

Clostridium difficile

Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo

Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br



Introdução

- Descrito em 1935
- Tedesco et al em 1974- Clindamicina
- 1978 -Toxina A e B

N Engl J Med 2005;353:23

Introdução

- 15-20% de casos de diarreia-ATB
- Mortalidade de **1-2,5%**
- Taxa de aquisição-13% em duas semanas
- 50% após 4 semanas

N Engl J Med 2005;353:23

Epidemiologia

- Líder de diarreia nosocomial nos EUA
- 250000 casos por ano
- Custo de 1 bilhão de dólares/ano
- Aumento da incidência
 - Uso larga escala de ATB
 - Método
 - Aumento da incidência > esporos

N Engl J Med 2005; 353:23

Colonização

- 3% dos indivíduos da comunidade são colonizados
- 20% nos hospitais
- Alteração do meio favorece a produção de esporos e toxina

Annals of Internal Medicine 2002;136:11

Associação com antibióticos

- Década de 80, cefalosporina ➡ Colite pseudomembranosa
- No final dos anos 90- Quinolonas

N Engl J Med 2005;353:23

Apresentado por Alexandre R. Marra

14 Maio, 2013

www.webbertraining.com

Clostridium difficile

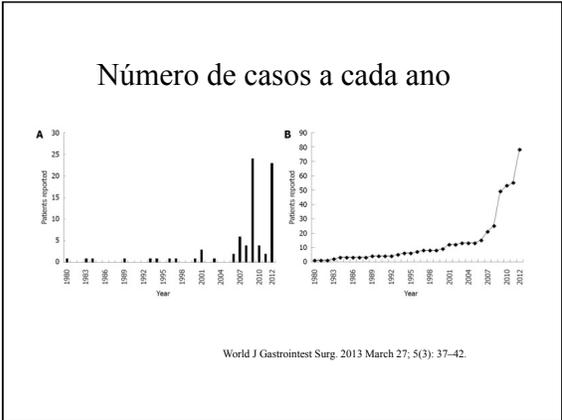
Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo

Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br

Fatores de risco para colonização e infecção por bactérias multiresistentes e *Clostridium difficile*

- ✓ Idade avançada
- ✓ Gravidade da doença
- ✓ Transferência entre instituições
- ✓ Tempo prolongado de hospitalização
- ✓ Cirurgia gastrointestinal
- ✓ Transplante
- ✓ Cateter venoso central
- ✓ Uso de antimicrobianos de largo espectro

Ann Intern Med. 2002 Jun 4;136(11):834-44.



Fatores de risco para colonização e produção de toxina pelo *Clostridium difficile*

Abstract

Objectives: to examine risk factors for patients becoming *Clostridium difficile* culture and toxin positive.

Design: prospective cohort study.

Setting: two medicine for the elderly wards.

Participants: patients admitted to the wards over a 17-month period.

Measurement: presence of *Clostridium difficile* on culture of stool specimens and toxins A and/or B. Patient's age, sex, source of admission, antibiotic, laxative, antacid and steroid use, presence/absence of colonic disease, neoplasia, leukaemia and nasogastric or percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding.

Results: 390 of 865 patients admitted provided a total of 1003 faecal specimens. Age (OR 1.04, 95% CI 1.001-1.081), admission from another hospital (OR 2.13, 95% CI 1.29-3.50), non-cephalosporin antibiotics (OR 2.08, CI 1.25-3.46) and cephalosporin use (OR 8.45, 95% CI 2.99-23.9) increased risk of becoming *Clostridium difficile* culture positive. Becoming toxin-positive was associated with antibiotic use only (OR 3.02, 95% CI 1.15-7.92), specifically amoxicillin (OR 8.72, 95% CI 1.66-45.9) and cephalosporins other than ceftazoxime (OR 7.28, 95% CI 1.34-39.6).

