



Clostridium difficile Richtlijn



Samenvatting

Verwekker: *Clostridium difficile* (anaerobe grampositieve bacterie), vele soorten. Alleen toxinogene *C. difficile*-stammen geven darmwand ontsteking.

Besmettingsweg: Feco-oraal, of indirect via handen en voorwerpen, meubilair.

Incubatietijd: 2-3 dagen

Besmettelijke periode: Zolang een patiënt diarree heeft.

Maatregelen: Meldingsplicht artikel 26, bij meerdere gevallen in een instelling.

Hygiënemaatregelen. Isolatiemaatregelen en contactonderzoek op indicatie. Personen werkzaam in zorginstelling geen patiëntgebonden handelingen.

Symptomen: Milde diarree tot een fulminante en soms dodelijke (pseudomembraneuze) colitis. Vaak ook koorts, buikpijn of buikkrampen.

Versiebeheer

Vastgesteld LOI april 2014.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Clostridium difficile is een anaerobe grampositieve staafvormige bacterie. Het geslacht *Clostridium*, waartoe deze bacterie behoort, omvat meer dan 150 soorten, waaronder ook *Clostridium tetani* en *Clostridium perfringens*. *C. difficile* komt voor in de natuur in de bodem en in water, en is gevonden in ontlasting van pluimvee en vele zoogdieren zoals koeien, paarden, varkens, honden, katten en knaagdieren (Keel 2007). Op basis van typering van het ribosomaal DNA kan men meer dan 400 ribotypen *C. difficile* onderscheiden. De meest gevonden ribotypen in Europa zijn type 001 (13%) en 014/020 (9%, type 014 en type 020 worden samen als één type beschouwd: 014/020) (Freeman 2010).

Men kan *C. difficile* verdelen in toxinogene stammen, welke toxines produceren, en non-toxinogene stammen. Alleen de toxinogene *C. difficile*-stammen kunnen een ontsteking van de darmwand veroorzaken. Zij produceren toxine A, B, en soms nog een derde toxine, het binaire toxine.

Ribotype 027 heeft in de jaren 2005-2008 voor verschillende uitbraken in Nederlandse ziekenhuizen en verpleeghuizen gezorgd. Ribotype 027 produceert een grotere hoeveelheid toxines, en is daarom virulenter dan de andere veel voorkomende ribotypen van *C. difficile*, wat leidt tot een hoge morbiditeit en mortaliteit bij uitbraken (Kuijper 2008). Ook worden er bij ribotype 027 meer recidieven gezien. Momenteel heeft dit ribotype in een aantal instellingen in Nederland een vaste plaats verworven. In 2012 was type 014/020 het meest frequent getypeerd (16%), gevolgd door type 001 (14%) en type 078 (12%). Type 027 werd in 2012 in 3% van de gevallen aangetroffen (Van Dorp 2013). Bij uitbraken van *C. difficile* in Nederlandse verpleeghuizen in 2011-2012 werd type 027 het meest frequent gevonden (Hensgens 2013b;

van der Zwet 2012).

Ribotype 078 heeft dezelfde virulentiefactoren als ribotype 027 en kent dezelfde hoge morbiditeits- en mortaliteitscijfers (Goorhuis 2008). Ondanks de toename in het aandeel type 078 onder de getypeerde isolaten van 3% in 2005 naar 13% in 2008 in Nederland, zien we tot op heden (2013) geen grote uitbraken met dit ribotype. Infecties met ribotype 078 zijn vaker community-associated en de patiëntenpopulatie is jonger vergeleken met type 027 (Goorhuis 2008a; Goorhuis 2008b). Type 078 komt ook veelvuldig voor bij varkens en kalveren (Goorhuis 2008a).

Pathogenese

Een infectie met *Clostridium difficile* kan ontstaan na een verstoring van de normale flora in het colon, door antibiotica of andere versturende factoren (Wilson 1993). De vegetatieve vorm van *C. difficile* overleeft het maagzuur niet, maar de sporen kunnen de maag wel passeren en ontkiemen onder invloed van galzuren.

De (nieuw gevormde) vegetatieve stadia vermenigvuldigen zich en produceren toxines welke het colon aantasten. De meeste stammen produceren zowel toxine A als toxine B. Er zijn ook varianten die alleen toxine B produceren (Davies 2011). Toxines A en B tasten het celskelet van colonepitheelcellen aan, wat leidt tot celdood. Toxine A leidt tot ontsteking, excretie van vocht en necrose, terwijl toxine B meer cytotoxisch werkt (Davies 2011; Heinen 2010).

Bij sommige, meer virulente stammen (zoals ribotype 027 en 078) is productie van nog een derde toxine aangetoond, een ADP-ribosyltransferase, ook wel het binaire toxine genoemd, omdat het uit twee componenten bestaat (Goorhuis 2008b; Davies 2011).

Patiënten met een *C. difficile*-infectie scheiden grote hoeveelheden bacteriën en sporen uit, welke kunnen leiden tot infecties bij andere mensen of tot herbesmetting van de (al behandelde) patiënt.

