3). • Decreased blood albumin (<30 g/L). • Rise in serum creatinine level (≥ 133 $\mu\text{M/L}$ or ≥ 1.5 times premorbid level). 	Incorporated in definition of severe CDI
American College of Gastroenterology [7]	<p>Serum albumin <3 g/dL, plus either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • White blood count $\geq 15\ 000$ cells/mm^3. • Abdominal tenderness. 	<p>Any of following events attributable to CDI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICU admission. • Hypotension. • Temperature $\geq 38.5^\circ\text{C}$. • Ileus. • Significant abdominal distension. • Alteration of mental status. • White blood count $\geq 35\ 000$ cells/mm^3 or <2000 cells/mm^3. • Serum lactate level >2.2 mmol/L. • End organ failure.
Infectious Diseases Society of America [6]	<p>Leukocytosis (white blood cell count of $15\ 000$ cells/mL or higher) OR Serum creatinine level ≥ 1.5 times premorbid level</p>	<p>Hypotension or shock, ileus, megacolon</p>

Klinik tanımlamalar (Kaynağa göre)

- Hastane kaynaklı CDE: Hastaneye yatışın üçüncü gününden sonraki enfeksiyon
- Toplum kaynaklı CDE: son 12 haftadır hastane başvurmamış olmalı
- Hastane kaynaklı, toplum başlangıçlı CDE: hastaneye yatışın üçüncü gününden önceki veya hastaneden çıkıştan sonraki dört hafta içerisindeki enfeksiyonlar
- Belirsiz başlangıçlı: Hastaneden çıktıktan sonraki 4-12. haftalardaki enfeksiyon

Tanı

- Tanısal testler asemptomatik taşıyıcılık nedeniyle klinik bulgusu olan hastalarda yapılmalı
- Asemptomatik taşıyıcılık yakalamak için test yapılması önerilmez
- Hastalık sırasında izlem amacıyla kontrol test yapılması önerilmez

Tanı

- Testler
 - Nükleik asit temelli testler
 - Toksin saptanması (membran, kuyucuk (EIA))
 - Glutamat dehidrogenase testi (membran, kuyucuk (EIA))
 - Doku kültürlerinde sitotoksik nötralizasyon testi
 - Toksijenik kültürler (kromojenik agarlar)
 - Sikloserin-sefoksitin fruktoz agar (CCFA)
 - Kombine testler

Tanı

- Testler
 - Nükleik asit temelli testler
 - Altın standart yöntemlerden biri
 - En çok önerilen testler
 - Sensitiviteleri düşük olabiliyor

Tanı

- Testler
 - Toksin saptanması (membran, kuyucuk (EIA))
 - En kolay uygulanan ve en ucuz testler
 - Tek başlarına kullanımları genellikle önerilmez
 - Sensitiviteleri düşük
 - Diğer testlerde birlikte kullanımları önerilir

Tanı

- Testler
 - Glutamat dehidrogenase testi (membran, kuyucuk (EIA))
 - Sensitivite yüksek
 - Toksik olmayanlarda ve *C.sordellii*' de de pozitif
 - Pozitiflik diğer testlerle doğrulanmalı
 - Uygun tarama testi

Tanı

- Testler
 - Doku kültürleri sitotoksik nötralizasyon testi
 - Deneysel amaçlar dışında artık kullanılmıyorlar

