

# RECIDIVA DI ENTERITE DA CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE: FATTORI DI RISCHIO IN UNA POPOLAZIONE ANZIANA OSPEDALIZZATA.

Irene Mattioli<sup>1</sup>, Francesca Remelli<sup>1</sup>, Benedetta Govoni<sup>1,2</sup>, Amedeo Zurlo<sup>1,2</sup>, Stefano Volpato <sup>1,2</sup>.

- 1. Dipartimento Scienze Mediche, Università degli studi di Ferrara
- 2. U.O. Geriatria e Ortogeriatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara







### **INFEZIONE DA CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE (CDI)**

- C. difficile principale agente eziologico di coliti nosocomiali, in particolare delle coliti da antibiotici.
- Il 75% dei casi di CDI si verifica in soggetti con età >65; fattori predisponenti nell'anziano: DISBIOSI, IMMUNODEPRESSIONE e RICOVERO IN AMBIENTE SANITARIO.
- Elevato rischio di disabilità residua, recidiva di malattia e mortalità.

#### RECIDIVE

- Elevata incidenza: 10-25% per la prima recidiva, 40% per la seconda e 65% per la terza.
- Forte impatto sulla mortalità: probabilità di sopravvivenza ridotta del 33% a 180 giorni.
- Mancanza di definizione univoca di recidiva >> limitato riscontro clinico dei fattori di rischio per recidiva (età >65 anni, plurime comorbilità, diabete, cardiopatia, IRC, immunodepressione, uso di antibiotici o PPI, conta leucocitaria, recente ospedalizzazione, ceppo ipervirulento NAP1/B1/027 dal primo episodio di CDI).
- Fidaxomicina e Bezlotoxumab più efficaci di vancomicina e metronidazolo nel prevenire le recidive >> utilizzo limitato dal costo elevato.



### **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

- Stima dell'incidenza di prima recidiva di CDI in pazienti adulti ospedalizzati con infezione da C. Difficile.
- Analisi delle caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei pazienti che hanno sviluppato recidiva.
- Individuazione dei fattori associati al rischio di prima recidiva.

L'identificazione dei pazienti ad alto rischio di recidiva consentirebbe di intervenire in modo più efficace.



Intervento sui fattori di rischio modificabili

Nuove strategie terapeutiche



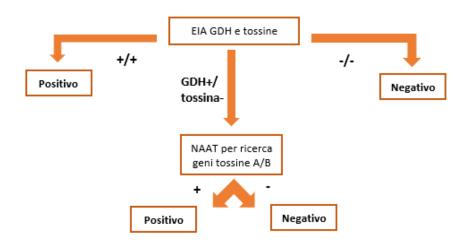






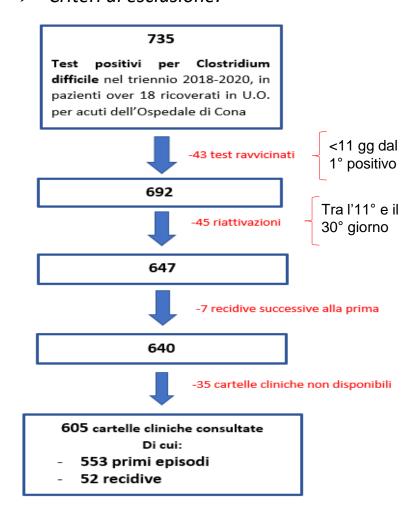
### **DISEGNO DELLO STUDIO**

- Studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico, condotto presso l'Ospedale Nuovo Sant'Anna dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara.
- Criteri di inclusione: pazienti con età ≥ 18 anni, ricoverati in U.O. per acuti nel triennio 2018-2020; positività al test di laboratorio per la diagnosi d'infezione di *C. difficile* su campione fecale.



Outcomes registrati: mortalità a 30 gg e recidiva (test positivo per CD dopo 30 gg dalla prima positività).