Incubatieperiode

Volgens de Amerikaanse richtlijn (SHEA-IDSA) is de incubatietijd 2-3 dagen, maar een goede wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt (Cohen 2010). Wel is onderzocht hoe lang de periode is tussen de introductie van een risicofactor en de eerste ziektedag. Zo ontstaan klachten meestal 5-10 dagen na het starten van antibiotica (range 1-70 dagen), en gemiddeld 6 dagen na ziekenhuisopname (range 3-33 dagen) (Mollby 1980, Kyne 2000, Chang 2007, Bartlett 2008).

Ziekteverschijnselen

Een infectie met *Clostridium difficile* kan variëren van milde diarree tot een fulminante en soms dodelijke colitis. Vaak gaat de diarree gepaard met koorts, buikpijn of buikkrampen. Daarnaast kan er sprake zijn van misselijkheid, malaise, anorexie, occult fecaal bloedverlies en dehydratie (Kelly 1994). De term pseudomembraneuze colitis verwijst naar de (pseudo-) membranen die bij een coloscopie gezien worden. In zeldzame gevallen is er sprake van een 'acute buik' of een toxisch megacolon.

Zeldzame complicaties zijn:

- een darmperforatie
- een bacteriëmie
- een miltabces

- osteomyelitis

Indien de diarree langdurig (meer dan 20 dagen) aanhoudt na behandeling van een infectie met *C. difficile* kan dit berusten op een post-infectieus 'Irritable Bowel Syndrome' (IBS). Hierbij is de patiënt koortsvrij, de diarree afgenomen en de leukocytose genormaliseerd (Department of Health 2008).

Recidieven komen veelvuldig voor. Percentages van 5 tot 56% worden beschreven, met een gemiddelde van ruim 20% (Bauer 2011a, Olson 1994, Do 1998, Fekety 1997, Pepin 2004, Kuijper 2006, McFarland 2005, Musher 2005, Dupont 2011, Garey 2010). Multipelen recidieven komen relatief vaak voor. Veelal betreft het patiënten met specifieke risicofactoren, zie hiervoor paragraaf [Verhoogde kans op infectie](#).

De meeste recidieven worden veroorzaakt doordat de sporen, die resistent zijn tegen antibiotica, na het staken van de antibiotische behandeling tegen *C. difficile* opnieuw ontkiemen en uitgroeien (Bauer 2011a). Het kan gaan om endogene sporen die in de darm zijn achtergebleven, om ingestie van exogene sporen van de initiële infectie, of om ingestie van exogene sporen van een andere stam. In 11-33% van de recidieven werd een andere stam gevonden dan de stam van de initiële infectie (Do 1998; Tang-Feldman 2003).

De mortaliteit van een *C. difficile*-infectie bedraagt 2-4% (Kuijper 2008; Goorhuis 2008a; Bauer 2011b; Paltansing 2005). Dit percentage is echter moeilijk vast te stellen door een gebrek aan surveillance, vooral van de milde infecties, en vanwege de veranderende epidemiologie van de verschillende ribotypen. Daarnaast speelt een *C. difficile*-infectie vaak een secundaire rol bij het overlijden van de typische oudere patiënt met ernstig onderliggend lijden. Sommige ribotypen, zoals ribotype 027, kennen een hogere mortaliteit, tot ruim 6% (Goorhuis 2007; Loo 2005).

Kinderen ontwikkelen vrijwel nooit een colitis onder de leeftijd van 24 maanden, ook niet bij toxinogene stammen waarbij grote hoeveelheden toxines in de ontlasting gevonden kunnen worden (Jangi 2010). Mogelijk komt dit doordat zij de receptoren waarop deze toxines aangrijpen nog niet ontwikkeld hebben (Jangi 2010). De hoge prevalentie van *C. difficile* op zeer jonge leeftijd is een mogelijke verklaring voor de hoge mate van antistoffen die bij kinderen en volwassenen kan worden aangetoond (seroprevalentie 60-70%) (Heinlen 2010; Kelly 1994; Jangi 2010).

Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid

Afhankelijk van de ernst van de symptomen kan een patiënt voor kortere of langere tijd niet werken. Een milde tot matig ernstige infectie duurt vrijwel nooit langer dan 20 dagen (Department of Health 2008).

Natuurlijke immuniteit

Een groot deel van de bevolking heeft IgG- en IgA-antistoffen tegen de toxines A en B van *Clostridium difficile* (Kelly 1994; Jangi 2010; Sanchez-Hurtado 2008). Deze antistoffen worden al op zeer jonge leeftijd gevormd, vaak in het eerste levensjaar (Kelly 1994; Jangi 2010). Deze antistoffen beschermen echter niet tegen een infectie. Bij een infectie met *C. difficile* wordt wel een toename van de IgG-concentratie waargenomen. Een IgM-respons blijft derhalve achterwege (Sanchez-Hurtado 2008). Ook bij asymptomatische dragers wordt een stijging van IgG gezien binnen een week na de besmetting (Kyne 2000). Uit onderzoek blijkt dat bij een hogere concentratie IgG in het bloed tijdens de infectie, de ziekte milder verloopt, en minder vaak recidiveert (Aronsson 1985).

