

Antibiotica geassocieerde en *Clostridium difficile* geassocieerde diarree bij ouderen

Klinische les

C. Van Dessel · J. Flamaing · M. Hiele

Summary Antibiotic associated diarrhea (AAD) is a common complication when antibiotics are used and is frequent in the elderly. It has an impact on the length of hospital stay and increases the comorbidity. Together with the type of antibiotic that is given, the length of antibiotal treatment and the combination of antibiotics is more predictive for the evolution of diarrhea when compared to the total given dose. Mostly AAD is benign, but an infection with *C. difficile* should always be excluded. *C. difficile*-enterocolitis is frequent among residents in nursing homes and in hospitalised patients. The clinical presentation varies from asymptomatic colonisation tot severe debilitating disease. A rapid diagnosis can be performed by detection of *C. difficile* toxin by an enzyme-linked immunoassay. Oral metronidazole and oral vancomycine are equally effective in the therapy. In relapsing infection an extended tapering regimen is sometimes necessary.

Samenvatting Antibiotica geassocieerde diarree (AAD) is een vaak voorkomende aandoening bij gebruik van antibiotica en komt frequent voor bij ouderen. AAD is verantwoordelijk voor verlengde hospitalisatieduur en verhoogde co-morbiditeit van de patiënten. Naast het type antibiotica zijn de duur van de antibiotische therapie en combinatietherapie van antibiotica meest predictief voor het ontwikkelen van AAD, eerder dan de totale dosis of de toedieningsweg ervan. Meestal is AAD goed-aardig en slechts in een minderheid van de gevallen is het te wijten aan een infectie met *Clostridium difficile* (*C. difficile*). *C. difficile*-geassocieerde diarree is vooral frequent bij ouderen verblijvend in een residentiële instelling voor ouderenzorg of in een ziekenhuis. Het klinisch

spectrum omvat asymptomatisch dragerschap tot ernstige pseudomembraneuze colitis met sepsis. Snelle diagnostiek gebeurt door detectie van *C. difficile* toxine met een enzym-linked immunoassay. Orale metronidazole of vancomycine zijn therapeutisch noodzakelijk, en even effectief. Recidiverende infecties met *C. difficile* worden bij voorkeur langdurig behandeld.

Keywords antibiotica · *Clostridium difficile* · diarree · ouderen

Antibiotica geassocieerde diarree

De prevalentie van AAD is erg wisselend (0.4 tot 26% van de patiënten behandeld met antibiotica).¹ In een Zweedse prospectieve studie ontwikkelde 7% van de patiënten op de geriatrie afdeling van het ziekenhuis antibiotica geassocieerde diarree.²

AAD ontstaat door de directe effecten van de antibiotica op de intestinale flora, namelijk overgroei van opportunistische pathogenen, waaronder vooral *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Stafylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca* en *Candida albicans*.³

Naast de leeftijd als onafhankelijke risicofactor zijn de volgende factoren geassocieerd met het ontwikkelen van AAD: antibioticagebruik (hierbij zijn zowel duur, type als frequentie meer bepalend dan de totale dosis of de toedieningsweg), de duur van het ziekenhuisverblijf (het lange verblijf op zich enerzijds, naast een langduriger en dus hoger expositierisico anderzijds), recente abdominale operatie (door disruptie van de intestinale integriteit), nasogastrische sondevoeding (enerzijds door de aanwezigheid van de nasogastrische sonde, anderzijds door het veranderen van de intestinale flora door de voeding), en

C. Van Dessel (✉)
internist geriater, UZ Leuven

Tabel 1 Frequentie van ontwikkelen van diarree bij gebruik van de antibiotica^{4,5}

 10-25% Clindamycine, Cefalosporines, Amoxicilline-clavulaanzuur

5-10% Ampicilline

2-5% Fluorochinolones, Tetracyclines, Trimetoprim-sulfamethoxazole, Piperacilline-Tazobactam

Zeldzaam: rifampicine, aminoglycosiden, sulfonamides

een veranderde immuniteitsstatus. Co-morbiditeit werd niet gezien als onafhankelijke risicofactor bij AAD.^{1,4}

