

# ~~Clostridium~~ *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) Infektion: Ist das noch ein relevantes Problem?



PEG-Symposien / 7.-9. Oktober 2021 digital

## Infektiologie Update 2021 - 27. Jahrestagung der PEG

Prof. Dr. Lutz v. Müller

[lutz.mueller@christophorus-kliniken.de](mailto:lutz.mueller@christophorus-kliniken.de)

Institut für Labormedizin, Mikrobiologie und Hygiene  
Christophorus Kliniken Coesfeld-Dülmen-Nottuln

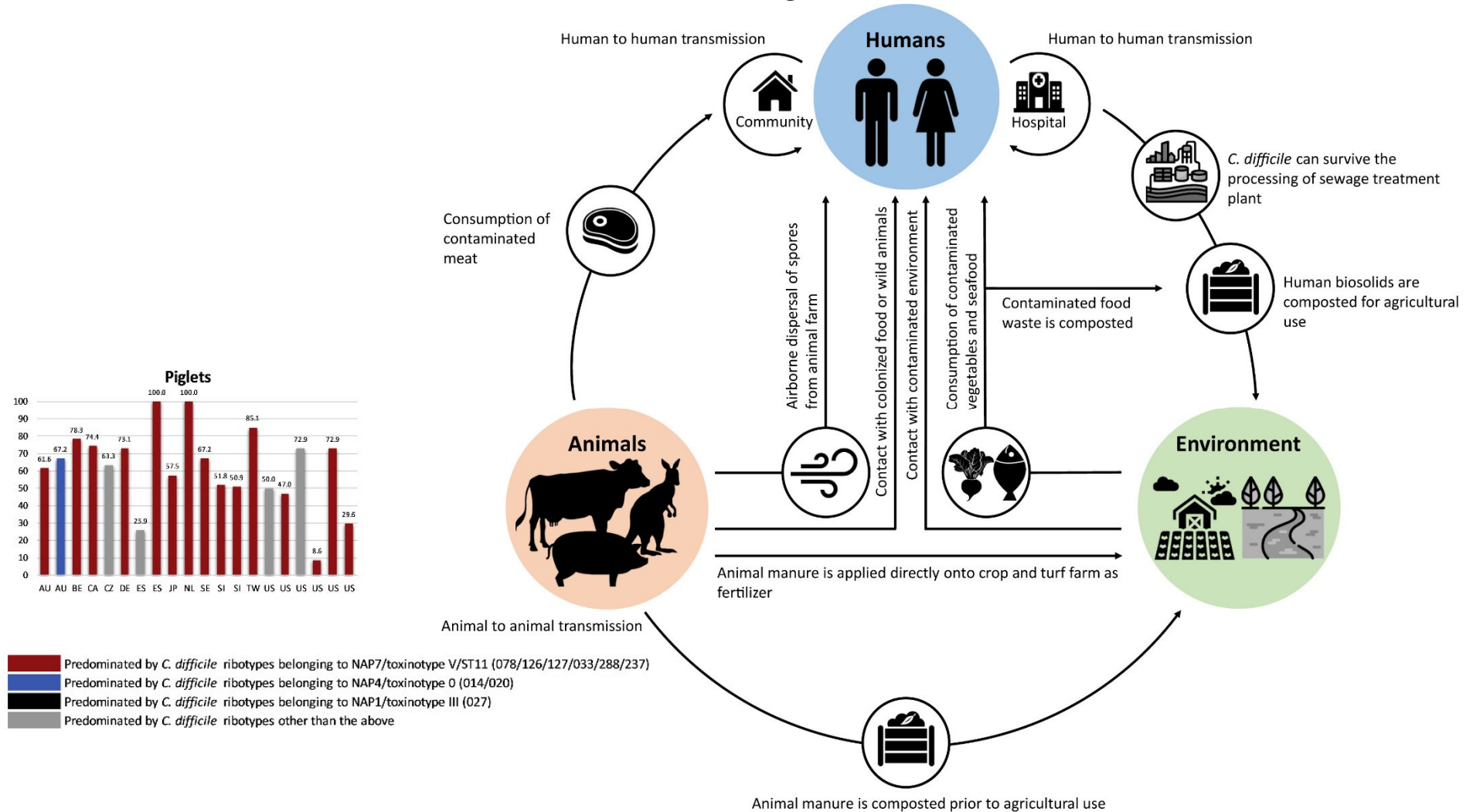


Nationales  
Referenzzentrum  
*Clostridium difficile*

Homburg | Münster | Coesfeld

# One health

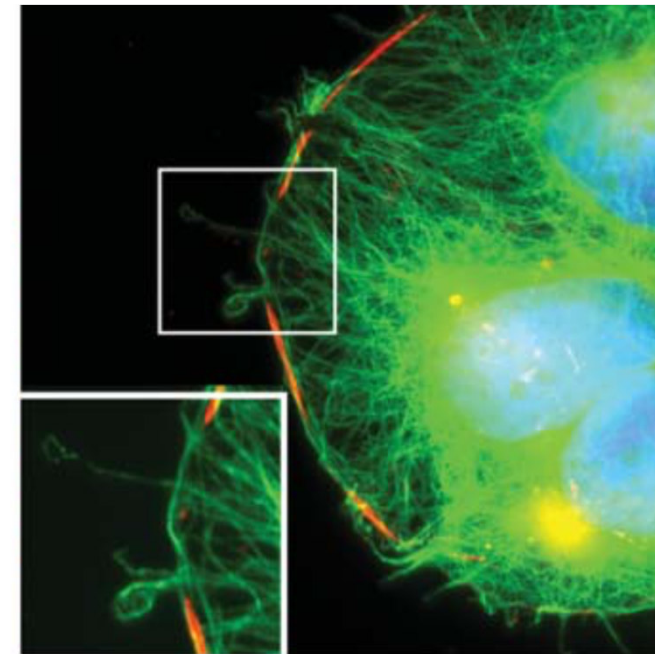
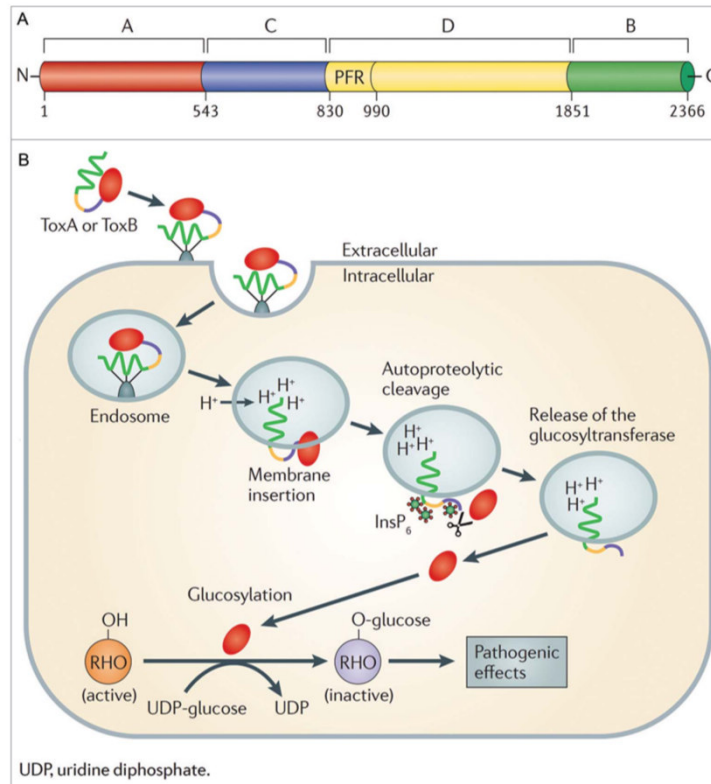
## C. difficile ein relevantes, globales Problem



# Pathogenese: Welches Toxin ist wirklich relevant

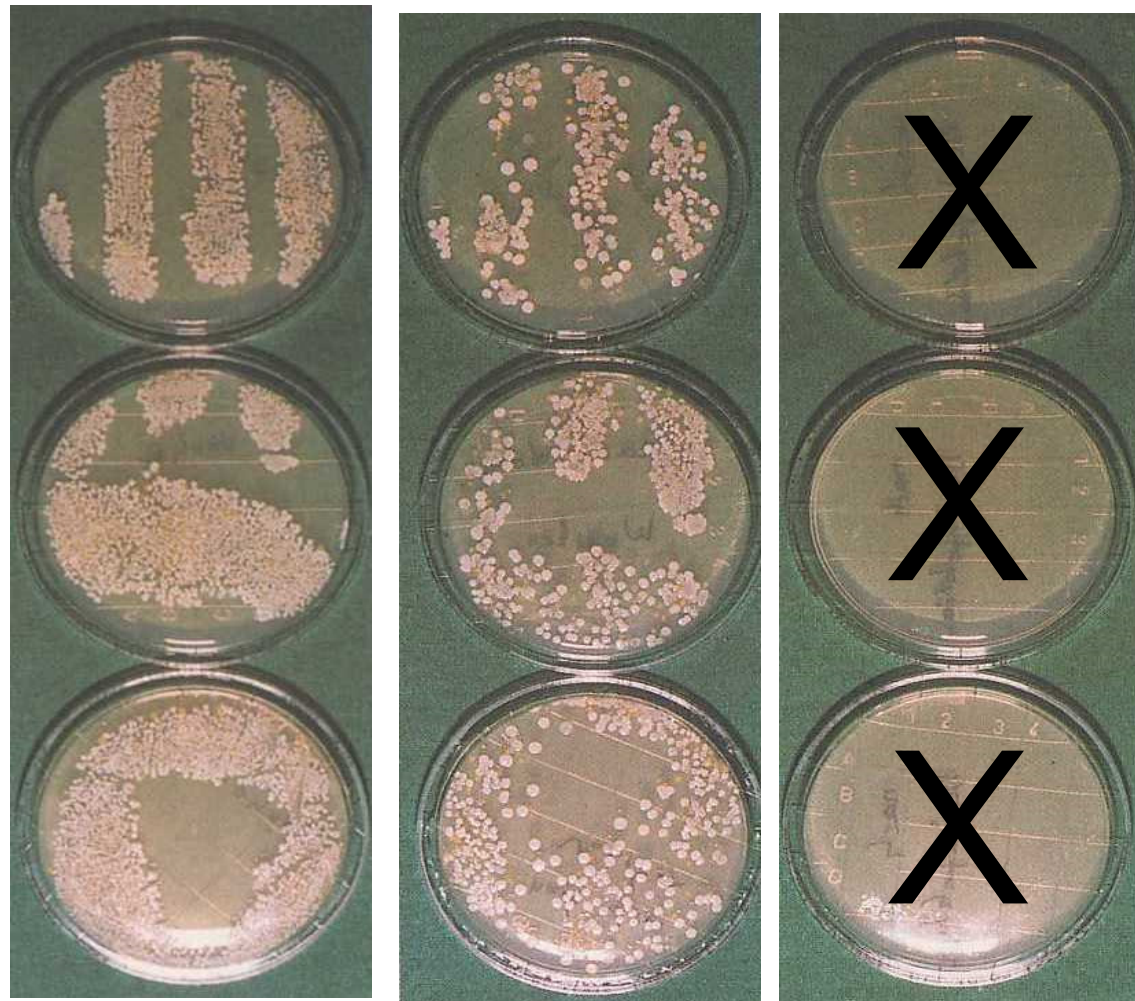
Toxin A (tcdA), **Toxin B (tcdB)**

Binäres Toxin (cdtA/B)



