

Clostridium difficile

Voor de diagnostiek van *Clostridium difficile* maken wij gebruik van

1. de detectie van het glutamaatdehydrogenase (GDH) –antigeen,
2. het opsporen van toxine A en B,
3. en de cultuur.

Diagnostiek voor *Clostridium difficile* is enkel zinvol op niet-gevormde faecesstalen. Na afname moeten de stalen **in de frigo** bewaard worden en zo snel mogelijk naar het labo getransporteerd worden.

Bij kinderen **jonger dan 1 jaar** is het **weinig zinvol** om te testen voor *Clostridium difficile* gezien de hoge frequentie van asymptomatische kolonisatie.

INLEIDING

Clostridium difficile (*C. difficile*) is een grampositieve anaëroobe bacil die verantwoordelijk is voor 15-25% van alle gevallen van antibiotica-geïnduceerde diarree. Het is een belangrijke nosocomiale pathogeen en de meest frequent gediagnosticeerde oorzaak van diarree verworven in het ziekenhuis (1). Waterige diarree is het belangrijkste symptoom van een *C. difficile* infectie maar symptomen kunnen variëren van asymptomatische kolonisatie tot fulminante colitis met toxisch megacolon (2). *C. difficile* infectie is een belangrijke oorzaak van leucocytosis (11).

Bij pasgeborenen en jonge kinderen wordt *C. difficile*, zowel toxigene als niet-toxigene stammen, vaak geïsoleerd uit de stoelgang in afwezigheid van symptomen (1). Er is geen duidelijke verklaring voor de afwezigheid van symptomen bij kinderen waarbij toxine-producerende stammen gedetecteerd worden; een mogelijke hypothese is de afwezigheid van toxine-receptoren in de immature gastro-intestinale tractus (1). Asymptomatisch dragerschap van het organisme wordt ook gezien bij mucoviscidose patiënten (1). Het aantal carriers neemt snel af met toenemende leeftijd, en op volwassen leeftijd is nog slechts 0-3% carrier. Tijdens hospitalisatie neemt kolonisatie echter toe tot 20-30% en zelfs hoger bij een langere hospitalisatieduur (1,2). Bij ongeveer een derde van deze patiënten treden er ook klinische symptomen op (1).

C. difficile produceert twee soorten toxines: toxine A (enterotoxine) en toxine B (cytotoxine). Enkel de toxine-producerende stammen kunnen diarree veroorzaken (1,4).

De laatste jaren werd er een nieuwe, hypervirulente stam beschreven die geassocieerd was met een hogere incidentie van de ziekte en ook met meer ernstige en fatale gevallen (NAP1 of ribotype 027). De stam werd eerst gerapporteerd in 2003 in Quebec (Canada) maar heeft zich nadien verder verspreid naar de Verenigde Staten en Europa (inclusief België). Deze stam produceert grotere hoeveelheden toxine A en B ten gevolge van een deletie in een regulatorgen van de toxineproductie, en daarnaast ook nog een derde toxine, het zogenoemde “binary toxin”, waarvan de rol nog ongekend is. Ook opvallend bij deze stam is de resistentie tegen fluoroquinolones (1,3-5). Recent lijkt er terug een daling op te treden van het aantal gevallen ribotype 027 (6).

RISICOFACTOREN

Antibioticagebruik is de meest gekende risicofactor voor *C. difficile* geassocieerde diarree (CDAD). Antibiotica verstoren de normale flora wat de mogelijkheid biedt aan *C. difficile* om zich te vermenigvuldigen en toxines te produceren. CDAD wordt het meest frequent gelinkt aan het gebruik van clindamycine, fluoroquinolones, en breed spectrum penicillines en cephalosporines maar eigenlijk werd elke antibioticumklasse reeds met CDAD geassocieerd. Het gebruik van breed spectrum antibiotica, gebruik van meerdere antibiotica en een verlengde therapieduur, zijn allemaal factoren die het risico op CDAD verhogen (4).

Bijkomende risicofactoren, naast antibioticagebruik, zijn oudere personen en ernstige onderliggende ziekten. (4-5).

De incidentie van community-acquired CDAD neemt eveneens toe, ook bij personen zonder antibioticagebruik en/of recente hospitalisatie (4).

PREVENTIE

C. difficile vormt sporen die zeer weerstandig zijn tegen meerdere ontsmettingsmiddelen (o.a. ook alcohol) en gedurende maanden in de omgeving kunnen overleven. Om nosocomiale verspreiding tegen te gaan zijn isolatiemaatregelen en een goede reiniging en desinfectie van de omgeving essentieel. Uitvoerige richtlijnen kunnen worden teruggevonden op de website <http://belgianinfectioncontrolsociety.be/>.

