

26. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

29 NİSAN-3 MAYIS 2026
ROYAL SEGİNUS OTEL, LARA - ANTALYA

Clostridioides difficile İnfeksiyonlarında Güncel Durum ve Tanı Sürecindeki Zorluklar

Dr. Elif Özge Damar Mıdık

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

CLOSTRIDIoidES DIFFICILE

THREAT LEVEL **URGENT**



223,900

Estimated cases
in hospitalized
patients in 2017



12,800

Estimated
deaths in 2017



\$1B

Estimated attributable
healthcare costs in 2017

Neden önemli?

- Sağlık bakımı ile ilişkili ishallerde en yaygın etken
- Hipervirülan suşların yayılması,
- Toplum kaynaklı vakaların artması
- Nüks oranlarınınin %25'i aşması;
- bu infeksiyonu hem halk sağlığı hem de klinik açıdan kritik bir sorun haline getirmekte.



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention

CDC- ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES-2019

Bu mikroorganizmalar, acil ve kararlı önlemler gerektiren halk sağlığı tehditleridir.

Urgent Threats

These germs are public health threats that require urgent and aggressive action:



CARBAPENEM-RESISTANT
ACINETOBACTER



CANDIDA AURIS



CLOSTRIDIoidES DIFFICILE



CARBAPENEM-RESISTANT
ENTEROBACTERIACEAE

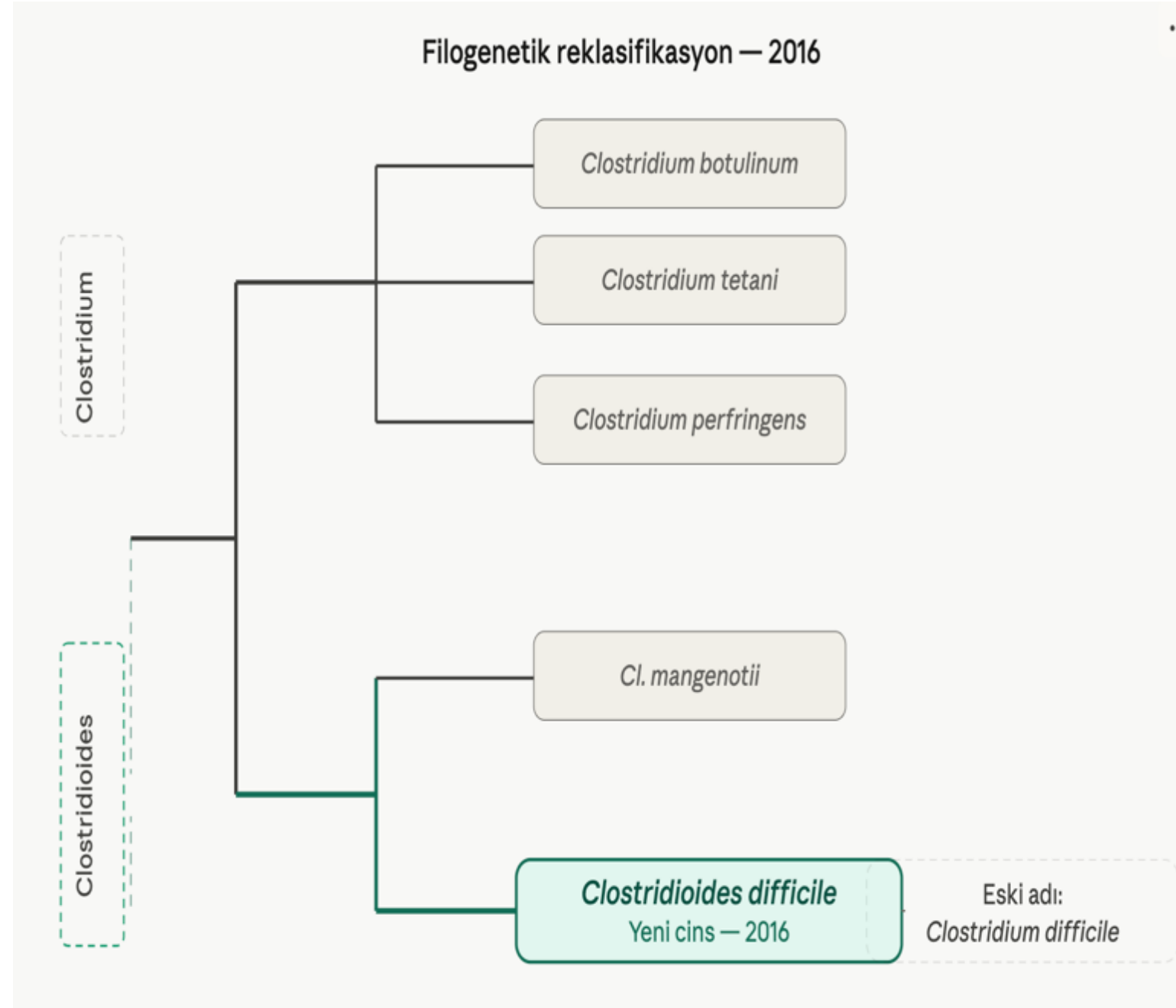


DRUG-RESISTANT
NEISSERIA GONORRHOEAE

Antibiyotik direnci tehditleri listesinde

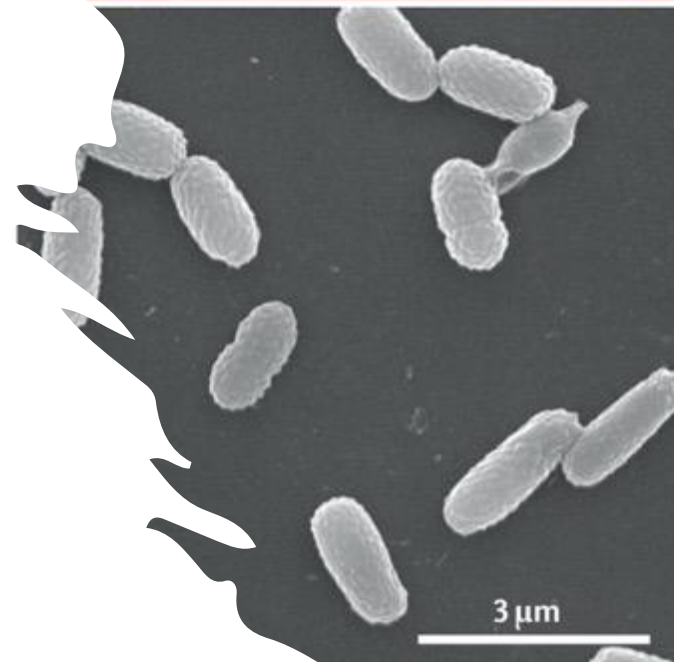
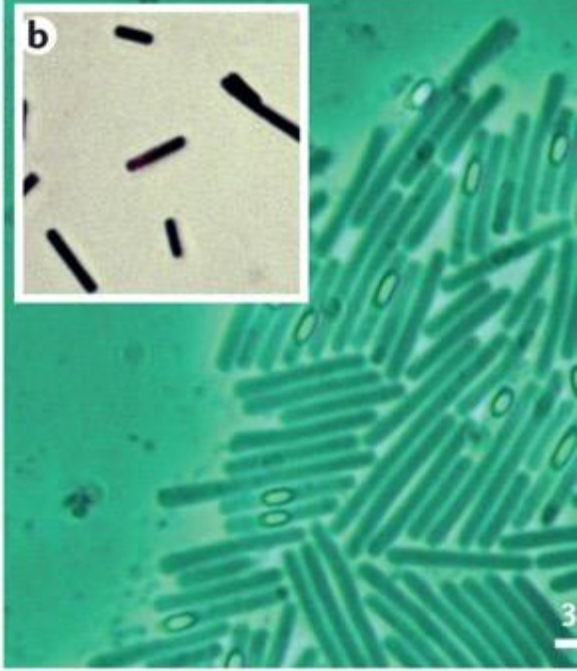
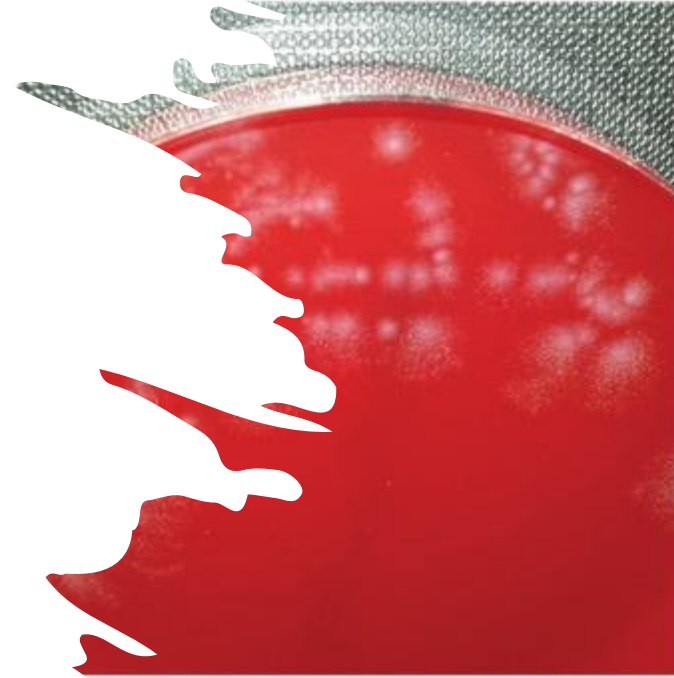
İsimlendirmede değişiklik-2016

- Filogenetik ve taksonomik analizler sonucunda
- *Clostridium difficile* → *Clostridioides difficile*
- Kısaltma '*C. difficile*' olarak korunmuştur



Clostridioides difficile

- Gram **pozitif** basil
- Zorunlu **anaerop**
- **Spor oluşturur** → çevrede aylarca canlı kalabilir
- **Toksin A (TcdA) ,Toksin B (TcdB) ve Binary Toksin**
- Toksin A **enterotoksin**, Toksin B ise **sitotoksin** olarak sınıflandırılır





Clostridioides difficile Enfeksiyonu Patogenezi

1. Normal floranın bozulması

- Antibiyotik kullanımı (özellikle kinolon, sefalosporin, klindamisin)
- Kolonizasyon direncinin kaybı
- Sporların çimlenmesi

2. Kolonizasyon ve çoğalma

- *C. difficile* sporeleri → vejetatif forma dönüşür
- Kolonda hızla çoğalır
- Rekabet eden flora yoktur

3. Toksin üretimi

- Toksin A (TcdA) ve Toksin B (TcdB)
- Rho GTPaz inhibisyonu → sitoskeleton bozulur
- Tight junction hasarı
- geçirgenlik artışı

5. Klinik tablo


- Sulu ishal
- Ateş, lökositöz
- Fulminan kolit (%3-8)
- Toksik megakolon / perforasyon




Hastalık, bakteriden çok **toksin aracılı epitel hasarı ve inflamasyon** ile gelişir.

C.difficile (CDİ)- PATOGENEZ

• Toksin A

- enterotoksin
- İntestinal sıvı sekresyonları ↑ 
- mukozal enflamasyon

• Toksin B

- Toksin A'dan 1000 kat daha sitotoksik 
 - TNF-alfa ve lipoksijenaz aracılığı ile nötrofilerin stimule eder
- hemoraji-nekroz-enflamasyon → barsak lümenine sıvı ve protein

• Binary toksin (CDT) — NAP1/027

- Hipervirülan suşlarda mevcut
- Artmış mortalite ve ağır klinik seyirden sorumlu

• Mary K Young, et al, Binary Toxin Expression by *Clostridioides difficile* Is Associated With Worse Disease, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 9, Issue 3, March 2022



Clostridioides difficile Enfeksiyonu: Klinik Seyir

1. Kolonizasyon (Asemptomatik)

- Özellikle hastanede yatanlarda sık
- Antibiyotik kullanımı ile risk artar
- Semptom yok ancak bulaştırıcılık olabilir



2. Hafif-Orta CDI

- Sulu ishal (günde ≥ 3)
- Hafif karın ağrısı
- Düşük dereceli ateş
- Lökositöz olabilir



3. Şiddetli CDI

- Şiddetli ishal
- Belirgin lökositöz ($>15.000/mm^3$)
- Kreatinin artışı
- Hipoalbüminemi



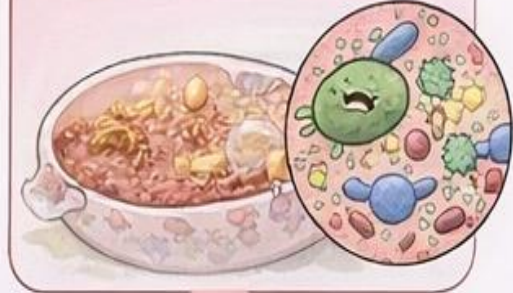
4. Fulminan CDI (Komplike)

- Hipotansiyon / şök
- İleus
- Toksik megakolon
- Perforasyon riski



5. Rekürrens

- İlk ataktan sonra %15-30
- Tekrarlayan ataklarda risk artar
- Disbiyozis devâmı temel mekanizma



! CDI klinik spektrumu **asemptomatik kolonizasyondan fulminan kolite** kadar geniştir.

