

ЕВРОПСКИ ДАН  
СВЕСНОСТИ О  
АНТИБИОТИЦИМА



# Neracionalna primena antibiotika faktor rizika za pojavu vanbolničke *Clostridium difficile* infekcije

Dr sc. med Mitra Drakulović

Institut za javno zdravlje Srbije  
"Dr Milan Jovanović-Batut"





# Death Due to Community-Associated *Clostridium difficile* in a Woman Receiving Prolonged Antibiotic Therapy for Suspected Lyme Disease

Stacy M. Holzbauer<sup>1</sup>↓, Melissa M. Kemperman<sup>2</sup>, and Ruth Lynfield<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Career Epidemiology Field Officer Program, Office of Public Health Preparedness and Response, Centers for Disease Control and Prevention, Assigned to the Minnesota Department of Health, Saint Paul, Minnesota

<sup>2</sup>Minnesota Department of Health, Saint Paul, Minnesota

Holzbauer et al. Clin Infect Dis 2010;51:368-9



Pacijentkinja (52 godine) preminula je od posledica *Clostridium difficile* infekcije (CDI) u decembru 2009. godine.

U Junu 2009. godine javila se izabranom lekaru (IL) zbog umora, nesanice, bolova u zglobovima, gubitka pamćenja i dezorijentacije koji traju >5, sa pogoršanjem u poslednje 2 godine. DG: relaps depresije. U avgustu se ponovo javila lekaru i zbog sumnje na lajmsku bolest (LB) popunila „Upitnik za LB” i dala krv na analizu. Rezultati: IgM+ (IFA) , IgG - nalaz (Western blot). TH: doksiciklin-5 nedelja. Osetila poboljšanje tokom uzimanja doksiciklina, ali po prestanku TH pojava istih simptoma. Ponovo posetila IL i reumatologa koji su odbili nastavak TH za LB.

U novembru mesecu javlja se drugom lekaru i on zbog sumnje na LB propisuje antibiotike, klase cefalosporina i makrolida (2-8 nedelja). U 5. nedelji dobija proliv (u stolici, Toksin A i B) i DG: *C. difficile colitis*. Infekcija klasifikovana vanbolničkom-CDI (osoba nije bila hospitalizovana u predhodnih 12 nedelja). Upućena na urgentnu kolektomiju. *Exitus* tokom OP od dugog *cardiac arrest*-a.

PH nalaz: Pseudomembranozni *colitis*.

Laborat nalaz: Virulentni soj bakterije (NAP1/027/BI) *C. difficile*.

# Di li se kod Vašeg pacijenta pojavila vanbolnička *C. difficile* infekcija?

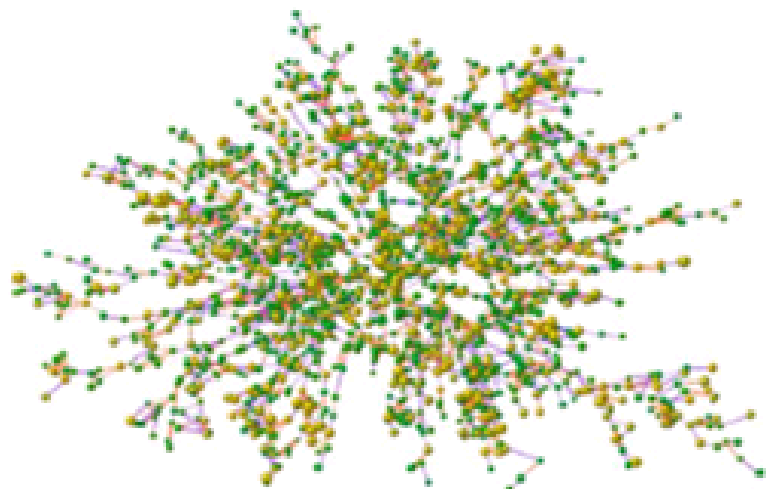


Republički fond za zdravstveno osiguranje

## FARMAKOTERAPIJSKI PROTOKOLI U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

NAJČEŠĆE BOLESTI I STANJA

PRVO IZDANJE - RFZO, 2014. GODINA



Beograd, 20.07.2014

Beograd, 20.07.2014

### INTRA ABDOMINALNE INFEKCIJE

*Clostridium difficile* je najčešći uzročnik diareje vezane za zloupotrebu antibiotika, i lošu bolničku higijenu.

za zlonamernu upotrebu i lošu bolničku higijenu

### AKUTNE CREVNE INFEKCIJE A00 - A09

Dragan Delić, Miloš Korac

ZARAZNE BOLESTI CREVA (AKUTNE CREVNE INFEKCIJE)

A04.7 Enterocolitis per *Clostridium difficile*

**Pregled stolice za *C.difficile* (brzi test za toksine A i B)**

**Ako postoji sumnja na postantibiotsku dijareju**

gigijena

# Di li se kod Vašeg pacijenta pojavila vanbolnička *C. difficile* infekcija?



## UPUTSTVO\*

### ZA PREVENCIJU I SUZBIJANJE BOLNIČKIH INFEKCIJA IZAZVANIH BAKTERIJOM CLOSTRIDIUM DIFFICILE

("Sl. glasnik RS", br. 5/2013)

7. *C. difficile* infekcija se smatra da je nastala u zdravstvenoj ustanovi, odnosno u drugom obliku zdravstvene delatnosti iz tačke 1. ovog uputstva:

- a) ukoliko se javila 48 sati ili kasnije po prijemu u zdravstvenu ustanovu, odnosno u drugi oblik zdravstvene delatnosti iz tačke 1. ovog uputstva
- b) ukoliko je pacijent otpušten iz zdravstvene ustanove, odnosno iz drugog oblika zdravstvene delatnosti iz tačke 1. ovog uputstva, u okviru prethodne četiri nedelje.

\* - Pripremila: RSK za nadzor nad BI

## REVIEW

### Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe

E. J. Kuijper<sup>1</sup>, B. Coignard<sup>2</sup> and P. Tüll<sup>3</sup> on behalf of the ESCMID Study Group for *Clostridium difficile* (ESGCD)\*, EU Member States and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)<sup>†</sup>

<sup>1</sup>Leiden University, Leiden, The Netherlands, <sup>2</sup>Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France and

<sup>3</sup>ECDC, Stockholm, Sweden

*Community-associated case*

Kuijper et al. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 2-18

# Podela *Clostridium difficile* infekcija (CDI) prema poreklu

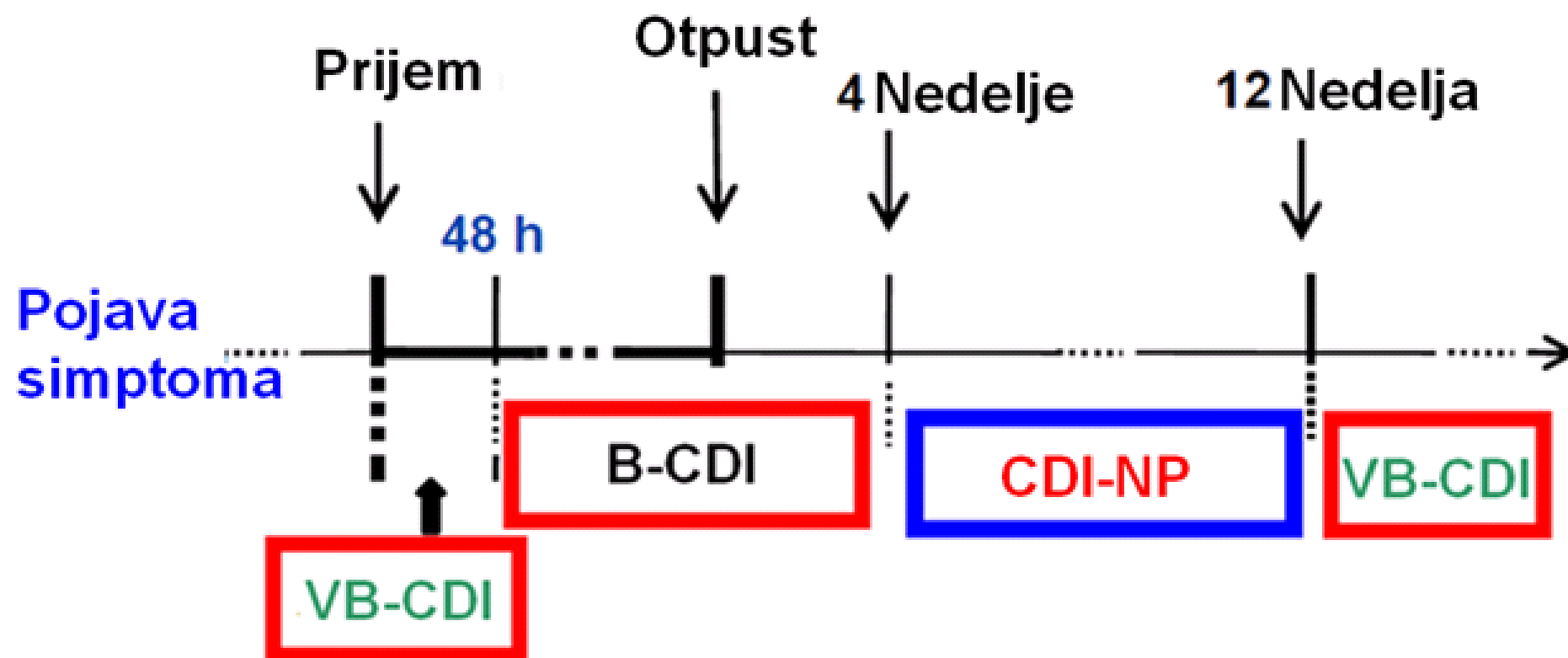


**Vanbolnička CDI (VB-CDI):** ukoliko su se simptomi bolesti pojavili kod osobe van bolnice (u zajednici) ili u periodu  $\leq 48$  sati od prijema u zdravstvenu ustanovu, a da ona nije bila hospitalizovana u prethodnih 12 nedelja.

**CDI nepoznatog porekla (CDI-NP):** ukoliko su se simptomi bolesti pojavili kod osobe od 4-12 nedelja nakon otpusta iz stacionarne zdravstvene ustanove.

**Bolnička CDI (B-CDI):** ukoliko su se simptomi bolesti pojavili kod osobe  $> 48$  sati od prijema u, ili  $< 4$  nedelje nakon otpusta iz stacionarne zdravstvene ustanove.

# Šematski prikaz CDI prema poreklu oboljenja



# Kako se definiše slučaj CDI?

Pacijent kod koga se pojavljuje jedan ili više od navedenih kriterijuma i to:

- Prolivaste stolice ili toksični megakolon i pozitivan nalaz toksina\* u stolici i/ili iz kulture na specijalnoj podlozi za *C. difficile*,
- Pseudomembranozni kolitis endoskopski dokazan,
- Histopatološki nalaz promena na kolonu karakterističnih za *C. difficile* (sa ili bez dijareje) u uzorku uzetom endoskopski, kolektomijom ili tokom obdukcije.

\*-Dokazivanje toksina u stolici ELISA testom, imunohromatografski ili PCR.



## AGENS

### *Clostridium difficile*:

- Gram pozitivna, anaerobna bakterija,
- Formira spore,
- Toksigeni soj [Toksin (TcdA) A i/ili toksin (TcdB) B],
- Virulentni soj NAP1/027/BI (binarni toksin).

