

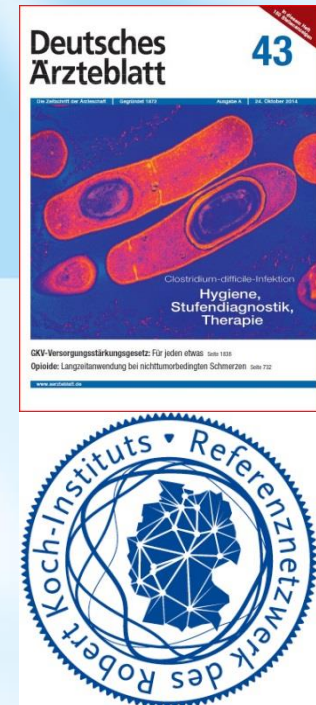


UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes



Bad Honnef-Symposium
30. / 31. März 2015

„Vorläufige“ Ergebnisse der PEG Resistenzstudie bei *Clostridium difficile*

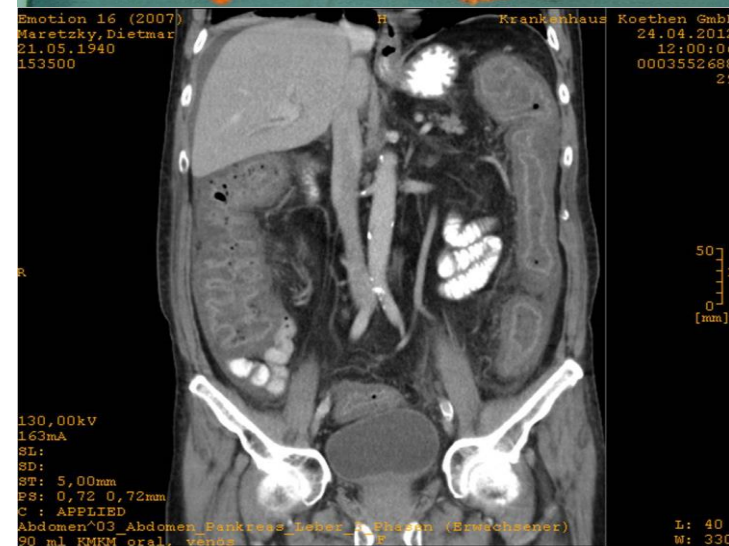
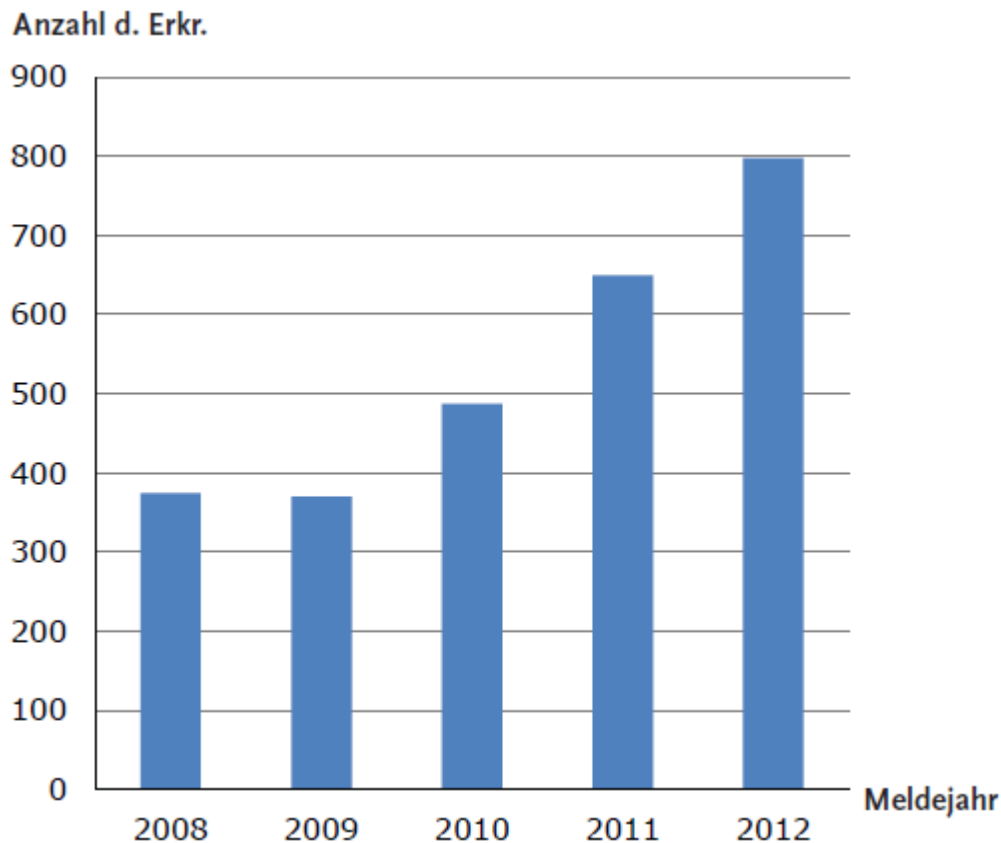


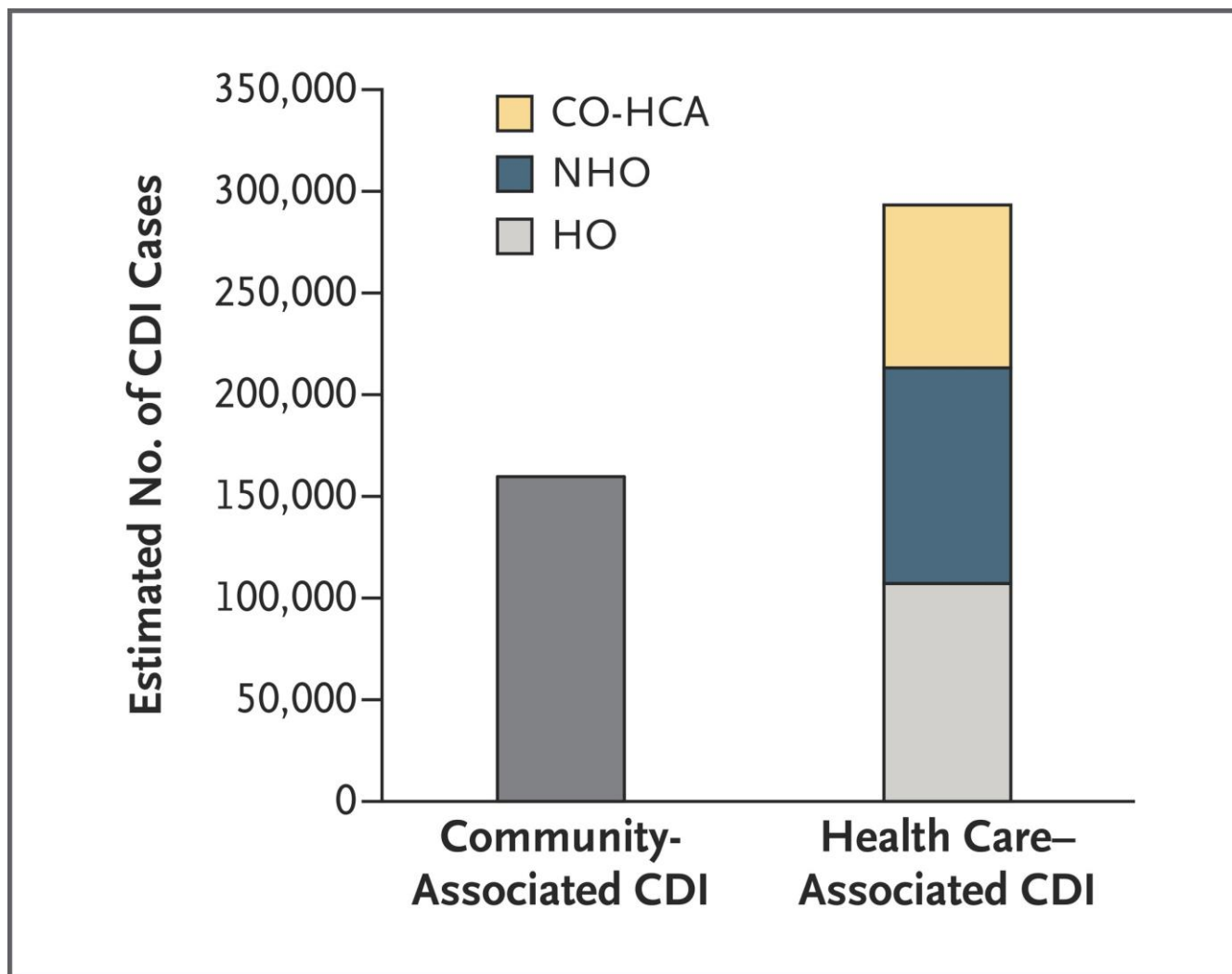
Prof Dr Lutz von Müller
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Konsiliarlabor *Clostridium difficile*
Universitätsklinikum des Saarlandes
lutzmueller@ukseu

