

# *C. difficile* Surveillance in der Schweiz: ein Meilenstein

*Andreas F. Widmer, Präsident Swissnoso*

## **The *C.difficile* Team**

- **Andreas Widmer**
- **Ana Durovic**
- **Alexandra Scherrer**
- **Vinciane Vouets**

# Erregereigenschaften

- grampositives, obligat anaerobes, (O2 tödlich!)
- fakultativ pathogenes Stäbchenbakterium
- **Sporenbildner**
  - gegen Austrocknung und Hitze stabil
  - gegen viele Desinfektionsmittel, z.B. Alkohol und quaternäre Ammoniumverbindungen, resistent
  - gegen einige Antibiotika natürlich/intrinsisch resistent
- nur **Toxin-Bildner** sind pathogen
  - Toxin A (Enterotoxin) und/oder
  - Toxin B (Zytotoxin)
  - binäres Toxin bei einigen Stämmen mit hoher Virulenz (**hypervirulente Stämme**, z.B. Ribotyp 027)



# ***C.difficile*: Weshalb Surveillance ?**

- 2024: keine Nationale Surveillance für *C.difficile* in der Schweiz
- Standard in Deutschland, Frankreich,
- Meldepflichtig in Irland, UK.

# CDC 2019 AR Threats Report

## Background *C.difficile*

### Urgent Threats

- Carbapenem-resistant *Acinetobacter*
- *Candida auris*
- *Clostridioides difficile*
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
- Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*

### Serious Threats

- Drug-resistant *Campylobacter*
- Drug-resistant *Candida*
- ESBL-producing Enterobacteriaceae
- Vancomycin-resistant *Enterococci*
- Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*
- Drug-resistant nontyphoidal *Salmonella*
- Drug-resistant *Salmonella* serotype Typhi
- Drug-resistant *Shigella*
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*
- Drug-resistant Tuberculosis

### Concerning Threats

- Erythromycin-resistant group A *Streptococcus*
- Clindamycin-resistant group B *Streptococcus*

### Watch List

- Azole-resistant *Aspergillus fumigatus*
- Drug-resistant *Mycoplasma genitalium*
- Drug-resistant *Bordetella pertussis*

- *C.difficile* häufigste gastrointestinale nosokomiale Infektion
- “Urgent Threat” designated by CDC
- Prävention durch
  - standard infection control practices und
  - antimicrobial stewardship

### Urgent Threats

- Carbapenem-resistant *Acinetobacter*
- *Candida auris*
- *Clostridioides difficile*
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
- Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*

### Current Threat Report

Threat Level Urgent

Estimated Case	223,900
Estimated Deaths	12,800
Healthcare Costs	\$1 B

Source: [Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019](#)