## REZERVOAR INFEKCIJE

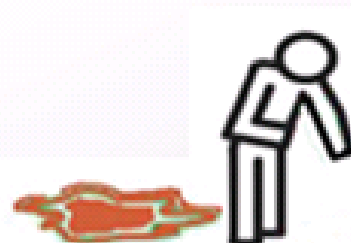
- Kolonizirane i obolele osobe
- Kolonizirane i obolele životinje
- Zemljište



Pojava  
bolesti



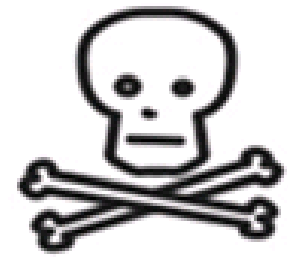
- Mučnina
- Gubitak apetita
- Grčevi, bol i osetljivost trbuha
- Prolivaste stolice



- Krvave dijareje
- Groznica



- *Colitis*
- Toksični megakolon



• Smrtni ishod

Bez terapije

Medikamentna terapija

Hirurški zahvat

# CDI podleže obaveznom prijavljivanju



## ZAKON

### O ZAŠTITI STANOVNIŠTVA OD ZARAZNIH BOLESTI

*("Sl. glasnik RS", br. 125/2004)*

## PRAVILNIK

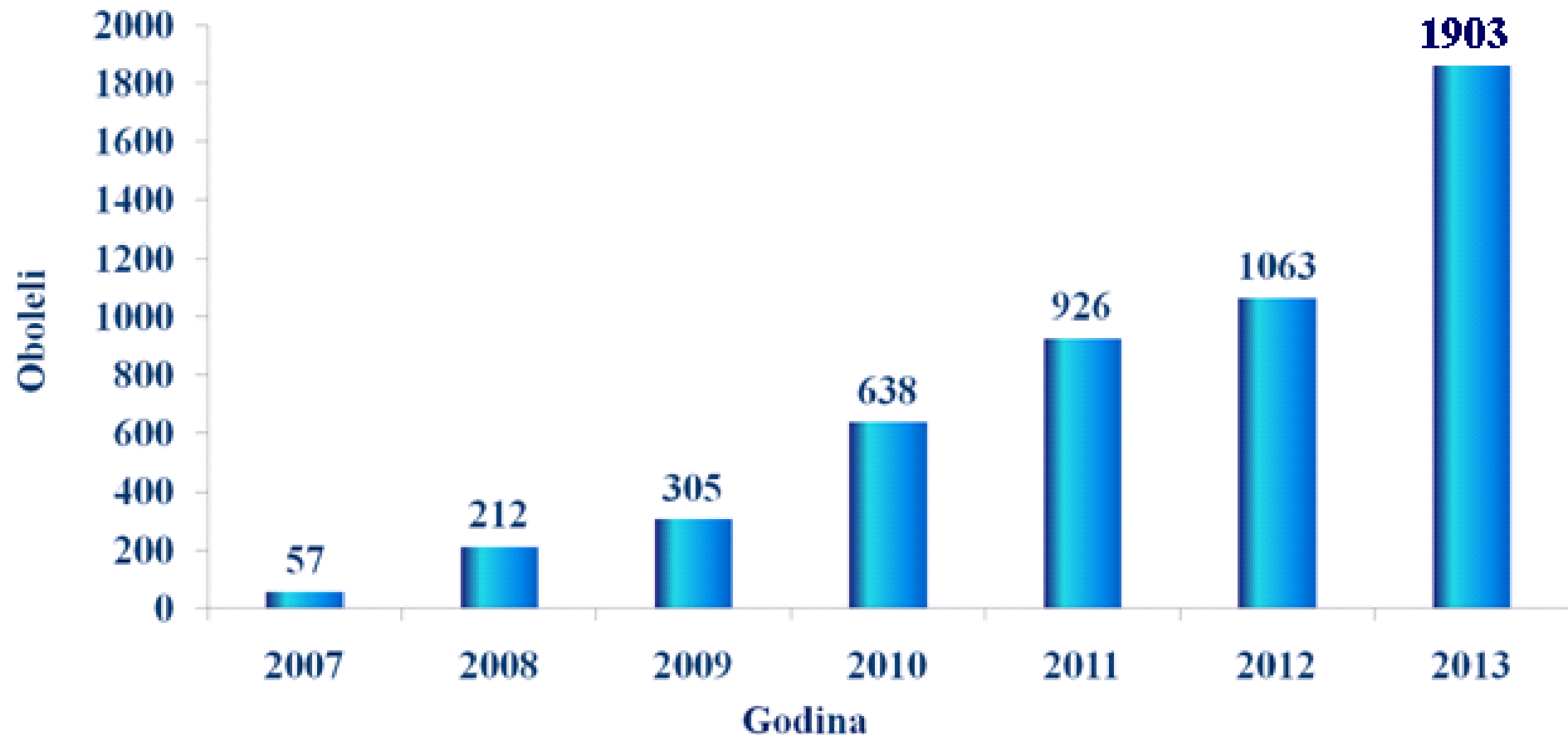
### O PRIJAVLJIVANJU ZARAZNIH BOLESTI I DRUGIH SLUČAJEVA UTVRĐENIH ZAKONOM O ZAŠTITI STANOVNIŠTVA OD ZARAZNIH BOLESTI

*(Objavljen u "Sl. glasniku RS", br. 98 od 15. novembra 2005; 107/2005)*

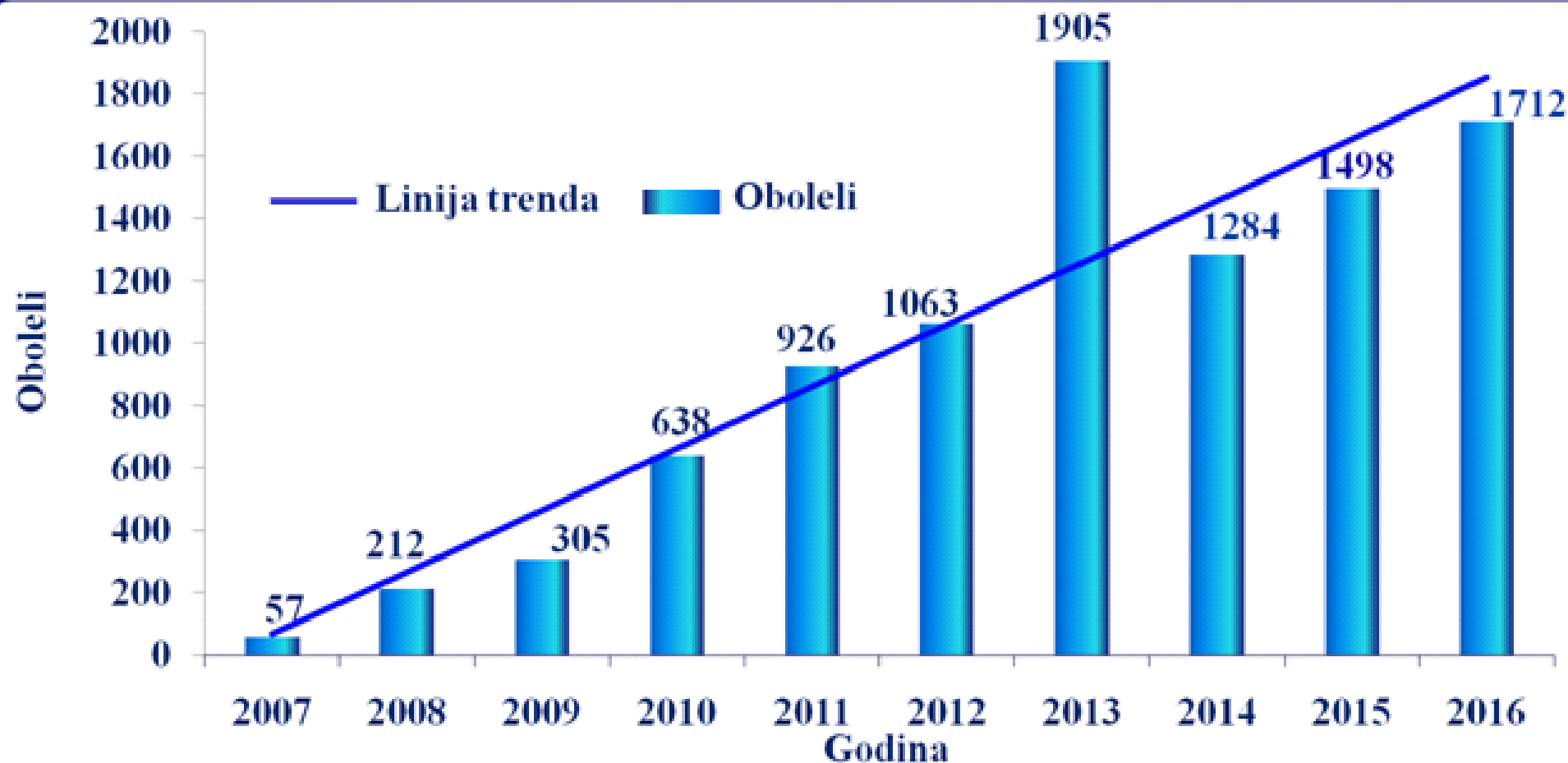
#### Član 1.

A 04.7 zapaljenje creva, uzročnik *Clostridium difficile* (Enterocolitis per *Clostridium difficile*)