Der häufigste nosokomiale Erreger

Pathogen	All Health Care–Associated Infections (N= 504)†		Pneumonia (N= 110)	Surgical-Site Infections (N= 110)	GI Infections (N= 86)	UTIs (N= 65)	Bloodstream Infections (N= 50)
	no. (%)	rank					
<i>Clostridium difficile</i>	61 (12.1)	1	0	0	61 (70.9)	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (10.7)	2	18 (16.4)	17 (15.5)	1 (1.2)	2 (3.1)	7 (14.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> or <i>K. oxytoca</i>	50 (9.9)	3	13 (11.8)	15 (13.6)	1 (1.2)	15 (23.1)	4 (8.0)
<i>Escherichia coli</i>	47 (9.3)	4	3 (2.7)	14 (12.7)	1 (1.2)	18 (27.7)	5 (10.0)
<i>Enterococcus</i> species‡	44 (8.7)	5	2 (1.8)	16 (14.5)	5 (5.8)	11 (16.9)	6 (12.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36 (7.1)	6	14 (12.7)	7 (6.4)	1 (1.2)	7 (10.8)	2 (4.0)
<i>Candida</i> species§	32 (6.3)	7	4 (3.6)	3 (2.7)	3 (3.5)	3 (4.6)	11 (22.0)
<i>Streptococcus</i> species¶	25 (5.0)	8	7 (6.4)	8 (7.3)	2 (2.3)	2 (3.1)	2 (4.0)
Coagulase-negative staphylococcus species	24 (4.8)	9	0	7 (6.4)	0	1 (1.5)	9 (18.0)
<i>Enterobacter</i> species	16 (3.2)	10	3 (2.7)	5 (4.5)	0	2 (3.1)	2 (4.0)

Schwere – meldpflichtige - CDI (Deutschland)





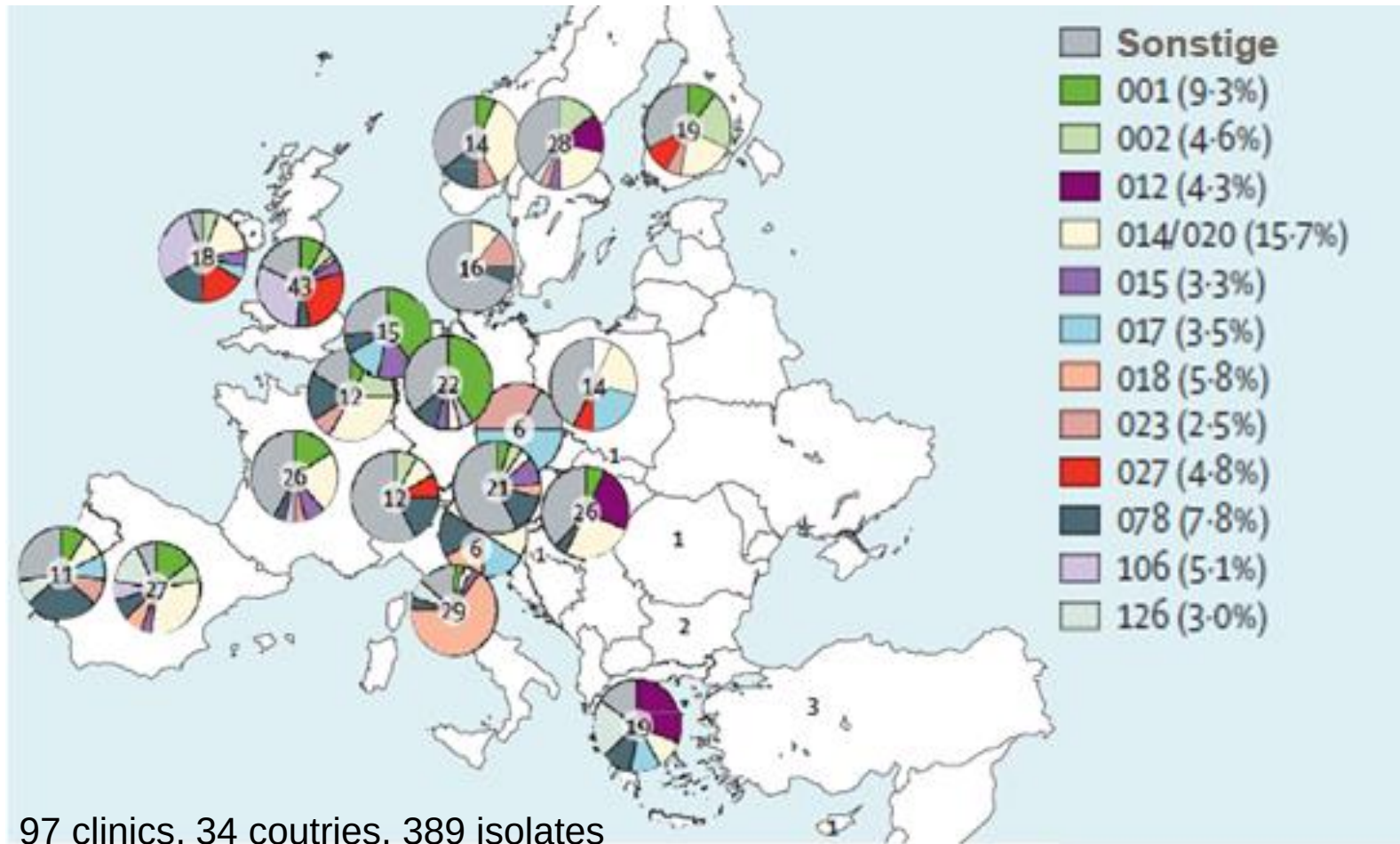
Basisdiagnostik

TABELLE 1**Diagnostische mikrobiologische Untersuchungen auf *Clostridium difficile* und ihre Wertigkeit**

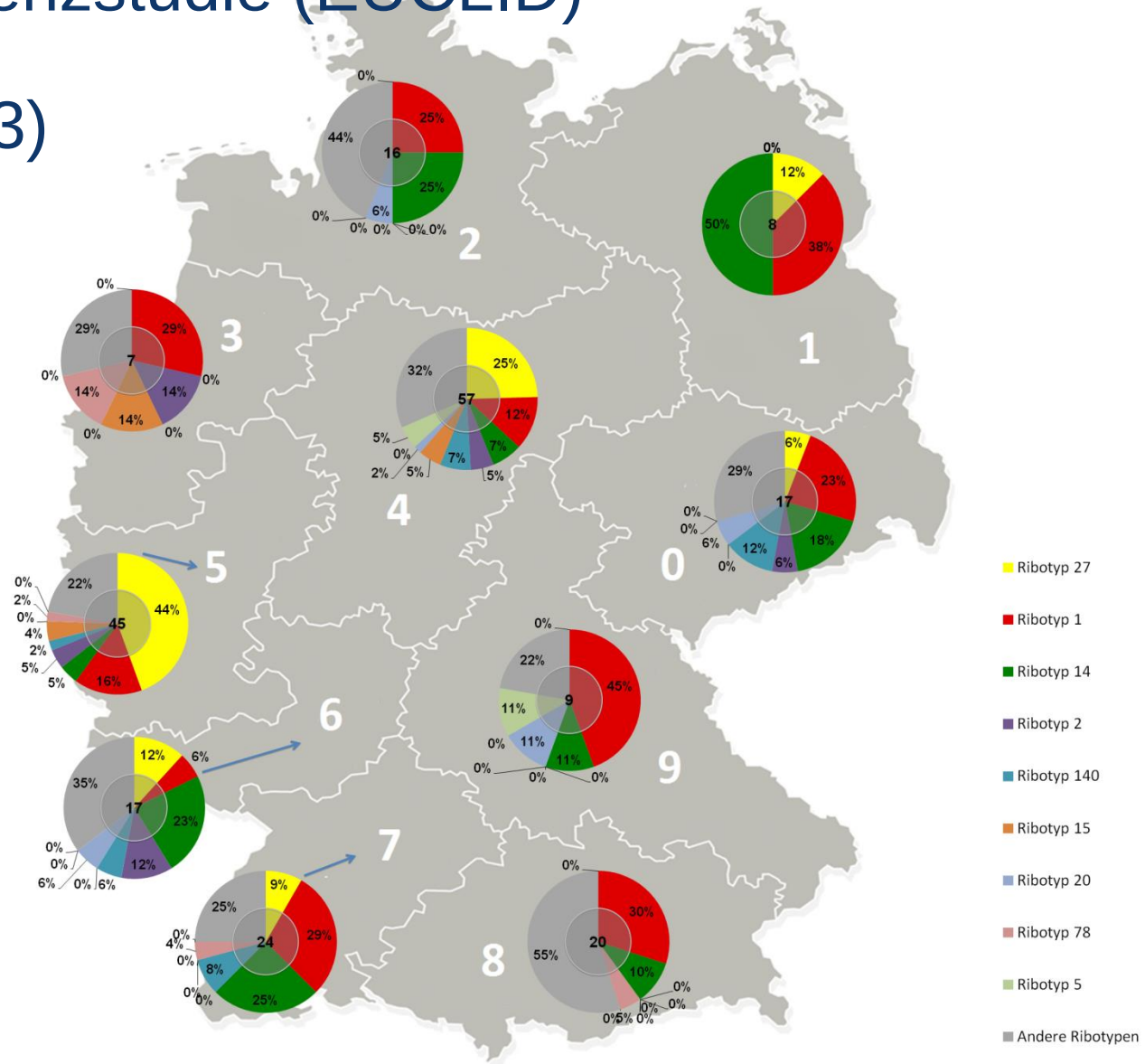
Untersuchungsmethode	Indikation
Glutamat-Dehydrogenase (GDH) EIA (TAT < 2 Stunden)	Initialer Suchtest mit hoher Sensitivität und hohem negativen prädiktiven Wert; GDH-positive Proben benötigen obligat einen Bestätigungstest für die toxische Infektion.
Toxin-A- und -B-EIA (TAT < 2 Stunden)	Bestätigungstest 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 Standardisierungs- 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])