Cultura positiva

Toxina positiva

Age Ageing. 2003 Nov;32(6):657-60

Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies

Table 1: Relative risk of *Clostridium difficile* diarrhea in relation to use of proton pump inhibitors (PPIs) in cohort of 1187 patients who received antibiotics while in hospital

Variable	No. of cases of diarrhea/ total no. with risk factor (%)		RR (95% CI)
	Patients taking PPIs	Patients not taking PPIs	
Total no. of cases of <i>C. difficile</i> diarrhea	55/591 (9.3)	26/596 (4.4)	2.1 (1.4-3.4)
Ward			
Surgical	13/287 (4.5)	4/301 (1.3)	3.4 (1.1-10.3)
Medical	42/294 (14.3)	22/295 (7.5)	1.9 (1.2-3.1)
Antibiotic exposure			
1 antibiotic	24/261 (9.2)	10/333 (3.0)	3.1 (1.5-6.3)
2 antibiotics	8/146 (5.5)	3/150 (2.0)	2.8 (0.8-10.3)
≥ 3 antibiotics	23/184 (12.5)	13/113 (11.5)	1.1 (0.6-2.1)
High-risk antibiotic*	16/181 (8.8)	14/173 (8.1)	1.1 (0.6-2.2)
Single-use antibiotic			
Cefazolin	6/54 (11.1)	1/84 (1.2)	9.2 (1.1-74.1)
Any quinolone†	9/47 (19.1)	3/44 (6.8)	2.8 (0.8-9.7)
Vancomycin	3/91 (3.3)	2/103 (1.9)	1.7 (0.3-9.9)
Any second- or third-generation cephalosporin	1/12 (8.3)	1/13 (7.7)	1.1 (0.1-15.5)

CMAJ 2004 171(1)

Quebec puts up \$20 million for *C. difficile* fight

UK launches inquiry into *Clostridium difficile* outbreak

Hospitals battling outbreaks of *C. difficile*

CMAJ. 2005 Jul 19;173(2):138
CMAJ. 2005 Mar 1;172(5):622
J Med Microbiol. 2005 Feb;54(Pt 2):159-62



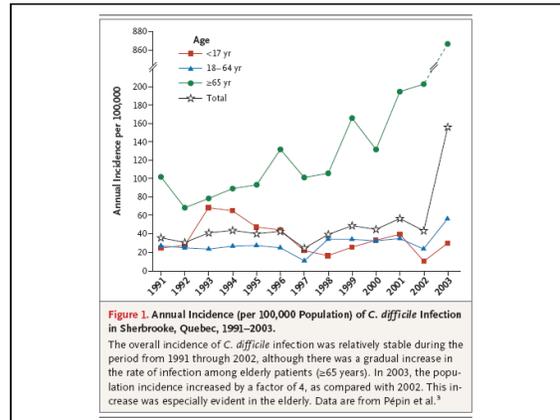
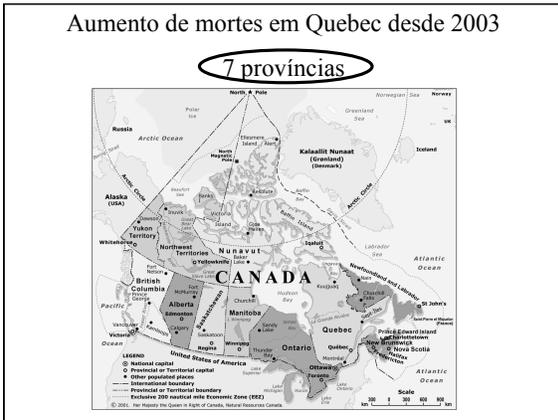
Apresentado por Alexandre R. Marra
14 Maio, 2013
www.webbertraining.com

Clostridium difficile

Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo

Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br

Aumento de mortes em Quebec desde 2003



Alta letalidade

- 2003-2004- 7 províncias
- ↓
- 1400 óbitos
- Toxina NaP1: 2 a 3 X mais óbito

CMAJ. 2006 Feb 28;174(5):607-8.

Uma epidemia, por um gene variante de uma cepa de *Clostridium difficile*



N Engl J Med 2005;353:2433

Severe *Clostridium difficile*--Associated Disease in Populations Previously at Low Risk --- Four States, 2005

- Mulher de 31 anos na 14 semana de gestação procurou PS com diarreia aquosa há 3 semanas. A pesquisa foi positiva para *C. difficile*. Utilizou bactrim há 3 meses para ITU. A paciente foi tratada com metronidazol e recebeu alta. Retorna após 18 dias com colite, recebeu metronidazol e vancomicina oral. No entanto, após 4 dias retorna com diarreia e hipotensão. Apesar do tratamento agressivo foi a óbito após 3 dias. Na necropsia constatado colite pseudomembranosa.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005 Dec 2;54(47):1201-5

Severe *Clostridium difficile*--Associated Disease in Populations Previously at Low Risk --- Four States, 2005

- Certain features of CDAD that have been uncommon in the past, such as close-contact transmission, high recurrence rate, young patient age, bloody diarrhea, and lack of antimicrobial exposure, might be changing.
- Diarréia, sem uso de antibioticoterapia prévia, periparto (antes ou após 4 semanas de gestação)

MMWR, December 2, 2005 / 54(47);1201-1205

Apresentado por Alexandre R. Marra

14 Maio, 2013

www.webbertraining.com

Clostridium difficile

Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo

Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br

O novo *Clostridium difficile*- O que significa?