ŞİDDET SINIFLAMASI KRİTERLERİ (ESCMID 2021)

Hafif-orta

Lökosit <15.000
Kreatinin <1.5
mg/dL
Ağır bulgu yok

Ağır

Lökosit \geq 15.000
Kreatinin \geq 1.5
mg/dL
Albumin <3 g/d

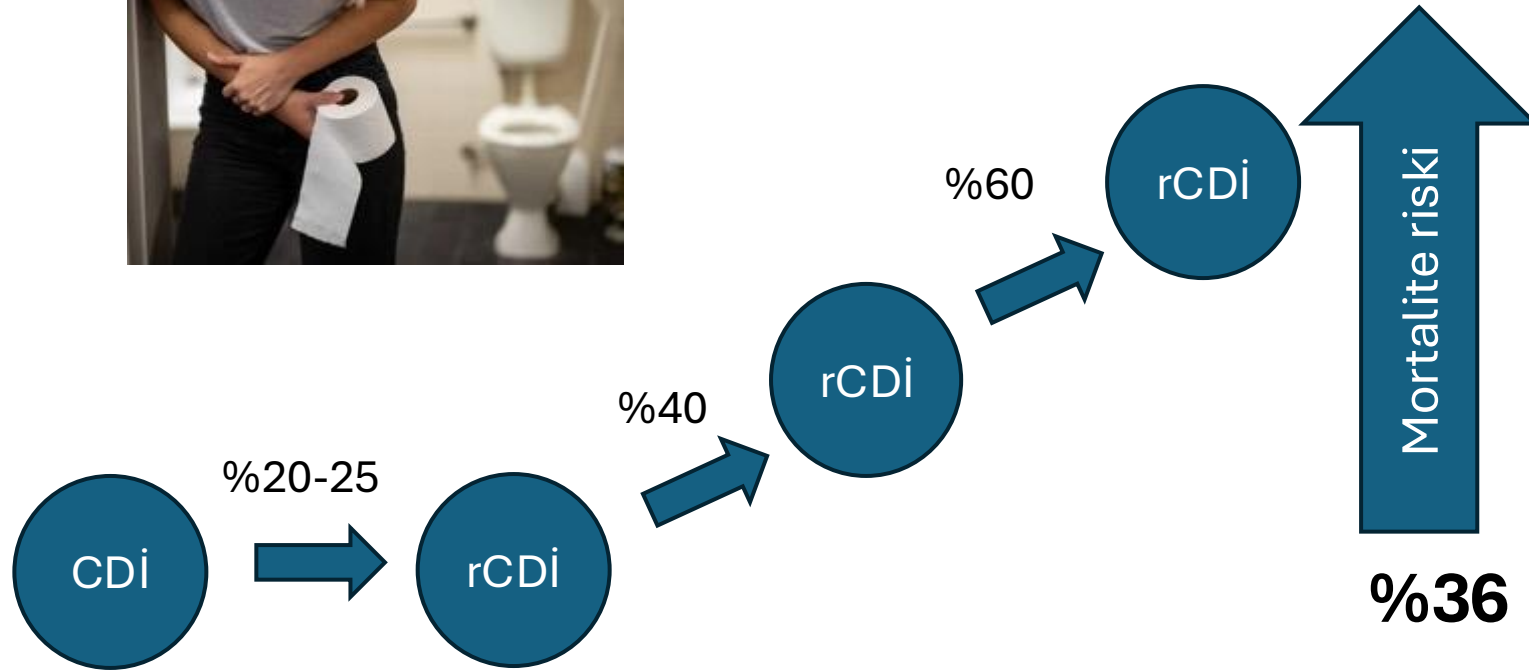
Fulminan

Hipotansiyon /
şok
İleus
Megakolon

Rekürren

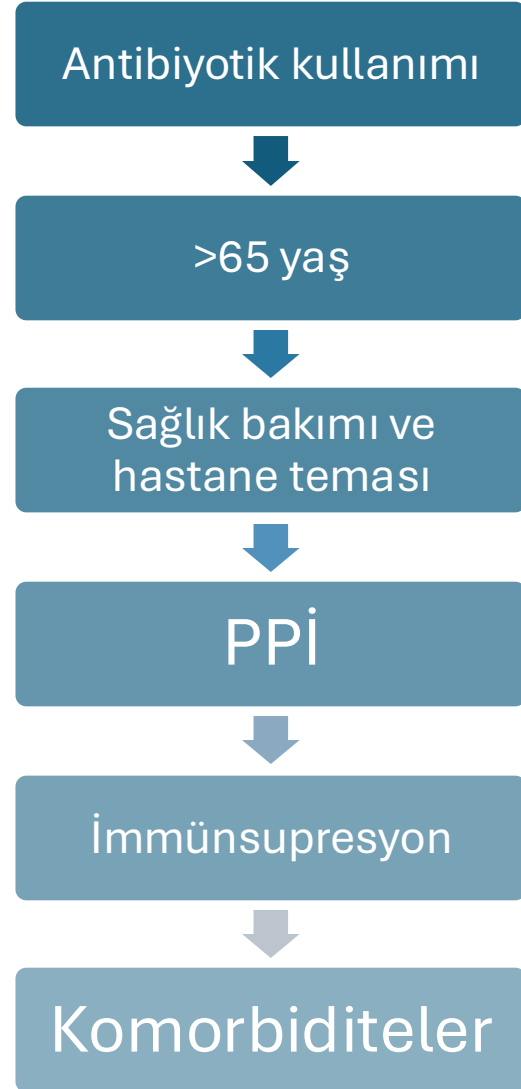
2-8 hafta sonra
yeni semptom

Rekürren CDİ

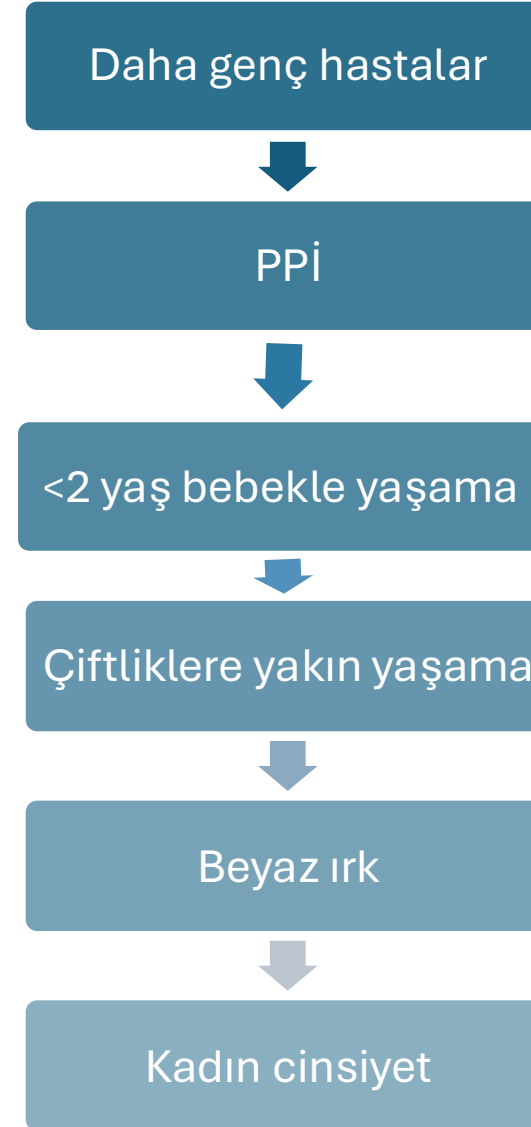


- >65 yaş olanlarda
- PPI kullananlarda
- İmmünsupresyon komorbidite
- İlaç direncinin rolü yok
- Metronidazol ile tedavi daha sık rekürrens

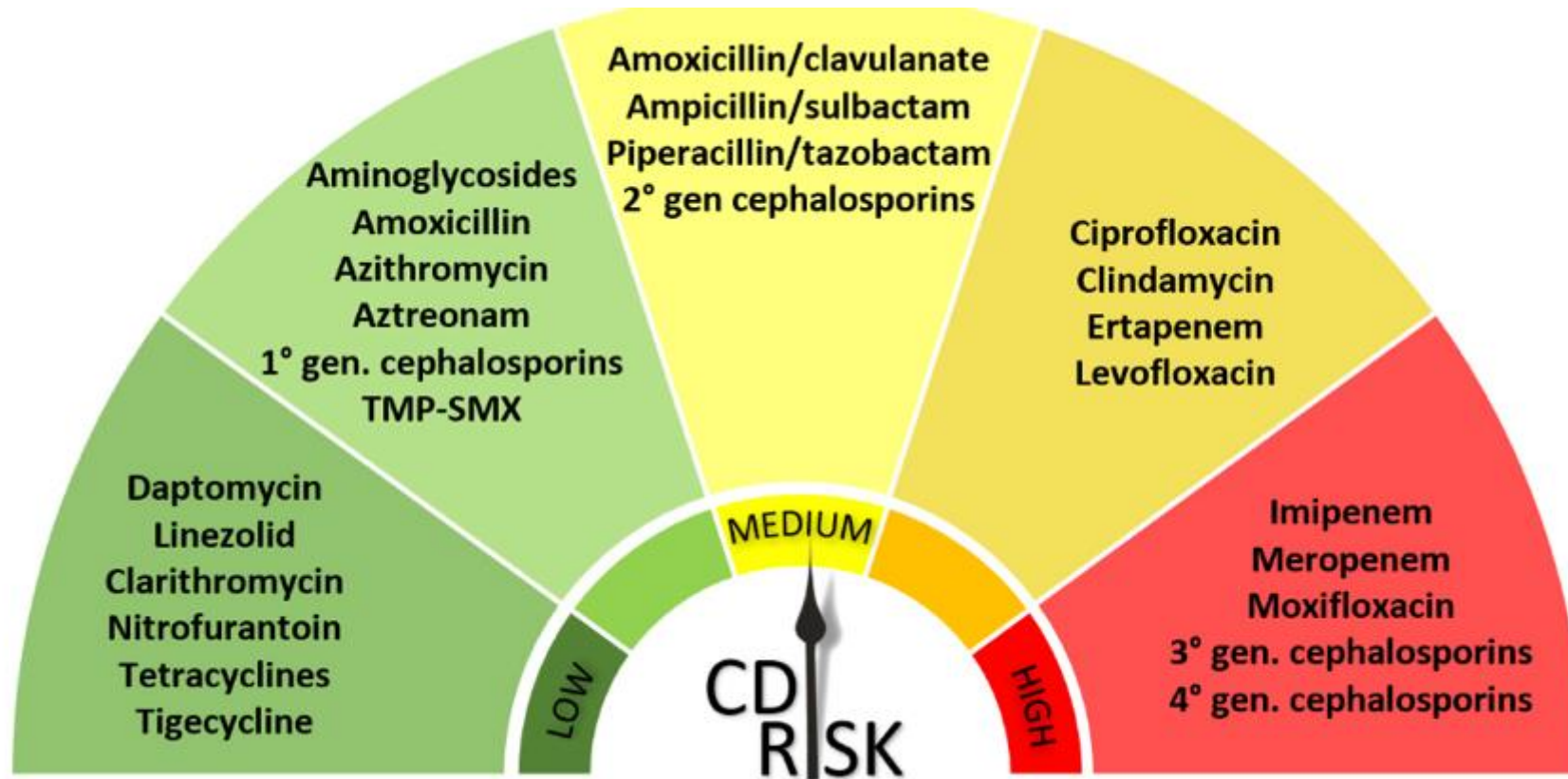
Sağlık bakımı ilişkili CDİ risk faktörleri



Toplum kökenli CDİ risk faktörleri (son 3 ayda hastane yatışı olmayanlar)