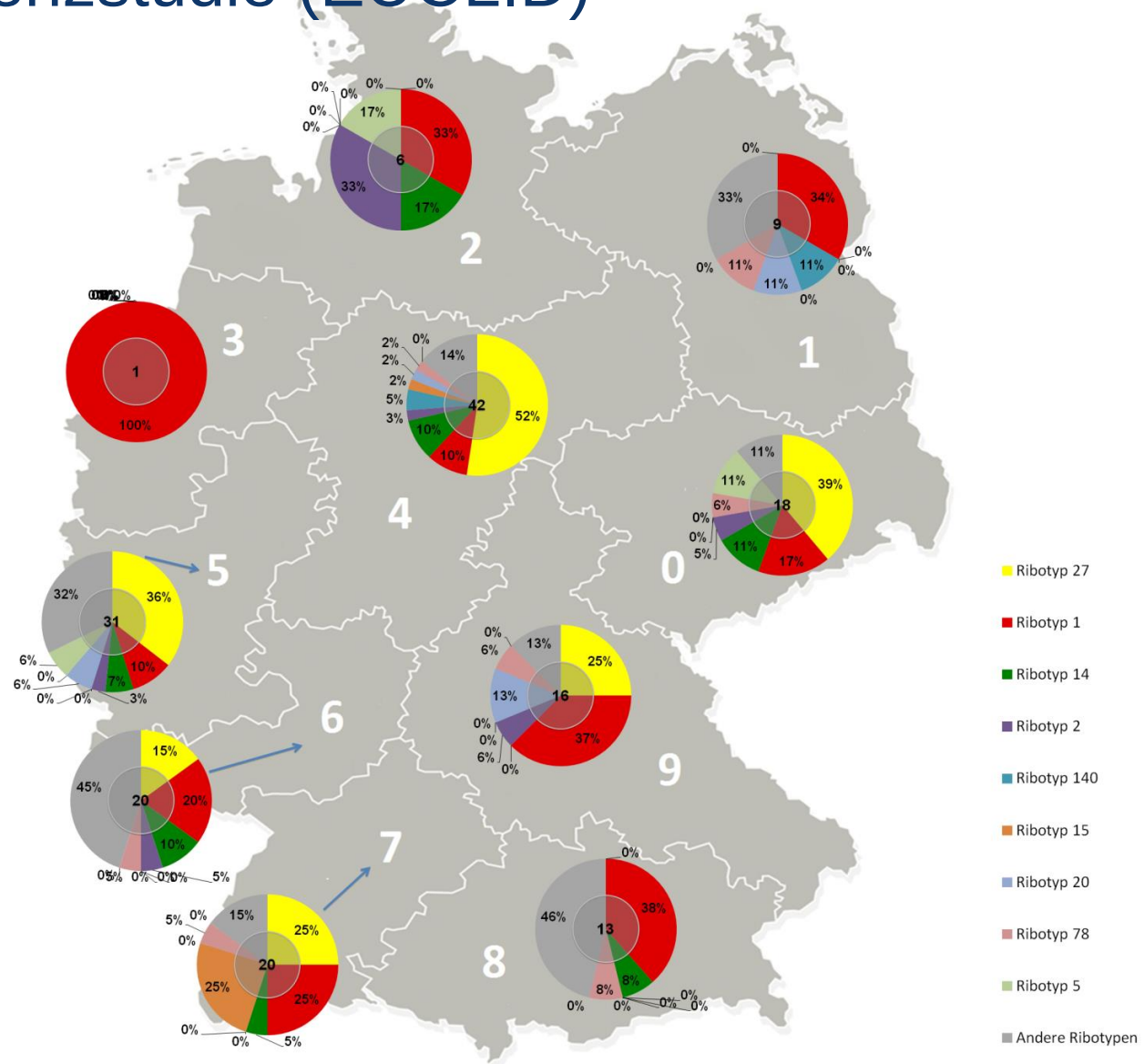
Bedeutung der Kultur (Epidemiologie)



Punktprävalenzstudie (EUCLID) Phase 1 (Januar 2013)



Punktprävalenzstudie (EUCLID) Phase 2 (Juli 2013)

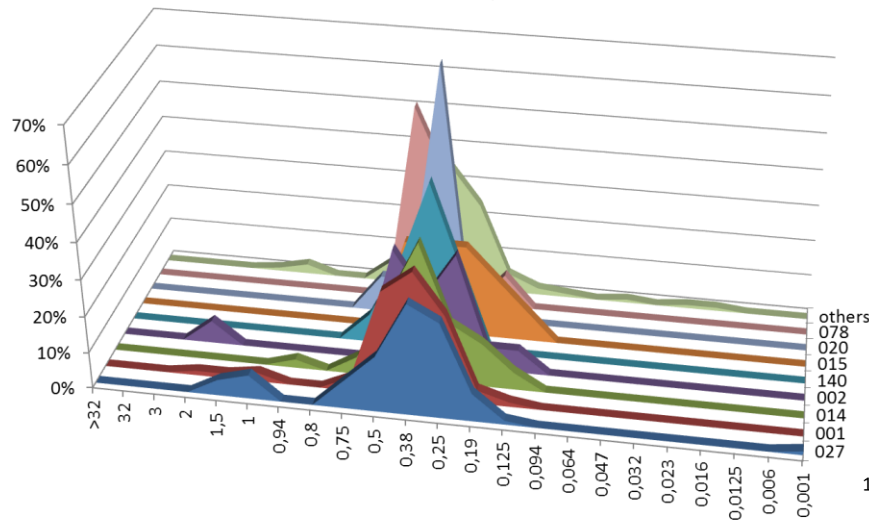


Antibiotika Resistenz

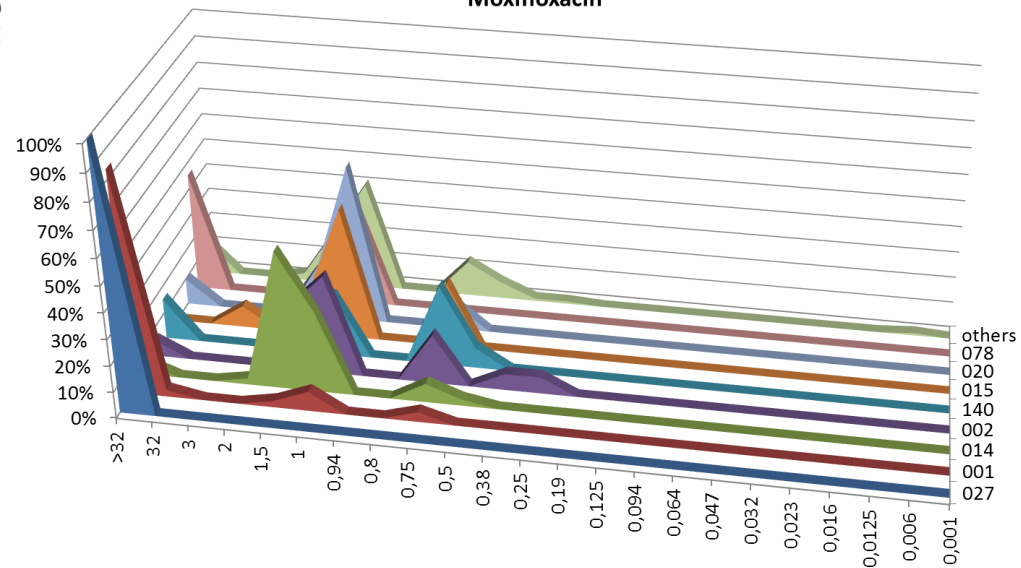
Ribotypes	Vancomycin sensitive	Rifampicin sensitive	Clarithromycin sensitive	Moxifloxacin sensitive	Metronidazol sensitive
others	99,6%	96,5%	82,1%	89,1%	99,6%
012/046/092	100,0%	84,2%	52,6%	73,7%	100,0%
014/066	99,4%	98,1%	90,4%	80,8%	99,4%
031/094	98,8%	98,8%	86,7%	88,0%	100,0%
smz	100,0%	95,2%	85,7%	90,5%	100,0%
027	100,0%	82,8%	4,7%	2,1%	100,0%
001	99,6%	98,4%	31,9%	22,2%	100,0%
010	100,0%	98,4%	59,0%	98,4%	100,0%
017	100,0%	43,8%	25,0%	43,8%	100,0%
002	100,0%	100,0%	95,7%	85,1%	100,0%
078	100,0%	98,7%	32,5%	62,3%	100,0%

