

Tečaj protimikrobnega
zdravljenja za specializante
urgentne medicine

Okužbe prebavil

- Tatjana Lejko Zupanc

Razkritje

Govornik ali član svetovalnih odborov podjetij:

- Sobi, Pfizer, MSD, Aventis, Pharmedica;

DIAGNOSTIČNI PRISTOP K BOLNIKU Z DRISKO - *anamneza in natančen klinični pregled*

anamneza (čas in hitrost nastanka bolezni, opis iztrebkov, število iztrebljanj, volumska ocena iztrebkov, prisotnost vročine, tenezmov, prisotnost krvi ali gnoja v blatu);

simptomi in znaki izsušenosti (žeja, hitro bitje srca, zmanjšano izločanje seča, vrtoglavica ob vstajanju, zaspanost, zmanjšana napetost kože);

pridruženi simptomi (slabost, bruhanje, krči v trebuhu, mišični krči, glavobol, bolečine v mišicah, zamračenost);

dejavniki tveganja za težji potek bolezni (nedohranjenost, okvara imunskega sistema, maligna obolenja, nizka ali visoka starost...);

življenjski pogoji, higienske razmere, socialno - ekonomski status.

Clinical evaluation:

- Assess duration, frequency, characteristics of symptoms (including fever, abdominal pain)
- Assess volume status
- Evaluate for exposures or comorbidities

Initial management:

- Fluid repletion and maintenance
- Symptomatic therapy if desired*

Indications for stool parasite testing (microscopy, molecular testing, and/or antigen testing):

- Persistent diarrhea (>7 days)
- Advanced HIV infection (CD4 <200 cells/microL)
- Men who have sex with men
- Community waterborne outbreak

Are there any of the following:

- Severe illness
 - Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)
 - Signs or symptoms of hypovolemia
 - ≥ 6 unformed stools per 24 hours
 - Severe abdominal pain
- High-risk host features
 - Age ≥ 70 years
 - Serious comorbidities, such as cardiac disease, immunocompromising condition (including advanced HIV infection)

Yes

No

Submit stool for:

- Bacterial culture ¶
- Molecular testing Δ

Additional testing based on host/exposures:

- *Clostridioides difficile* (C. difficile) ◇
- Parasites (refer to the inset table on the right)

Initiate empiric antibiotic therapy §

Are there any of the following:

- Inflammatory bowel disease
- Pregnancy
- Symptoms persisting more than one week despite conservative measures
- Public health concerns (eg, diarrhea in health care worker or food handler)

Yes

No

Submit stool for:

- Bacterial culture ¶
- Molecular testing Δ

Additional testing based on host/exposures:

- C. difficile ◇
- Parasites (refer to the inset table on the right)

Antibiotic therapy should be guided by results of stool testing §

No indication for stool testing or antibiotic therapy

Empirično zdravljenje

- empirično antibiotično zdravljenje otrok in odraslih z normalnim imunskim odgovorom in krvavo drisko pred prejemom mikrobioloških rezultatov ni priporočljivo (izjeme so dojenčki, mlajši od treh mesecev s sumom na infekcijsko etiologijo driske, bolniki z vročino, bolečinami v trebuhu, krvavo drisko ali grižo, sumljivo za okužbo z bakterijo *Shigella* (pogoste krvavkaste stolice, vročina, boleče napenjanje, krči v trebuhu), in mednarodni popotniki z vročino in/ali znaki sepse).
- velja, da so v večini primerov te okužbe samo-omejujoče, učinek zdravljenja pa je največji, če zdravljenje uvedemo čim prej.
- priporočeni antibiotik pri odraslih je bodisi antibiotik iz skupine kinolonov ali azitromicin – odvisno od lokalnih vzorcev protimikrobne odpornosti in potovalne anamneze.
- za empirično antibiotično zdravljenje dojenčkov pod tremi meseci starosti in otrok z nevrološkimi simptomi je antibiotik prvega izbora ceftriakson ali azitromicin.
- empirično antibiotično zdravljenje uvedemo tudi pri bolniku z okvaro imunskega sistema in hujšo obliko bolezni ter krvavo drisko.

