Οι επιλοιμώξεις στους ασθενείς με ΙΦΝΕ υπό θεραπεία

07/03/2020

ΕΙΡΗΝΗ ΖΑΧΑΡΟΠΟΥΛΟΥ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ
HUMANITAS RESEARCH HOSPITAL ROZZANO
-
ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΙΩΤΗΣ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ
ΓΝΝΠ-ΓΝΔΑ

Disclusures

- None

Είναι ο ασθενής με ΙΦΝΕ ανοσοκατασταλμένος;

- Δε θεωρείται ανοσοκατασταλμένος λόγω της ίδιας τη νόσου

(παρόλο που υπάρχουν στοιχεία διαταραχής της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας)

- Είναι ανοσοκατασταλμένος λόγω της θεραπείας

Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 443–468

Ανοσοκοτασταλμένος ασθενής

- Με συνδιασμένη πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια (πχ Βαρεια συνδιασμένη ανοσοανεπάρκεια)
- Που λαμβάνει χημειοθεραπέια για κακοήθεια
- Που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου εντος 2 μηνων
- Με λοίμωξη HIV και CD4 <200cells/mm3
- Που λαμβάνει ημερήσια δόση κορτικοστεροειδών ≥20 mg Πρεδνιζόνης ή ανάλογου για ≥14 ημέρες
- Που λαμβάνει ορισμένες βιολογικές θεραπείες όπως anti- TNF ή rituximab

Rubin et al. CID (2014)

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

- Κορτιζόνη
- Βιολογικοί Παράγοντες

Αλλά και

- Θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη, 6-MP)
- Αναστολείς καλσινευρίνης

- Νεα μικρά μορια (Tofacitinib)…

Παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις

- Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (3 πλάσιος κίνδυνος εάν 1 ανοσοκατασταλτικό, 14 πλασιος εάν 2 ή 3 φάρμακα σε συνδυασμό)
- Υποθρεψία
- Συννοσηρότητες (χρονια πνευμονοπάθεια, αλκοολισμός, εγκεφαλική βλάβη, σ. διαβήτης)
- Ιστορικό σοβαρών λοιμώξεων
- Ηλικία (ανεξάρτητος παράγοντας)
- Χειρουργείο
- Ολική παρεντερική διατροφή

Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 443–468

Ο κίνδυνος λοιμώξεων υπό θεραπεία με…

Αντι-TNFα

- SABER study: 59066 ασθενείς 107 ευκαιριακές λοιμώξεις (80 σε ασθενείς υπο αντι-TNF) : pneumocystis, nocardiosis/actinomycosis, TB, απόστημα, βακτηριακή πνευμονία
- CORRONA: 10πλάσιος κίνδυνος λοιμώξεων

- Δοσοεξαρτώμενος κίνδυνος

Borman et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.. 2018 Nov;12(11):1101-1108
Baddley et al. Ann Rheum Dis. 2014 November ; 73(11): 1942–1948.

Ο κίνδυνος λοιμώξεων υπό θεραπεία με…

Vedolizumab

- Δεν έχει συσχετιστεί με σοβαρές λοιμώξεις.
- Δεν επιβεβαιώθηκε αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων γαστρεντερικού ή ανώτερου αναπνευστικού
- Δεν υπάρχει γνωστή συσχέτιση με την προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

(1 περιστατικο μόνο σε ασθενή με διπλή ανοσοκαταστολή και μη ελεγχόμενη HIV λοίμωξη)

Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, et al. Gut. 2017;66:839–851

Ο κίνδυνος λοιμώξεων υπό θεραπεία με…

Ustekinumab

- Κλινικές μελέτες και real world data δεν ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο για οποιαδήποτε λοίμωξη.
- Απαιτούνται περισσοτερα δεδομένα

Borman et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.. 2018 Nov;12(11):1101-1108

Ο κίνδυνος λοιμώξεων υπό θεραπεία με…

JAK Inhibitors

- Το Tofacitinib σε υψηλές δόσεις έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη από ιο Ερπητα Ζωστήρα σύμφωνα με μελέτες στη ΡΑ και στη ψωρίαση

- ΕΚ: 4/100 patient-years vs Γεν.Πληθ: 0,7/100 patient-years

- Όφελος από εμβολιασμό

Borman et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.. 2018 Nov;12(11):1101-1108

Ο κίνδυνος λοιμώξεων υπό θεραπεία με…

Θειοπουρίνες

- Επηρέαζουν την απόπτωση των Τ λεμφοκυττάρων και προδιαθέτουν προς λοιμώξεις από ιούς όπως CMV, VZV και EBV
- Έχει διαπιστωθεί αυξημένος αριθμός λοιμώξεων από ΤΒ και Pneumocystis jiroveci και Clostridium difficile

Αναστολείς καλσινευρίνης

Συστήνεται χημειοπροφύλαξη για την P. Jiroveci εαν λαμβάνονται ως τριπλή αλλά και ως διπλή ανοσοκαταστολή.

O'Connor et al. Ther Adv Chronic Dis.(2010) 1(1) 7-16

Επιλοιμώξεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Οι γαστρεντερικές λοιμώξεις

- Πιθανός παθογενετικός μηχανισμός των ΙΦΝΕ
- Επιπλέκουν μια ήδη διαγνωσμένη νόσο (CD ή UC)
- Διερευνώνται πάντα σε περιπτώσεις έξαρσης, ιδίως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
- Η επίπτωση τους ποικίλει: 9% - 13%

Mann et al. Curr Opin Gastroenterol. 2012 Jan;28(1):24-9
Gomollon et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 3–25
Harbord et. al Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 769–784

Επιλοιμώξεις σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

- Cytomegalovirus
- Clostridium difficile
- Κοινά βακτήρια (Salmonella, Shiggela, Campylobacter, Yersinia)
- Παρασιτα
- Ιοί
- Σε περιπτώσεις βαρειάς πρωκτίτιδας: Neisseria gonorrheae, Herpes simplex virus, Chlamydia trachomatis/Lymphogranuloma venereum, Treponema pallidum

Antonelli et al. Journal of Crohn's and Colitis (2012) 6, 154–159

Ασθενείς ΙΦΝΕ σε έξαρση

Διαγνωστικός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς με έξαρση ΙΦΝΕ:

- Καλλιέργειες για κοινά βακτήρια
- Παρασιτολογική κοπράνων
- Έλεγχος για C. difficile
- Έλεγχος για CMV

Gomollon et al. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 3–25
Harbord et. al Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 769–784

CMV

- *Οικογένεια Herpesviridae*
- double-stranded DNA
- Μολύνει ποικιλία κυττάρων και πολλαπλασιάζεται εντός αυτών
- Παραμένει σε λανθάνουσα μορφή εντός του μυελού των οστών και αναζωπυρώνεται ανά διαστήματα
- Σε ανοσοσεπαρκείς συνήθως ασυμπτωματική λοίμωξη

Beltran et al. Expert Rev Proteomics (2014)

CMV επιδημιολογια

- **40%-100% των υγιών ενηλίκων** anti-CMV IgG (+) (υψηλή επίπτωση στον αναπτυσσόμενο κόσμο)
- **CMV λοιμωξη σε κολεκτομές λόγω UC**: 5%–21%
- **Επίπτωση σε νοσηλευόμενους** ασθενείς με ΙΦΝΕ: 0,5-3,4%
- **Επίπτωση σε κορτικονοανθεκτική UC**: 33%–36%

<u>Προδιαθέτει για επιπλοκές</u>:

15% τοξικό μεγάκολο, 62% κολεκτομή, 44% θνητότητα

- Υψηλό ποσοστό κολεκτομής και σε CD κολίτιδα με CMV επιλοίμωξη

Antonelli et al. Journal of Crohn's and Colitis (2012)
Kim et al. Dig Dis Sci (2010)
Johnson et al. Inflamm Bowel Dis (2018)
Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)