Minimale Hemmkonzentrationen (E-Test)

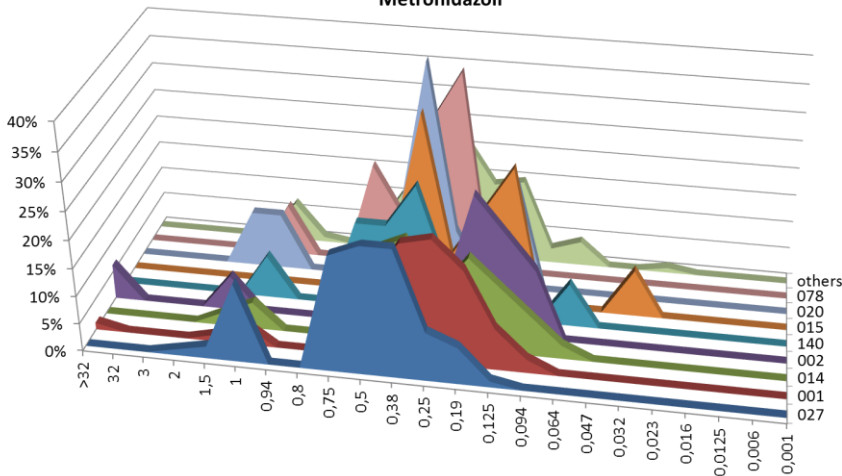
Vancomycin



Moxifloxacin



Metronidazol





PEG Resistenzstudie 2013 - Teilprojekt Cdiff H Netzwerk

24 Labore

- 21 in D, 2 in CH, 1 in A, vorwiegend Labore an KRKH der Maximalversorgung
- Sammlungszeitraum Q4/2013 – Q3/2014



PEG Resistenzstudie 2013 - Teilprojekt Cdiff N Netzwerk

- 23 Labore in Deutschland
- Sammlungszeitraum Q4/2013 – Q3/2014

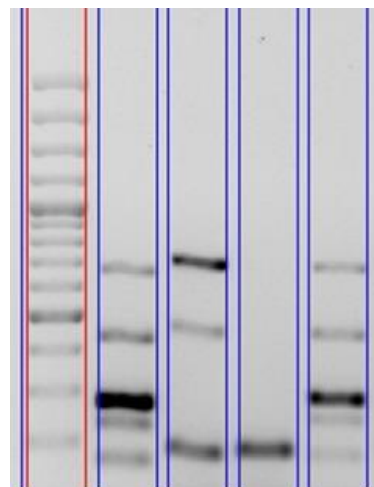
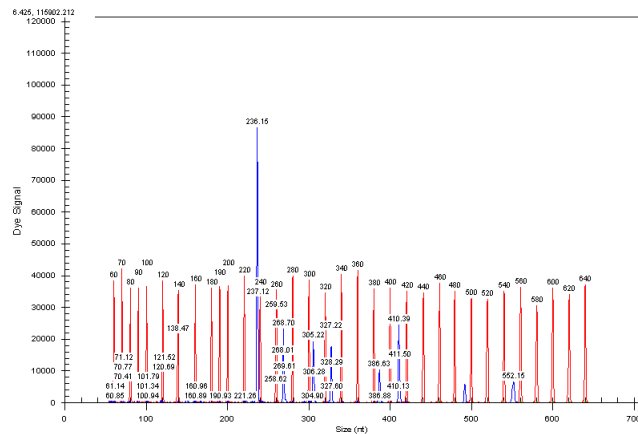
Patientencharakteristik (I)

	Patienten (n)	(%)	Rezidiv		
Männlich/weiblich	113/97	54%/46%	Ja	2	1%
Alter (Median, Range)	74(0-95)		Nein	38	18%
Vorkommen			unbekannt	170	81%
Normalstation	173	82%	Schwere CDI		
Intensivstation	29	14%	Ja	0	0%
Klinikambulanz	8	4%	Nein	29	14%
Fächer			unbekannt	181	86%
Chirurgie	37	18%	Pseudomembranöse Kolitis		
Innere	115	55%	Ja	0	0%
andere	58	28%	Nein	24	11%
Antibiotische Vorbehandlung			unbekannt	186	89%
Ja	59	28%	Histologischer Nachweis		
Nein	9	4%	Ja	0	0%
unbekannt	142	68%	Nein	24	11%
Krankenhausaufenthalte in den letzten 3 Monaten			unbekannt	186	89%
Ja	24	11%			
Nein	15	7%			
unbekannt	171	81%			

Patientencharakteristik (II)

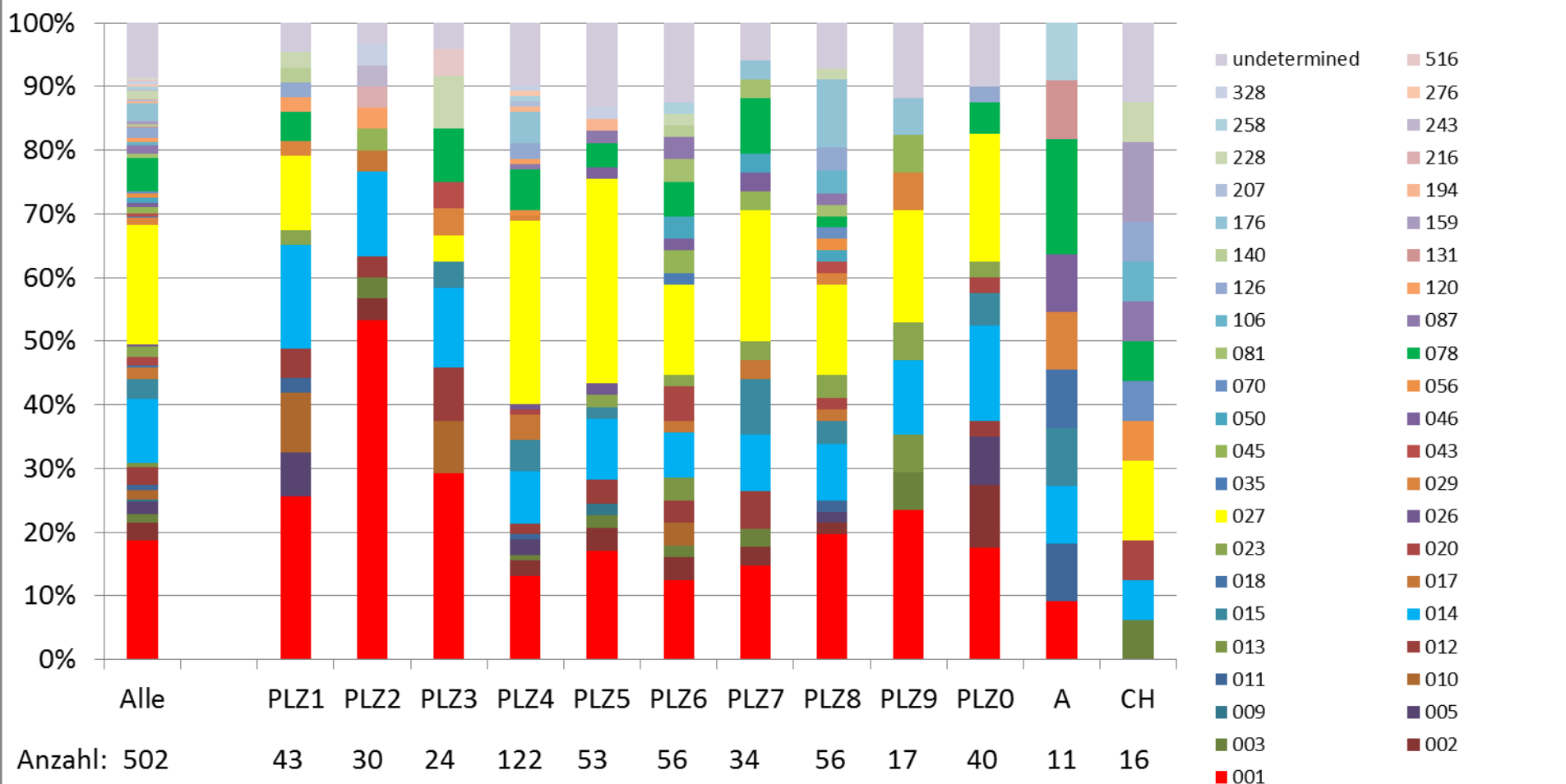
Auslandsaufenthalt		
Ja	1	0%
Nein	19	9%
unbekannt	190	90%
Tierkontakte		
Ja	0	0%
Nein	12	6%
unbekannt	198	94%
Chemo Immunsupp		
Ja	14	7%
Nein	24	11%
unbekannt	172	82%
Ernährungsgewohnheiten		
Mischkost	11	5%
unbekannt	198	94%
kein Schweinefleisch	1	0%

