

Diagnòstic microbiològic de la malaltia invasiva per *Clostridium difficile*. Què s'ha de fer?

Pepa Pérez Jové

Microbiologia CATLAB

XXI Jornades SCMIMC

Vall de Núria, 20 d'octubre 2012

Diagnòstic de *C. difficile*

El diagnòstic d'Infecció per *Clostridium difficile* toxigènic, ha de ser:

Ràpid

Fiable

Pel maneig del malalt i pel control de la infecció hospitalària

Mètodes de detecció

- Detecció de les toxines A i B per EIA
- Detecció de l'antigen enzimàtic glutamat deshidrogenasa (GDH). No específic de *C. difficile* toxigènic
- Cultiu bacteriològic toxigènic (CT)
- Neutralització citotoxina amb cultius cel·lulars.
- Mètodes moleculars

Mètodes de detecció

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Sept. 2011

Method	Ease of use	TTD (days)	Cost	Sensitivity %	Specificity %	Comment(s)
Toxigenic culture	Complex	5-7	Variable	N/A	N/A	Not standardized
EIA Tox A, B	Easy	<1	Moderate	60-81	91-99.4	Poor PPV also noted
CCCNA	Complex	2-3	Variable	67-86	97-100	Not standardized
GDH	Easy	<1	Moderate	71-100	76-98	Must also do toxin test; high NPV
NAAT_s (PCR)	Moderate to complex	<1	Expensive	77-100	93-100	Cost-effectiveness data desirable

Lancet Infect Dis 2008
Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review

Tim Planche, et al.

- 78 revisats
- 6 EIA diferents, comparats amb CT/cultiu cel·lular
- Sensibilitat 75%-82%
- Especificitat 92%-99%
- Si prevalença < 10% el VPP <50%.
- Recomana algoritme en dos passos.