De frequentie van AAD varieert naar gelang de gebruikte antibiotica: antibiotica die beperkt geabsorbeerd worden ter hoogte van het colon of die via de gal worden gesecreteerd (zoals clindamycine, cefixime, ceftriaxone en cefoperazone) zijn verbonden met een hogere incidentie van antibiotica geassocieerde diarree. Daarentegen induceren antibiotica met een hoge absorptie zoals doxycycline en cefaclor minder vaak diarree.¹ In iets oudere literatuur vinden we gegevens dat 10 tot 25% van alle clindamycinegebruikers diarree ontwikkelen, maar in de loop van de jaren '90 is het verbruik van clindamycine sterk gedaald in het voordeel van de cefalosporines. Op dit moment zien we bij 10 tot 25% van de cefalosporinegebruikers diarree optreden.⁴

De duur van de antibiotische therapie en combinatie-therapie van antibiotica zijn betere voorspellers voor het ontwikkelen van AAD dan de totale dosis of de wijze van toediening^{1,4}

Meestal zijn de symptomen van AAD mild (diarree zonder verdere complicaties) en de prognose is gunstig. Het tijdelijke antibiotica geassocieerde overwicht van de opportunistische bacteriën in de microbiële flora, dient niet te worden behandeld aangezien zij geen reële infectie veroorzaken. Slechts in 20% van de gevallen van AAD wordt *C. difficile* als infectieus agens vastgesteld met vaak een minder gunstig beloop (cf. infra).

Soms ontstaat AAD door een snellere darmtransit. Zo induceert erythromycine een versnelde maaglediging en kan clavulaanzuur de dundarmmotiliteit verhogen. Ongepast en overdreven lang antibioticagebruik moet zoveel mogelijk gestopt te worden, tenzij er om klinische redenen blijvende noodzakelijke therapie voor de primaire indicatie blijft bestaan. Antiperistaltische agentia kunnen worden gegeven. Het is belangrijk om bij AAD actief op zoek te gaan naar infectie met *C. difficile*.

***Clostridium difficile* geassocieerde diarree**

Epidemiologie

C. difficile geassocieerde diarree is de meest voorkomende oorzaak van acute nosocomiale infectieuze diarree bij ouderen die in een residentiële instelling voor ouderenzorg (rust-, verpleeg- of verzorgingshuis) of in het ziekenhuis verblijven.^{1,6}

In de Angelsaksische bevolking is ongeveer 3% asymptomatisch drager van deze spore-vormende gram-positieve anaërobe kiem.⁶ De incidentie van dit asymptomatische dragerschap ligt bij ouderen in het ziekenhuis hoger, en stijgt in evenredigheid met de hospitalisatieduur.^{3,7} Johnson vond zo een dragerschap van 1% bij patiënten minder dan 1 week opgenomen, en 50% bij patiënten meer dan 4 weken opgenomen op een geriatrische afdeling.⁷

Gegevens hierover in Nederland of België werden niet teruggevonden. In een case control studie in Frankrijk in 1993 werden faecesstalen van ziekenhuispatiënten waarvan stoelgangcultuur gevraagd werd door de arts vergeleken met een controlegroep faecesstalen opgevraagd door het laboratorium. In de controlegroep (asymptomatisch dragerschap) was er een positieve kweek bij 4,8%.⁸ In een studie in 2001 bedroeg asymptomatisch dragerschap in Frankrijk 1,4%.⁹

In Canada en Australië bedraagt de incidentie van nosocomiale *C. difficile* diarree 3,4 tot 8,5 gevallen per 1000 opnames, of 38 tot 95 gevallen per 100000 verblijfsdagen.¹⁰ Bij de thuiswonende Amerikaan bedraagt dit 1 tot 3 per 100000 behandelde met orale antibioticatherapie.

In Nederland deed Beaujean een prospectieve surveillance naar het ontwikkelen van nosocomiale infecties bij ouderen. Hij vond een incidentie van 3,3 gastrointestinale infecties per 1000 verblijfsdagen, 92% hiervan waren infecties met *C. difficile*.¹¹

In een recente prospectieve Franse studie werden 260 patiënten gevolgd door hun huisarts. 17,5% van de patiënten behandeld met antibiotica ontwikkelde diarree, waarvan 8% positieve kweek voor *C. difficile*.⁹