CMV

- **Σε UC βαρεια κολίτιδα** ακόμα και χωρίς ανοσοκαστολή (τροπισμός του CMV στο φλεγμονώδη βλεννογονο)
- **Αναζωπύρωση λοίμωξης** σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
- **Συστηματική λοίμωξη:** ηπατίτιδα, οισοφαγίτιδα, πνευμονία, εγκεφαλίτιδα, αμφιβληστροειδίτιδα

Παράγοντες κινδύνου:

- Ηλικία >30 ετών,
- Ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- Κολίτιδα ανθεκτική στη θεραπεία με στεροειδή ή αντι-TNF

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)
Antonelli et al. Journal of Crohn's and Colitis (2012)
McCurdy et al. Clin Gastroenterol Hepatol (2015)

CMV διάγνωση

- **Δύσκολη διαφορική διάγνωση**

1. Έξαρση της νόσου **vs** CMV κολίτιδα;
2. Η παρουσία CMV στο κόλον **δεν** σημαίνει πάντα κολίτιδα

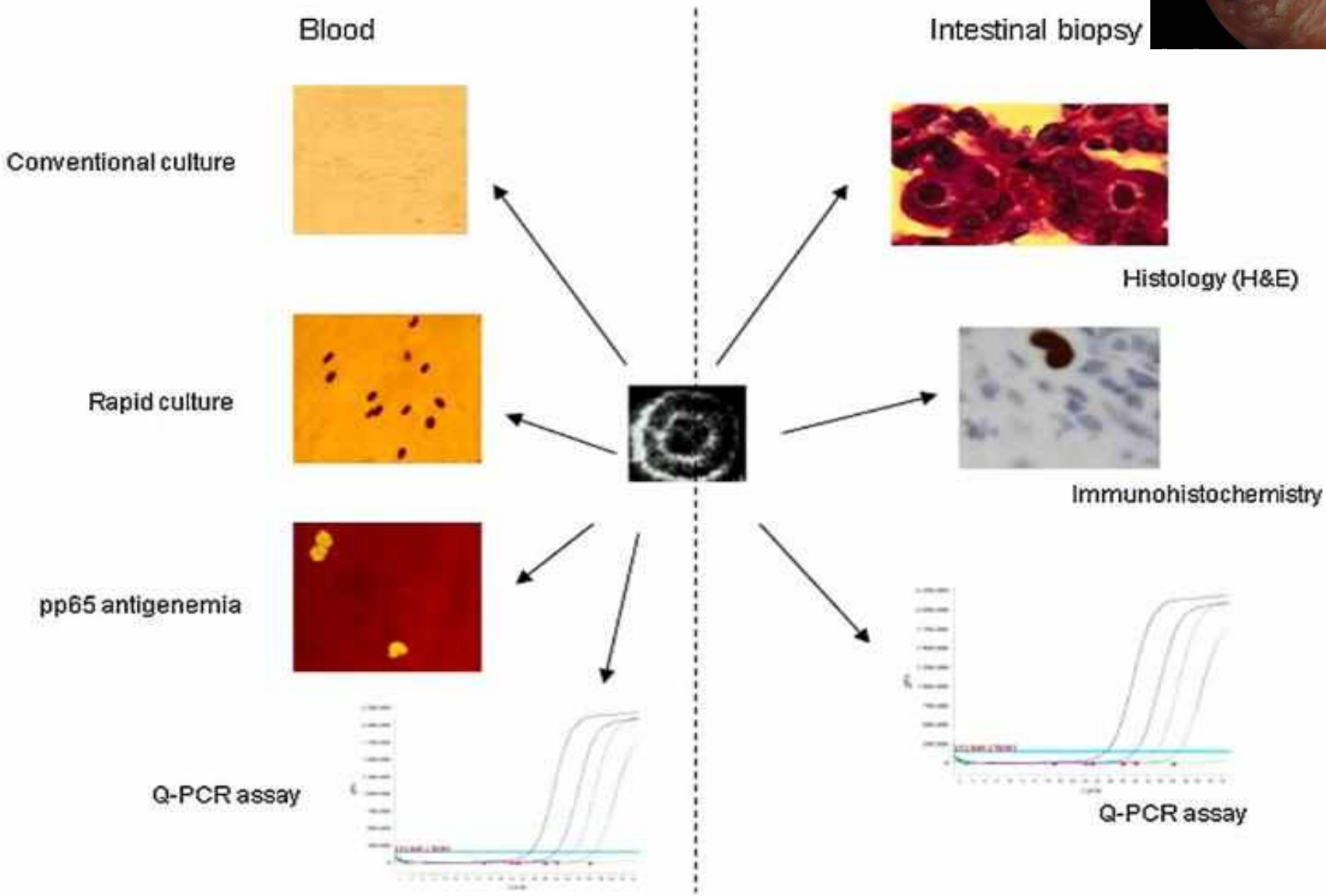
- **CMV κολίτιδα** απαιτεί συνδυασμό:

1. Κλινικά συμπτώματα
2. Έλκη κατά την ενδοσκόπηση
3. Τεκμηρίωση της παρουσίας του ιού (με ιστολογία, ανοσοϊστοχημική χρώση, PCR, καλλιέργεια) στη βιοψία

Antonelli et al. Journal of Crohn's and Colitis (2012)
Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)

CMV διάγνωση

S. Pillet et al. / Digestive and Liver Disease 44 (2012) 541–548



ΕΞΕΤΑΣΗ	PROS	CONS
ANTI-CMV IGG	Προηγείθεισα έκθεση	Δεν επιβεβαιώνει εντερική λοίμωξη
	Υποψήφιος για αναζωπύρωση	
ANTI-CMV IGM	Ενεργή λοίμωξη ή αναζωπύρωση	Συστηματική νόσος
ΑΝΤΙΓΟΝΑΙΜΙΑ	Υψηλή ειδικότητα	Ημιποσοτική μέθοδος
	Γρήγορη εξέταση	Χαμηλή ευαισθησία
	Παρακολουθηση θεραπείας	
CMV DNA PCR ΣΤΟ ΑΙΜΑ	Μη επεμβατική Το ιικό φορτίο σχετίζεται με CMV στην κορτικοανθεκτική νόσο > 2000 copies	Δεν υπάρχει cut-off
ΧΡΩΣΗ ΑΙΜΑΤΟΞΥΛΙΝΗΣ/ΗΩΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΙΣΤΟ	Υψηλή ειδικότητα 92%–100	Χαμηλή ευαισθησία 10%–87%, απαιτεί πολλές βιοψίες
ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ ΣΤΟΝ ΙΣΤΟ	Υψηλότερη ειδικότητα από απλή χρώση (78%–93%)	Αργή διαδικασία (3-5 ημέρες)

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)
Johnson et al. Inflamm Bowel Dis (2018)