Tanı

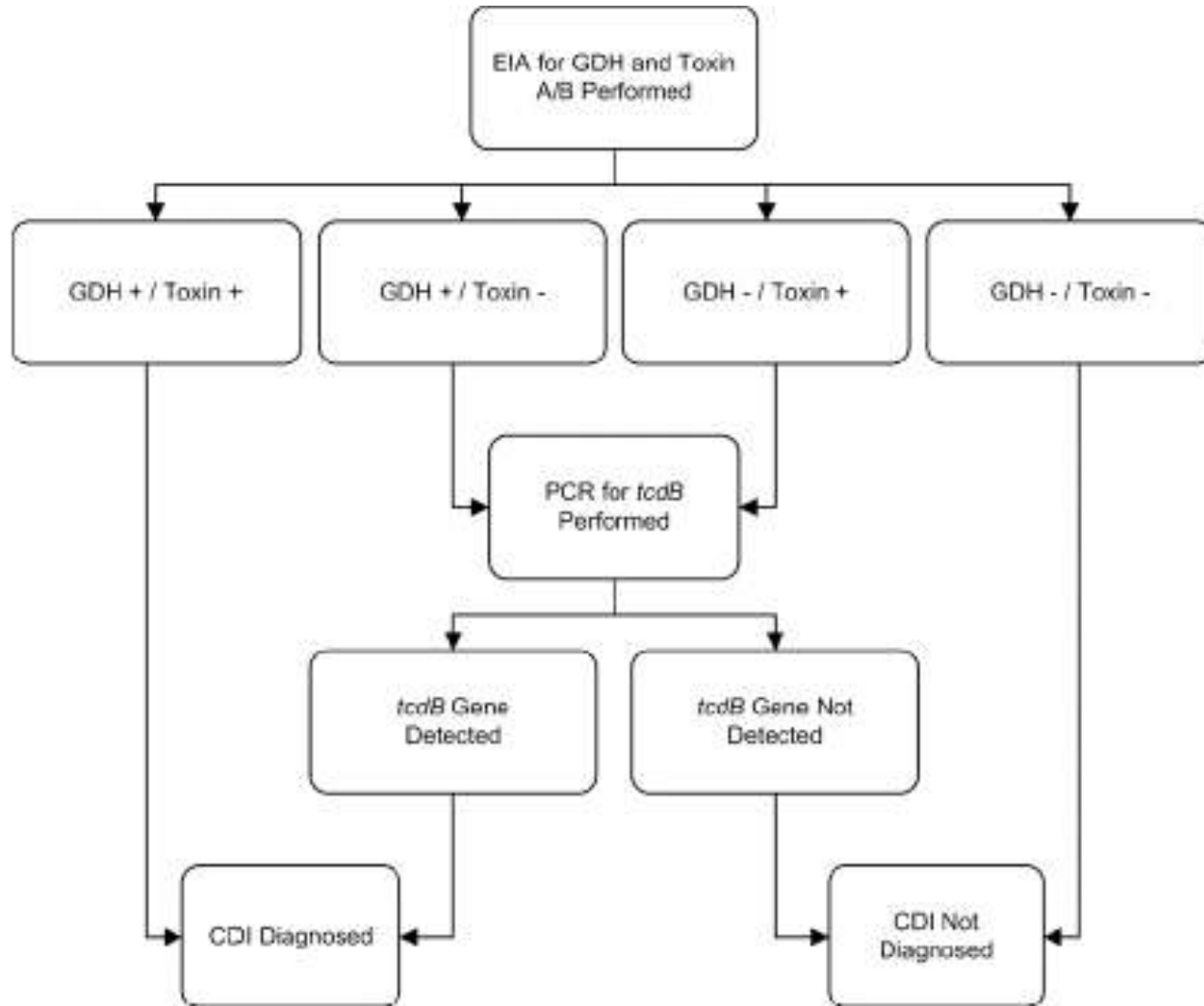
- Testler
 - Toksikjenik kültür (kromojenik agarlar)
 - Örnekler
 - Sikloserin-sefoksitin fruktoz agar (CCFA) v.b. (48 saat)
 - BioMérieux ChromID v.b.(ticari) (24 sat)
 - Referans yöntem olarak öneriliyorlar
 - Test sensitivite ve spesifitelerini belirlemek amacıyla
 - Pahalı testler



Tanı

- Testler
 - Kombine testler
 - GDH ve toksini birlikte tarayan testler
 - Doğrulama için NAT ve ya da toksijenik kültür?
 - Rutin uygulama için ideal yöntemler

Tani



Tanı

- Görüntüleme yöntemleri
 - Toksik megakolon
- Endoskopi
 - Tipik endoskopik görüntüler
- Histopatoloji

