

Prise en charge des récurrences
Clostridium difficile

Dr Galpérine
Service des maladies Infectieuses CHRU de Lille

Tatiana Galpérine

Déclaration des liens d'intérêts 2010 – 2012

- **Invitation congrès/journées scientifiques :**

Astellas, Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Gilead, BMS, Roche

- **Orateur pour réunion :**

Gilead, sanofi-aventis

Définitions / diagnostic

Récurrences (recurrent)



1. Stool frequency as perceived by the patient increases for two consecutive days and stools become looser or new signs of severe colitis develop and
2. microbiological evidence of toxin-producing *C. difficile* in stools without evidence of another cause of diarrhoea after an initial CDI treatment response. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067–1079.



The same criteria should used to diagnose recurrent CDI.

1. the presence of diarrhea, defined as passage of 3 or more un-formed stools in 24 or fewer consecutive hours¹⁻⁸;
2. a stool test result positive for the presence of toxigenic *C. difficile* or its toxins or colonoscopic or histopathologic findings. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:431-455

Epidémiologie des récurrences

- Surviennent dans **20%-25%** des cas après un 1^{er} épisode traité par metronidazole/vancomycine.

Figuerola et al. *Clin Infect Dis* 2012;55:S104-9

Souches B1/NAP1/O27: incidence atteint **35%** des cas.

Pépin et al, *Clin Inf Dis* 2005;40:1591-7

- Après un deuxième épisode, le risque de troisième épisode est de 40 %.

Johnson S. *J Infect* 2009; 58:403–10.

- Il atteint 60 % après 3 épisodes.

Am J Gastroenterol 2002;97:1769-75.

Epidémiologie

▪ **Rechute** (relapse) : Même souche 83,3%
(93% O27). *Clin Infect Dis.* 2012;55:S104–9

▪ **Reinfection** : Nouvelle souche 33-56%

J Hosp Infect 1998; 38:93–100. *Epidemiol Infect* 1991; 107:627–35. *J Infect Dis* 1989; 159:340–3.

Pouvons nous prédire les patients à risque de récurrence ?

- **Plusieurs facteurs identifiés : Age**

Bartlett *Clin Inf Dis* 2008

Table 4. Effect of Age on Time to Recurrence

Variable	Comparison	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Age	≥65 vs <65 years	2.57 (1.26–5.25)	.01

Clin Infec Dis 2012;55:S77–87

Pouvons nous prédire les patients à risque de récurrence ?

Plusieurs facteurs identifiés :

Risk factors, including increasing age, severity of initial disease, and hospital exposure, can predict recurrence,

Clin Infec Dis 2012;55:S77–87

Factor	Levels (for Continuous Factors, Unit Increase Corresponding to the RR in the Regression Model)	No. (%) or Median (IQR)		Unadjusted Univariable Cause-Specific Hazard Model		
		Overall	With Recurrence	RR	95% CI	Global P Value
Biomarkers^e						
C-reactive protein (mg/L)	(/120 mg/L) ^f	84 (33–156)	97 (44–>160)	1.69	1.31–2.18	<.0001
White blood cell count (×10 ⁹ /L)	(/10 × 10 ⁹ /L) ^f	11.2 (7.8–16.1)	12.2 (7.9–18.3)	1.34	1.15–1.36	<.0001
Neutrophils (×10 ⁹ /L)	(/10 × 10 ⁹ /L) ^f	8.9 (5.6–13.4)	9.7 (5.7–15.4)	1.42	1.20–1.69	<.0001
Lymphocytes (×10 ⁹ /L)	(/10 × 10 ⁹ /L) ^f	11.0 (7.0–16.0)	10.0 (7.0–15.0)	0.84	.73–.97	.02
Albumin (g/L)	(/10 g/L)	34 (30–38)	34 (30–37)	0.82	.68–1.00	.05
Urea (mmol/L)	(/5 mmol/L) ^f	6.7 (4.5–11.0)	7.3 (5.1–12.1)	1.09	1.01–1.17	.02

Inhibiteurs de la pompe à proton

Pépin *Clin Inf Dis* 2008

Management and Outcomes of a First Recurrence of *Clostridium difficile*-Associated Disease in Quebec, Canada

Jacques Pépin, Sophie Routhier, Sandra Gagnon, and Isabel Brazeau



Table 1. Risk factors for a second recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD).