- Quadro clínico: Diarréia, febre, leucocitose com ou sem reação leucemóide, hipoalbuminemia ou associado a colite.
- A letalidade em pacientes idosos é de 14%
- A diarréia predispõe a propagação de infecção por VRE

N Engl J Med 2005; 353:23

Favorece a disseminação

- Hospitais com população idosa
 - Lotados
 - Condições péssimas de higiene
- Diarréia aquosa



Surto na Holanda e Reino Unido

CMAJ. 2005 Oct 25;173(9):1049-50

Patogenicidade do *Clostridium* sp

- Surgimento de cepa resistente a ciprofloxacina e toxina mais patogênica
- Produzindo 16-23 mais toxinas do que cepas prévias

Infect Control Epidemiol may 2006;27 (5)



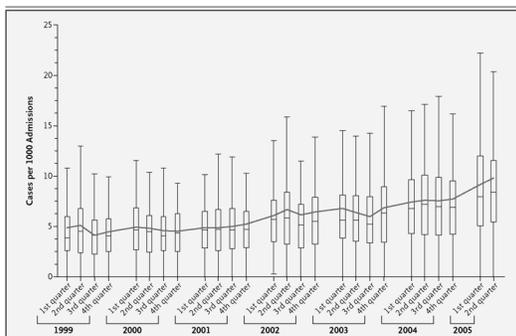
Surto em vários países (Canadá, EUA, Reino Unido)

Alta virulência
Baixa frequência



Descrita em 1978
Sensibilidade as quinolonas
Praticamente todos os casos
Brasil e outros

Nos Estados Unidos



N Engl J Med 2006;354:11

Qual a fisiopatologia?

Apresentado por Alexandre R. Marra

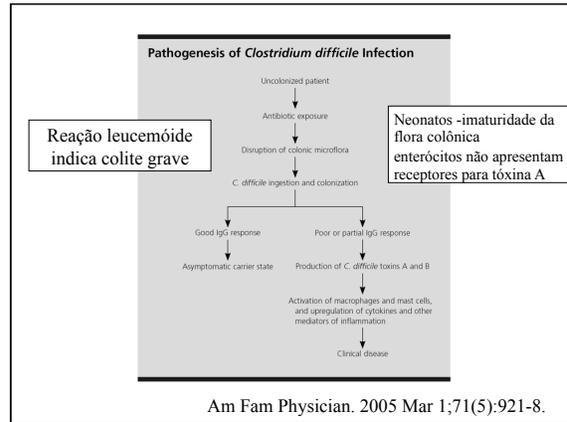
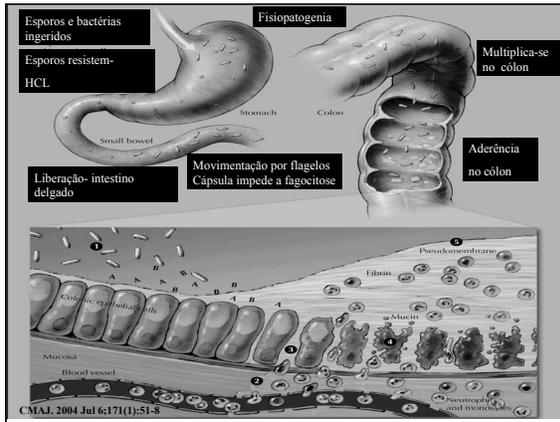
14 Maio, 2013

www.webbertraining.com

Clostridium difficile

Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo

Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br



Evolução

- Período de incubação de 1- 6 semanas
- Taxa de complicação 24-38%
- Quadro clínico + comum: diarréia
- Pacientes críticos com megacólon sem diarréia e/ou íleo paralítico

Am Fam Physician. 2005 Mar 1;71(5):921-8.