VPP estimat segons prevalença

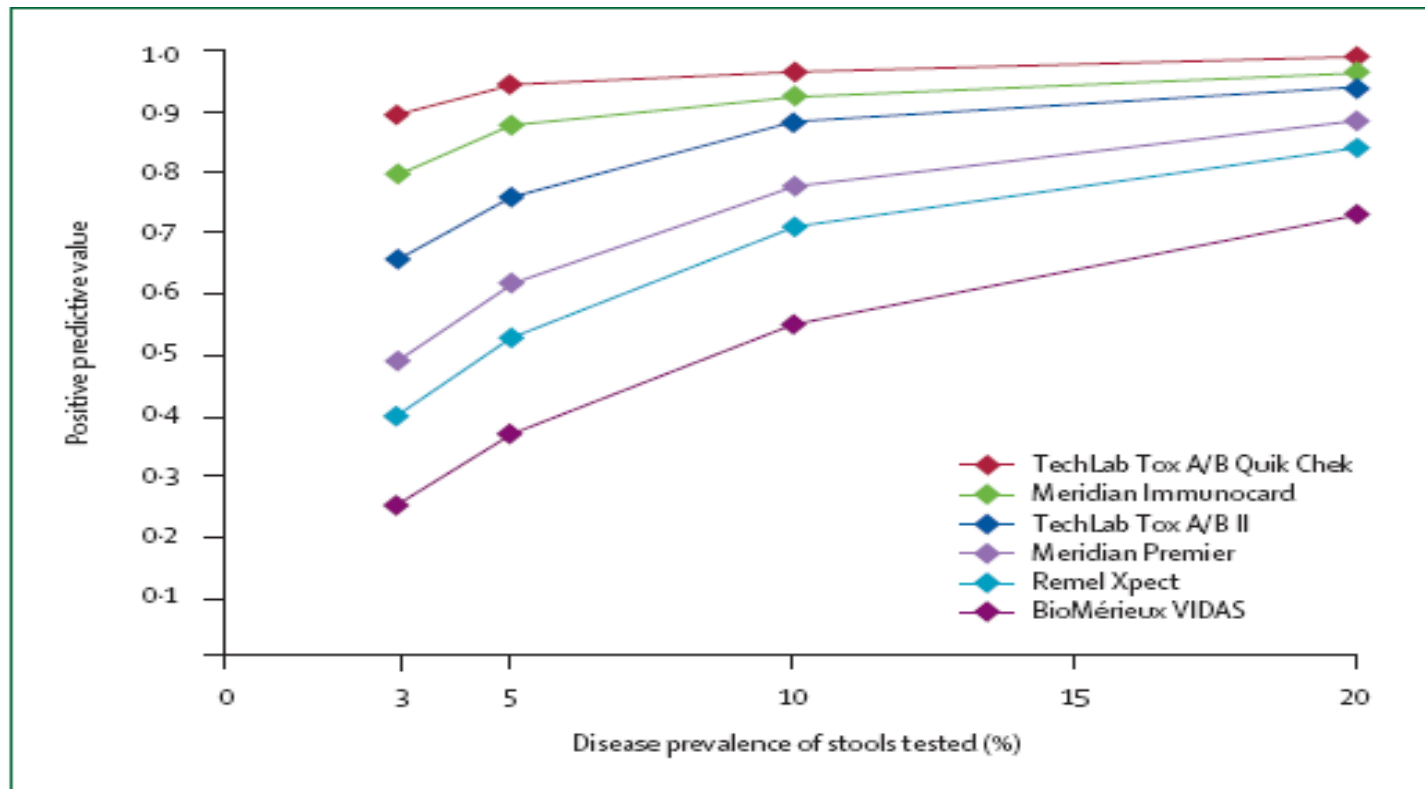


Figure 4: Estimated positive predictive values of the assays, by disease prevalence of stools tested
Median values for specificity and sensitivity were used to calculate these values.

Journal of Hospital Infection 2010

The role of glutamate dehydrogenase for the detection of *Clostridium difficile* in faecal samples: a meta-analysis

Shetty N, Wren MWD, Coen PG

- 21 articles revisats
- Gold standard: cultiu toxigènic, cultiu cel·lular
- GDH: alta sensibilitat >90% i especificitat 80-100%. Alta precisió per detectar la presència de *C. difficile* en femta diarreica
- Alt VPN. Un resultat negatiu exclou de manera fiable la presència de *C. difficile*
- Bon candidat a participar en l'algoritme en dos passos. Recomanen GDH i toxina. Discrepàncies fer cultiu o mètodes moleculars

Table II

Glutamate dehydrogenase (GDH) test characteristics from publications included in the meta-analysis



Study	'Gold standard' test	Prevalence	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Eastwood ⁵	CTA	15.2 (12.4, 18.3)	90.1 (82.1, 95.4)	92.9 (90.2, 95.1)	71.3 (62.1, 79.4)	98.0 (96.2, 99.1)
	TC	17.5 (14.5, 20.8)	87.6 (79.8, 93.2)	94.3 (91.8, 96.3)	78.0 (69.4, 85.1)	97.1 (98.0, 99.9)
Wren <i>et al.</i> ⁸	TC	8.6 (7, 10.5)	95.4 (88.6, 98.7)	95.7 (94.1, 96.9)	67.5 (58.4, 75.6)	99.5 (98.8, 99.9)
	C	12.0 (10.1, 14.2)	95.0 (89.5, 98.2)	99.1 (98.2, 99.6)	93.5 (87.6, 97.2)	99.3 (98.5, 99.8)
Vanpoucke <i>et al.</i> ¹³	CTA	15.3 (11.8, 19.4)	92.9 (82.7, 98.0)	91.9 (88.3, 94.7)	67.5 (55.9, 77.8)	98.6 (96.5, 99.6)
Reyes <i>et al.</i> ¹⁴	TC	21.9 (18, 26.3)	79.5 (69.6, 87.4)	100 (98.8, 100)	100 (94.9, 100)	94.6 (91.5, 96.7)
Ticehurst <i>et al.</i> ¹⁵	CTA	9.0 (5.9, 13.1)	95.8 (78.9, 99.9)	90.1 (85.6, 93.5)	48.9 (34.1, 63.9)	99.5 (97.5, 100)
Zheng <i>et al.</i> ¹²	CTA	13.8 (11.7, 16.1)	92.7 (87.0, 96.4)	89.1 (86.8, 91.1)	57.7 (50.9, 64.3)	98.7 (97.6, 99.4)
Fenner <i>et al.</i> ¹¹	C	10.4 (8.8, 12.0)	93.4 (88.2, 96.8)	96.6 (95.5, 97.5)	75.9 (69.2, 81.9)	99.2 (98.6, 99.6)
Snell <i>et al.</i> ¹⁶	C	19.1 (15.5, 22.7)	93.5 (86.5, 97.6)	98.0 (96.1, 99.1)	91.6 (84.1, 96.3)	98.5 (96.8, 99.5)
Barbut <i>et al.</i> ¹⁷	CTA	33.3 (27.2, 39.9)	90.8 (81.9, 96.2)	98.7 (96.2, 99.7)	95.8 (88.3, 99.1)	97.0 (93.9, 98.8)
Massey <i>et al.</i> ¹⁸	CTA	25.7 (22.1, 29.5)	97.2 (93.0, 99.2)	87.0 (83.3, 90.0)	72.0 (65.1, 78.2)	98.9 (97.2, 99.7)
Landry <i>et al.</i> ¹⁹	CTA	15.0 (8.6, 23.5)	100 (78.2, 100)	82.7 (72.2, 90.4)	53.6 (33.9, 72.5)	100 (94.2, 100)
Turgeon <i>et al.</i> ²⁰	CTA	10.1 (8.3, 12.1)	89.1 (81.1, 94.4)	89.7 (87.5, 91.6)	49.2 (41.7, 56.7)	98.7 (97.6, 99.3)
Alfa <i>et al.</i> ²¹	CTA	14.5 (11.2, 18.3)	91.4 (83.3, 98.1)	88.9 (85.1, 92.0)	58.2 (47.4, 68.5)	98.4 (96.3, 99.5)