# Oboleli od *Enterocolitis per Clostridium difficile* u Srbiji u periodu 2007-2013. godine



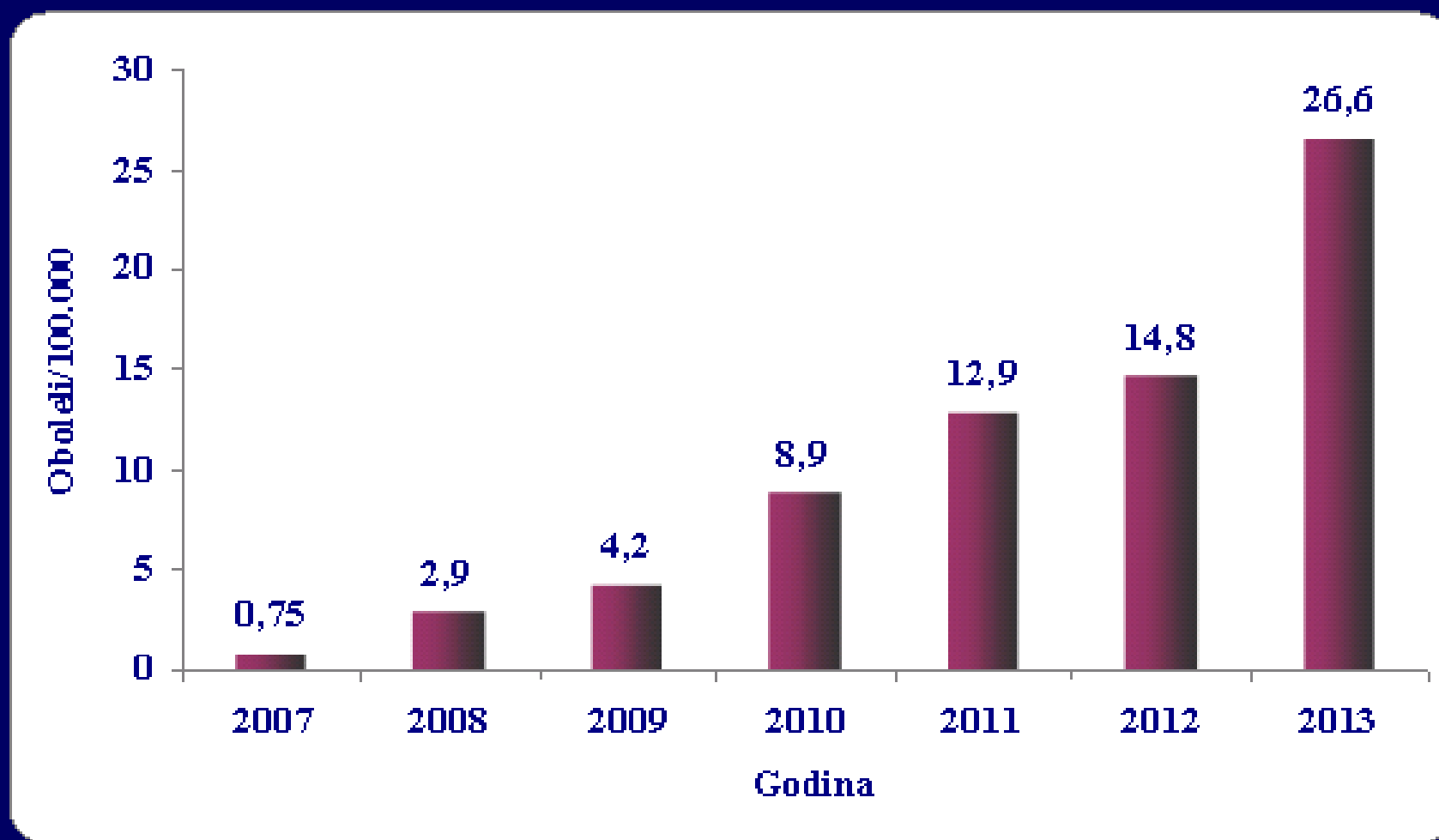
# Trend rasta broja obolelih od *Enterocolitis per Clostridium difficile* u Srbiji za period od 2014-2016. godine