Characteristic	No. of second recurrences/total no. of patients (%)	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Treatment administered for first recurrence of CDAD			
Metronidazole only	42/115 (36.5)	1.00	NS
Vancomycin only	68/171 (39.8)	0.97 (0.66–1.43)	...
Metronidazole and vancomycin sequentially	8/20 (40.0)	0.98 (0.46–2.09)	...
Metronidazole plus vancomycin at once	4/16 (25.0)	0.80 (0.29–2.23)	...
Other treatment	3/8 (37.5)	0.96 (0.30–3.09)	...

Traitement des récurrences



TABLE 3. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI)

Clinical definition	Supportive clinical data	Recommended treatment	Strength of recommendation
First recurrence	...	Same as for initial episode	A-II
Second recurrence	...	Vancomycin in a tapered and/or pulsed regimen	B-III

Vancomycine (Vancocine®) : 125 mg 4 fois par jour per os pdt 10jours, puis 125 mg 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 125 mg 1 fois par jour pendant 7 jours, puis 125 mg toutes les 48h pendant 1 mois

Dans les tuyaux de l' AMM

- **Phase III**

- **Fidaxomicine**
- Rifaximine
- Nitazoxanide
- Toxin-binding polymer

- **Phase II**

- CB-138 315 (lipopetdide)
- NVB 302
- Ac monoclonal anti
toxine A et B

Anecdotique

- **Oritavancine ?**
Baines CID 2007
- **Tigécycline ?**
Herpes CID 2010

Fidaxomicine

- Deux études pivots
- Fidaxomicine (200 mg/12 h) vs vanco (125 mg/6 h)
Traitement de 10 j
- Sujets > 16 ans
Prétraitement par vanco ou MTZ possible < 24 h
- **Exclusion : pronostic vital engagé**
 - leucocytes > 30 000/mm³
 - T > 40° C, choc septique, déshydratation +++
 - mégacolon toxique
- **Critères d'évaluation :**
 - principal : guérison en fin de traitement
 - **secondaire : récurrence et taux global de guérison à 25 j post traitement**

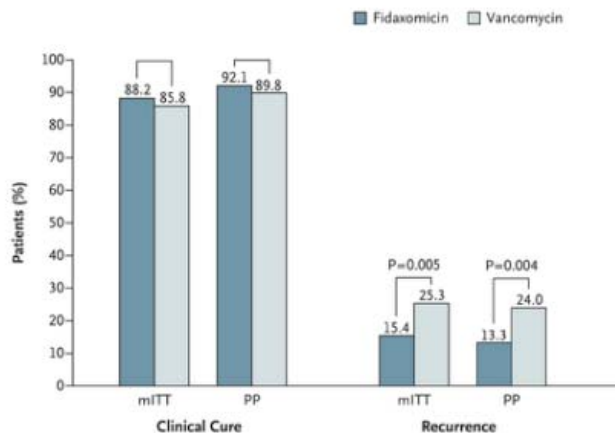
Fidaxomicin

Table 1: Summary of Efficacy Results from two Phase 3 Clinical Studies

Efficacy assessment	<u>Dificin</u> 200mg q12h	<u>Vancomycin</u> 125mg q6h	CI
Cure rate	442/481 (91.9%)	467/518 (90.2%)	-1.84, 5.28 ^{a,*}
Recurrence	67/474 (14.1%)	127/488 (26.0%)	-16.8, -6.8 ^{b,*}
Global Cure Rate [^]	407/539 (75.5%)	361/566 (63.8%)	6.3, 17.0 ^{b,*}

* Dificin was shown to be non-inferior to vancomycin for cure rate and superior to vancomycin ($p < 0.001$) in recurrence and global cure

[^] Global Cure is defined as cure without recurrence



N Engl J Med 2011; 364:422-431

Mais

Les épisodes liés au ribotype 027 sont associés avec :

**-une augmentation des récurrences avec une
-perte du gain observé sur ce paramètre pour la
fidaxomicine. ++++**

Petrella, L. and al. Clin Infec Dis. 2012 55, 351–357.