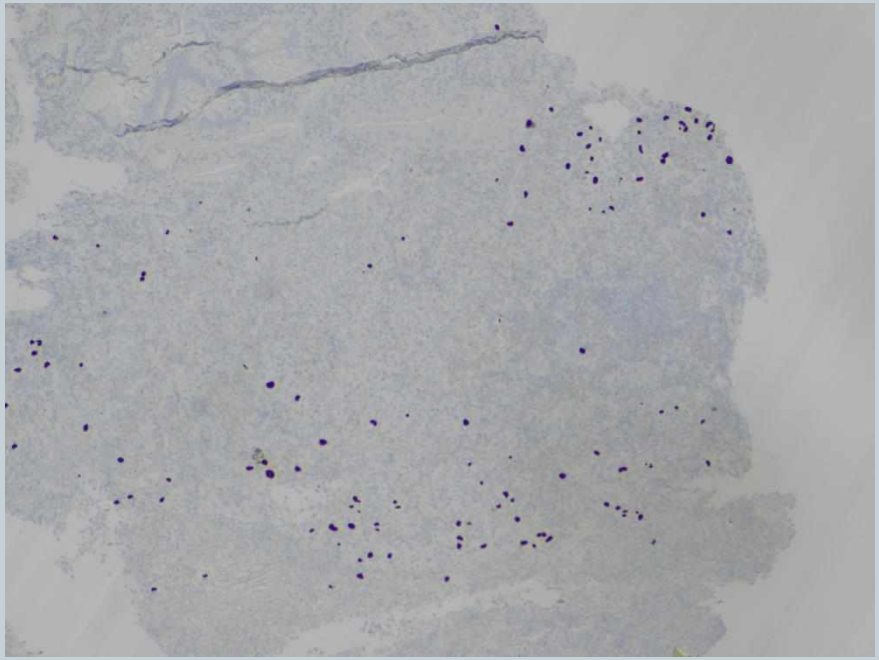
CMV διάγνωση

Mod Pathol. 2018 Mar;31(3):527-538. doi: 10.1038/modpathol.2017.149. Epub 2017 Dec 1.

Identification of clinically relevant cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease.

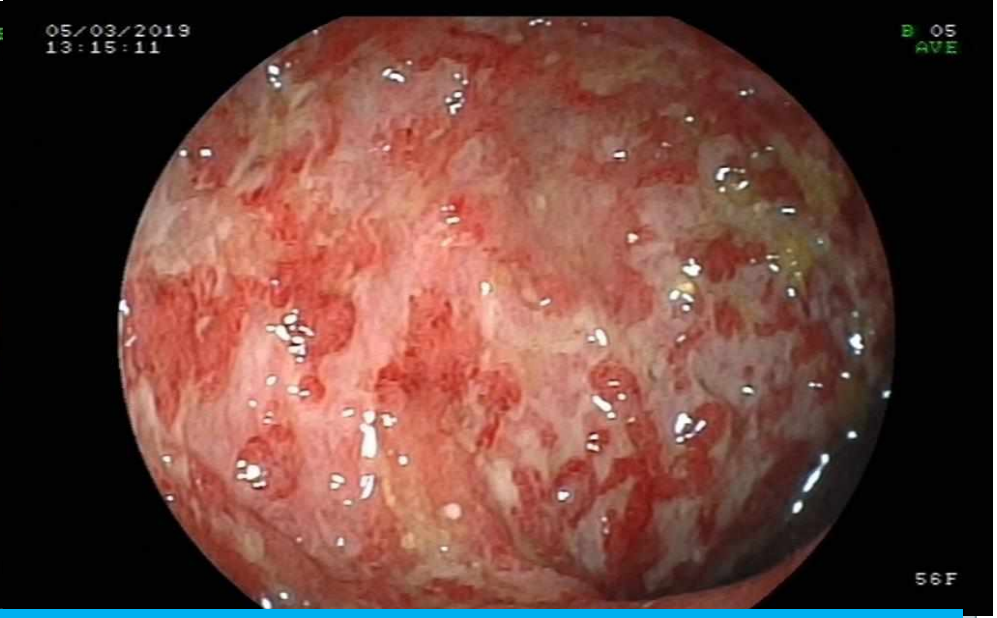
Wethkamp N[1], Nordlohne EM[2], Meister V[2], Helwig U[3], Respondek M[1].

- Ανοσοϊστοχημεία θετική μόνο σε δείγματα με υψηλο ικό φορτίο (>10^4 CMVcopies/ 10^5cells)
- 50% των ασθενών με κλινικά σημαντική CMV λοίμωξη (όπως επιβεβαιώνεται από την απάντηση στην αντιική θεραπεία) ψευδώς αρνητικοί στην ανοσοϊστοχημεία

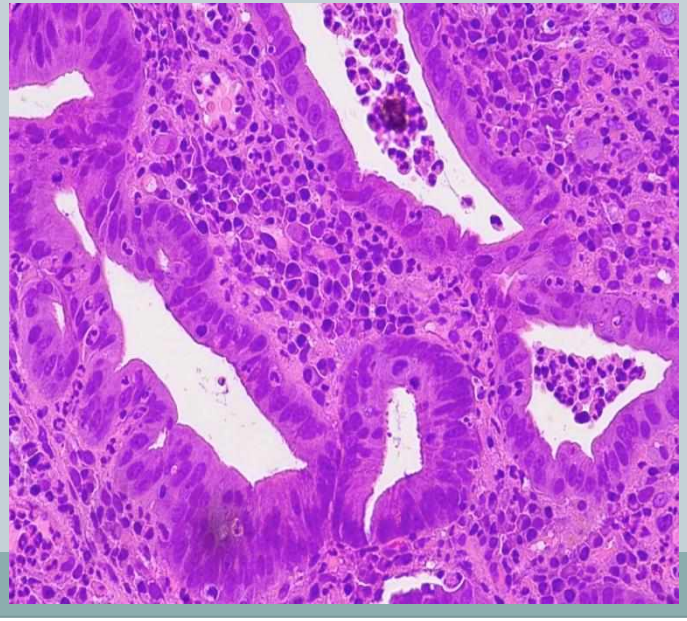


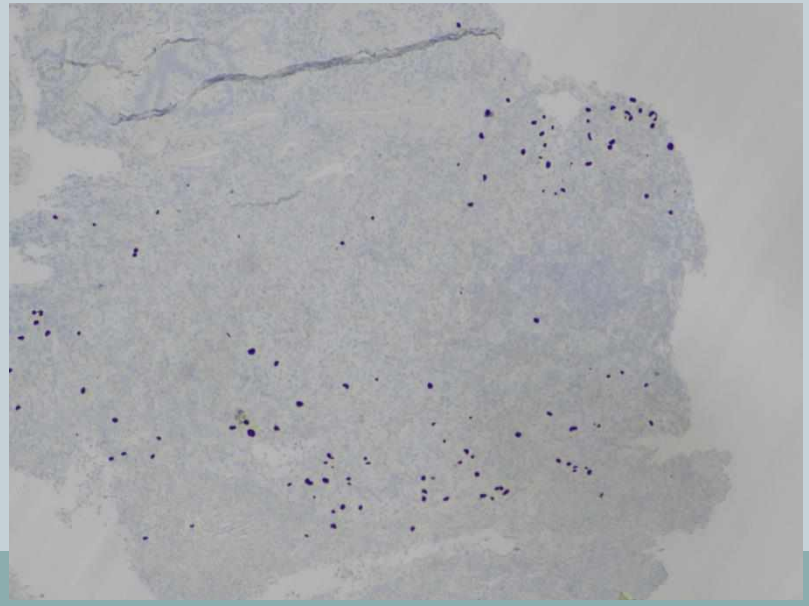
ΕΞΕΤΑΣΗ	PROS	CONS
ANTI-CMV IGG	Προηγείθεισα έκθεση Υποψήφιος για αναζωπύρωση	Δεν επιβεβαιώνει εντερική λοίμωξη
ANTI-CMV IGM	Ενεργή λοίμωξη ή αναζωπύρωση	Συστηματική νόσος
ΑΝΤΙΓΟΝΑΙΜΙΑ	Υψηλή ειδικότητα	Ημιποσοτική μέθοδος
	Γρήγορη εξέταση	Χαμηλή ευαισθησία
	Παρακολουθηση θεραπείας	
CMV DNA PCR ΣΤΟ ΑΙΜΑ	Μη επεμβατική Το ιικό φορτίο σχετίζεται με την κορικοανθεκτική νόσο > 2000 copies	Δεν υπάρχει cut-off
ΧΡΩΣΗ ΑΙΜΑΤΟΞΥΛΙΝΗΣ/ΗΩΣΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΙΣΤΟ	Υψηλή ειδικότητα 92%–100	Χαμηλή ευαισθησία 10%–87%, απαιτεί πολλές βιοψίες
ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ ΣΤΟΝ ΙΣΤΟ	Υψηλότερη ειδικότητα από απλή χρώση (78%–93%)	Αργή διαδικασία (3-5 ημέρες)
CMV DNA PCR στον ιστό	Πολύ υψηλή ευαισθησία (> 250copies/mg)	Το θετικό εύρημα δεν έχει πάντα κλινική σημασία
ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ	Υψηλή ευαισθησία	Χαμηλή ειδικότητα
ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ	Υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα	Πολύ αργή διαδικασία (2-4 εβδομάδες)

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)
Johnson et al. Inflamm Bowel Dis (2018)



Ο συνδιασμός ιστολογίας με AIX έχει την υψηλότερη ειδικότητα και ευαισθησία.