- **2017 IDSA Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65(12): e45-80.**

INDIKACIJE ZA ANTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE (tip bolezni / povzročitelj)	ANTIBIOTIK IN OBIČAJNI ODMEREK (v mg per os)	TRAJANJE ZDRAVLJENJA
Huda doma pridobljena driska s sumom na invazivno bolezen	Azitromicin 500 mg v enkratnem odmerku	3 dni
Zmerna do huda driska na potovanju	Azitromicin 1000 mg ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid	1x odmerek 1–5 dni
<i>Salmonella sp.</i> ¹	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid	5–7 dni ali 14 dni 5–7 dni ali 14 dni za imunokompromitirane
<i>Shigella sp.</i>	ciprofloksacin 500 bid norfloksacin 400 bid azitromicin 500 qd	3 dni ali 7–10 dni 3 dni ali 7–10 dni 3 dni
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ciprofloksacin 500 bid doksiciklin 100 bid azitromicin 500 qd	3–5 dni ali 14 dni 7 dni 3 dni

Guerrant RL, et al. Clin Infect Dis. 2001; 32: 331 – 51. DuPont HL. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28: 39-46; Shane AL, et al. 2017 IDSA Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65(12): e45-80.

Antibiotično zdravljenje driske

Šigeloza	Antibiotik skrajša trajanje driske za 2,4 dni, skrajša trajanje simptomov in izločanje šigel, vedno zdravimo
Kampilobakterioza	Zdravljenje v prvih 4 dneh omili in skrajša bolezen; imunokompromitirani!!
Salmoneloza	Ni indikacije za antibiotično zdravljenje. Smiselno pri bolnikih s povečanim tveganjem za razsoj oz. metastatsko bolezen. Ob toksičnem kliničnem poteku.

Simptomatsko zdravljenje za lajšanje neprijetnih simptomov

- več kot 400 različnih proizvodov za simptomatsko zdravljenje, s katerimi zmanjšajo neprijetne simptome črevesne bolezni;
- zmanjšajo tako število iztrebljanj in kot tudi skrajšajo čas trajanja bolezni;
- najučinkovitejša in najpogosteje uporabljana sta loperamid in bizmutov subsalicilat;
- loperamid zavira peristaltiko in deluje antisekretorno (driska na potovanjih);
- Racekadotril (Hidrasec®) - antisekretorno zdravilo – zavira encim enkefalinaza – zmanjša hipersekcijo; trenutno za otroke od 3. meseca dalje; ne vpliva na motiliteto;
- NE za bolnike s krvavo drisko in kronično vnetno črevesno boleznijo, ker povzroči podaljšano vročino pri bolnikih s šigelozo, toksični megakolon pri okužbi s *C. difficile* in hemolitični-uremični sindrom pri otrocih okuženih z *E. coli O157:H7*;
- bizmutov subsalicilat je manj učinkovit;
- zdravila proti bruhanju in zdravila proti driski niso primerni za uporabo pri otrocih.

Clostridium difficile - Slo

ŠTEVILO PRIJAV

- 2019 – 472
- 2020 - 334

Definicije

- **Epizoda CDI** je opredeljena kot klinične ugotovitve, ki so združljive s CDI, in mikrobiološki dokaz prostega toksina *C. difficile* z encimskim imunskim testom brez dokazov o drugem vzroku driske
- ALI
- klinična slika, ki je združljiva s CDI, in pozitiven test pomnoževanja nukleinske kisline (NAAT). Z nizkim pražnim ciklom(Ct) ali pozitivno toksigeno kulturo *C. difficile*
- ALI
- psevdomembranozni kolitis, bil diagnosticiran med endoskopijo, po kolektomiji ali ob obdukciji, v kombinaciji s pozitivnim testom za prisotnost toksigenega *C. difficile*

van Prehn J, et al. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. ESCMID: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.