Au delà des ATB...

Probiotiques

**Esthétique...mais probablement pas d'efficacité
pour la prévention des récives**

Pillai A Revue Cochrane 2008

Transplantation de flore fécale

Pas esthétique du tout, MAIS

317 patients traités (1958-2011) (CID 2011;53:994-1002)

Colites à multi-récidivantes ou réfractaires

Efficace, 92% de succès !

Bonne tolérance

1 essai randomisé en cours versus vancomycine

(Fecal trial, van nood, *Euro surveill.*2009)

Aas J Am J Gastroenterol 2000

Yoon SS J Clin Gastroenterol 2010

Silverman MS Clin Gastroenterol Hepatol 2010

Khoruts A J Clin Gastroenterol 2010

Kassam Z Arch Intern Med 2012

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

-
- 2 Recruiting** [Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplant Versus Tapering Oral Vancomycin](#)
Conditions: Recurrent Clostridium Difficile Infection; Lab or Pathology Confirmed Clostridium Difficile
Interventions: Drug: Vancomycin; Biological: Fecal Transplant
-
- 3 Recruiting** [Multi-Centre Trial of Fresh vs. Frozen-and-Thawed HBT\(Fecal Transplant\)for Recurrent CDI](#)
Condition: Clostridium Difficile Infection
Interventions: Procedure: Fresh Human Biotherapy; Procedure: Frozen-and-Thawed Human Biotherapy
-

Standardized Frozen Preparation for Transplantation of Fecal Microbiota for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Matthew J. Hamilton, PhD¹, Alexa R. Weingarden¹, Michael J. Sadowsky, PhD^{1,3} and Alexander Khoruts, MD^{2,3}

WHAT IS NEW HERE

- ✓ Institution of standard volunteer donor program for fecal microbiota transplantation allows for cost-effective rigorous donor screening.
- ✓ Standard volunteer donor material is easily accepted by patients.
- ✓ Standardized frozen donor fecal bacterial preparations are effective in treating recurrent *C. difficile* infection.

Off protocol fecal transplantation

Fecal trial, E. van nood

Le donneur

- Interrogatoire
- Sérologies hépatites A, B, C
- Sérologies VIH
- Sérologies CMV, EBV
- Coprocultures
 - Recherche clostridium + toxine
- Parasitologies des selles X 3
- 60 à 120 g de selles + 300-400 cm³ Saline (0.9% NaCl), filtration



Le patient

- Sérologies CMV, EBV
- Préparation :
 - Vancomycine 500X4, débiter au moins 4 jours avant la transplantation, stop le jour J
 - Préparation colique J-1
 - Sonde nasogastrique
 - instillation dans les 6 heures
 - 9 seringues de 60 cc, 30 secondes (5 en 10mn) puis attente de 10 mn avant de reprendre
 - Enlever la sonde 30mn après + soda !!

Traitement des récurrences



- Metronidazole (500 mg Q8H x 10–14 d) OR
- Vancomycin (125 mg Q8H x 10–14 d)^a

First CDI Recurrence

- Metronidazole or vancomycin^a

Second CDI Recurrence

- Vancomycin taper, followed by pulse (125 mg Q6H x 10–14 d → 125 mg Q12H x 7 d → 125 mg Q24H x 7 d → 125 mg every 2–3 d x 2–8 wks)^b

Third and Subsequent Recurrence^c

- Vancomycin 500 mg, Q6H x 10 d + *S. bolearii* (1 g Q24H) x 28⁴⁵

- Vancomycin 125 mg Q6H x 10 to 14 d, stop vanco, then start rifaximin 400 mg Q12H x 2 wk³⁵