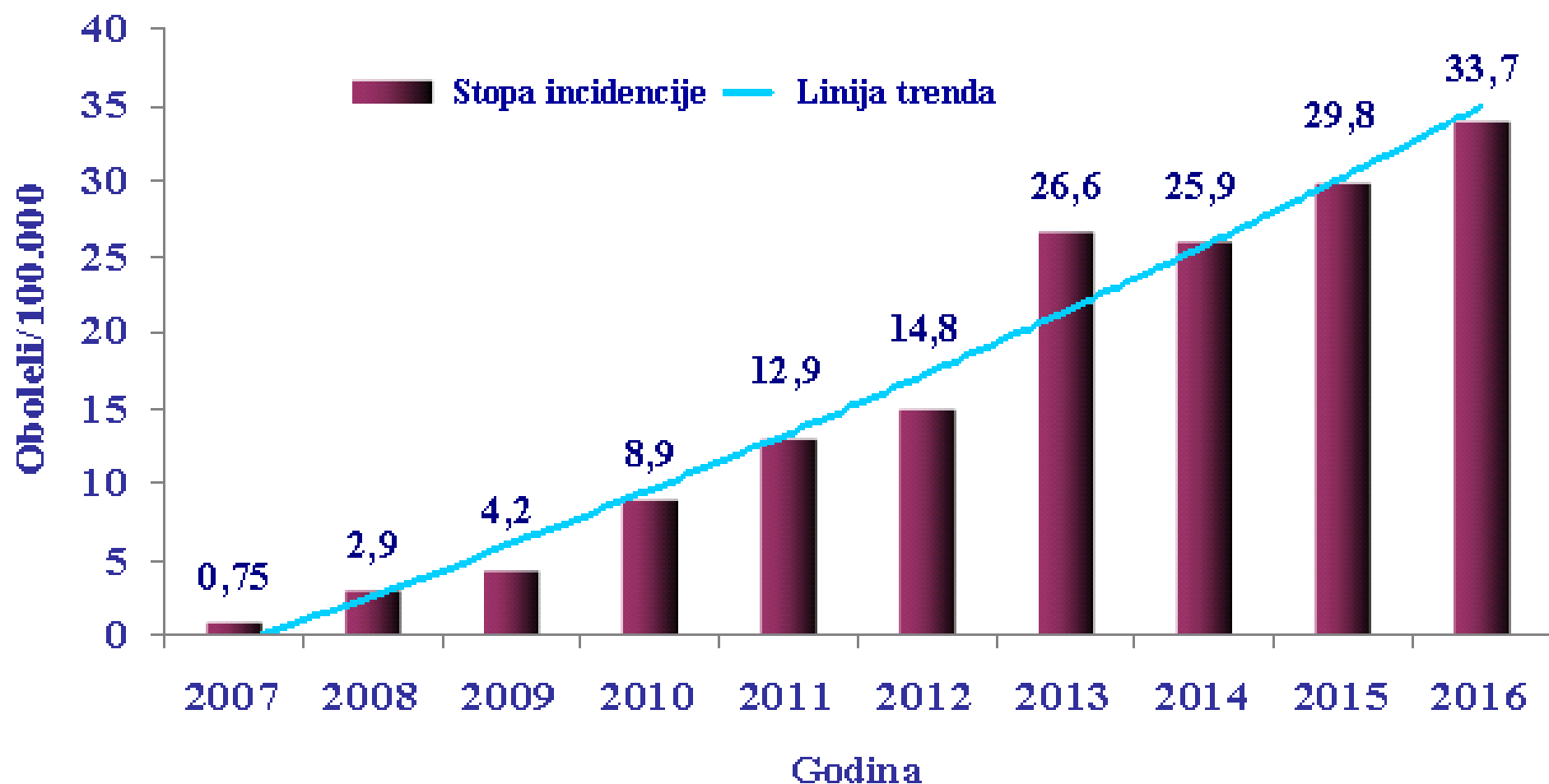
# Stopa incidencije

## *Enterocolitis per Clostridium difficile*

### u Srbiji u periodu 2007-2013. godine

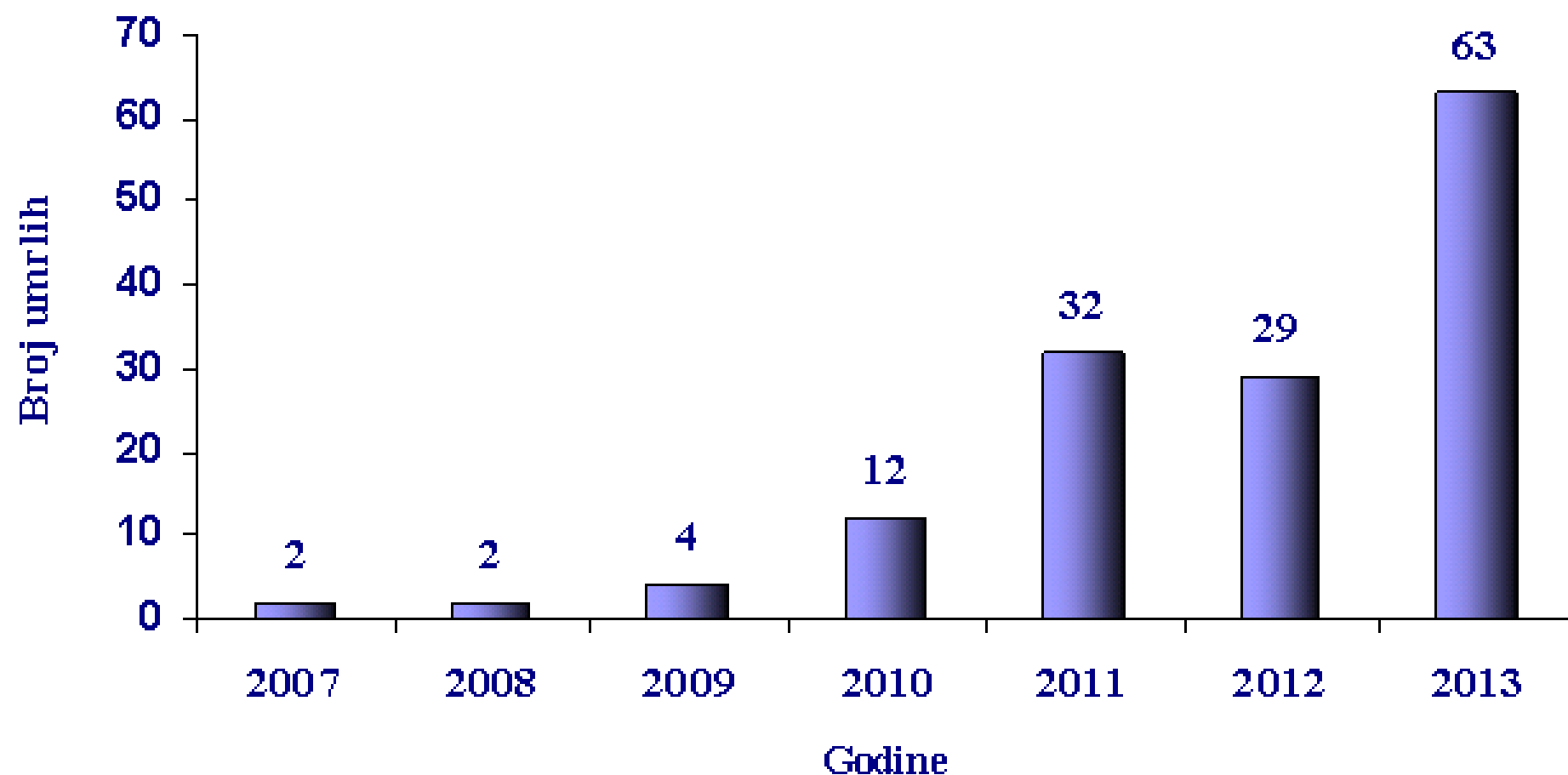


# Trend rasta stope incidencije *Enterocolitis per Clostridium difficile* u Srbiji za period od 2014-2016. godine





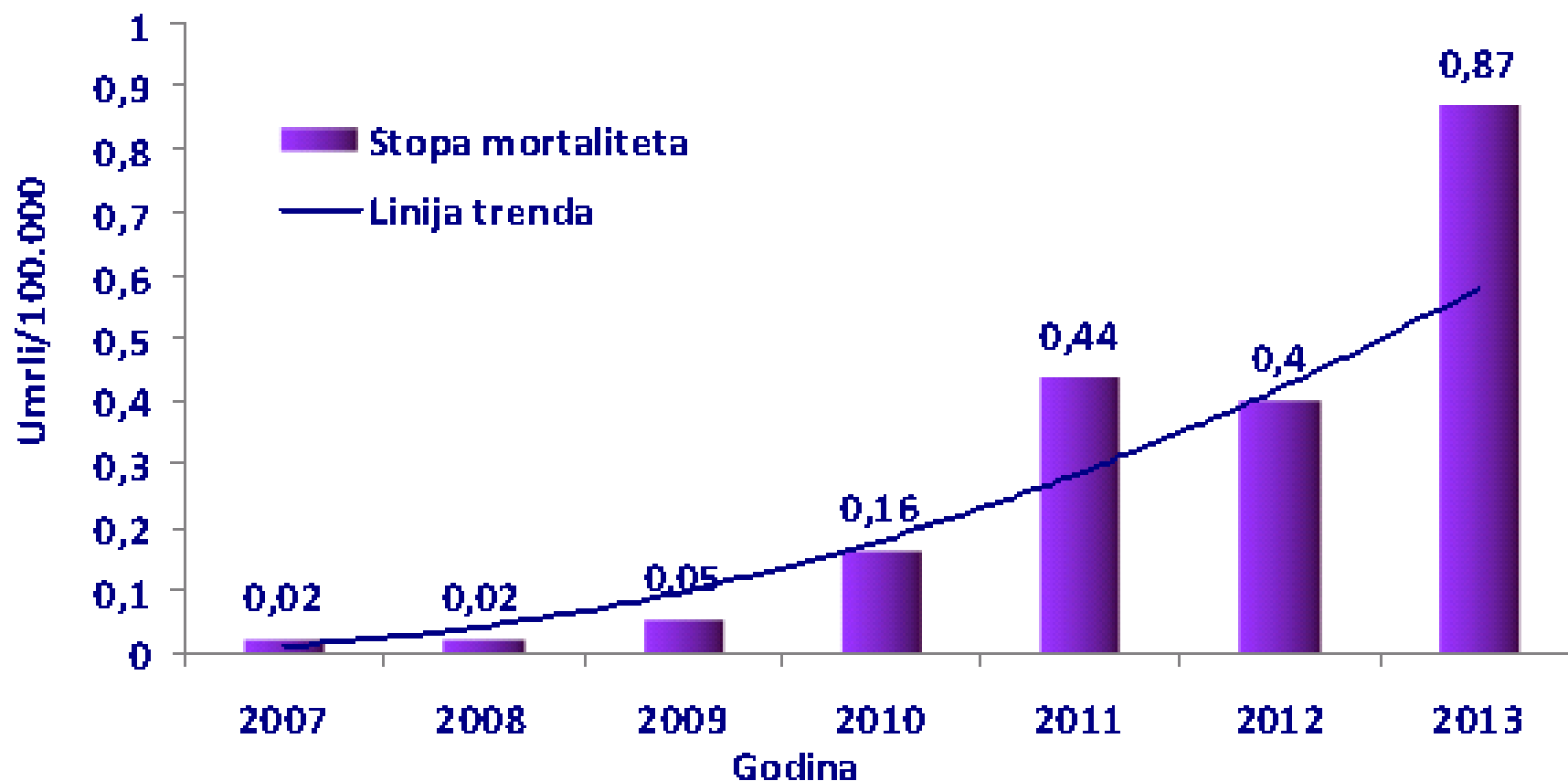
# Umrli od *Enterocolitis per Clostridium difficile* u Srbiji u periodu 2007-2013. godine



# Stopa mortaliteta

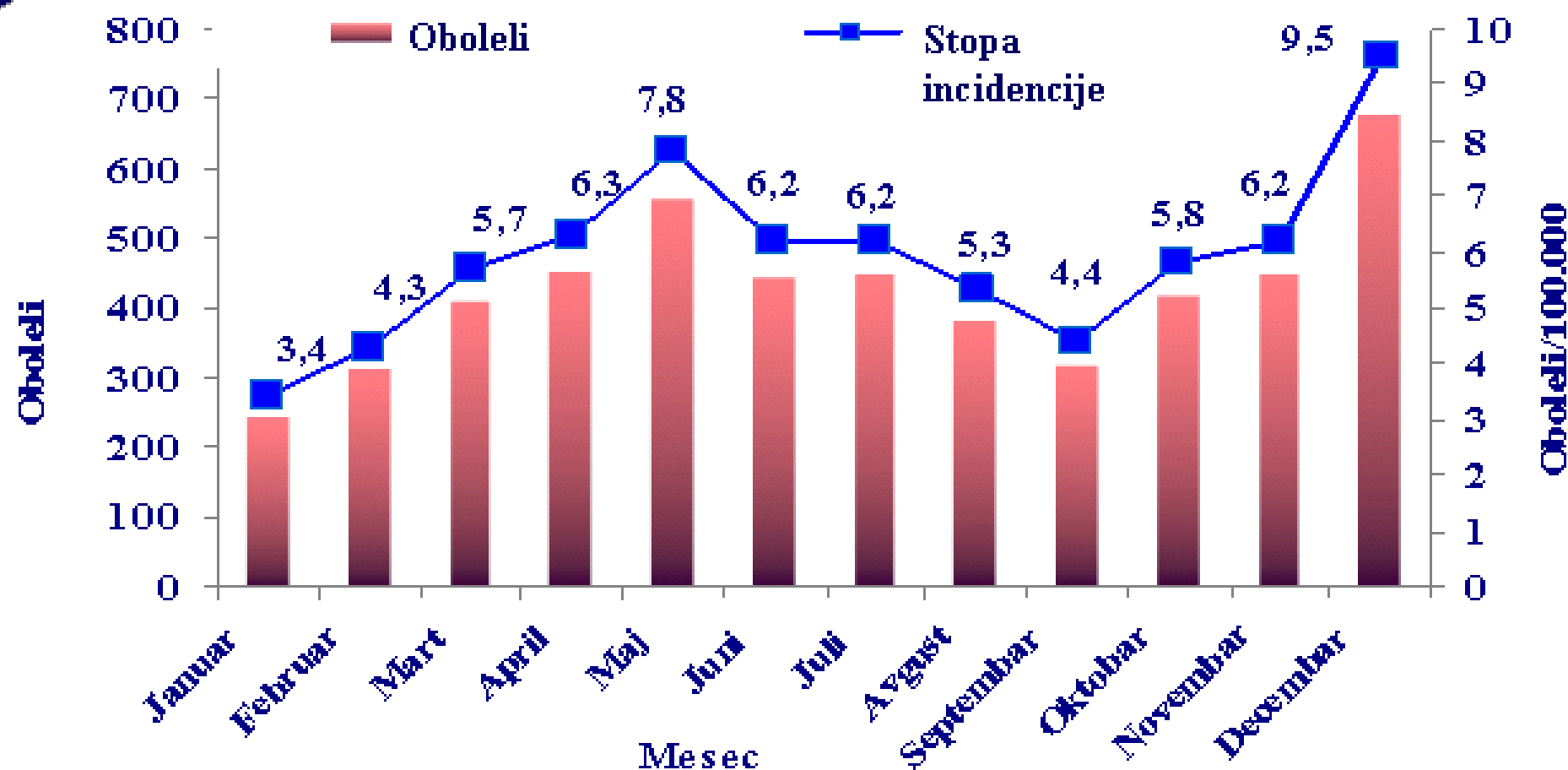
## *Enterocolitis per Clostridium difficile*

### u Srbiji u periodu 2007-2013. godine





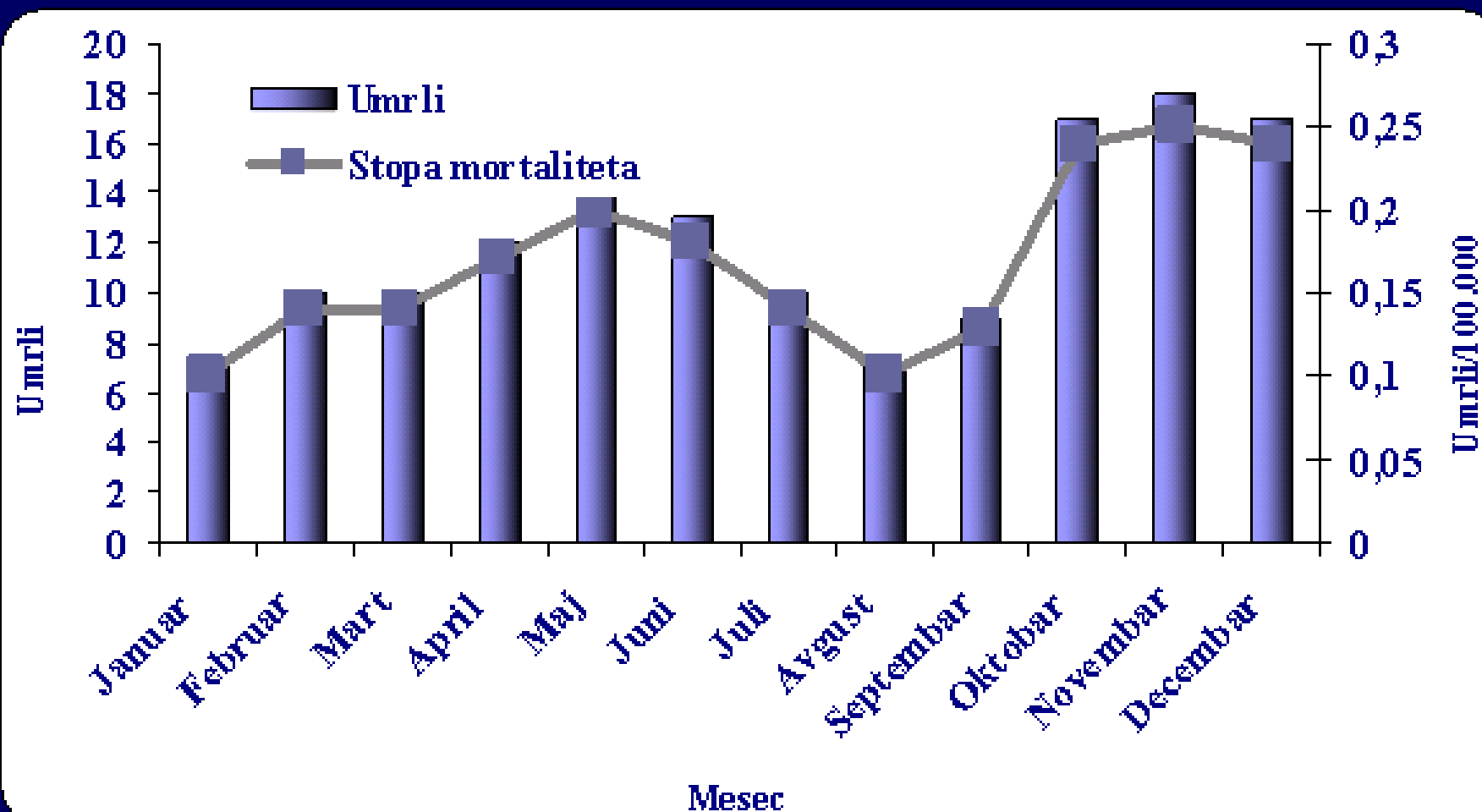
# **Oboleli i stopa incidencije od** ***Enterocolitis per Clostridium difficile* u Srbiji** **u odnosu na sezonu u periodu od 2007-2013. godine**



