



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clostridioides difficile-infecties in de eerste lijn

Prehn, J. van; Chernova, V. O.; Vendrik, K. E. W.; Kuijper, E. J.

Citation

Prehn, J. van, Chernova, V. O., Vendrik, K. E. W., & Kuijper, E. J. (2023). Clostridioides difficile-infecties in de eerste lijn. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 167.
Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3775071>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3775071>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Clostridioides difficile-infecties in de eerste lijn

Joffrey van Prehn, Vlada O. Chernova, Karuna E.W. Vendrik en Ed J. Kuijper

Samenvatting

Ongeveer de helft van alle *Clostridioides difficile*-infecties wordt vastgesteld op basis van diagnostiek die door de huisarts is aangevraagd.

Traditionele risicofactoren voor CDI gelden ook voor CDI in de huisartsenpraktijk: leeftijd $\geq$ 50 jaar, maligniteit of een andere onderliggende ziekte, ziekenhuisopname of antibioticagebruik in de voorgaande 3 maanden.

Een derde heeft echter niet recent antibiotica gebruikt én is niet recentelijk opgenomen geweest.

Het is raadzaam om bij patiënten met persisterende diarree of met ernstige diarree en negatieve diagnostiek voor banale verwekkers, ook zonder klassieke risicofactoren voor CDI, toch diagnostiek te verrichten naar *C. difficile*.

Clostridioides difficile (voorheen *Clostridium difficile*) is een anaerobe, sporenvormende bacterie die de belangrijkste oorzaak is van antibiotica-geassocieerde diarree. De bacterie kan asymptomatisch in het maag-darmkanaal aanwezig zijn, maar kan onder specifieke omstandigheden, zoals bij verstoring van het microbioom, uitgroeien en enterotoxinen produceren.¹ De klinische symptomen variëren van milde, kortdurende en spontaan herstellende diarree tot ernstige en levensbedreigende colitis met een toxisch megacolon.

Hoewel een *C. difficile*-infectie (CDI) aanvankelijk als een ziekenhuisinfectie werd beschouwd, bleek in de afgelopen 15 jaar dat deze infectieziekte ook buiten ziekenhuizen en verpleeghuizen voorkomt. Omdat CDI vooral ontstaat bij ouderen met comorbiditeit, gaat CDI samen met een hoge mortaliteit, recidieven, heropnames en zorgkosten die een grote impact op de volksgezondheid hebben.² In dit artikel beschrijven wij de ontwikkelingen van de diagnostiek en behandeling van CDI in de eerste lijn.

Epidemiologie

De epidemiologie van *C. difficile* is aanzienlijk veranderd in de afgelopen 20 jaar. In 2005 werden grote uitbraken in Nederland waargenomen door een nieuw virulent type (ribotype 027, RT027), dat zich snel door Noord-Amerika en Europa verspreidde. Het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM richtte kort na deze uitbraken een Nationaal Referentielaboratorium voor *C. difficile*-surveillance op in het Leids Universitair Medisch Centrum. In de afgelopen jaren werden er nog slechts sporadisch uitbraken waargenomen, meestal door andere typen dan RT027. Dat RT027 nog slechts sporadisch voorkomt (0,2% in de periode 2019-2021) verklaart waarschijnlijk de dalende trend van ernstig verlopende infecties en sterfte ten gevolge van CDI (respectievelijk 21% en 2% in de periode 2019-2020). Extrapolatie van de surveillancegegevens leidt tot een schatting van 2133 patiënten met in het ziekenhuis gediagnosticeerde CDI per jaar in Nederland, van wie er 343 een ernstig beloop hebben en 23 overlijden ten gevolge van CDI. Historisch gezien hangt CDI vaak samen met ziekenhuisopnames, hoewel er steeds meer gegevens zijn dat de eerste symptomen optreden in de thuissituatie, ongeacht recente ziekenhuisopname.³ In Nederland is er onder opgenomen patiënten een toename van patiënten die de CDI buiten het ziekenhuis hebben opgelopen (van 37% in 2009-2010 tot 45% in de periode 2019-2021).