Tedavi

- İlk hastalık
 - Ağır hastalık bulgusu yok
 - Etki yaratan antibiyotiği kesip izleyebiliriz
 - Oral metranidazol 3 x 500 10 gün
 - Oral alım kısıtlı ise IV ?
 - 10 gün içinde düzelme beklenir
 - Ağır hastalık bulgusu var
 - Oral vankomisin 4 x 125 10 gün
 - Oral alım kısıtlı ise IV metranidazol + vankomisin lavman veya nazogastik (4 x 500 mg)
 - Çok ağır olgularda Cerrahi/gastroenterolojik konsültasyon

Tedavi

- İkinci rekürrens
 - Ağır hastalık yoksa
 - “*Tapered and pulse*” vankomisin
 - Oral fidaksomisin 2 x 200 mg
 - Fekal transplantasyon +vankomisin 4 x 500
 - Ağır hastalık varsa
 - Vankomisin 4 x 125 mg
 - Fidaksomisin 2 x 200 mg
 - Oral alım kısıtlı ise IV metranidazol + vankomisin lavman veya nazogastik (4 x 500 mg)
 - Çok ağır olgularda Cerrahi/gastroenterolojik konsültasyon

Tedavi

- Hafif orta şiddette kliniği olanlar hariç metranidazol kullanımı önerilmez
- Fidaksomisin (dificilir) özel izlem gerektiren ilaçlar listesinde (SUT)

Taper and pulse

- İki haftalık 4 x 125 mg vankomisini takiben
- Bir hafta 2 x 125
- Bir hafta 1 x 125
- Bir hafta 1 x 125 / 2 gün
- Bir hafta 1 x 125 mg / 3 gün

Taper and pulse

- İki haftalık 4 x 125 mg vankomisini takiben
- 2 – 8 hafta 1 x 125 / 2- 3 gün vankomisin

Tedavi. Tigesiklin

- IV kullanım avantajı var
- Onkoloji hastalarında faydası yok
- Tedaviye dirençli hastalarda standart tedaviden daha başarılı
- Vankomisin ile birlikte kullanılması ek fayda getirmiyor

Tedavi. Teikoplanin

- 2 x 100, yada 2 x 200 mg kullanılmış
- Vankomisinden üstün olduğuna dair bulgular var
- Ciddi hastalık durumunda ve yaşlılarda birinci sıra tedavi olarak değerlendirilebilir

Tedavi. Probiyotikler

- Rekürren CDE 'de faydalı olabilir

Tedavi. Gelecek

- ESCMID 2018

Table 2

New treatments tested for CDI

Agent	Manufacturer	Type or class	Clinical trial	Registered	Indication
Actoxumab	Merck & Co.	Antitoxin A (MK-3415) human monoclonal antibody	Phase 3 terminated	No	rCDI
Bezlotoxumab	Merck & Co.	Antitoxin B (MK-6072) human monoclonal antibody	Phase 3 completed	Yes, FDA approved	rCDI
Cadazolid	Actelion Pharmaceuticals	Hybrid antibiotic, consisting of fluoroquinolone and oxazolidinone moieties	Phase 3 completed ^d	No	CDI/first rCDI
CRS3123/REP3123	Crestone Inc.	Antibiotic/methionyl-tRNA synthetase inhibitor	Phase 1 completed	No	CDI
LF571	Novartis Pharmaceuticals	Semisynthetic thiopeptide antibiotic, related to elfamycins	Phase 2 completed	No	CDI/First rCDI
Ridinilazole (SMT19969)	Merck & Co	Antibiotic/pyridyl-benzimidazole	Phase 2 active	No	CDI
Rifaximin	Salix Pharmaceuticals	Antibiotic/rifamycins	Phase 3 completed	Yes ^b	rCDI
Surotomycin	Cubist Pharmaceuticals	Antibiotic/lipopeptides	Phase 3 completed	No	CDI
Tigecycline	Pfizer	Antibiotic/glycylcycline	Phase 2 discontinued	Yes ^c	CDI/rCDI
Faecal Microbiota Transplantation	Self-provided/stool banks	Organic microbiota	Phase 3 completed	Yes	rCDI
SERES-109	Seres Therapeutics	Organic microbiota	Phase 3 active	No	rCDI
SERES-232	Seres Therapeutics	Synthetic microbiota	Phase 1 active	No	CDI
VP20621	Shire	Orally administered nontoxicogenic <i>Clostridium difficile</i>	Phase 2 completed	no	rCDI
Ribaxamase/SYN004	Synthetic Biologics	Class A β -lactamase designed to protect gut microbiota from action of systemically administered β -lactam antibiotics	Phase 2 completed	No	CDI

CDI, *Clostridium difficile* infection; FDA, US Food and Drug Administration; rCDI, recurrent *Clostridium difficile* infection.