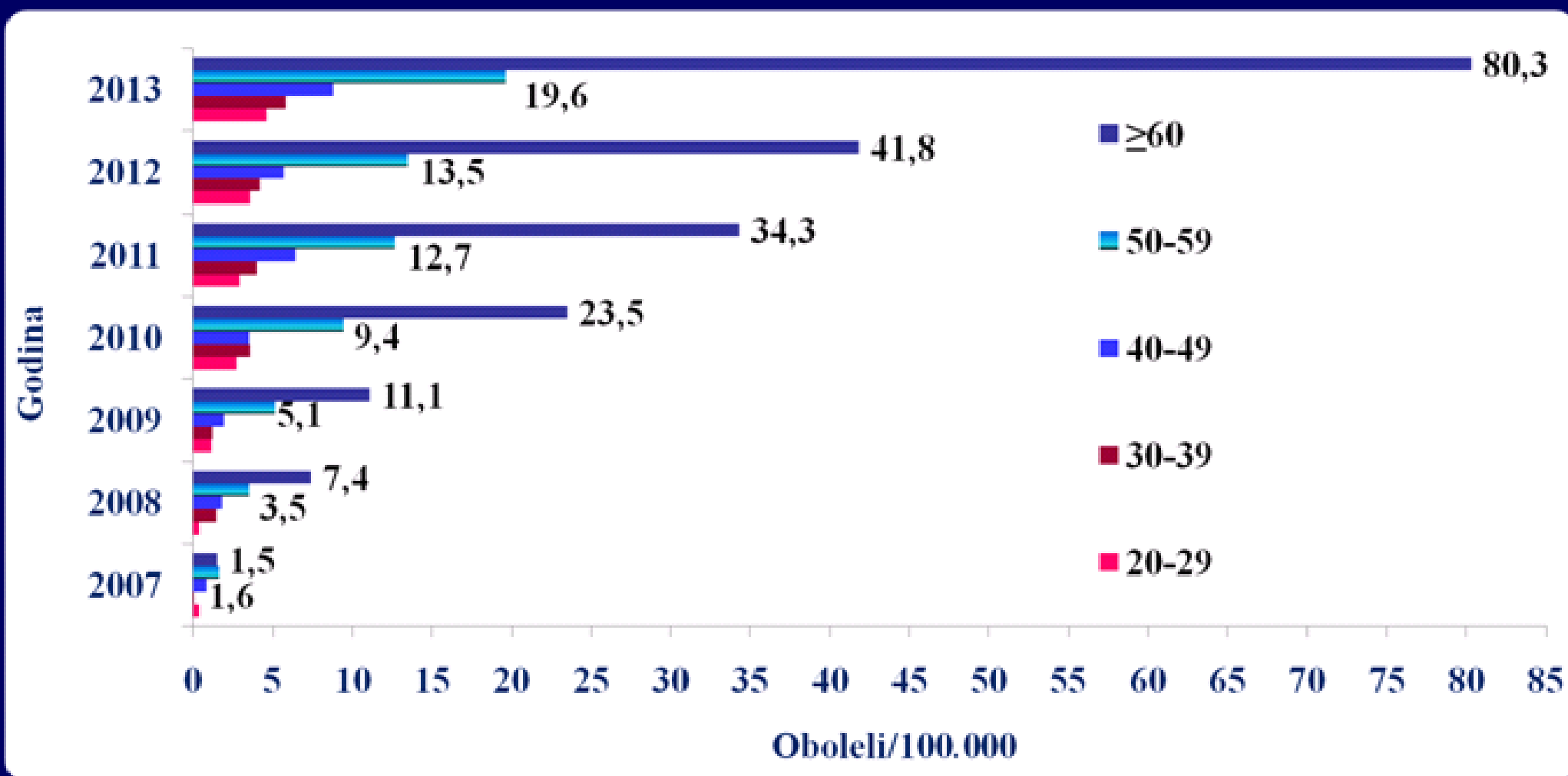
# Umrli i stopa mortaliteta

## *Enterocolitis per Clostridium difficile* u Srbiji

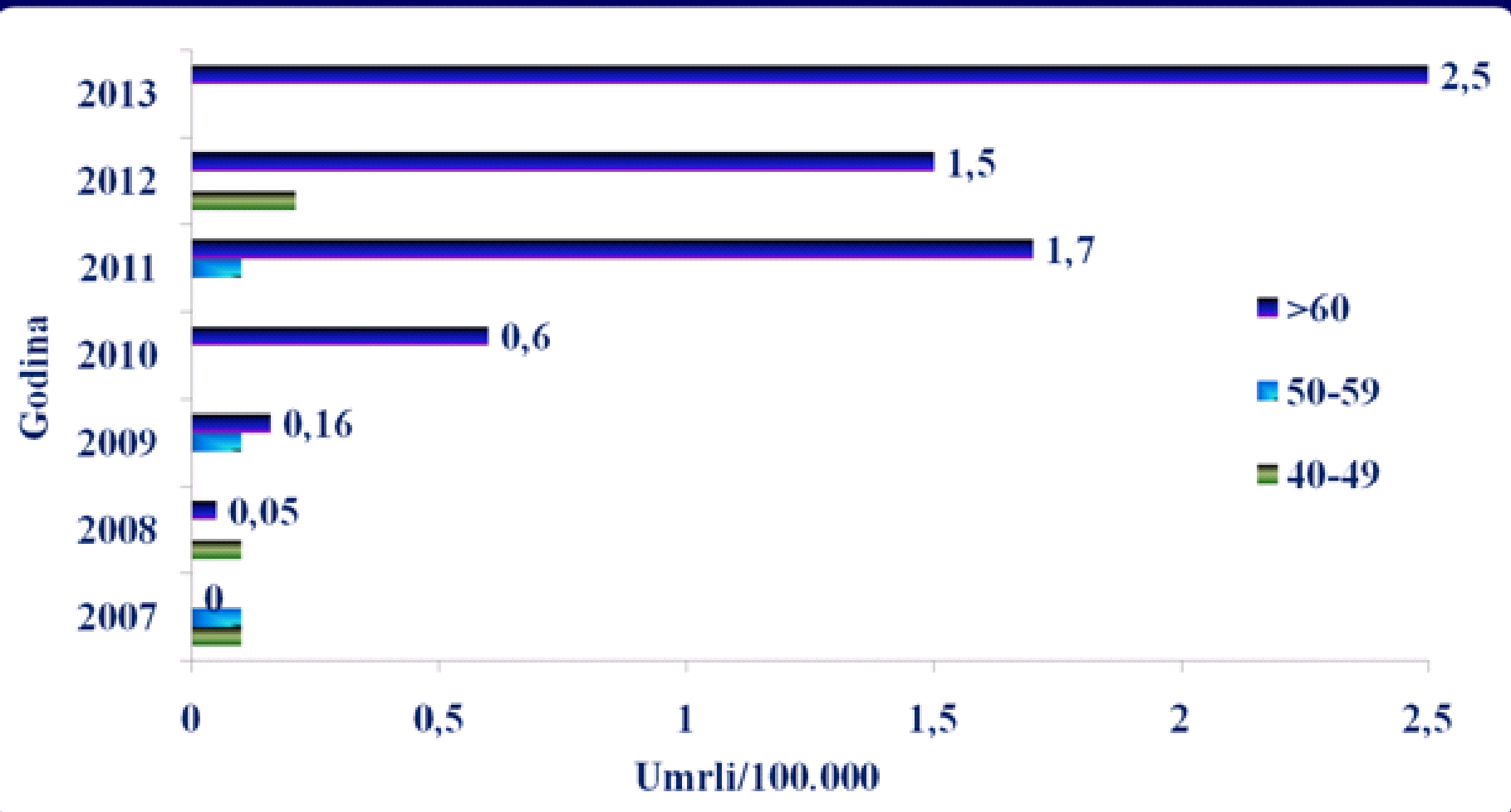
### u odnosu na sezonu u periodu 2007-2013. godine



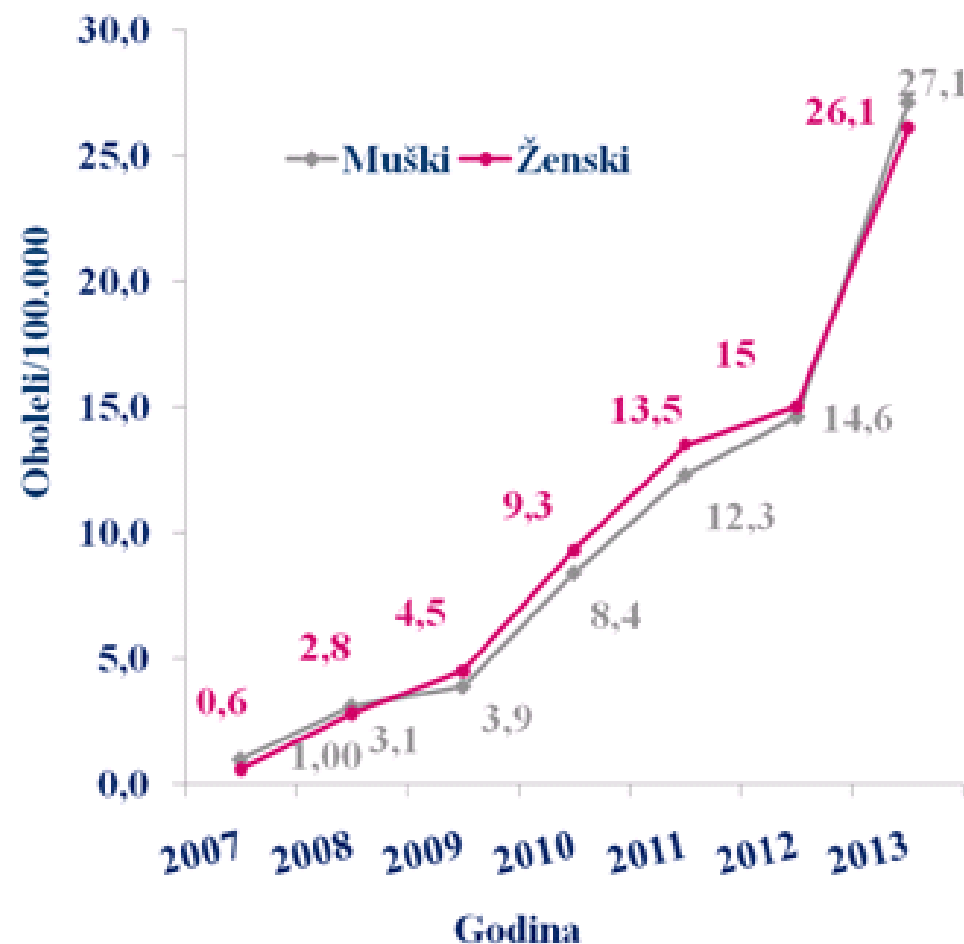
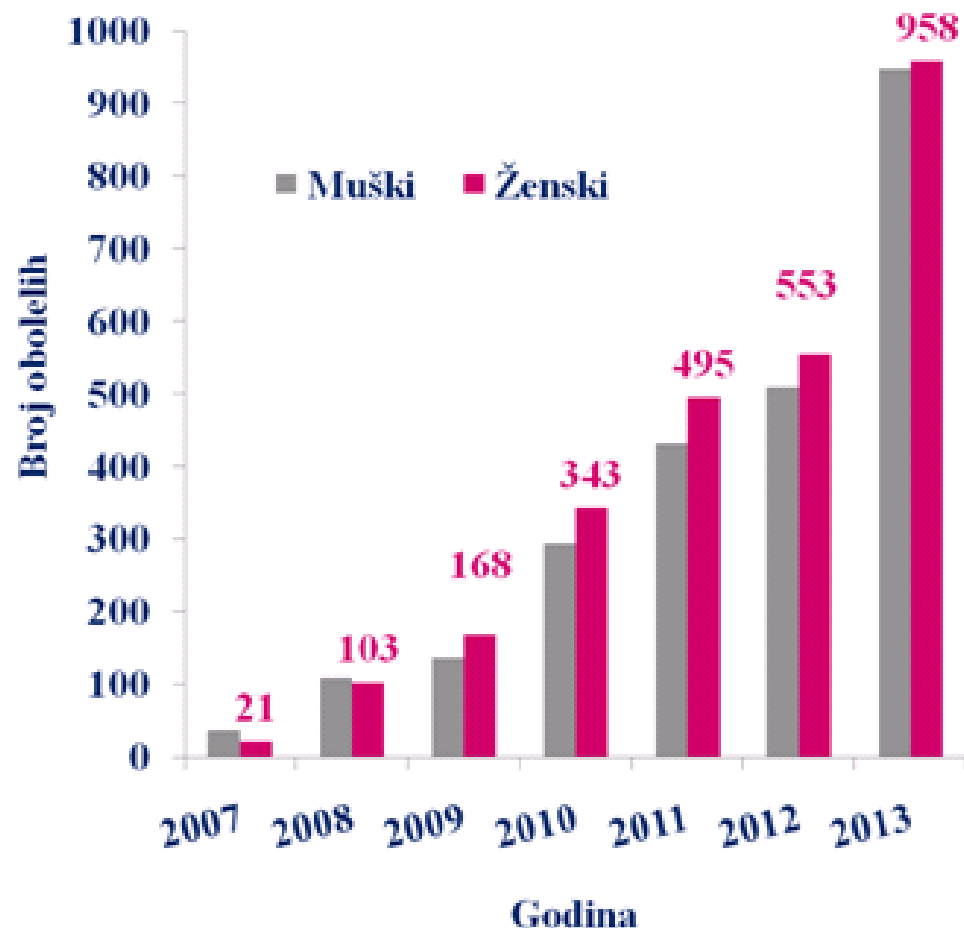
# Stope incidencije *Enterocolitis per Clostridium difficile* prema uzrasnim grupama u Srbiji u periodu 2007-2013. godine