In de eerste lijn

In een Nederlandse studie verricht in de periode 2007-2008 werden 2443 fecesmonsters, ingestuurd door huisartsen, getest op het *C. difficile*-toxine (bewijzend voor CDI) ongeacht de aangevraagde test. Het percentage patiënten met CDI bleek 1,5% (4,5% bij een leeftijd van 65 jaar of ouder).⁴ Dit percentage van 1,5% werd ook gevonden in een uitgebreide patiënt-controlestudie in 2013 met 12.714 fecesmonsters.³ Afgaand op onderzoeken waarin het aantal CDI's gevonden op basis van de aanvraag van huisarts werd vergeleken met alle geïdentificeerde CDI's, zou op basis van de aanvragen in de eerste lijn slechts 40-52% van de CDI's ontdekt worden.^{3,5} Dit geldt ook voor de Nederlandse praktijk.³

Voor epidemiologische doeleinden wordt onderscheid gemaakt tussen CDI waarbij de symptomen optreden buiten een zorginstelling ('community onset'- of CO-CDI), en het optreden van symptomen binnen een zorginstelling ('healthcare onset'- of HO-CDI).⁶ Voor -*HO-CDI wordt regelmatig als criterium aangehouden dat de klachten vanaf de derde of vierde opnamedag optreden.^{7,8}

Het percentage CO-CDI's varieert in de diverse studies van 23 tot 77% (zie het supplement bij dit artikel).

Uit de Nederlandse surveillancegegevens uit de periode 2012-2018 blijkt dat de leeftijd van patiënten met CO-CDI lager is dan die van patiënten met HO-CDI (63,8 vs. 68,0 jaar; n = 5008).⁹ CO-CDI wordt vaker geclassificeerd als ernstige infectie (30,2 vs. 12,8%), maar heeft een gunstiger beloop en een lagere 30-dagen mortaliteit (8,7 vs. 12,8%), hoewel de aan CDI geassocieerde mortaliteit gelijk is (2,6 vs. 2,5%).⁹ CO-CDI blijkt vaker een recidief te betreffen, en na behandeling treden er ook vaker recidieven op.^{9,10} In een andere Nederlandse studie was de incidentie van CDI in de huisartsenpraktijk vergelijkbaar met die van *Salmonella*-infecties.³

Kortom, CDI wordt gewoonlijk gezien als ziekenhuisinfectie, maar toch komt deze infectie ook bij de huisarts regelmatig voor. We verwachten dat er voor de diagnostiek van infectieuze diarree in Nederland in toenemende mate meervoudige moleculaire testen – naar meerdere bacteriële, virale en parasitaire verwekkers – worden geïmplementeerd, zodat CDI ook zonder specifieke aanvraag frequenter zal worden gediagnosticeerd in de huisartsenpraktijk.

Diagnostiek

Er kunnen verschillende diagnostische testen ingezet worden. Om te begrijpen welke vorm van diagnostiek geschikt is, moet er onderscheid gemaakt worden tussen: (a) dragerschap van niet toxinen-producerende (niet toxigene)-*C. difficile*, (b) dragerschap van toxinen-producerende (toxigene) *C. difficile*, en (c) infectie veroorzaakt door toxigene *C. difficile*.

GDH

Een positieve glutamaatdehydrogenasetest (GDH) past bij aanwezigheid van *Clostridium* sp. in feces, maar is niet specifiek voor *C. difficile*. GDH is een enzym dat door een aantal *Clostridium*-species wordt geproduceerd; het zegt niets over de virulentie of toxineproductie en is een weinig specifieke test.