# Relevanz von Sporenbildnern im Krankenhaus

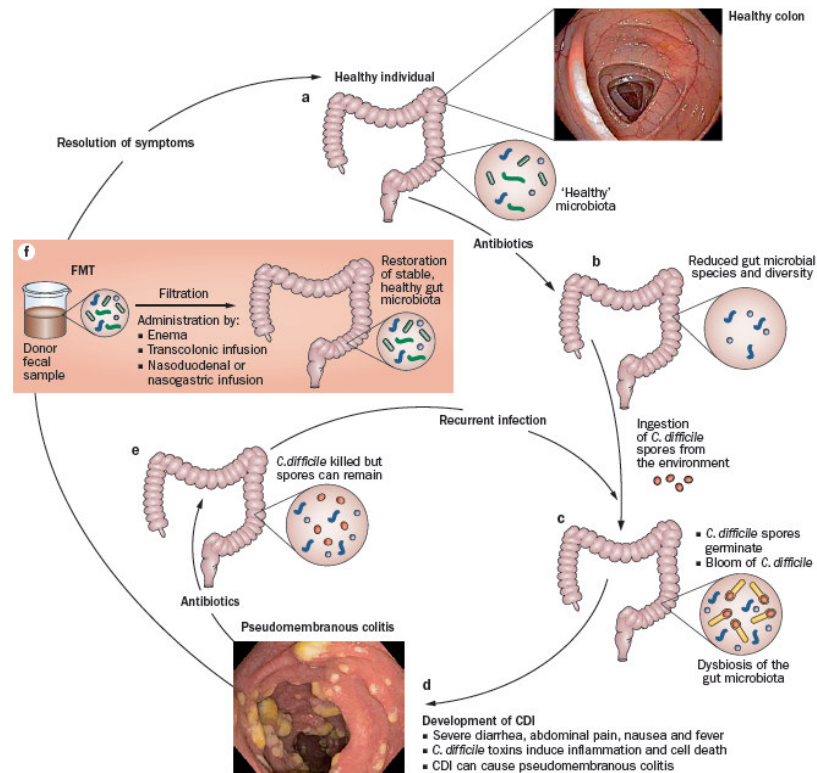
kontaminiert - gewaschen - desinfiziert





# Relevante Probleme / relevante Chancen

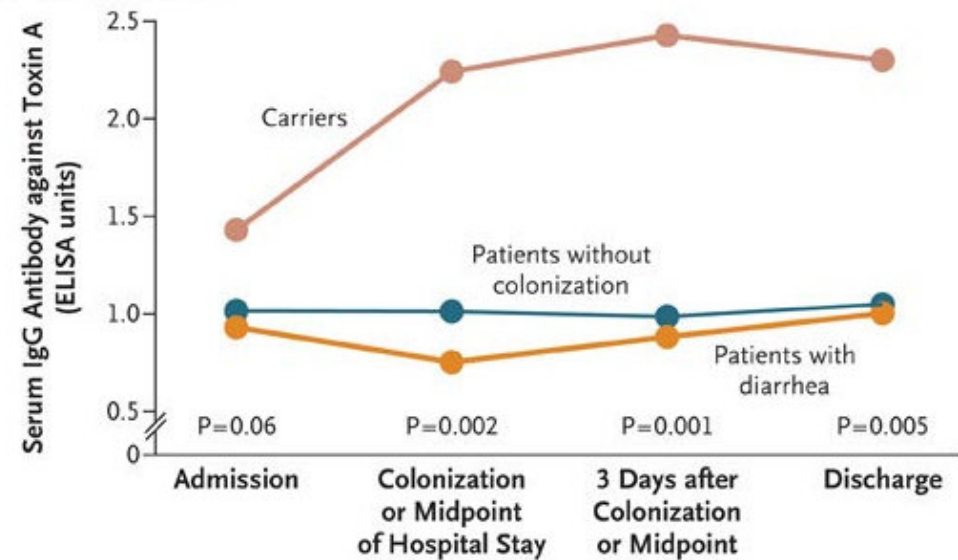
## Antibiose



## Mikrobiom

## Immunsuppression

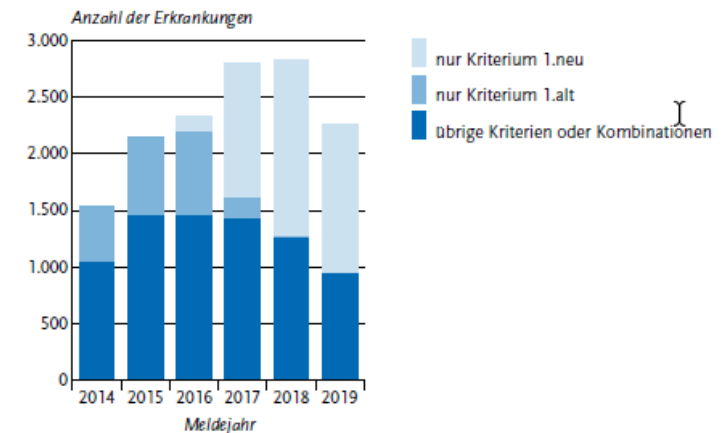
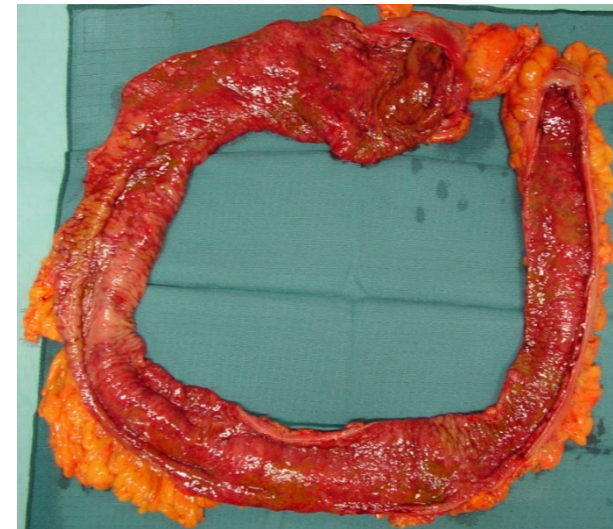
A IgG Antitoxin A



