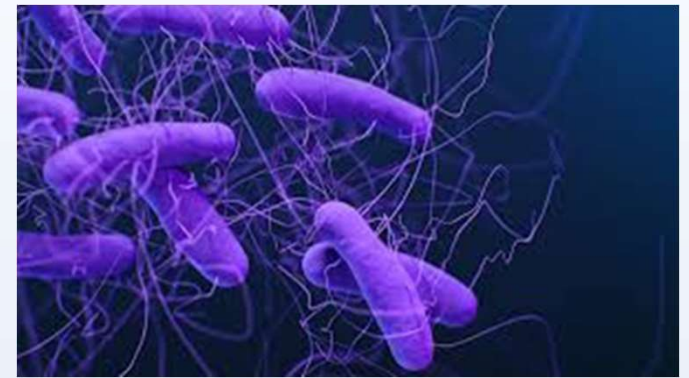


Clostridioides difficile infekció IBD-ben

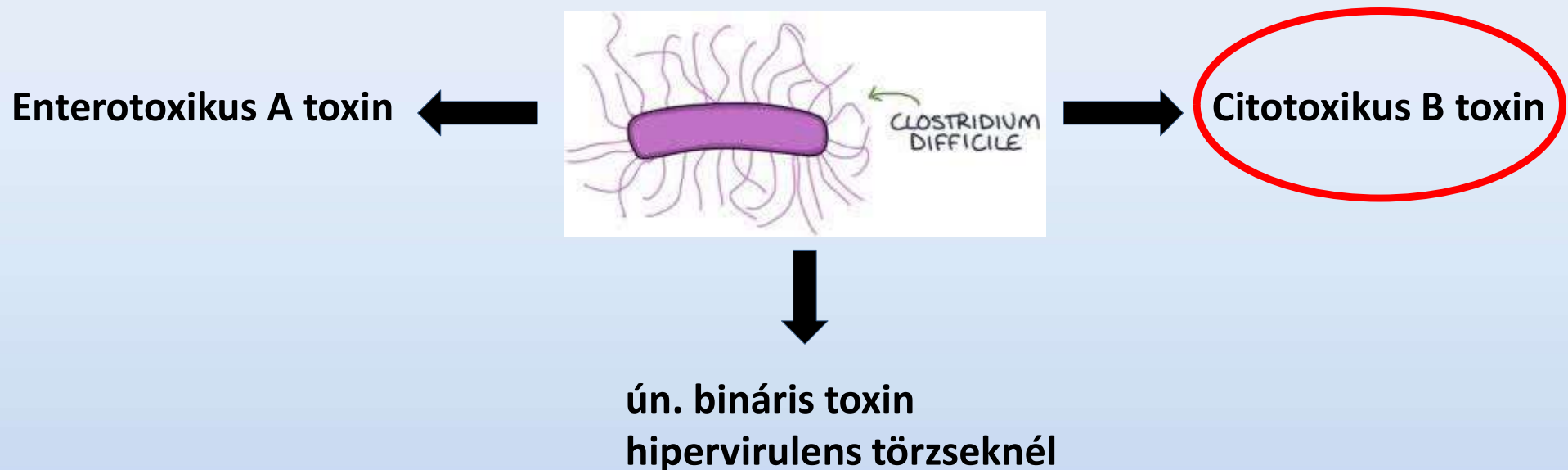
Dr Kovács Márta
Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Győr

MGYGT XIII. kongresszusa
Esztergom
2024. október 5.

C.difficile jellemzői



- Obligát anaerob, Gram-pozitív spóra-képző pálca
- Legfontosabb virulencia faktorai:



- Először egészséges csecsemők normál székletflóra tagjaként írták le 1935
- Az intakt bélflóra tagja, de megváltozott összetétel vagy csökkent barrier funkció esetén toxinjai a vastagbélben gyulladást okoznak

C. difficile infekció és IBD kapcsolata

Epidemiológia – gyermek populáció

- Aszimptomatikus C diff. kolonizáció prevalenciája IBD-s gyermekekben magasabb, mint a kontroll gyermekeknél 17% vs 3% (P=0.012)
- CDI prevalenciája IBD-s gyermekekben több, mint tízszeres IBD esetén, összehasonlítva az IBD-ben nem szenvedők adataival 46/1000 vs. 4,1/1000 (P < 0,001)

