

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21951> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Hensgens, Marjolein

**Title:** Risk factors, course and outcome of Clostridium difficile infections

**Issue Date:** 2013-10-15

# Chapter 12

**Dutch summary**

*Nederlandse samenvatting*

## Ziek door de *Clostridium difficile* bacterie

Dit proefschrift gaat over patiënten met een darminfectie door *Clostridium difficile*. Deze bacterie kan toxinen produceren die schade aan de darm geven en daardoor een *C. difficile* infectie (CDI) veroorzaken. Het proefschrift bestaat uit 4 onderdelen: een inleiding waarin een overzicht wordt gegeven van de problematiek die *C. difficile* op dit moment veroorzaakt (Hoofdstuk 1, 2 en 3); een onderdeel dat beschrijft welke mensen er ziek worden door *C. difficile* (Hoofdstuk 4, 5 en 6); een onderdeel waarin de ernst van de infectie wordt beschreven (Hoofdstuk 7, 8, 9 en 10) en een laatste deel waarin de bevindingen van dit proefschrift worden bediscussieerd (Hoofdstuk 11).

### Inleiding

Een infectie door *Clostridium difficile* geeft klachten als buikpijn, koorts en (bloederige) diarree, vooral tijdens of na het gebruik van antibiotica. Ouderen en mensen met onderliggende ziekten hebben een verhoogd risico op de infectie. Tot 2000 stond CDI niet erg in de belangstelling, maar vanaf het begin van de 21<sup>e</sup> eeuw ontstonden er wereldwijd grote uitbraken in ziekenhuizen en nam de ernst van de infectie en de mortaliteit toe. Eén van de ruim 400 typen van *C. difficile* bleek geassocieerd met deze uitbraken: PCR ribotype 027 (Hoofdstuk 1). Dit type bleek virulenter dan de ander *C. difficile* types en geassocieerd met de productie van grotere hoeveelheden toxinen en de vorming van meer sporen. Daarnaast bleek dit type resistent tegen de nieuwere generaties fluorochinolonen.

In Nederland werd de eerste grote uitbraak van CDI in 2005 herkend, wat leidde tot de oprichting van een nationaal referentielaboratorium en de start van een surveillance in 13 ziekenhuizen. In Hoofdstuk 2 beschrijven we de moleculaire epidemiologie van *C. difficile* in Nederland tussen 2005 en 2009 (n=2788 monsters). We concludeerden dat *C. difficile* PCR ribotype 027 verantwoordelijk was voor het merendeel van de ernstige gevallen en uitbraken van CDI in 2005 en de eerste helft van 2006. Daarna verminderde het aandeel van type 027. Drie andere types: PCR ribotype 001, 078 en 014 werden toen de belangrijkste verwekkers van CDI in Nederland. De incidentie van CDI in Nederland was stabiel rond de 18 infecties per 10,000 opnames per jaar (Hoofdstuk 2).

Naast de infecties in ziekenhuizen veroorzaakt *C. difficile* ook ziekte buiten het ziekenhuis. In Hoofdstuk 3 evalueren we de beschikbare literatuur hieromtrent. Veel voorkomende risicofactoren, zoals recent antibiotica gebruik of een ziekenhuis

opname, ontbreken in 25% tot 40% van de patiënten die CDI krijgen buiten het ziekenhuis. Dit zorgt er voor dat deze groep moeilijk te herkennen is en dat we niet weten waarom deze patiënten de ziekte krijgen. Omdat *C. difficile* ook gevonden wordt in de darmen van dieren (met name kalveren en biggen), de omgeving (o.a. water en grond) en sommige voedselproducten, worden deze factoren gezien als een mogelijke bron van *C. difficile*. Omdat de absolute aantallen van *C. difficile* laag zijn in voedsel zoals vlees, is infectie hiervandaan minder waarschijnlijk. Neonatale biggen daarentegen kunnen drager zijn van een grote hoeveelheid *C. difficile*, in het bijzonder van type 078. Omdat dit type ook in toenemende mate gezien wordt in humane CDI (nu het derde meest voorkomende type) en 25% van de varkensboeren drager is van de bacterie, lijkt het er op alsof dit type de species-barrière kan doorbreken en er sprake is van zoonotische transmissie. Direct bewijs voor de transmissie van type 078, of een ander type, van dier naar mens is er echter nog niet, daarom concluderen we in dit hoofdstuk dat de incidentie van CDI buiten het ziekenhuis niet wordt bepaald door amplificatie van de bacterie in dieren (Hoofdstuk 3).