In de Verenigde Staten ziet men een duidelijke toename in de incidentie van *C. difficile* geassocieerde diarree tussen 1987 en 2001, zowel op intensieve zorgen eenheden als op de geneeskundige afdelingen. In ziekenhuizen waar bijscholing wordt gegeven over de preventie van clostridiuminfecties ligt de incidentietoename beduidend lager.¹²

Risicofactoren geassocieerd met nosocomiale *C. difficile* geassocieerde diarree bij ouderen zijn veelvuldige inname van antibiotica waarbij vooral de totale duur van de antibiotica-inname belangrijk is, een voorgeschiedenis van minstens 2 episodes van *C. difficile* geassocieerde diarree, ernstige co-morbiditeit (zoals gelijktijdige infectie, nierinsufficiëntie en malnutritie), de duur van het ziekenhuisverblijf en verblijf op een intensieve zorgafdeling.^{4,13}

Klinisch beeld

Het klinische beeld kan variëren van asymptomatisch dragerschap tot een levensbedreigende colitis -wat eerder zeldzaam is-. In de praktijk zien we meestal een acute waterige, fel riekende en soms groen gekleurde diarree. Er zijn laag abdominale krampende pijnen en soms wat subfebrillitas, die ontstaan enkele dagen na antibiotica toediening. *C. difficile* geassocieerde diarree kan tot 1 maand na antibiotica inname optreden. Pseudomembraneuze colitis is de meest typische presentatie van *C. difficile* colitis gekenmerkt door koorts met algehele malaise en meestal diarree, lage of diffuse abdominale meestal krampende pijn, met soms opzetting van het abdomen. Zeer zeldzaam zijn extra-intestinale manifestaties als septische arthritis of een miltabces.

Een ernstige verwikkeling van pseudomembraneuze colitis is het toxisch megacolon, waarbij door inflammatoire mediators een (sub)totale niet obstructieve toxische colondilatatie ontstaat, met secundaire ernstige systemische weerslag. De vaakst gehanteerde criteria voor de diagnose van het toxisch megacolon zijn erg oud, maar blijven gangbaar en worden voorgesteld in tabel 2.^{6,14}

Diagnose

De diagnose van *C. difficile* geassocieerde colitis wordt vermoed aan de hand van het klinische beeld. Biochemisch zien we meestal leukocytose met neutrofilie in het

Tabel 2 Criteria voor de klinische diagnose van toxische megacolon [Criteria for diagnosis of toxic megacolon]

1. Radiografische vaststelling van colondistentie (meestal meer dan 6 cm)
2. met één van de volgende kenmerken:
 1. Koorts >38°C
 2. Polsfrequentie >120 slagen/min
 3. Neutrofilie >10.500/mm³
 4. Anemia
3. en met één van de volgende kenmerken:
 1. Dehydratie
 2. Veranderd bewustzijn
 3. Elektrolytstoornissen
 4. Hypotensie

bloed. Bij ernstige vormen is de leukocytose soms zeer hoog (meer dan 25000/mm³) en is het serumalbumine verlaagd.

Een zekerheidsdiagnose krijgt men door het aantonen van een van de twee toxines geproduceerd door *C. difficile* (het enterotoxine –toxine A- of het cytotoxine -toxine B-) in de stoelgang van de patiënt en/of de detectie van de kiem in de stoelgangcultuur.

Een fibroblast-assay voor cytotoxiciteit is de gouden standaard voor diagnose van een infectie met *C. difficile*. Dit assay heeft een erg hoge sensitiviteit (99%) en specificiteit (96%).¹⁵ Het vraagt voorbereiding van de faeces, is duur, en duurt 2 tot 3 dagen.

Daarom gebeurt het aantonen van toxines in de meeste laboratoria met een ELISA-techniek (ofwel enkel toxine A ofwel toxine A + B) en het resultaat is beschikbaar binnen de 24 uren. Dit assay heeft een redelijke sensitiviteit (70-90%) en hoge specificiteit (96%).¹⁶

De *stoelgangcultuur* (op cycloserine-cefoxetine-fructose-agar) duurt 1 tot 3 dagen. Soms is er discussie of een cultuur steeds moet uitgevoerd worden en of de afwezigheid van toxine niet voldoende is om een *C. difficile* infectie uit te sluiten. Toch zijn er af en toe vals negatieve bepalingen van het toxine, en bij voldoende suggestieve kliniek kan de behandeling gestart worden op basis van een positieve cultuur met negatieve toxines.