Asimptomatsko nosilstvo in relativno lažje klinične manifestacije

11

OKUŽBA	GIT ZNAKI IN SIMPTOMI	SISTEMSKI ZNAKI IN SIMPTOMI	LABORATORIJ
Asimptomatski nosilec	NI	NI	NI
Driska brez kolitisa	Blaga do zmerna driska brez krvi v blatu (sluz)	ODSOTNI	NI
Kolitis (brez psevdomembran)	Driska, navzea, bolečine v trebuhu, napenjanje	Inapetenca, vročina slabost, dehidracija	Kri v blatu (okultna), levkocitoza

Poutanen & Simor. CMAJ 2004;171:51–8;
Kelly & LaMont. Annu Rev Med 1998;49:375–90;
Rupnik et al. Nat Rev Microbiol 2009;7:526–36;
Bauer et al. Clin Microbiol Infect 2009;15:1067–79.

Hude klinične oblike CDI

12

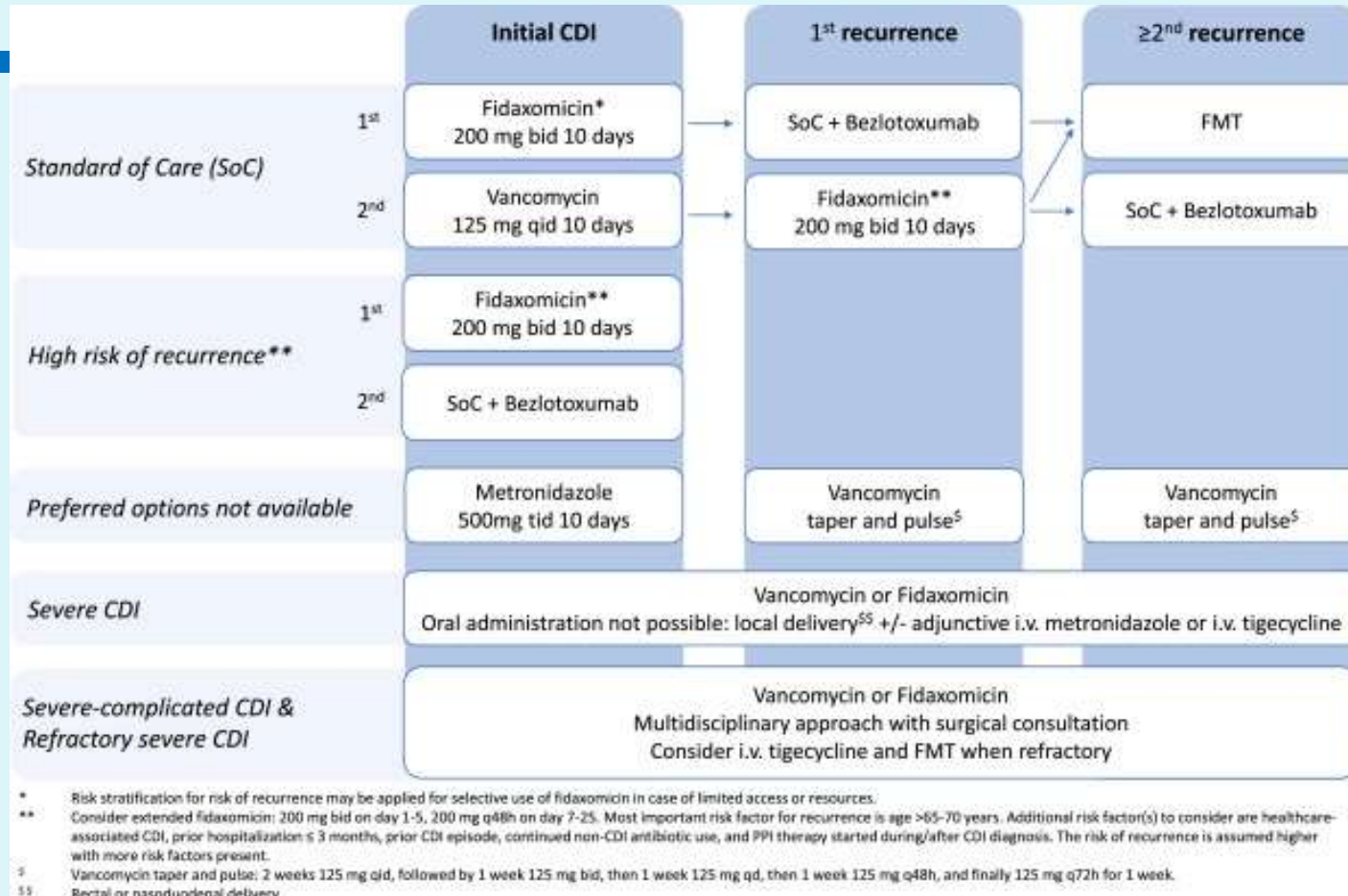
OKUŽBA	GIT ZNAKI IN SIMPTOMI	SISTEMSKI ZNAKI IN SIMPTOMI	LABORATORIJ
Pseudomembranozni kolitis	Huda driska in navzea, hude bolečine in napenjanje	Anoreksija, vročina, oslabelost, dehidracija	Okultna kri v blatu, levkocitoza
Fulminantni kolitis, toksični megakolon	Hude bolečine v trebuhu z malo driske (ali obilno)	Šokovno stanje, vročina, mrzlica	Levkocitoza