DIAGNOSTIEK

Staalafname:

Om verwarring met asymptomatische kolonisatie te vermijden, beveelt men aan om enkel niet-gevormde (vloeiende) faeces te testen op *C. difficile* (8-9). Na afname moeten de stalen in de frigo (4°C) bewaard worden en zo snel mogelijk naar het labo getransporteerd worden. Om betrouwbaar te zijn, moet de toxine-test binnen de 72 uur na afname worden uitgevoerd (9). Op kamertemperatuur is het *C. difficile* toxine onstabiel en zal het degraderen binnen de 2 uur na afname (9)!

Gezien het frequent voorkomen van asymptomatische kolonisatie, is het niet aanbevolen om kinderen jonger dan 1 jaar oud te testen (7).

Testen:

Om aan de terugbetalingscriteria van de RIZIV-nomenclatuur te voldoen, moet de diagnostiek berusten op zowel cultuur als op het aantonen van toxines. In het MCH voeren wij volgende testen uit:

1. een EIA (Enzyme Immuno Assay) voor het opsporen van toxines (zowel toxine A als B),
2. een EIA voor het opsporen van het glutamaat dehydrogenase (GDH) antigeen. GDH is een enzyme dat door alle *C. difficile* isolaten in relatief grote hoeveelheden geproduceerd wordt. GDH-testen hebben een zeer hoge sensitiviteit en de kracht van de test ligt vooral in de hoge negatief predictieve waarde: een negatief resultaat voor GDH maakt de kans op CDAD zeer klein (1, 9-10),
3. en een cultuur.

Zowel cultuur als GDH-detectie, maken geen onderscheid tussen toxigene en niet-toxigene stammen. De diagnose van CDAD kan dus enkel gesteld worden met behulp van de toxinetest.

GDH antigeen	Toxine (A&B)	Cultuur	Interpretatie
-	-	-	Negatief
+	+	+	Toxigene <i>C. difficile</i>
+	+	-	Toxigene <i>C. difficile</i>
+	-	+	Niet-toxigene <i>C. difficile</i>
Alle andere combinaties			Graag nieuw staal

THERAPIE (11)

Eerste episode:

- stoppen van antibiotica kan de enige nodige interventie zijn
- vermijd loperamide
- volwassen dosis van metronidazole is 500 mg om de 8 uur per os gedurende 10 tot 14 dagen
- alternatief: vancomycine per os doch omzichtig te gebruiken wegens risico tot uitselecteren van vancomycine resistente enterokokken (VRE). De terugbetaling van vancomycine buiten het ziekenhuis vergt een speciale toelating.

Eerste herval:

Gebeurt bij 10-20% van de patiënten. Te behandelen zoals de eerste episode.

Tweede herval:

Te behandelen met afnemende dosissen van vancomycine per os

Referenties:

- (1) Sarah Ressler. 2008. CAT: Plaats van het opsporen van glutamaat dehydrogenase in de diagnostiek van *Clostridium difficile* geassocieerde diarree.
- (2) Uptodate versie 17.3. www.utdol.com. Clinical manifestations and diagnosis of *Clostridium difficile* infection.
- (3) Kelly CP, LaMont JT. 2008. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. N Engl J Med. 359: 1932-1940.
- (4) Uptodate versie 17.2. www.utdol.com. Epidemiology, microbiology, and pathophysiology of *Clostridium difficile* infection.
- (5) Thielman NM, Wilson KH. Antibiotic-Associated Colitis. p 1375-1387. In Mandell GL, et al. Principles and Practices of Infection Diseases, 7th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia.
- (6) Decrease of hypervirulent *Clostridium difficile* PCR Ribotype 027 in the Netherlands. 2009. www.eurosurveillance.org volume 14, issue 45.
- (7) Clinical Microbiology Procedures Handbook. Isenberg 2nd edition.
- (8) Michiel Costers. 2002. CAT: Welke stalen moeten geweerd worden in de laboratoriumdiagnostiek van *Clostridium difficile*.
- (9) Johnson EA, Summanen P, Finegold SM. Clostridium. p 889-910. In Murray PR, et al. Manual of Clinical Microbiology, 9th edition, ASM Press, Washington.
- (10) Wren MWD, Sivapalan M, Kinson R, Shetty NP. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. 2009. An evaluation of tests for faecal toxin, glutamate dehydrogenase, lactoferrin and toxigenic culture in the diagnostic laboratory. 2009. Br J Biomed Sci 66:1-5.
- (11) The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2008-2009.

B. Van Meensel, M. Lontie

De labomailings kunnen ook op internet worden teruggevonden: <http://www.mcharts.be> (kies 'labo' en vervolgens 'labomailing')