CDİ gelişme riski olan antibiyotikler

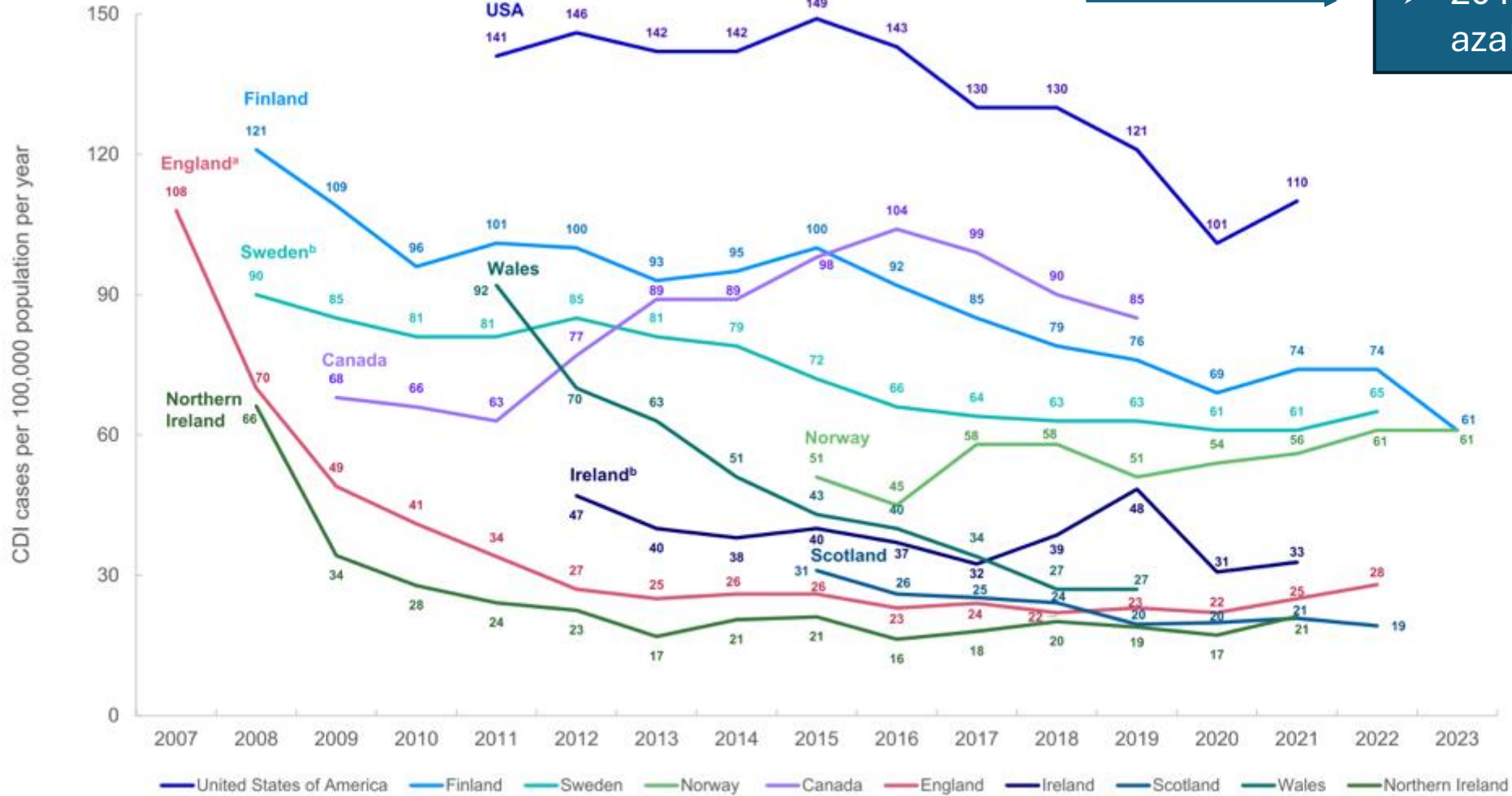


CDİ EPİDEMİYOLOJİ: KÜRESEL BAKIŞ



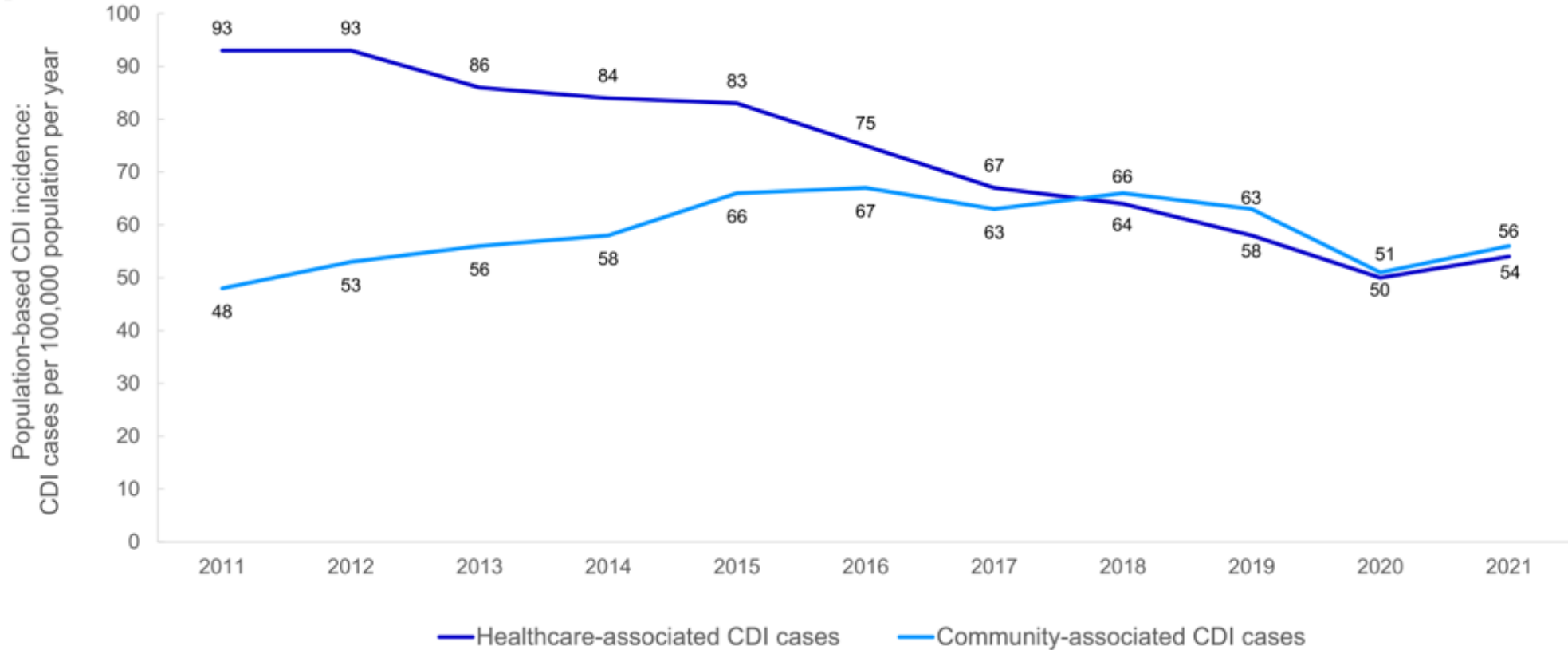
- ✓ Hastane kaynaklı CDİ insidansı → 10.000 hasta gününde → 3.9 vaka
- ✓ Kuzey Amerika insidans en yüksek (10.000 hasta gününde 6.3 vaka)
- ✓ Avrupa Kuzey Amerika'nın ardında ikinci sırada (10.000 hasta gününde 3.5 vaka)
- ✓ En düşük insidans Doğu Akdeniz (10.000 hasta gününde 1.4 vaka)
- ✓ Farklı test algoritmaları ve sürveyans sistemleri, ülkeler arası doğrudan karşılaştırmaları kusurlu hale getiriyor.

➤ ABD en yüksek insidans
➤ 2015'ten itibaren azalma



ern Ireland, Norway, Sweden, United States, and Wales,

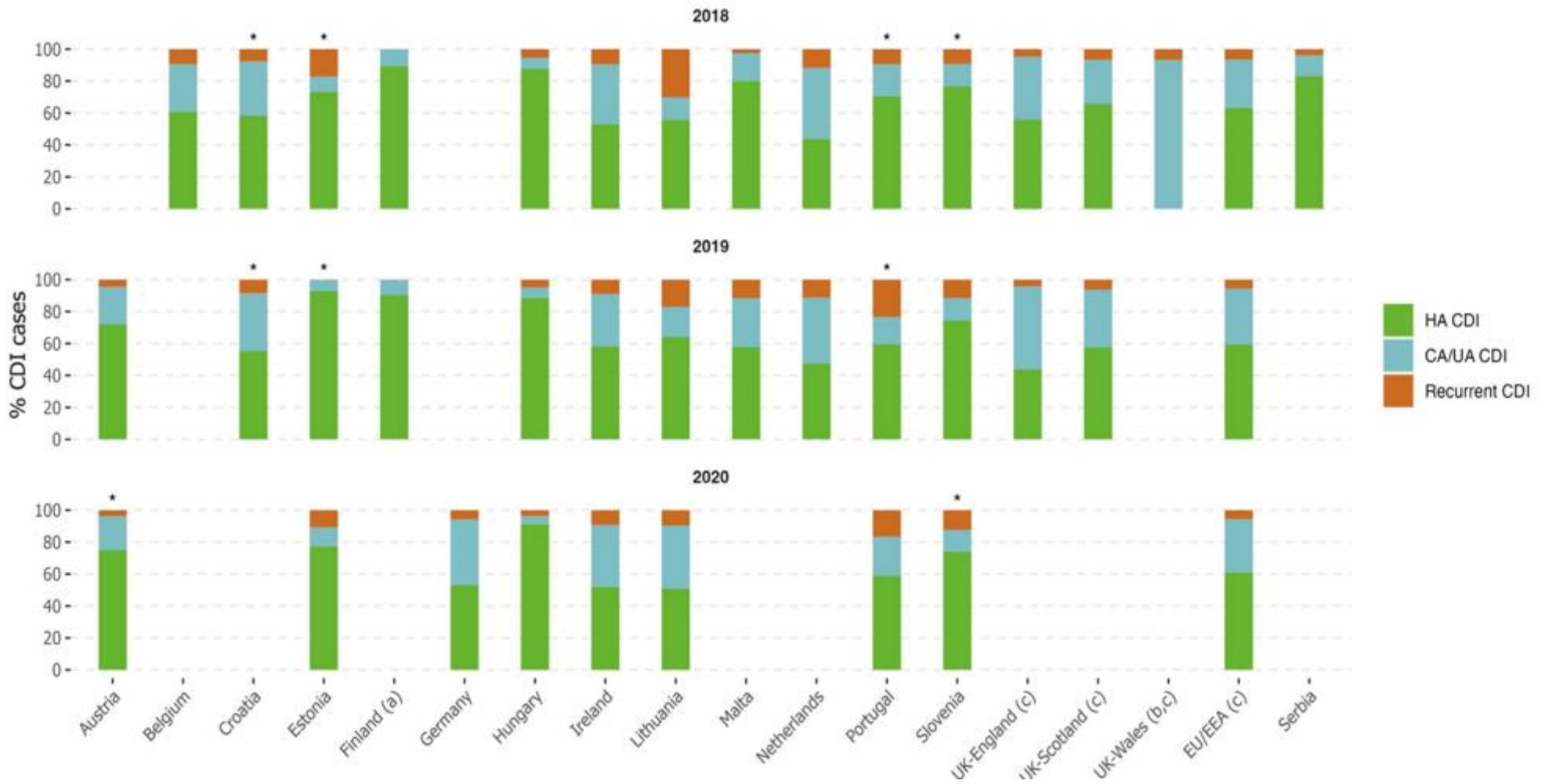
➤ Avrupa ülkelerinde 2007–2011 arası zirve sonrasında vaka sayısında azalma
➤ 2015 sonrası stabil seyreden ya da azalan insidans

A**B**

ABD’de 2011-2021 yılları arasında hastane kaynaklı vaka sayısı azalırken toplum kökenli vakalarda artış !!!