Clostridium difficile is niet overdraagbaar via de moedermelk. Over de uitscheiding van antistoffen tegen *C. difficile* via de moedermelk bij de mens zijn geen betrouwbare gegevens bekend.

Reservoir

C. difficile kan overal in de natuur gevonden worden. Veel dieren scheiden *C. difficile* uit via de ontlasting. Sporen kunnen maanden tot jaren persisteren in het milieu (Kelly 1994).

Ribotype 078 is veelvuldig aangetroffen in kalveren en varkens, wat kan leiden tot community-acquired infecties met *C. difficile* (Goorhuis 2008b; Debast 2009). Humane infecties met ribotype 078 komen voor in een jongere populatie en komen vaker voor in Oost-Nederland, vergeleken met infecties met ribotype 027 (Goorhuis 2008a).

C. difficile heeft een belangrijke niche in zorginstellingen, zoals het ziekenhuis of het verpleeghuis, waar een grote dichtheid van vatbare patiënten is. In deze zorginstellingen bestaat het reservoir van *C. difficile* uit patiënten, (ziekenhuis)personeel, maar ook de omgeving zoals vloeren, toiletten, beddengoed, meubilair en gebruiksvoorwerpen.

Bij zorgpersoneel wordt *C. difficile* zelden in de ontlasting aangetoond, de verspreiding door personeel vindt eerder plaats door overdracht via de handen of via gebruiksvoorwerpen zoals thermometers (Wilson 1993; Kaatz 1988).

Uit Amerikaans onderzoek blijkt dat bij 30-40% van de pasgeborenen *C. difficile* kan worden aangetoond in de ontlasting (Jangi 2010). Het betreft hier zowel toxinogene als non-toxinogene stammen. Transmissie van moeder naar kind is onwaarschijnlijk, gezien de lage prevalentie onder volwassen vrouwen.

Besmettingsweg

De overdracht van *C. difficile* is feco-oraal. Sporen zijn resistent tegen verhitte, alcohol, bevroren en (lage concentratie) chloor, en kunnen maandenlang overleven. In zorginstellingen kunnen sporen overgedragen worden (1) via hand-hand contact, via de handen van personeel, en (2) via gebruiksvoorwerpen of meubilair (Wilson 1993; Dubberke 2007).

Personeel van zorginstellingen speelt een grote rol bij de overdracht. Hoewel dragerschap van *C. difficile* in de darm bij zorgpersoneel niet vaak voorkomt, is dit wel een groot risico voor verspreiding (Riggs 2007). Recent zijn aanwijzingen gevonden dat *C. difficile* zich ook in aerosolvorm kan verspreiden (Best 2010; Roberts 2008).

Bij community-associated *C. difficile*-infecties is de patiënt per definitie niet in een ziekenhuis opgenomen geweest tot drie maanden voorafgaand aan de infectie. De bacterie kan dan zijn verkregen door overdracht van andere mensen, via de handen of via voorwerpen, of via contact met dieren (Rupnik 2009). Vaak is er sprake van voorafgaand antibioticagebruik, en zijn er risicofactoren zoals een hoge leeftijd of onderliggend lijden. Het komt echter ook voor dat er geen aanwijsbare risicofactoren zijn (Centers for Disease Control and Prevention 2008). Ondanks het feit dat in diverse studies *C. Difficile* aangetroffen is in vleeswaren, zijn er geen uitbraken met *C. difficile* ten gevolge van besmet voedsel beschreven (Freeman 2010; Bauer 2011; Songer 2007 - Rodriguez-Palacios 2007).

Besmettelijke periode

Een patiënt met *C. difficile*-infectie is besmettelijk zolang hij of zij diarree heeft. De gemiddelde

duur van kolonisatie (dragerschap) bij een patiënt in het ziekenhuis is ongeveer 9 dagen (Samore 1994). Kolonisatie zonder diarree wordt momenteel als niet-besmettelijk beschouwd, hoewel er in de literatuur steeds vaker wordt gesuggereerd dat asymptomatische dragers wel degelijk een rol bij de overdracht spelen (Jinno 2012; Sethi 2010). Bij een patiënt met een (vermoedelijke) infectie met *C. difficile* wordt geadviseerd om contactisolatie te handhaven totdat de patiënt gedurende 48 uur geen dunne ontlasting meer heeft gehad.

Besmettelijkheid

Patiënten met een *C. difficile*-infectie zijn zeer besmettelijk. Patiënten scheiden doorgaans meer dan 1.108 bacteriën per gram ontlasting uit (Mandell, 2009).

Patiënten zonder klachten, met of zonder voorafgaande *C. difficile*-infectie, worden als niet-besmettelijk beschouwd, zelfs niet als er *C. difficile* of toxines van *C. difficile* in de ontlasting zijn aangetoond, aangenomen dat zij normale toilethygië betrachten (Department of Health 2008). Wanneer de persoonlijke hygiëne of de schoonmaakmethode onvoldoende is, kan de omgeving van een asymptomatische persoon wel besmet worden. Dit is geen reden om de persoon te testen of te isoleren, maar wel reden om de persoonlijke hygiënische maatregelen en schoonmaakmethoden te verbeteren (Department of Health 2008).