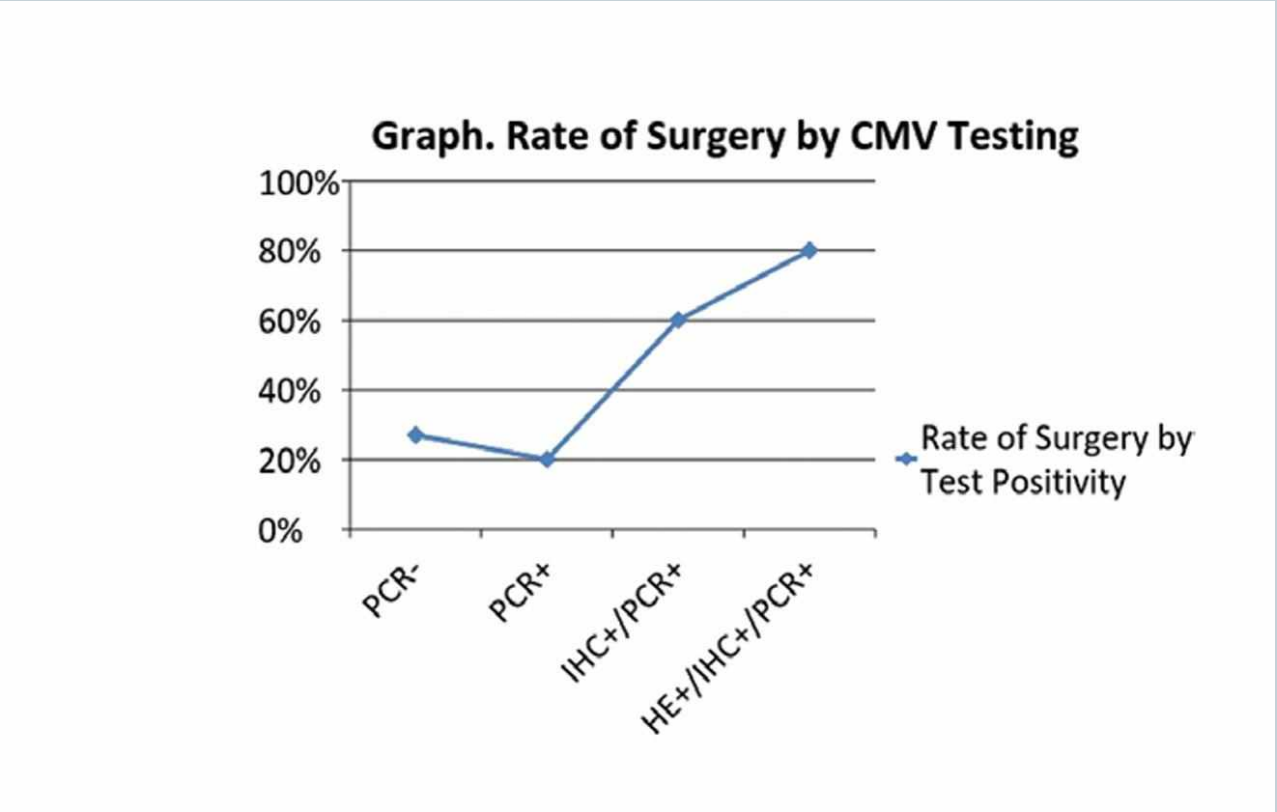


CMV διάγνωση και κίνδυνος κολεκτομής

Inflamm Bowel Dis. 2018 Jun 8;24(7):1539-1546. doi: 10.1093/ibd/izy045.

CMV Disease in IBD: Comparison of Diagnostic Tests and Correlation with Disease Outcome.

Johnson J[1], Affolter K[2], Boynton K[3], Chen X[2], Valentine J[3], Peterson K[3].

