

Clostridium difficile-infectie: epidemiologie, complicaties en recidieven

Clostridium difficile infection: epidemiology, complications and recurrences

Dr. M.P. Bauer

Samenvatting

Op 22 oktober 2014 promoveerde dr. M.P. Bauer aan de Universiteit van Leiden op het proefschrift '*Clostridium difficile* infection: epidemiology, complications and recurrences'. Het onderzoek werd verricht onder leiding van promotores prof. dr. J.T. van Dissel (afdeling Infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum) en prof. dr. E.J. Kuijper (afdeling Medische Microbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum). Hieronder worden de belangrijkste bevindingen van het proefschrift beschreven.

(Tijdschr Infect 2015;10(6):201-3)

Inleiding

Clostridium (C.) difficile is een anaërobe bacterie, die door sporevorming kan overleven in verschillende omgevingen. Zij komt in de vrije natuur voor en is een kolonisant en pathogeen van zoogdieren. Sinds eind jaren '70 is bekend dat de bacterie het menselijk colon kan koloniseren, met name nadat het intestinaal microbioom verarmd is door antibiotica, en daar ziekte kan veroorzaken door productie van exotoxinen. Naast antibioticumgebruik bleken ook ernstige comorbiditeit en hoge leeftijd risicofactoren. De ziekteverschijnselen variëren van lichte diarree tot een toxisch megacolon, maar asymptomatisch dragerschap komt ook voor. De ziekte-entiteit pseudomembraneuze colitis bleek vrijwel altijd veroorzaakt door *C. difficile*. De bacterie werd geïdentificeerd als de belangrijkste oorzaak van infectieuze diarree in zorginstellingen, zowel sporadisch als in kleine uitbraken. Een effectieve orale behandeling van *C. difficile*-infectie (CDI) werd snel gevonden in de vorm van glycopeptiden of metronidazol, maar de ziekte bleek in ongeveer 20% van de gevallen na aanvankelijk succesvolle behandeling weer terug te komen, soms leidend tot een reeks van recidieven.

Vanaf 2000 veranderde de epidemiologie van CDI. Uitbraken met een hoge morbiditeit en mortaliteit traden op in Canadese ziekenhuizen, gevolgd door ziekenhuizen

in de Verenigde Staten. Deze bleken veroorzaakt te worden door een nieuwe stam, PCR-ribotype 027, die vervolgens het Verenigd Koninkrijk en Nederland bereikte en later ook andere Europese landen. Deze ontwikkelingen wakkerden de belangstelling voor CDI opnieuw aan. Inmiddels zijn er gemiddeld zo'n 60 Pubmed-noteringen per week. Belangrijke vragen blijven echter onvolledig beantwoord. De studies beschreven in dit proefschrift richten zich op twee hiervan. De eerste vraag is waar nieuwe *C. difficile*-stammen vandaan komen en waar patiënten gekoloniseerd raken met deze stammen. De tweede vraag is welke patiënten complicaties of een recidief krijgen, wat uit etiologisch oogpunt interessant is, maar ook praktische implicaties zou kunnen hebben. Patiënten met een grote kans op een recidief zouden bijvoorbeeld behandeld kunnen worden met minder gangbare behandelingen, zoals fidaxomicine of een fecestransplantatie.

C. difficile-stammen

CDI is lang beschouwd als een nosocomiale infectie. Er komen echter steeds meer aanwijzingen dat de ziekte ook buiten zorginstellingen voorkomt. Om de vraag te beantwoorden of CDI ook in Nederlandse huisartspraktijken voorkomt en, zo ja, of deze gevallen te relateren zijn aan zorginstellingen, hebben we een studie

Correspondentie richten aan dr. M.P. Bauer, internist-infectioloog en internist acute geneeskunde, afdeling Infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, e-mailadres: m.p.bauer@lumc.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning.

Trefwoorden: *clostridium difficile*, epidemiologie.

Keywords: *clostridium difficile*, epidemiology.