Zdravljenje okužb s *C. difficile*

van Prehn J, et al. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21.

Osnovni ukrepi

- Ukinitev nepotrebne protimikrobne terapije
- Ustrezno nadomeščanje tekočine in elektrolitov
- Izogibanje protimotilitetnim zdravilom
- Revizija uporabe zaviralcev protonske črpalke (PPI).



Spremembe priporočil

- Metronidazol NE, če je na voljo fidaksomicin ali vankomicin (sicer 3x500 mg 10 dni);
- Fidaksomicin (2x200 mg 10 dni) za začetno zdravljenje prve epizode in za prvo rekurenco;
- Če fidaksomicin ni na voljo – vankomicin 4x125 mg p.o. 10 dni;
- FMT ali bezlotoksumab ob standardnem antibiotičnem zdravljenju za zdravljenje druge ali nadaljnjih rekurenc;
- Bezlotoksumab skupaj z antibiotiki, za prvo rekurenco, kadar je bil kot prva terapija uporabljen fidaksomicin;
- Bezlotoksumad kot pomožno zdravljenje skupaj z vankomicinom za CD epizodo z velikim tveganjem za ponovitev

Začetna prezentacija	Priporočeno in alternativno zdravljenje	Komentar
Prva epizoda CDI	Prednostno: 200 mg fidaksomicina dvakrat na dan 10 dni	Predvsem odvisno od dostopnih virov
	Alternativa: Vancomicin 125 mg štirikrat dnevno per os 10 dni	Vankomicin je sprejemljiva alternativa
	Alternativa za nehudo CDI, če zgornja zdravila niso na voljo: metronidazol, 500 mg 3-krat na dan peroralno 10–14 dni	Oprelitev nehude CDI je podprta z naslednjimi laboratorijskimi parametri: število belih krvnih celic < 15 000 celic/ μ L ali manj in raven serumskega kreatinina < 132 μ mol/l

Za prvo epizodo pri t.i. nehudi bolezni (oz. srednje hudi), ne pa blagi, sta primerna oba, vendar je po fidaksomicinu manj ponovitev. Fidaksomicin bi moral biti na pozitivni listi, če bolnika odpustimo po kratkem času domov.