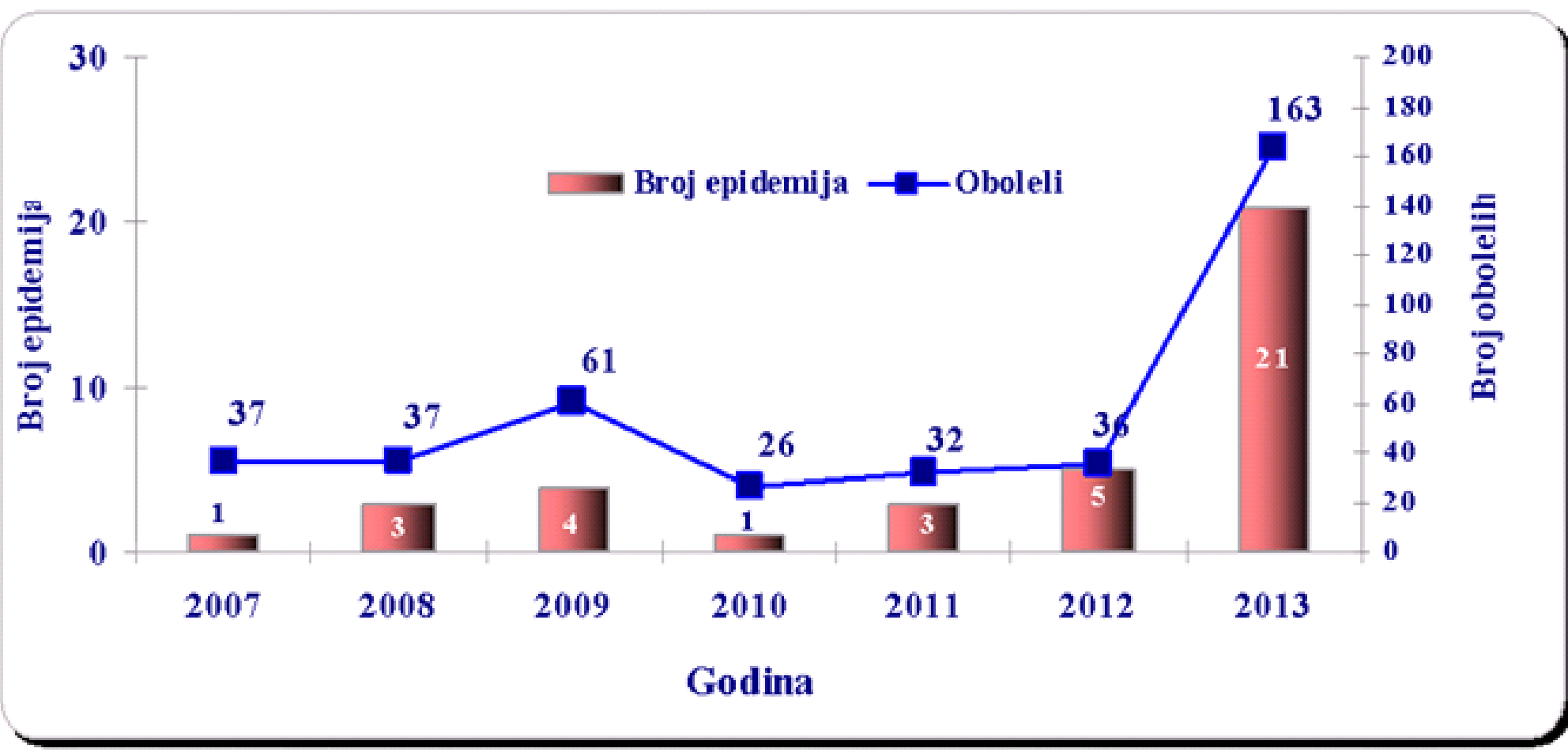
# Stope mortaliteta *Enterocolitis per Clostridium difficile* prema uzrasnim grupama u Srbiji u periodu 2007-2013. godine



# Oboleli i stope incidencije od CDI u Srbiji u odnosu na pol u periodu 2007-2013. godine



# Broj epidemije i obolelih u epidemijama B-CDI u Srbiji u periodu od 2007-2013. godine



# Zašto je važna dijagnoza VB-CDI u primarnoj zdravstvenoj zaštiti?



Na **1**  
obolelog  
od VB-CDI

koji se javi izabranom  
lekaru postoji još

**8**

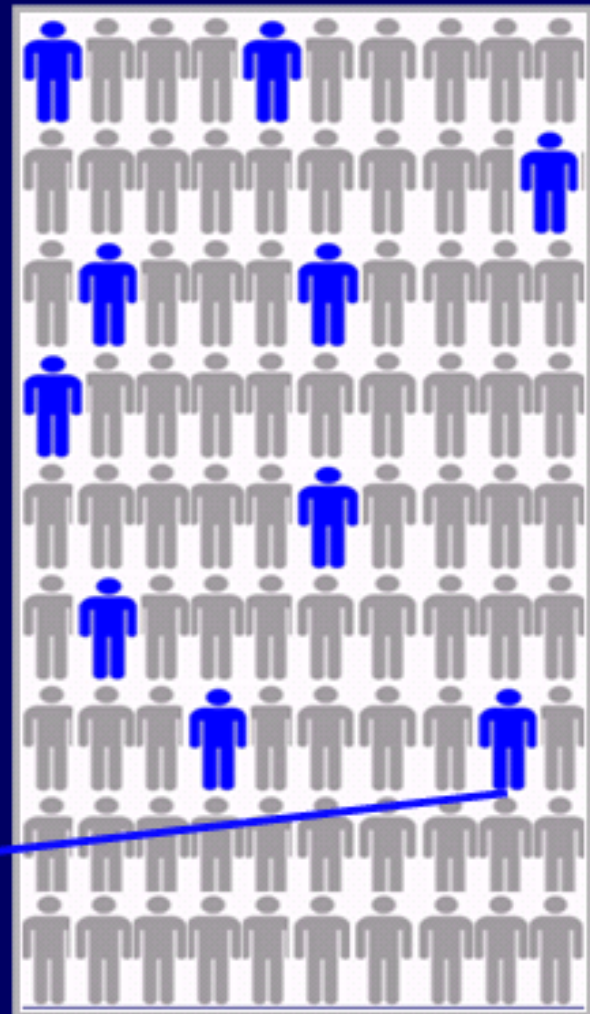
neotkrivenih slučajeva  
u zajednici





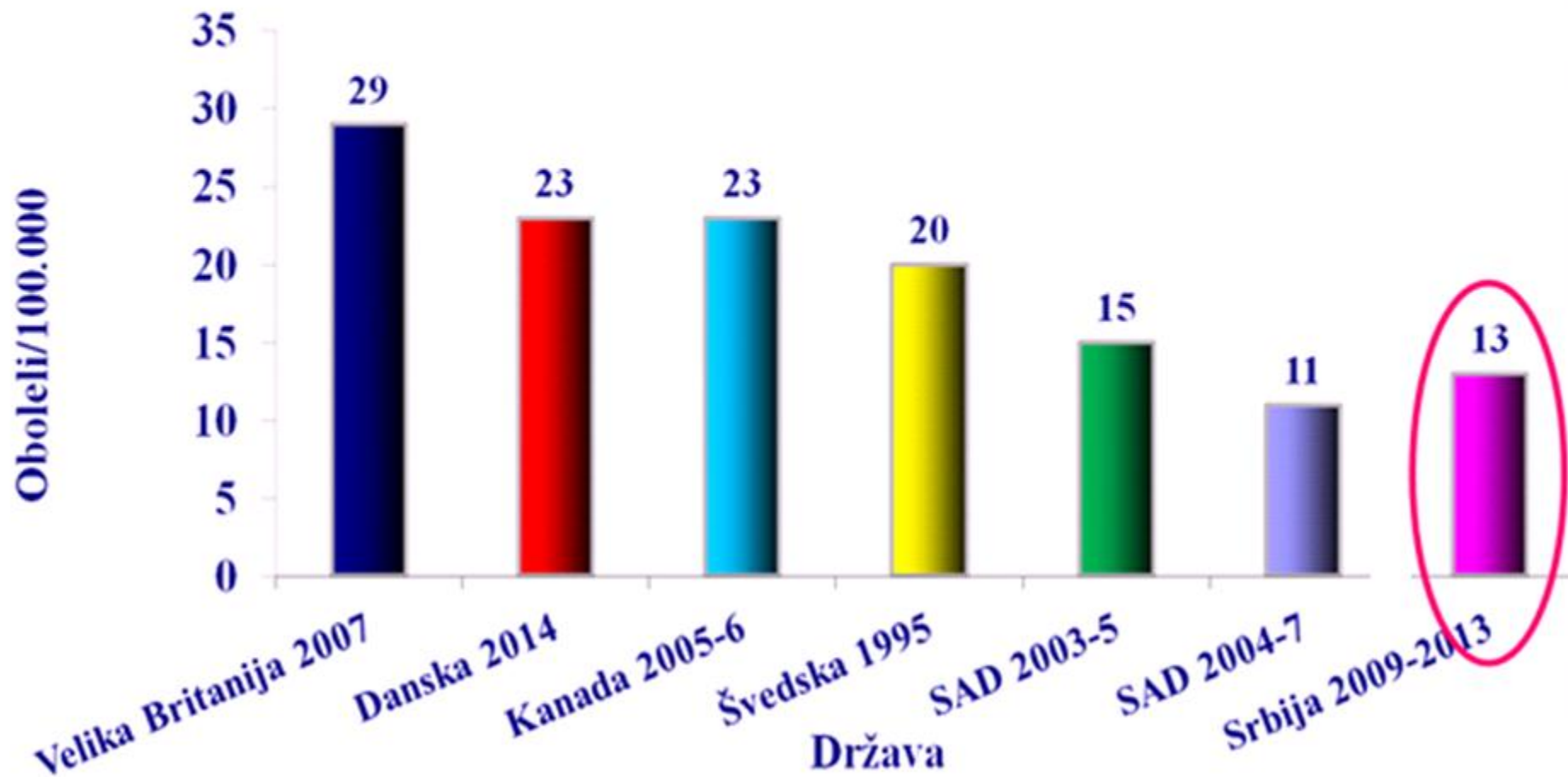
# **Zašto je važna detaljna anamneza o prethodnoj upotrebi antibiotika kod pacijenata koji se sa gastroenteritisom obrate izabranom lekaru?**