Ribotypen und Toxingene



tcdA
tcdB
cdtA, cdtB
gdh

Toxin A positive strains	Toxin A and B positive strains	Toxin A, B and binary toxin positive strains	non- toxigenic strains
(017)	001	023	009
	002	027	010
	003	045	026
	005	078	032
	011	126	085
	012	176	140
	013	194	
	014	unknown	
	015		
	017		
	018		
	020		
	020		



EUCAST break-points

	MIC		Bemerkung
	S $\leq$	R $>$	
Moxifloxacin	-	-	ECOFF: WT $\leq$ 4 mg/L
Vancomycin	2	2	(ECOFFs)
Tigecyclin	-	-	ECOFF: WT $\leq$ 0.25 mg/L
Daptomycin	-	-	ECOFF: WT $\leq$ 4 mg/L
Fusidinsäure	-	-	ECOFF: WT $\leq$ 2 mg/L
Metronidazol	2	2	(ECOFFs)
Rifampicin	-	-	ECOFF: WT $\leq$ 0.004 mg/L

Cdiff-H (n = 210)

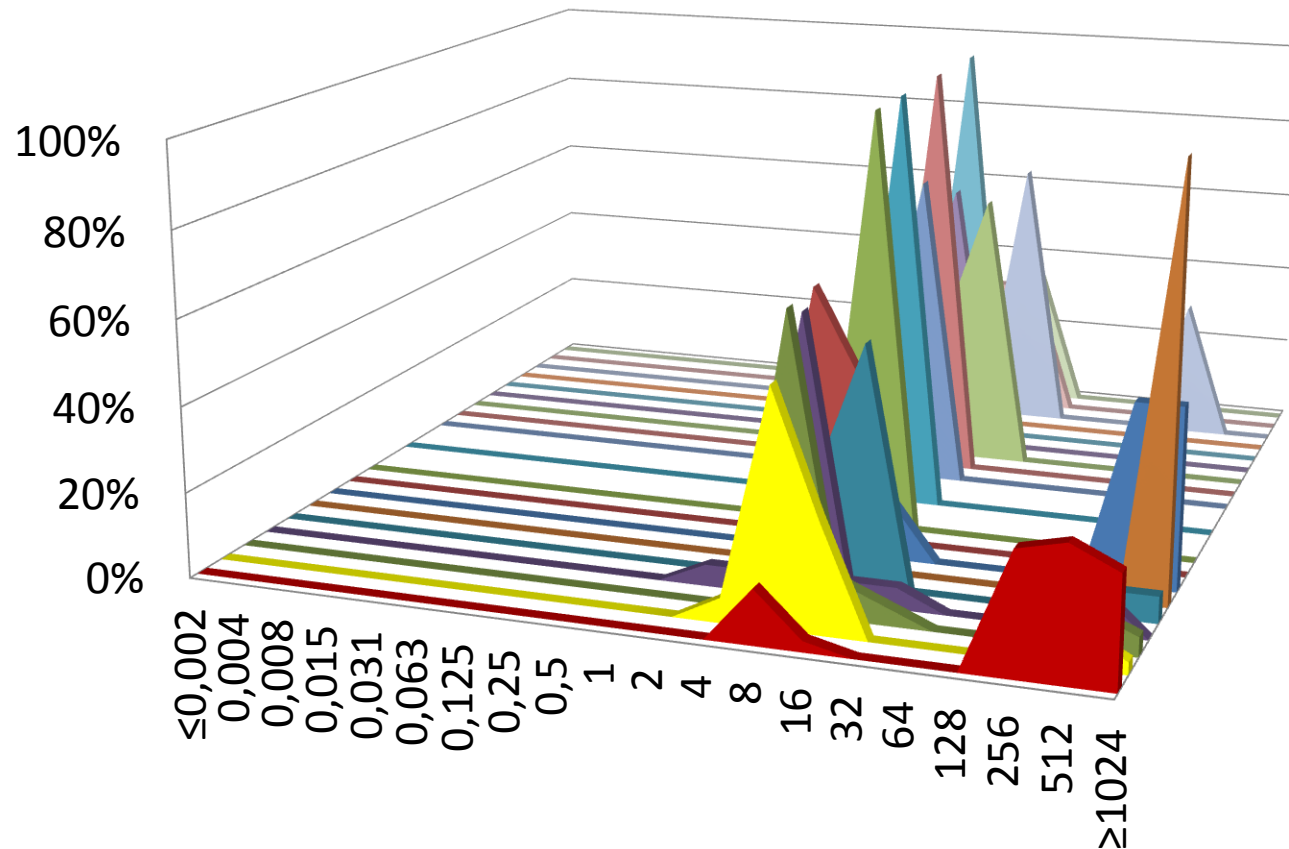
Substanz	MHK ₅₀ (mg/L)	MHK ₉₀ (mg/L)	%S	%I	%R	n
Clindamycin*	8	≥1024	67,6	-	32,4	210
Fidaxomycin	0,25	0,5	-	-	-	210
Metronidazol	0,5	1	100,0	-	0,0	210
Levofloxacin	8	256	-	-	-	210
Moxifloxacin*	2	32	57,6	-	42,4	210
Rifamixin	0,004	0,015	-	-	-	210
Vancomycin	1	1	100,0	-	0,0	210

Cdiff-H (n = 210) vs. Konsiliarlabor

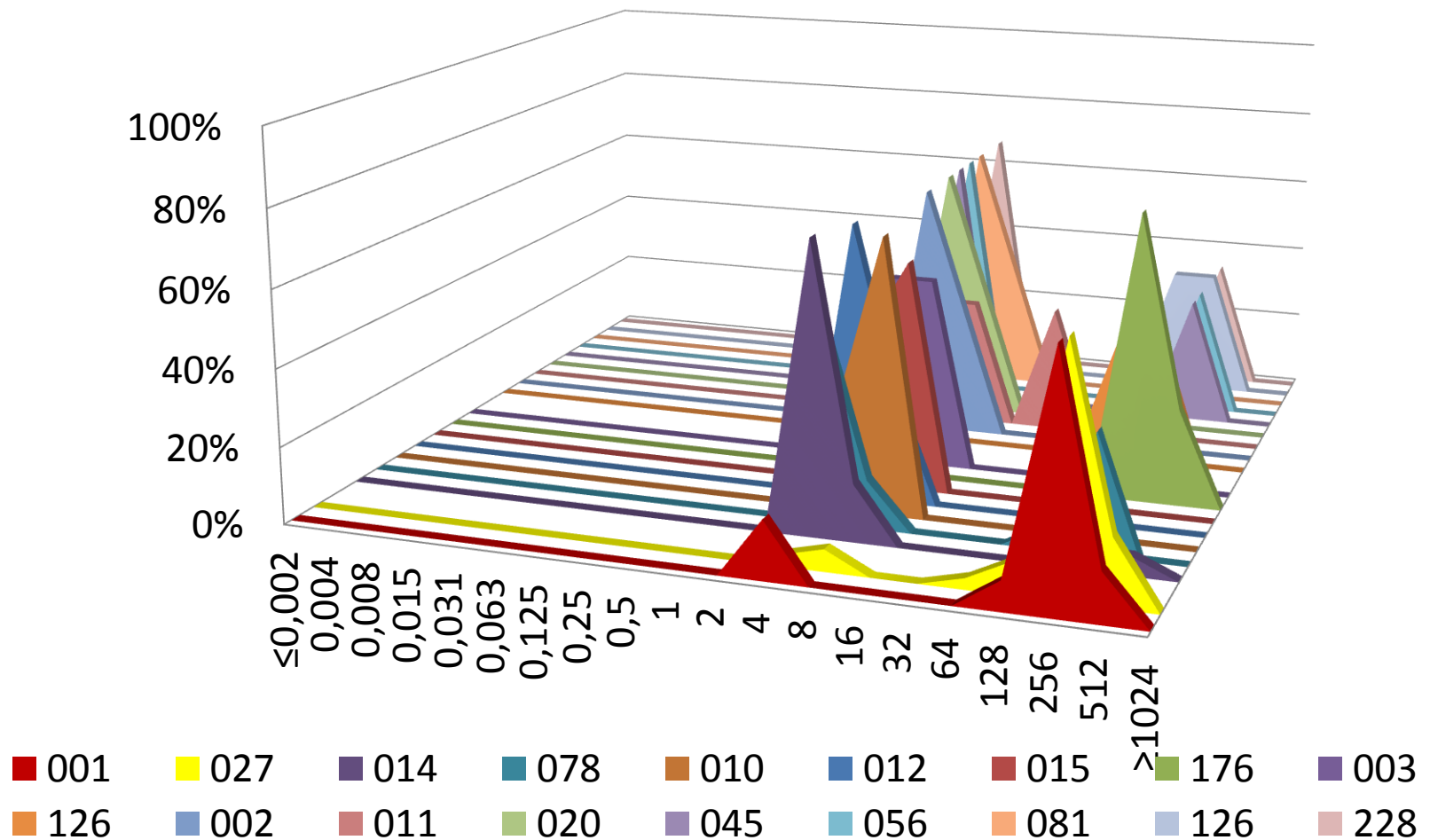
	MIC50	MIC90	S	I	R
Metronidazol	0,38	0,75	100%	0%	0%
Moxifloxacin	1	>32	62%	1%	37%
Vancomycin	0,38	0,5	100%	0%	0%