Rizikótényezők –CDI, rCDI

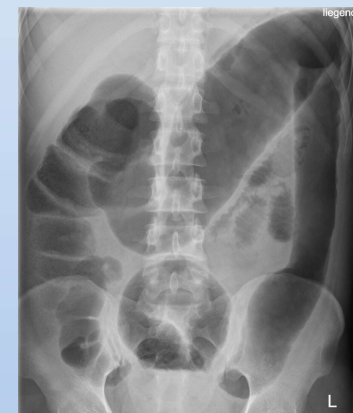
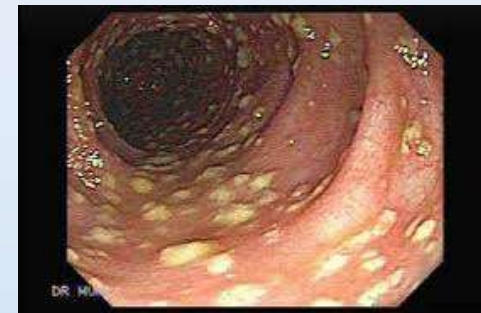
- IBD önmagában, **dysbiosis**, colonizációs rezisztencia elvesztése– magasabb betegségaktivitás- **colon lokalizáció** – CDI hat az IBD-re
- Genetikai, immunológiai és egyéb: hospitalizáció, gyógyszerek (**antibiotikum**, PPI, imm.szuppr. szerek és szteroid), sebészi th, tápláltsági tényezők
- Biológiai kezelés önmagában nem fokozza a CDI rizikót, csak kombo

Stanley Cho, Marla C. Dubinsky et al.; Fecal Microbiota Transplant for Recurrent Clostridium difficile Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease; JPGN 2019.

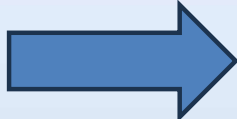
Tariq R et al. Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation for C. difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease : A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Gastroenterol . 2023

CDI klinikai kép

- **Aszimptomatikus kolonizáció**
Újszülött és csecsemőkorban gyakori.
- **Hasmenéssel járó betegség**
enyhe-súlyos: láz, hasi fájdalom és
nyomásérzékenység,
hasi disztenzió,
pseudomembranosus colitis
- **Fulmináns betegség**
hemodinamikai instabilitás, shock,
peritonitis, ileus, toxikus megacolon



CDI klinikai képe IBD-ben

- CDI és IBD exacerbáció tüneteit (véres hasmenés, láz) nem lehet megkülönböztetni
 CDI diagnosztika szükséges
- IBD-ben súlyosabb betegség kimenetel
- Recurrencia arány 17-34%
- Az IBD-s gyermekek 2/3-nál szükséges IBD eszkalációs th CDI esetén

CDI diagnosztika

- **A CDI-t hasmenés esetén kell mérlegelni:** Bristol skála szerinti 5-7 fokozatú, 3 vagy több hasmenéses széklet 24 órán át
- A CDI mikrobiológiai confirmálására mindenképpen **többlépcsős módszer, illetve algoritmus** javasolt, direkt toxin kimutatással.
- **Szűrőteszt:** C. difficile antigén (glutamát dehidrogenáz ag) kimutatása
- **Konfirmálás:** A és B toxin (PCR, EIE, CNA)
Pozitív screening teszt esetén PCR a legérzékenyebb (~98%)

CDI kezelése IBD-ben

- Nincs specifikus guideline a CDI kezelésére gyermekkori IBD-ben
- Ajánlott ab kezelés (first-line vancomycin) és IBD th folytatása

Ha szükséges intenzív th, sepsis, anaemia, hypalbuminaemia, folyadék-elektrolit háztartás rendezése

- AGA ajánlás: Ha 3-4 napon belül nincs javulás IBD eszkalációs kezelés

Multicentrikus, retrospektív vizsgálatban a súlyos CDI kimenetel (halál, sepsis, colectomia) kisebb valószínűséggel fordult elő azoknál az IBD-s felnőtteknél, akik eszkalációs kezelésben részesültek

Lukin DJ, et al. Escalation of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease Is Not Associated With Adverse Outcomes After Infection With *Clostridium difficile*. *Inflamm Bowel Dis*. 03 2019;25(4):775–781.

Khanna S, Shin A, Kelly CP. Management of *Clostridium difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 02 2017;15(2):166–174. .