**Od 100  
pacijenata  
koji se zbog simptoma  
gastroenteritisa jave  
izabranom lekaru i koji su  
prethodno uzimali  
antibiotike,  
kod njih 10  
dijagnostikuje se VB-CDI!**





# Poređenje stopa incidencije VB-CDI globalno sa stopama ukupno registrovanih CDI u Srbiji



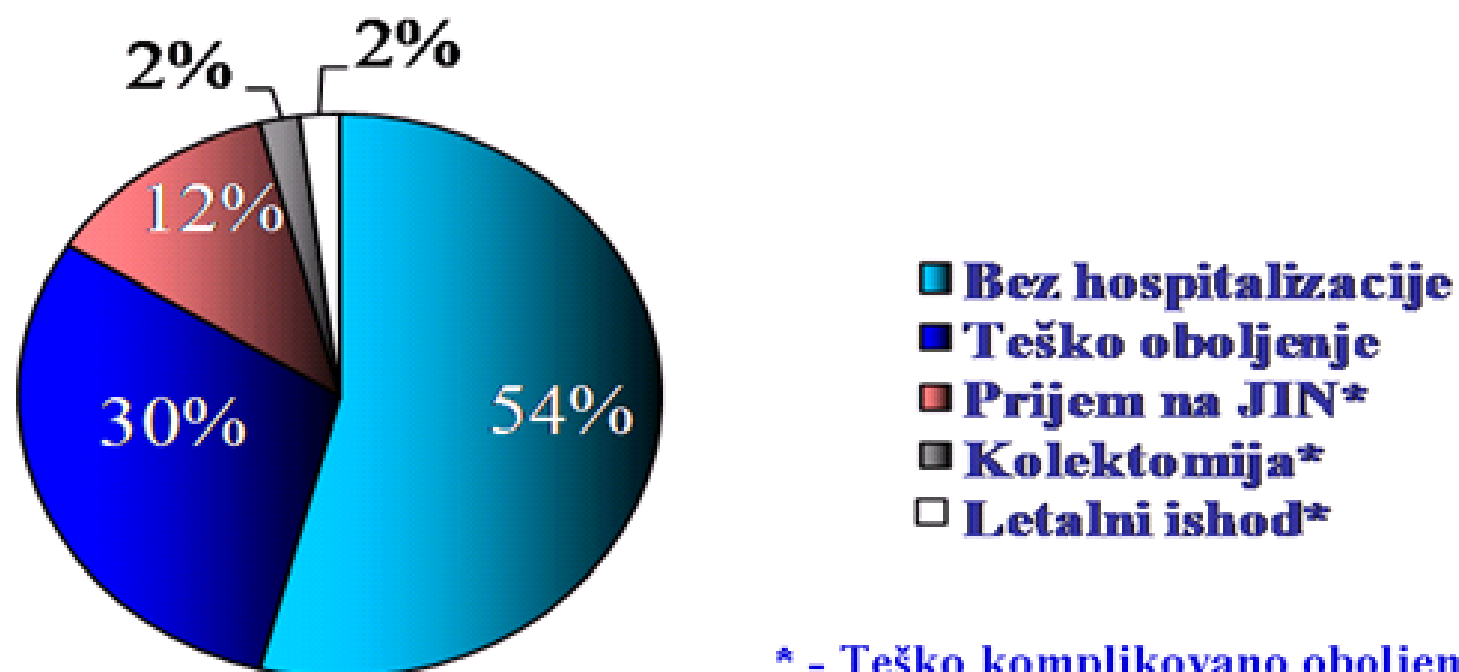
# Demografske karakteristike obolelih od VB-CDI

Istraživanje (godina)	VB-CDI	B-CDI	<i>p</i>
<b>Uzrast (godine)</b>			
SAD (2012)	50	72	<0.001
SAD (2014)	55.2	71.7	<0.001
SAD (2012)	53	78	<0.001
SAD (2012)	58	69	<0.001
<b>Pol (ženski), (%)</b>			
SAD (2012)	76%	60%	<0.001
SAD (2014)	54%	35%	0.02
<b>Index komorbiditeta</b>			
SAD (2014)	3.2	6.4	<0.001
SAD (2012)	1.3	3.3	<0.001
<b>Život u porodici sa decom:</b>			
1-3 godine	3.8%	0.7	0.005
4-10 godina	6.6%	2.8%%	0.016

# Poređenje kliničkih manifestacija pacijenata sa VB-CDI sa pacijentima sa gastroenteritisom druge etiologije

Kliničke manifestacije	VB-CDI	Non-CDI	<i>p</i>
Trajanje dijareje >15 dana	73%	27%	<0.0001
Prolivasta stolica (sluzava, prljavo zelenkasta, neprijatnog mirisa)	62%	33%	<0.0001
Upotreba antibiotika	62%	38%	0.0004
Povraćanje	16%	44%	0.0002
Temperatura >38° C	26%	58%	0.0005
Privezanost za krevet	43%	63%	0.044
Otvoreno bolovanje	45%	76%	0.0056

# Posledice izazvane VB-CDI



# Neracionasna upotreba antibiotika u zajednici



## Realizovan uzorak:

- 6.500 domaćinstava,
- 19.079 članova.

## ORIGINAL ARTICLE

---

### Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates

*F. Barbut<sup>1</sup>, P. Mastrantonio<sup>2</sup>, M. Delmée<sup>3</sup>, J. Brazier<sup>4</sup>, E. Kuijper<sup>5</sup> and I. Poxton<sup>6</sup>, on behalf of the European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD)\**

<sup>1</sup>Microbiology Unit, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France, <sup>2</sup>Department of Infectious, Parasitic and Immune-mediated Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy, <sup>3</sup>Microbiology Unit, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgium, <sup>4</sup>Anaerobe Reference Unit, University Hospital of Wales, Cardiff, UK, <sup>5</sup>Department of Medical Microbiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands and <sup>6</sup>Department of Medical Microbiology, Edinburgh University, Edinburgh, UK

*Clin Microbiol Infect* 2007; **13**: 1048–1057



- **Broj država: 14**
- **Broj zdravstvenih ustanova: 38**
- **Godina: 2005**



# Prospektivna studija CDI u Evropi sa određivanjem genotipskih i fenotipskih karakteristika izolata bakterije *C. difficile*



**Cilj:** Procena osetljivosti izolata bakterije *C. difficile* na antimikrobne lekove u Evropi.

**Tip studije:** Prospektivna multicentrična studija.

**Metod:** Kod 414 izolata bakterije *C. difficile* ispitivana je toksigenost kulture. Kod 349 toksigenih sojeva ispitivana je osetljivost na metronidazol, vankomicin, klindamicin, eritromicin, moksifloksacin\* i tetracikline, metodom E testa.

\* - Četvrta generacija klase fluorohinolona



# Prevalencija rezistencije na antimikrobne lekove izolata bakterije *Clostridium difficile* u zemljama EU u 2005. godini



Klindamicin (% R, $\geq 4\text{mg/L}$ )	Eritromicin (% R, $\geq 4\text{mg/L}$ )	Moxifloxacin* (% R, $\geq 4\text{mg/L}$ )	Tetraciklini (% R, $\geq 4\text{mg/L}$ )	Udružena rezistencija na eritromicin i moxifloxacin %
46.1%	44.4%	37.5%	9.2%	36.4%

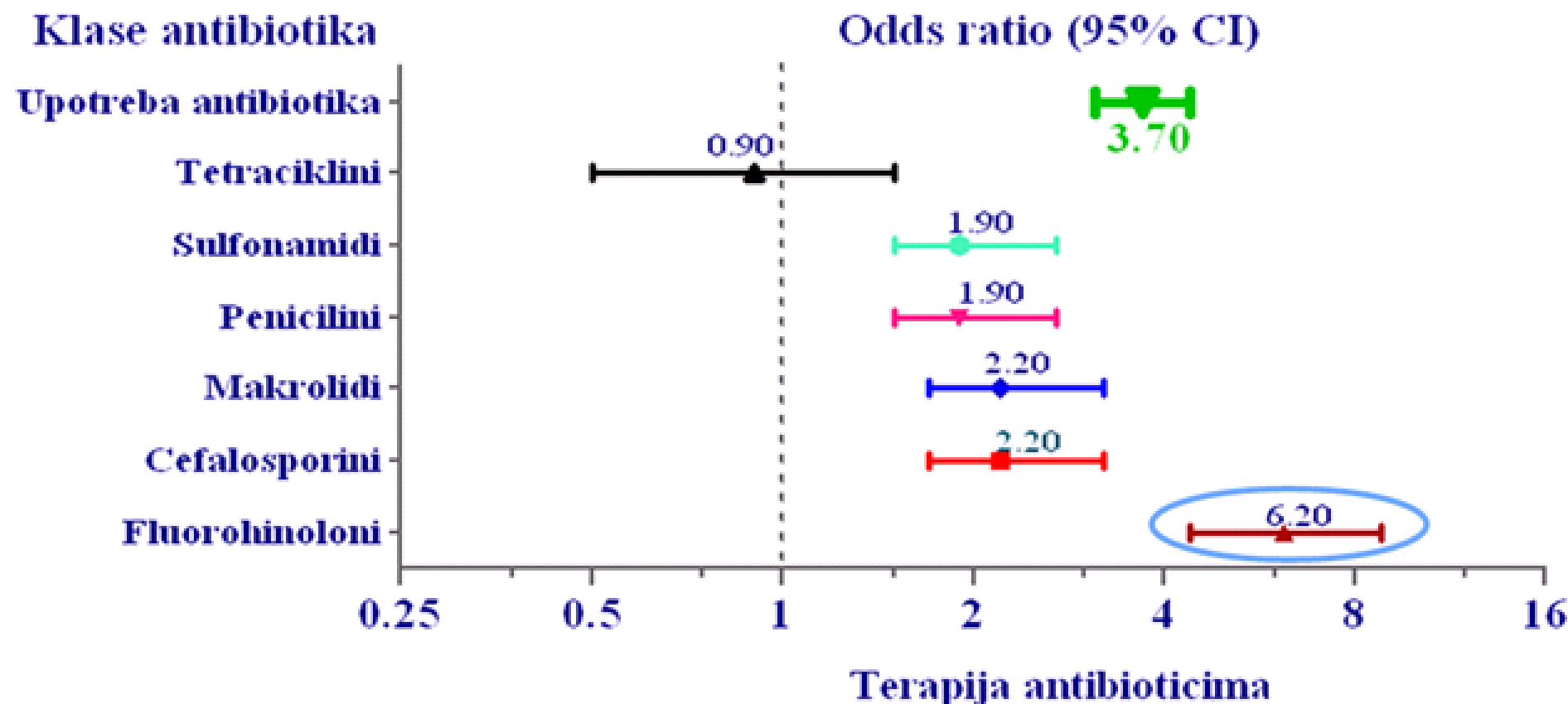
\*- Četvrta generacija klase fluorohinolona



