

## BEHANDELING VAN DIARREE DOOR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

De behandeling van diarree door *Clostridium difficile* is enkel gerechtvaardigd bij een bewezen diagnose die berust zowel op het klinisch beeld als op het aantonen van toxines in de feces. Bij lichte tot matige vormen blijft metronidazol de eerstekeuzebehandeling. Bij ernstige vormen of in geval van multipelere recidieven is vancomycine langs orale weg te verkiezen. Bij hoog risico van recidieven kan fidaxomycine een alternatief zijn. Wat betreft transplantatie van fecale microbiota zijn de gegevens nog zeer beperkt en de ongewenste effecten op lange termijn zijn niet bekend.

Diarree door *Clostridium difficile* is een frequente nosocomiale infectieziekte die meestal het gevolg is van inname van antibiotica zoals clindamycine, cefalosporines, penicillines en chinolonen. Andere risicofactoren zijn gevorderde leeftijd, langdurige hospitalisatie, behandeling met PPI's of antitumorale middelen, de aanwezigheid van comorbiditeit zoals een chronische nieraandoening of een inflammatoire darmziekte. De diarree is het gevolg van de productie van toxines ten gevolge van de proliferatie van toxinogene stammen.

De infectie wordt overgebracht door sporen die zeer lang persisteren, ook in het externe milieu. *Clostridium difficile* is geen invasieve kiem, en asymptomatische kolonisatie is niet geassocieerd aan een verhoogd risico van diarree door *Clostridium difficile*. Recidieven van infectieuze diarree door *Clostridium difficile* treden frequent op na stoppen van de behandeling, vooral bij ouderen en immuungedepriëerde patiënten, en als er vooraf reeds multipelere recidieven waren. De behandeling van diarree door *Clostridium difficile* werd reeds besproken in de Folia van november 2006; sindsdien werden nieuwe behandelingen voorgesteld en in dit artikel wordt een update gegeven op basis van

twee recente systematische reviews, verschenen in de *JAMA*<sup>1</sup> en de *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup>.

### Diagnose

De diagnose van diarree door *Clostridium difficile* berust op het aantonen van toxines in de feces bij een symptomatische patiënt, d.w.z. bij aanwezigheid van diarree of radiologische tekenen van ileus of toxisch megacolon. Het aantonen van *Clostridium difficile* bij coprocultuur laat niet toe een diagnose van diarree door *Clostridium difficile* te stellen. Het is ook niet nuttig na de behandeling een fecesanalyse uit te voeren om eradicatie van *Clostridium difficile* na te gaan.

### Preventie

De preventie van diarree door *Clostridium difficile* berust in de eerste plaats op het rationele gebruik van antibiotica en op de hygienische maatregelen om de verspreiding van de sporen te vermijden. De sporen kunnen niet vernietigd worden met alcoholische oplossingen, en aan het verzorgend personeel wordt aanbevolen de handen grondig te wassen met water en zeep [zie ook Folia september 2008]. De rol van probiotica in de preventie van diarree door *Clostridium difficile*

1 *JAMA* 2015; 313: 398–408 (doi:10.1001/jama.2014.17103)

2 *N Engl J Med* 2015; 372:1539–48 (doi:10.1056/NEJMra1403772)

is niet duidelijk aangetoond; sommige gegevens suggereren wel een preventief effect van probiotica ten aanzien van een eerste episode of van recidieven van diarree door *Clostridium difficile*. Probiotica worden in het algemeen goed verdragen, maar voorzichtigheid is geboden bij immuungedeprimeerde patiënten of patiënten met ernstige comorbiditeiten, aangezien bij deze risicopatiënten gevallen van systemische infecties tijdens gebruik van probiotica werden gerapporteerd.

## Behandeling

De behandeling bestaat er in de eerste plaats in de vocht- en elektrolytenbalans te corrigeren en de inname van het antibioticum verantwoordelijk voor de kolonisatie met *Clostridium difficile* indien mogelijk te stoppen. Transitinhibitoren zoals loperamide zijn te vermijden. Antibiotherapie dient gegeven te worden.

### Eerste episode

De behandeling van een eerste episode van diarree door *Clostridium difficile* bestaat uit antibiotherapie met metronidazol of vancomycine. Bij lichte tot matig ernstige vormen van diarree door *Clostridium difficile* is de werkzaamheid van beide antibiotica vergelijkbaar in termen van genezingspercentage en risico van recidieven; metronidazol langs orale weg (500 mg 3 x/dag gedurende 10-14 dagen) blijft de eerstekeuzebehandeling. Bij contra-indicatie, intolerantie of onvoldoende respons op metronidazol is vancomycine langs orale weg<sup>3</sup> (125 mg 4x/dag gedurende 10 tot 14 dagen) een alternatief, maar de kostprijs is hoger. Indien het verantwoordelijk antibioticum niet kan worden gestopt omwille van een ernstige

infectie, moet de behandeling met metronidazol of vancomycine voortgezet worden tot één week na stoppen van het verantwoordelijk antibioticum.