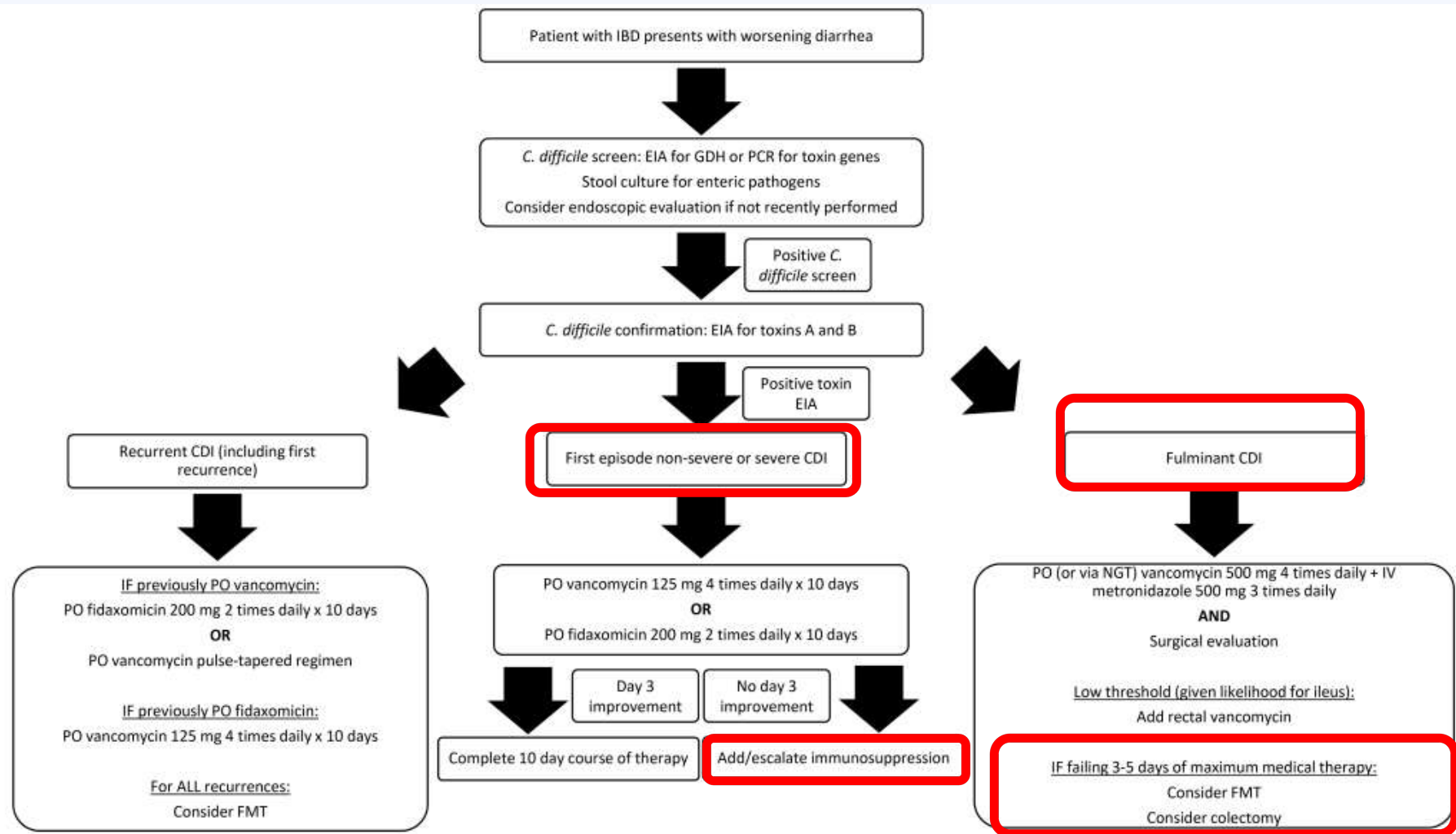


Figure 1.

Comprehensive diagnostic and management algorithm of CDI in IBD

Abbreviations: IBD = inflammatory bowel disease, CDI = *C. difficile* infection, EIA = enzyme immunoassay, GDH = glutamate dehydrogenase, PCR = polymerase chain reaction, PO = oral, NGT = nasogastric tube, FMT = fecal microbiota transplant

Támogatott indikációk:

- >> Rekurreáló vagy súlyos (hasmenés napi 10-szer vagy többször fordul elő, vagy 15001 >= fehérvértest/mcgL) clostridium difficile fertőzések kezelésére
- metronidazol és vankomicin kezelés eredménytelensége, illetve rezisztencia esetén, vagy
 - immunszupprimált beteg részére, vagy
 - olyan beteg részére, akinél a fertőzés miatt fel kellene függeszteni az onkológiai vagy hematológiai kezelést.