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; C, culture only; CTA, cell culture cytotoxin assay; TC, toxigenic culture.

95% confidence intervals are shown in parentheses.

Infection Control and Hospital Epidemiology 2010
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).

- Sols mostra de femta diarreica (10% portadors)
 - No realitzar en pacients asimptomàtics.
 - No sol·licitar cap prova de detecció de *C. difficile* per control de tractament.
-
- Cultiu toxigènic realitzat per personal experimentat és la prova més sensible i s'hauria d'utilitzar com a mètode referència. Lent.

IDSA-SHEA 2010

- Detecció de toxina amb EIA poc sensible: alternativa **subòptima** per al diagnòstic.
- Realitzar **algoritme en dos passos** utilitzant GDH com a cribratge.
- PCR ràpida, sensible i específica. Es pot recomanar com a prova de rutina (preu).

Journal of Hospital Infection Jul 2011
**Diagnostic testing for *Clostridium difficile*: a comprehensive
survey of laboratories in England**

Goldenberg SD, French GL

- Enquesta nacional 167 hospitals aguts UK
- 117 (70%) sols toxina EIA
- Càlcul estimat del VPP amb EIA
 - Si prevalença del 2.5% VPP 20%
 - Si prevalença del 7-8% VPP 70-80%
 - 108 laboratoris s'estimava un VPP <50%
- Tot i les recomanacions internacionals utilitzen EIA com únic mètode (70%)
- Comparacions no vàlides donada la gran disparitat entre mètodes
- Hauria d'haver-hi una norma que exclogui l'ús de toxines com a prova única

Què s'ha de fer?