Binnen de gezinssituatie is het risico op besmetting van gezinsleden klein (attack rate 5-6 per 1000), en doorgaans niet dusdanig dat er uitgebreide maatregelen getroffen dienen te worden (zie [bijlage 1. Handreiking maatregelen bij een uitbraak van *Clostridium difficile* buiten het ziekenhuis](#)) (Pepin 2011; Kato 2001).

Diagnostiek

Zie ook [Diagnostisch Vademecum *Clostridium difficile*](#)

Microbiologische diagnostiek

Aantonen van toxine-producerende *Clostridium difficile*

De diagnostiek van een infectie met *Clostridium difficile* is gebaseerd op klinische symptomen in combinatie met laboratoriumdiagnostiek. Bij iedere patiënt met diarree, tijdens of (tot 3 maanden) na antibioticagebruik, zal een *C. difficile*-infectie moeten worden overwogen (Hensgens 2012). Bij patiënten met andere risicofactoren (hoge leeftijd, onderliggend lijden) en diarree, waarbij de testen voor de gebruikelijke darmpathogenen negatief zijn, is het zinvol om *C. difficile* diagnostiek in te zetten, ook als er geen sprake is van antibioticagebruik (Hensgens, submitted). Daarnaast wordt geadviseerd om alle patiënten met diarree van onbekende oorzaak, ontstaan meer dan 48 uur na opname in het ziekenhuis, tot 3 maanden na ontslag, te testen op *C. difficile* (Crobach 2009).

Voor de diagnostiek van *C. difficile* zijn vele testen beschikbaar, meestal gebaseerd op de detectie van toxinen. Als gouden standaard wordt de celkweektest aanbevolen, hoewel deze in de praktijk nauwelijks nog wordt gebruikt (Bartlett 1978). Deze test is in de meeste laboratoria vervangen door een PCR of EIA (enzyme immuno assay), voor detectie van (de genen van) toxine A en/of B of van Glutamaat Dehydrogenase (GDH) (O'Connor 2001- Barbut 2003). Van de EIA is het resultaat vaak dezelfde dag bekend, deze wordt daarom ook wel snelst genoemd. De specificiteit is hoog, maar de sensitiviteit van deze testen is beperkt, variërend van 50 tot ruim 80% (O'Connor 2001; Ota 2012; Delmee 2005; Bauer 2012).

Detectie van GDH heeft de voorkeur als screeningstest, omdat het gevoeliger is dan detectie van toxine A en/of B, en gemakkelijker uitvoerbaar dan een PCR (Crobach 2009; HPA 2012;

Fitzpatrick 2013). GDH kan echter ook aanwezig zijn bij stammen die geen toxinen produceren, welke niet pathogeen zijn. Het advies in het algemeen is om een screeningstest met hoge sensitiviteit in combinatie met een test met hoge specificiteit ter bevestiging te gebruiken voor de diagnostiek van *C. difficile*-infecties (Crobach 2009; Delmee 2005; HPA 2012).

Bij een hoge klinische verdenking op een *C. difficile*-infectie en in een epidemische situatie, is het raadzaam om in geval van een negatieve screeningstest (EIA), de test te herhalen of een PCR of kweek met toxinebepaling te verrichten. Dit omdat de sensitiviteit van de meeste EIA's kleiner is dan 80% (O'Connor 2001; Ota 2012; Bauer 2012; Debast 2008). Bij herhaling van de test dient het tweede fecesmonster minstens 24 uur na het eerste monster afgenomen te worden.

Het is niet moeilijk om *C. difficile* te kweken uit de ontlasting, door middel van anaerobe incubatie gedurende minimaal 48 uur (2-5 dagen) op een selectief medium (Delmee 2001; Murray 2003). Een positieve kweek levert op zich echter geen informatie over de toxineproductie van de stam. Omdat het aantonen van toxines essentieel is voor de diagnose *C. difficile*-infectie zal een kweek altijd gecombineerd moeten worden met een toxinebepaling.

Materiaal voor microbiologische diagnostiek

Voor de diagnostiek van een *C. difficile*-infectie is een minimum hoeveelheid van 5 gram of 5 mL feces nodig (Murray 2003). Een fecesmonster moet in een luchtdicht potje naar het laboratorium vervoerd worden, omdat het een anaerobe bacterie betreft. Indien koel bewaard, kan de toxinetest tot maximaal 4 dagen na afname worden verricht. Voor de betrouwbaarheid van de sneltest verdient het echter de voorkeur de sneltest zo spoedig mogelijk na afname uit te voeren.

Het is niet zinvol om diagnostiek op vaste ontlasting uit te voeren, vanwege de kans op een positieve uitslag bij asymptomatisch dragerschap (Murray 2003). Ook bij kinderen jonger dan 2 jaar is het niet zinvol om ontlasting in te sturen, omdat in deze leeftijdsgroep het asymptomatisch dragerschap 30% kan bedragen. Een uitstrijk van het rectum is niet geschikt. Darmbiopten kunnen wel gebruikt worden.