PRVA PONOVIŠEV CDI

Prednostno: fidaksomicin 200 mg dvakrat na dan 10 dni ALI dvakrat na dan 5 dni, nato pa enkrat vsak drugi dan 20 dni	...
Alternativa: Vankomicin peroralno v postopnem in pulznem režimu	Primer režima postopnega/pulznega vankomicina: 125 mg 4-krat na dan 10–14 dni, 2-krat na dan 7 dni, enkrat na dan 7 dni in nato vsake 2 do 3 dni 2 do 8 tednov
Alternativa: 125 mg vankomicina 4-krat na dan peroralno 10 dni	Razmislite o standardnem ciklu vankomicina, če ste za zdravljenje prve epizode uporabili metronidazol
Dodatno zdravljenje: bezlotoksumab 10 mg/kg intravensko v času zdravljenja CDI	Podatki o kombinaciji s fidaksomicinom so omejeni

Dejavniki tveganja za ponovitev: visoko tveganje za ponovitev (starost >65 let in prisotnost enega ali več dodatnih dejavnikov tveganja, t.j. okužba povezana z zdravstveno obravnavo, predhodna hospitalizacija v zadnjih treh mesecih, istočasna uporaba antibiotikov in/ali inhibitorjev protonske črpalke, že znana predhodna epizoda OCD) Tveganje za ponovitev bolezni je večje, če je prisotnih več dejavnikov tveganja. Dodatni dejavniki tveganja za ponovitev CDI so še imunska oslabiljenost (glede na anamnezo ali uporabo imunosupresivnega zdravljenja) in huda CDI ob prvi epizodi.

Druga in nadaljnje ponovitve CDI	Prednostno: fidaksomicin 200 mg dvakrat na dan 10 dni ALI dvakrat na dan 5 dni, nato pa enkrat vsak drugi dan 20 dni	...
	Vankomicin peroralno v postopnem in pulznem režimu	...
	Alternativa: 125 mg vankomicina 4-krat na dan peroralno 10 dni, ki mu sledi rifaksimn 400 mg trikrat dnevno 20 dni	...
	Transplantacija fekalne mikrobiote (v Sloveniji je ni)	Mnenje IDSA je, da je treba pred presaditvijo fekalne mikrobiote poskusiti ustrezno zdravljenje z antibiotiki v vsaj 2 ponovitvah (tj. 3 epizode CDI).
Dodatno zdravljenje: bezlotoksumab 10 mg/kg intravensko v času zdravljenja		Podatki o kombinaciji s fidaksomicinom so omejeni

Stroškovna učinkovitost

- V raziskavi, objavljeni 2023 so uporabili pristop modeliranja drevesa odločanja, ki odraža pot zdravljenja OCD, kot je opisano v smernicah ESCMID in NICE (angl. The National Institute for Health and Care Excellence).
- Hipotetični bolniki z OCD, so prejeli do tri različna zdravljenja na okužbo, da bi dosegli odziv, nato pa so lahko doživeli do dve ponovitvi.
- Klinična pot zdravljenja, ki jo predlaga ESCMID je bila stroškovno učinkovita v primerjavi s klinično potjo zdravljenja NICE pri pragu 20 000 £ (prag pripravljenosti za plačilo) na kakovostno prilagojeno leto pridobljenega življenja (QALY), z inkrementalnim razmerjem stroškovne učinkovitosti 4931 £.
- Na stroškovno učinkovitost so vplivale razlike v priporočilih glede obravnave indeksnega primera – ESCMID priporoča fidaksomicin kot zdravljenje prve izbire, medtem ko NICE priporoča vankomicin.
- Rezultati modela so bili robustni glede na variacije vnosov, raziskanih v scenarijih in analizah občutljivosti, verjetnostna analiza občutljivosti pa je pokazala, da je imela strategija zdravljenja s smernicami ESCMID 100-odstotno verjetnost, da bo stroškovno učinkovita v primerjavi s strategijo zdravljenja NICE .