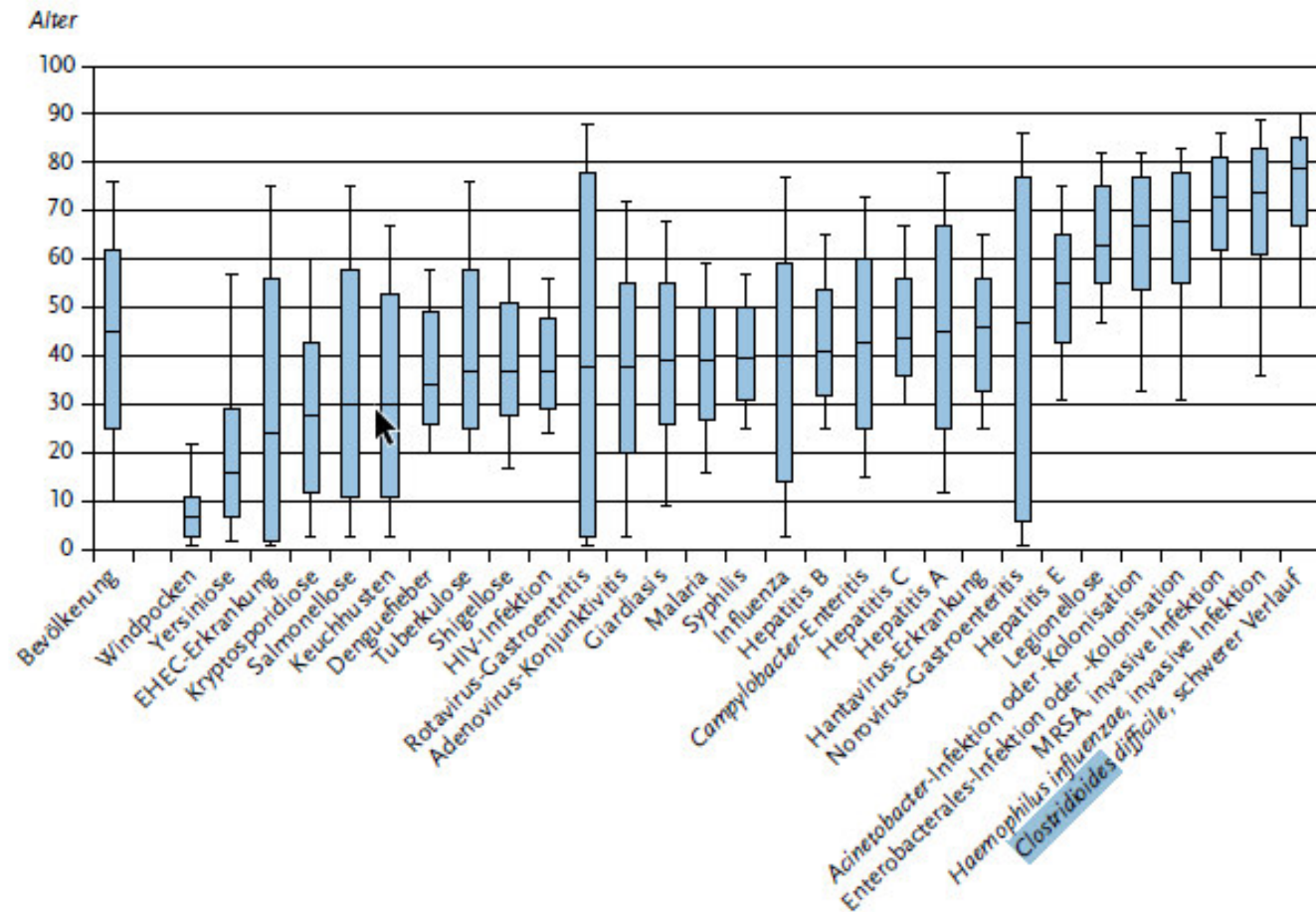
## Impfungen

## Relevanz: Häufigkeit/Schwere/Komplikationen

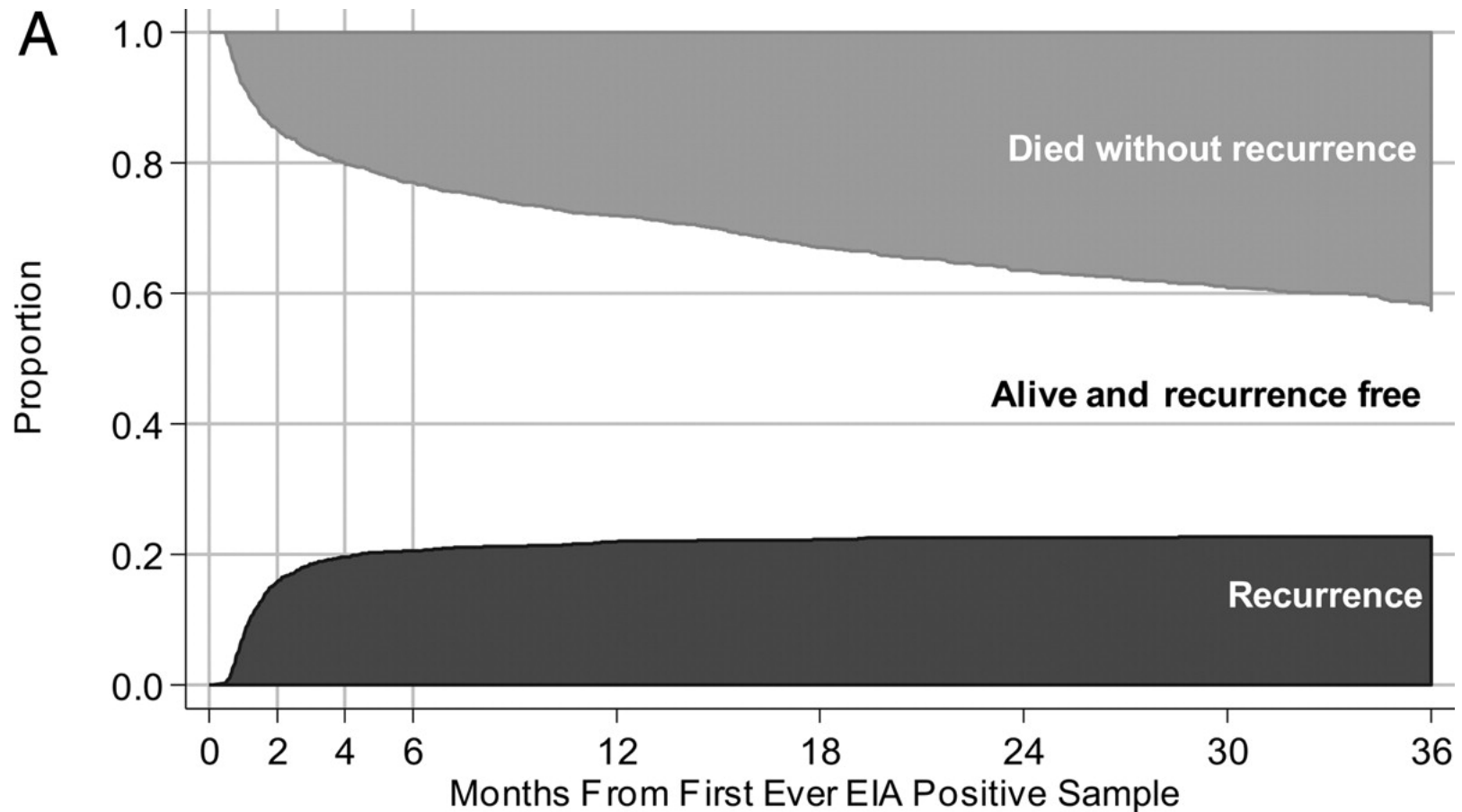
Pathogen	All Health Care-Associated Infections (N=504)†	
	no. (%)	rank
<i>Clostridium difficile</i>	61 (12.1)	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (10.7)	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> or <i>K. oxytoca</i>	50 (9.9)	3
<i>Escherichia coli</i>	47 (9.3)	4
Enterococcus species‡	44 (8.7)	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36 (7.1)	6
<i>Candida</i> species§	32 (6.3)	7
<i>Streptococcus</i> species¶	25 (5.0)	8
Coagulase-negative staphylococcus species	24 (4.8)	9
Enterobacter species	16 (3.2)	10



## Besondere Relevanz bei älteren Menschen



## Relevanz: Folgeerkrankungen / Gebrechlichkeit („frailty“)





# Risikofaktoren/Schwere der CDI: ATLAS Score

(age, treatment with systemic antibiotics, leukocyte count, albumin and serum creatinine)

## ATLAS Score for Clostridium Difficile Infection ☆

Predicts response to therapy in patients with C. diff.

When to Use ▾

Age, years

<60	0	60-79	+1	≥80	+2
-----	---	-------	----	-----	----

Treatment with systemic antibiotics during C. diff infection therapy ≥1 day duration

No	0	Yes	+2
----	---	-----	----

Leukocyte count, cells/μL

<16,000	0	16,000-25,000	+1	>25,000	+2
---------	---	---------------	----	---------	----

Serum albumin

>3.5 g/dL (>35 g/L)	0	2.6-3.5 g/dL (26-35 g/L)	+1	<2.6 g/dL (<26 g/L)	+2
---------------------	---	--------------------------	----	---------------------	----

Serum creatinine  
As a measure of renal function

≤1.3 mg/dL (≤120 μmol/L)	0	1.4-2.0 mg/dL (121-179 μmol/L)	+1	>2.1 mg/dL (>180 μmol/L)	+2
--------------------------	---	--------------------------------	----	--------------------------	----

**0 points** ATLAS Score

**95.7 %** Cure rate

**0.0 %** Mortality

Copy Results 📄 Next Steps »»

## ATLAS Score for Clostridium Difficile Infection ☆

Predicts response to therapy in patients with C. diff.

When to Use ▾

Age, years

<60	0	60-79	+1	≥80	+2
-----	---	-------	----	-----	----

Treatment with systemic antibiotics during C. diff infection therapy ≥1 day duration

No	0	Yes	+2
----	---	-----	----

Leukocyte count, cells/μL

<16,000	0	16,000-25,000	+1	>25,000	+2
---------	---	---------------	----	---------	----

Serum albumin

>3.5 g/dL (>35 g/L)	0	2.6-3.5 g/dL (26-35 g/L)	+1	<2.6 g/dL (<26 g/L)	+2
---------------------	---	--------------------------	----	---------------------	----

Serum creatinine  
As a measure of renal function

≤1.3 mg/dL (≤120 μmol/L)	0	1.4-2.0 mg/dL (121-179 μmol/L)	+1	>2.1 mg/dL (>180 μmol/L)	+2
--------------------------	---	--------------------------------	----	--------------------------	----

**10 points** ATLAS Score

**<33.0 %** Cure rate

**>56.0 %** Mortality

Copy Results 📄 Next Steps »»

# Relevanz für nosokomialer Infektionen

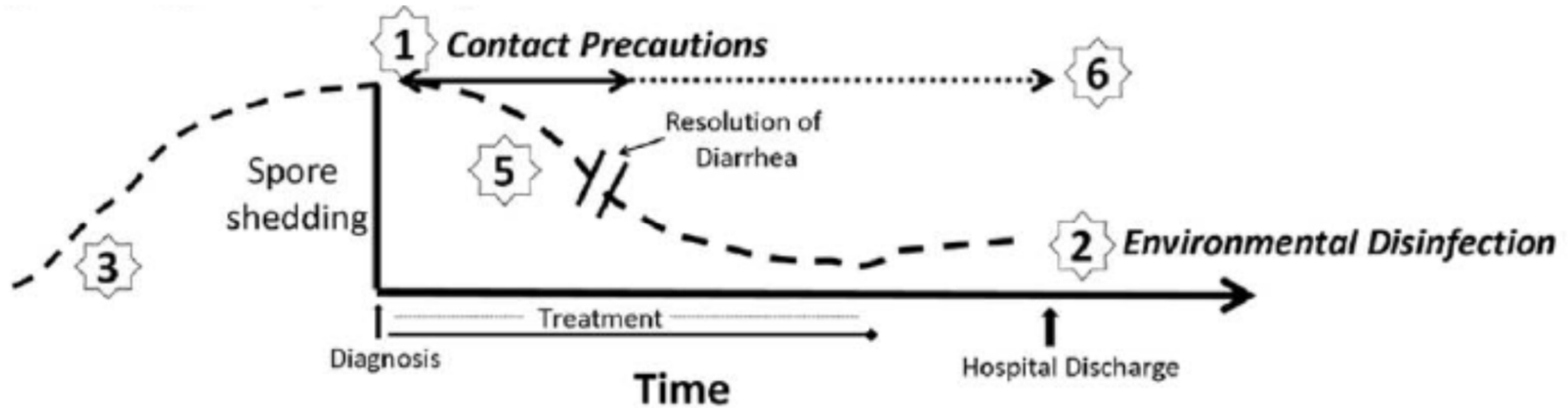
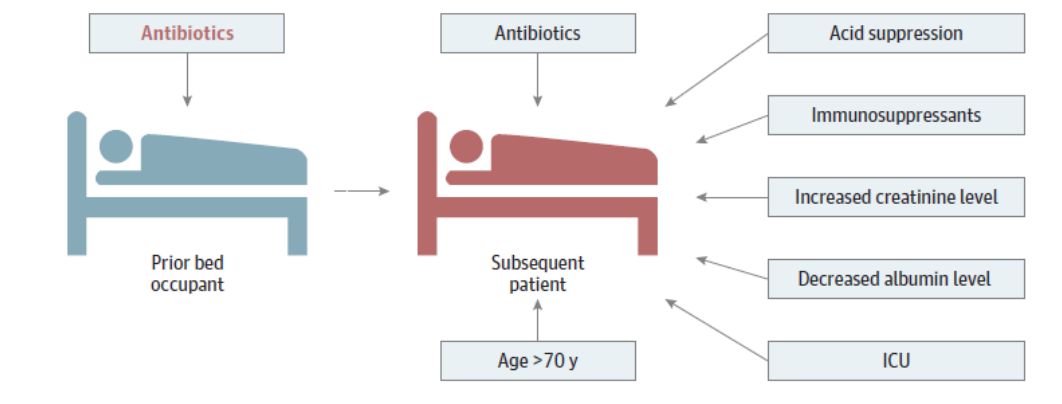


Figure 2. Schematic Depicting Risk Factors Significantly Associated With Increased Risk for *Clostridium difficile* Infection (CDI)



asymptomatische  
Carrier mit Antibiose

Multiple risk factors were identified related to the subsequent patient but, of all the potential risk factors examined that were related to the prior bed occupant, only antibiotics were associated with increased risk for CDI in subsequent patients. ICU indicates intensive care unit.