Avrupa'da toplum kökenli CDİ %10'luk artış (ECDC)

Figure 3. Case origin distribution of *Clostridioides difficile* infection (CDI) cases reported to ECDC, by year and European country/UK administration^c, 2018–2020

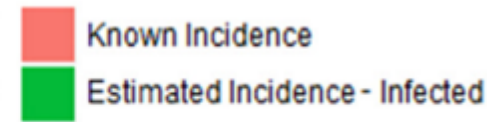
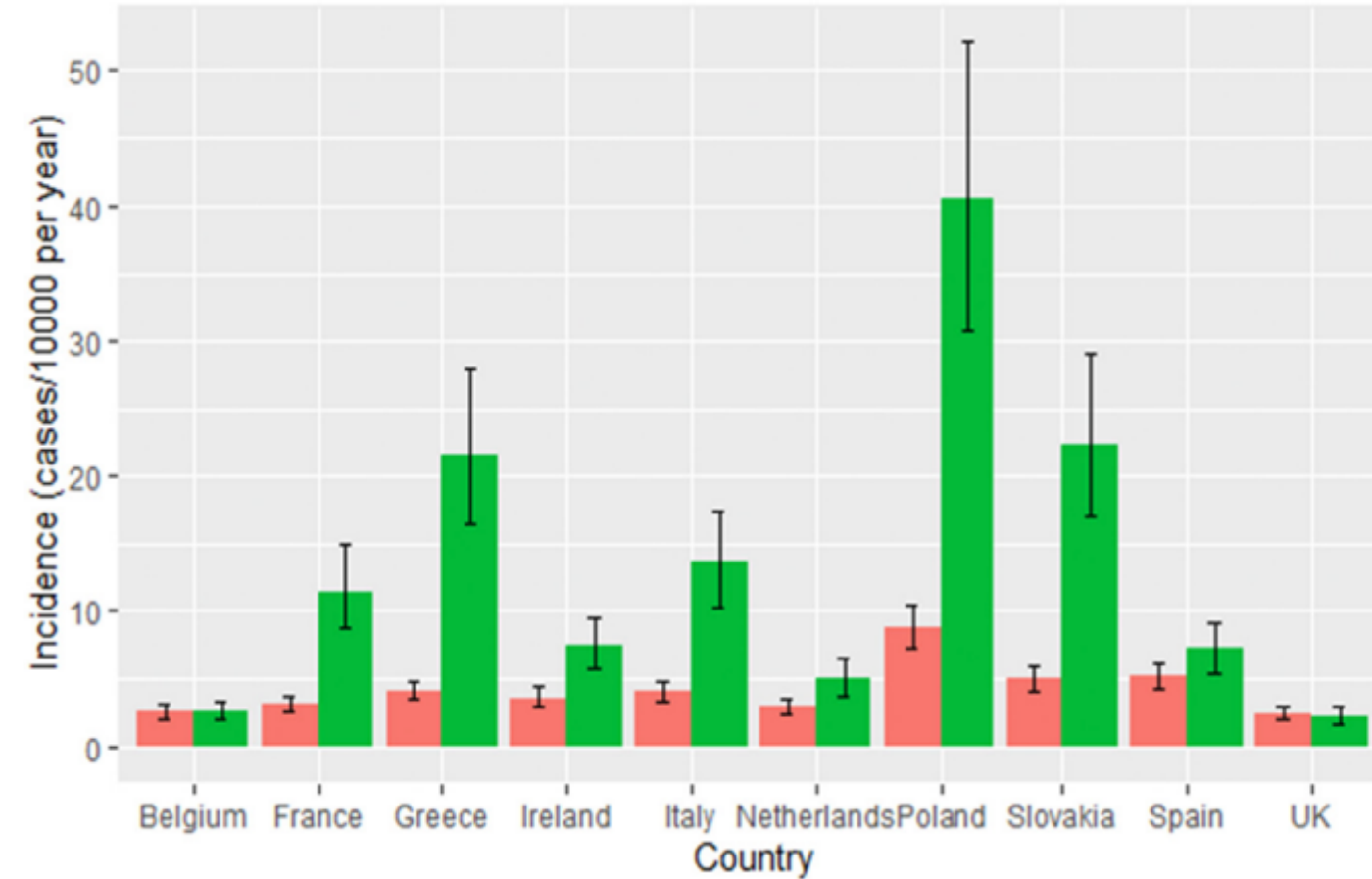




Original article

Impact of testing on *Clostridioides difficile* infection in hospitals across Europe: a mathematical model

Emily Agnew^{1,*}, Kerrie A. Davies^{2,3}, Virginie F. Viprey², Stephanie Evans¹,
 Georgina L. Davis², Russell Hope¹, Mark H. Wilcox^{2,4},
 Sebastian M. Wingen-Heimann^{4,5}, Julie V. Robotham¹, on behalf of the COMBACTE-CDI
 consortium



- Bildirilen vs tahmini insidans → **belirgin fark (underdiagnosis)**
- Gerçek hastalık yükü → **az tahmin ediliyor**
- Ülkeler arası fark → **tanı & sürveyans farklılıkları**
- Çözüm → **standart tanı + aktif sürveyans**

Türkiye CDİ EPİDEMİYOLOJİ

American Journal of Infection Control 48 (2020) 1426–1430



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org



Major Article

Hospital acquired *Clostridioides difficile* infection and risk factors for severity in a university hospital: A prospective study

Hüseyin Bilgin MD ^{a,*}, Elvan Sayın MD ^b, Hande Perk Gürün MD, PhD ^c, Elif Tükenmez-Tigen MD ^a, Nurver Ülger Toprak MD ^b, Volkan Korten MD ^a

^a Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Marmara University Pendik Research and Education Hospital, Istanbul, Turkey

^b Medical Microbiology Istanbul, Marmara University Pendik Research and Education Hospital, Turkey

^c Public Health, Marmara University School of Medicine, Istanbul, Turkey



1428

H. Bilgin et al. / American Journal of Infection Control 48 (2020) 1426–1430

Clostridioides difficile infection incidence per 10000 patient days

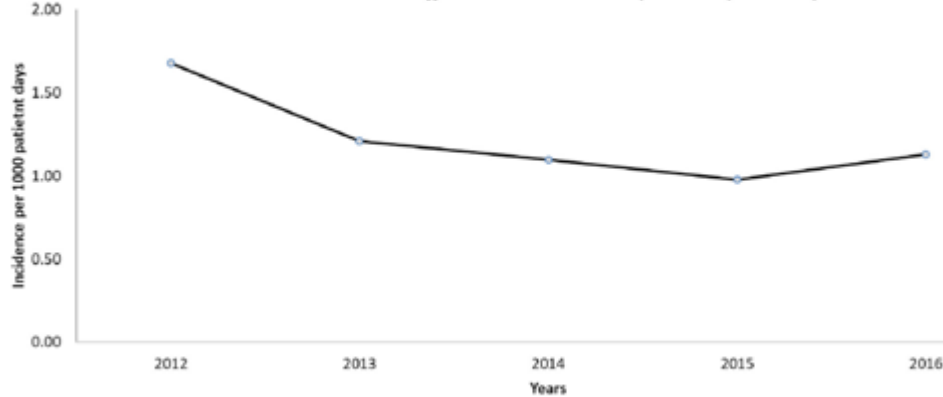
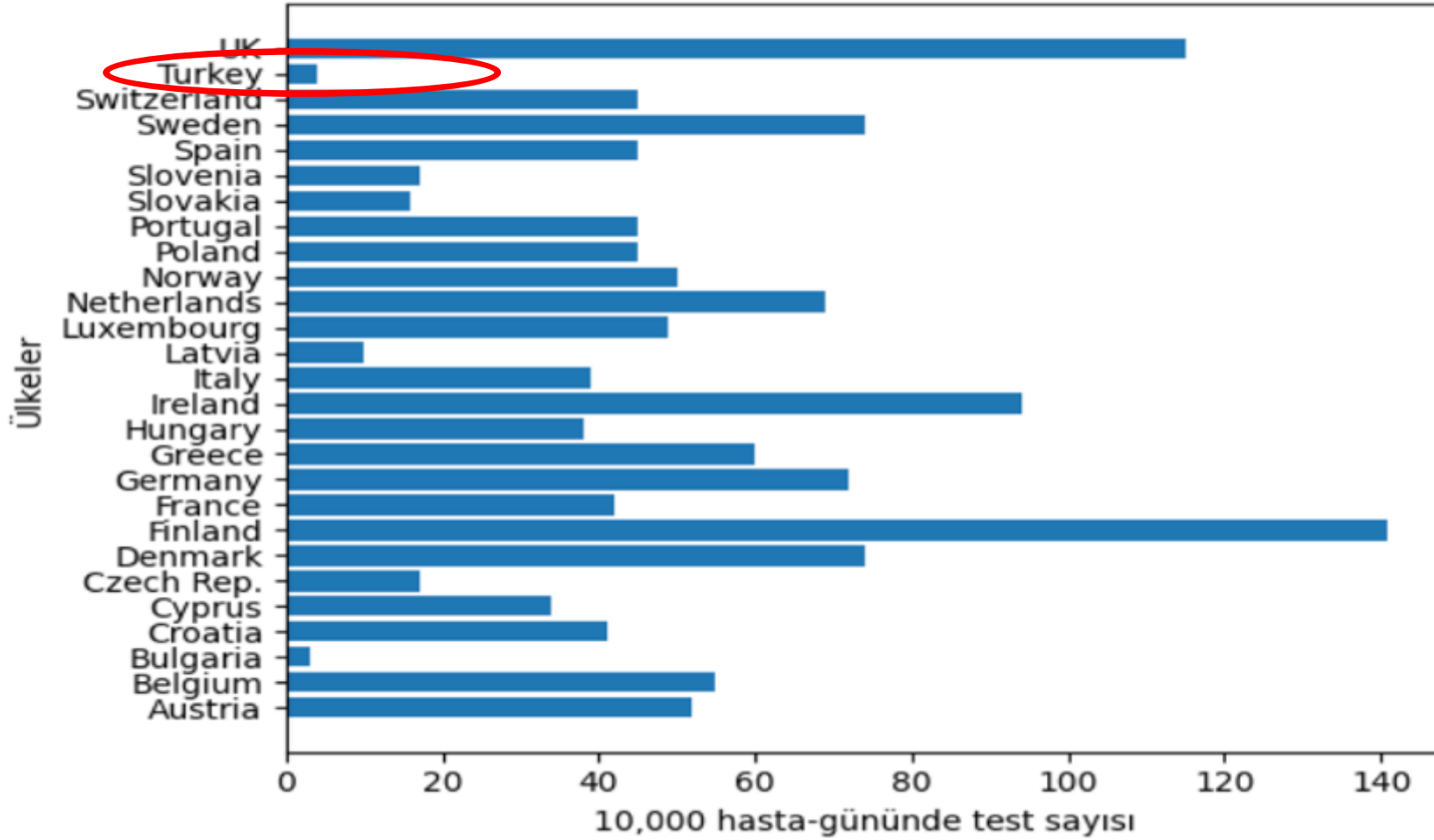


Fig 2. Incidence of *Clostridioides difficile* infection (per 10,000 patient days) during the study period.

- ❖ 2012-2016 yılların arasında 5 yıllık prospektif izlem
- ❖ Total CDİ insidansı → 10.000 hasta gününde 1.19
- ❖ İnsidans Avrupa ve ABD ye oranla düşük

Çalışma periyodu boyunca insidansta %33lük bir azalma görülmüş


Ülkelere Göre 10.000 Hasta-Gününde Test Sayıları



10,000 hasta gün basına tetkik yapma sıklığı; 3-141 test

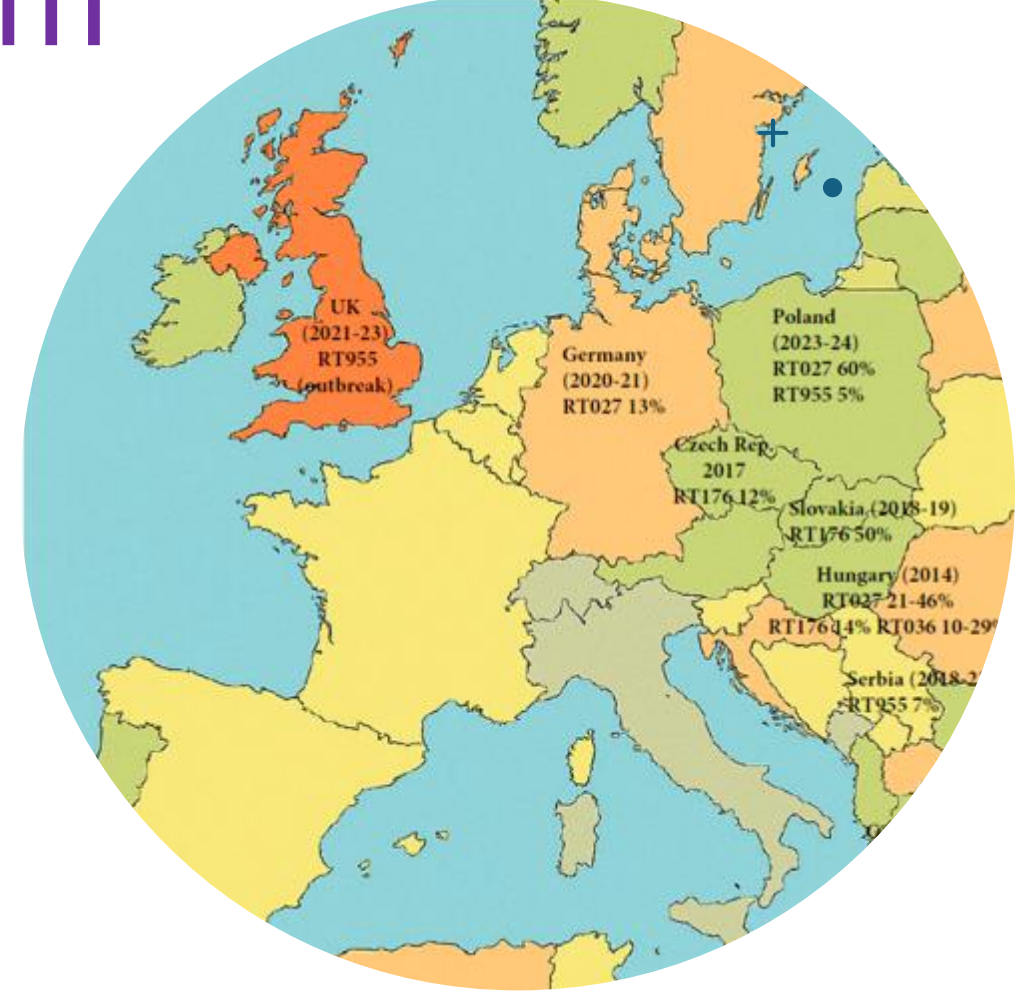
Baurer et al. Lancet 2011 Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey 377: 63-73