Bij ernstige vormen van diarree door *Clostridium difficile* (d.w.z. bij aanwezigheid van systemische symptomen, hyperleukocytose, tekenen van colitis op scan of bij endoscopie), is vancomycine langs orale weg<sup>3</sup> (125 à 500 mg 4x/dag gedurende 10 tot 14 dagen) doeltreffender dan metronidazol, en daarom te verkiezen. Indien de behandeling niet langs orale weg kan toegediend worden (bv. in geval van ileus of toxisch megacolon) wordt vancomycine soms gebruikt langs rectale weg in associatie met metronidazol intraveneus, maar de gegevens hierover zijn beperkt.

### Recidieven

Er wordt aanbevolen het eerste recidief van diarree door *Clostridium difficile* op dezelfde manier te behandelen als de initiële episode. Bij verdere recidieven wordt behandeling met vancomycine aanbevolen. Fidaxomicine (200 mg langs orale weg 2x/dag gedurende 10 dagen), een antibioticum verwant met de macroliden, is een alternatief. Fidaxomicine lijkt even doeltreffend als vancomycine, maar er zijn minder recidieven. Er zijn geen gegevens over de doeltreffendheid van fidaxomicine bij zeer ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis door de hypervirulente stam (ribotype 027) van *Clostridium difficile* [zie Folia september 2014]. Bovendien moet er rekening worden gehouden met de zeer hoge kostprijs van fidaxomicine. Transplantatie van fecale microbiota, d.w.z. inoculatie van darmbacteriën uit feces van

3 In België bestaan er geen specialiteiten meer op basis van vancomycine voor oraal gebruik, maar het is mogelijk een preparaat voor oraal gebruik te bereiden op basis van het poeder in de flacons bestemd voor infuus.

gezonde donors, zou doeltreffend zijn bij recidiverende vormen van diarree door *Clostridium difficile* resistent aan de andere behandelingen. De gegevens hierover zijn echter nog zeer beperkt en de ongewenste

effecten van deze aanpak op lange termijn zijn niet bekend. Voorzichtigheid is dus geboden, vooral bij immuungedeprimeerde patiënten of patiënten met een inflammatoire darmaandoening.<sup>4</sup>

4 DTB 2014; 52: 141-4

## VANAF 2017: STOPZETTING GEDRUKTE FOLIA

Vanaf 2017 zal er enkel nog een elektronische versie van de Folia gepubliceerd worden. De grootste uitdaging bij deze omschakeling is om een efficiënte wijze onze farmacotherapeutische informatie door een zo breed mogelijk publiek gelezen te krijgen. De redactie van het BCFI onderzoekt nog volop hoe we dit best kunnen bereiken. Elke tip van u, lezer, is hierbij welkom (via [redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be))!

Het blijft de bedoeling van de redactie om maandelijks een Folia-nummer te bundelen, dat dan via mail in plaats van via de post zal verspreid worden aan wie hiervoor ingeschreven is. Sommige artikels en flashes zullen op onze website reeds *early online* te raadplegen zijn. Belangrijk farmacotherapeutisch nieuws waarvan de redactie oordeelt dat het snel moet verspreid worden (bv. belangrijke nieuwe studies, recent gede- tecteerde ongewenste effecten, belangrijke

aanpassingen van reglementering, Recente informatie), zal op de website “in de kijker” geplaatst worden als een “Goed om te weten”-bericht, en wie hiervoor ingeschreven is zal hiervan via een mail verwittigd worden: voor een online-inschrijving wordt momenteel een applicatie ontwikkeld die via onze website toegankelijk zal zijn in de loop van maart 2016.

PS. Het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertoire blijft ook na 2016 beschikbaar op papier. De editie 2016 van het Repertorium zal op papier verdeeld worden in de maanden mei-juni, en zal op de BCFI-website beschikbaar zijn in de loop van maart, samen met de update “maart 2016” van het Repertorium. Op dat ogenblik zal ook de vernieuwde BCFI-website gelanceerd worden. Meer details daarover en over de belangrijkste wijzigingen in de editie 2016 volgen in de Folia van maart.

## IN VERBAND MET ONZE ZUSTERORGANISATIES

- De nieuwe editie van het "Formularium Ouderenzorg", uitgegeven door Farmaka, is beschikbaar, en dit in een nieuwe lay-out: zie [www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)
- Het maandblad Minerva is sinds dit jaar alleen nog online beschikbaar en niet meer als

gedrukte versie: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be). Om de nieuwsbrief van Minerva ("Alert") via mail te ontvangen, kunt u zich inschrijven op de website van Minerva: [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be).