# CLOSTRIDIoidES DIFFICILE

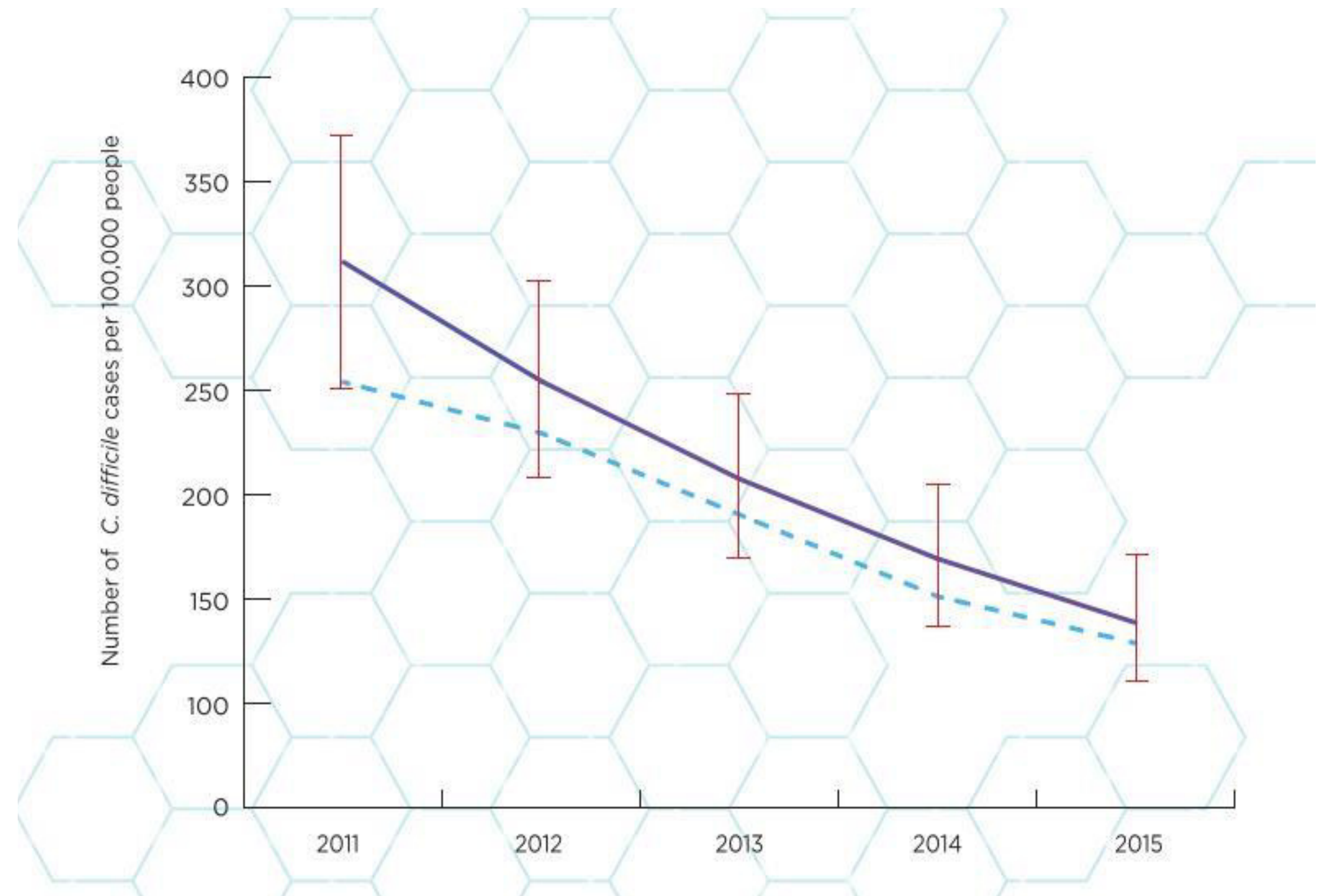
## WHERE INFECTIONS HAPPEN

C. difficile infection affects thousands of people every year. It is rarely resistant to antibiotics; however, C. difficile usually occurs in people who have taken antibiotics. Improving antibiotic use is an important strategy to reduce these infections. Antibiotics disrupt (unbalance) our microbiome (a community of germs). A common strain of C. difficile (ribotype 027) that can cause more serious disease can be associated with use of certain antibiotics, such as fluoroquinolones.

More than half of C. difficile cases among long-term care facility residents happen in those who were recently hospitalized. However, from 2011 to 2015, sites within CDC's Emerging Infections Program saw a decrease in C. difficile cases in people 65 years or older in long-term care facilities. During this same time, there were declines in hospital fluoroquinolone antibiotic use and C. difficile ribotype 027 among people 65 years or older. Improving antibiotic use may have contributed to the decrease in C. difficile cases.

## C. DIFFICILE CASES

Improving antibiotic use may have contributed to the decrease in long-term care facility-onset C. difficile cases in 10 U.S. sites.

