

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

kan forhåbentlig afdække evidensen for den rette behandling af CDAD, hvorved udokumenteret brug af antibiotika kan minimeres.

Korrespondance: *Eva Efsen Dahl*, Medicinsk Afdeling, Roskilde Amts Sygehus Køge, DK-4600 Køge. E-mail: eefsen@yahoo.dk

Antaget: 7. december 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Bricker E, Garg R, Nelson R et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, Issue 1. Art.No.: CD004610.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub2.
2. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-4.
3. Riley TV. Nosocomial diarrhoea due to Clostridium difficile. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:323-7.
4. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9.
5. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995;90:439-48.
6. Bignardi GE. Risk Factors for Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.
7. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M et al. Recurrent Clostridium difficile disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:43-50.
8. Fekety R, Shah AP. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile colitis. *JAMA* 1993;269:71-5.
9. Keighly MR, Burdon DW, Arabi Y et al. Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. *BMJ* 1978;2:1667-9.
10. Andersen IB, Bendtsen F. Valg af antibiotika ved Clostridium difficile-betinget diaré. *Ugeskr Læger* 1999;161:1091-4.

Pseudomembranøs kolitis forårsaget af en toksin B-positiv og en toksin A-negativ Clostridium difficile-stamme

Reservelæge Lars Jakobsen & overlæge Michael Tvede

Herning Sygehus, Medicinsk Afdeling, og
H:S Rigshospitalet, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling

Clostridium difficile (CD) er årsag til 10-25% af tilfældene af antibiotikakorrelert diare (AAD) og den hyppigste årsag til pseudomembranøs kolitis (PMC) [1]. CD-infektion spænder fra asymptomatisk bærertilstand over mild diare til i værste fald fulminant pankolitis med toksisk megacolon og perforation [2, 3].

CD er en anaerob grampositiv sporedannende stav og findes som toksinproducerende eller som apatogen ikke-toksinproducerende [3]. CD-toksinerne enterotoksin A og cytotoxin B [1, 3, 4] er cytotoxiske og kan fremkalde nekrose og ulceration i colonslimhinden. Dog ses der asymptomatiske bærere af toksinproducerende CD [2].

Langt de fleste toksinproducerende stammer danner begge toksiner, men enkelte stammer producerer kun toksin A eller toksin B. CD påvises i Danmark ved dyrkning af fæces, og kun få steder undersøges der for toksin. I udlandet foretages der oftest påvisning alene af toksin A. Det samme gælder for de få steder i Danmark, hvor fæcesprøver undersøges for toksinantigen. Dette indebærer, at diare forårsaget af infektion med kun toksin B-producerende CD vil forblive udiagnosticeret. I de senere år er der påvist en stigende frekvens af toksin B-

positive og toksin A-negative stammer, 0,2% i USA, 1,5% i Frankrig op til 12,5% i Japan [1, 4]. Betydningen af disse stammer er diskuteret, idet man i dyreforsøg har vist, at de er non-patogene [1]. De seneste år er der dog beskrevet flere tilfælde af PMC forårsaget af kun toksin B-positive CD-stammer [1, 4]. Diagnosen PMC stilles ved skopi og biopsi, men hvis diagnosen er usikker, er påvisning af CD og dets toksin oftest bekræftende for PMC.

Her beskrives et dansk tilfælde af PMC forårsaget af en toksin B-positiv og toksin A-negativ CD-stamme.

Sygehistorie

En 81-årig kvinde, i det væsentlige rask, blev behandlet med ampicillin og erytromycin af egen læge for pneumoni og senere med cefuroxim under indlæggelse. Efter udskrivelse fik hun tiltagende diare, kvalme og mavesmerter. Efter tre uger havde hun daglig op til 15 vandtynde diareer uden blod eller slim med udtalte mavesmerter. Efter genindlæggelse sås der ved sigmoideoskopi pseudomembranøse forandringer og vulnerabel let blødende slimhinde (**Figur 1**). Pga. hypotension blev patienten overført til et andet sygehus. Ved ankomst fandtes: temperatur 37,9°C, blodtryk 85/55 mmHg, leukocytter $33,2 \times 10^9/l$ og C-reaktivt protein (CRP) 267 mg/l. Abdomen var meteoristisk med udtalt ømhed. På mistanke om PMC og sepsis blev der påbegyndt behandling med intravenøst givet ampicillin, gentamicin og metronidazol. Pga. manglende respons ændredes behandlingen til vancomycin

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

250 mg \times 4 i kapsler suppleret med metronidazol og ciprofloxacin givet intravenøst. Resultatet af en bloddyrkning var negativt. En oversigt af abdomen viste colondilatation, fortykkelse af tarmvæggen uden fri luft eller toksisk megacolon. Fæcesdyrninger for patogene tarmbakterier viste negative resultater. Enzymimmunanalyse (EIA) til påvisning af CD-toksin A viste negativt resultat. Biopsier fra colon var forenelige med PMC, men ikke sikkert diagnostiske, hvorfor der blev sendt fæces til yderligere undersøgelse på H:S Rigshospitalet. Her blev en toksin B-producerende CD-stamme påvist ved dyrkning og cytotoxisk celleanalyse i McCoy-celler. Efter en uge normaliseredes patientens tilstand med faldende CRP og leukocytal. Der blev fortsat givet vancomycin som monoterapi. Efter 14 dages behandling blev antibiotika seponeret, og patienten blev udskrevet efter 27 dages indlæggelse.