### Criteri di esclusione:





### **ANALISI STATISTICA**

- > Confronto delle caratteristiche sociodemografiche e cliniche in base alla presenza di recidiva
- test t di Student e test chi-quadrato
- > Associazione fra le caratteristiche sociodemografiche e cliniche e la presenza di recidiva
- → regressione di Cox
- > Valutazione del rischio effettuata stratificando i pazienti in base al sesso (maschi vs femmine), età (65-74 anni vs 75-84 anni vs >85 anni), demenza (presenza vs assenza), assunzione di PPI al domicilio (assunzione in cronico vs non assunzione in cronico) e terapia somministrata per il primo episodio di malattia (metronidazolo vs vancomicina)
- → metodo di Kaplan-Meier

Significatività statistica per valori con p-value < 0.05







### PAZIENTI CON PRIMO EPISODIO DI CDI: ANALISI DESCRITTIVA

Variabile	n. 553
Età, media (DS)	<b>79 (12</b> )
Sesso femminile	333 (60.2%)
Provenienza pre-ricovero	
• domicilio	307 (55.5%)
istituto di assistenza a lungo termine	158 (28.6%)
trasferimento da altro reparto ospedaliero	88 (15.9%)
Pregresso ricovero ospedaliero	245 (44.3%)
Farmaci assunti cronicamente pre-ricovero, media (DS)	7.7 (3.7 %)
Polifarmacoterapia (n. farmaci ≥ 5/die)	458 (82.8%)

### Campione prevalentemente di età geriatrica:

- 88% (n. 485) di età ≥ 65 anni
- 38% (n. 211) di età ≥ 85 anni

Cha	arlson Comorbility Index, media (DS)	7.5 (2.7%)
٠	multicomorbilità (n. patologie > 5)	425 (77.3%)
Pat	ologie presenti in anamnesi patologica remota	
•	malattie vascolari	332 (60%)
•	malattie cerebrovascolari	213 (38.5%)
•	insufficienza renale cronica	201 (36.3%)
•	demenza	159 (28.8%)
•	scompenso cardiaco	158 (28.6%)
•	diabete mellito	132 (23.9%)
•	patologia neoplastica	129 (23.3%)
•	infarto miocardico	100 (18.1%)
•	diverticolosi colica	85 (15.4%)
•	epatopatia di grado moderato-severo	50 (9%)
•	immunodepressione	18 (3.3%)





### **INCIDENZA DI RECIDIVA**

- ✓ 9,4% del campione totale (52 casi su 553 primi episodi CDI)
- ✓ Considerata una mortalità a 30 giorni del 30%, su 386 pz sopravvissuti l'incidenza di recidiva è pari a 13,5%

### CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE ANAMNESTICHE E CLINICHE: CONFRONTO TRA PAZIENTI CON RECIDIVA (R) E PAZIENTI NON RECIDIVANTI (NR). -PARTE 1.

- ✓ Durata della degenza e recenti ricoveri ospedalieri correlano significativamente con il rischio di recidiva
- ✓ Uso di antibiotici (per categoria): correlazione con il nessuna rischio di recidiva.

	Assenza di recidiva (N = 334)	Presenza di recidiva (N = 52)	р
Età, media (DS)	77.75 (12.85)	77.81 (14.49)	0.978
Sesso femminile, n (%)	202 (60.5)	36 ( 69.2)	0.292
Provenienza (precedentemente al primo episodio)			0.640
• domicilio, n (%)	209 (62.6)	36 ( 69.2)	
• istituto di assistenza a lungo termine, n (%)	75 (22.5)	10 ( 19.2)	
• trasferimento da altro reparto ospedaliero, n (%)	50 (15.0)	6 ( 11.5)	
Pregressi ricoveri ospedalieri	140 (41.9)	31 (59.6)	0.025
Durata di degenza, media giorni (DS)	23.41 (17.58)	29.02 (20.47)	0.037
Farmaci assunti cronicamente pre-ricovero, media (DS)			
	7.53 (3.71)	7.44 (3.69)	0.878
Polifarmacoterapia (n. farmaci $\geq 5$ /die), n (%)	269 (80.5)	42 ( 80.8)	1.000
Assunzione di PPI, n (%)	240 (71.9)	41 ( 78.8)	0.376
• Lansoprazolo, n (%)	156 (46.7)	26 ( 50.0)	0.769
• Pantoprazolo, n (%)	57 (17.1)	7 ( 13.5)	0.653









# CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE, ANAMNESTICHE E CLINICHE: CONFRONTO TRA PAZIENTI CON RECIDIVA (R) E PAZIENTI NON RECIDIVANTI (NR). –PARTE 2.

