

# *Clostridium difficile* Infektion (CDI)

Hygienemaßnahmen und Therapie



C diff Barbie

5. Hygienetag Köln  
22.10.2014

# Klinische Bedeutung

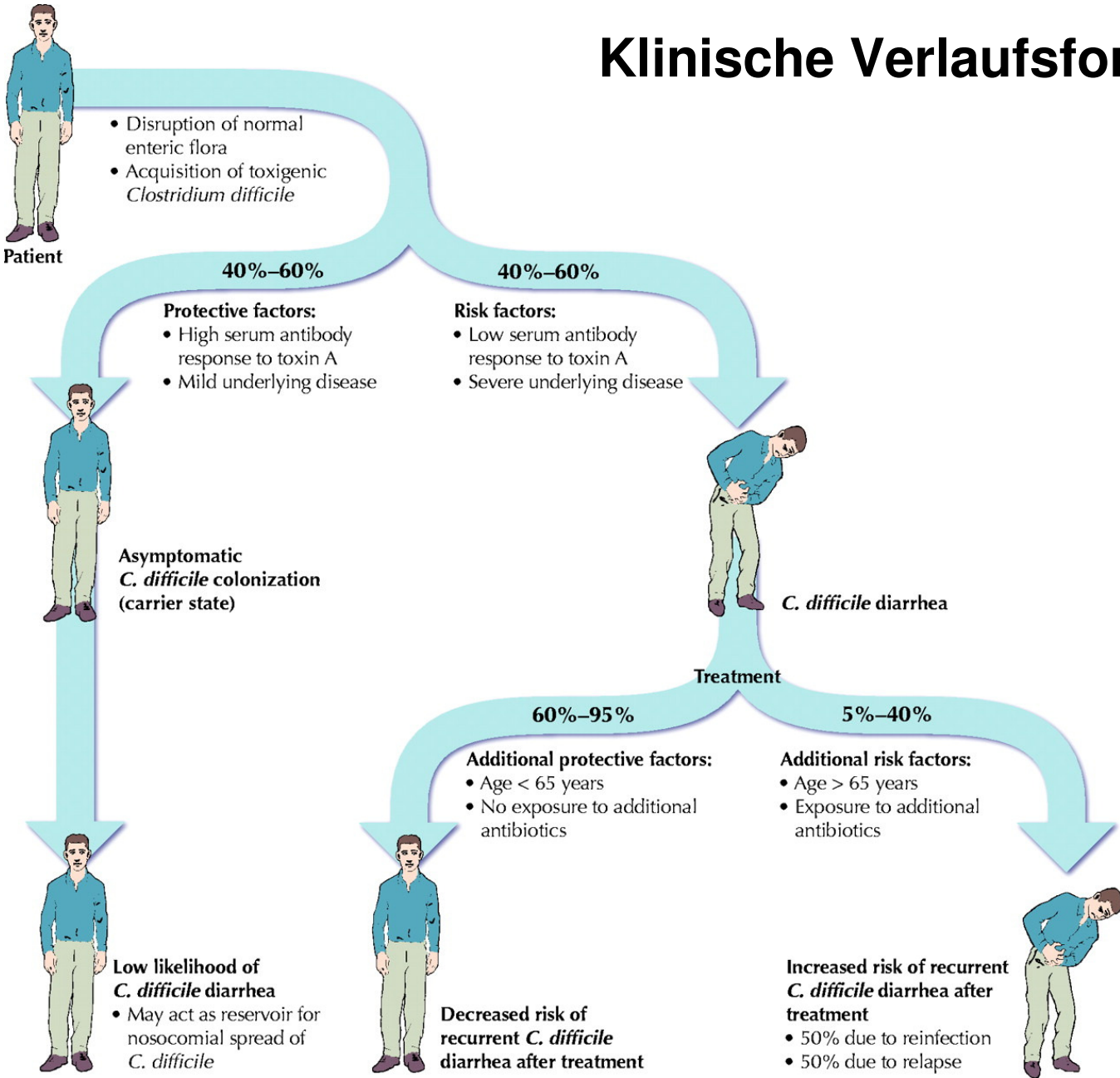
Die CDI äußert sich überwiegend durch neu aufgetretene Diarrhoe und kann zu lebensgefährlichen Elektrolytverschiebungen führen

## Krankheitsbilder

- Diarrhoe
- Ileus
- Toxisches Megacolon

**Problem: Rezidive** (Reaktivierung oder Neuinfektion) bis 25%

# Klinische Verlaufsformen CDI



22.10.2014

# Prognostische Faktoren

- Alter (>65)
- Systemische Antibiotikatherapie
- Leukozytenzahl
- Albumin
- Serumkreatinin
- Komorbidität
  
- Humorale Immunantwort
- Riboptyp?

# Therapie CDI

- 1) Wenn möglich, Antibiotika absetzen
- 2) Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr
- 3) Keine Motilitätshemmer
- 4) Evtl. Protonenpumpenhemmer absetzen
- 5) Spezifische antibiotische Therapie (i.v., oral, rectal)
- 6) Probiotika?
- 7) Stuhltransplantation
- 8) Immunotherapie?
- 9) Toxin-bindende Polymere oder Harze?

Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)

### Neu 2013: ESCMID

Arti

**European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI)**

Sylvia B. Debast, Martijn P. Bauer, Ed J. Kuijper, on behalf of the Committee\*

Centre for Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

# CDI: spezifische antibiotische Therapie

Abhängig von

- Schweregrad der Erkrankung
- Patient (Schwere der Grunderkrankung, Immunstatus)
- Erstinfektion oder Rezidiv (Def.: Wiederauftreten von CDI innerhalb von 8 Wochen nach vorheriger Episode)
- Orale Gabe möglich?

Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). 2013

22.10.2014

# ESCMID: Faktoren (ohne andere Ursache), die mit schwerer Colitis korrelieren

- Leukozytose  $> 15 \times 10^9/$  oder Linksverschiebung
- Serum Albumin  $< 30\text{g/L}$
- Serum Kreatinin  $\geq 133 \mu\text{mol/L}$  oder  $\geq 1,5$  mal höher als vor Erkrankung
- Serumlaktat  $\geq 5 \text{ mmol/L}$
- Pseudomembranöse Kolitis
- Bildgebung: Wandverdickung, Distension Colon,
- Aszites
- Klin: Fieber, haemodyn. Instabilität, Peritonitis, Resp. Insuffizienz, Ileus

## Weitere Prognostische Faktoren:

- Alter  $> 65$
- Komorbidität (Schwere Grunderkrankung oder Immundefizienz)

Debast et a.



# Definition schwere CDI

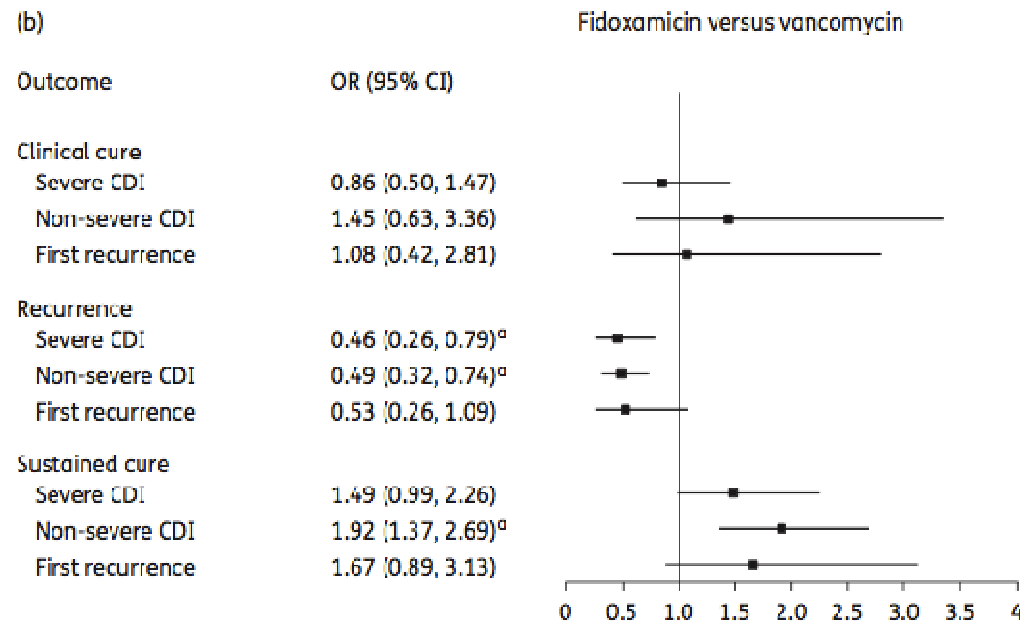
- Schwere Colitis/ungünstige prognostische Faktoren

Oder

- Komplizierter Krankheitsverlauf mit systemischer Toxinwirkung und Notwendigkeit für Intensivaufenthalt, Kolektomie oder Tod

# Fidaxomicin

- Geringer Effekt auf Darmflora
- Heilungsraten vergleichbar mit Vancomycin
- Weniger Rezidive



Syst. Review und Metaanalyse

2 Studien (1164 Pat.) für Vergleich Vanco vs. Fidaxomixin eingeschlossen

<sup>a</sup>Significant difference between fidaxomicin and vancomycin (95% CI excludes 1).

**Figure 2.** Forest plot for (a) overall population and (b) patient subgroups for clinical cure, recurrence and sustained cure for fidaxomicin versus vancomycin based on meta-analysis of data from Study 003 and Study 004.<sup>47,48</sup>

# ESCMID Leitlinie CDI Therapie

## 1. Infektion

### 1) Nicht schwer:

nicht-epidemische Situation und CDI assoziiert mit AB-Therapie:

Stopp der Antibiotikatherapie und enge Beobachtung über 48h (CII)

oder

Metronidazol oral 3 x 500 mg für 10-14 Tage (AI)

Alternative: Vancomycin oral, Fidaxomicin (BI)

# CDI Therapie

## 1. Infektion

### 2) Schwer

**Vancomycin 4 x 125 mg für 10 Tage (AI)**

oder

Vancomycin 4 x 500 mg für 10 Tage (BIII )

Alternative: Fidaxomicin 2 x 200mg (BI)

→ keine Daten zu lebensbedrohlichen Erkrankungen oder tox. Megacolon!!

Chirurgie:

Kolektomie: bei Perforation, tox. Megacolon, akutem Abdomen, schwerem Ileus, Marker: hohes Serum-Laktat

zukünftige Alternative: Ableitendes Ileostoma und Kolon-Lavage?