Diskussion

De fleste sygdomsfremkaldende CD producerer både toksin A og toksin B. I Danmark foretages der kun få steder rutinemæssig toksinundersøgelser. I de tilfælde, hvor der alene anvendes EIA til toksin A-bestemmelse direkte på fæces, vil der være risiko for falsk negativt resultat, hvis infektionen er forårsaget af kun toksin B-producerende CD.

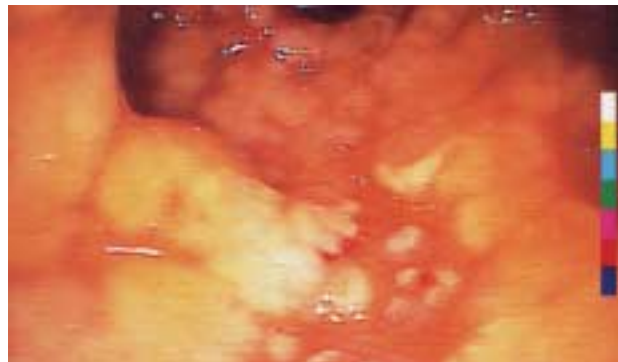
Toksin B kan påvises dels ved en cellulært cytotoxisk analyse (CCA), som er guldstandard (sensitivitet og specificitet 100% i hamstermodeller [5]), og dels ved EIA, hvormed man påviser både toksin A og toksin B (sensitivitet 92,2%, specificitet 100% sammenlignet med CCA [4]).

Mistanke om CD-infektion bør i sig selv medføre overvejelser om seponering af antibiotika eller evt. specifik behandling af CD. Mange steder anvendes metronidazol som førstevalg til behandling af CD-korreleret diare. Argumenterne for valget kan bl.a. være prisen og den teoretiske risiko for selektion af vancomycinresistente enterokokker. Imidlertid ses behandlingssvigt, der formentlig til dels skyldes, at metronidazol meget hurtigt absorberes og optages systemisk efter peroral indgift, hvorfor koncentrationen i colon og dermed i fokus er lav og uvirksom.

Vancomycin givet per os anbefales derfor som førstevalg ved PMC, hvor patienten er truet og akut kirurgi overvejes [3, 5].

Hvis metronidazol anvendes som førstevalg ved PMC, bør der ved manglende klinisk respons efter 2-3 dage skiftes til vancomycin [3].

De oprindelige anbefalinger, der vedrørte PMC forårsaget af CD, refererer til den parenterale vancomycin givet peroralt. Senere blev vancomycinkapsler introduceret specielt til CD-kolitis, men egne erfaringer har vist behandlingssvigt hos patienter behandlet med kapsler. Dette kan måske forklares ved manglende udskillelse af vancomycin fra kapslerne hos patienter med voldsomme diareer og dermed kort transitid. Peroral vancomycin gives bedst ved at opløse en ampul vancomycin a 500 mg i sterilt vand. Initialt gives 500 mg fire



Figur 1. Colonslimhinde med typiske pseudomembraner samt vulnerabel og let blødende slimhinde.

gange daglig. Når der er klinisk effekt (ofte inden for 3-4 dage) fortsættes der med halv dosis i yderligere fem dage. Der er, så vidt vi ved, aldrig publiceret en sammenlignende undersøgelse af effekten af vancomycinkapsler og opløst vancomycin givet intravenøst til behandling af CD-kolitis.

Den her refererede sygehistorie understreger vigtigheden af at foretage yderligere diagnostiske test til påvisning af CD, hvis der er mistanke om PMC. Endelig anbefales det, at man ved mere end to dages behandlingssvigt med metronidazol skifter behandling til peroral vancomycin.

Korrespondance: Lars Jakobsen, Spinkebjerg 24, DK-7400 Herning.
E-mail: larsj@dadlnet.dk

Antaget: 14. juni 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Barbut F, Lalande V, Burghoffer B et al. Prevalence and genetic characterization of toxin A variant strains of *Clostridium difficile* among adults and children with diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002;40:2079-83.
2. Wiström J, Norrby SR, Myhra EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43-50.
3. Tabaqchali S, Jumaa P. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ* 1995;310:1375-80.
4. Lyerly DM, Neville LM, Evans DT et al. Multicenter evaluation of the *Clostridium difficile* TOX A/B TEST. *J Clin Microbiol* 1998;36:184-90.
5. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992;15:573-81.