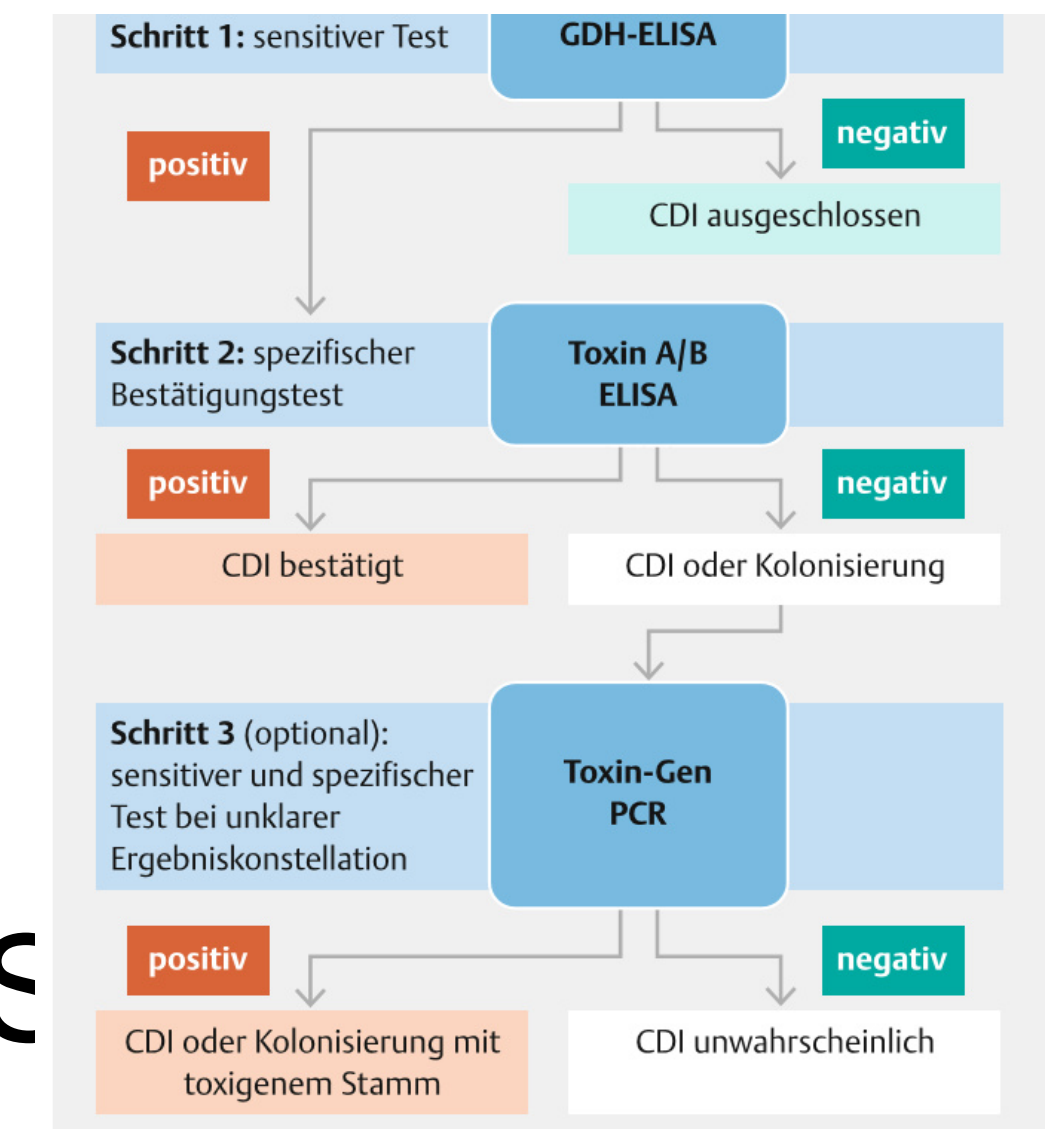


Adjusted cases for sex, race, and the percent of cases diagnosed by nucleic acid amplification test.

# CDI Background -2-

Diagnose von *C.difficile* associated disease (CDAD) erfordert

- - Diarrhöe und klinische Zeichen und Symptome
- - Nachweis toxin-positive *C.difficile* in Stuhlprobe
- *C.diff*-positive, Toxin negative Resultate irrelevant
- ELISA Toxin Nachweis spezifisch, PCR sensitiver
- Hohe Variabilität der Labor Methodik in CH und EU/US



1. Seth-Smith HMB, Biggel M, Roloff T, et al. Transition From PCR-Ribotyping to Whole Genome Sequencing Based Typing of *Clostridioides difficile*. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; **11**:681518.(doi): 10.3389/fcimb.2021.681518. eCollection 2021.
2. **Widmer AF**, Frei R, Kuijper EJ, et al. Multicenter Prevalence Study Comparing Molecular and Toxin Assays for *Clostridioides difficile* Surveillance, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**(10): 2370-7. doi: 10.3201/eid2610.190804.
3. Erb S, Frei R, Strandén AM, Dangel M, Tschudin-Sutter S, **Widmer AF**. Low sensitivity of fecal toxin A/B enzyme immunoassay for diagnosis of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2015.
4. Tschudin-Sutter S, **Widmer AF**, Perl TM. *Clostridium difficile*: novel insights on an incessantly challenging disease. *Curr Opin Infect Dis* 2012; **25**(4): 405-11.