Typering

Typering van *C. difficile*-stammen vindt plaats in het Nederlands *Clostridium difficile* Referentielaboratorium in het Leids Universitair Medisch Centrum. Naast het type wordt ook een antibioticagevoeligheidsbepaling verricht. Bij de typering wordt het ribotype bepaald door middel van PCR (Knetsch 2013). Als er stammen worden ingestuurd vanwege het vermoeden op een uitbraak, wordt een andere, meer onderscheidende typeringsmethode toegepast om verwantschap aan te kunnen tonen.

Indicaties voor karakterisering en typering zijn:

- een patiënt met een ernstig verlopende *C. difficile*-infectie
- falen na de (gebruikelijke) antibiotische behandeling van een *C. difficile*-infectie
- een toename van *C. difficile*-infecties binnen een instelling
- een uitbraak van *C. difficile*-infecties binnen een instelling

Typering is kosteloos voor het aanvragend lab. Normaliter duurt typering 1-2 weken, echter voor uitbraken is een versnelde procedure mogelijk.

Overige diagnostiek

Wanneer bij sigmoidoscopie of coloscopie een pseudomembraneuze colitis gezien wordt, wijst dit op een *C. difficile*-infectie. Het geeft een tyfisch beeld met verheven witgele plaques

(pseudomembranen). De afwijkingen komen vaak alleen voor in het rectum en het sigmoid, maar soms bevinden zij zich meer proximaal waardoor zij gemist kunnen worden bij sigmoidoscopie. Voor histologisch onderzoek kunnen bipten worden genomen. Sigmoidoscopie of coloscopie wordt afgeraden vanwege de lage sensitiviteit, het risico op complicaties en de belasting voor de patiënt (Bartlett 2008; Bergstein 1990).

Bepaling van het leukocytenaantal, albumine, lactaat en creatinine kan een bijdrage leveren aan het inschatten van de ernst van het beeld, en een bijdrage geven bij het vervolgen van de patiënt (Bartlett 2008). Er is sprake van leukocytose in 50-60% van de gevallen (Manabe 1995). Bij een ernstig ziektebeeld kan beeldvormende diagnostiek, zoals een CT-scan, informatie opleveren over de toestand van het colon.

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Er zijn drie klassieke risicofactoren voor het ontstaan van een infectie met *Clostridium difficile*.

(1) Blootstelling. Hoewel de bacterie wijd verspreid in onze omgeving voorkomt, wordt deze het vaakst verkregen daar waar de concentratie hoog is, dus in het ziekenhuis en andere zorginstellingen. Het risico is gerelateerd aan de duur van de opname (Bignardi 1998). Daarnaast is er een risico op blootstelling door contact met vee (Keessen 2013).

(2) Verstoring van de darmflora. Het gebruik van antibiotica is hiermee een tweede belangrijke risicofactor. Het gaat dan in het bijzonder om breed-spectrum antibiotica, welke effectief zijn tegen darmbacteriën. *Cefalosporines*, *clindamycineen* *fluoroquinolonen* zijn sterk geassocieerd met het ontstaan van *C. difficile*-infecties (Gouliouris 2011; Goorhuis 2008a; Kelly 1994; Manabe 1995; Warren 2011). De effecten van antibiotica blijven ten minste drie maanden na het stoppen ervan aanwezig (Hensgens 2012).

(3) Gastheerfactoren. Hieronder vallen een hoge leeftijd, een verminderde afweer, een onderliggende ziekte, darmaandoeningen, nierinsufficiëntie of een levertransplantatie (Samore 1994; Karlstrom 1998; HPA 2009). Waarschijnlijk is het gebruik van maagzuurremmers ook een risicofactor (Cunningham 2003 - Tschudin-Sutter 2012).

In het literatuuronderzoek (zie [bijlage 2. Onderbouwing](#)) wordt dieper ingegaan op de verschillende risicofactoren en de mate waarin zij het risico verhogen.

De laatste jaren veroorzaakt *C. difficile* vaker infecties buiten de klassieke risicogroepen, zoals bij gezonde volwassenen zonder ziekenhuisopname en bij kinderen (Centers for Disease Control and Prevention, 2005). De community-acquired *C. difficile*-infectie (zie ook paragraaf [Reservoir](#)) kent vergelijkbare risicofactoren, waarbij antibioticumgebruik wederom de belangrijkste is (Wilcox 2008). Andere risicofactoren voor een community-acquired infectie zijn darmziekten, nierinsufficiëntie, ziekenhuisopname in het verleden, en contact met kinderen jonger dan 2 jaar (Wilcox 2008; Dial 2005).

Voor recidieven zijn de volgende risicofactoren beschreven: een hoge leeftijd, een eerder recidief, antibioticagebruik na een eerste *C. difficile*-infectie (anders dan voor behandeling *C. difficile*-infectie), nierinsufficiëntie, mensen met een hoog leukocytenaantal gedurende de eerste episode, langdurige opname, recente buikchirurgie, en een community-acquired infectie (Do, 1998; Fekety 1997; Pepin 2006). Recidieven op basis van resistentie komen vrijwel nooit voor.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Factoren die kunnen leiden tot een ernstig beloop en een hogere mortaliteit zijn:

- Een hoge leeftijd (>60 jaar) (Miller, 2010)
- Een verminderde immuunstatus (Heinlen 2010; Raines 2011; Onwueme 2011).
- Ziekenhuisopname voor diarree (Hensgens 2013a)
- Ernstig onderliggend lijden of een verblijf op de intensive care (Heinlen 2010; Hensgens 2013a)

Daarnaast speelt ook de virulentie van de stam een rol (Heinlen 2010).