# 1. Rezidiv oder Risiko für Rezidiv

## ESCMID

- Vancomycin 4 x 125 mg für 10 Tage (BI)
- Fidaxomicin 2 x 200 mg für 10 Tage (BI)
- Metronidazol 3 x 500 mg für 10 Tage (CI)

## SHEA/IDSA:

wie 1.  
Erkrankung

## 2. und mehr Rezidive

- Vancomycin 4 x 125 mg für 2 Wochen, dann gepulst für 4 Wochen (BII)
- Vancomycin 4 x 125 mg für 2 Wochen, dann 2-3 x 125 mg für 2-8 Wochen (BII)
- Fidaxomicin 2 x 200mg für 10-14 Tage (BII)
- Vancomycin 4 x 500 mg für 10-14 Tage (CII)

Nicht antibiotisch:

- Stuhltransplantation (AI)

Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. 2013

# Therapie, wenn orale Antibiotikagabe nicht möglich ist

- Nicht schwer: Metronidazol 3 x 500 mg iv 10-14 Tage (IA)
- Schwer: Metronidazol 3 x 500 mg iv für 10-14 Tage  
+ Vancomycin Einlauf 4 x 500mg (IIB)  
oder  
+ Vancomycin 4 x 500 mg über Magensonde (IIB)
- Tigecyclin 2 x 50 mg iv für 14 Tage (IIIC)

# Behandlungsansprechen

- Verminderte Stuhlfrequenz  
oder
- Verbesserte Stuhlkonsistenz
- und Besserung der klinischen und Laborparameter und keine neuen Zeichen einer schweren Infektion
- Bes. bei Metronidazol klin. Ansprechen oft erst nach 3-5 Tagen
- Vollständig normaler Stuhl evtl. erst nach Wochen



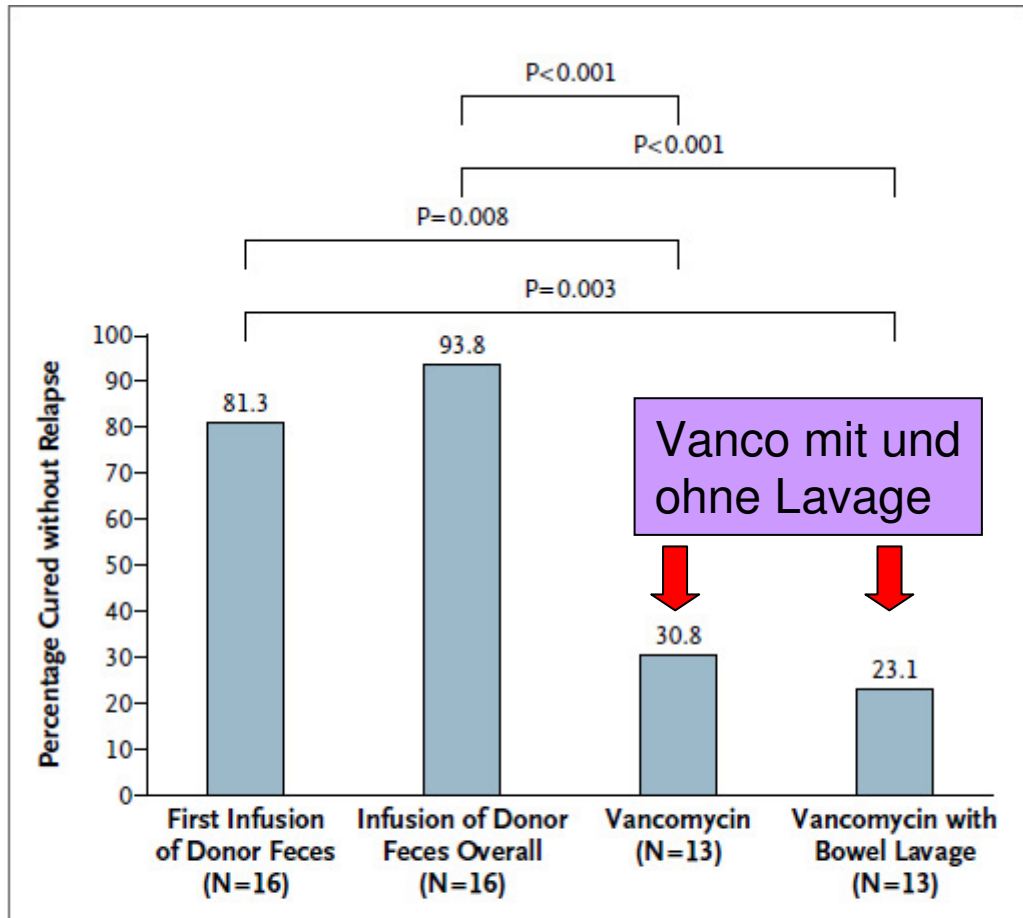
ORIGINAL ARTICLE

## Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D.,  
Susana Fuentes, Ph.D., Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D.,  
Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D.,  
Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D.,  
Peter Speelman, M.D., Ph.D., Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D.,  
and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.

N Engl J Med  
Volume 368(5):407-415  
January 31, 2013

# Stuhltransplantation



**Figure 2.** Rates of Cure without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

Shown are the proportions of patients who were cured by the infusion of donor feces (first infusion and overall results), by standard vancomycin therapy, and by standard vancomycin therapy plus bowel lavage.