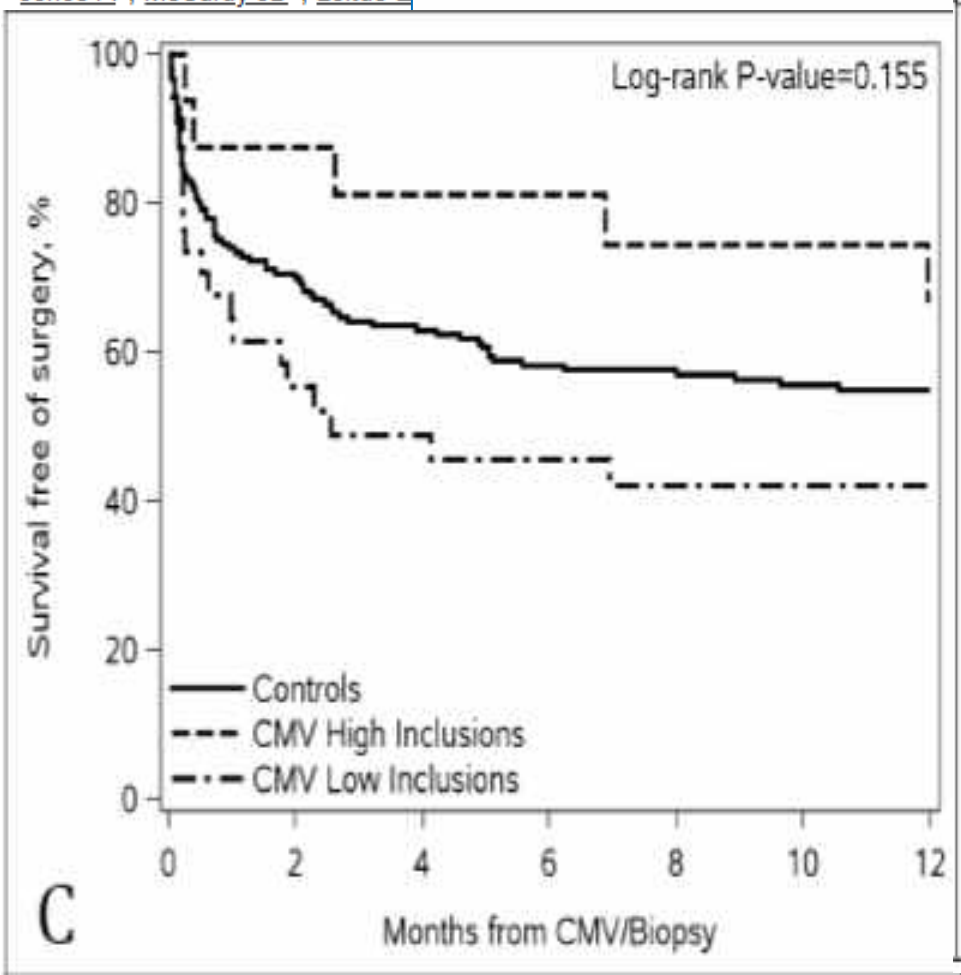


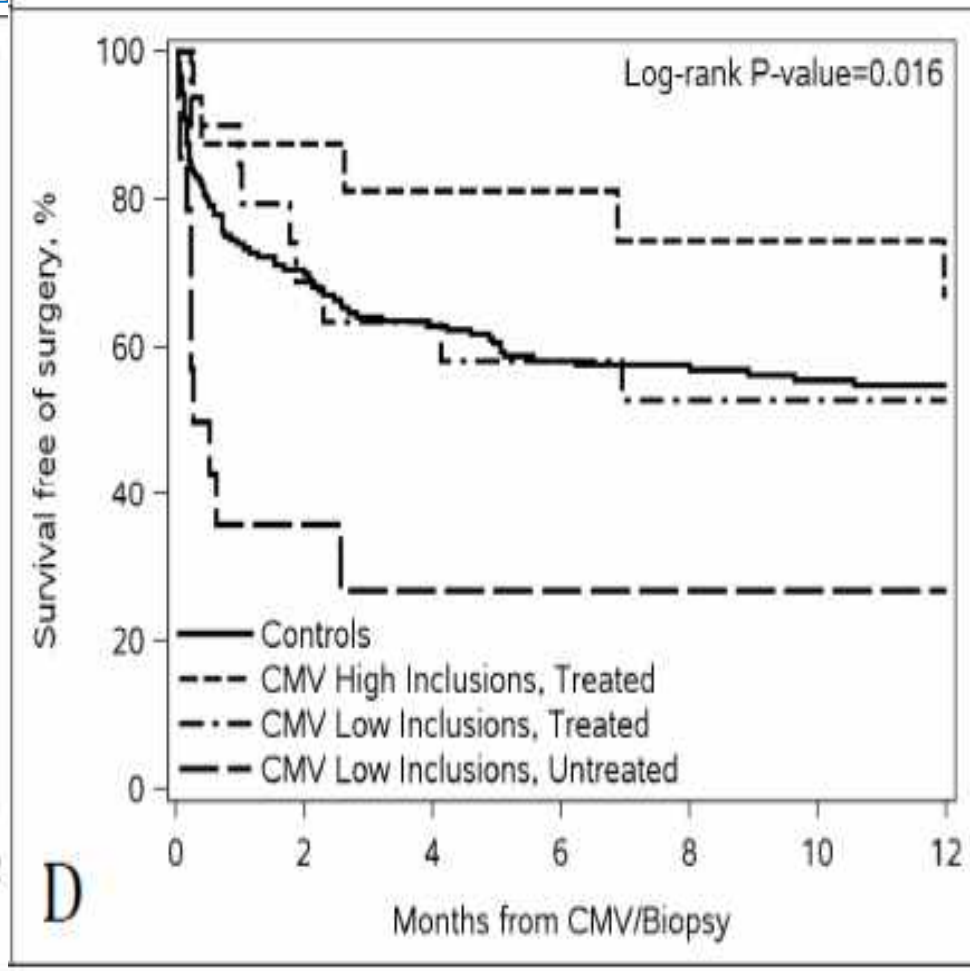
CMV διάγνωση
Πόσα εγκλειστα;

Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 May;13(5):949-55. doi: 10.1016/j.cgh.2014.09.042. Epub 2014 Oct 2.

Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus.

Jones A[1], McCurdy JD[2], Loftus EV Jr[2], Bruining DH[2], Enders FT[3], Killian JM[3], Smyrk TC[4]





Ειναι CMV κολίτιδα;

- Δύσκολη διάγνωση:

1. **Πολλές διαγνωστικές μέθοδοι** χωρίς σαφή cut-offs και χωρις gold standard
2. Ο ιός παραμένει σε **λανθάνουσα κατάσταση** μετά από θεραπεία και ύφεση της ΙΦΝΕ
3. Η ανεύρεση CMV στη βιοψία δεν σημαίνει απαραίτητα κολίτιδα (**innocent bystander**)
4. Υπο ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να συμβεί **υποκλινική αναζοπύρωση** που συχνά είναι αυτοπεριοριζόμενη
5. Ενδεικτικό το **θεραπευτικό κριτήριο**: κλινική βελτίωση με αντιική θεραπεία και μείωση κορτιζόνης

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)
Kim et al. Dig Dis Sci (2010)

CMV θεραπεία

Ganciclovir (2-3 εβδομάδες)

- Αρχικά IV (5 mg/kg/dose IV q12hr)
- Μετά από 3–5 ημέρες switch στο από του στόματος valganciclovir (900 mg PO q12hr)

- Foscarnet iv (2-3 εβδομάδες), αν μη ανοχή στο ganciclovir (π.χ. Μυελοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα)

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)

CMV - ανοσοκατασταλτικά

- Αν υποκλινική ή ήπια νόσος: δε χρειάζεται τροποποίηση της ανοσοκαταστολής

(συνήθως καμία θεραπεία και αυτοπεριορίζεται)

- Συστηματική CMV λοίμωξη ή σοβαρή κολίτιδα απαιτεί διακοπή της ανοσοκαταστολής

(βελτιώνει την επιβίωση)

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)

JOURNAL OF VIROLOGY, Apr. 1994, p. 2297–2304
0022-538X/94/$04.00+0

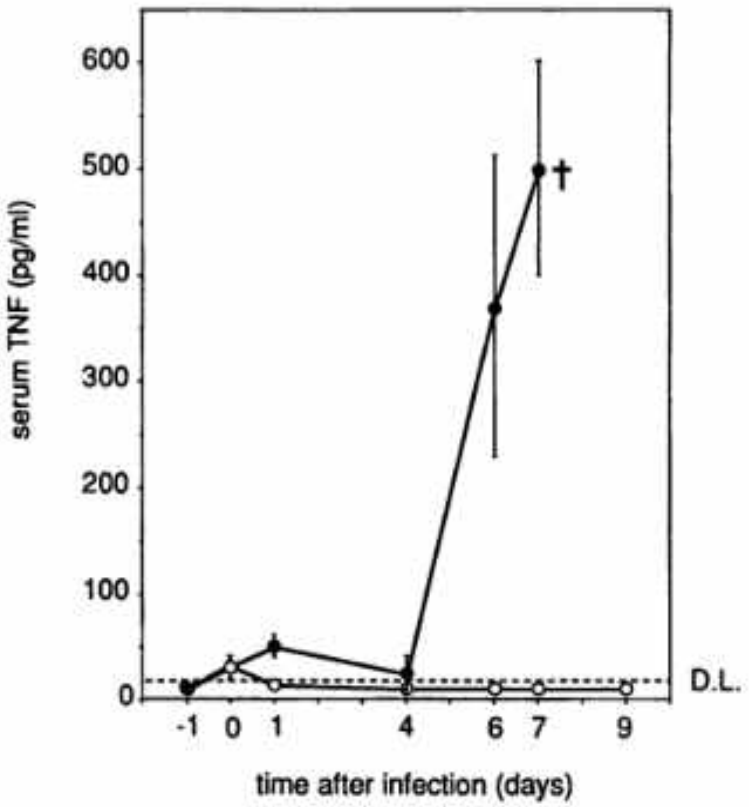
Vol. 68, No. 4

Tumor Necrosis Factor Alpha Promotes Replication and Pathogenicity of Rat Cytomegalovirus

BART L. HAAGMANS,[1] FRANS S. STALS,[2] PETER H. VAN DER MEIDE,[3] CATHRIEN A. BRUGGEMAN,[2] MARIAN C. HORZINEK,[1] AND VIRGIL E. C. J. SCHIJNS[1]*