A javaslatot kiállító és a gyógyszert rendelő orvos munkahelyére és szakképesítésére vonatkozó előírások:

Munkahely	Szakképesítés	Jogosultság
Járóbeteg szakrendelés/Fekvőbeteg gyógyintézet	Infektológia	írhat

Termék név	Kiszerelés	Törzskönyvi szám
- DIFICLIR 200 MG FILMTABLETTA	20x1 adagonként perforált buboréksomagolásban	EU/1/11/733/004

Elfogadható BNO kódok (beleértve az összes azonosan kezdődő kódot): A047, D849

difficile infekció kezelése gyermekeknél

max. 125 mg 3x10 napig
dosi 3x vagy 4x, max. dózis 500 mg 4x10 napig

1x max. 500 mg 4x10 napig
2x max. 500 mg 3x 10 napig

1II. Első nem súlyos recurrencia

Metronidazol PO 7.5 mg/kg/pro dosi 3x vagy 4x, max. dózis 500 mg 4x10 napig
vagy Vankomicin PO 10 mg/kg/pro dosi 4x, max. 125 mg 3x10 napig

IV. Második vagy többedik recurrencia

- **Vankomicin** PO 10 mg/kg /pro dosi ha nem használták még korábban
- **Elnyújtott/pulzus vankomicin** 10 mg/kg with max 125 mg 4 x naponta 10-14 napig, utána 10 mg/kg max 125 mg 2x naponta 1 hétig, majd 10 mg/kg max 125 mg 1x naponta 1 hétig, majd 10 mg/kg max of 125 mg minden 2. vagy 3 napon 2–8 hétig
- **Vancomycin** 10 napig majd rifaximin 20 napig(max 400 mg)
- **Fidaxomicin** 16mg/kg/ pro dosi (max 200 mg per dose) 2x naponta 10 napig (FDA 2020-tól 6 hó felett engedélyezi)
- **Székettranszplantáció**

Shirley DA et al. Clostridioides difficile Infection in Children: Recent Updates on Epidemiology, Diagnosis, Therapy Pediatrics (2023)

McDonald LC et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018

A széklet transzplantáció indikációi



2020. EÜK. 12. szám EMMI irányelv 1

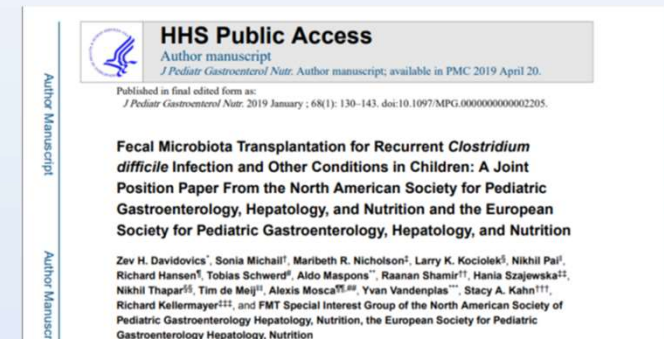
Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve a hagyományos széklet-transzplantációs eljárás kivitelezéséről

(hatályos: 2020.07.16 -)

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 002080

Érvényesség: 2024. 04. 15.



- **Indikációk (ajánlások):**

- **I.** Rekurráló CD fertőzés (1A) **A.** Legalább 3 enyhe-kp. **B.** Legalább 2 súlyos, kórházi kezelést igénylő CDI epizód
- **II.** Refrakter CDI (1B) nem reagál standard terápiára 1 hét elteltével.
- **III.** Fulmináns CDI (1B) nem reagál standard terápiára 48 óra elteltével.