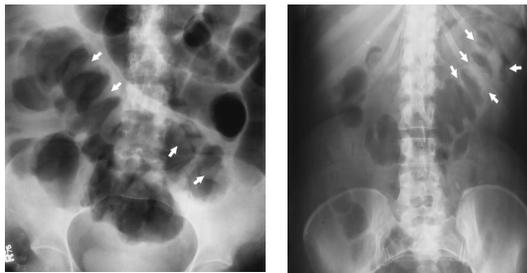
Diagnóstico

- Início do quadro exames de imagem são normais
- Reto e colonoscopia: são normais
- Diagnóstico: pesquisa de *Clostridium difficile* nas fezes

Casos leves: Colono ou

N Engl J Med 1994; 330: 257-262

Raio X Sensibilidade: 32%



Radiographics. 1999 Jul-Aug;19(4):887-97

Diagnóstico na Tc de abdômen



Radiographics. 1999 Jul-Aug;19(4):887-97

Apresentado por Alexandre R. Marra

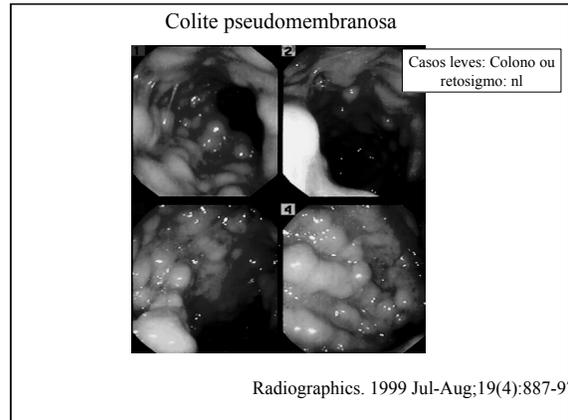
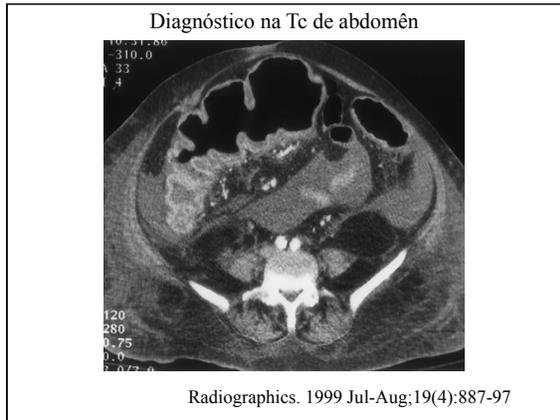
14 Maio, 2013

www.webbertraining.com

Clostridium difficile

Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo

Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br



Diagnóstico

- Toxina A---macrófago e mastócito
- Tóxina B---citotóxico
- Dosagem de toxina sensibilidade de 63-99%
Especificidade de 93-100%

Resultado em 2-4 horas
Teste imunoensaio não serve como resposta a
Terapia
Sensibilidade varia entre 50-99% e especificidade
70%-100%

J Med Microbiol. 2005 Feb;54(Pt 2):187-91

Diagnóstico

- PCR apresenta sensibilidade maior do que 90% e especificidade 100%
- Colonoscopia---perfuração
- Rx e Tc de abdomen é inespecífico mas serve para avaliar extensão do quadro

Diagnóstico-Resumo

Assay	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive predictive value (95% CI)	Negative predictive value (95% CI)
Immuno-enzyme	98.7 (95.4-99.6)	98.5 (95.3-99.6)	99.7 (7.1-97.3)	99 (94.6-99.6)
PCR	100 (95.9-100)	98.5 (92.8-99.6)	81.1 (64.3-91.4)	100 (97.6-100)
Cytotoxicity	90 (72.3-97.4)	97 (83.2-99.6)	81.8 (63.9-92.4)	98.5 (95.2-99.6)
Stool culture	100 (85.9-100)	92.8 (89.2-95.9)	98.2 (82.3-99.9)	100 (97.5-100)

Clin Infect Dis. 2007;45(9):1152-60
Einstein. 2012;10(1):105-9.



Apresentado por Alexandre R. Marra

14 Maio, 2013

www.webbertraining.com

Clostridium difficile
Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo
Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br

Considerações

- Pacientes assintomáticos com pesquisa da toxina positiva (falso positivo)
- Controle de tratamento não é necessário
- Exceto quando há sintomatologia

ICHE 2008, 29: S81-S92

Considerações

- Não colocar em precaução de contato pacientes assintomáticos
- Descolorização não é efetiva e pode ser um fator de risco no futuro
- O critério de cura é a cessação dos sintomas
- A negatificação da pesquisa de toxina e do PCR não serve como critérios de cura

Einstein. 2012;10(1):105-9.