Virology Division, Department of Infectious Diseases and Immunology, Veterinary Faculty, University of Utrecht, Utrecht,[1] Department of Medical Microbiology, University of Limburg, Maastricht,[2] and Department of Infectious and Chronic Diseases, ITRI-TNO, Rijswijk,[3] The Netherlands

Received 1 October 1993/Accepted 3 January 1994



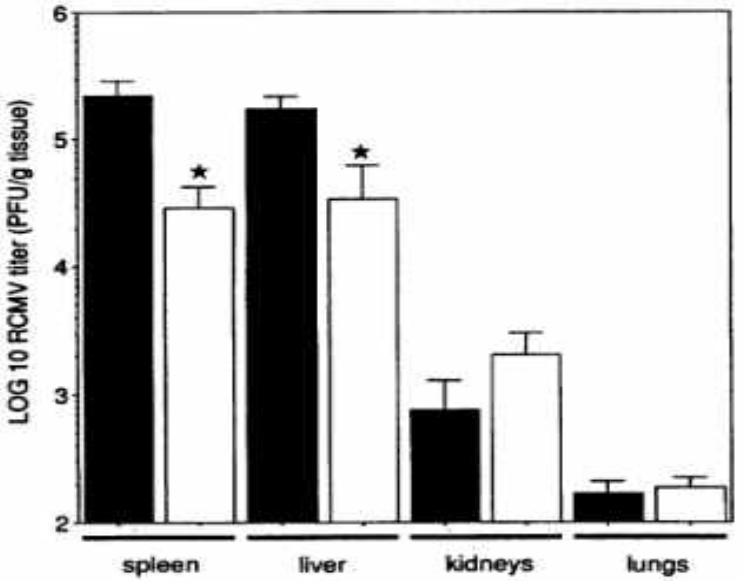
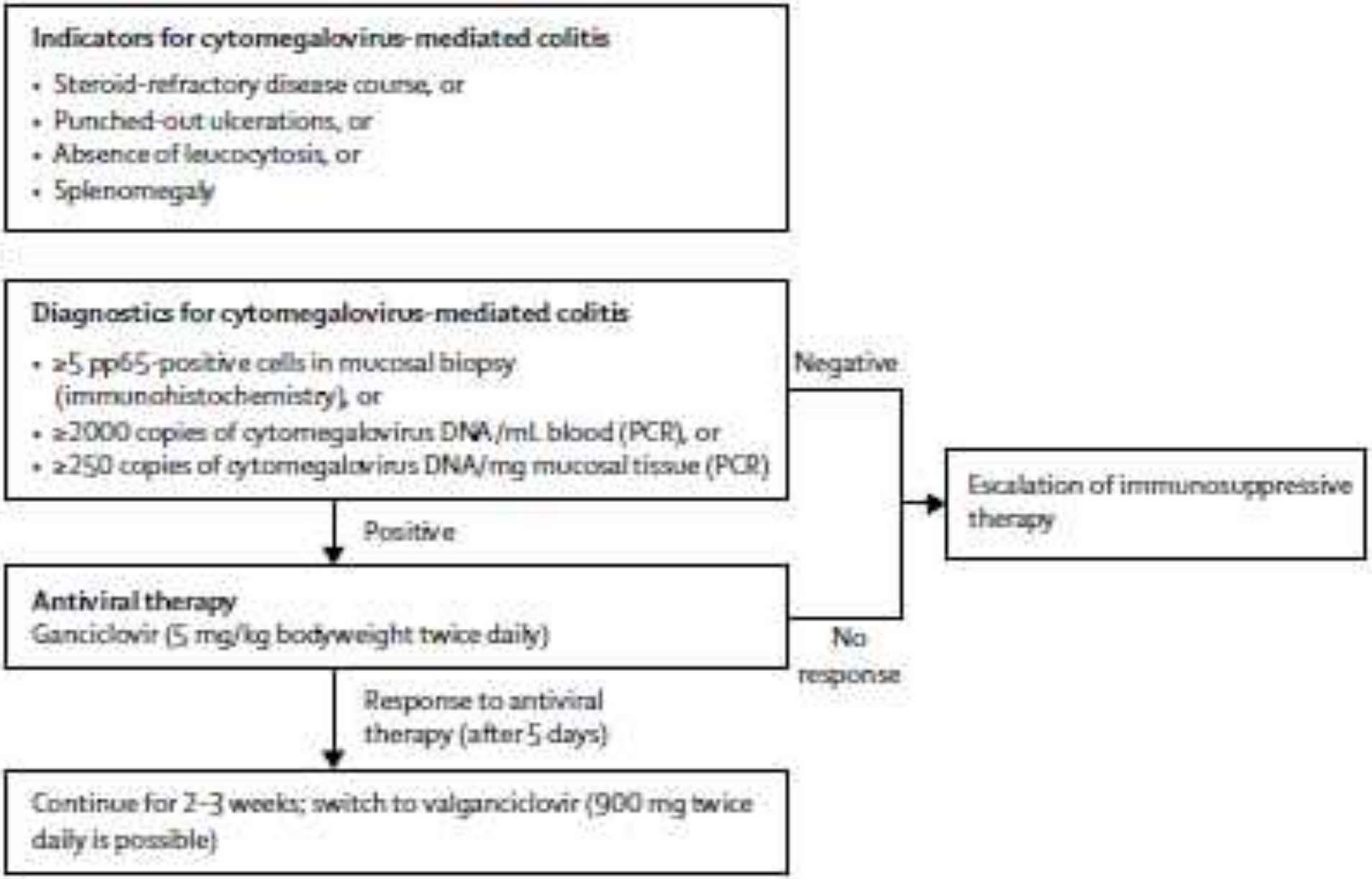


FIG. 3. Effect of anti-TNF antibody treatment on RCMV replication in vivo. Rats were infected 1 day after immunosuppression with 2 × 10^5 PFU of RCMV and treated via the i.p. route with goat antibodies raised against rmTNF (open boxes) or with normal goat serum (closed boxes) at day 1 p.i. Mean titers of four rats per group are given as PFU per gram of tissue ± standard error of the mean; stars indicate EM; $P < 0.05$ compared with the corresponding control organ.



Siegmund, B. (2017). *Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2(5), 369–376*

C. Difficile

- Gram + αναερόβιο σπορογόνο βακτήριο
- **Κλινική σημασία:** από ασυμπτωματικός φορέας έως κεραυνοβόλος κολίτιδα
- **Μετάδοση** σπόρων με την κοπρανοστοματική οδό
- **Τοξίνη Α** (εντεροτοξίνη) και **Β** (κυτταροτοξίνη)
- **Υπερλοιμογόνα στελέχη** παράγουν ADP-ribosylated binary toxin (C)
- **Το πιο κοινό λοιμώδες αίτιο για νοσοκομειακή διάρροια** (20–30% των περιπώσεων διάρροιας που σχετίζεται με αντιβιοτικά)

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)
Rupnik et al . Nat Rev Microbiol (2009).

Νόσος που σχετίζεται με το C. difficile (CDAD) C. difficile λοίμωξη (CDI)

- **Συμπτώματα:** Υδαρής διάρροια, κακουχία, κοιλιακό άλγος, πυρετός και λευκοκυττάρωση
- **Αυξανόμενη επίπτωση** στους ασθενείς με **ΙΦΝΕ** από 1.8% το 2004 σε 4.6% το 2005.
- **Προκαλεί:** Αύξηση νοσηλείας και επιπλοκές όπως παράταση νοσηλείας, κολεκτομή και θνητότητα
- **Επίπτωση μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών** με UC 3.7%, και CD 1%.
- **Επίπτωση σε ασθενείς με έξαρση** 3-7% για UC και 7-9% για CD
- **Παράγοντες κινδύνου**: Ανοσοκασταλτική θεραπεία και εκτεταμένη κολίτιδα
- **x 4** ο κίνδυνος για UC, **x 2.1** για CD

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)
McCarty et al. Am Surg (2017)

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Jul;31(7):773-776. doi: 10.1097/MEG.0000000000001414.