PCR

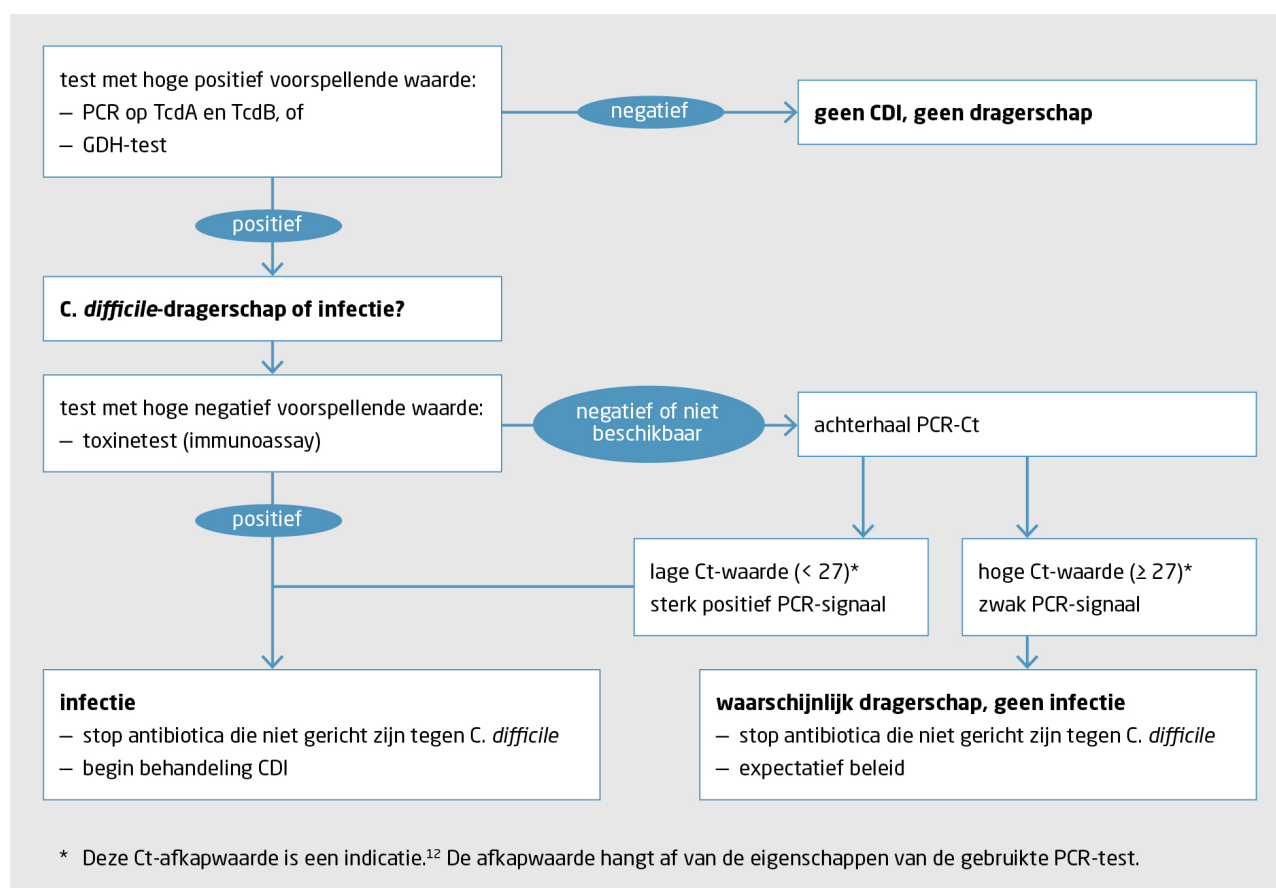
Een positieve PCR-test gericht op het gen voor toxine A of B zegt wel iets over de aanwezigheid van toxigene *C. difficile*, maar niets over de activiteit van de genen. Het is een weinig specifieke test. Met alleen PCR-diagnostiek bestaat het risico op overbehandeling. Een positieve PCR kan immers ook op dragerschap wijzen, terwijl er een andere oorzaak voor de diarree is, bijvoorbeeld een ander niet-getest pathogeen, sondevoeding, bijwerking van medicatie of een andere ziekte.

Toxine immuno-assay

Het aantonen van vrij toxine A of B met een immunoassay in de feces is de meest specifieke test om CDI vast te stellen. Deze methode is echter minder sensitief, met het risico op fout-negatieve uitslagen. Daarom is deze test op zichzelf minder geschikt.