Bij een recidief van diarree is een nieuwe stoelgangcultuur met toxinebepaling nodig. Het afnemen van een nieuwe cultuur is slechts zinvol bij blijvende diarree na adequate behandeling.

Therapie

Asymptomatisch dragerschap is frequent en deze patiënten vormen een reservoir dat verantwoordelijk is voor contaminatie van de omgeving. Bij de behandeling van dragers met metronidazole ziet men geen effect op dragerschap en met vancomycine ziet men slechts tijdelijke negativering van de culturen. Daarom is de behandeling van asymptomatisch dragerschap zinloos.¹⁷

De *therapie van infecties* met *C. difficile* is allereerst de lopende antibiotische therapie waar mogelijk stoppen en de ziekenhuishygiënische maatregelen zoals voorgeschreven door de 'Society for Hospital Epidemiology of America' toepassen. Dat wil zeggen ten eerste de handen wassen, ten tweede handschoenen gebruiken bij lichamelijk contact, ten derde rectale thermometers vermijden, ten vierde isolatie van besmette patiënten in éénpersoonkamers, en tenslotte de omgeving schoonmaken met sporicide producten (bvb. chloorhoudende producten).¹⁸

Het gebruik van antiperistaltische stoffen zoals loperamide wordt formeel afgeraden, gezien het gevaar voor het ontwikkelen van megacolon.

Metronidazole oraal, 3 maal 500mg per dag of 4 maal 250mg per dag gedurende 10 dagen is de eerste keuzetherapie voor de behandeling van *C. difficile*. Een alternatief bij intolerantie of allergie voor metronidazole, bij zwangeren of bij afwezigheid van klinische verbetering is orale vancomycine 4 maal 125mg daags.³ De keuze voor metronidazole is gebaseerd op de goedkopere kostprijs in vergelijking met vancomycine, een vergelijkbare effectiviteit, en de bezorgdheid om eventueel vancomycine-resistente enterococci uit te selecteren.

Indien perorale therapie onmogelijk is, is metronidazole intraveneus (3x500mg /dag) gedurende 10 dagen de keuze. Bij ernstige infecties kunnen lavementen met vancomycine overwogen worden.¹⁹

Een *herval* is het heroptreden van *C. difficile* geassocieerde diarree 3 tot 21 dagen na het stoppen van de therapie met metronidazole of vancomycine en komt voor bij ongeveer 20 tot 25% van de behandelde patiënten. Een eerste herval wordt behandeld met hetzelfde initiële schema. Bij 3 tot 5% van de patiënten kunnen meer dan 3 tot 6 recidieven optreden. Meerdere behandelingsmodaliteiten met antibiotica werden voorgesteld maar de meest aanvaarde is de antibiotica onder vorm van een afbouwschema toe te dienen: vancomycine 125mg 4x/dag week 1, 2x/dag week 2, 1x/dag week 3, om de 2 dagen week 4 en om de 3 dagen week 5 en 6.²⁰ Ook metronidazole kan onder de vorm van een afbouwschema worden gebruikt.

Probiotica (*Lactobacillus GG* of *Saccharomyces boulardii*) zijn levende organismen die werden bestudeerd in de behandeling en preventie van antibiotica geassocieerde diarree, en van *C. difficile* geassocieerde diarree. Dit is gebaseerd op het pathogenetisch concept van verstoring van het evenwicht van de intestinale flora door de toegedijnde antibiotica.

Totnogtoe zijn de literatuurgegevens hierover te beperkt. In het kader van primaire preventie zijn er enkele dubbelblinde studies met tegenstrijdige resultaten. D'Souza bracht een meta-analyse van de 9 gerandomiseerde dubbelblinde studies waarbij probiotica (4 *Saccharomyces boulardii* en 5 *Lactobacillus GG*) met placebo vergeleken werden. De resultaten suggereren een significant voordeel in de primaire preventie van AAD wanneer antibiotica en probiotica samen opgestart werden.²¹ Slechts in 2 van deze 9 studies gaat het om patiënten uit de geriatrische populatie en bij deze wordt geen effect gezien. Lewis beschrijft een groep van 72 ouderen met een gemiddelde leeftijd van 76 jaar waarbij *Saccharomyces boulardii* geen therapeutisch effect heeft in de primaire preventie van AAD.²² Gotz beschrijft een groep van 79 patiënten met gemiddelde leeftijd van 65 jaar, waarbij *Lactobacillus GG* geen statistisch significante