# Erster Ansatz CDI Surveillance: Laboratory Surveillance

- Until 2019: Fehlen einer schweizerischen Swiss *C. difficile* infection (CDI) surveillance
- Bewilligtes Projekt BAG: laboratory surveillance zusammen mit ANRESIS
- Ziel: in ANRESIS partizipierenden Labors erweitern Export durch dataset by *C.difficile*
  - **Level ANRESIS**  
Interface develop to include bacterial results that do NOT have a antimicrobial resistance results
  - Interface developed to include methodology of *C.difficile* results {Erb, 2015 #32709}
  - **Level Laboratories**  
Interface to common database for laboratories “Dorner” developed and financed
- [WWW.ANRESIS.CH](http://WWW.ANRESIS.CH) ***C.difficile* surveillance etabliert, wenige Labors (zB Insel) exportieren seit Jahren**
- **Problem:**
  - Geringe Teilnahme
  - Schwierige Interpretation ohne genaue Kenntnisse der Labormethodik
  - Keine Pflicht BAG



# Swiss *C. difficile* (CDI) Surveillance

- 
- Erster Ansatz: Laboratory-based Surveillance
  - Zweiter Ansatz: Klinischer Ansatz mittels Fragebogen (ECDC)
  - Dritter Ansatz: Statistischer Ansatz: Daten vom Bundesamt für Statistik
-



[www.ANRESIS.ch](http://www.ANRESIS.ch)

# Laborresultate

Preliminary data from 9 laboratories  
(<10% of all laboratories from acute  
care hospitals)