## Diagnostik (Methodik): „Problem gelöst“

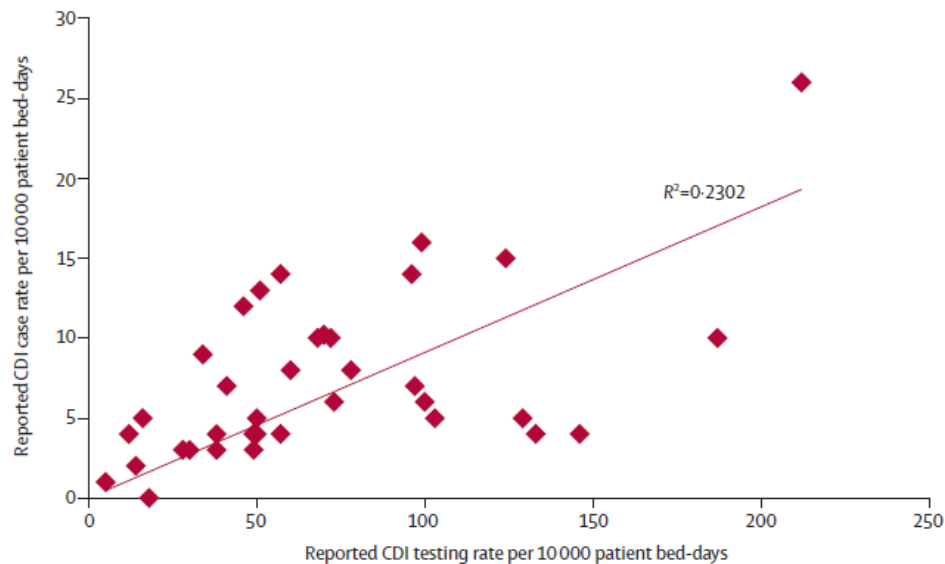
**TABELLE 1**

### Diagnostische mikrobiologische Untersuchungen auf *Clostridium difficile* und ihre Wertigkeit

Untersuchungsmethode	Indikation
Glutamat-Dehydrogenase (GDH) EIA (TAT < 2 Stunden)	Initialer Suchtest mit hoher Sensitivität und hohem negativen prädiktiven Wert; GDH-positive Proben benötigen obligat einen Bestätigungstest für die toxische Infektion.
Toxin-A- und -B-EIA (TAT < 2 Stunden)	Bestätigungstest für die toxische Infektion bei GDH-positiven Proben (2-Schritt-Algorithmus); Gute Korrelation mit schweren Infektionen bei nur eingeschränkter Sensitivität; Bei negativem Toxin-Nachweis wird eine NAAT empfohlen (3-Schritt-Algorithmus).
Zellkultur Zytotoxizitätstest, „cytotoxin neutralisation assay“ (CTNA) (TAT < 24 Stunden)	Referenztest für den Nachweis von Toxinen im Stuhl; Für die Routinediagnostik wird der CTNA aber aufgrund der längeren TAT und der geringen Standardisier- und Automatisierbarkeit kaum eingesetzt.
NAAT der Toxin-Gene (TAT < 4 Stunden)	Bestätigungstest für die toxische Infektion. Als Suchtest wird NAAT (z. B. PCR) nicht empfohlen, da auch vermehrt asymptomatische <i>C.-difficile</i> -Träger detektiert werden, die nicht behandelt und isoliert werden müssen.
anaerobe toxische Kultur (TAT > 3 Tage)	Diagnostischer Goldstandard als Bestätigungstest für die toxische Infektion; Eingeschränkte Bedeutung für die Frühdiagnostik der CDI aufgrund der langen TAT; Die Kultur ist Voraussetzung für die Ribotypisierung und die Antibiotika-Resistenztestung bei kritisch kranken Patienten und bei Ausbrüchen.

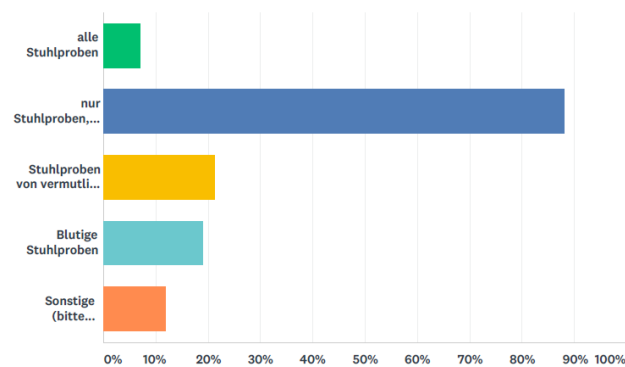
TAT, „turn-around-time“ (Befundlaufzeit); EIA, Enzym-Immunoassay; NAAT, Nukleinsäure-Amplifikationstest (z. B. Polymerasekettenreaktion [PCR])

# Unterdiagnose: Keine Diagnostik trotz Leitlinienempfehlung



Q3 Welche Stuhlproben werden bei Ihnen auf das Vorhandensein von *C. difficile* untersucht (Mehrfachnennungen möglich)?

Answered: 42 Skipped: 2



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
alle Stuhlproben	7,14% 3
nur Stuhlproben, bei denen der Einsender explizit die Diagnostik von <i>C. difficile</i> anfordert	88,10% 37
Stuhlproben von vermutlich nosokomialen Diarrhoefällen	21,43% 9
Blutige Stuhlproben	19,05% 8
Sonstige (bitte spezifizieren)	11,90% 5
Befragte gesamt: 42	



# Epidemiologie: Ist das noch ein relevantes Problem?

## Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10

Diese Tabelle bezieht sich auf:

Region: Deutschland, ICD10: A04.7 Enterokolitis durch Clostridium difficile, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung "Deutschland 2011"

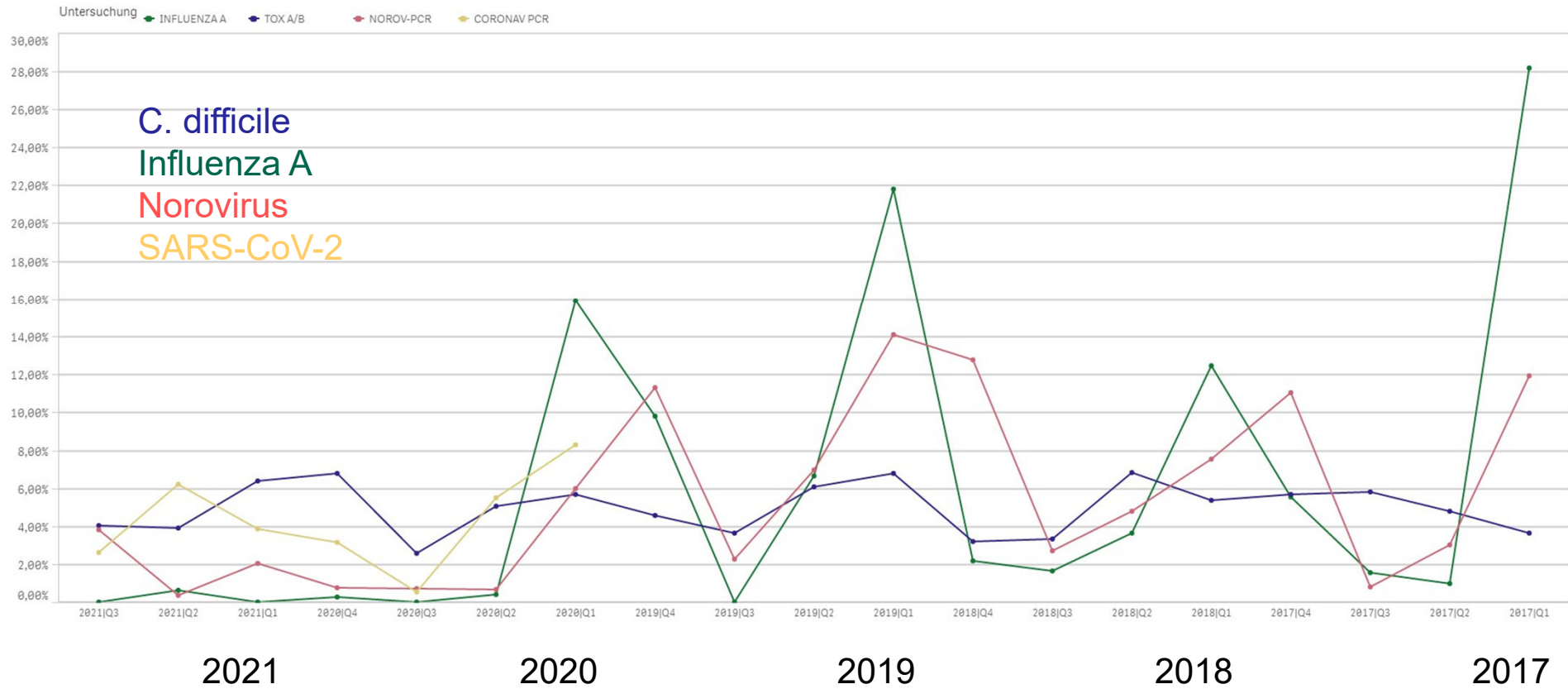
Sachverhalt	Jahr (aufsteigend)											
	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2005	2000
<b>Absolute Fallzahl (Behandlungsort der Patienten/-innen)</b> <small>Info</small>												
insgesamt	20.257	24.596	26.750	28.406	32.203	30.437	31.738	28.950	28.187	23.207	11.532	1.268
männlich	8.269	9.943	10.612	11.364	12.669	12.094	12.409	11.270	10.986	9.057	4.447	464
weiblich	11.988	14.653	16.138	17.042	19.534	18.343	19.329	17.680	17.201	14.150	7.085	804
Kurzlieger (1 bis 3 Tage)	2.581	2.987	3.193	3.229	3.549	3.180	3.147	2.834	2.868	2.207	823	100
Stundenfälle	73	82	88	100	95	91	91	71	67	64	21	3
Sterbefälle	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Durchschnittliche Verweildauer (in Tagen)	10,1	10,5	10,3	10,7	10,8	11,0	11,2	11,4	11,3	11,5	13,0	15,4
<small>Die folgenden Fallzahlen wurden ohne Patienten/-innen mit ausländischem/unbekanntem Wohnsitz, Alter, Geschlecht ermittelt.</small>												
<b>Absolute Fallzahl (Wohnsitz der Patienten/-innen)</b> <small>Info</small>												
insgesamt	20.215	24.557	26.715	28.367	32.165	30.393	31.690	28.901	28.136	23.162	11.522	1.265
männlich	8.257	9.925	10.597	11.347	12.651	12.078	12.390	11.254	10.970	9.036	4.443	463
weiblich	11.958	14.632	16.118	17.020	19.514	18.315	19.300	17.647	17.166	14.126	7.079	802
<b>Altersspezifische Fallzahl je 100.000 Einwohner</b> <small>Info</small>												
unter 15 Jahren	3	3	4	4	4	4	3	3	4	3	1	0
15 bis unter 45 Jahre	5	5	5	6	7	6	6	6	7	5	3	1
45 bis unter 65 Jahre	12	14	15	16	17	16	16	15	16	12	7	1
65 Jahre und älter	86	108	120	128	149	143	153	139	133	109	57	6
<b>Altersstandardisierte Fallzahl je 100.000 Einwohner</b> <small>Info</small>												
insgesamt	22	27	30	32	37	36	38	35	35	29	16	2
männlich	17	21	23	25	29	28	30	28	28	23	13	2
weiblich	26	33	36	39	45	43	46	42	42	34	18	2

Die Tabelle wurde am 01.10.2021 14:04 Uhr unter [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) erstellt.