- **Algoritme en dos/tres passos**

Opció 1

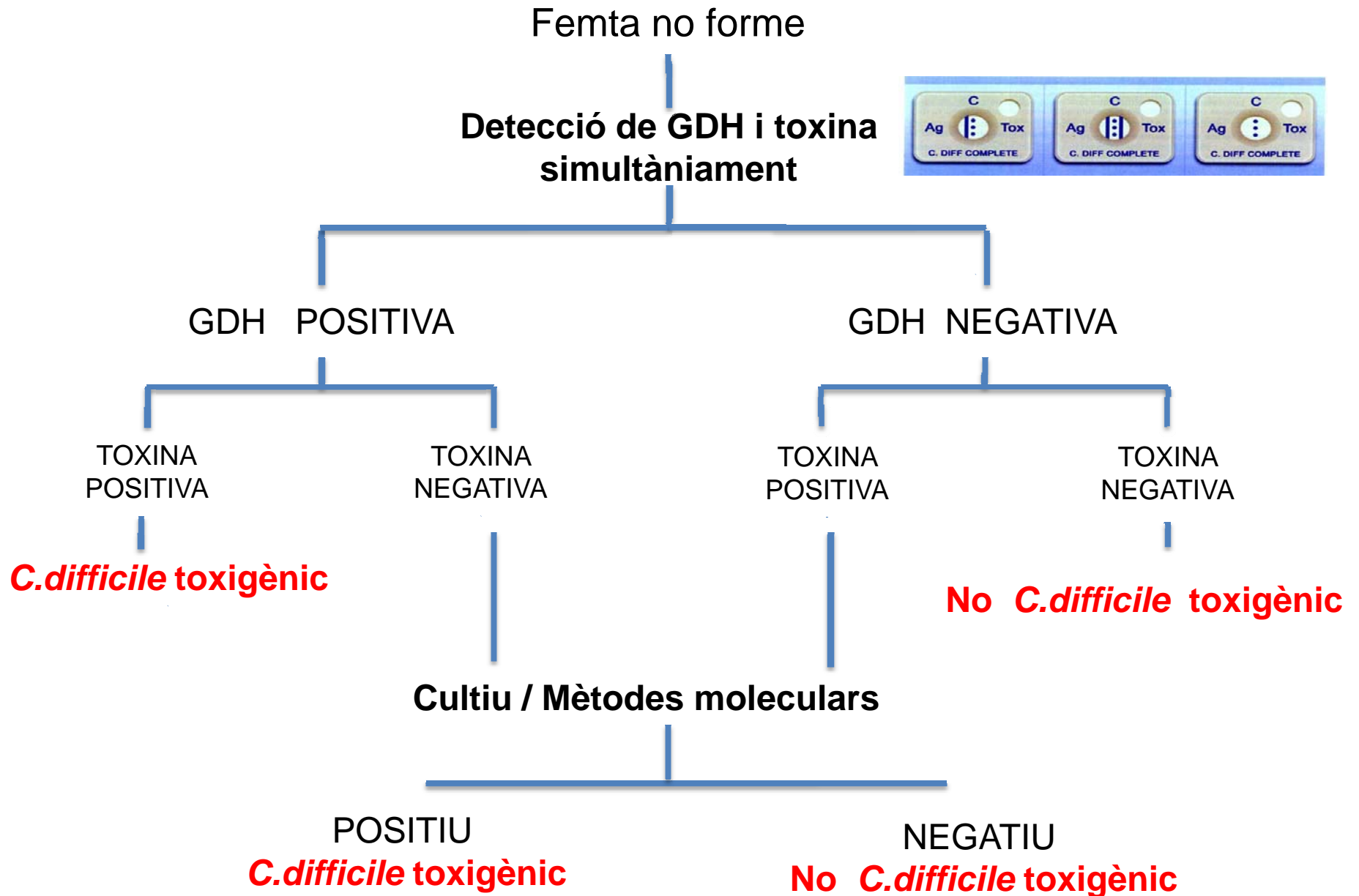
- Tècnica de cribratge (GDH) Si + → Toxina
- Tècnica de confirmació (cultiu, molecular) si discrepàncies

Opció 2

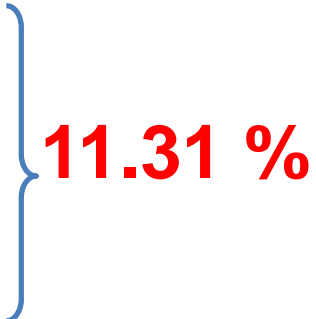
- Tècnica de cribratge (GDH) Si + → Tècnica molecular

- **Tècniques moleculars com a cribratge:** Valorar medis i cost.

Algoritme diagnòstic *C. difficile* toxigènic en dos passos



RESULTATS CATLAB 2011-2012

- Toxina com a mètode únic de detecció: **6.38 %**
Positivitat
- Algoritme en dos passos:
 - 1^{er} pas: GDH i TOX simultàniament
 - 2^{on} pas: molecular discrepàncies en el 1^{er} pas**11.31 %**
- Cultiu: en totes les mostres amb un resultat positiu (per obtenir la soca)

RESULTATS CATLAB 2011-2012

N= 2264

GDH	TOXINA	TOTALS
POS	POS	141 (6.3%)
NEG	NEG	1935 (85.4%)
POS	NEG	188 (8.3%)

**Resultat definitiu
abans d'1h**

91.4%

RESULTATS CATLAB 2011-2012

Resultats discrepants

GDH	TOXINA	CULTIU P	CULTIU N	TOTAL
POS	NEG	116 (62%)	72	188

GDH - / TOX -	CULTIU +	Sensibilitat GDH
702	5	99.28%

Conclusions

- No s'ha d'utilitzar la detecció de toxina A B amb EIA com a mètode únic de diagnòstic microbiològic de malaltia invasiva per *Clostridium difficile*.
- S'ha de realitzar un algoritme en dos/tres passos.
- El cultiu toxigènic és un bon mètode de confirmació ja que és molt sensible i ens permet aïllar la soca per l'antibiograma, estudis epidemiològic i de ribotipat.