- Vancomycin 125 mg Q6H + rifampin 600 mg BID x 7 d⁴⁴

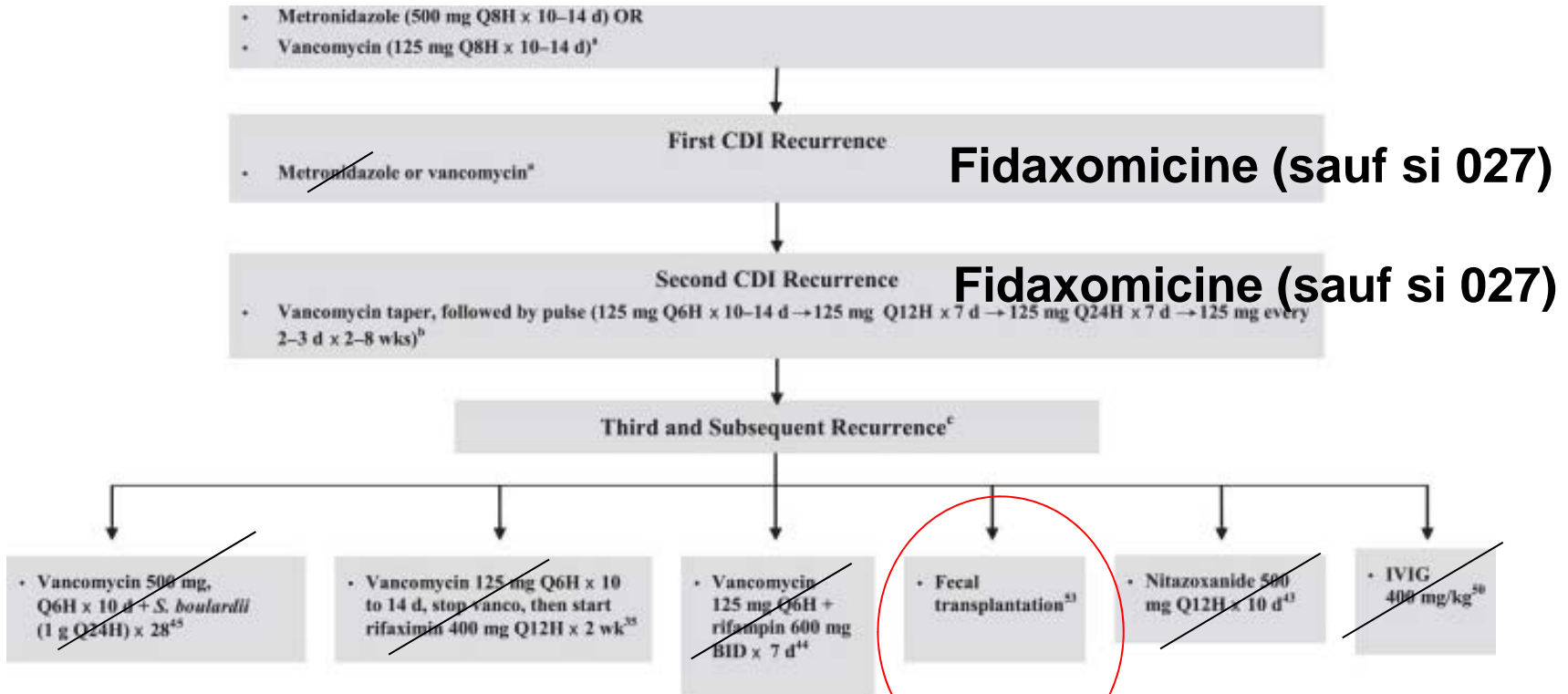
- Fecal transplantation⁴³

- Nitazoxanide 500 mg Q12H x 10 d⁴³

- IVIG 400 mg/kg⁴⁰

^a If any episode is characterized as severe, vancomycin is recommended over metronidazole. The severity of CDI has not been consistently defined, but an elevated and rising leukocyte count, along with certain clinical findings, may be useful in making the determination.

Traitement des récurrences



^a If any episode is characterized as severe, vancomycin is recommended over metronidazole. The severity of CDI has not been consistently defined, but an elevated and rising leukocyte count, along with certain clinical findings, may be useful in making the determination.

Conclusion

- Fréquent
- Diagnostic bactériologique à définir
- Place fidaxomicine dans les récurrences
 - 1ere recurrence ? Sauf si épidémie 027
- Transplantation flore fécale
 - Efficace, essai randomisé en attente
 - Peu coûteux
 - A proposer après la 2eme rechute ?