## 3 Studienarme:

- 1) 4 d Vanco, dann Darmspülung, dann Stuhltransplantation (über Magensonde)
- 2) Standard Vancomycin
- 3) Standard Vanco + Darmspülung

Endpunkt: Beendigung Diarrhoe und kein Rückfall nach 10 Wochen

# Fecal Microbiota Transplant for Relapsing *Clostridium difficile* Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study

Ilan Youngster,<sup>1,2,3</sup> Jenny Sauk,<sup>2,4</sup> Christina Pindar,<sup>1</sup> Robin G. Wilson,<sup>4</sup> Jess L. Kaplan,<sup>2,5</sup> Mark B. Smith,<sup>6</sup> Eric J. Alm,<sup>6</sup> Dirk Gevers,<sup>7</sup> George H. Russell,<sup>2,5</sup> and Elizabeth L. Hohmann<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, <sup>2</sup>Harvard Medical School, <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Boston Children's Hospital, <sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital, and <sup>5</sup>Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Massachusetts General Hospital for Children, Boston; and <sup>6</sup>Department of Biological Engineering, and <sup>7</sup>Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts

## Fecal Microbiota Transplant (FMT)

- 20 Patienten, 10 in jedem Studienarm
- Studienarme: coloskopische und nasogastale Verabreichung
- Primärer Endpunkt: Sistieren der Diarrhoe ohne Rekkurenz nach 8 Wochen

# Empfänger

- Altersmittel ca.50, 3 Kinder
- Erste CDI (3-66 months)
- Zahl Rekurrenzen (2-14 Episoden)
- Fast alle Vancomycin Taper-Versuch
- 50-70% Fidaxomicin-Versuch
- 60-70% hospitalisiert wegen CDI
- gleichzeitige IBD erlaubt
- 37 Pat., 20 eingeschlossen, 16 ausgeschlossen
  - 1 Ablehnung
- KEINE statistisch signifikante Differenz zwischen Gruppen

# Spender

- 18-50 Jahre
- Risikoanamnese
- Blutbankscreening
- keine Antibiotika in den letzten 3 Monaten
- Normaler BMI
- **Routinelabor**
- **Serologie**
- *HIV 1/2 (IgG) and E1A*
- *HAV (IgG and IgM)*
- *HBV HCV (IgG)*
- *Syphilis serology (Trep-sure ELISA)*

## **Stuhluntersuchung**

*Clostridium difficile* Toxin by ELISA, PCR  
Kultur auf darmpathogene Bakterien (mit Anreicherung) inklusive Vibrio, Listeria und E. coli 0157

*Giardia* Antigen

*Cryptosporidium* Antigen

*Cyclospora, Isospora* (Mikroskopie)

Darmparasiten/Eier (Mikroskopie)

*Helicobacter pylori* Antigen

Rotavirus ELISA

Consensus testing: Bakken J et al; Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 December ; 9(12):1044

Youngster I. Clin Infect Dis. 2014 Jun;58(11):1515-22

# Stuhltransplantation

- In kleinen Studien hohe Heilungsraten
- Technische Voraussetzungen
- Screening der Spender
- Limitierte Erfahrung
  - bei fortgeführter systemischer Antibiotika-Therapie
  - SIRS
  - Onkologische Erkrankungen

# Therapie CDI

- 1) Wenn möglich, Antibiotika absetzen
- 2) Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr
- 3) Keine Motilitätshemmer
- 4) Evtl. Protonenpumpenhemmer überdenken
- 5) Spezifische antibiotische Therapie (i.v., oral, rectal)
- 6) Therapie richtig dosiert und ausreichend lange
- 7) ~~Probiotika? → DI~~
- 8) Stuhltransplantation
- 9) (Immunotherapie → evtl. bei spez. Patientengruppen (CI) nicht bei Rezidiv (DI))
- 10) ~~Toxin-bindende Polymere oder Harze → DI~~

# Empfehlungen Hygienemaßnahmen

- HICPAC 2007
- RKI 2009
- SHEA-IDSA 2010
- SHEA-IDSA 2011 update on hand hygiene



# Summary of Infection Control Measures for the Prevention of Horizontal Transmission of *Clostridium difficile*

Variable	Strength of recommendation	Reference(s)
Hand hygiene	A-II	
Contact precautions		
Glove use	A-I	Johnson et al <sup>150</sup>
Gowns	B-III	
Use of private rooms or cohorting	C-III	
Environmental cleaning, disinfection, or use of disposables		
Disinfection of patient rooms and environmental surfaces	B-II	
Disinfection of equipment between uses for patients	C-III	Brooks et al <sup>79</sup>
Elimination of use of rectal thermometers	B-II	Mayfield et al, <sup>76</sup> Wilcox et al
Use of hypochlorite (1,000 ppm available chlorine) for disinfection	B-II	