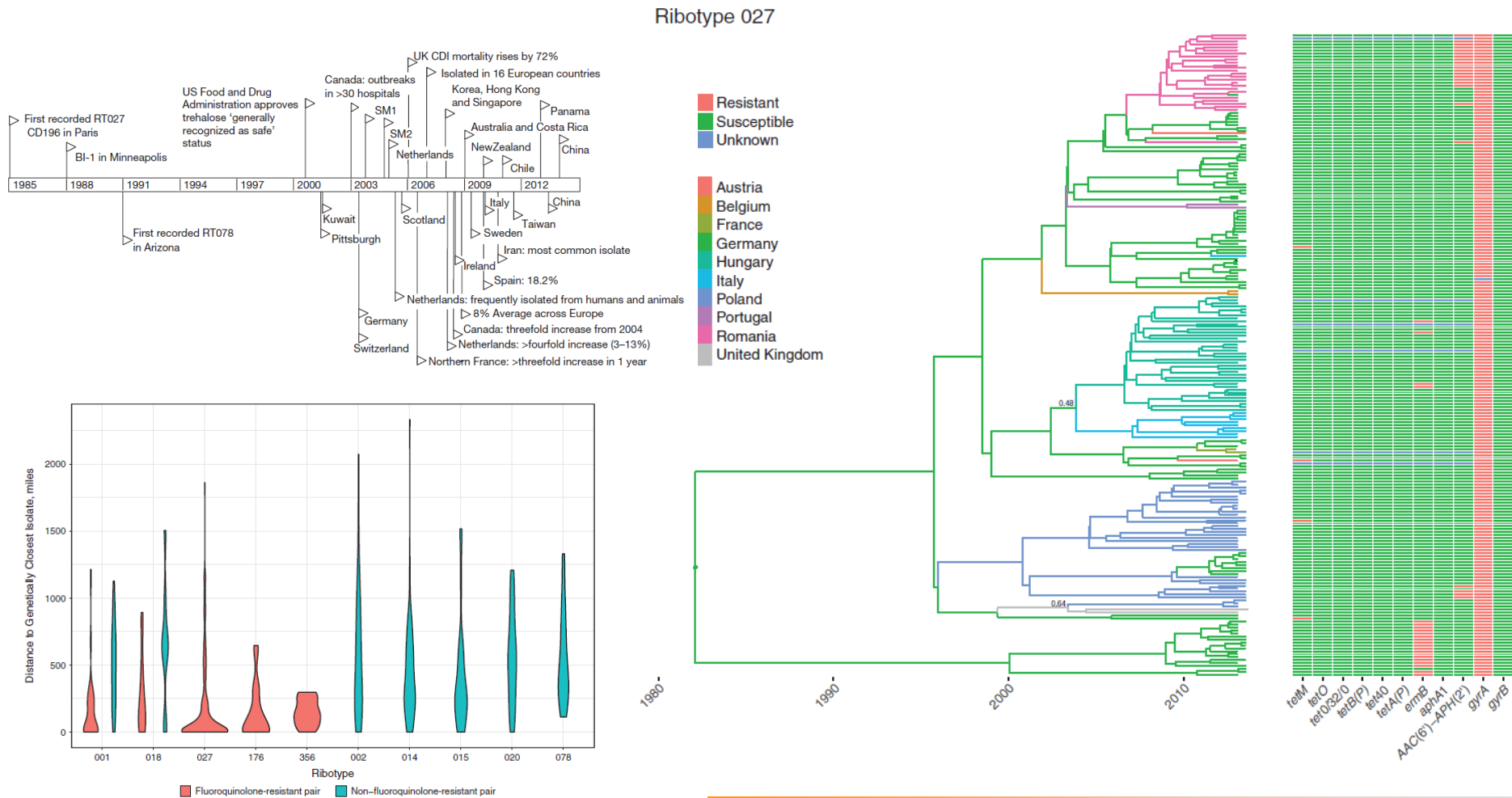
(Siehe auch Informationen zu [Datenquelle\(n\)/Ansprechpartner](#), [Anmerkung\(en\)](#), [Links auf andere Fundstellen](#), [Aktualität der Daten](#) [Zu den interaktiven Grafiken](#))

# auch ein Problem im „Coronajahr“

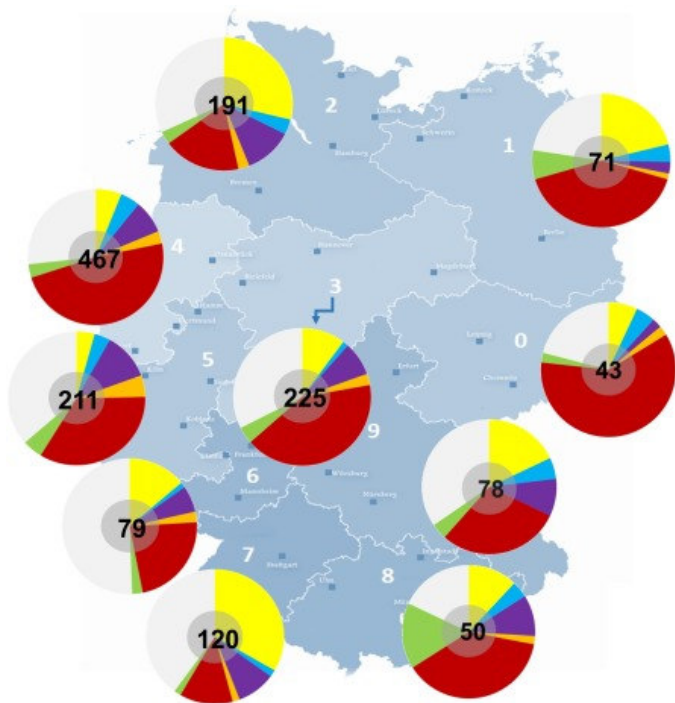
Zeitlicher Verlauf (Prozent)



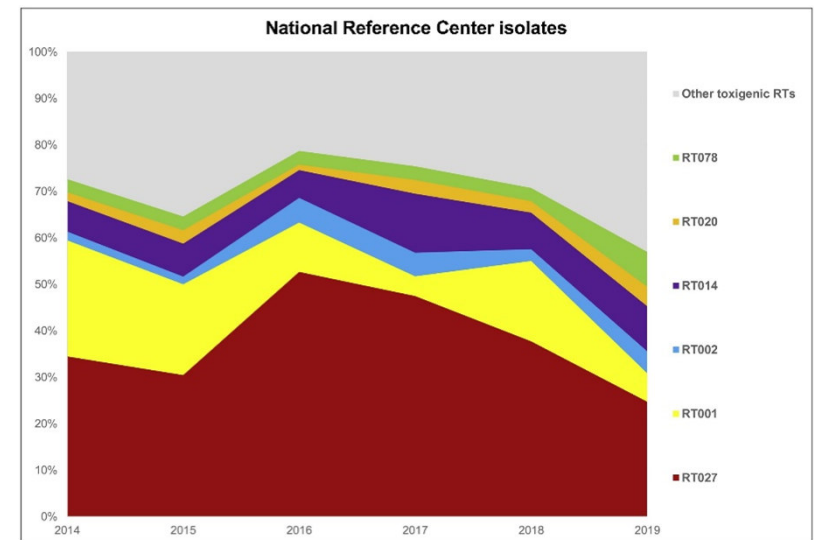
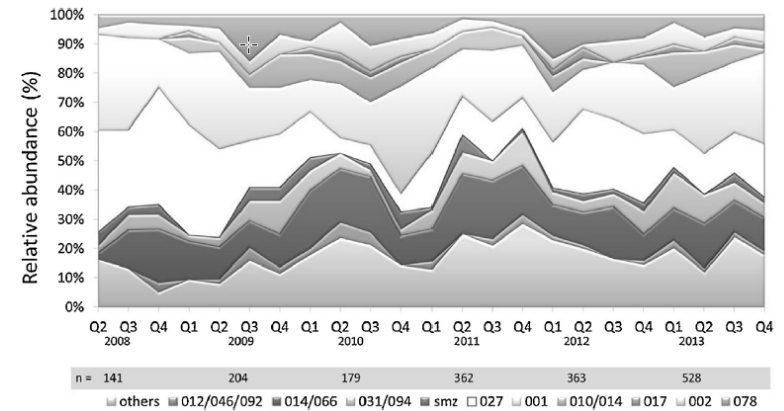
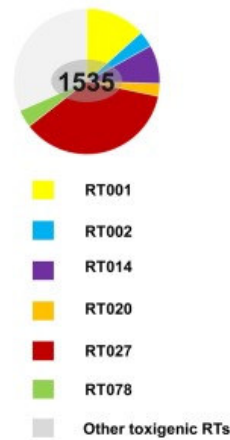
# Besondere Relevanz: Neue, pandemische, multiresistente Stämme (z.B. RT027)