Tratamento



Probiótico

- A Sociedade Americana de Infectologia
- Não recomenda o uso de probióticos por falta de eficácia
 - Risco de infecção da corrente sanguínea por *Saccharomyces boulardii* em pacientes críticos, imunossuprimidos e pacientes portadores de cateter venoso central

Cohen SH, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31: 431-455.

Tratamento

Chart 1. Antimicrobial treatment for *Clostridium difficile* infection, based on severity⁶⁸

Severity classification	Treatment
Mild or moderate diarrhea, leukocytes < 15,000/μl	Metronidazole 500 mg, PO, TID, for 10 to 14 days
Severe (fever, intense diarrhea, abdominal pain, leukocytes > 150,000/μl, increased creatinine)	Vancomycin 125 to 250 mg, PO, QID, for 10 to 14 days
(Hypotension, shock, toxic megacolon, paralytic ileus)	Vancomycin 500 mg, through nasogastric tube and/or enema, QID, with or without metronidazole, 500 mg IV every 8 hours

Einstein. 2012;10(1):105-9

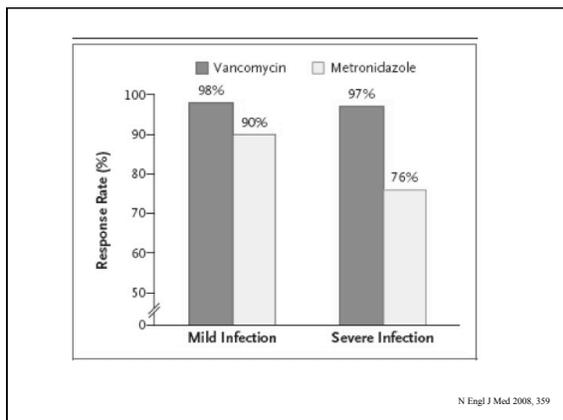
Table 2. Suggested Approaches to Therapy.⁶⁸

Initial episode
Mild-to-moderate infection
Metronidazole at a dose of 500 mg orally 3 times daily for 10 to 14 days
Severe infection or unresponsiveness to or intolerance of metronidazole
Vancomycin at a dose of 125 mg orally 4 times daily for 10 to 14 days
First recurrence
Mild-to-moderate infection
Metronidazole at a dose of 500 mg orally 3 times daily for 10 to 14 days
Severe infection or unresponsiveness to or intolerance of metronidazole
Vancomycin at a dose of 125 mg orally 4 times daily for 10 to 14 days
Second recurrence
Vancomycin in tapered and pulsed doses
125 mg 4 times daily for 14 days
125 mg 2 times daily for 7 days
125 mg once daily for 7 days
125 mg once every 2 days for 8 days (4 doses)
125 mg once every 3 days for 15 days (5 doses)
Third recurrence
Vancomycin at a dose of 125 mg orally 4 times daily for 14 days, followed by rifaximin at a dose of 400 mg twice daily for 14 days
Other options for recurrent infection
Intravenous immune globulin at a dose of 400 mg per kilogram of body weight once every 3 weeks for a total of 2 or 3 doses.
Therapy with other microorganisms, including "fecal transplantation"

N Engl J Med 2008; 359

Apresentado por Alexandre R. Marra
14 Maio, 2013
www.webbertraining.com

Clostridium difficile
Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo
Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br



Novas drogas

- Ranoplanina
- Rifaximina (derivado da rifampicina-não é absorvida)
- Nitazoxanida-Anita®- 500mg 2x-7 dias
- Toleranem-polímero quelante da toxina-Ig 3 x dia -14 dias

Diminuir a recidiva (24%)

CID 2006,43:428-31;553-5

- ### Fidaxomicina (Dificid)
- Antibiótico macrolídeo
 - Inibe a RNA sintetase do CD
 - Bactericida
 - 200 mg 12/12h
 - Efeitos adversos
 - náusea (11%), vômito (7%), dor abdominal (6%), hemorragia gastrointestinal (4%), anemia (2%), neutropenia (2%)
 - Custo R\$ 10.000,00- 10 dias