Prevalence of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients in Greece.

Viazis N[1], Pontas C[1], Karmiris K[1], Dimas I[1], Fragaki M[1], Paspatis G[1], Drygiannakis I[1], Koutroubakis IE[1], Moschovis D[1], Tzouvala M[1], Theocharis G[1], Tsolias C[1], Thomopoulos K[1], Zampeli E[1], Axiaris G[1], Michopoulos S[1], Belesiotou E[2], Banasa M[3], Maraki S[4], Kouskoumpekou F[5], Apostolopoulos G[6], Stamouli V[6], Prifti H[7], Mantzaris GJ[1].

6932 νοσηλευμόμενοι ασθενείς με διάρροια (2016)

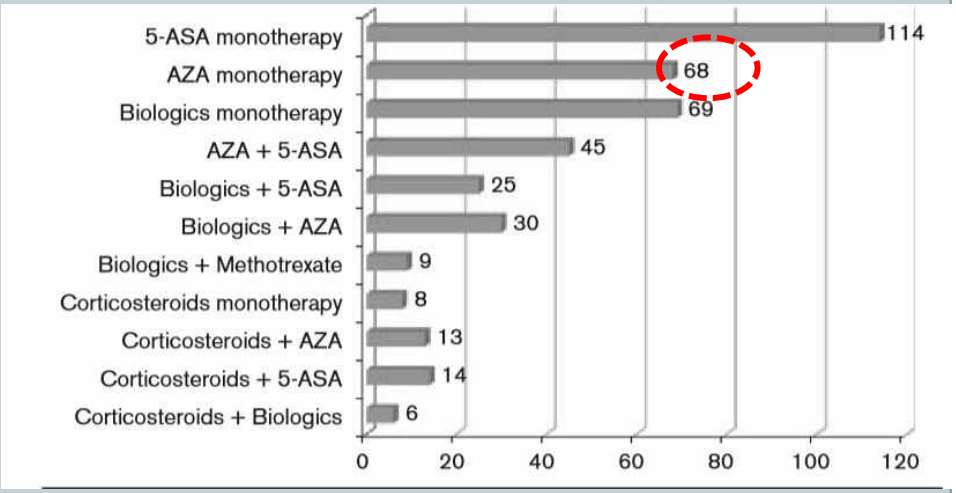
- 894 GDH (+) (12.89%)
- 339 επίσης Toxin (+) (4.89%).

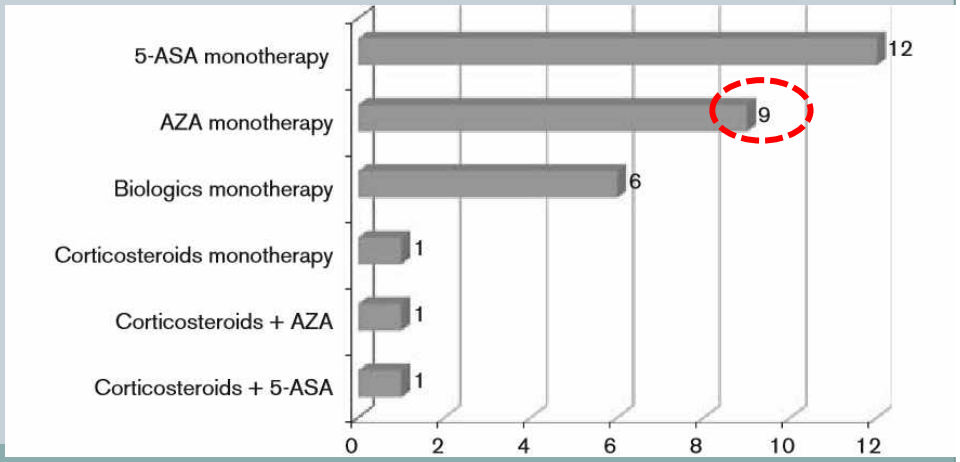
Από αυτούς: 401 ΙΦΝΕ ασθενείς

- 62 GDH (+) (15.46%)
- 30 επίσης Toxin (+) (7.48%).

Επιπολασμός σε ασθενείς με ΙΦΝΕ 7.48% (μη- ΙΦΝΕ ασθενείς 4.7%, P=0.013).

- Όχι διαφορά άναμεσα σε CD και UC
- Η μονοθεραπεία με AZA αυξάνει τον κίνδυνο





C. difficile

- Η **κορτιζόνη** (κίνδυνος λοίμωξης χ3) και τα **ανοσοτροποποιητικά** ανεξάρτητοι παράγοντες θνητότητας
- **Προληψη** με κανόνες υγιεινής (επιτήρηση αντιβιοτικών, χρήση γαντιών, υγιεινή χεριών με σαπούνι και όχι αλκοολικά διαλύματα, θερμόμετρα μιάς χρήσης, απόμονωση ασθενών)
- **Όχι χημειοπροφύλαξη**
- **Σοβαρή/ κεραυνοβόλος/ επιπλεγμένη CDI:** χαρακτηρίζεται από υπόταση, ειλεό ή μεγάκολο

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)
McDonald et al. Clinical Infectious Diseases (2018)

C. Diff - Διάγνωση

- **Έλεγχος για C. difficile** συστήνεται σε κάθε έξαρση ΙΦΝΕ κολίτιδας
- **Διάγνωση**:

1) Διάρροια ή ακτινολογική επιβεβαίωση ειλεού/τοξικού μεγάκολου
2) Θετικό τεστ για παρουσία τοξινογόνου στελέχους

- Ανάλογα με διαθεσιμότητα

1. **Ενζυμική ανοσοδοκιμασία (EIA)** για αντιγόνο *C. difficile* (glutamate dehydrogenase) και για τις τοξίνες (TcdA and/or TcdB): γρήγορη μέθοδος
2. **Καλλιέργεια** και έξέταση κυτταροτοξικότητας: εξέταση εκλογής αλλά αργή μέθοδος
3. **Real-time PCR (**nucleic acid amplification test)για το γονίδιο *tcdB*: υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, θετική σε φορεία

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)
Bagdasarian et al JAMA. (2015)