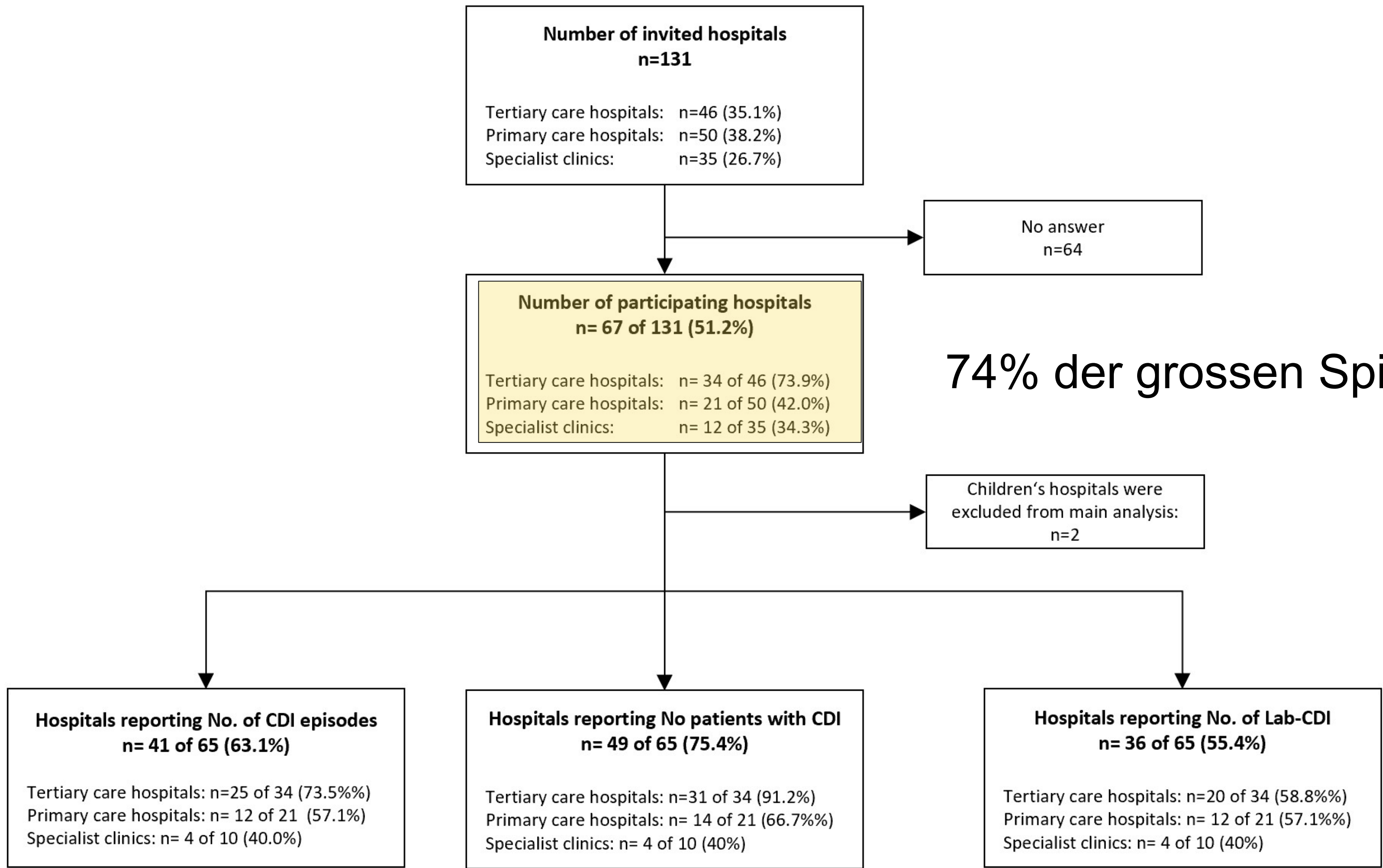
Data by Andreas Kronenberg

Variable	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
nt	0	4	6	1	2	1	0
	0	1	3	0	1	0	3
	0	0	0	0	0	0	0
	306	264	287	258	249	319	250
	0	0	783	1012	1430	1545	1036
	3	0	0	3	4	5	4
KIKI	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	1
t	0	0	0	0	0	0	0
	38	244	217	252	235	262	148
	0	6	0	2	2	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
ce-l	0	0	0	0	0	0	1
	0	0	0	0	0	0	0
n	1	2	0	1	4	2	2
spBIO	0	0	0	0	0	0	0
spDIA	0	0	0	0	0	0	0
spMCL	0	1	2	0	0	0	0
-neu	0	0	2	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
d-m	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
-b	0	0	0	0	0	0	0
ni	0	0	0	0	0	0	0
t	0	0	0	0	0	0	0
h	0	0	0	69	43	68	16
siedeln	61	3	3	0	0	0	0
v	0	0	4	14	15	14	11
ag	0	0	0	0	0	0	0
an	0	0	0	0	0	0	0
-g	0	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	0	199	211	133
r-a	2	6	1	3	0	0	0
titut	0	0	0	0	0	0	0
V	0	0	19	713	455	0	0
nnedorf	0	0	0	0	0	0	0
	2	5	2	1	2	0	3
KIKI	0	0	0	0	0	0	0

## 2. Ansatz: klinische Fälle nach ECDC Protokoll Fragebogen

- Fragebogen entwickelt und an Swissnoso Spitäler versandt
  - Etabliertes Instrument zur Erfassung der Prävalenz (based on standard practice (ECDC))
  - Kompatibel mit ECDC protocols
  - Erste Erfassung der Prävalenz in den Schweiz. Akutspitäler
  - Representative Resultate für die “disease burden” in der Schweiz





74% der grossen Spitäler

# 1'593 CDI Patienten in 2022

nicht alle Daten erfasst durch partizipierende Spitäler

# Klinischer Ansatz: Resultate 2022

- Response rate: 67/129 acute care hospitals / hospital groups participated (52%)
- 67 Spitäler,
  - 34 tertiary care
  - 21 primary care
  - 12 specialized care
- Mittelwert Inzidenz **3.83 CDI-episodes/10,000 patient days**
- Recurrence rate of **10.7%.**
- Community acquired infections **>50% of CDI**
- Nebenbefund: fehlend nationale Umsetzung von C.difficile infection control Massnahmen und Surveillance von komplett fehlend bis gut. HUG hat C.difficile surveillance sistiert
- Durchschnittlich 76.5 tests/10,000 patient days/hospital  
mean positivity rate of 9.2%.



# ***C. difficile* incidence rate in Swiss acute care hospitals in 2022**

(95% CI); 95% confidence interval

## **ECDC approach with Questionnaire**

Measured indicator	Incidence per 10,000 patient-days (95% CI)		Incidence per 1,000 discharges (95% CI)		Incidence per 100 beds (95% CI)
	ECDC/ESCMID		ESCMID		
<b><i>C. difficile</i> episodes in patients</b>	<b>3.8 (3.2- 4.5)</b>	<b>3.5-7</b>	<b>2.1 (1.7-2.6)</b>	<b>1.1</b>	<b>10.8 (9.8-11.9)</b>
<b>Patients infected with <i>C. difficile</i></b>	<b>3.4 (2.9-4.0)</b>		<b>1.9 (1.6-2.4)</b>		<b>10.0 (9.1-10.9)</b>
<b><i>C. difficile</i> positive lab results</b>	<b>4.7 (4.0-5.4)</b>		<b>2.8 (2.3-3.4)</b>		<b>13.6 (12.4-14.8)</b>