CDİ Güncel ne var?- Hipervirülan suşlarda durum

- Kuzey Amerika ve Avrupa'da 2000 lerin başında ortaya çıktı
- *C. difficile* ribotip 027(RT027)--> Hipervirülan suş
- Toksin A ve Toksin B yanında yeni bir virülans faktör olan → binary toksinde üretiyor
- PME oranı, salgınlarla ilişkili, mortalite oranı yüksek 
- Son yıllarda RT027 ile genetik yakınlığı olan farklı suşlar bildirilmekte (RT078,176,196,244)

Hipervürlan suşlarda durum

- 2009–2011'den itibaren Batı Avrupa'da RT027 azalırken Orta-Doğu Avrupa'da baskınlığını korudu.
- ECDC 2018–2020: RT027 **11. sıraya** düştü
- Yeni varyant **RT176** bazı ülkelerde öne çıktı
- Polonya 2024–2025: RT027 vakaların **%77,8'inden** sorumlu + yeni ribotip **RT955** tespit edildi
- İzolatların **%4'ünde metronidazol direnci**



Türkiye'de Hipervirülan suş

- Salman ve ark
- 2012-2014 yılları arasında
- Ankara 3 farklı laboratuvar
- 69 izolat değerlendirilmiş
- Antimikrobiyal duyarlılık
 - Vankomisin ve metronidazole duyarlı (%100)
- 1 Hipervirülan suş (GenoType CDiff)

Türkiye'de *C. difficile* çalışmalarında ribotiplendirme genelde yapılmamış



CDİ TEDAVİ SEÇENEKLERİNDE GÜNCEL DURUM

Clinical Infectious Diseases

IDS A GUIDELINES



Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDS A) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focus Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults

- ❖ İlk şiddetli olmayan atakta tedavisi önerisi (daha düşük doz)
- ❖ Fidaksomisin bulunamayınca alternatif olarak vankomisin
- ❖ Rekürren CDİ de standart tedavisi
- ❖ Rekürren CDİ → Fekal mikrobiyota replantasyonu
- ❖ canlı bioteröpatik ürünler

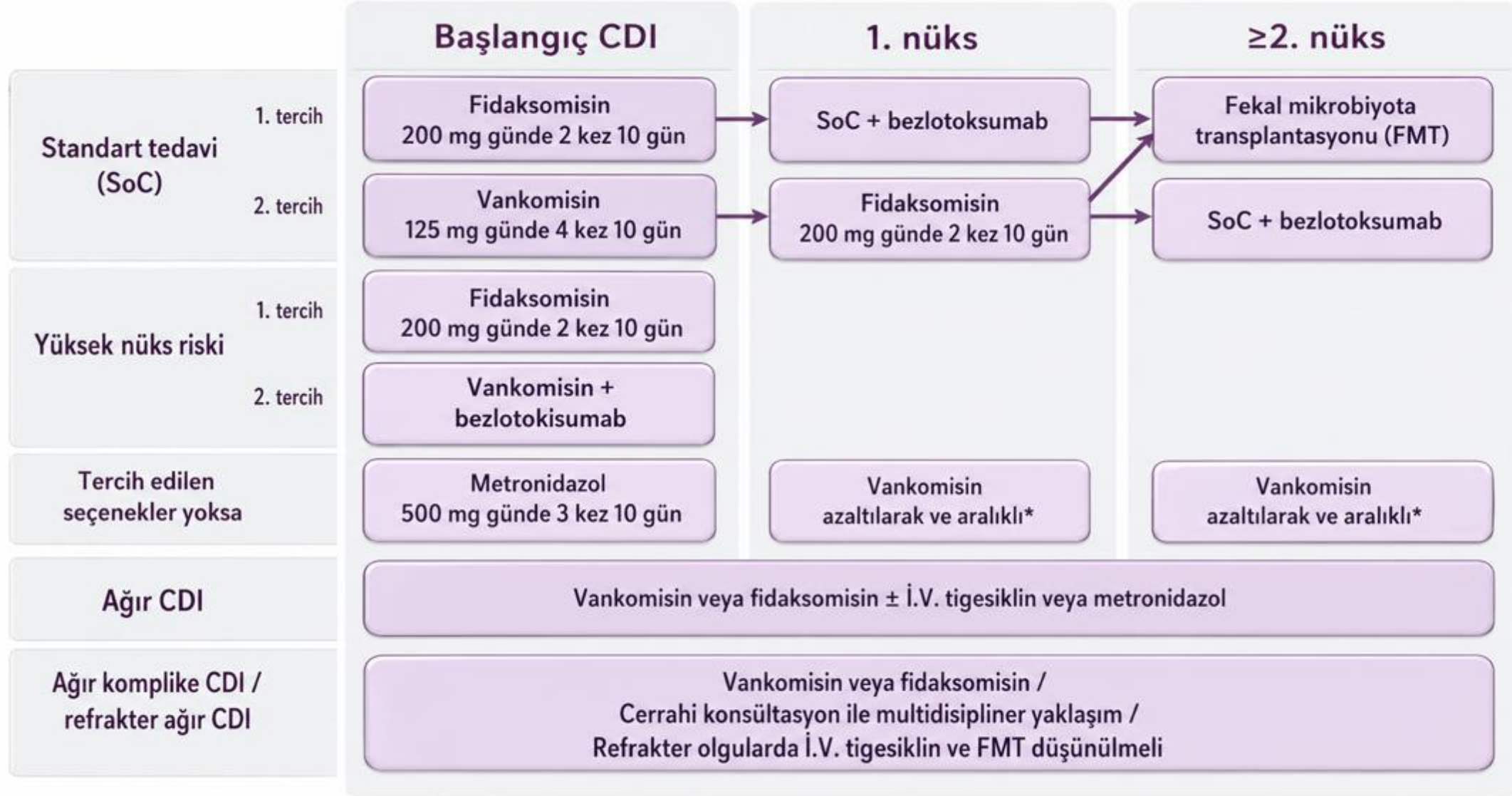
DIFICLİR FİLM KAPLI TABLET 200 mg
20 tablet/kutu

Firma: ECZACIBAŞI İLAÇ PAZARLAMA Form: film tablet NFC: ABC ATC Kodu: A07AA12

Beyaz Reçete

Barkod	8699586094316
Fiyat	62.401,41
Fiyat Tarihi	01.04.2026
İndirimler	
Tanım Fiyatı	
Kamuyu Ödenen	
Depo Fiyatı	50.118,36+KDV
İmalatçı Fiyatı	48.624,34+KDV
KDV	%10
Eşdeğer Grup	
E/R-Orijin	Referans-İlaç
Ruhsat/Onay	Sağlık Bakanlığı
Kategori	Beşeri Tıbbi Ürün
Ruhsat Tarihi	13.08.2021
Ruhsat No	2021/228
Raf Ömrü	36 Ay
Özel Durumlar	▼
Özellikleri	• Aç veya tok alınabilir.

CDİ-Tedavi



IDSA/SHEA CDI Kılavuzu: 2017 → 2021 Değişiklikleri

İLK ATAK TEDAVİSİ

	2017	2021
Tercih	VAN veya FDX (eşit öneri)	FDX önce VAN alternatif
Öneri gücü	Güçlü	Koşullu (orta kanıt)
Metronidazol	Hafif-orta + kaynak kısıtlıysa	Non-ciddi + kaynak yoksa

REKÜRREN CDI

1. Rekürens Tercihi

FDX ön plana geçti
(2017'de ilk atağa göre seçiliyordu)

Extended-Pulsed FDX

YENİ

200 mg 2x1 x 5 gün,
ardından gūnaşırı x 20 gün

Metronidazol

Rekürrenste hâlâ önerilmiyor
(değişmedi)

BEZLOTOKSUMAB^{NEW}

Ocak 2025--Tedarikçi
firma tarafından
üretimi durduruldu !

Fekal mikrobiyata transplantasyonu

- Tekrarlayan ataklar varlığında
- Amaç->disbiyozisin düzeltilmesi ve kolonizasyon direncinin yeniden kazandırılmasıdır.
- Günümüzde FMT, özellikle rekürren *C. difficile* enfeksiyonunda mikrobiyota temelli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir

FMT- DIŞKI BANKASI

- 2013 yılında OpenBiome tarafından stool bank kurulmuş. (ABD)
- Avrupa Netherlands Donor Feces Bank 2016'da
- Avustralya Biomebank →2020
- OpenBiome kuruluşundan bu yana 10.000 ünite dondurulmuş materyel sağlamış
- 2024 yılında oral biyo biyoterapötik kapsüllerin(VOWST™ ve Rebyota™)kullanıma girmesi ile materyel dağıtımı sınırlandırmış



Fekal mikrobiyata transplantasyonu

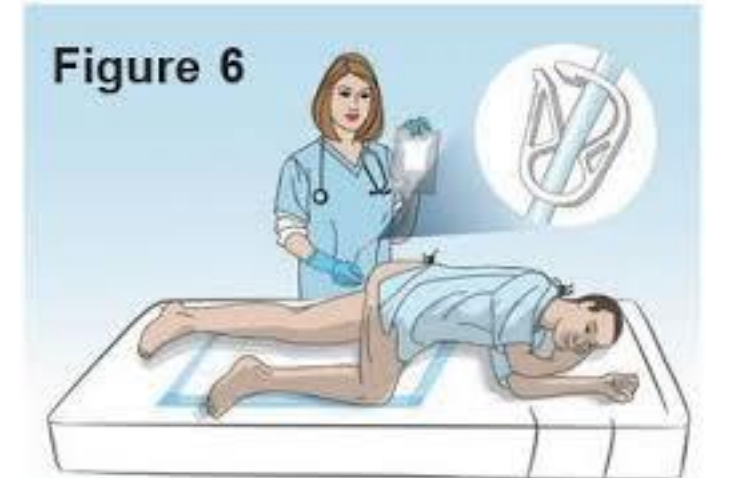
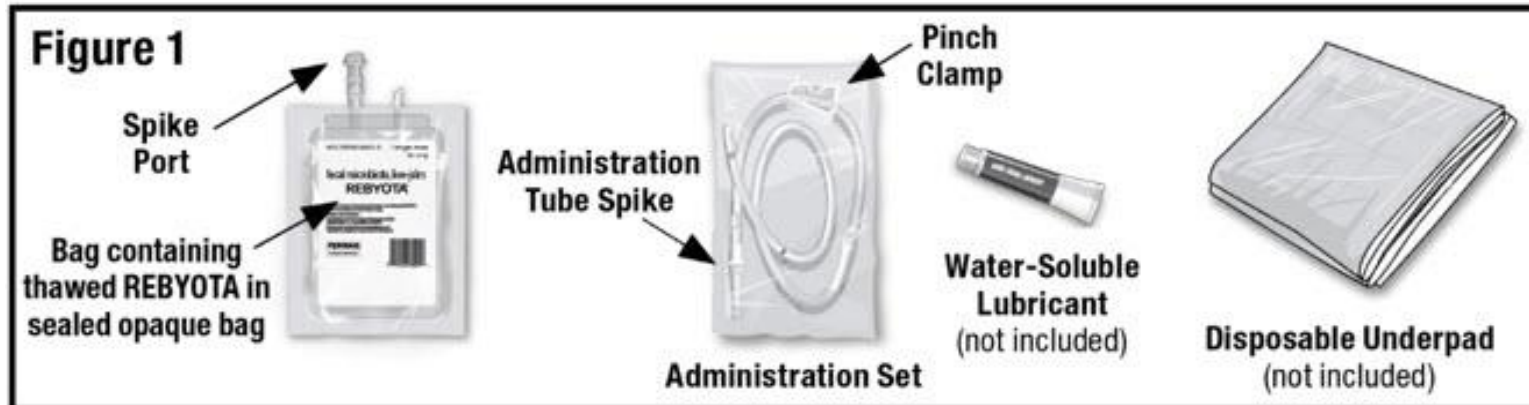


İlk fekal mikrobiyota bazlı (canlı biyoterapötik) ürün

FDA onayı :2022

Endikasyon:18 yaş ve üstü yetişkinlerde, antibiyotik tedavisi sonrası tekrarlayan CDI önlenmesi

Rektal yolla tek doz 15 dakikalık uygulama



Fekal mikrobiyata transplantasyonu

- VOWST ilk oral yolla fekal mikrobiyata ilacı
- FDA Onayı:2023
- Rekürren CDİ önlemede



FDA NEWS RELEASE

FDA Approves First Orally Administered Fecal Microbiota Product for the Prevention of Recurrence of Clostridioides difficile Infection

For Immediate Release: April 26, 2023

C.difficile İnfeksiyon (CDİ) Tanımı

24 saat veya
ardışık saatlerde
≥ 3 şekilsiz
dışkılama



Dışkıda toksijenik *C.difficile* için ya da onun
toksinleri için pozitif test sonucu
veya
Kolonoskopik ya da histopatolojik
bulgularla pseudomembranöz kolit