Beschermende factoren zijn:

- een normale darmflora,
- een normale afweer
- een leeftijd jonger dan 24 maanden (Gouliouris 2011; Jangi 2010).

Zwangerschap geeft geen hoger risico op het krijgen van een *Clostridium difficile*-infectie. Een infectie verloopt ook niet ernstiger tijdens de zwangerschap. Wel is een ziekenhuisopname een bekende risicofactor, en zwangeren worden vaker in het ziekenhuis opgenomen dan niet-zwangeren (Kuntz 2010). Er zijn geen aanwijzingen dat een infectie met *Clostridium difficile* schadelijk is voor het ongeboren kind of de pasgeborene.

Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Medewerkers van ziekenhuizen (inclusief laboratoria) en zorginstellingen lopen een beroepsmatig risico (91). Mogelijk hebben personen die werkzaam zijn in de veehouderij of slachterij ook een verhoogd risico (8;62;92). Dit geldt ook voor dierenartsen. Mensen uit deze beroepsgroepen lopen extra risico wanneer zij nog andere risicofactoren hebben zoals antibioticagebruik of immuunsuppressie (93).

Werknemers in de gezondheidszorg vormen relatief het hoogste risico voor hun patiënten, door overdracht via de handen van en naar patiënten of via besmette voorwerpen of oppervlakken in de zorgomgeving zoals meubilair, vloer, toilet, schoonmaakmaterialen, beddengoed of medische instrumenten (Dubberke 2007; Couturier 2009). De gezondheidszorgmedewerkers zijn zelf veelal asymptomatisch.

De groep van medisch kwetsbare werknemers wordt gevormd door de groep met een verhoogde kans op ernstig beloop alsmede de groep met een verhoogde kans op infectie.

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

In westerse landen kan bij 3-15% van de gezonde volwassenen *C. difficile* in de ontlasting worden aangetoond (Samore 1994; Kato 2001; Aslam 2005). Bij ziekenhuispatiënten is dit percentage aanzienlijk hoger, ongeveer 35% (Aslam 2005). Dit percentage kan variëren aan de hand van de bestudeerde patiëntenpopulatie en de duur van de ziekenhuisopname. Ook verpleeghuisbewoners kunnen een hoog percentage dragerschap hebben (Department of Health, 2008).

Uit twee grootschalige Europese onderzoeken komt naar voren dat de incidentie van *C. difficile*-infecties in Europa gemiddeld 2-4 infecties per 10.000 patiënt-dagen per ziekenhuis is (Bauer 2011; Barbut 2007).

Voorkomen in Nederland

In Nederland heeft het Clbin samenwerking met het LUMC een surveillance voor *C. difficile* ingesteld waarbij van 18 ziekenhuizen een continue surveillance plaatsvindt, en van de overige ziekenhuizen uitbraken en ernstig verlopende infecties worden geregistreerd. De jaarverslagen zijn te vinden op de website (<http://www.rivm.nl/>).

In Nederland is de incidentie vergelijkbaar met de rest van Europa, in een steekproef van drie ziekenhuizen werden ook 4 infecties per 10.000 patiënt-dagen per ziekenhuis gezien (Bauer 2011). Per 10.000 ziekenhuisopnames is dit 15 *C. difficile*-infecties (Van Dorp 2013).

De prevalentie van community-acquired *C. difficile*-infecties is het laatste decennium toegenomen. Percentages van 20-30 % ten opzichte van het totaal aantal gediagnosticeerde *C. difficile*-infecties worden beschreven (Paltansing 2007; Johal 2004; Bauer 2009). In een Nederlandse studie onder 37 patiënten met een *C. difficile*-infectie, die via de huisarts getest werden, was 65% niet opgenomen geweest in een zorginstelling in het voorafgaande jaar (Bauer 2009).

De toename van community-associated infecties is mogelijk te verklaren door enerzijds een toegenomen bekendheid van de ziekten, en anderzijds het grote aantal uitbraken in ziekenhuizen, waardoor de circulatie van *C. difficile* stammen onder de normale bevolking kan zijn toegenomen (Bauer 2008). Ook het dierlijke reservoir is de laatste jaren meer op de voorgrond gekomen.

In verzorgingshuizen en verpleeghuizen worden vaak incidentele gevallen van *C. difficile*-infecties gezien, voornamelijk bij patiënten die vanuit het ziekenhuis terug geplaatst worden naar het verpleeghuis of verzorgingshuis. In het verpleeghuis zijn de hoge leeftijd en het antibioticumgebruik predisponerende factoren voor een uitbraak van *C. difficile* (Hensgens 2010). Diverse uitbraken in zowel verpleeghuizen als verzorgingshuizen zijn inmiddels beschreven in de literatuur (Goorhuis 2007). De toename van *C. difficile* in verzorgingshuizen hangt waarschijnlijk samen met de verhoogde incidentie ervan in nabijgelegen ziekenhuizen.