# Molekulare Epidemiologie in Deutschland

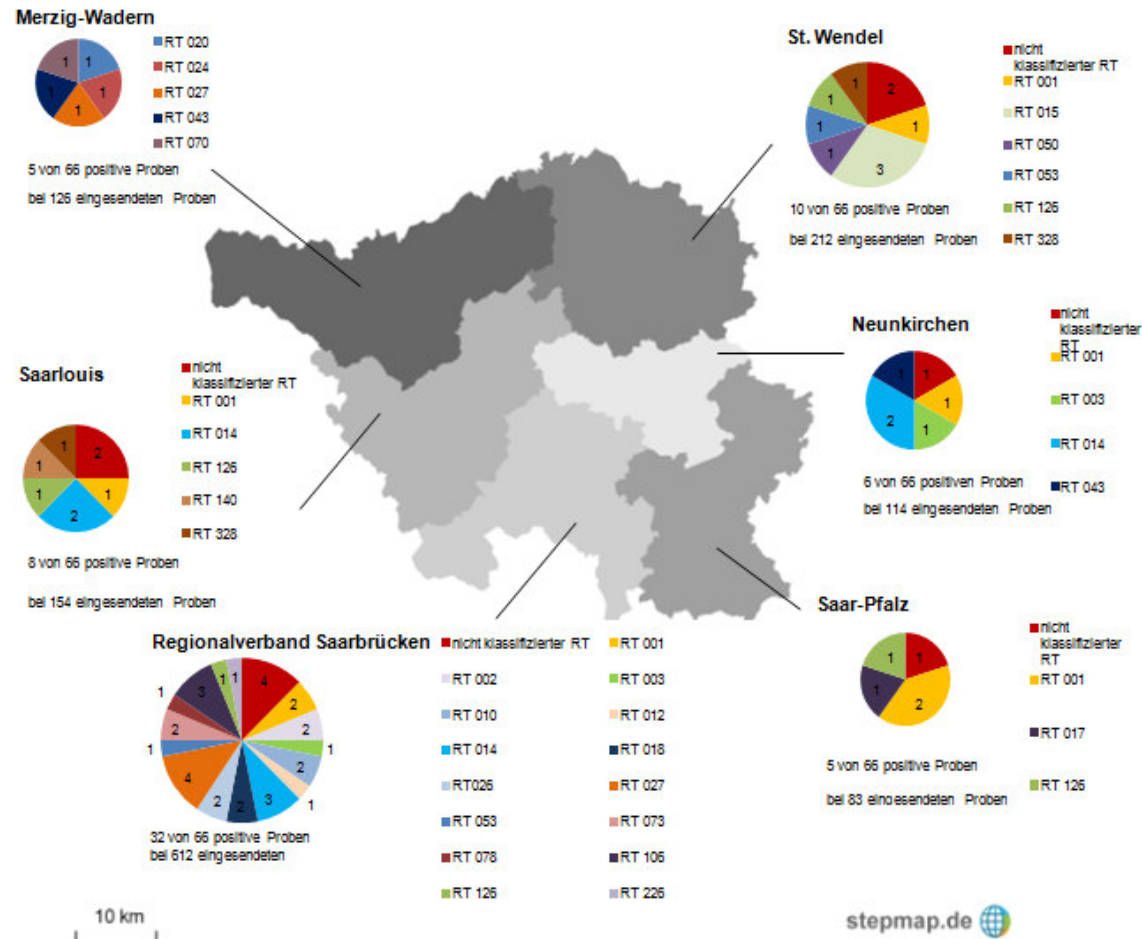


National Reference Center

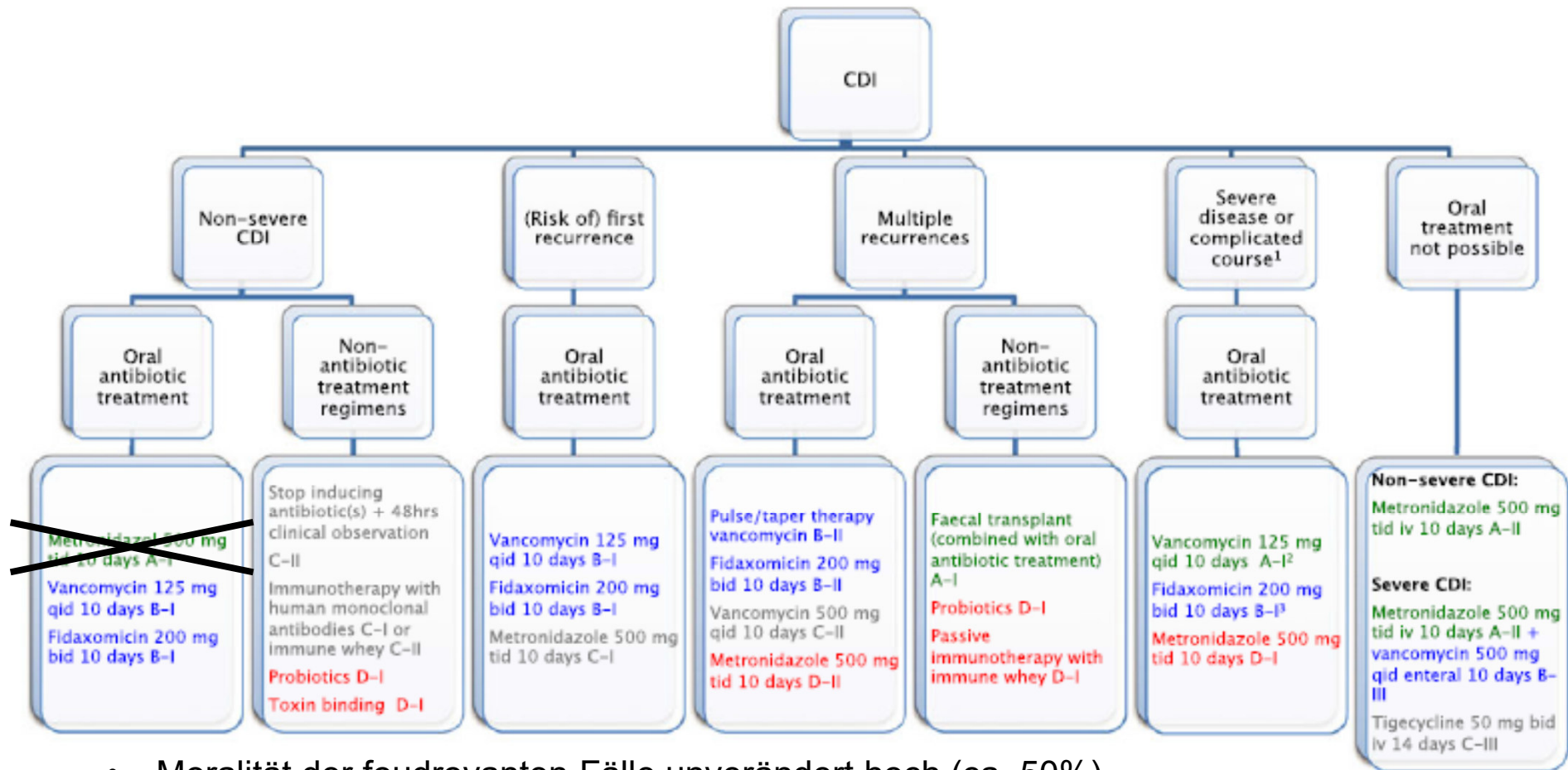




# Durchseuchung in Altenheimen: Wo steckt man sich an?



# Therapie: Einfach möglich



- Morbidität der foudroyanten Fälle unverändert hoch (ca. 50%)
- Stratifizierung zur „nicht-antibiotischen“ Strategie nicht definiert
- Bezahlung der Spendertesting FMT nicht geklärt
- Rezidivprophylaxe: Indikation?

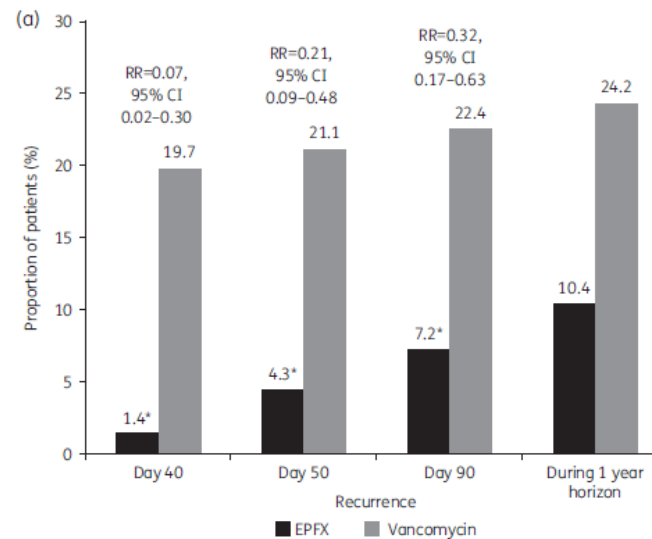
# Rezidivtherapie (prolongiert, ausschleichend)

**Table 1.** Guideline recommendations for extended duration vancomycin therapy.

Source	Acute	Extended
SHEA/IDSA <sup>5</sup>	125 mg four times daily × 10–14 days	125 mg BID × 1 week, 125 mg daily × 1 week, then 125 mg every 48 or 72 h × 2–8 weeks
ESCMID <sup>6</sup>	125 mg four times daily × 10 days	125–500 mg daily pulsed every 48–72 h × 3 weeks minimum
ASID <sup>7</sup>	125 mg four times daily × 14 days	125 mg BID × 1 week, then 125 mg every 48 h × 2–8 weeks
ACG <sup>8</sup>	125 mg four times daily × 10 days	125 mg daily pulsed every 72 h × 10 doses

ACG, American College of Gastroenterology; ASID, Australasian Society of Infectious Diseases; BID, twice daily; ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; IDSA, Infectious Disease Society of America; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America.

