

PSEUDOMEMBRANEUZE COLITIS (INFECTIEUZE DIARREE DOOR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*)

• Klinische aspecten en commentaren

- *Clostridium difficile* is de belangrijkste oorzaak van ernstige, nosocomiale diarree (maar slechts 10 tot 20% van alle gevallen van diarree geassocieerd met het gebruik van antibiotica, worden veroorzaakt door deze pathogeen).
Hypervirulente klonen (die een hoge morbiditeit en mortaliteit veroorzaken en vaak worden geselecteerd door het gebruik van fluoroquinolones) zijn epidemisch in Noord-Amerika en meerdere Europese landen waaronder België.
- Belangrijke oorzaak van leukocytose. Diagnose valt te overwegen bij patiënten met ≥ 15.000 WBC/mm³, zelfs in afwezigheid van diarree.
- Pathologie.
 - Milde of matige pathologie: < 15.000 WBC/mm³, normale creatininemie, geen complicaties.
 - Ernstige pathologie: ≥ 15.000 WBC/mm³ of toename van de creatininemie met $\geq 50\%$.
- Risicofactoren voor gecompliceerd verloop: leeftijd (risico neemt toe met de leeftijd), leukocytose (meer complicaties indien ≥ 15.000 WBC/mm³, catastrofaal verloop indien ≥ 50.000 WBC/mm³), verhoogde creatininemie (indicatie voor ernstige diarree gevolgd door dehydratatie en inadequate renale perfusie), albuminemie $< 2,5$ mg/dl, ernstige abdominale pijn, ernstige onderliggende pathologie.
- Snelle chirurgische interventie is nodig (colectomie met preservatie van het rectum) is imperatief in geval van toxisch megacolon. Opvolging van het serumlactaat en de perifere WBC is nuttig om de beslissing te opereren te versnellen (serumlactaat concentratie ≥ 5 mmol/liter en de aanwezigheid van ≥ 50.000 WBC/mm³ zijn geassocieerd met een veel hogere peri-operatieve mortaliteit).
- Probiotica worden niet langer aanbevolen voor de behandeling van een derde (of volgende) recidief.
- Zo mogelijk, moet het gebruik van peristaltiek remmende geneesmiddelen (loperamide) worden vermeden, zij kunnen de symptomen maskeren en het optreden van een toxisch megacolon bespoedigen.
- De activiteit van vancomycine is superieur in vergelijking met die van metronidazole (superioriteit ten opzichte van stammen die hyperproducenten zijn van toxines moet vooralsnog worden bewezen).
- Vancomycine wanneer toegediend langs intraveneuze weg, is niet actief (in tegenstelling tot metronidazole) en moet dus nooit intraveneus worden gebruikt bij de behandeling van pseudomembraneuze colitis door *Clostridium difficile*.
- Pseudomembraneuze colitis kan ook veroorzaakt worden door *Klebsiella oxytoca* (kan worden teruggevonden in de faeces en reageert goed op het stopzetten van de behandeling met het betrokken antibioticum).

• Betrokken pathogenen

- *Clostridium difficile* (met productie van toxines).

• Empirische anti-infectieuze behandeling

- Geen (gedocumenteerde behandeling).

• Gedocumenteerde anti-infectieuze behandeling

- Regimes en standaard posologieën.
 - Eerste episode (stopzetten van de behandeling met het betrokken antibioticum is mogelijks de enige interventie die nodig is).
 - Milde of matige pathologie.
 - ▲ Patiënten die metronidazole verdragen: metronidazole (500 mg po q8h of, indien po behandeling onmogelijk is, 500 mg iv q8h of 1,5 g iv q24h).
 - ▲ Andere patiënten: vancomycine [(125 tot 250 mg po of, indien po behandeling onmogelijk is, via nasogastrische sonde) q6h (magistrale bereiding)].
 - Ernstige, al dan niet gecompliceerde pathologie.
 - ▲ Niet gecompliceerd verloop, gecompliceerd verloop zonder ileus: vancomycine [(125 tot 250 mg po of, indien po behandeling onmogelijk is, via nasogastrische sonde) q6h (magistrale bereiding)].
 - ▲ Gecompliceerd verloop met ileus: vancomycine [(125 tot 250 mg po of, indien po behandeling onmogelijk is, via nasogastrische sonde) q6h (magistrale bereiding)] + vancomycine [500 mg tot 1 g (opgelost in 1 tot 2 liter van een normale zoutoplossing) via rectale sonde q4-12h als retentielavement (magistrale bereiding)] ± metronidazole (500 mg iv q8h of 1,5 g iv q24h).
 - Eerste recidief [komt voor bij 10 tot 20% van de patiënten (diagnose moet bevestigd worden)].
 - Milde of matige pathologie.
 - ▲ Eerste keuze: vancomycine [(125 tot 250 mg po of, indien po behandeling onmogelijk is, via nasogastrische sonde) q6h (magistrale bereiding)].

- ▲ Alternatief: metronidazole (500 mg po q8h of, indien po behandeling onmogelijk is, 500 mg iv q8h of 1,5 g iv q24h).
 - Ernstige pathologie: behandeling als bij een eerste episode van ernstige diarree (zie hoger), volgens dezelfde stratificatie.
 - Tweede recidief (diagnose moet bevestigd worden): vancomycine [afnemende doses (125 mg po q6h op dagen 1 tot 10, 125 mg po q12h op dagen 11 tot 17, 125 mg po q24h op dagen 18 tot 24, 125 mg po op dagen 25, 27, 29, 33, 36 en 39) of pulsregime (doses van 125 mg po q6h op dagen 1 tot 10, gevolgd door 125 tot 500 mg po q48-72h gedurende minstens 3 weken)].
 - Verdere recidieven (regimes worden vermeld in volgorde van voorkeur).
 - Transplantatie van fecale microbiota: éénmalige infusie (lavement, gastroscopisch of via naso-jejunale sonde) van een fecale suspensie van een familielid lijkt zeer doeltreffend en veilig te zijn wanneer standaardbehandelingen hebben gefaald.
 - Fidaxomicine (200 mg po q12h po x 10 dagen).
 - Rifaximine (400 tot 800 mg/dag po div in 2 of 3 doses x 14 dagen).
 - Nitazoxanide (500 mg po q12h x 10 dagen).
 - Immuunglobulines.
 - ▲ Recente gegevens tonen aan dat een combinatietherapie met monoclonale immuunglobulines gericht tegen de toxines van *Clostridium difficile* + conventionele antibiotica het aantal recidieven significant vermindert.
 - ▲ Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van polyclonale immuunglobulines (niet terugbetaald door het RIZIV in deze indicatie) te ondersteunen noch voor de behandeling van een eerste episode van ernstige pseudomembraneuze colitis noch voor de behandeling van recidieven.
- Totale duur van de adequate (empirische + gedocumenteerde) anti-infectieuze behandeling.
 - Eerste episode.
 - Milde of matige pathologie: 10 dagen.
 - Ernstige pathologie.
 - ▲ Niet gecompliceerd verloop: 10 dagen.
 - ▲ Gecompliceerd verloop: tot er klinische verbetering optreedt.
 - Eerste recidief: duur zoals bij een eerste episode [zelfde stratificatie (zie hoger)].
 - Tweede en verdere recidieven: zie hoger.