- Barbut F, Mastrantonio P, Delmee M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I, European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD). Prospective study of Clostridium difficile infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. Clin Microbiol Infect 2007;13:1048e57.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011;377:63e73.[5]
- Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe:the European,multicentre,prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis 2014;14:1208e19

# Limitationen des klinischen Ansatzes

- Selektion von partizipierenden Spitälern
- mix von diagnostischen Verfahren, von Kanton zu Kanton, aber auch von Spital zu Spital
  - 58% followed one of the internationally recommended multistep algorithms for diagnosis
- Wenige Spitäler führen wichtige Analysen durch
  - Neue Fälle von Rückfällen/Wiederauftreten
  - Schwere der Erkrankung
- Hoher Aufwand für Spitäler und Swissnoso Team
  - Entwicklung und Vortesten/Validierung des Fragebogens
  - Programmierung Surveymonkey
  - 3 Reminder versenden
  - Datenqualität prüfen
  - Analyse

# 3. Ansatz: Daten des Bundesamtes für Statistik

## “Med Stat Data”

- Formulierung einer schriftlichen Anfrage für Daten ans BFS mit erweiterter Anfrage für Daten inklusive Datenschutzüberprüfung
- Analysen durch Fachpersonal
- 100% Daten aller Spitäler und wahrscheinlich aller Patienten
- ICD-10-GM 2020 data required for reimbursement of hospitals

<b>Swiss Hospitals (2022) acute care hospitals</b>	278
Betten	37'970
Personal (in full-time equivalents)	180'818
Hospitalisations rate (per 1'000 Einwohner)	114.9