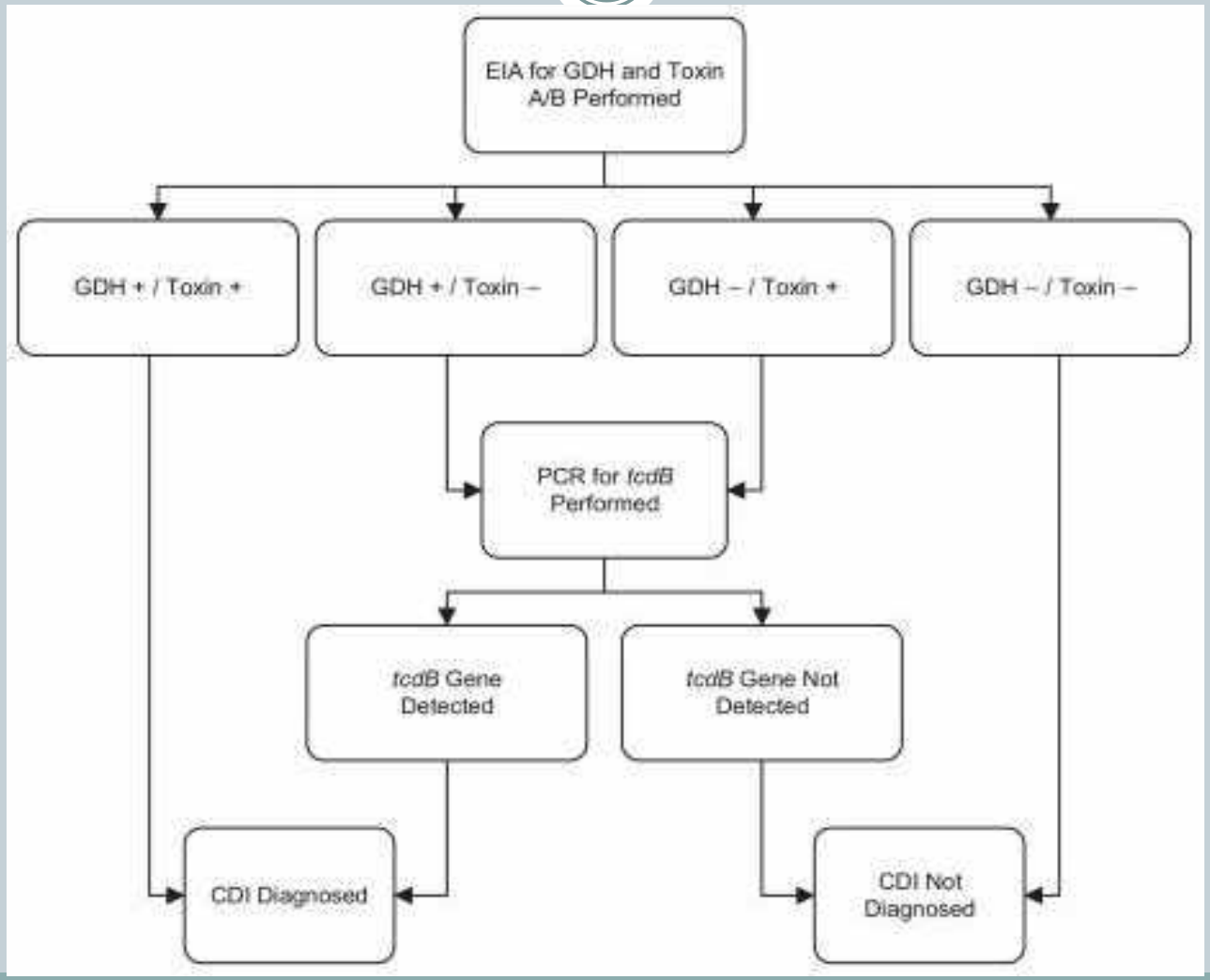
C. Diff - Διάγνωση

- **Προβλήματα:**

1. Υψηλό ποσοστό φορείας σε ασθενείς ΙΦΝΕ 8,2% (σε σχέση με 1% στο γενικό πληθυσμό)
2. Δύσκολο ιστορικό, μόνο 43% ασθενών ΙΦΝΕ με CDI αναφέρει προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών
3. EIAs μόνο για τοξίνη Α υποεκτιμά τη λοίμωξη [3% τοξίνη Α(-) στελεχη]
4. Ενδοσκόπηση όχι διαγνωστική (ψευδομεμβράνες μόνο στο 13%)

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)
Rao et al Inflamm Bowel Dis. (2016)

C. Diff - Διάγνωση



Rao et al Inflamm Bowel Dis. (2016)

C. difficile- θεραπεία

1. **Μετρονιδαζόλη** και per os **vancomycin** είναι ομοίως αποτελεσματικές για την ήπια-μέτρια CDAD
2. **Διακοπή άλλων αντιβιοτικών**

- **Βανκομυκίνη ανώτερη για σοβαρη CDAD** (αποδεδειγμένο σε ασθενείς χωρίς ΙΦΝΕ)
- **Συνέχιση των ανοσοτροποποιητικών** υστερα από εξέταση όφελους κινδύνου
- **Μεταμόσχευση κοπράνων** έχει προταθεί ως θερπαεία για την υποτροπιάζουσα νόσο
- **Saccharomyces boulardii** έχει δέιξει αποτελεσματικότητα, όχι αρκετά δεδομένα

Rahier et al. Journal of Crohn's and Colitis (2014)

Clinical Infectious Diseases
IDSA GUIDELINE

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)

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment[a]	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of ≤15000 cells/mL and a serum creatinine level <1.5 mg/dL	• VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days • Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days	Strong/High Strong/High Weak/High
Initial episode, severe[b]	Leukocytosis with a white blood cell count of ≥15000 cells/mL or a serum creatinine level >1.5 mg/dL	• VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days	Strong/High Strong/High
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	• VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present.	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)

ADVANCES IN IBD

Current Developments in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease

Section Editor: Stephen B. Hanauer, MD

Clostridium difficile Infection and Inflammatory Bowel Disease

David Binion, MD
Professor of Medicine
Professor of Clinical and Translational Science
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

- data comparing **metronidazole and oral vancomycin** in the IBD patient population suggest that oral vancomycin is a superior agent, particularly for IBD patients who are hospitalized with infection.
- in the general population Fidaxomicin and vancomycin have equivalence in terms of initial efficacy; fidaxomicin was shown to have a lower rate of relapse in the ensuing 60 days following successful initial therapy.
- fidaxomicin does not lead to spore formation, which typically occurs with oral vancomycin exposure during *C difficile* treatment. Spore formation may be a mechanism of colonization with *C difficile* that can lead to clinical relapse and recurrent infections several months after cessation of therapy.

Gastroenterology & Hepatology 2016;12(5): 334-7

C. difficile- θεραπεία

- **Βανκομυκίνη** 125 mg χ4 per os

Η δόση 500 mg χ4 έχει δείξει παρόμοια αποτελεσματικότητα

- **Μείωση υποτροπών**: tapered Βανκομυκίνη (125–500 mg κάθε 3 ημέρες για 2–3 εβδομάδες)
- **Fidaxomicin tb** (200 mg χ2 για 10 ημέρες) δεν είναι κατώτερη της βανκομυκίνης στην ήπια μέτρια CDAD, λίγότερες υπότροπες
- **Θεραπεία υποτροπών**: nitazoxanide, rifaximin
- **Σε σοβαρή ανθεκτική CDI:** Tigecycline, Teicoplanin , έχει καλή συγκέντρωση στον εντερικό αυλό

Άλλα εξωτικά…

Διάρροια ταξιδιωτών

- Συχνό προβλημα υγείας, ταξίδια σε αναπτυσσόμενες χώρες
- Δε φαίνεται να έιναι πιο συχνή σε ασθενείς με ΙΦΝΕ
- Διάρκεια 1-5 ημέρες, έως και >2εβδομάδες
- Συνήθως αυτοπεριοριζόμενη. Αν σοβαρή θεραπεία: κινολόνες, αζιθρομυκίνη, ριφαξιμίνη,

Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς κινδυνεύουν από μόλυνση μέσω φαγητού ή νερού με:

Salmonella sp., Cryptosporidium parvum, Isospora belli, Microsporidia, or Cyclospora sp. infection.

Αν τα συμπτώματα επιμένουν: έλεγχος για παράσιτα

Salmonella spp

- S. enteritidis και S. typhimurium
- Διεισδυτική λοίμωξη από είδη Salmonella έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπο ανοσκαστολή
- Απομονώνεται σε καλλιέργεια κοπρανων, αίματος, ούρων
- Θεραπεία: Σιπροφλοξασίνη 500μγ x 2 για 7-14 ημέρες, εναλλακτικά κεφτριαξόνη iv, αζιθρομυκίνη

Η λοίμωξη από εντεροπαθογόνα μπορεί να προκαλέσει έξαρση της ΙΦΝΕ .


Στο Μιλάνο μάλλον
υπερβάλλουν...