Meldingen van beroepsgerelateerde infecties

Beroepsgerelateerde infecties met *C. difficile* lijken er nauwelijks te zijn, in 2010 is één geval gemeld. Dit zegt weinig over het werkelijke aantal beroepsmatig opgelopen infecties met *C. difficile*, omdat er sprake is van een onderrapportage. Desondanks lijkt de ziektelast beperkt.

Preventie

Immunisatie

Actieve immunisatie: op dit moment is er geen vaccin beschikbaar, er zijn echter verschillende vaccins in ontwikkeling (US FDA 2011).

Passieve immunisatie: niet voor primaire preventie, zie paragraaf [Behandeling](#).

Preventieve maatregelen op het werk

In instellingen als ziekenhuizen, verpleeginstellingen en woonzorgcentra bestaan de preventieve

maatregelen voornamelijk uit een restrictief antibioticabeleid, waarbij breed-spectrum antibiotica zo weinig mogelijk gebruikt worden (Heinlen 2010). Daarnaast is een goede uitvoering van standaard hygiënische maatregelen van belang, waarbij aangetekend dient te worden dat desinfectie met handalcohol bij *Clostridium difficile* niet zinvol is (Heinlen 2010; Gerding 2008; Oughton 2009). Algemene preventieve maatregelen in de thuissituatie of bij kinder- of dagopvang zijn niet nodig, huishoudelijk schoonmaken van de omgeving is voldoende.

Risicogroepen dienen voorgelicht te worden over het risico op blootstelling, de transmissieroute en symptomen. Binnen de ziekenhuis- of zorgsetting geldt verder dat (verdachte) patiënten bij voorkeur in contactisolatie verpleegd of verzorgd dienen te worden. De standaard handhygiënische maatregelen dienen strikt te worden uitgevoerd, dus handen dienen met water en zeep gewassen te worden voor en na contact met de patiënt (zie WIP-richtlijn *Clostridium difficile*) (Bos 2005; Kuijper 2011). Daarnaast moeten handschoenen en een wegwerpschort worden gedragen. De nadruk moet worden gelegd op optimale reiniging van voorwerpen en omgeving om contaminatie van handen en kleding te voorkomen (Kuijper 2011; Rebmann 2011).

Desinfectie

Conform de standaardmethoden in de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#), met inachtneming van onderstaande uitzonderingen:

Oppervlakken

Standaardmethoden niet toereikend.

Voordat iets gedesinfecteerd kan worden, moet er eerst gereinigd worden. Begin met schoon schoonmaakmateriaal en draag handschoenen en een schort om jezelf te beschermen.

Alcohol is niet effectief tegen *Clostridium difficile*, en voor het reinigen en desinfecteren wordt dan ook geen alcohol aangeraden. Gebruik ter desinfectie een chlooroplossing van 1.000 ppm of een commercieel product op basis van waterstofperoxide (doekjes of spray). Hierbij dient te worden opgemerkt, dat desinfectie slechts een beperkte afdoening van de sporen geeft. De nadruk dient daarom te liggen op grondige huishoudelijke reiniging.

Werkwijze:

1. Trek handschoenen aan.
2. Neem bevuiling op met keukenrolpapier.
3. Gooi vervuild papier en handschoenen direct weg en trek nieuwe handschoenen aan.
4. Reinig het oppervlak met een vochtige doek met allesreiniger.
5. Dep de plek waar de bevuiling zat met 1.000 ppm chlooroplossing (=1 tablet met 1,5 gram chloor oplossen in 1,5 liter water) of een product met waterstofperoxide.
6. Waterstofperoxide kan drogen aan de lucht. Chlooroplossing naspoelen met water en drogen met droge doek.

Instrumenten (niet huid- of slijmvliesdoorborend, wel bloed)

Volgens standaardmethode, maar altijd met chloor, niet met alcohol.

Textiel

Volgens standaardmethode; temperatuur is niet van invloed op sporen.

Intacte huid

Desinfectie niet mogelijk.

Ruimtedesinfectie met gassen of dampen

Voor desinfectie van afsluitbare ruimten zijn methoden met gassen of dampen beschikbaar. Deze techniek is alleen geschikt voor ziekenhuizen, omdat het een dure en zeer complexe methode betreft.

Handen

Alleen handreiniging, geen handdesinfectie.

Maatregelen

Meldingsplicht

Als zich in een instelling (excl. verpleeg- en verzorgingshuizen en ziekenhuizen) twee of meer gevallen met klachten en symptomen passend bij de ziekteverwekker uit deze richtlijn voordoen, is er sprake van meldingsplicht op basis van de [Wet publieke gezondheid \(artikel 26\)](#).

Melden als beroepsziekte

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening dient dit door een geregistreerd bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (<http://www.beroepsziekten.nl/>)

Inschakelen van andere instanties

Bij uitbraken in ziekenhuizen is doorgaans de Hygiëne- en Infectiepreventie van het desbetreffende ziekenhuis betrokken. Indien patiënten na ontslag naar een verpleeg- of verzorgingshuis gaan, dient deze instelling vooraf geïnformeerd te worden. Indien een uitbraak zich uitbreidt buiten het ziekenhuis, is multidisciplinair overleg aangewezen. De GGD kan de coördinatie hiervan op zich nemen.