Magas effektivitás - gyermekgyógyászati tanulmány alapján 80-90 %, kevés (korai) mellékhatás 5,7%

Recurrent CDI megelőzése

➤ FMT

➤ Human monoclonalis antitest (bezlotoxumab)

- Nagy affinitással kötődik a C. difficile B toxinjához és semlegesíti annak aktivitását
- Passzív immunitást nyújt a toxinnal szemben
- Gyermek adag: 10 ml/kg iv
- CDI recurrencia vs. placebo
MODIFY I: 17% vs. 28%
MODIFY II: 16% vs. 26%
MODIFY III (1-18 év gyermek): 11,2% vs. 14,7%

Sferra et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Bezlotoxumab in Children Receiving Antibacterial Treatment for Clostridioides difficile Infection (MODIFY III). J Pediatric Infect Dis Soc 2023 Jun 30;12(6):334-341.

CDI és IFX

- TNF- α  B toxin citotoxikus hatásait fokozza
- TNF- α  IBD-ben szenvedő betegeknél a CDI előfordulási gyakorisága és a recurrencia 
- IFX csökkentette a CDI előfordulását 521 IBD-ben szenvedő beteg bevonásával végzett vizsgálatban, ahol a CDI egyértelmű csökkenést mutatott a kortikoszteroidokkal vagy más immunosuppresszív szerekkel végzett kezelésekhez képest

CDI és egyéb biológiai terápiák

- **Anti-integrin, anti-IL-12/23, JAK-inhibitorok:** A klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy ezek a terápiák nem járnak együtt súlyos CDI-vel IBD-ben szenvedő betegeknél.
- A súlyos CDI kockázata alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akiknél **vedolizumab**-kezelést kezdtek.
- Az **usztekinumab**-kísérletek biztonsági elemzése azt mutatta, hogy az indukció után és egy év elteltével is hasonló arányban fordult elő CDI.
- Hasonlóan, a **tofacitinib**et kapó UC-s betegeknél CDI ritkán fordult elő, az esetek enyhe-közepes súlyosságúak voltak, és a legtöbb a kezeléssel megszűnt.

Alhobayb T, et al. Clostridium Difficile in Inflammatory Bowel Disease. Curr Opin Gastroenterol. 2023 Jul 1; 39(4): 257–262.

Aktív fertőzések javasolt kezelése biológiai kezelés mellett

TABLE 2. Suggested Management of Active Infections by IBD Medication Class

Therapeutic Target	Viral, (eg, EBV, VZV, HSV)	Bacterial, (eg, Strep, Staph)	Opportunistic, (eg, Fungal, Mycobacteria)	<i>C. difficile</i>
TNF	Continue (hold if severe)	Continue (hold if severe)	Stop-Treat Severe: Do not restart Mild-Moderate: Consider restart vs. change medication ^a	Continue
Integrin	Continue	Continue	Continue	Consider holding dose Treat Continue
IL12/23	Continue (hold if severe)	Continue (hold if severe)	Stop-Treat Restart	Continue
JAK	Stop-Treat Severe: Do not restart Mild-Moderate: Consider restart vs. change medication ^a	Continue (hold if severe)	Stop-Treat Consider restart vs. change medication ^a	Continue

IL: interleukin; JAK: Janus kinase

Severe infections include those requiring intensive care, those with multiple organs affected, or those meeting systemic inflammatory response criteria.

^aDepends on the type and severity of infection and patient's medication history and remaining medical options. Authors recommend restarting only if no other mechanism of action options exist and infection resolves rapidly with treatment.

Konklúzió

- IBD-ben a *C. difficile* fertőzés súlyosbítja a betegség lefolyását
- Korábban a metronidazolt tekintették referencia gyógyszernek a kezelésben, de a vancomycin és egyéb antibiotikumok (pl. fidaxomicin) hatásosabbak
- Ha a CDI az adekvát kezelésre nem mutat javulást mérlegelni kell az IBD-terápia escalációját
- FMT recidív (3. recidívát követően), terápia refrakter és fulmináns CDI esetén alkalmazható

Köszönöm a figyelmet!



C. DIFFICILE KOLONIZÁCIÓ IBD-BEN

- C. difficile kolonizáció hatása az IBD természetes lefolyására és progressziójára kérdéses
- Felgyorsult IBD-lefolyás?

- **Dysbiosis, mikrobiális diverzitás csökkenése**
- **Intestinális gyulladás**
- **C. difficile elleni immunválasz különbségei.**

} **magasabb
hordozási arány**

- Egyéb immunmarkerek : serum granulocyta colonia stimuláló faktor, serum IL-6, TNF- α , A és B toxin ellenes IgG szint
- C. difficilere jellemző potenciális biomarker isocaproyltaurine, mely csökken ab kezelés hatására- jelentősége bizonytalan