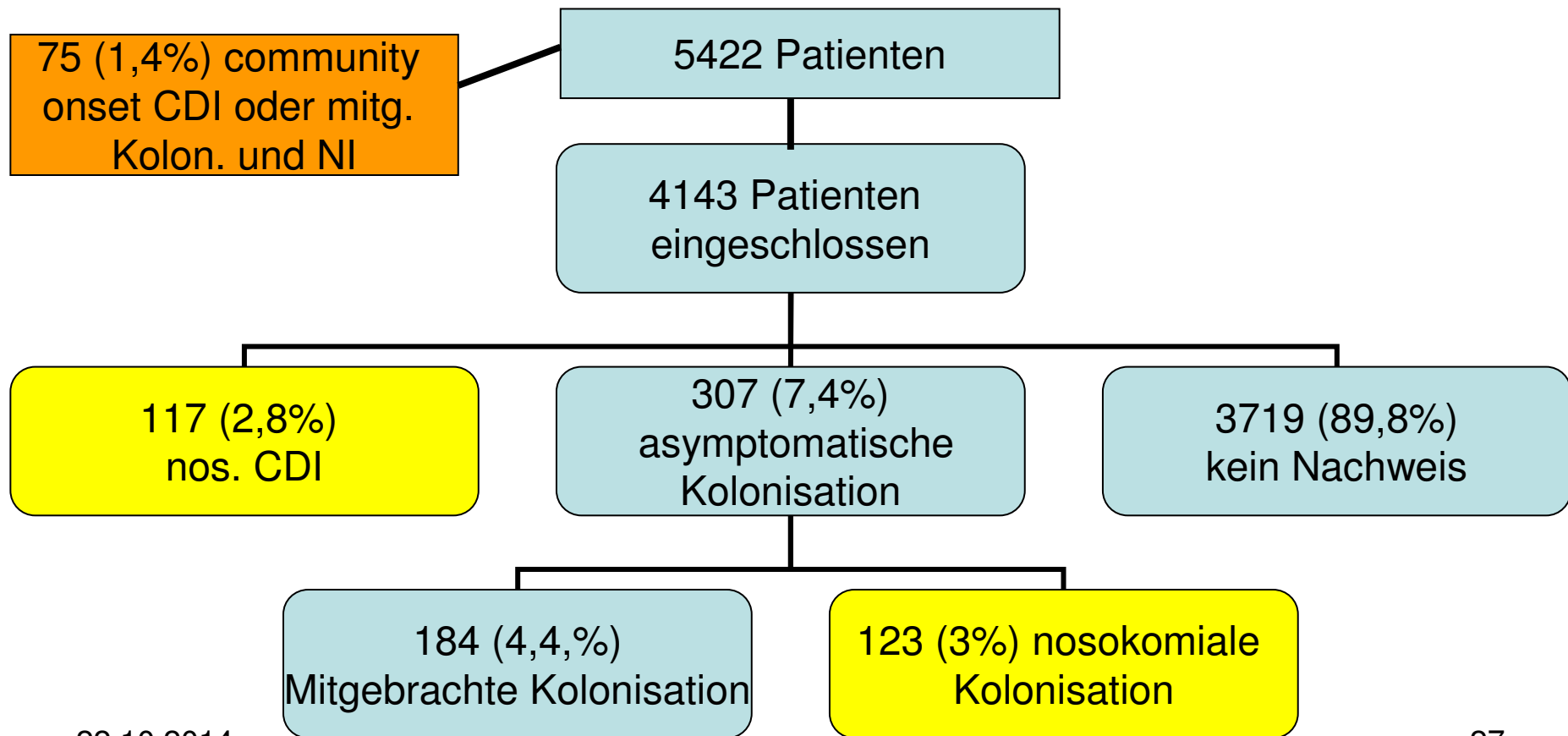
Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)