Ontvangen 8 juni 2015, geaccepteerd 9 oktober 2015.

uitgevoerd met drie microbiologische laboratoria in Nederlandse gebieden waar ziekenhuisuitbraken door PCR-ribotype 027 hadden plaatsgevonden.¹ Alle fecesmonsters van patiënten met diarree die door huisartsen om welke reden dan ook waren ingestuurd, werden getest op toxine van *C. difficile*. Van deze patiënten bleek 1,5% positief te zijn. Opvallend genoeg was 26% van deze patiënten noch opgenomen geweest in een zorginstelling in het afgelopen jaar noch behandeld met antibiotica in de voorafgaande zes maanden. De stammen uit de fecesmonsters behoorden tot diverse PCR-ribotypen, waarvan een deel zeldzaam of onbekend was en niet geassocieerd met zorginstellingen. Vier maal werd PCR-ribotype 078 gevonden (14% van alle isolaten), dat veel voorkomt bij varkens. Deze resultaten suggereren dat er circulatie van stammen buiten het ziekenhuis plaatsvindt in de Nederlandse gemeenschap en dat deze stammen ook buiten het ziekenhuis ziekte kunnen veroorzaken. Opvallend was dat PCR-ribotype 027, de epidemische stam verantwoordelijk voor ziekenhuisuitbraken, niet werd gevonden, wat suggereert dat deze stam zich wel via nosocomiale transmissie verspreidt.

Er werd voorspeld dat PCR-ribotype 027 zich op dezelfde manier zou verspreiden over Europese ziekenhuizen als in Canada en de Verenigde Staten. Om dit te onderzoeken vormden wij een samenwerkingsverband van 106 ziekenhuislaboratoria in 34 Europese landen.² Deze laboratoria registreerden alle CDI-gevallen gedurende de maand november van 2008. De incidentie van CDI bleek te variëren van 0 tot 28,5 per 10.000 patiëntdagen. Opvallenderwijs lag de incidentie het hoogst in Noord-Europese landen, waar de antibioticumconsumptie laag is. Het lijkt onwaarschijnlijk dat dit volledig te verklaren is door laagdrempelig testen. Mogelijke verklaringen zijn meer comorbiditeit bij opgenomen patiënten of efficiëntere circulatie van *C. difficile* in koude omstandigheden. De patiënten voldeden aan het klassieke risicoprofiel. PCR-ribotype 027 was het zesde meest voorkomende type. Het aan vee teelt gerelateerde type 078 bleek het derde type, terwijl dit in een eerdere studie nauwelijks voorkwam. De eerste twee meest voorkomende typen waren 014/020 en 001, typische stammen gerelateerd aan zorginstellingen, die ook voorheen veel gevonden werden. Men zou kunnen speculeren dat de opkomst van type 078 in Europese ziekenhuizen wordt verklaard door toenemende circulatie buiten het ziekenhuis, mogelijk met de veehouderij als reservoir, wellicht in combinatie met succesvolle verspreiding in het ziekenhuis, hoewel dit type niet duidelijk met ziekenhuisuitbraken geassocieerd is.

Cystic fibrosis

In de jaren '80 bleken patiënten met cystic fibrosis (CF) vaak asymptomatisch drager van *C. difficile*, ondanks regelmatige blootstelling aan antibiotica. Om deze bevinding opnieuw te onderzoeken in een tijdperk van hogere incidentie van CDI en om de stammen die CF-patiënten koloniseren beter te karakteriseren, onderzochten wij de feces van 55 CF-patiënten van het Erasmus Medisch Centrum.³ Van deze patiënten bleek 47% drager van *C. difficile*, maar slechts 23% van deze stammen bleek toxine te produceren. In een controlegroep van 106 patiënten op een verpleegafdeling Interne Geneeskunde werd maar bij 11% *C. difficile* gekweekt, waarvan 83% toxigeen. Bij gezonde vrijwilligers is het moeilijk kolonisatie met niet-toxigene *C. difficile* te bewerkstelligen. Mogelijk hebben toxigene stammen bij CF-patiënten geen selectievoordeel boven niet-toxigene stammen. Dragerschap bleek bij CF-patiënten te correleren met jonge leeftijd en een lage FEV₁.

Complicaties en recidieven

In bovengenoemde Europese studie was de mortaliteit van CDI-patiënten 22% in drie maanden, in 40% deels toegeschreven aan CDI. In slechts 0,7% van de gevallen werd een colectomie voor CDI verricht. Dit weerspiegelt waarschijnlijk het probleem dat er maar een klein window of opportunity is voor een colectomie. Bij te ver gevorderde ziekte is de mortaliteit van deze ingreep te hoog. De belangrijkste voorspeller voor een gecompliceerd beloop was een leeftijd van 65 of ouder. Achttien procent van de CDI-patiënten had een recidief in de drie maanden na diagnose.