Tedavi

- Oral vankomisin tablet? IV form?



Tedavi

KULLANMA TALİMATI

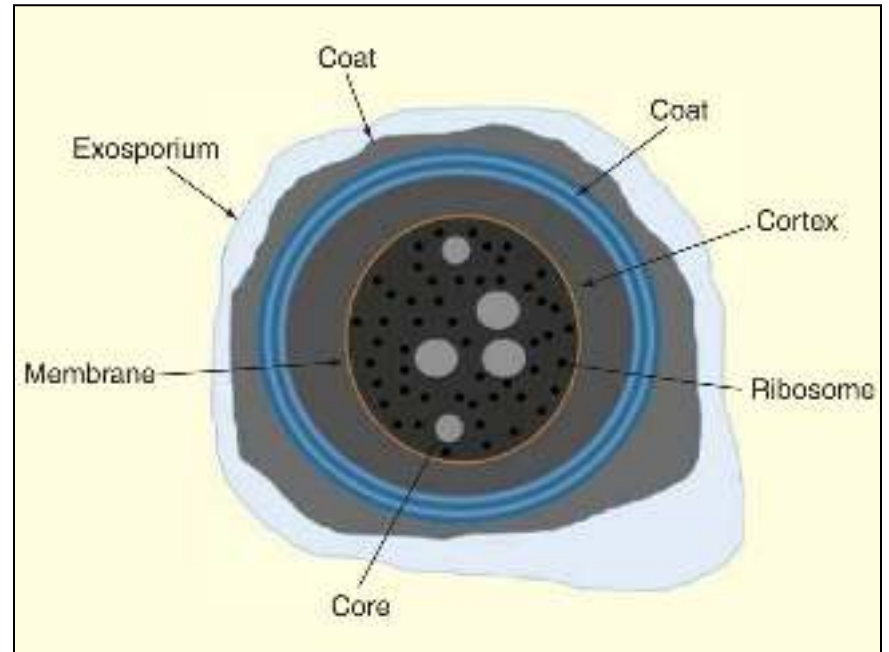
VANCOTEK 1 g I.V Enjektabl Solüsyon Hazırlamak için Liyofilize Toz içeren Flakon
İlaç damar içine uygulanır, burundan tüple verilir veya ağızdan alınır. Kas içine uygulanmaz.

Uygulama yolu ve metodu:

- VANCOTEK damardan yavaş enjeksiyon şeklinde verilir, aynı zamanda bazı barsak enfeksiyonlarının tedavisi için ağızdan da alınabilir. VANCOTEK'in etkisi 2-3 günden önce görülmez. Tedavinizin süresi tedavi edilen enfeksiyona göre değişir. Tedavi birkaç hafta sürebilir. 30 ml su içinde ortalama 125 mg veya 250 mg içirilir. Burundan tüple de uygulanabilir.

Korunma

- Sporlardan korunma nasıl?



Korunma

- Temas izolasyonu
 - Önlük, eldiven ve el hijyeni
- Alkol bazlı el dezenfektanları işe yaramaz, Yerine
 - Su ve sabun
 - Eldiven
- Çevre temizliği
 - Sporosidal dezenfektanlar
 - Klor (1000 ppm)

Korunma

- Hasta tek başına kalmalı
- Kapı açık durabilir
- Terminal temizlik
 - Hasta çıktığında kaldığı oda ve eşyalarının tümüne sporosidal temizlik
 - Buharlaştırılmış HOH ve ya UV ışık ???
- Hastanın ishali kesildikten en az iki gün sonraya kadar sürmeli

Korunma

- Hastalık hızlı bildirimleri (laboratuvar)
- Antibiyotik kontrolü
- Asemptomatik taşıyıcıların rutin izolasyonu konusunda bir öneri yok