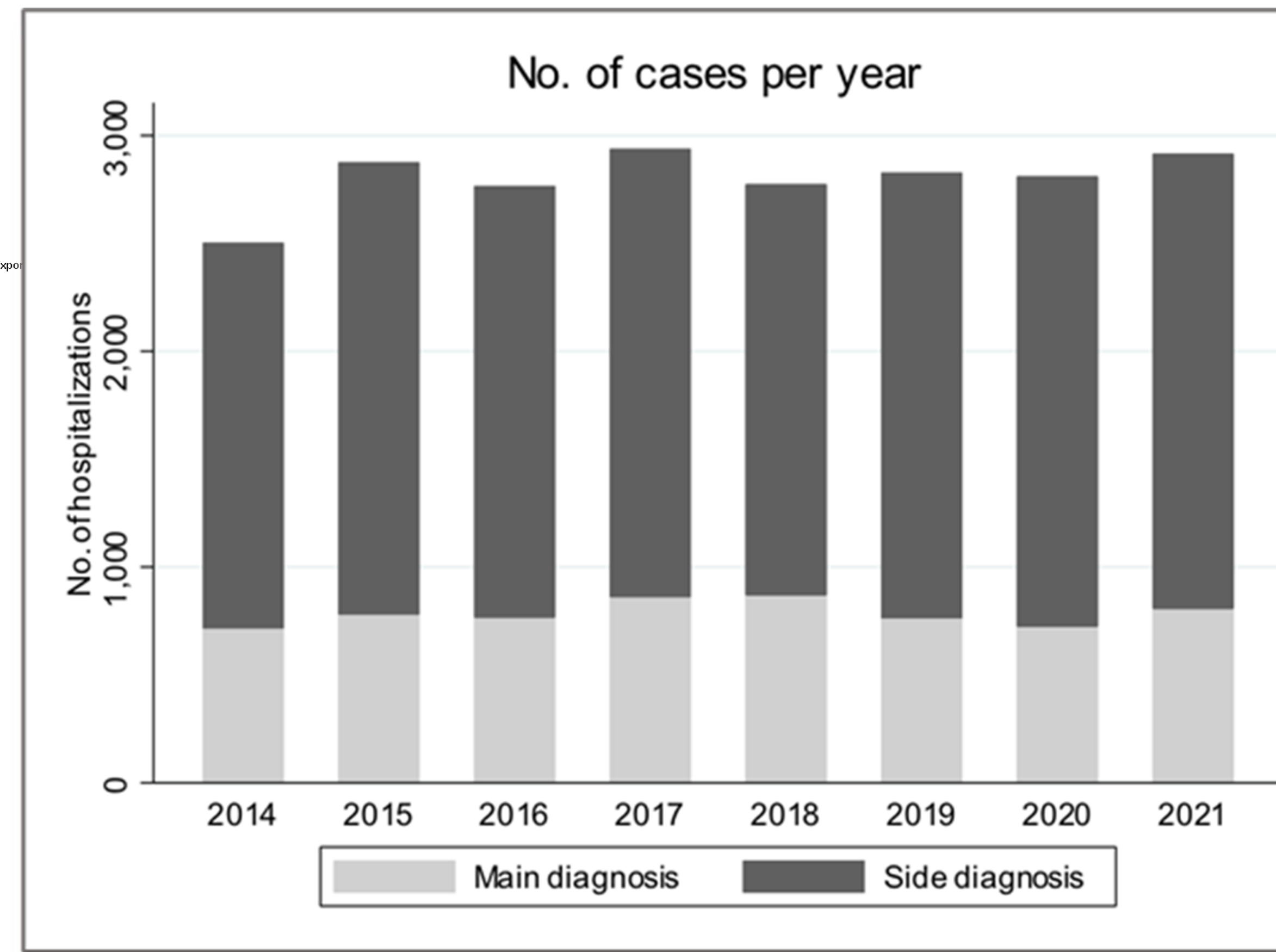
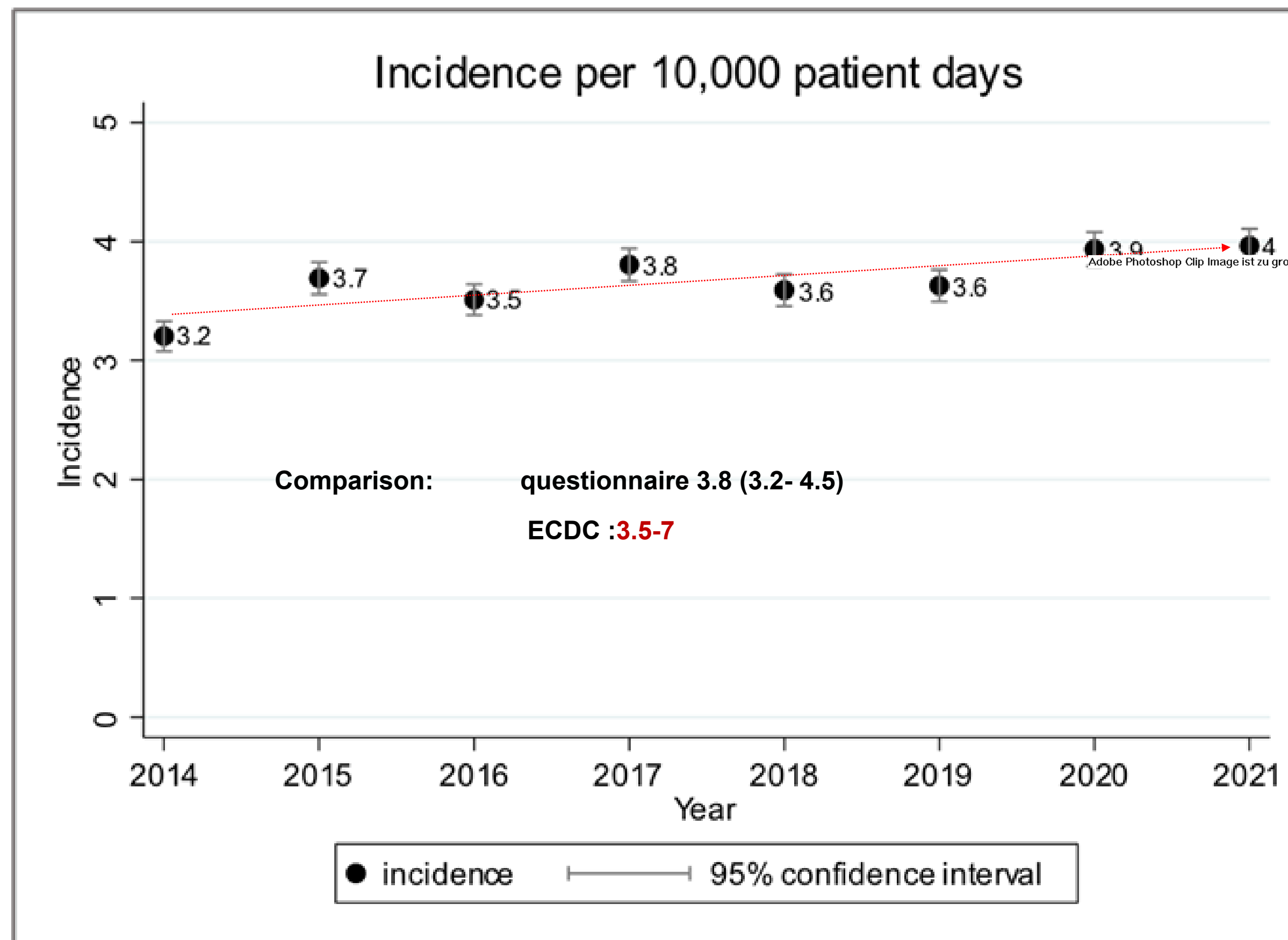
# Resultate: Statistischer Ansatz (Med Stat)