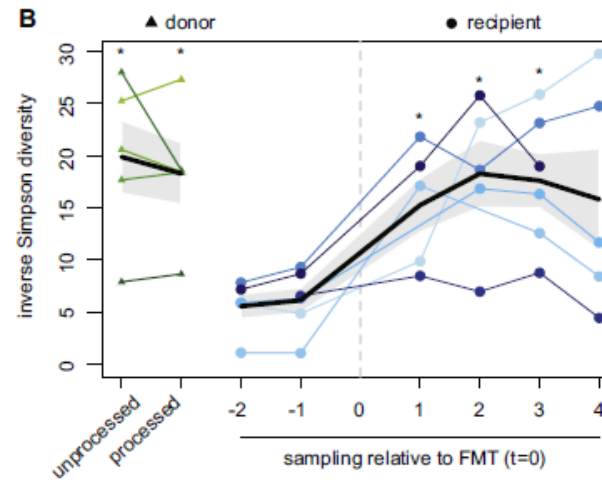
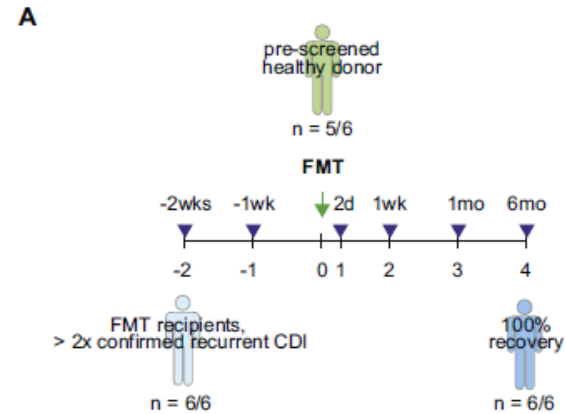
## EXTEND Studie (Fidaxomycin)



# Mikrobiomtherapie (FMT)

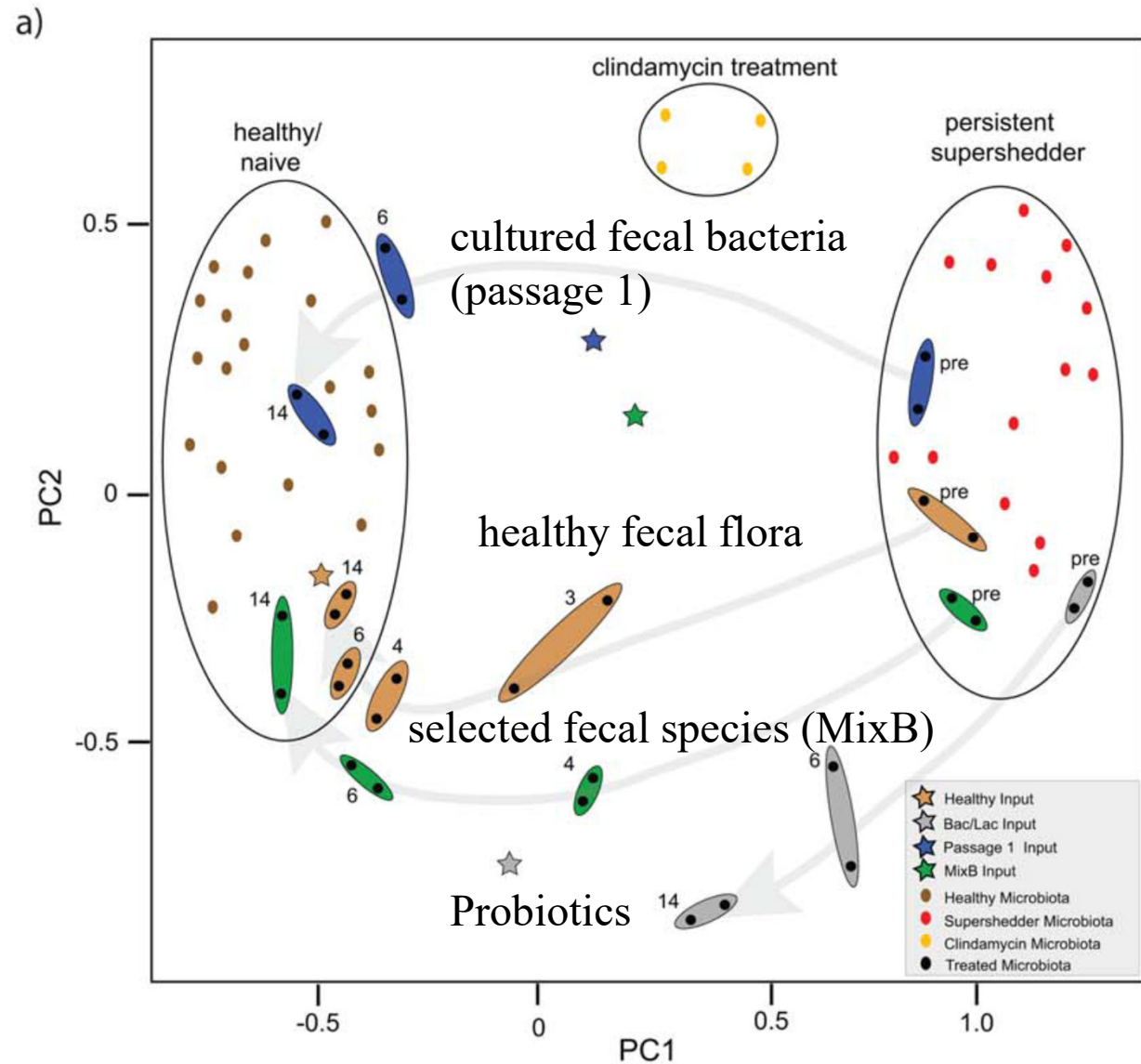


Seekatz et al, Anaerobe 2018; Lübbert et al DÄ 2014



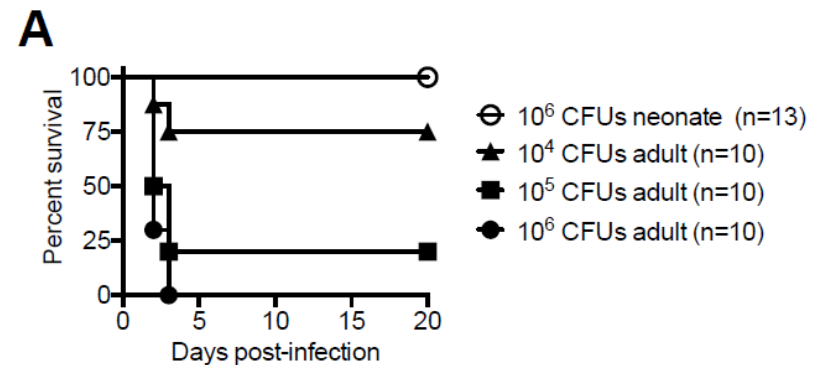
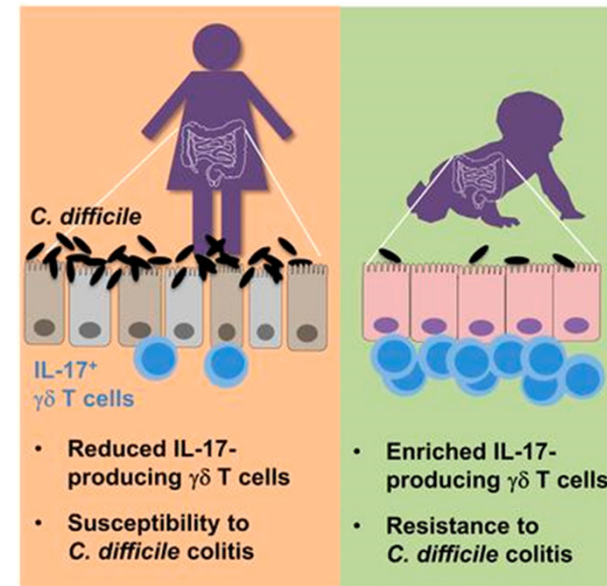
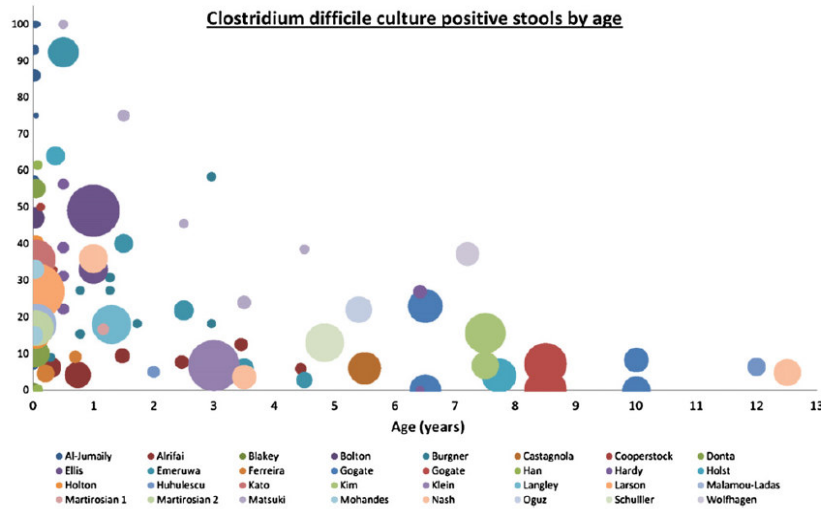


Der „Traum“ einer  
 gezielten  
 Mikrobiomtherapie:  
 „next generation  
 probiotics“