Swart N, Sinha AM, Bentley A, Smethurst H, Spencer G, Ceder S, Wilcox MH. A cost-utility analysis of two *Clostridioides difficile* infection guideline treatment pathways. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Oct;29(10):1291-7.

Predlog klinike

Predlagamo uvrstitev na pozitivno listo za sledeče bolnike:

1. Nadaljevanje bolnišničnega zdravljenja s fidaksomicinom

2. **Prva epizoda CDI** - zmerna do srednje huda okužba z dejavniki tveganja za ponovitev (starost >65 let in prisotnost enega ali več dodatnih dejavnikov tveganja, t.j. okužba povezana z zdravstveno obravnavo, predhodna hospitalizacija v zadnjih treh mesecih, istočasna uporaba antibiotikov in/ali inhibitorjev protonske črpalke, imunsko oslabiljen gostitelj)

3. **Prva in druge ponovitve** (2x200 mg 10 dni ali podaljšan način (200 mg per os 2x dnevno 5 dni, nato enkrat dnevno vsak drugi dan od 7 do 20 dneva).

Priporočila 2021

- Podaljšano dajanje fidaksomicina tj. 200 mg dvakrat na dan 1.–5. dan in 200 mg enkrat na dan vsak drugi dan 7.–25. dneva.

Monoklonska protitelesa

- Aktoksumab – toksin A
- Bezlotoxumab – toksin B

Bezlotoksumab za preprečevanje recidiva CD driske

- Aktoksumab in bezlotoksumab so humana monoklonska protitelesa proti *C. difficile* toksinu A in B;
- Bezlotoksumab je bil povezan s signifikantno nižjim številom relapsov CD pri bolnikih (N°= 2655), ki so prejeli terapijo za primarno ali rekurentno okužbo s CD;
- Aktosumab ni imel vpliva.

Willcox MH et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection N Engl J Med. 2017 Jan 26;376(4):305-317.

Hude oblike CDI

- Možnosti za zdravljenje katere koli hude in hudo zapletene epizode CDI vključujejo vankomicin 125 mg štirikrat na dan 10 dni ali fidaksomicin 200 mg dvakrat na dan 10 dni.
- Pri hudi CDI ni priporočljivo rutinsko dodajanje iv metronidazola peroralni terapiji.
- Kadar se bolniku med zdravljenjem z antibiotiki proti CDI stanje poslabša ali napreduje v hudo zapleteno CDI, lahko za vsak primer posebej razmislimo o dodajanju tigeciklina v odmerku 50 mg dvakrat na dan (100 mg polnilni odmerek).
- Za vsak hudo zapleten primer se posvetujte s kirurgom.
- Popolno abdominalno kolektomijo lahko preprečimo z delno kolektomijo ali ileostomo z zanko.

Modulacija fekalne mikrobiote

- Fekalna transplantacija
- Pripravki iz bakterij
- Netoksigeni sevi CD

Meta-analiza 19 raziskav , več kot 6000 bolnikov

- In a systematic review with meta-regression analysis, we found evidence that administration of probiotics closer to the first dose of antibiotic reduces the risk of CDI by >50% in hospitalized adults. Future research should focus on optimal probiotic dose, species, and formulation.
- Systematic Review Registration: PROSPERO CRD42015016395.

Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. [Nicole T. Shen](#) et al. Gastroenterology 2017

Zaključek

- Antibiotično zdravljenje akutne črevesne okužbe praviloma ni potrebno, zlasti pri bolnikih brez osnovne bolezni z razmeroma lahkim potekom;
- Antibiotično zdravljenje praviloma ne skrajša bolezni;
- Indikacije so dizenterični sindrom, okužba s *C. difficile*, težak potek in okužbe pri bolnikih z dejavniki tveganja;
- Osnovno načelo zdravljenja je (**še vedno**) nadomestiti tekočino