Variabile	Assenza di recidiva (n = 334)	Recidiva (n = 52)	p-value
Multimorbilità (CCI > 5) (%)	249 (74.6)	42 (80.8)	0.426
Patologie croniche			
malattie vascolari (%)	189 (56,6)	34 (65,4)	0.297
malattie cerebrovascolari (%)	131 (39.2)	17 (32.7)	0.455
• insufficienza renale cronica (%)	131 (34,2)	68 (40,7)	0.261
demenza (%)	83 (24,9)	9 (17.3)	0.311
• scompenso cardiaco (%)	91 (27,2)	18 (34.6)	0.351
diabete mellito (%)	73 (21.9)	17 (32.7)	0.123
patologia neoplastica (%)	82 (24,6)	11 (21,2)	0.720
• infarto miocardico (%)	61 (18.3)	9 (17.3)	1.000
diverticolosi colica (%)	54 (16.2)	8 (15.4)	1.000
epatopatia moderata-severa	28 (8.4)	6 (11.5)	0.629
• immunodepressione (%)	14 (4,2)	2 (3.8)	1.000
Eziologia dell'enterite			0.732
• Comunitaria n (%)	259 (77.5)	42 (80.8)	
Nosocomiale n (%)	75 (22.5)	10 (19.2)	

- ✓ Nessuna correlazione significativa tra morbilità e recidiva
- ✓ Nessuna relazione tra CDI nosocomiale e recidiva

Variabile	Assenza di recidiva (n = 334)	Recidiva (n = 52)	p-value
Esami bioumorali durante il primo episodio			
<b>Hb</b> (g/dl), media (DS)	10.63 (1.78)	10.64 (2.08)	0.995
<b>Leucociti</b> (cellule/μL), media (DS)	11.63 (6.26)	12.96 (7.62)	0.168
PCR (mg/dl), media (DS)	9.38 (8.64)	10.93 (7.99)	0.253
PCT (ng/dl), media (DS)	3.29 (11.18)	6.26 (21.63)	0.317
Creatinina (mg/dl), media (DS)	1.38 (1.43)	1.75 (1.86)	0.105
Proteine sieriche tot. (g/dl), media			
(DS)	5.66 (0.87)	5.52 (0.96)	0.407
Albumina (g/dl), media (DS)	2.66 (0.64)	2.58 (0.56)	0.572

✓ Nessun parametro di laboratorio correla con il rischio di recidiva.





# CONGRESSO NAZIONALE

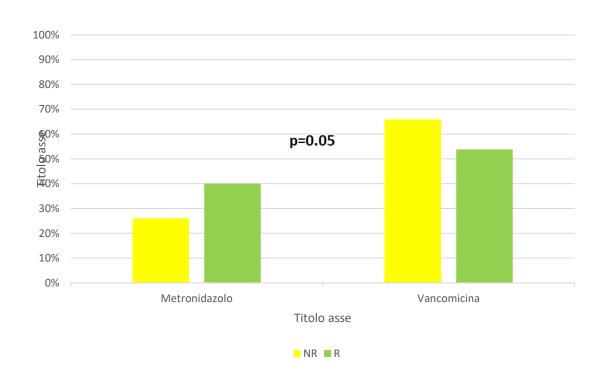




### LA LONGEVITÀ DECLINATA AL FEMMINILE

### TIPO E DURATA DI TERAPIA ANTI-CD DI 1° LINEA DURANTE PRIMO EPISODIO IN BASE ALLA PRESENZA DI RECIDIVA

TIPO DI TERAPIA ANTIBIOTICA DI PRIMA LINEA PER IL PRIMO EPISODIO DI CDI A
CONFRONTO TRA I GRUPPI RECIDIVANTI/NON RECIDIVANTI



✓ Maggior rischio di recidiva nei pazienti trattati con metronidazolo rispetto ai pazienti trattati con vancomicina.





