

# Clostridium difficile-associeret diare – en sygdom i forandring?

1. reservelæge Andreas Munk Petersen

Amtssygehuset i Gentofte, Medicinsk Afdeling F

*Clostridium difficile* er en grampositiv, obligat anaerob, sporeformende stav. Bakterien blev oprindeligt i 1935 identificeret i afføringsprøver fra raske spædbørn og blev på den baggrund primært betragtet som en apatogen bakterie. Først i 1978 fandt man, at et cytotoxin i fæces fra patienter med pseudomembranøs colitis blev produceret af *C. difficile*. Infektion med toksinproducerende *C. difficile* stammer kan således forårsage diare, der varierer fra lette tilfælde over tilfælde med makroskopisk kolitis med eller uden pseudomembraner til svære tilfælde med toksisk megacolon, perforation, kolektomi og død. Der er i flere udenlandske meddelelser beskrevet en stigning i antallet af *C. difficile*-infektioner i de senere år, og samtidig synes andelen af komplicerede tilfælde også at være i stigning [1, 2]. Blandt mulige årsager nævnes stigende alder blandt hospitalsindlagte patienter, forringet rengøring på sygehusene i forbindelse med besparelser, en generel tendens hen imod brug af mere bredspektrede antibiotika muligvis i et samspil med øget brug af protonpumpainhibitorer, og en reel ændring af *C. difficile*-bakteriernes virulens [2]. Disse forhold har gjort det nærliggende at gøre status over den aktuelle viden om *C. difficile*-associeret diare (CDAD).

## Epidemiologi

*C. difficile* (både toxksin- og ikketoxksinproducerende stammer) optræder som en ufarlig »commensal« i afføringen hos børn under to år, sandsynligvis på grund af manglende toksinreceptorer i spædbørns tarmslimhinde [3]. *C. difficile* forekommer derimod stort set ikke hos raske større børn og voksne. Smittemåden er fæko-oral, og før bakterien kan kolonisere tarmen, kræver det en ændring af den normale tarmflora enten ved antibiotisk behandling for anden lidelse eller f.eks. i efterforløbet af en anden bakteriel gastroenteritis (*Salmonella*, *Campylobacter* mv.). Når det gælder *C. difficile*-infektion i forbindelse med antibiotikakur, vil sygdomsdebut kunne forekomme fra første uge af antibiotikakuren til seks uger efter endt behandling. Risikoen for, at koloniseringen med *C. difficile* fører til diare eller varierende grader af colitis, er relateret til høj alder og til sværhedsgraden af den underliggende sygdom, specielt hvis der gives hyppige antibiotikakure i forbindelse med grundsygdommen. Disse fakta gør det naturligt, at CDAD i overvejende grad er en nosokomial sygdom, der primært vil forekomme på hospitaler og på andre

institutioner med langvarig pleje af kronisk dårlige patienter. Således er 7% af indlagte patienter inficeret med *C. difficile* på indlæggelsesdagen, men dette tal stiger til 21% i løbet af indlæggelsen (hos en tredjedel af disse udvikles der diare) [4]. *C. difficile*s evne til at danne sporer har ydermere den kedelige konsekvens, at bakterien kan overleve længe i hospitalsmiljøet både i og uden for de nærmeste omgivelser af en patient med CDAD.

## Cytotoxin og diagnostik

Bakterien producerer primært to toksiner, A og B. Toksin A er det sande enterotoksin, som ud over den direkte cytotoxiske effekt på epitelcellerne også er i stand til at fremprovokere et inflammatorisk respons. Men cytotoxin B spiller også en aktiv rolle, og toksin B er i princippet mere cytotoxisk end toksin A, hvilket især er af betydning i forbindelse med celle-*assays* til diagnostik af *C. difficile*-infektion. Der er dog rapporteret om pseudomembranøs colitis hos patienter, der tilsyneladende udelukkende var inficeret med cytotoxin B-positive, men cytotoxin A-negative stammer [5]. Da kun toksinproducerende stammer er involveret i diaretilstande, er toksinbestemmelse en central del af diagnostikken. Oftest anvendes der et immuno-*assay* til bestemmelse af toksin A eller evt. både toksin A og B direkte på afføringsfiltrat med en svaretid på ned til en time. Disse immuno-*assays* har god specificitet, men reduceret sensitivitet. Mere sensitivt er et cytotoxin-*assay*, hvor toksinbestemmelse ligeledes udføres direkte på et afføringsfiltrat. Til denne undersøgelse, som ikke er standardiseret, kræves der dog særlige laboratoriefaciliteter til celledyrkning, og svaret opnås først efter 24 timer. Endelig kan afføringen dyrkes for *C. difficile* med efterfølgende toksinbestemmelse, hvilket giver en god sensitivitet og høj specificitet, men et resultat foreligger først efter 72 timer og har derfor ingen betydning i den akutte vurdering af patienten. Dyrkning giver imidlertid mulighed for typning af stammer i udbrudssituationer.