Substanz	MHK ₅₀ (mg/L)	MHK ₉₀ (mg/L)	%S	%I	%R	n
Clindamycin*	8	≥1024	67,6	-	32,4	210
Fidaxomycin	0,25	0,5	-	-	-	210
Metronidazol	0,5	1	100,0	-	0,0	210
Levofloxacin	8	256	-	-	-	210
Moxifloxacin*	2	32	57,6	-	42,4	210
Rifamixin	0,004	0,015	-	-	-	210
Vancomycin	1	1	100,0	-	0,0	210

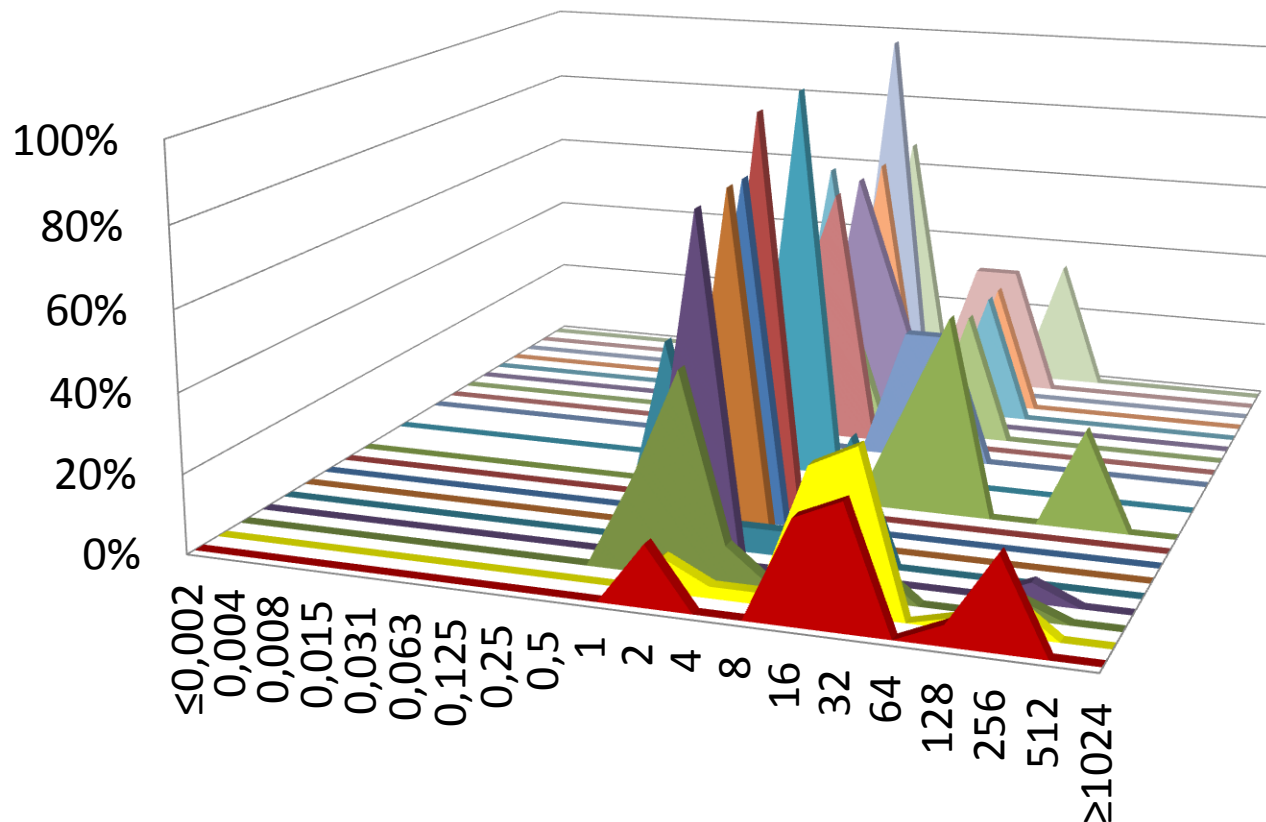