### **Wie worden er ziek?**

Een patiënt met CDI is volgens de klassieke beschrijving een persoon op leeftijd met comorbiditeit of recent antibiotica gebruik. Het klassieke risicoprofiel van CDI patiënten is gebaseerd op onderzoek dat tijdens uitbraken is gedaan. In Hoofdstuk 4 onderzoeken wij of het dit risicoprofiel ook geldt in een situatie zonder CDI uitbraak (zoals in Nederland). Wij vergeleken 93 opgenomen CDI patiënten uit het Leids Universitair Medisch Centrum met 76 opgenomen patiënten zonder diarree, en toonden aan dat patiënten met een recente ziekenhuisopname of antibiotica gebruik in de voorgaande drie maanden, een hoger risico op CDI hadden (OR 4,49 en OR 5,41, respectievelijk). Ook een oudere leeftijd (>65 jaar) en een onderliggende ziekte (hoge Charlson comorbidity index) werden vaker gezien bij CDI patiënten, dit verschil was echter niet significant in uni- en multivariate analyse. In tegenstelling tot uitbraken van CDI, was in een endemische setting het gebruik van fluoroquinolonen geen risicofactor voor CDI in onze studie. Dit verschil kan verklaard worden door het ontbreken van CDI door type 027, aangezien dit type geassocieerd wordt met toegenomen resistentie tegen fluoroquinolonen (Hoofdstuk 4).

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van een enkel ziekenhuis; vergelijkbare gegevens werden verzameld in 13 Nederlandse ziekenhuizen. In Hoofdstuk 5 gebruiken wij deze data om antibiotica als risicofactor voor CDI in meer detail te

bestuderen. Door 337 CDI patiënten te vergelijken met 337 controles zonder diarree, toonden wij aan dat vrijwel alle antibiotica de kans op CDI vergroten. Daarnaast lieten wij zien dat het risico op CDI hoog is ten tijde van het antibiotica gebruik (Odds ratio 10). Dit risico blijft verhoogd in de eerste maand na het stoppen van antibiotica (Odds ratio 7-10). Hierna neemt het risico op CDI duidelijk af, maar 1 tot 3 maanden na het stoppen van de antibiotica is het risico op CDI nog steeds verhoogd (Odds ratio 2.5) (Hoofdstuk 5).

In Hoofdstuk 6 bestuderen wij patiënten die zich met diarree melden in de huisartsenpraktijk: 12.714 patiënten met diarree en een aanvraag voor microbiologisch onderzoek (niet noodzakelijk voor *C. difficile*) werden getest op de aanwezigheid van *C. difficile*. De ontlasting van 194 patiënten bleek positief (incidentie van 0,67 per 10.000 persoons jaren). Deze incidentie was vergelijkbaar met het aantal patiënten dat een positieve test had voor *Salmonella* spp.. In de huisartsenpopulatie waren *C. difficile* type 002 en 078 veel voorkomend (beide veroorzaakten 11% van alle CDI gevallen). CDI patiënten gebruikten vaker een antibioticum en waren vaker opgenomen in een ziekenhuis in de periode vóór het ontstaan van de diarree, vergeleken met gemaakte controles met diarree maar een negatieve test voor *C. difficile*. In ziekenhuizen wordt dit beschreven als het klassieke risicoprofiel van CDI patiënten. Echter, slechts 61% van alle CDI patiënten die zich presenterden in de huisartsen praktijk, had een dergelijk profiel. Dat betekent dat 39% van de CDI optrad bij mensen zonder bekende risicofactoren, hetgeen een juiste diagnose op basis van de klinische presentatie moeilijk maakt.