# Hygienemaßnahmen zur Verhinderung der Transmission

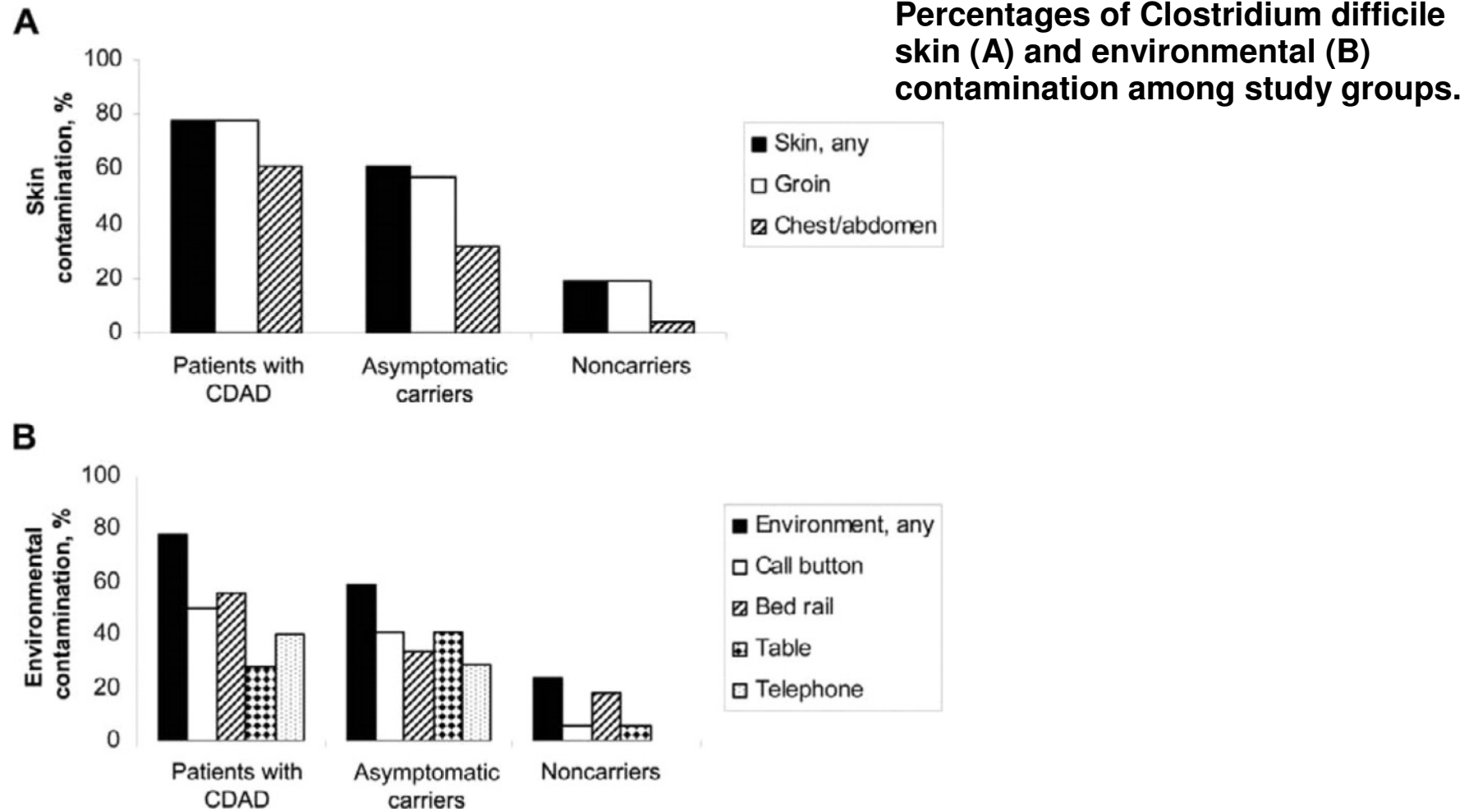
- Patienten bereits bei Auftreten der Durchfälle und bis zu mindestens 48 Stunden nach Sistieren im Einzelzimmer isolieren (oder Kohortieren)
- eigener Sanitärbereich
- Handschuhe tragen
- Nach Ablegen der Handschuhe Händedesinfektion und Händewaschen mit Seife
- Flächendesinfektion mit sporizidem Desinfektionmittel

# Asymptomatische Träger

- Prospektive multicenter Studie (6 KH in Quebec und Ontario 2006-07)
- Stuhlproben bei Aufnahme und wöchentlich
- Mehr asymptomatische Träger als symptomatische Patienten



# Umgebungskontamination



# Rolle symptomatischer und asymptomatischer Patienten

## Eyre:

whole-genome sequencing von 1223 Isolate von Patienten mit CDI in GB 9/2007 bis 3/2011

957 neue Fälle

333 (35%) 0-2 single-nucleotide Varianten zu früherem Fall → vereinbar mit Transmission

181 (19%) nächster genetischer Link zu KH-Kontakt

152 (16%) kein KH Kontakt, aber community Kontakt

120 (13%) kein KH oder community Kontakt mit genetisch verwandtem Fall

45% der *C difficile* Fälle waren genetisch distinkt zu allen vorherigen Fällen.

## Curry:

multilocus variable number of tandem repeats analysis (MLVA) von 56 Patienten mit nos. CDI und 314 *C.diff.* positiven Proben von asympt. Patienten 7-11/2009 in Pittsburgh

30% CDI assoziiert zu bekannten CDI Patienten,

29% zu asymptomatischen Trägern.