Clindamycin



Levofloxacin



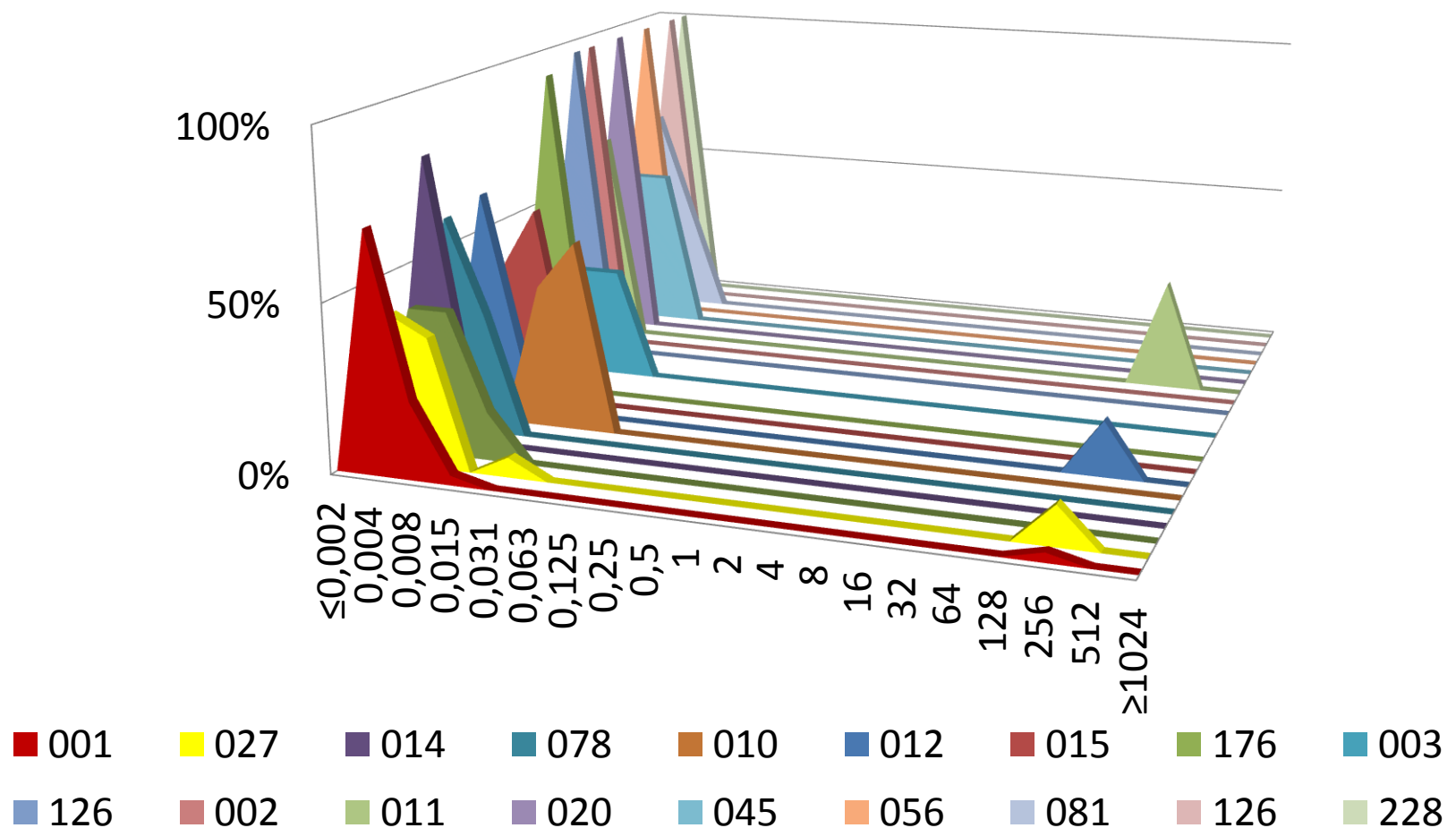
Moxifloxacin



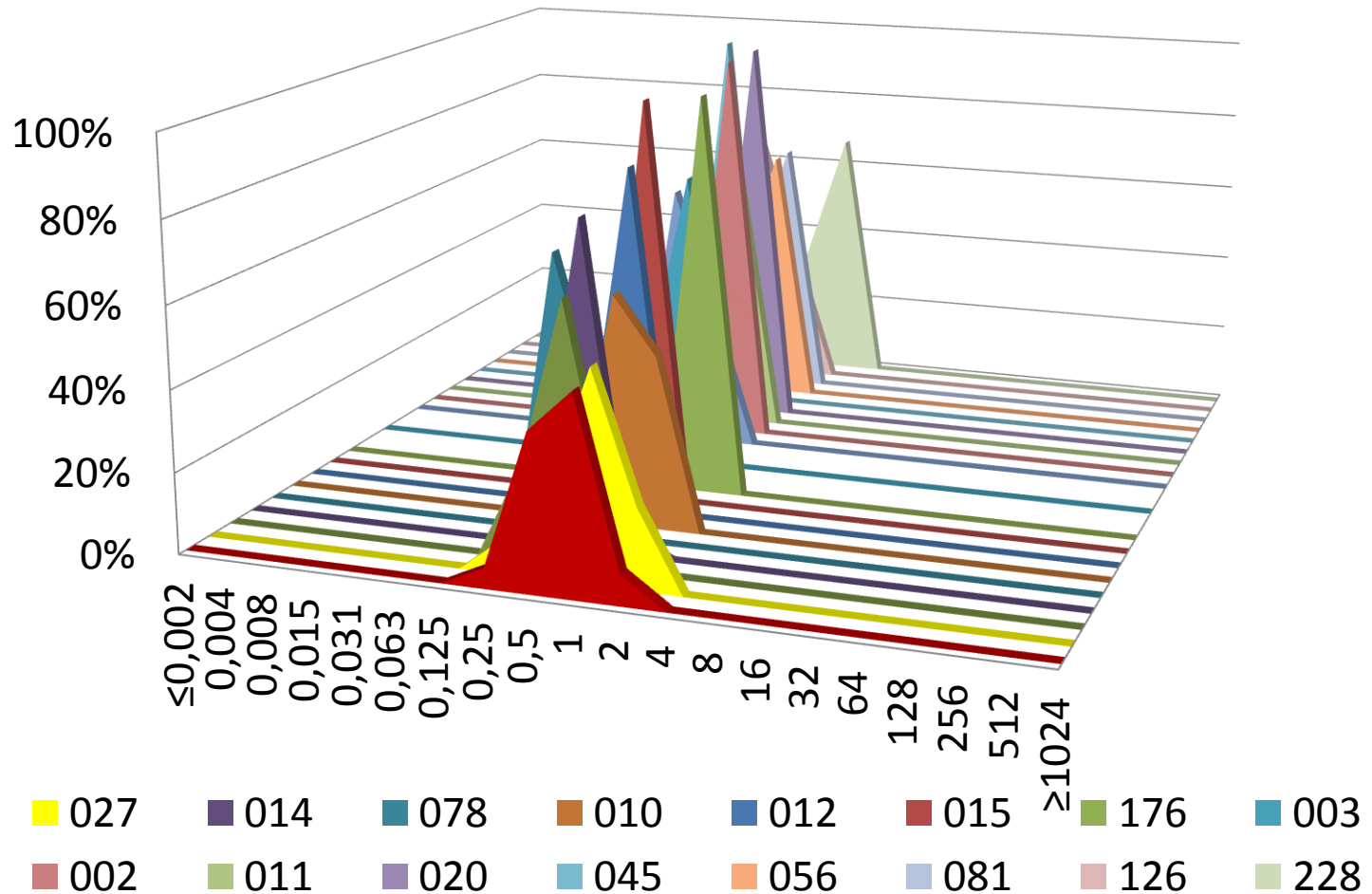
001	027	014	078	010	012	015	176	003
126	002	011	020	045	056	081	126	228

Rifaximin

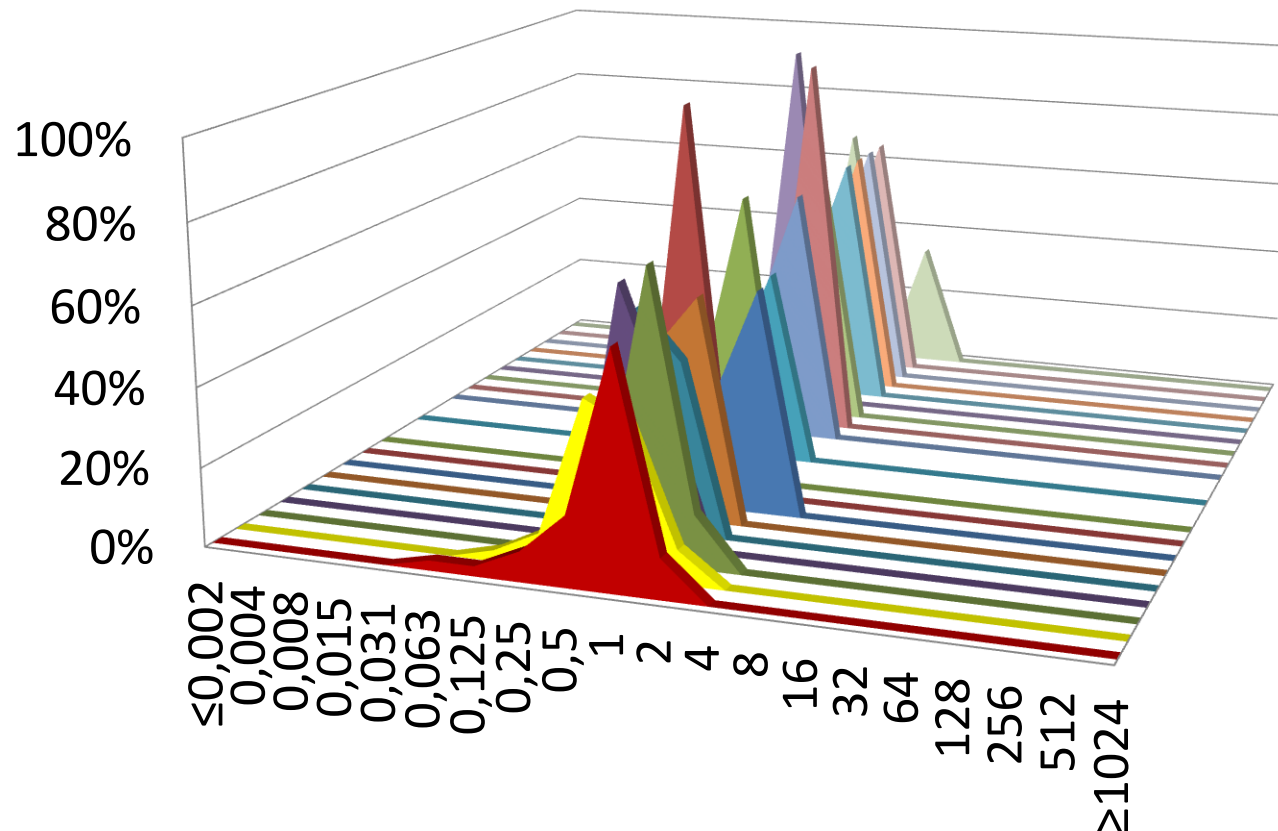
(RT 001, 027, 012, 011)