Stappenplan voor optimale diagnostiek

De optimale diagnostiek bestaat uit een gevoelige PCR- of GDH-test, gevolgd door een specifieke toxinetest.¹¹ In het stroomdiagram geven wij een voorstel voor een stappenplan om de diagnostiek te optimaliseren (figuur).



Figuur

Voorstel voor een stappenplan voor de diagnostiek van *C. difficile*-infectie

Dit stappenplan is gebaseerd op de positief en negatief voorspellende waarde van de testen. De exacte waarden hangen af van de prevalentie. CDI = *Clostridioides difficile*-infectie; tcdA = *C. difficile*-toxine A gen; tcdB = *C. difficile*-toxine B gen; GDH = glutamaatdehydrogenase; Ct = 'cycle threshold' van de PCR-test.

In de eerste stap wordt met zo hoog mogelijke betrouwbaarheid vastgesteld of de patiënt negatief is voor CDI (hoge negatief voorspellende waarde). In de tweede stap worden patiënten met hoge betrouwbaarheid geclassificeerd als 'positief' (hoge positief voorspellende waarde). Als de uitslag van de eerste stap een positieve test is en in de tweede stap een negatieve test, moet de patiënt opnieuw onderzocht te worden; CDI is mogelijk, maar dragerschap is waarschijnlijker.

Sommige laboratoria verrichten alleen PCR-diagnostiek voor CDI. In dat geval moet de patiënt zorgvuldig onderzocht worden op andere mogelijke oorzaken om overbehandeling te voorkomen. Overleg met het microbiologisch laboratorium om de PCR 'cycle threshold' te achterhalen als alleen PCR-diagnostiek is gebruikt, of als in de tweede stap de vrije-toxinetest negatief is.¹² Een lage 'cycle threshold' blijkt samen te hangen met de aanwezigheid van vrije toxines en kan dus helpen om CDI vast te stellen.¹² De meerwaarde van herhaald testen met immunoassay en PCR is verwaarloosbaar.¹¹

Indicaties om op *C. difficile* te testen in de eerste lijn

De NHG-richtlijn 'Acute diarree' van 2014 adviseert microbiologisch fecesonderzoek bij (a) zieke patiënten met bijvoorbeeld hoge koorts, frequente waterdunne diarree of bloed bij de ontlasting, (b) bij immuungecompromitteerde patiënten, (c) bij verdenking op een verwekker met verhoogd besmettingsgevaar voor anderen, en (d) eventueel bij klachten die langer dan 10 dagen aanhouden. Onderzoek naar *C. difficile* dient te worden overwogen bij diarree na ziekenhuisopname of na antibioticagebruik in de voorafgaande drie maanden.

Bekende risicofactoren voor het krijgen van CDI blijken ook van toepassing zijn op de huisartspopulatie: leeftijd ≥ 50 jaar, kanker of andere onderliggende ziekte in het voorgaande jaar en opname in de voorgaande 3 maanden.³ De factor die het sterkst samenhangt met CDI in de huisartsenpraktijk is antibioticagebruik in de voorgaande 3 maanden (oddsratio: 6.88; 95%-BI: 3,97-11,9).³ Een kanttekening bij CO-CDI is echter dat een kwart tot een derde van deze patiënten niet recent antibiotica heeft gebruikt én niet is opgenomen in voorgaande 6 maanden.⁴ Daarom is het raadzaam om ook te testen op *C. difficile* als de patiënt geen klassieke risicofactoren voor CDI heeft, maar wel persisterende diarree houdt of de diagnostiek voor banale verwekkers van diarree negatief is. Afhankelijk van afspraken met het medisch microbiologisch laboratorium maakt PCR op *C. difficile* wel of geen deel uit van de

routinediagnostiek naar bacteriële gastro-enteritis.