- Daten verfügbar 2014 - 2021:  
Hospitalisation mit DRG Code CDI  
after data cleaning and quality control
- 22'500 hospitalisationen mit DRG CDI (2'812 Fälle/ year)
  - 83.4 % in tertiary care hospitals
  - 15.7% in primary care hospitals
  - <1% in specialized hospitals
- Jährliche CDI-Incidenz
  - 3.7 per 10'000 Pflage tage (3.8 by CDC protocol)
  - 2.2 per 1,000 Entlassungen
- 3.9/10,000 Patienten in tertiary care hospitals vs  
0.9/10,000 Patienten in primary care hospitals and specialized hospitals



# Surveillance Data: Statistischer Ansatz (Med Stat)

- Resultate über 2014 - 2021: longitudinale Analyse



# Resultate: Statistischer Ansatz (Med Stat)

- **In-hospital CDI Mortality: 7.8% (n=1,752),**  
90% of them with CDI as “side diagnosis” , Not main diagnosis
- **18.5% Rehospitalization nach Ersterkrankung**
  - (10.7% recurrences reported by questionnaire)
- **Rehospitalisationen meist innerhalb 2 Monate nach Spitalentlassung**  
(3,201 of 4,745 re-hospitalizations).

# CDI Surveillance: Welche Surveillance geeignet für die Schweiz

## 1. Laboratory surveillance: etabliert, validiert und operationel

- Problem: Geringe Partizipation der Labors, nicht repräsentativ
- Positiver Begleitaspekt: Korrelation mit Antibiotikaverbrauch durch ANRESIS möglich

→ **Lösungsansatz** *C.difficile* meldepflichtig, oder SIE fordern es vom Labor

## 2. Klinischer Ansatz (ECDC protocol (Fragebogen))

- Höchste Qualität
- Hoher Personalaufwand für Spitäler und Swissnoso, jährlicher Versand nicht bewilligt
- Im Rahmen Prävalenz nochmals prüfen

## ■ 3. Statistical approach (FSO)

- *Basierend auf vorliegenden Daten, keine manuelle Zusatzarbeit*
- *Validierung durch Fragebogen erfolgt*

→ *Erfassung der klinischen Fälle, weniger Bias durch diagnostische Verfahren*

# Zusammenfassung: *C.difficile* surveillance:

- Laboransatz: Laboratory Surveillance operationell
  - Grosse Variabilität der Resultate durch verschiedene Labormethoden
  - Einzige funktionierende Surveillance
- Klinischer Ansatz: Erfassung durch Fragebogen
  - Infolge hohem Personalaufwand nur in Ausnahmefällen möglich
- Statistischer Ansatz:
  - Proof of concept erfüllt
  - Weiterführung und jährliche Analyse mit feedback als Projekteingabe geplant Teil Star 3





# Ihre Aufgabe für *C.difficile*

- **Ansatz Labordaten Jährliche / monatliche Anfrage an Ihr Labor**
  - Wie viele Proben, wie viele CDI positive Proben
  - Wie viele Neue Fälle / wie viele Rückfälle
  - Anfrage an Labor, ob Daten nicht an ANRESIS exportiert werden können
- **Statistischer Ansatz**
  - Falls als Teil aus Star 3 finanziert.
  - Jährliche Statistik – ev. mit Kommentar - automatisch von Swissnoso für Sie bereitgestellt
  - Verzögerung: Analyse frühestens 6 Monate der Daten vom Vorjahr.





France

Germany

Switzerland

Danke fürs Zuhören

Flughafen Basel

Geschlossen

Während

Corona-lock-down