Farmacocinética

Table II. Fidaxomicin pharmacokinetic parameters in healthy adults.⁴⁴

Measure	Parameter
C_{max} (SD)	520 (281) ng/mL
T_{max} median (range)	200 (100–500) h
AUC_{0-24} (SD)	483 (18.4) ng·h/mL
AUC_{0-12} (SD)	629 (195) ng·h/mL
$t_{1/2}$ (SD)	11.7 (4.80) h
Systemic absorption	Minimal
Distribution	Mainly confined to gastrointestinal tract
Metabolism	Hydrolysis transforms to main, active metabolite — OP-1118
Excretion	Feces (92% of dose recovered as fidaxomicin and OP-1118); urine (0.59% of dose recovered as OP-1118)

Dificid (fidaxomicin) tablets [package insert], San Diego, CA: Optimer Pharmaceuticals; 2011.

- ### Estudo fase 3
- Média de idade 63 anos
 - Fidaxomicina 271
 - Vancomicina 264
 - Cura
 - Fidaxomicina 87.7%
 - Vancomicina 86.7%
 - Recidiva
 - Fidaxomicina 12,7%
 - Vancomicina 27%
- Optimer Pharmaceuticals. Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document. Dificid (fidaxomicin tablets) for the treatment of Clostridium difficile Infection (CDI), also known as Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD), and for reducing the risk of recurrence when used for treatment of initial CDI. NDA 201699. April 2011.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O., Karl Weiss, M.D., Arnold Levinke, M.D., Youn Gulin, M.D., Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D., for the OPT-80-003 Clinical Study Group*

- 629 pacientes (média de idade 61 anos)
 - 302 fidaxomicina
 - 327 vancomicina
- Cura
 - Fidaxomicina 88,2%
 - Vancomicina 85,8%
- Recidiva (em 4 semanas pós tratamento)
 - Fidaxomicina 15,4%
 - Vancomicina 25,3%

Apresentado por Alexandre R. Marra
14 Maio, 2013
www.webbertraining.com

Clostridium difficile

Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo

Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br

Outras drogas

Table 1. Limitations of Available Agents Prior to May 2010 for the Treatment of Clostridium difficile Infection

Agent/Dose	Cost/Fee/ Treatment Course	Relative Efficacy	Recurrence Risk	Resistance in Clinical Isolates	Adverse Events	Other Comments
Vancomycin: FDA approved for CDI Dose: 125 mg po qid × 10 d or "step-down" for recurrence: 125 mg po qid × 10-14 d, then 125 mg po bid on 1 wk, then 125 mg po once daily × 1 wk, then 125 mg po every 2 or 3 d for 2-6 wk Metabolism: not approved for CDI	\$85/\$333	+++	++	Not reported	Not absorbed to systemic symptoms unless, recuse	Potential for resistance induction in other clinically important pathogens
Dose: 500 mg po bid × 10 d or 250 mg po qid × 10 d	\$5	++	++	Increased MICs noted in some studies	Neurotoxicity, nausea, abnormal taste in mouth	Increasing reports of treatment failures & slow response, less effective in severe CDI
Metronidazole: not approved for CDI Dose: 500 mg po bid × 10 d	\$5	++	++	Not reported	Abdominal pain, diarrhea, nausea	Limited clinical trial data, overall recurrence rate comparable with metronidazole
Rifaximin: not approved for CDI Dose: 400 mg po tid × 10 d or chase regimen? 400 mg po bid × 10 d	\$2/\$55	++	+	Potential for development of high-level resistance	Not absorbed, headache, abdominal pain, nausea, flatulence	Used primarily as adjunct; vancomycin treatment in patients with multiple recurrences
Tigecycline: not approved for CDI Dose: 50 mg IV every 12 h × 10 d	\$333	+++	?	Not reported	Nausea, vomiting, diarrhea	Limited case reports of treatment success and failures
Bebacelam: not approved for CDI Dose: 25,000 units po qid × 10 d	\$5	-	+++	Increasing resistance noted	Minimal absorbed, poor taste	Limited efficacy secondary to resistance
Fidaxomicin: not approved for CDI Dose: 250 mg po bid × 10 d	N/A in US	++	++	Reported to develop in new resistance	Nausea, vomiting, abdominal pain	Concern about use as a single agent
Tripiclinolol: not approved for CDI Dose: 400 mg po bid × 10 d	N/A in US	+++	++	Not reported	Not absorbed to systemic symptoms unlikely	Similar results to vancomycin