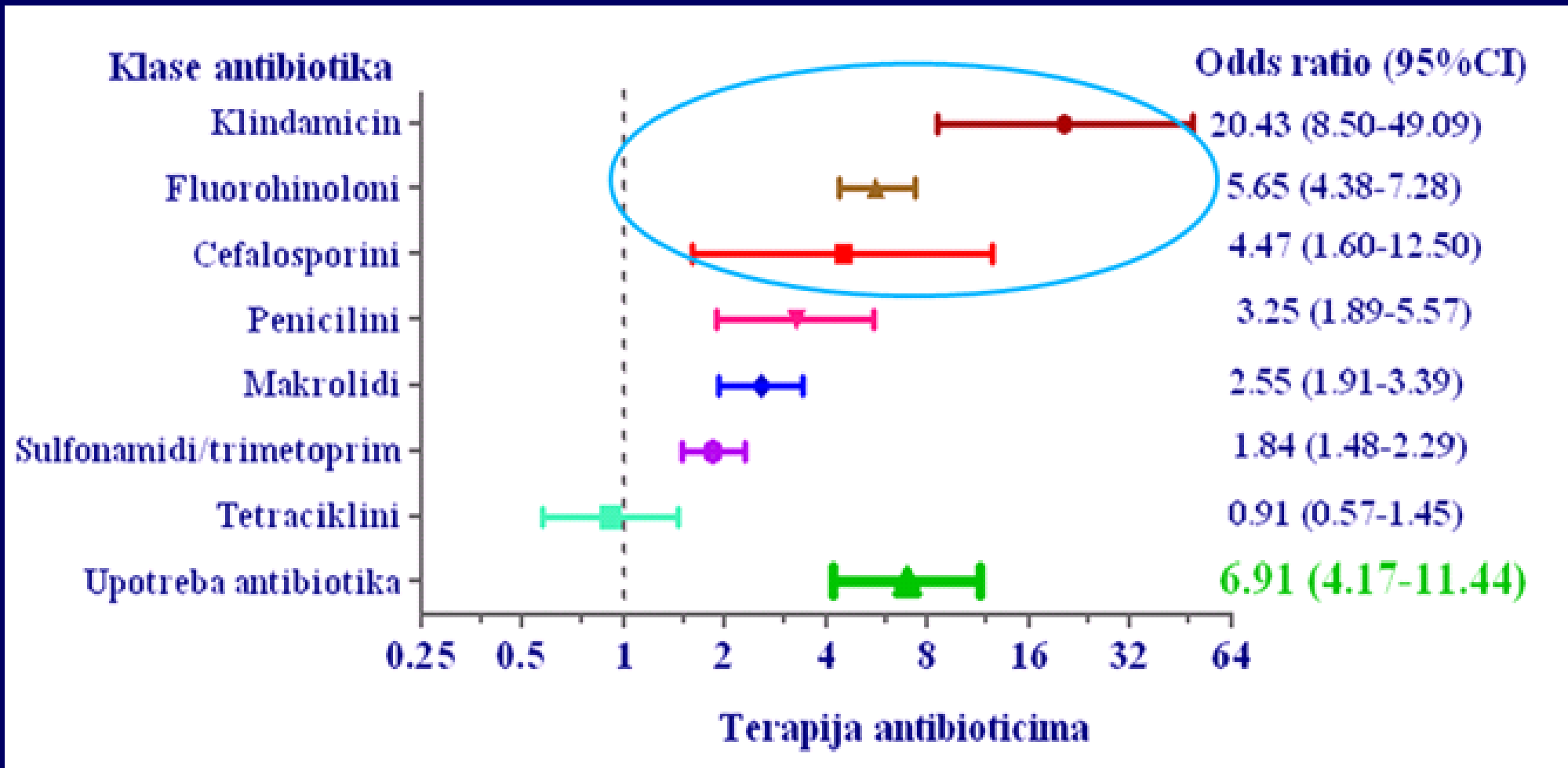
# Prevalencija rezistencije na antimikrobne lekove izolata bakterije *C. difficile* u zemljama EU u 2005. godini

Country	No. of isolates available for MIC determination	Erythromycin (% R; $\geq 4$ mg/mL)	Clindamycin (% R; $\geq 4$ mg/mL)	Tetracycline (% R; $\geq 8$ mg/mL)	Moxifloxacin (% R; $\geq 4$ mg/mL)	Co-resistance to moxifloxacin and erythromycin (%)
Belgium	38	39.5	31.6	5.3	34.2	34.2
France	34	29.4	32.4	8.8	11.8	8.8
Germany	43	46.5	58.1	9.3	41.9	41.9
UK	8	<u>87.5</u>	50	0	<u>87.5</u>	<u>87.5</u>
Greece	18	66.7	55.6	<u>38.9</u>	33.3	33.3
Hungary	42	31	40.5	21.4	23.8	23.8
Ireland	26	65.4	50	7.7	65.4	65.4
Italy	23	26.1	73.9	8.7	17.4	17.4
The Netherlands	20	50	15	0	45	40
Poland	15	66.7	73.3	14.3	53.3	53.3
Spain	38	<u>78.9</u>	<u>81.6</u>	0	<u>78.9</u>	76.3
Sweden	22	18.2	13.6	0	13.6	13.6
Switzerland	14	0	14.3	0	7.1	0
Turkey	8	12.5	25	12.5	12.5	12.5

# Ispitivanje efekta šest klasa antibiotika za pojavu VB-CDI u studiji slučajeva (N=1233) i kontrola(N=12.330)



# Kvantifikacija rizika različitih klasa antibiotika za pojavu VB-CDI meta analizom



# Sprovođenje kampanja za kritično propisivanje i racionalnu primenu antibiotika u Velikoj Britaniji i uticaj na dinamiku CDI u periodu 2007-2011. godine

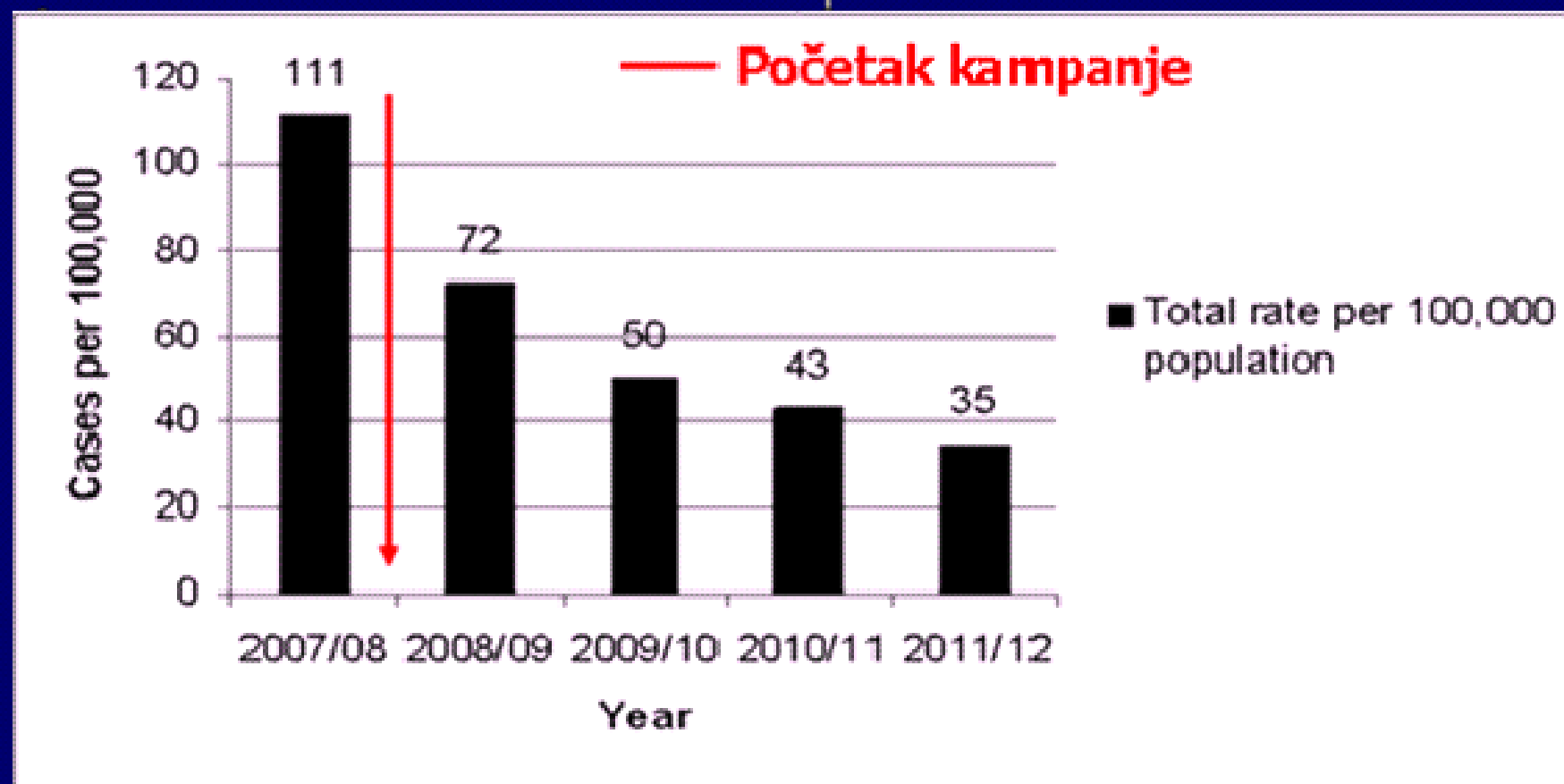


Figure 2. Rates of *Clostridium difficile* infections in the National health Service 2012

# Zaključak



1. Iako su CDI prvenstveno smatrane isključivo bolničkim infekcijama ipak, najnovija istraživanja ukazuju da **jednu trećinu** tih infekcija čine **VB-CDI**.
2. U Srbiji se u grupi CDI beleži devetostruki porast stope incidencije (u periodu od 2008-2013. godine) petostruki porast stope mortaliteta (2010-2013. godine) i četverostruki porast broja epidemija B-CDI i obolelih u tim epidemijama (2012-13. godine).
3. Oboleli uzrasta >60 godina imaju od 2-4 puta višu stopu incidencije u poređanju sa CDI slučajevima uzrasta 50-59 godina.

# Zaključak



4. Praćenje CDI **prema poreklu (VB-CDI, B-CDI i CDI-NP)**, kao i faktora rizika, kliničkih manifestacija i posledica izazvanih tom infekcijom u Srbiji moguće je jedino, uvođenjem **Programa epidemiološkog nadzora nad CDI**.

4. Pacijenti kojima se nekritično propisuju antibiotici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, **imaju 7 puta viši rizik da razviju VB-CDI** nego pacijenti bez antibiotika.

5. Tri klase antibiotika najvišeg rizika za pojavu VB-CDI su **klindamicin, fluorohinoloni i cefalosporini**.