Differentiaaldiagnostisch kan bij diarree in de huisartspraktijk gedacht worden aan een infectie met norovirus (of rotavirus en adenovirus), *Salmonella*-, *Shigella*-, *Yersinia*- of *Campylobacter*-species, en bij persisterende diarree ook aan parasitaire verwekkers zoals *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* of *Entamoeba histolytica*.³ Infecties met *C. difficile* samen met andere enteropathogenen komen ook voor, zoals bleek uit een Nederlandse studie waarin bij 12% van de met vrije-toxinettest bewezen CDI's ook andere pathogenen gevonden werden.³

Optimale therapie

Bij de behandeling van CDI is het in eerste instantie belangrijk om het uitlokkende antibioticum te staken en waar mogelijk kritisch te zijn op toekomstig antibioticumgebruik. De opties voor orale behandeling van CDI zijn metronidazol, vancomycine en fidaxomicine. Metronidazol is een breedspectrumantibioticum gericht tegen anaerobe bacteriën dat systemisch werkzame concentraties bereikt. Vancomycine wordt nagenoeg niet opgenomen in maag-darmkanaal en heeft een brede werking op gram-positieve bacteriën. Fidaxomicine is een oraal bactericide antibioticum dat aangrijpt op het RNA-polymerase van *C. difficile*, relatief microbioomsparend is en minimaal wordt geabsorbeerd in de gastro-intestinale tractus.

Recente updates van richtlijnen van de Europese en Amerikaanse microbiologie- en infectieziektenverenigingen ESCMID en IDSA/SHEA adviseren oraal metronidazol niet meer als eerste keuze, maar oraal fidaxomicine, met oraal vancomycine als geschikt alternatief.^{13,14} Momenteel wordt de richtlijn van de Stichting werkgroep antibioticabeleid (SWAB) herzien. Daarin zal de plaats van het relatief microbioomsparende fidaxomicine meer prominent worden en metronidazol een beperktere rol krijgen. De publicatie van deze richtlijn wordt verwacht in het 3e kwartaal van 2023). In de praktijk zullen de kosten van fidaxomicine – vier keer duurder dan vancomycinecapsules – een rol spelen bij het voorschrijven, in ieder geval tot het patent in 2027 verloopt.

Het risico op een recidief na behandeling van CDI is ongeveer 20% en de meeste recidieven ontstaan binnen 1 tot 3 maanden na het stoppen van de behandeling. Bij de behandeling van CDI wordt met elk recidief het risico op een volgend recidief groter.¹⁵ Klinische risicofactoren die kunnen helpen bij de beoordeling van het risico op een recidief zijn onder andere: hogere leeftijd van de patiënt (> 65 jaar), een eerdere CDI-episode, een ziekenhuisopname in de laatste 3 maanden, PPI-gebruik tijdens of na de diagnose 'CDI', en gelijktijdig gebruik van antibiotica.¹⁶

Bij herhaaldelijk recidiverende CDI (2 keer of meer) moet een fecale microbiota transplantatie ('fecetransplantatie') overwogen worden.¹⁷ Artsen in de eerste lijn kunnen hiervoor overleggen met hun lokale medisch microbioloog, MDL-arts of internist-infectioloog. Fecessuspensies zijn verkrijgbaar via de Nederlandse Donor Feces Bank, gevestigd in het LUMC. Inmiddels lopen er verschillende studies naar het voorkómen van CDI-recidieven met producten die een aantal bacteriesoorten of -sporen bevatten, of gestandaardiseerde producten die zijn bereid uit fecessuspensies. Eind 2022 werd een commerciële variant van een fecale microbiotasuspensie door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van recidief-CDI. Eerder werd al een succes gerapporteerd met een sporenpreparaat in een fase 3-studie.¹⁸ Op 26 april 2023 heeft de FDA dit sporenpreparaat goedgekeurd. In april dit jaar werden ook gunstige resultaten gepubliceerd van een fase 2-studie met een ander preparaat bestaande uit 8 niet-pathogene *Clostridia*.¹⁹

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D7489
- LUMC, afd. Medische Microbiologie, Leiden: dr. J. van Prehn, arts-microbioloog; V.O. Chernova, arts-onderzoeker; K.E.W. Vendrik, arts-onderzoeker (tevens: RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven); prof.dr. E.J. Kuijper, arts-microbioloog.
- Contact: J. van Prehn (j.vanprehn@lumc.nl)
- ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Dit artikel is tot stand gekomen in samenwerking met het Centrum Infectieziektebestrijding van het RIVM te Bilthoven, die samen met het LUMC de *C. difficile*-surveillance uitvoert, en met Sabine de Greeff en Daan Notermans (RIVM) en Wiep Klaas Smits (LUMC) van de projectgroep *C. difficile* sentinel surveillance.