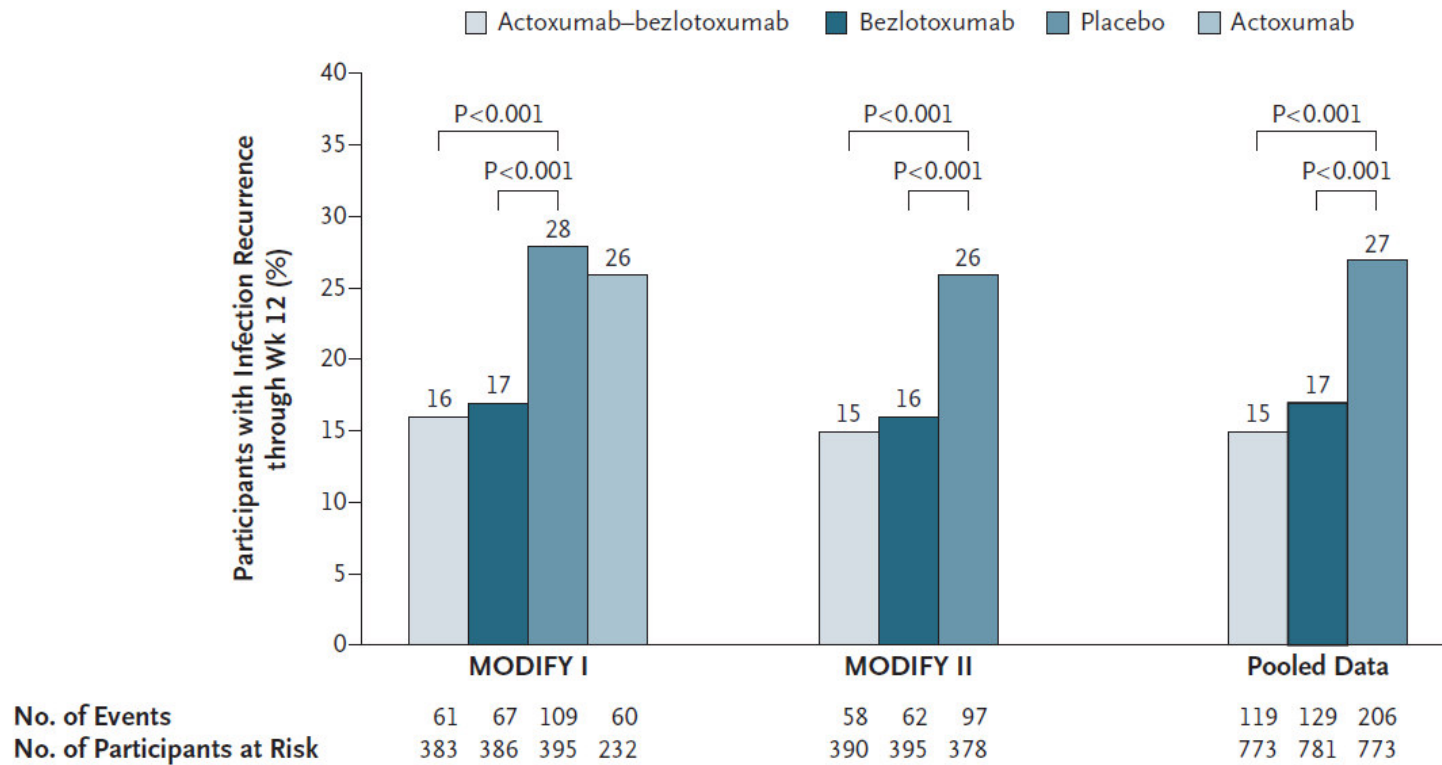


# Immunologische Faktoren (natürliche Immunität im Säuglingsalter)

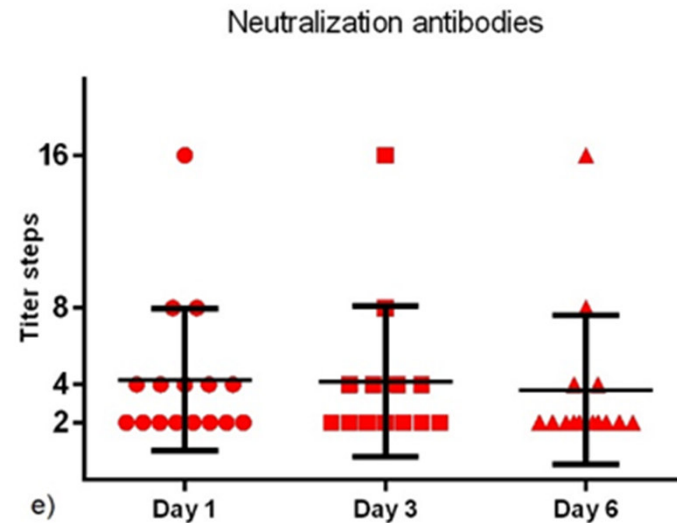
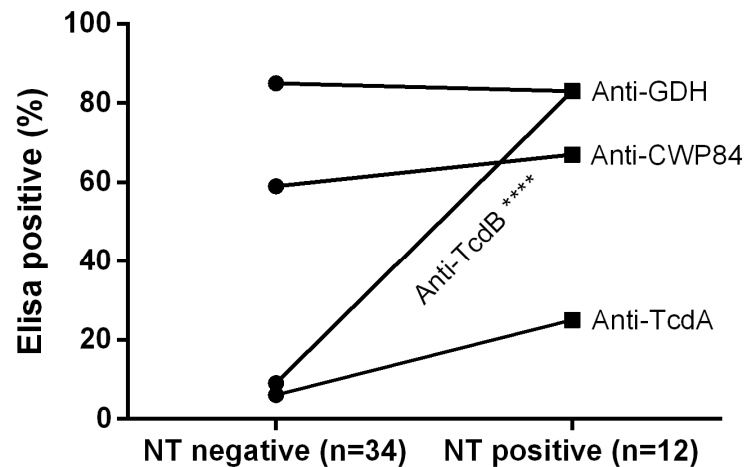
???? keine Rezeptoren ????



# Humorale Immunität: Passive Immunisierung (anti-TcdB)



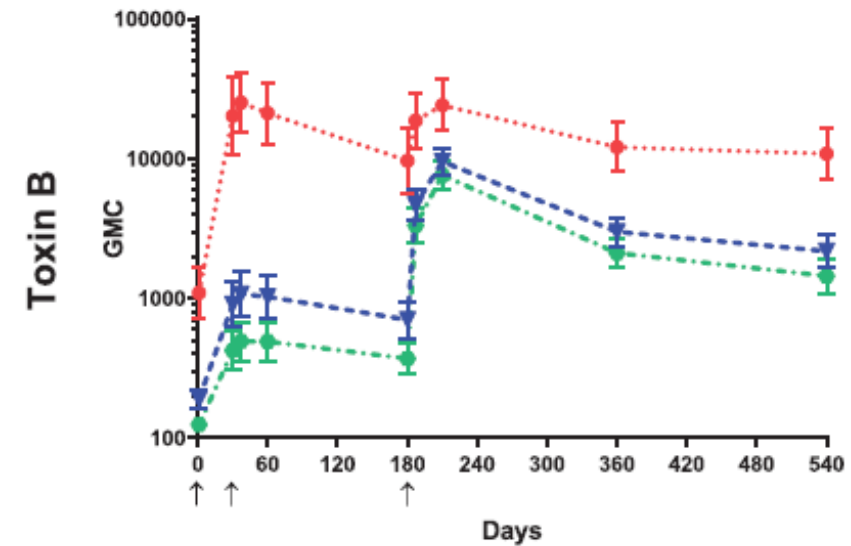
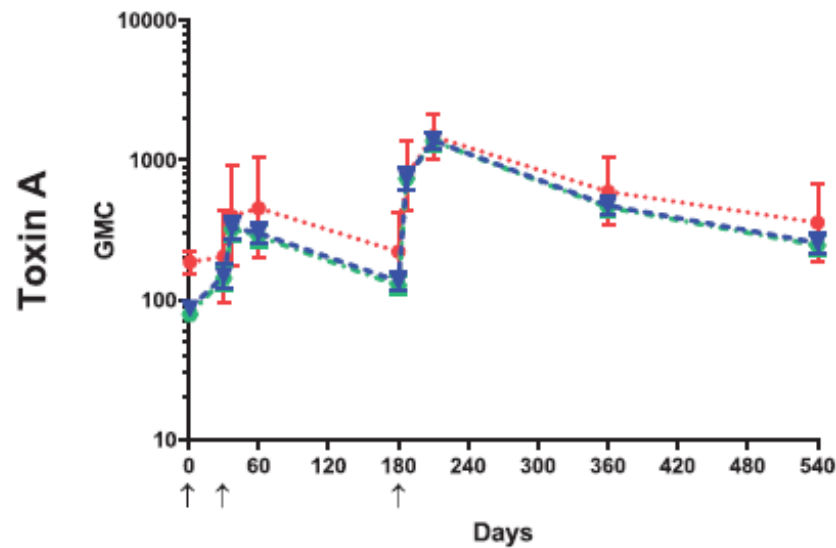
## *C. difficile* Seroprävalenz und neutralisierende Antikörper



- NIEDRIGE Seroprävalenz, GERINGE Antikörpertiter
- KEINE Korrelation mit Schwere der Erkrankung oder späteren Rezidiven fehlt
- keine Booster Effekt im Rahmen der CDI (erste Behandlungswoche)

Keine ausreichende Immunisierung auch bei wiederholter interstinaler Exposition

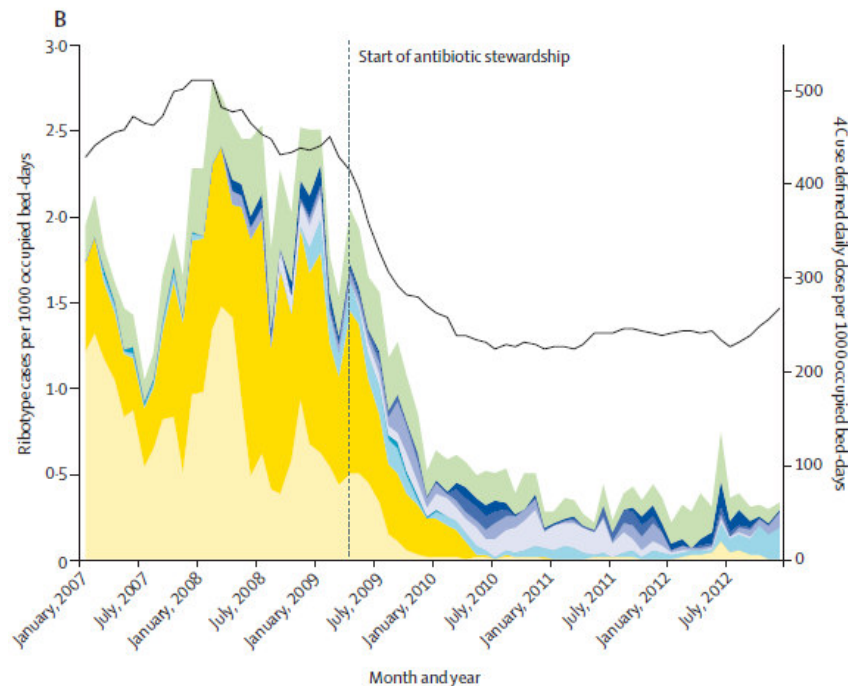
## Aktive Toxoid Vakzine (systemische Exposition)



- Booster Effekt bei Seropositiven (rot) für anti-Toxin B
- „Supra-normale“ Antikörper Stimulation nach systemischer Applikation
- Klinischer Effekt nachgewiesen (Rezidivrate)  
(Zulassungsverfahren FDA läuft)



... ein relevantes Problem, gegen das man effektiv vorgehen kann



### Risikostratifizierung (FQ-Resistenz)

- HA (wahrscheinlich „vermeidbar“)
- CA (wahrscheinlich „nicht vermeidbar“)

### Effektive Maßnahmen:

- Basishygiene (Grundreinigung)
- Antibiotic stewardship (ABS)
- Diagnostic stewardship
- Surveillance
  - Ausbruchsmangement (sporozide Desinfektion)

## Zusammenfassung

### Relevante Probleme

- Ubiquitärer Keim (CA)
- häufigster nosokomialer Durchfallerreger
- keine kausale Therapie
- FMT (individuelle Therapie)
  
- kaum schützenden Antikörper
- Ausbrüche

### Realistische Chancen

- vermeidbarer Krankenhauskeim
- einfach/schnell diagnostizierbar
  
- orale antibiotische Therapie
- Weiterentwicklungen der Mikrobiomtherapie „next generation probiotics“
- passive/aktive Impfung
- Vermeidung als Marker für erfolgreich gelebtes Hygiene- und Infektionsmanagement