Bristol dışkı skalası

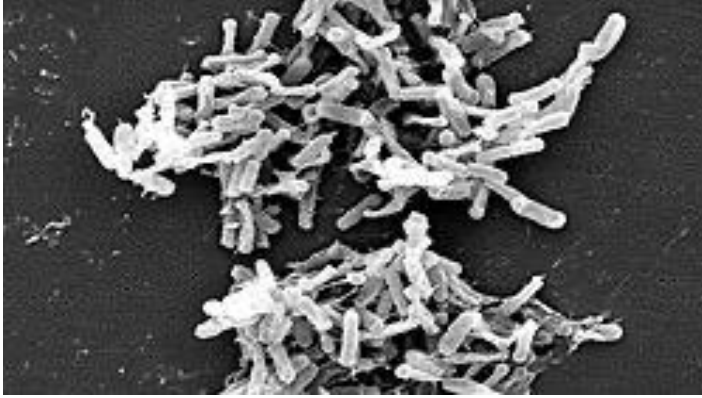
Tip 1		Küçük, sert parçalar halinde, keçi pisliği şeklinde
Tip 2		Sucuk şeklinde, birbiriyle birleşik parçalar halinde, orta veya hafif sert kıvamda
Tip 3		Yüzeyinde çatlaklar ve kırıklar olan kalın bir sucuk şeklinde, orta kıvamda
Tip 4		Sucuk veya yılan şeklinde bir bütün halinde, düzgün ve yumuşak kıvamda
Tip 5		Kolayca çıkarılan yumuşak kıvamlı parçalar halinde
Tip 6		Yumuşak püre kıvamında
Tip 7		Sulu kıvamda, katı dışkı parçası yok

Table 4. CDI testing modalities

Test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%) ^a	Negative predictive value (%) ^a	Distinguishes colonization from active infection	Other considerations
Toxigenic culture (47)	94	99	—	—	No	Detects toxin producing <i>C. difficile</i> strains in culture. Not used clinically.
CCNA (12,47)	93	98	—	—	Yes	Demonstrates presence of free toxin B. Not used clinically.
GDH (4,45)	94–96	90–96	34–38	100	No	Does not distinguish nontoxigenic from toxigenic strains.
NAAT (PCR or LAMP) (4,44)	95–96	94–98	46	100	No	Detects gene for toxin B
EIA for toxins A and B (4)	57–83	99	69–81	99	Yes	Detects presence of free toxin

CCNA, cell cytotoxicity neutralization assay; CDI, Clostridium difficile infection; EIA, enzyme immunoassay; GDH, glutamate dehydrogenase; LAMP, loop-mediated isothermal amplification assay; NAAT, nucleic acid amplification testing; PCR, polymerase chain reaction.
^aAssuming *C. difficile* infection prevalence of 5%.

CDİ TANISI NEDEN KARMAŞIK?- fazlaca test



Mikroorganizma

- Kültür
- Hücre yüzey proteini (GDH)



Daha duyarlı
C. difficile taşıyıcılığı



Toksinleri

- Toksin aktivitesi
- Toksin proteinleri



Daha spesifik
Duyarlılık az



DNA'sı

- Toksin genleri (NAAT)



Daha duyarlı
C. difficile taşıyıcılığı

ELISA ve İmmünokromatografik yöntemler

- Toksin A
- Toksin A+B
- Glutamat dehidrogenaz

- Çabuk sonuç verir
- Kolay uygulanır
- Ucuz



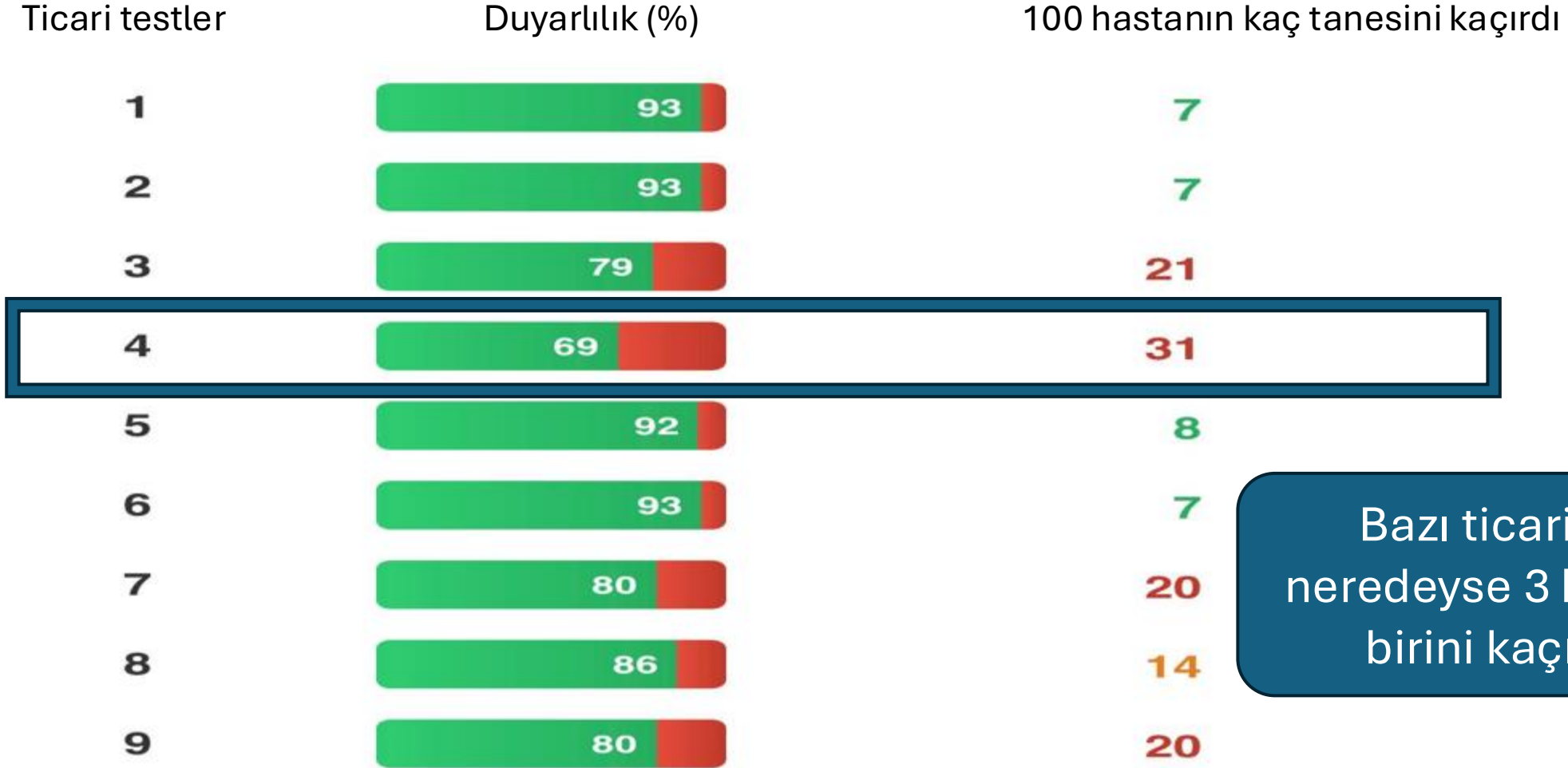
C. difficile toksin testleri



- *Clostridioides difficile* toksini stabil değil
- Oda ısısında degrade olur
- Örnek uygun şekilde test edilmez ise yalancı negatif sonuçlar olasılığı yüksek
- Duyarlılığı düşük
- Mutasyonlar
 - Toksin A-/ B+ suşlar
 - Binary toksin + suşlar

Tüm testler aynı performansa sahip değil!

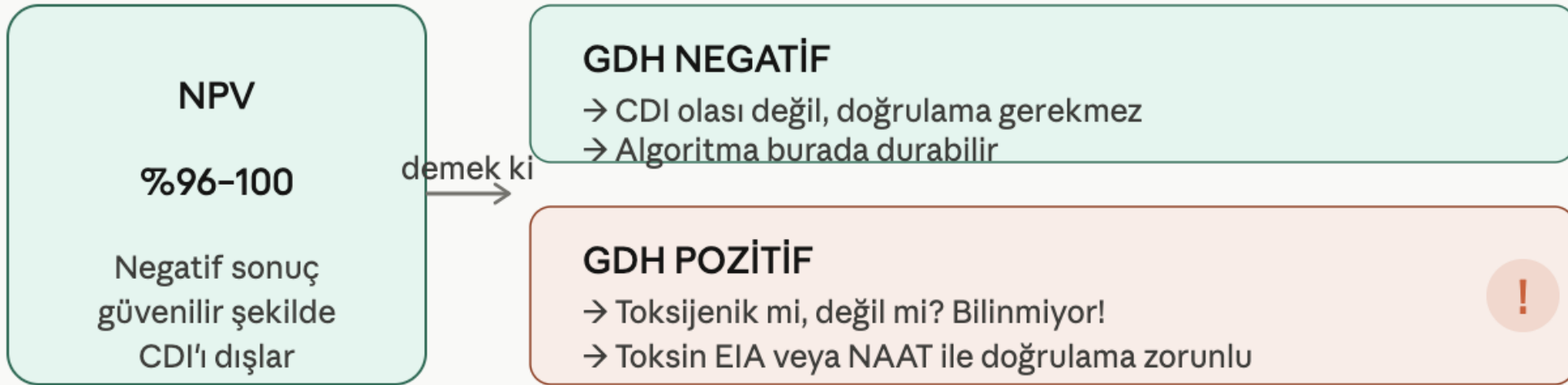
Hızlı toksin tayini yapan 9 farklı ticari kit değerlendirilmiş



Glutamat dehidrogenaz testi

- *Clostridium* spp. hücre yüzey proteini
- Dışkıda toksin A ve B'den daha dayanıklı

GDH - neden iyi bir tarama testi?



CDİ-Nükleik asit Amplifikasyon testleri (NAAT)

- Ne yapar ? 

- Dışkıda **tcdA, tcdB** (\pm **binary toksin genleri**) saptar

- Avantajları 

- ✓ Yüksek duyarlılık

- ✓ Yüksek negatif prediktif değer (NPV)

- Kritik sınırlılık 

- Aktif toksin üretimini göstermez

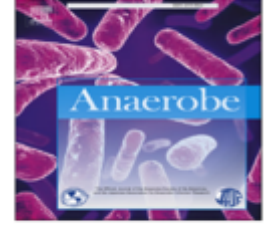
- Sadece gen varlığının saptar



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Anaerobe

journal homepage: www.elsevier.com/locate/anaerobe*Clostridioides (Clostridium) difficile* (including epidemiology)

Evaluation of a nucleic acid amplification assay for the diagnosis of *Clostridioides difficile* infection



Ozlem Koyuncu-Ozyurt ^a, Betil Ozhak ^{a,*}, Dilara Ogunc ^a, Gozde Ongut ^a, Filiz Gunseren ^b,
Levent Donmez ^c, Dilek Colak ^a

^a Department of Clinical Microbiology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

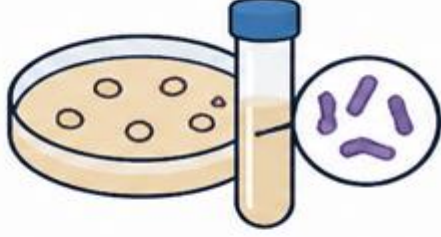
^b Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

^c Department of Public Health, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

Çocuk ve erişinlerde 2502 taze dışkı örneği değerlendirilmiş
BD MAX Cdiff assay (Becton Dickinson, USA)
Sonuçlar toksijenik kültür ile karşılaştırılmış
CDİ sıklığı erişkinlerde %3.3, çocuklarda %6.2
Duyarlılık %100, özgüllük %99.7, PPD %96, **NPD %100**

CDİ tanısında 2 referans method

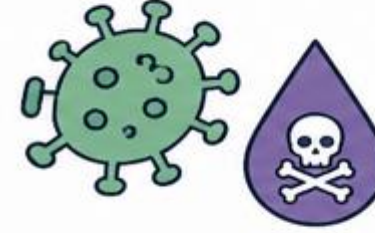
SİTOTOKSİJENİK KÜLTÜR



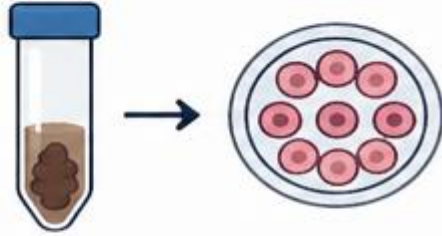
C. difficile kültür yöntemi ile üretme ve toksin üretebilme yeteneğinin gösterilmesi



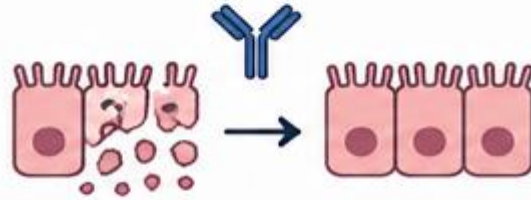
GDH ve NAAT testlerinin performansının göstermede



HÜCRE KÜLTÜRÜ SİTOTOKSİSİTE NÖTRALİZASYON TESTİ



Dışkı filtratının hücre kültürlerine eklenmesi



Oluşan sitopatik etkinin antitoksinler kullanılarak nötralize edilmesi



Toksin tayini yapan kitlerin performansını değerlendirmede

Tanısal yöntemler

TEST	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Toksin Testleri (EİA)	Toksin A/B'yin saptar Hızlı ve ucuz	En az duyarlı tek başına yeterli değil
Glutamat dehidrogenaz(GDH) enzimi	Oldukça duyarlı	Toksijenik /nontoksijenik ayırımı yapamaz
Nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) PCR	Hızlı,duyarlı, toksin varlığını saptar	Maliyet fazla Kolonizasyonda da pozitif gelebilir
Toksijenik kültür	Altın standartlardan biri Kültür +toksin üretimi gösterilir	Zaman alıcı(48-96 saatte sonuçlanır) Klinim pratikte zor
Hücre Sitotoksisite Assayı	Toksinlerin hücre hasarı oluşturması gösterilir Referans yöntem (gold standard)	Rutin kullanımda değil

Neden Test Algoritmaları var?