Aanvaard op 18 mei 2023

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2023;167:D7489

Literatuur

1. Chandrasekaran R, Lacy DB. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. FEMS Microbiol Rev. 2017;41:723-50. [doi:10.1093/femsre/fux048](https://doi.org/10.1093/femsre/fux048). Medline

2. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shalbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect.* 2012;81:1-14. [doi:10.1016/j.jhin.2012.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.02.004). [Medline](#)
3. Hensgens MP, Dekkers OM, Demeulemeester A, et al. Diarrhoea in general practice: when should a *Clostridium difficile* infection be considered? Results of a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O1067-74. [doi:10.1111/1469-0691.12758](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12758). [Medline](#)
4. Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1087-92. [doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02853.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02853.x). [Medline](#)
5. Barbut F, Day N, Bouée S, et al. Toxigenic *Clostridium difficile* carriage in general practice: results of a laboratory-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:588-94. [doi:10.1016/j.cmi.2018.12.024](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.024). [Medline](#)
6. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P; ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(Suppl 6):2-18. [doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01580.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01580.x). [Medline](#)
7. Mora Pinzon MC, Buie R, Liou JI, et al. Outcomes of community and healthcare-onset *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1343-50. [doi:10.1093/cid/ciy715](https://doi.org/10.1093/cid/ciy715). [Medline](#)
8. Sahrman JM, Olsen MA, Stwalley D, Yu H, Dubberke ER. Costs attributable to *Clostridioides difficile* infection based on the setting of onset. *Clin Infect Dis.* 2023;76:809-15. [Medline](#).
9. Crobach MJT, Notermans DW, Harmanus C, Sanders IMJG, De Greeff SC, Kuijper EJ. Community-Onset *Clostridioides Difficile* Infection in Hospitalized Patients in The Netherlands. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6:ofz501. [doi:10.1093/ofid/ofz501](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz501). [Medline](#)
10. Reveles KR, Pugh MJV, Lawson KA, et al. Shift to community-onset *Clostridium difficile* infection in the national Veterans Health Administration, 2003-2014. *Am J Infect Control.* 2018;46:431-5. [doi:10.1016/j.ajic.2017.09.020](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.09.020). [Medline](#)
11. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(Suppl 4):S63-81. [doi:10.1016/j.cmi.2016.03.010](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.010). [Medline](#)
12. Crobach MJT, Duszenko N, Terveer EM, Verduin CM, Kuijper EJ. Nucleic Acid Amplification Test Quantitation as Predictor of Toxin Presence in *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Microbiol.* 2018;56:e01316-17. [doi:10.1128/JCM.01316-17](https://doi.org/10.1128/JCM.01316-17). [Medline](#)
13. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis.* 2021;73:755-7. [doi:10.1093/cid/ciab718](https://doi.org/10.1093/cid/ciab718). [Medline](#)
14. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al; Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:S1-21. [doi:10.1016/j.cmi.2021.09.038](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038). [Medline](#)
15. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 6):21-7. [doi:10.1111/1469-0691.12046](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12046). [Medline](#)
16. van Rossen TM, Ooijevaar RE, Vandenbroucke-Grauls CMJE, et al. Prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:321-31. [doi:10.1016/j.cmi.2021.09.026](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.026). [Medline](#)
17. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407-15. [doi:10.1056/NEJMoa1205037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037). [Medline](#)
18. Khanna S, Assi M, Lee C, et al. Efficacy and safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a phase III, randomized, double-Blind, placebo-controlled trial with a Bayesian primary analysis for the prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Drugs.* 2022;82:1527-38. [doi:10.1007/s40265-022-01797-x](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01797-x).
19. Louie T, Golan Y, Khanna S, et al. VE303, a defined bacterial consortium, for prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;329:1356-66. [doi:10.1001/jama.2023.4314](https://doi.org/10.1001/jama.2023.4314). [Medline](#)