Gebruikmakend van de deelnemersdatabase van twee internationale studies waarin fidaxomicine met vancomycine werd vergeleken, onderzochten we of lichaamstemperatuur, leukocytengetal of serumkreatinine het beste recidieven voorspelde.⁴ Een leukocytengetal boven $15 \times 10^9/L$ en een serumkreatinine boven $133 \mu\text{mol}/L$ bleken de beste voorspellers voor het uitblijven van reactie op therapie. Een verhoogd serumkreatinine bleek ook de beste voorspeller voor recidieven. De associatie van acute nierinsufficiëntie bij CDI met het optreden van recidieven is eerder gevonden. CDI wordt vaak gecompliceerd door acute nierinsufficiëntie. Dit is opvallend, aangezien de diarree vaak niet erg volumineus is en de systemische inflammatoire respons meestal niet tot nierhypoperfusie leidt. Aan de andere kant heeft de typische patiënt die CDI krijgt, vaak al een gestoorde nierfunctie, waardoor hypovolemie sneller tot meetbaar nierfunctieverlies zou kunnen leiden. Een andere hypothese zou kunnen zijn, dat er bij CDI toxinemie kan

Tabel met 10 meest gevonden PCR-ribotypen in de Europese studie.

PCR-ribotype	% van alle isolaten	Bijzonderheden
014/ 020	16	
001	10	
078	8	geassocieerd met community en veeteelt; productie van binair toxine
018	6	dominant in Italië; geassocieerd met gecompliceerd beloop
106	5	dominant in het Verenigd Koninkrijk en Ierland
027	5	epidemische stam, geassocieerd met gecompliceerd beloop; productie van binair toxine; high-level-resistentie tegen fluorochinolonen
002	5	
012	4	
017	4	
015	3	geassocieerd met gecompliceerd beloop

optreden, waardoor er directe nierschade ontstaat. Toxinemie is weleens aangetoond, maar nooit stelselmatig onderzocht.

Aangezien CDI gemedieerd wordt door toxineproductie, ligt het voor de hand dat neutraliserende mucosale antistoffen het klinisch beloop kunnen beïnvloeden. Daarom hebben wij succesvol behandelde CDI-patiënten een experimenteel oraal product toegediend, gemaakt van melk van koeien die gevaccineerd waren met *C. difficile* en toxine.⁵ In 10% van de gevallen trad een recidief op, weinig vergeleken met historische controles, die in verschillende studies uiteenlopen, maar meestal rond de 20% liggen. Bij de infecties door type 027 was het verschil niet duidelijk aanwezig: 18%, versus 21% in een andere Nederlandse studie. Studiedeelnemers met hoge serumconcentraties van eigen antistoffen tegen *C. difficile*-toxinen kregen geen recidieven wat de hypothese ondersteunt dat een falende humorale immuunrespons leidt tot recidieven.⁶ Merkwaardigerwijs correleerde het vermogen van serum om de toxines te neutraliseren minder goed en daalden de antistofconcentraties bij veel patiënten. Daarom zou een andere verklaring voor het verband tussen lage antistofconcentraties en recidieven kunnen zijn, dat er meer fecaal eiwitverlies optreedt bij ziekere patiënten, die meer kans op recidieven hebben.

Conclusie

Met de onderzoeken beschreven in dit proefschrift hopen wij een bijdrage te hebben geleverd aan de opheldering van de epidemiologie van *C. difficile*-stammen en de vraag welke CDI-patiënten recidieven of complicaties krijgen.

C. difficile-stammen circuleren in de gemeenschap en veroorzaken daar ziekte. Nosocomiale gevallen van CDI lijken zowel door nosocomiaal circulerende stammen veroorzaakt te worden, met name in het geval van uitbraken, als door stammen die vanuit de gemeenschap geïntroduceerd worden. Hoge leeftijd voorspelt een beloop gecompliceerd door overlijden, colectomie of IC-opname. Nierinsufficiëntie en lage serumconcentraties van antistoffen tegen *C. difficile*-toxinen zijn redelijke voorspellers voor een recidiverend beloop, maar we zijn nog niet echt goed in staat te voorspellen wie een recidief krijgt. Onderzoek naar de samenstelling van het intestinaal microbioom zou hier wellicht verandering in kunnen brengen.

Referenties

1. Bauer MP, et al. Clinical and microbiological characteristics of community-onset Clostridium difficile infection in The Netherlands. Clin Microbiol Infect 2009;15(12):1087-92.
2. Bauer MP, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011 Jan 1;377(9759):63-73.
3. Bauer MP, et al. Patients with cystic fibrosis have a high carriage rate of non-toxicogenic Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect 2013;20(7):446-9.
4. Bauer MP, et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of Clostridium difficile infection if measured on day of diagnosis. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S149-53.
5. Bauer MP, et al. [Recurrence of Clostridium difficile-associated diarrhoea prevented by the administration of a whey concentrate from specifically immunised cows; prospective study]. Ned Tijdschr Geneesk 2008;152(35):1919-26.
6. Bauer MP, et al. Humoral immune response as predictor of recurrence in Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014;20(12):1323-8.