CDi tanısında hem yüksek duyarlılığa hem de yüksek özgüllüğe sahip tek bir laboratuvar testi yok.

Gerçek infeksiyon ile asemptomatik taşıyıcılığı ayırt edebilmek için, farklı testlerin birleştirildiği çok basamaklı algoritmalar kullanılmaktadır.

Kime test? → 24 saat içinde >3 şekilsiz dışkılama
hangi test? → çok basamaklı algoritma



Tanı rehberleri

Clinical Microbiology and Infection 22 (2016) 563–581



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

Journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases:
update of the diagnostic guidance document for *Clostridium
difficile* infection

M.J.T. Crobach¹, T. Planche⁴, C. Eckert⁵, F. Barbut⁵, E.M. Terveer¹, O.M. Dekkers^{2,3},
M.H. Wilcox⁶, E.J. Kuijper^{1,2}

CME

ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections

Colleen R. Kelly, MD, AGAF, FACP¹, Monika Fischer, MD, MSc, AGAF, FACP², Jessica R. Allegretti, MD, MPH, FACP³,
Kerry LaPlante, PharmD, FCCP, FIDSA⁴, David B. Stewart, MD, FACS, FASCRS⁵, Berkeley N. Limketkai, MD, PhD, FACP (GRADE Methodologist)⁶
and Neil H. Stollman, MD, FACP⁷

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

L. Clifford McDonald,¹ Dale N. Gerding,² Stuart Johnson,^{3,4} Johan S. Bakken,⁴ Karen C. Carroll,⁵ Susan E. Coffin,⁶ Erik R. Dubberke,⁷
Kevin W. Garey,⁸ Carolyn V. Gould,⁹ Ciaran Kelly,¹⁰ Vivian Lee,¹⁰ Julia Shaklee Sammons,⁴ Thomas J. Soodora,¹⁰ and Mark H. Wilcox¹¹

ESCMID

Önce yüksek duyarlılıkta bir test (GDH EİA ya da NAAT)
Pozitif ise daha spesifik method → toksin EİA

American College of Gastroenterology

Önce yüksek duyarlılıkta bir test (GDH ya da NAAT)
Pozitif ise daha spesifik method → toksin EİA

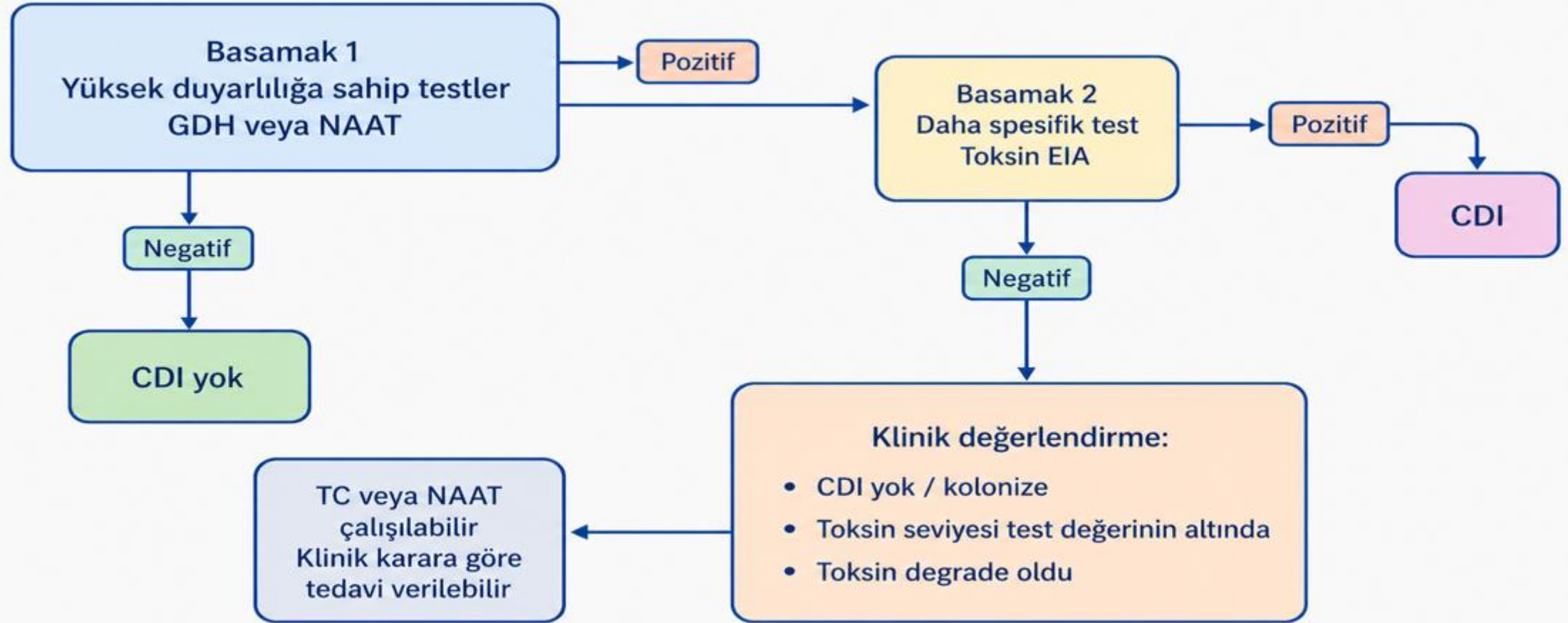
IDSA/SHEA

GDH EİA ile birlikte NAAT)

GDH+Toksin sonrasında NAAT (hakem test olarak)

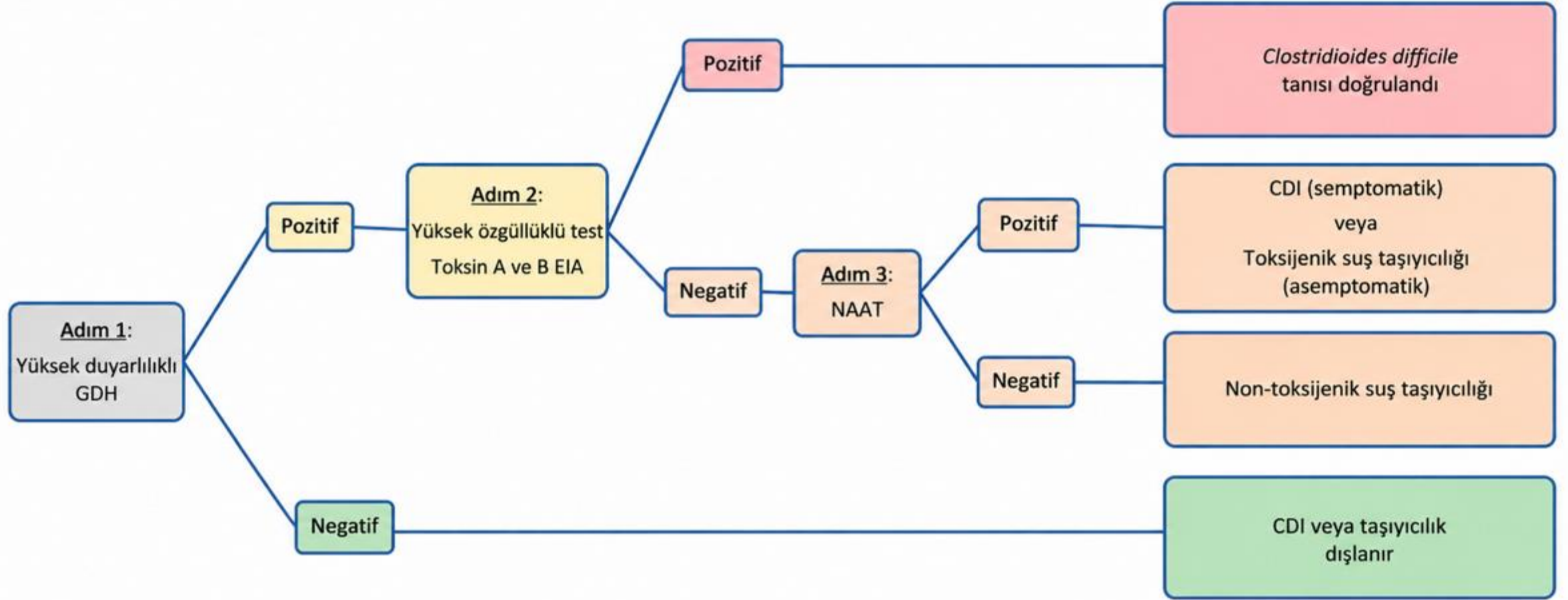
Uygun tanısal algoritma protokolü varsa NAAT tek başına

CDİ'da optimal tanı methodu nedir? (2 basamaklı algoritma)



CDİ'da optimal tanı methodu nedir?

(Çok basamaklı algoritma)



1 ve 2.adım birleştirilip aynı anda GDH +toksin çalışılabilir

Kafa karıştıran sonuç → NAAT+/Toksin-

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Clinical Outcomes and Management of NAAT-Positive/Toxin-Negative *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis

Connor Prosty,^{1,2} Ryan Hanula,^{2*} Khaled Katergi,^{3*} Yves Longtin,⁴ Emily G. McDonald,^{2,5,6} and Todd C. Lee^{2,6,7}

- NAAT+/Toxin- tedavi alan hastalarda tedavi almayanlara göre mortalite daha düşük (%5 vs %12,5) RD -7,45 (95% GA: -12,29 ile -2,60)
- NAAT+/Toxin- olan bazı hastalara klinik bulgular varlığında tedavi verilmesi düşünülmelidir (klinik bulgular ve risk faktörleri varlığında)
- Aşırı tanı riski → NAAT +/Toksin- olan bazı hastalarda, ishalin eşlik eden CDİ dışı nedenleri olabilir (örneğin, inflamatuvar bağırsak hastalığı alevlenmesi veya diğer gastrointestinal enfeksiyonlar)

Original Article

Potential underreporting of treated patients using a *Clostridioides difficile* testing algorithm that screens with a nucleic acid amplification test

Alice Y. Guh MD, MPH¹ , Scott Fridkin MD^{2,3}, Dana Goodenough MPH^{2,3,4} , Lisa G. Winston MD⁵, Helen Johnston MPH⁶, Elizabeth Basiliere AAS⁶ , Danyel Olson MS, MPH⁷, Christopher D. Wilson MD, MPH⁸, Jasmine J. Watkins MS, MPH⁸, Lauren Korhonen MSPH¹  and Dale N. Gerding MD⁹ 

1801 vaka incelenmiş.

NAAT+/toksin- vakaların %72 sine tedavi verilmiş

NAAT+/toksin + vakaların %96'sına tedavi verilmiş.

Bu 2 adımlı algoritmanın kullanımı, CDİ olan NAAT+/toksin- vakalarının eksik bildirilmesine yol açabilir.

Hastalığın şiddeti ve laboratuvar sonuçlarına göre, NAAT+/toksin- vakaları için tedavi kararı verilmelidir.

CDİ-Eksik tanı



Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID)

Kerrie A Davies, Christopher M Longshaw, Georgina L Davis, Emilio Bouza, Frédéric Barbut, Zsuzsanna Barna, Michel Delmée, Fidelma Fitzpatrick, Kate Ivanova, Ed Kuijper, Ioana S Macovei, Silja Mentula, Paola Mastrantonio, Lutz von Müller, Mónica Oleastro, Efthymia Petinaki, Hanna Pituch, Torbjörn Norén, Elena Nováková, Otakar Nyč, Maja Rupnik, Daniela Schmid, Mark H Wilcox

Summary

Lancet Infect Dis 2014;
14: 1208-19
Published Online
November 5, 2014

Background Variations in testing for *Clostridium difficile* infection can hinder patients' care, increase the risk of transmission, and skew epidemiological data. We aimed to measure the underdiagnosis of *C difficile* infection across Europe.