## Behandling

Behandlingen af CDAD er primært ophør med antibiotisk behandling, og i langt de fleste tilfælde ophører diareen uden yderligere behov for behandling. Ved længerevarende diare og tilfælde med pseudomembranøs colitis er anbefalingen generelt en metronidazolkur. Ved svigt af denne behandling anbefales peroral vancomycin. I randomiserede sammenligninger mellem metronidazol givet peroralt og vancomycin givet peroralt ved lette til moderate tilfælde af CDAD er der ikke påvist nogen forskel i behandlingseffekten [6, 7]. Der fin-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

des ingen randomiserede studier vedrørende behandling af patienter med svære tilfælde af CDAD, men baseret på beskrevne enkelttilfælde og ud fra teoretiske overvejelser vælges der ofte behandling med vancomycin peroralt. Efter endt behandling vil omkring 20% af patienterne opleve genopblussen af infektionen eller reinfektion uanset valg af primærbehandling. I disse tilfælde gives der hyppigt en forlænget kur med vancomycin. Generelt anbefales en såkaldt pulsterapi, hvor man trapper ned fra daglig vancomycin til vancomycin givet hver tredje dag, f.eks. over fire uger. Nedtrapningen foretages for at sikre, at sporer, der er antibiotikaresistente, er transformeret til bakterier i vækst, hvorefter antibiotikaen vil have den ønskede virkning.

Det er blandt andet foreslået, at manglende kolonisering med *Bacteroides* spiller en rolle for tilbagefald af *C. difficile*-infektion [8]. Teoretisk kunne man således forvente, at vancomycin (smalspektret) ville være mere skånsomt over for den øvrige bakterieflora, og dermed ville risikoen for reinfektion/genopblussen naturligt mindskes. Dette er dog ikke dokumenteret i randomiserede studier. Forskellige former for probiotisk behandling er også forsøgt ved CDAD. I den mest ultimative form består behandlingen af indhældning af naturligt fækal indhold eventuelt fra en af patientens raske pårørende, såkaldt fækal transplantation. Flere kasuistiske meddelelser og mindre, ukontrollerede studier synes at støtte anvendelsen af en sådan behandling i særlig svære tilfælde af recidiverende CDAD [9]. Ud over at der ikke foreligger kontrollerede og randomiserede data, er såvel kilde til naturligt fækal indhold som mængde og varighed af diareer helt forskellig i de studier, der foreligger.

Det synes således rimeligt at vælge metronidazol som initial behandling af CDAD-tilfælde, der ikke går spontant i ro. Ved svigt af metronidazol anbefales skift til behandling med vancomycin. I særlig svære tilfælde af CDAD er det en ikkedokumenteret antagelse, at vancomycin er bedre end metronidazol. En endelig dokumentation for dette ville være overordentlig velkommen i en situation, hvor nye mere virulente og vanskeligt behandlelige *C. difficile*-stammer tilsyneladende er ved at vinde indpas.

### Ændring i incidens og virulens?

Ud over at der synes at være en stigning i antallet af CDAD-tilfælde, synes også den procentuelle andel af tilfælde med kompliceret forløb at være stigende. Dette kan sandsynligvis relateres til ændring i brug af antibiotika, hvor tendensen går i retning af at anvende antibiotika, der i særlig grad giver risiko for CDAD, såsom quinoloner, makrolider og anden- og tredjegerations cefalosporiner, samt til den højere gennemsnitsalder hos hospitalsindlagte. I data fra et udbrud i Canada fandt man over en tiårig periode en ottedobling i incidensen af CDAD, fra 102 til 866 pr. 100.000 patienter i aldersgruppen over 65 år. Desuden fandt man en tredobling i procentandelen af patienter, der døde inden for de første

30 dage, efter at *C. difficile*-infektionen blev påvist, fra 4,7% i 1991/1992 til 13,8% i 2003 [2]. Således er det nærliggende at antage, at det er *C. difficile*-stammernes virulens, der har ændret sig. I et fransk studie er *C. difficile*-stammer, der indeholder et binært toksin (CDT) ud over de vanlige toksiner A og B, tilsyneladende associeret med alvorligere tilfælde af CDAD; patienter, der er inficeret med CDT-positive stammer, har hyppigere abdominalsmerter og diare og er endvidere hyppigere indlagt end patienter, der er inficeret med CDT-negative *C. difficile*-stammer [10].

Der er endnu ikke rapporteret om stigning i incidens af CDAD i Danmark. I lyset af de udenlandske meddelelser bør opmærksomheden på CDAD dog skærpes, både med hensyn til udbrud og med hensyn til alvorligere sygdomsforløb hos den enkelte patient med CDAD.

Korrespondance: *Andreas Munk Petersen*, Medicinsk Afdeling F, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: munk@dadlnet.dk

Antaget: 28. august 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:273-80.
2. Pepin J, Valiquette L, Alary ME et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466-72.
3. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S et al. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *J Clin Invest* 1992;90:822-9.
4. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
5. Van den Berg RJ, Claas EC, Oyib DH et al. Characterization of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* isolates from outbreaks in different countries by amplified fragment length polymorphism and PCR ribotyping. *J Clin Microbiol* 2004;42:1035-41.
6. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
7. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-8.
8. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989;1:1156-60.
9. Borody TJ, Warren EF, Leis SM et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:475-83.
10. Barbut F, Decre D, Lalande V et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. *J Med Microbiol* 2005;54:181-5.