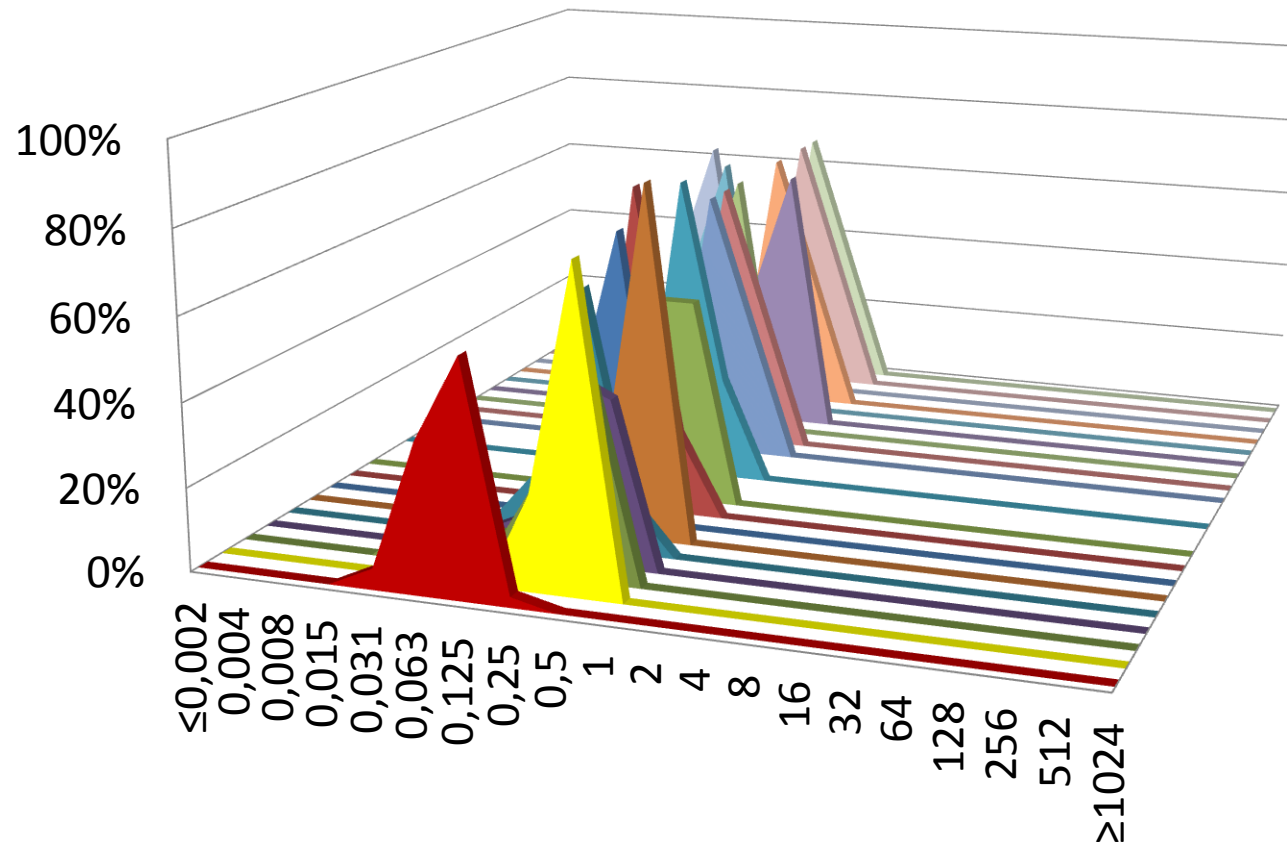
Metronidazol



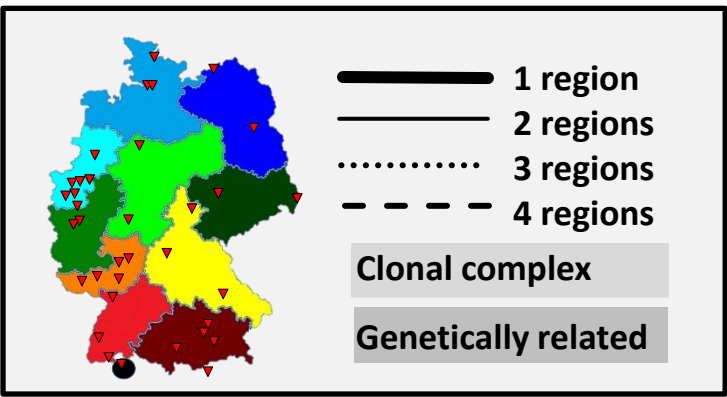
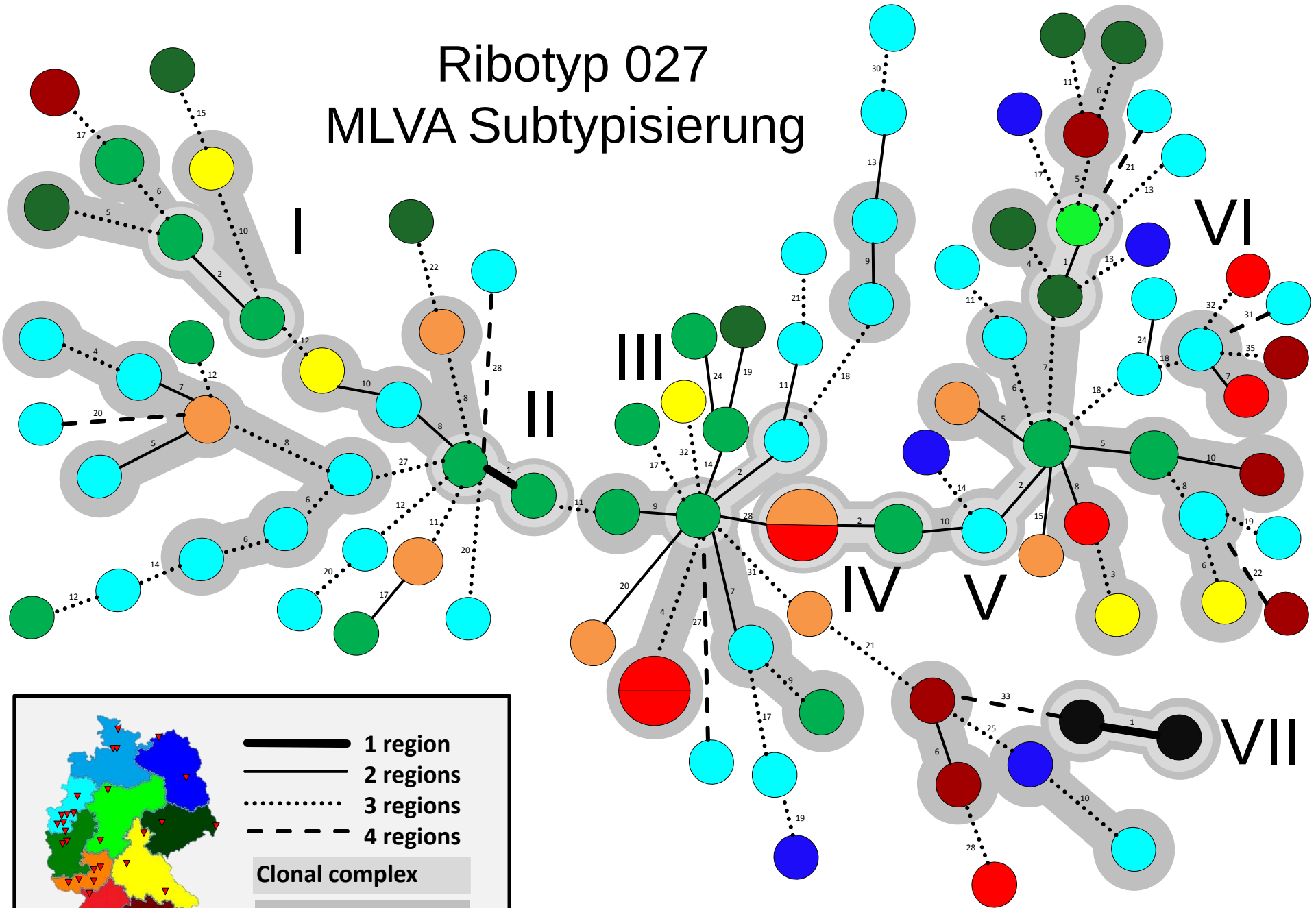
Vancomycin



Fidaxomycin



Ribotyp 027 MLVA Subtypisierung



Multi-locus variable tandem number of repeats (VTNR)
7 Genloci

Zusammenfassung

- Klinische Daten nur eingeschränkt verwertbar
- Empfindlichkeit gegen therapeutisch eingesetzte Substanzen (Van, Met, Fdx)
- Multiresistenz „nosokomialer“ Ribotypen (Cla, Mox, Lvx, Clin)
- Andere neue „hypervirulente Kandidatenstämme“
- Polyklonales Ausbruchsgeschehen mit 027 Epidemiestamm
- Surveillancedaten erforderlich

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Antiinfectives Intelligence

Barbara Körber-Irrgang

Michael Kresken

Konsiliarlabor *C. difficile*

Anna Nimmesgern

Tabea Kramer

Mathias Herrmann