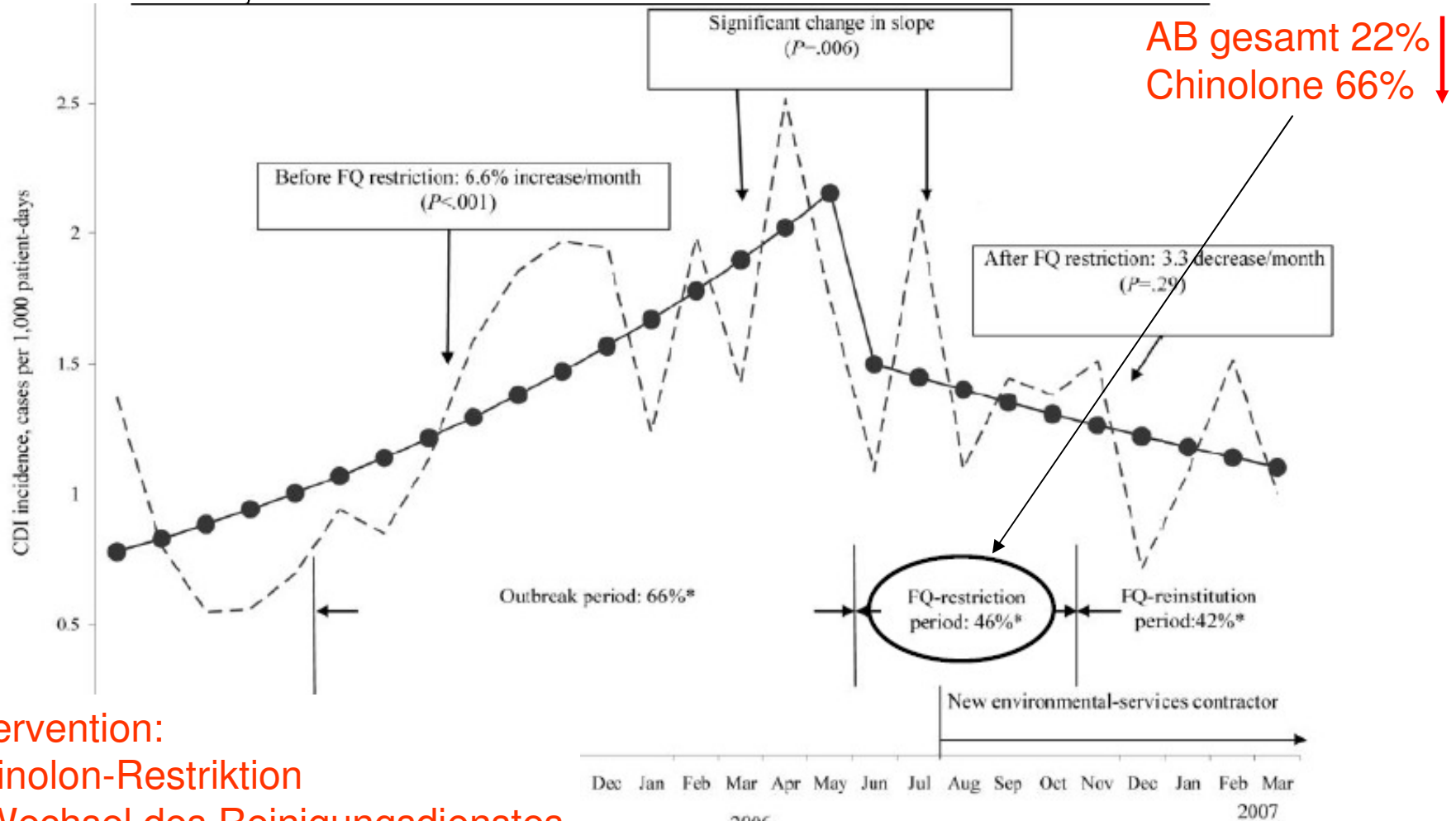
Transmission von vorherigen Patienten im selben Zimmer bei 4 Patienten, 2 von den vorher im Zimmer gewesenen Patienten waren asymptomatische Träger

# Spread of C.diff between humans and farms

- Whole genome sequencing von 65 C.diff. 078 Isolaten (31 klinische, 15 Schweinezüchter, 19 Schweine- Isolate)
- Klonale Ausbreitung zwischen Schweinen und Bauern in 42% der untersuchten Farmen mit identischen Resistenzgenen

# Antibiotikaeinsatz

Retrospektive Kohorten- und Fall-Kontrollstudie 2005-2007  
Ausbruch mit Cd 027 plus andere Cd-Typen, Kommunales Krankenhaus, USA