# CONGRESSO NAZIONALE



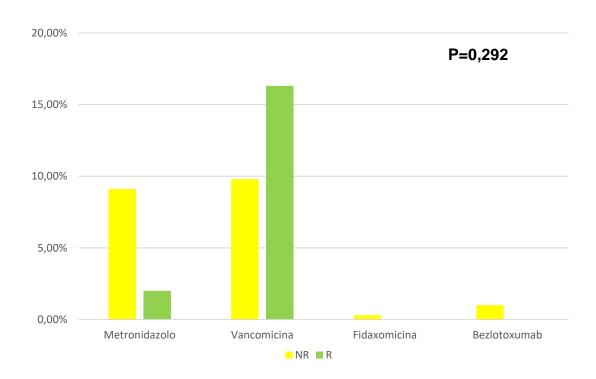


#### LA LONGEVITÀ DECLINATA AL FEMMINILE

### TIPO E DURATA DI TERAPIA ANTI-CD DI 2° LINEA DURANTE PRIMO EPISODIO IN BASE ALLA PRESENZA DI RECIDIVA

LA TERAPIA DI 2°LINEA È STATA EFFETTUATA NEL 20,2% DEI PZ CON RECIDIVA E NEL 18,4% DEI PZ NON RECIDIVANTI





✓ Nessuna correlazione tra tipo di antibiotico in 2° linea e recidiva.





# CONGRESSO NAZIONALE





LA LONGEVITÀ DECLINATA AL FEMMINILE

# ANALISI MULTIVARIATA DEI FATTORI PROGNOSTICI PER RECIDIVA

	Modello 1		Modello 2		Modello 3	
	OR (95% CI)	р	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Terapia con vancomicina	0.53 (0.29-0.99)	0.042	0.53 (0.29 – 0.99)	0.045	0.54 (0.29 – 1.02)	0.053
Età (anni)			1.00 (0.97 – 1.02	0.736	1.00 (0.97 – 1.02)	0.780
Sesso F			1.38 (0.73 – 2.74)	0.333	1.42 (0.74 – 2.81)	0.303
CCI>5					1.06 (0.94 – 1.19)	0.329
N° farmaci domiciliari					0.92 (0.84 – 1.01)	0.091

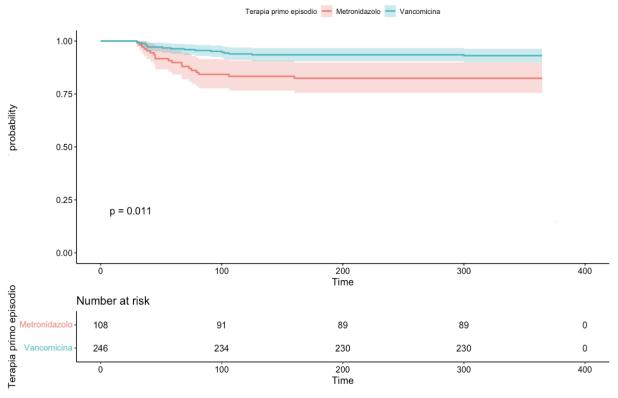
Modello 1: associazione tra terapia con vancomicina e recidiva di CDI

Modello 2: corretto per età e sesso

Modello 3: corretto per Charlson Comorbidity Index e n° di farmaci in terapia domiciliare

Terapia con vancomicina fattore protettivo indipendente da età, sesso, multimorbilità e numero di farmaci in terapia domiciliare.

### ANALISI DI KAPLAN-MEIER DEL RISCHIO DI RECIDIVA IN BASE ALLA TERAPIA DEL PRIMO EPISODIO DI CDI

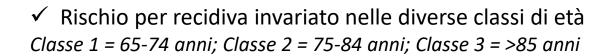


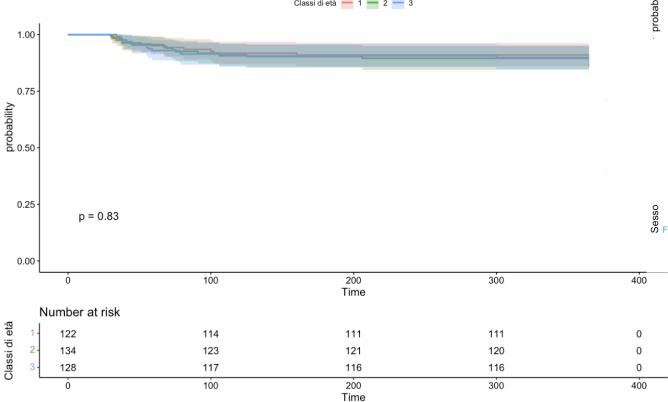
Maggior probabilità di recidiva per i pz trattati con metronidazolo rispetto ai pz trattati con vancomicina:

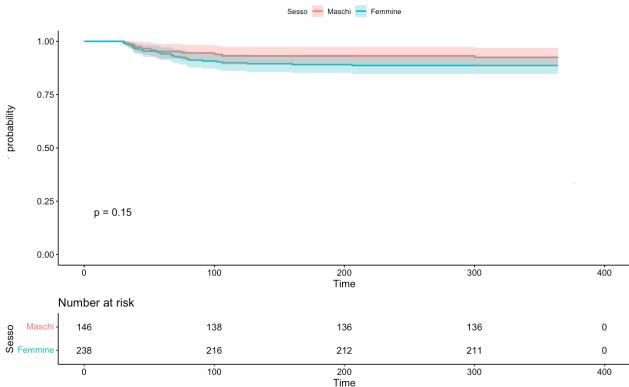
• 1 mese: RR 2.25, 95%IC 0.25-4.22

• 2 mesi: RR 2. 2.75, 95%IC: 2.62-3.31

• 3 mesi: RR 3.51, 95%IC 2.62-3.31







✓ Nessuna differenza di rischio per recidiva fra i pazienti maschi e femmine





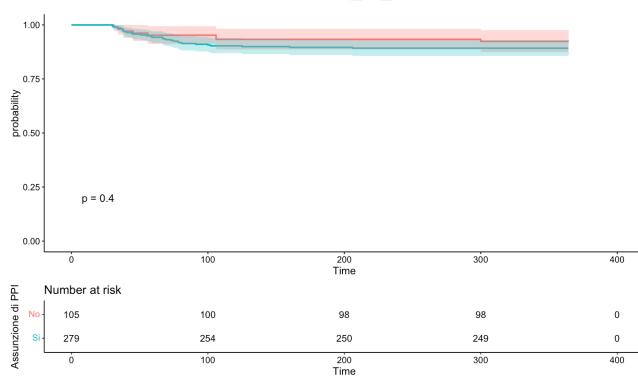
# SIGG

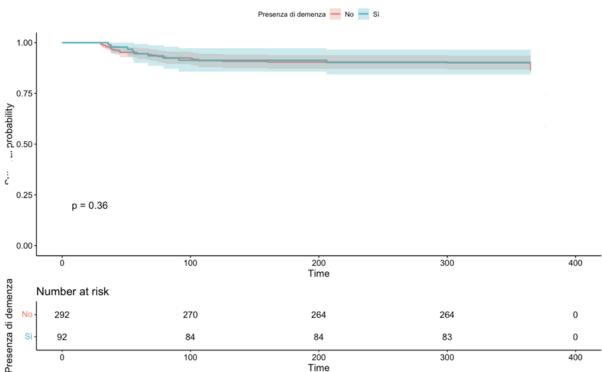


LA LONGEVITÀ DECLINATA AL FEMMINILE

✓ Nessuna differenza di rischio in base all'assunzione o meno PPI in terapia domiciliare

Assunzione di PPI — No — Si





✓ Rischio di recidiva indipendente dalla presenza di demenza in anamnesi.





### LIMITAZIONI

- ✓ Esiguità del campione con recidiva, che ha influenzato la correlazione con morbilità ed esami bioumorali:
  - •indisponibilità di 29 episodi di CDI con potenziale recidiva.
  - •elevata mortalità a 30 giorni
- ✓ Immunodepressione (AIDS/ trapianto d'organo/ terapia cronica con immunosoppressori): scarsamente rappresentata
- ✓ Antibiotici: dati incompleti sulle terapie antibiotiche successive al primo episodio di CDI nei pazienti non recidivanti.
- Non disponibile la caratterizzazione fenotipica dei ceppi di *C. difficile* responsabili d'infezione.
- ✓ Partendo dai test positivi per *C. difficile* effettuati in setting ospedaliero, risultano escluse eventuali recidive diagnosticate e trattate in altra sede.



### CONCLUSIONI

- > L'età avanzata non è correlata a maggior rischio, ma sembrerebbe esserlo la fragilità, in relazione ai dati promettenti seppur non significativi sulle morbilità, nonché alla correlazione con la **prolungata esposizione all'ambiente nosocomiale**.
- > L'ottimizzazione dei tempi di degenza è un obiettivo importante per la riduzione del rischio di recidiva.
- > Escludere il metronidazolo dalla terapia del primo episodio di CDI riduce il rischio di recidiva, in accordo con le più recenti linee guida.
- > L'utilizzo delle più recenti strategie terapeutiche dovrebbe essere considerato soprattutto in caso di **recente ospedalizzazione**.





### **GRAZIE PER L'ATTENZIONE**