Bu çalışma, Avrupa genelindeki hastanelerde CDİ'nin eksik tespit edilme oranını **%23** olarak tahmin etmekte

Çalışmaya katılan hastanelerin yalnızca 5'te 2'si optimum test algoritmalarını kullanıyordu

Toplum kökenli vakalar daha fazla atlanıyor

RESEARCH

A point-prevalence study on community and inpatient *Clostridioides difficile* infections (CDI): results from Combatting Bacterial Resistance in Europe CDI (COMBACTE-CDI), July to November 2018

Virginie F Viprey¹, Georgina L Davis¹, Anthony D Benson¹, Duncan Ewin¹, William Spittal¹, Jon J Vernon¹, Maja Rupnik^{2,3,4}, Alice Banz⁵, Florence Allantaz⁵, Philippe Cleuziat⁵, the COMBACTE-CDI National Coordinators⁶, Mark H Wilcox^{1,4,7}, Kerrie A Davies^{1,4,7}, on behalf of the COMBACTE-CDI consortium*

1. Healthcare Associated Infections Research Group, Leeds Institute of Medical Research, University of Leeds, Leeds, United Kingdom
2. National Laboratory for Health, Environment and Food, Maribor, Slovenia
3. Faculty of Medicine, University of Maribor, Maribor, Slovenia
4. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for *Clostridioides difficile* (ESGCD)
5. bioMérieux, Marcy L'Etoile, France
6. The members of the COMBACTE-CDI National Coordinators are listed under Collaborators
7. Department of Microbiology, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom
8. The members of the COMBACTE-CDI consortium are listed at the end of this article

Correspondence: Kerrie A Davies (kerrie.davies@nhs.net)

COMBACTE-CDI çalışması , 12 Avrupa ülkesinden toplanan veriler

Point-prevelans çalışması

3163 örnek toplanmış ve tekrar test edilmiş.

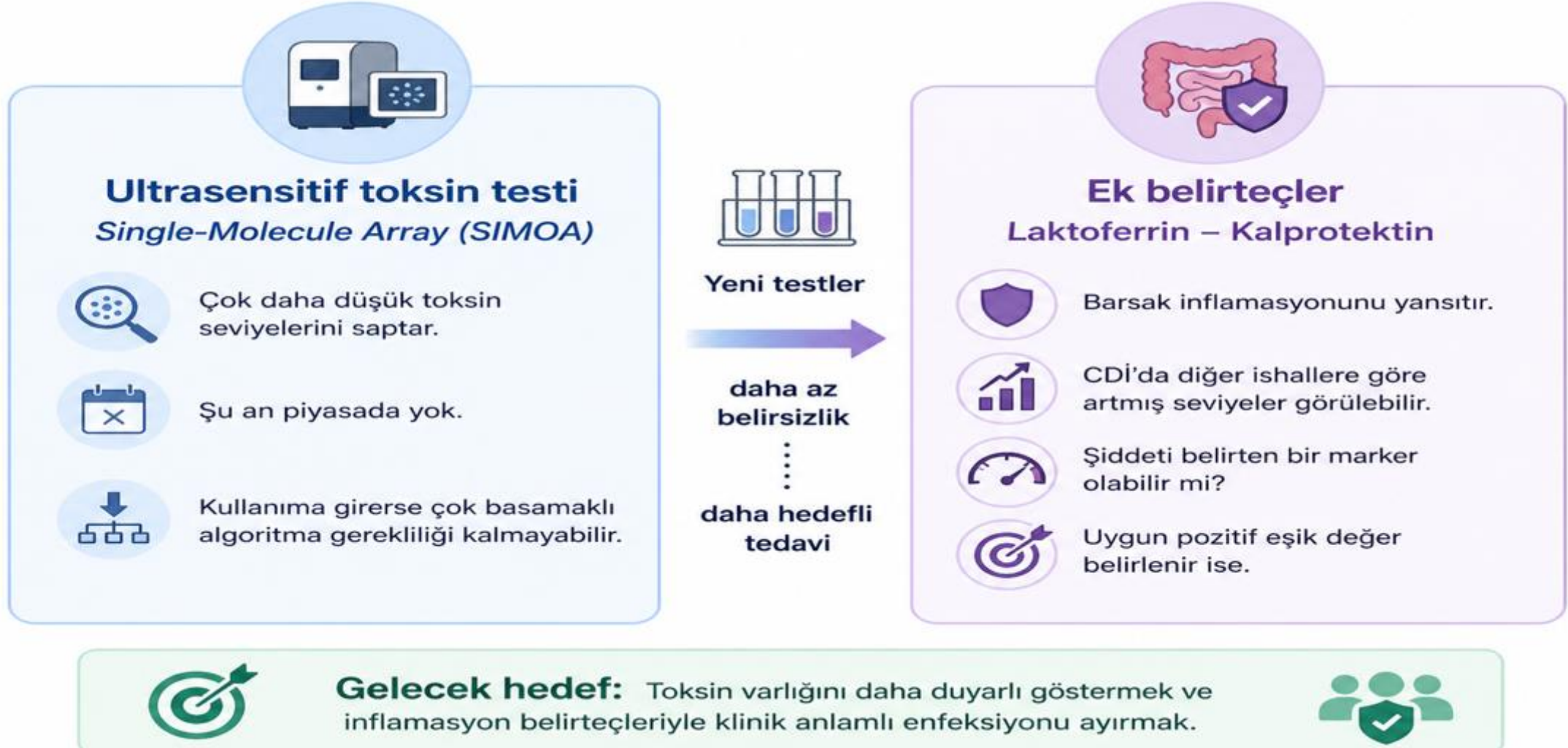
Toplum kökenli CDİ %55'i

Hastane kökenlilerin %16'

} Tanı konulamadığı görülmüş

Klinik şüphe eksikliği=test eksikliği

CDİ tanısında yeni testler ve biyobelirteçler



Banz et al.. J Clin Microbiol. 2018 Jul 26;56(8):e00452-18.

Barbut F, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Dec;36(12):2423-2430.

Tanıda klinisyeni zorlayan noktalar



1- ASEMPTOMATİK KOLONİZASYON (OVERDIAGNOSIS)



NAAT son derece duyarlıdır fakat toksin üretimini değil, **toksin geninin** varlığını saptar.



Farklı sebepten ishali olan kolonize hastalarda NAAT kullanılması **aşırı tanı** ve **gereksiz antibiyotik** kullanımı.



Pozitif NAAT ≠ aktif infeksiyon



TANIDA DENGE PROBLEMİ



2- TOKSİN TESTLERİNİN YALANCI NEGATİFLİĞİ (UNDERDIAGNOSIS)



Aktif infeksiyonu göstermede **en spesifik test** dışında toksinin gösterilmesidir.



- Toksin testlerinin duyarlılığı düşüktür.
- Toksin labildir (**≈2 saat** içinde degrade olmaya başlar).



Negatif toksin testi CDI'yi dışlamaz

Tanıda klinisyeni zorlayan noktalar



3- ALTIN STANDART YÖNTEMLERİN KLİNİK PRATİKTE PRATİK OLMAYIŞI



TOKSİJENİK KÜLTÜR

C. difficile'nin toksin üretme kapasitesini gösterir.



HÜCRE KÜLTÜRÜ SİTOTOKSİSİTE NÖTRALİZASYON TESTİ

Toksinin gerçek etkisini gösterir.



HER İKİ test de **2-5 GÜNDE SONUÇLANIR.**



RUTİN KLİNİK PRATİKTE ZAMAN AÇISINDAN PRAKTİK DEĞİLDİR.



4- NAAT(+) / TOKSİN EIA(-)



ASEMPTOMATİK BİR TAŞIYICI MI?

YOKSA



TOKSİN TESTİNİN EŞİK DEĞERİNİN ALTINDA AKTİF BİR CDİ HASTASI MI?



KLİNİSYEN KARARI

Klinik bulgular, risk faktörleri ve laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilmelidir.

Özellikli Senoryalarda Tanı Güçlüğü



5- İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI (İBH)



İBH hastalarında
C. difficile
kolonizasyon oranının
yüksek (%8-13)



ALEVLENME Mİ?
CDİ Mİ?



İBH olanlarda
CDİ görülme riski
7 KAT



İBH atakta
hastalarının
%5-19'unda
CDİ testleri (+)



İBH alevlenmesi ile CDİ birlikte görülebilir.
Klinik, laboratuvar ve endoskopi bulguları birlikte değerlendirilmelidir.



6- HASTANELER ARASINDA FARKLI TEST KİTLERİ: TANI STANDARDİZASYONUNU ZORLAŞTIRIR

HASTANE A

SADECE
TOKSİN EIA



Düşük duyarlılık
Yalancı negatif
riski yüksek

HASTANE B

SADECE
PCR (NAAT)



Toksin geni saptar
Asemptomatik
taşıyıcıyı da (+)

HASTANE C

TOKSİN EIA
+ PCR



İki aşamalı yaklaşım
Daha dengeli
sonuçlar

HASTANE D

SADECE
GLDH



Tarama testi
Pozitiflik yorumu
sınırlı

HASTANE ...

DİĞER
KOMBİNASYONLAR

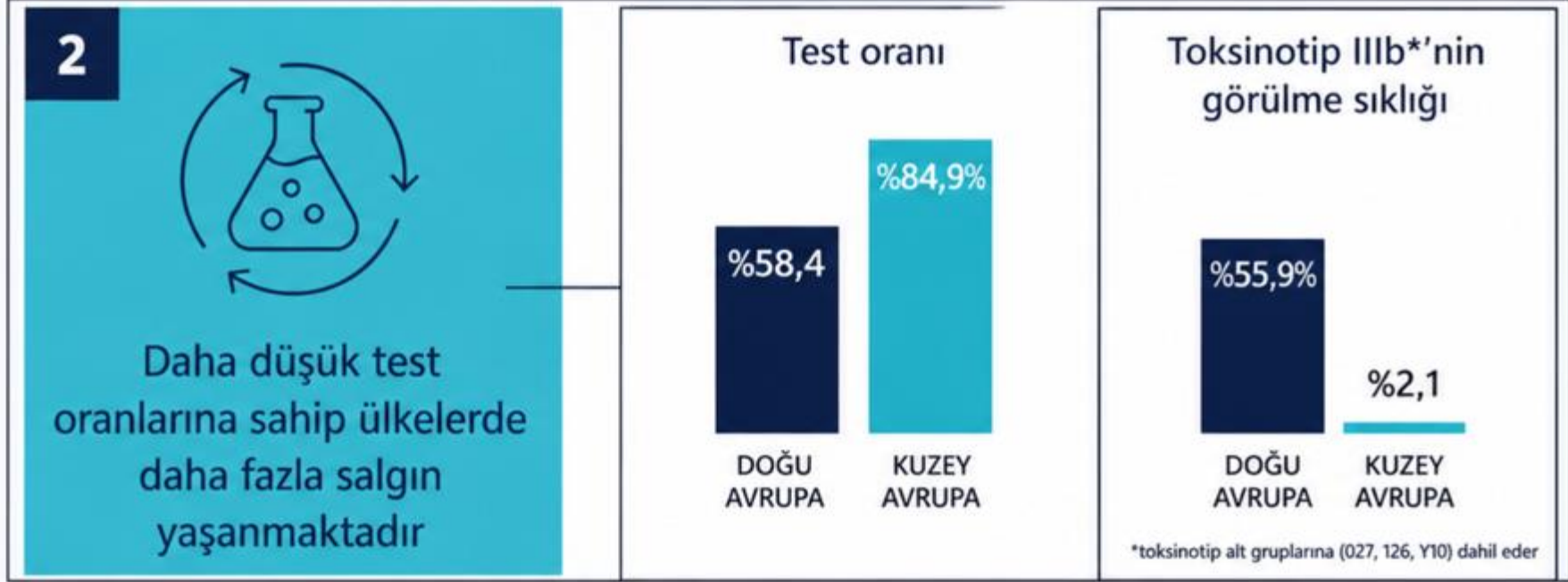


Farklı yöntem,
farklı sonuç,
farklı yorum



FARKLI TEST STRATEJİLERİ → FARKLI DUYARLILIK/SPEŞİFİSİTE
→ FARKLI POZİTİFLİK ORANLARI → TANI STANDARDİZASYONU GÜÇLEŞİR

Tanıda farkındalık artışı salgınları azaltıyor



Bu durum, şunları gösterir:

- Yetersiz teşhis
- Enfeksiyon salgınları
- Hastanelerden topluma veya tam tersi yöne olası yayılım

Sonuç

- ABD ve Avrupa'da toplum kökenli vakalarda artış mevcut (Türkiye'de atlanıyor olabilir)
- Ulusal insidans Avrupa ve ABD'nin çok altında (yetersiz bildirim?)



Teşekkürler...