Clin Infect Dis 2012;55(S2):S71-6

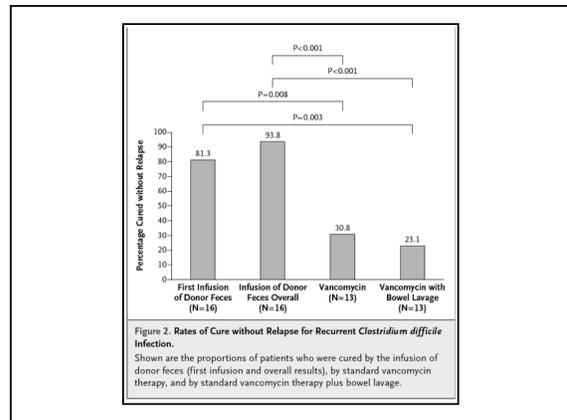
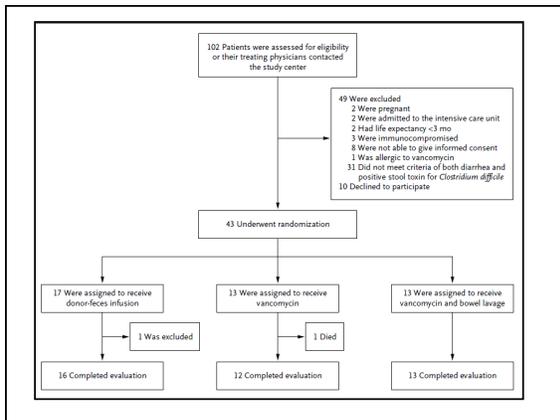
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 31, 2013 VOL 368 NO 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile

Els van Nood, M.D., Anne Vrieeze, M.D., Max Nieuwoudorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D., Joep F.W.M. Barteldsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D., Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.

- ### Transplante fecal
- Restituição da microbiota normal
 - Cápsulas
 - SNE
 - Endoscopia
 - Taxa de cura (73-100%)
 - 3 episódio de recidiva



Apresentado por Alexandre R. Marra
14 Maio, 2013
www.webbertraining.com

Clostridium difficile

Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo

Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br

Recidiva

Fatores de risco 15-25%

TABLE 3. Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Age >65 y
Previous episodes of <i>C difficile</i> infection
History of severe <i>C difficile</i> infection
Increasing peripheral leukocyte count
Hypoalbuminemia
Fever
Presence of comorbid conditions
Inflammatory bowel disease
Ongoing or recurrent antibiotic exposure
Decreased serum anti-toxin A IgG
Use of acid suppression medications (controversial)

Mayo Clin Proc. 2012;87(11):1106-1117

Indicação cirúrgica

- Pacientes com distensão abdominal importante
- Toxemiados
- Leucocitose com reação leucemóide
- Abdômen agudo
 - Colectomia subtotal com ileostomia
 - Metronidazol ev

N Engl J Med 1994; 330: 257-262

Outras considerações

- Pacientes assintomáticos não devem ser tratados
- Se possível, manter só o tratamento de infecção por CD
- A resposta ao tratamento ocorre geralmente em 4 dias
- Loperamida é contra indicada pelo risco de megacólon tóxico

The Am Journ Geriatric Pharmacoth. 2012;10:14-24

Conclusões

Aumento da incidência nos últimos anos.

Predisposição pelo uso de antibióticos (quinolonas)

Surgimento de uma nova cepa NaP1 mais virulenta e mais resistentes com surtos na comunidade

Quadro clínico mais comum é a diarreia sem alterações nos exames de imagem

TTO: metronidazol VO, recidivas V graves: Vancomicina

Medidas de controle: precauções de contato

Obrigado

Apresentado por Alexandre R. Marra

14 Maio, 2013

www.webbertraining.com

Clostridium difficile

Dr. Moacyr Silva Jr, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo
Patrocinado por GOJO www.gojo.com.br

2013 TELECLASS EM PORTUGUÊS

2/19/2013

O que o intensivista precisa saber sobre controle de infecção hospitalar?

Oscar Fernando Pavao dos Santos , MD

5/14/2013

Diagnostico e manejo da infecção pelo Clostridium difficile

Moacyr Silva Junior, MD

8/13/2013

Novas tecnologias para o diagnóstico e prevenção das infecções em terapia intensiva

Alexandre R. Marra, MD

Apresentado por Alexandre R. Marra
14 Maio, 2013
www.webbertraining.com