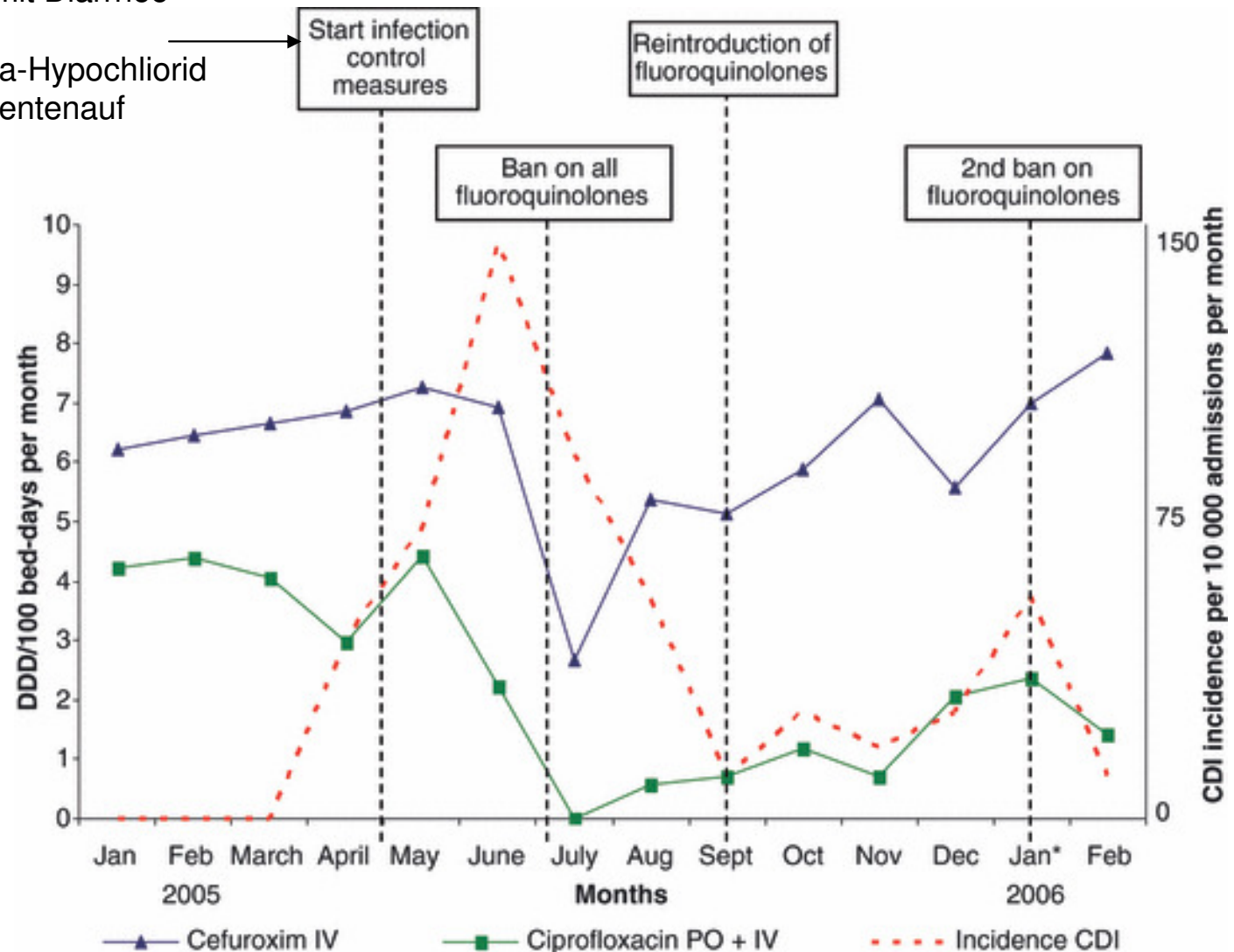


Intervention:  
Chinolone-Restriktion  
+ Wechsel des Reinigungsdienstes

# Antibiotikaeinsatz

## Clostridium difficile RT 027, Nosokomialer Ausbruch in Holland, 2005

Isolierung aller Patienten mit Diarrhoe  
 Händewaschen mit Seife  
 Flächendesinfektion mit Na-Hypochlorid  
 Kohortierung aller Cd-Patienten auf  
 einer Station



22.10.2014



# Effekt von ABS auf CDI Inzidenz - Metaanalyse

16 Studien für Metaanalyse eingeschlossen (1997-2013, überwiegend GB)  
 V.a. restriktive ABS Interventionen erfolgreich (Cephalosporine und Chinolone)  
 Signifikantester Erfolg in geriatrischer Population

**Table 2.** Subset analyses

	No. of studies	Pooled risk ratio (95% CI)	Pooled effect P value	I <sup>2</sup>	References
Overall	16	0.48 (0.38, 0.62)	<0.00001	76%	13-28
Setting					
entire hospital	5	0.63 (0.42, 0.95)	0.03	88%	15,19,22,24,28
geriatrics	6	0.44 (0.35, 0.56)	<0.00001	1%	14,16,18,21,25,26
other <sup>a</sup>	5	0.42 (0.25, 0.71)	0.001	66%	13,17,20,23,27
Intervention					
persuasive	5	0.49 (0.24, 1.01)	0.05	77%	13,14,21,23,24
restrictive	8	0.46 (0.38, 0.56)	<0.00001	31%	15,16,19,22,25-28
restrictive - entire hospitals	4	0.51 (0.44, 0.59)	<0.00001	0%	15,19,22,28
removal from pharmacy	5	0.46 (0.37, 0.58)	<0.00001	33%	16,22,26-28
prior approval	3	0.50 (0.36, 0.68)	<0.0001	7%	15,19,28
post-prescription review	4	0.38 (0.88, 0.67)	0.0007	44%	13,14,23,27
Quality					
higher (>14)	9	0.49 (0.43, 0.55)	<0.00001	0%	13-15,19,21,22,25,27,28
lower (<14)	7	0.48 (0.30, 0.76)	0.002	84%	16-18,20,23,24,26
Drug class					
cephalosporins	14	0.50 (0.39, 0.64)	<0.00001	77%	all except <sup>19</sup> and <sup>22</sup>
fluoroquinolones	6	0.45 (0.30, 0.67)	<0.00001	58%	13,15,20,22,23,27
ASP duration					
short (≤9 months)	4	0.55 (0.42, 0.73)	<0.00001	42%	17,22,23,26
medium (12 months)	9	0.49 (0.33, 0.73)	0.0004	83%	13,15,16,18-20,24,27,28
long (≥16 months)	3	0.36 (0.23, 0.55)	<0.00001	0%	14,21,25

<sup>a</sup>Comprising intensive care/critical care (n=2), medical/surgical wards (n=1), chest infection (n=1) and endocrine and vascular surgery patients only (n=1).

# CDC: 6 Steps to prevention

1) Prescribe and use antibiotics carefully. About 50% of all antibiotics given are not needed, unnecessarily raising the risk of *C. difficile*

1) Antibiotikaeinsatz reduzieren

2) 2) Schnelle Diagnostik

3) 3) Patienten isolieren

4) 4) Barrieremaßnahmen

5) 5) Sporizide Flächendesinfektion

6) 6) Weiterbehandelnde Einrichtung informieren

5)

7) Leitliniengerecht therapieren

6) When a patient transfers, notify the new facility if the patient has a *C. difficile* infection.

# Zusammenfassung

- Es gibt nosokomiale Übertragungen aber auch ein Reservoir in der Bevölkerung
- Barrieremaßnahmen im Krankenhaus und Flächendesinfektion sind bei Ausbrüchen allein nicht immer ausreichend
- Bei Ausbrüchen ist Antibiotikarestriktion häufig erfolgreich
- Surveillance und ABS sind wichtig für die Prävention von CDI