Hoofdstuk 6 laat ook zien dat huisartsen op dit moment moeite hebben om CDI te herkennen. Zij detecteren slechts 40% van alle CDI. Het melden van een positieve diagnostische test aan de huisarts resulteerde in 78,7% tot een gerichte behandeling van CDI, maar toch werd nog 4% van de CDI patiënten opgenomen in een ziekenhuis vanwege diarree. Landelijke richtlijnen voor de herkenning van CDI buiten het ziekenhuis adviseren om alle patiënten met diarree of een recente ziekenhuis opname te testen voor *C. difficile*. Gebaseerd op de cijfers van ons onderzoek zou dat 19% zijn van patiënten met diarree die zich bij de huisarts meldden. Bij het volgen van deze richtlijn, zou het aantal gediagnosticeerde CDI patiënten stijgen naar 61%. Een verdere stijging van de detectie kan worden bereikt door een nieuwe predictieregel toe te passen, die wij ontwikkelden in Hoofdstuk 6. Deze regel gebruikt parameters zoals leeftijd, eerder antibiotica gebruik, voorgaande ziekenhuis opname, onderliggende ziekten en de ernst van de symptomen van CDI. Met behulp van deze regel kunnen we, door 44% van de patiënten met diarree te

testen op *C. difficile*, 85% van alle CDI in de huisartsenpraktijk vinden. Hoewel de predictieregel validatie nodig heeft en een kosten-effectiviteitsanalyse, zou deze score een alternatief kunnen zijn voor de huidige richtlijn voor het testen van *C. difficile* (Hoofdstuk 6).

### **De ernst van de infectie**

Patiënten met CDI kunnen milde diarree hebben die zonder een specifieke behandeling verdwijnt, maar soms ontwikkelt de ziekte zich tot een ernstige darminfectie zoals een pseudomembraneuze colitis. Sinds het begin van deze eeuw is niet alleen de incidentie van CDI toegenomen, maar ook de mortaliteit van de aandoening. In Hoofdstuk 7 bestuderen we het beloop van patiënten met CDI in 13 Nederlandse ziekenhuizen (n=1366). Dertien procent van de mensen met CDI overleed binnen 30 dagen. Wij constateerden dat de 30-dagen mortaliteit van CDI patiënten (n=317) 2.5 maal hoger was dan de mortaliteit van vergelijkbare controle patiënten zonder diarree (n=317). Deze hogere mortaliteit onder CDI patiënten was met name te zien in de eerste 30 dagen van de infectie. Een hoge mortaliteit onder CDI patiënten is een aanwijzing dat er een betere behandeling nodig is. Er zijn een aantal nieuwe behandelingen beschikbaar gekomen, maar vrijwel alle patiënten in Nederland worden op dit moment behandeld met metronidazol.

Het is moeilijk om te voorspellen welke patiënten goed reageren op een behandeling voor CDI en welke patiënten een gecompliceerd beloop krijgen (zoals het falen van therapie of overlijden). De Europese vereniging van klinische microbiologie en infectieziekten (ESCMID) stelde een lijst op van mogelijke voorspellers van een ernstige infectie. In Hoofdstuk 8 onderzochten wij of 3 van deze parameters ook daadwerkelijk het falen van therapie konden voorspellen op de dag van de CDI diagnose. In een groep van 1105 deelnemers aan een gerandomiseerde klinische trial van vancomycine versus fidaxomicine, waren koorts (temperatuur boven de 38.5°C), nierfalen (creatinine boven de 133 mmol/L) en leukocytose (leukocyten aantal van meer dan  $15 \cdot 10^9/L$ ) significant geassocieerd met het falen van therapie. Het falen van therapie was gedefinieerd als aanhoudende diarree of de noodzaak voor additionele behandeling van CDI. In een cohort van 104 opgenomen patiënten met sequentieel gemeten laboratorium waarden ( $\pm 3$  dagen rond de diagnose van CDI), lieten wij echter zien dat de creatinine waarden en de leukocyten aantallen van patiënten zeer variabel waren rond de dag van diagnose. Om deze reden concludeerden wij dat leukocytose en nierfalen goede voorspellers kunnen zijn van therapie falen, mits ze gemeten worden op een vast tijdstip. Koorts werd slechts

in 1% van de CDI patiënten gevonden, wat zorgt voor een beperkte waarde als voorspeller.