risicoreductie voor ampicilline gerelateerde diarree kon tonen.²³

In secundaire preventie van recurrerende infecties met *C. difficile* zijn enkele kleinere gecontroleerde studies te vermelden waarbij men (in de volwassen populatie) een halvering zag van het aantal recurrerende *C. difficile* infecties bij patiënten behandeld met *Saccharomyces boulardii* in vergelijking met placebo. De dosis die in studies wordt gebruikt is meestal hoog (2 x 250mg tot zelfs 2 x 500 mg/dag). Er zijn veel minder sterke gegevens over *Lactobacillus GG* in deze context.²⁴

Anionuitwisselaars zoals cholestyramine (3x4g/dag) of colestipol (3x5g/dag) absorberen het clostridiumtoxiene in het darmlumen, en worden daarom soms voorgesteld bij ernstige recidiverende infecties. In een pediatrische studie zag men bij combinatie van vancomycine met colestipol genezing bij alle behandelde patiënten met recidiverende Clostridiuminfecties.²⁵ Er zijn geen gecontroleerde studies voor volwassenen bekend en de kans dat de antibiotica die als behandeling gegeven worden eveneens gebonden worden is reëel. Het gebruik is dan ook omstreden.

Literatuur

- McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. Dig Dis 1998; 16: 292-307.
- Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2001; 47 (1): 43-50.
- Bartlett JG. Antibiotic associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346 (5): 334-9.
- Bignardi GE. Risk factors for Clostridium Difficile infection. J Hosp Infection 1998; 40 (1): 1-15.
- Zadik PM, Moore AP. Antimicrobial associations of an outbreak of diarrhea due to Clostridium Difficile. J Hosp Infect 1998; 39 (3): 189-93.
- Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP. Clostridium difficile. Gastroenterol Clin North Am 2001; 30 (3): 753-77.
- Johnson S, Clabots CR, Linn FV et al. Nosocomial Clostridium difficile colonisation and disease. Lancet 1990; 336 (8707): 97-100.
- Barbut F, Corthier G, Charpak Y et al. Prevalence and pathogenicity of Clostridium difficile in hospitalized patients. A French multicenter study. Arch Internal medicine 1996; 156 (13): 1449-54.
- Beaujeu L, Flahaut A, Barbut F et al. Le groupe d'étude sur clostridium difficile. Diarrhée des antibiotiques et Clostridium Difficile en population générale. In: Journées Francophones de Pathologies digestives. Paris, 2001.
- Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Can Med Assoc J 2004; 171 (1): 51-8.
- Beaujean DJMA, Blok HEM, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Weersink AJL, Raymakers JE, Verhoef J. Surveillance of nosocomial infections in geriatric patients. J Hospit Infection 1997; 36: 275-284.

- Archibald LK, Shailen NB, William RJ. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis* 2004; 189: 1585-9.
- Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1027-34.
- Jalan KN, Circus W, Cord WI, et al. An experience with ulcerative colitis: Toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969; 57: 68-72.
- Kelly et al. Current concepts: *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; 330 (4): 257-62.
- Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Arch Intern medicine* 2001; 161 (26): 525-33.
- Johnson S, Homann R, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 117: 297-302.
- Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva JJ. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Epidemiol* 1995; 16: 459-77.
- Nathanson DR, Sheahan M, Chao L, Wallack MK. Intracolonic use of vancomycin for treatment of *Clostridium difficile* colitis in a patient with a diverted colon: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 (12): 1871-2.
- Tedesco FJ, Goirdon D, Forson WC. Approach to the patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis? *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 867–73.
- D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361-4. 22.
- Lewis SL, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. *J Infect* 1998; 37 (3): 307-8.
- Gotz V, Romankiewicz JA, Moss J, Murray HW. Prophylaxis against ampicilline-associated diarrhea with a lactobacillus preparation. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36 (6): 754-7.
- Christina M, Surawicz MD. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17 (5): 775-83.
- Viscidi RP, Bartlett JG. Pseudomembranous colitis, Antibiotic-associated diarrhea in children. *Pediatrics* 1981; 67: 381-6.