In Hoofdstuk 9 onderzochten wij de associatie van een bacteriële virulentie marker (binair toxine) met de mortaliteit binnen 30 dagen na de diagnose. In tegenstelling tot de selectie van voorspellers, zoals in Hoofdstuk 8, was het doel van Hoofdstuk 9 om een causaal verband aan te tonen. Binair toxine wordt vaak gevonden in *C. difficile* isolaten die ernstige ziekte geven of een gecompliceerd beloop van de infectie. Er is aangetoond dat dit toxine de adhesie en de kolonisatie van *C. difficile* in het maag-darmkanaal van muizen bevordert. Om binair toxine als oorzaak van een gecompliceerd beloop van CDI te onderzoeken, bestudeerden wij de associatie van binair toxine met de mortaliteit van patiënten met CDI (n=1366 deelnemers). Binair toxine positieve stammen werden gestratificeerd op het niveau van PCR ribotype: type 027 stammen en niet-027 stammen. Type 027 (altijd binair toxine positief) was geassocieerd met een hogere 30-dagen mortaliteit vergeleken met de mortaliteit in patiënten met een binair toxine negatieve stam (22% t.o.v. 11% 30-dagen mortaliteit; HR 2.2, 95% CI 1.2-2.4). Patiënten met een infectie door een binair toxine positieve maar niet-027 stam, hadden slechts een iets verhoogde mortaliteit ten opzichte van binair toxine negatieve stammen (15% t.o.v. 11% 30-dagen mortaliteit; HR 1.5, 95% CI 0.8-2.6). In Hoofdstuk 8 concludeerden wij dat er op dit moment is geen overtuigend bewijs is dat binair toxine de oorzaak is van een hogere 30-dagen mortaliteit in CDI patiënten.

In Hoofdstuk 10 stelden wij een predictiemodel op voor het voorspellen van een gecompliceerd beloop bij patiënten met CDI. Een gecompliceerd beloop werd gedefinieerd als een opname op de Intensive Care afdeling, een colectomie, of dood door CDI binnen 30 dagen na het stellen van de diagnose. We maakten gebruik van een groep van 395 CDI patiënten uit 13 Nederlandse ziekenhuizen en selecteerden een aantal klinische parameters die eenvoudig beschikbaar waren aan het bed van de patiënt ten tijde van de CDI diagnose. Leeftijd, opname in verband met diarree, diagnose op de Intensive Care afdeling, hypotensie en recente abdominale chirurgie bleken voorspellers van een gecompliceerd beloop. Door deze parameters in een predictiemodel samen te voegen, bleek het mogelijk om patiënten te classificeren op basis van hun risico op een gecompliceerd beloop: een hoog risico (39% met een gecompliceerd beloop), matig (16%), laag (5%) of vrijwel geen risico op een gecompliceerd beloop. Dit model werd extern gevalideerd in een klein cohort.

## Discussie

In dit proefschrift wordt er een overzicht gegeven van de epidemiologie van *C. difficile* infecties en geven we een aantal aanbevelingen om individuen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van CDI te herkennen. We toonden aan dat het klassieke risicoprofiel voor CDI ook geldt buiten uitbraaksituaties (Hoofdstuk 4), we identificeerden nieuwe risicofactoren voor CDI (Hoofdstuk 5) en selecteerden voorspellers voor CDI bij patiënten die zich bij een huisarts presenteren (Hoofdstuk 6). Een tweede doel van dit proefschrift was om factoren te vinden die geassocieerd zijn met een gecompliceerd beloop van CDI. Naast het beschrijven van het huidige beloop van CDI in Nederland (Hoofdstuk 7), beschreven wij de karakteristieken van patiënten met een gecompliceerd beloop van CDI in de daarop volgende hoofdstukken (Hoofdstuk 7, 8, 9, 10). Deze informatie kan bijdragen aan de herkenning van patiënten die een hoog risico hebben op een gecompliceerd beloop van CDI. Omdat de meeste patiënten met CDI in Nederland worden behandeld met metronidazol en niet met vancomycine of fidaxomicine (Hoofdstuk 6), zou het classificeren van patiënten op basis van hun mogelijke uitkomst een rol kunnen spelen in de keuze van het optimale middel (Hoofdstuk 11). Naast het bovenstaande bespreken wij in de discussie een aantal methodologische aspecten van ons onderzoek, plaatsen wij onze bevindingen in de context van recente literatuur en geven wij aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.