Bronopsporing

Geen.

Contactonderzoek

Buiten een zorginstelling dienen alleen contacten met diarree welke werkzaam zijn in een zorginstelling te worden getest. Binnen een zorginstelling dienen zowel alle medewerkers met diarree als alle patiënten met diarree te worden getest.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Bij een uitbraak of verheffing in het ziekenhuis wordt contactisolatie toegepast. Voor details met betrekking tot hygiënische- en isolatiemaatregelen in het ziekenhuis wordt verwezen naar de WIP-richtlijn 'Infectiepreventieve maatregelen bij *Clostridium difficile*'.

Voor hygiënische en isolatiemaatregelen bij incidentele gevallen of uitbraken in verpleeghuizen, woonzorgcentra, verzorgingshuizen en in overige situaties wordt verwezen naar bijlage 1 "Handreiking maatregelen bij een uitbraak van *Clostridium difficile* buiten het ziekenhuis". Voor therapeutische maatregelen, zie paragraaf [Behandeling](#) en de SWAB-richtlijn.

Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Infecties bij het verzorgend personeel zijn zeldzaam, en ontstaan meestal als de verzorgende zelf een risicofactor heeft, zoals antibioticumgebruik. Verspreiding door verzorgend personeel komt waarschijnlijk veelvuldig voor, maar staat los van het al dan niet hebben van een klinische infectie. Indien werknemers van zorginstellingen een microbiologisch bevestigde *C. difficile*-infectie hebben dienen de patiëntgebonden werkzaamheden gestaakt te worden indien zij direct patiëntencontact hebben. Voor deze maatregel is echter geen bewijs in de literatuur.

[Arbo] Werknemers met een klinisch manifeste *C. difficile*-infectie dienen geen patiëntgebonden handelingen uit te voeren. Deze werknemers kunnen weer terugkeren naar het werk als zij gedurende 48 uur geen diarree meer hebben gehad met strikte naleving van de handhygiënische maatregelen (Couturier 2009). Het testen van personen na succesvolle (antibiotische) behandeling (dus zonder klinische symptomen) wordt afgeraden, evenals het testen van asymptomatische mogelijke dragers. Geadviseerd wordt om binnen een zorginstelling terugkeer naar het werk na een bevestigde *C. difficile*-infectie in samenspraak met de bedrijfsarts te laten verlopen. De werknemer dient naast het opvolgen van strikte handhygiëne ook gewezen te worden op de mogelijkheid van een recidiverende infectie; het werk dient dan opnieuw gestaakt te worden.

In de kinderopvang en het onderwijs is geen reden voor wering uit het werk. Het accent zal vooral liggen op voorlichting over transmissie en het belang van handhygiëne. Ook bij mensen die werkzaam zijn in de voedselbereiding is geen reden voor wering. Er zijn namelijk geen voedsel-gerelateerde uitbraken van *C. difficile* beschreven.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Geen.

Behandeling

Bij een milde infectie met *C. difficile* is, het staken van de uitlokkende antibiotica, indien mogelijk, de belangrijkste maatregel, zo nodig in combinatie met ondersteunende maatregelen zoals rehydratie. Diarreeremmers zoals loperamide worden afgeraden bij een infectie met *C. difficile* in verband met het risico op een toxisch megacolon. Asymptomatische dragers dienen niet behandeld te worden, aangezien antibiotische behandeling het dragerschap niet opheft (Kelly 1994; Johnson 1992).

Bij matige tot ernstige symptomen, bij langdurige symptomen en bij ernstig onderliggend lijden komt, naast het staken van de gegeven antibiotica en de ondersteunende maatregelen, de patiënt in aanmerking voor specifieke antibiotische therapie tegen *C. difficile* (Bos 2005). Daarnaast komen alle in het ziekenhuis opgenomen patiënten met bevestigde *C. difficile* in aanmerking voor antibiotica om transmissie te beperken, conform de richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB), "Therapie van acute infectieuze diarree" (Bos 2005). Als antibiotica zijn metronidazol en glycopeptiden zoals teicoplanin en vancomycine beschikbaar. In Nederland is metronidazol het middel van eerste keus, in een dosering van drie maal daags 500 mg gedurende 10 dagen (Bos 2005). Binnen 48 tot 72 uur dient verbetering van het ziektebeeld op te treden (Kelly 1994). Resistentie tegen metronidazol en glycopeptiden komt nauwelijks voor (zie [bijlage 2. Onderbouwing](#)).

Bij een ernstige infectie komen glycopeptiden of fidaxomicine in aanmerking. Glycopeptiden passeren de darmwand niet (in tegenstelling tot metronidazol) en worden daarom uitsluitend

oraal toegediend. Zie voor uitgebreide informatie over de behandeling de SWAB-richtlijn. In sommige ernstige gevallen zal tot resectie van het aangedane deel van het colon overgegaan moeten worden, bijvoorbeeld in het geval van een darmperforatie (Bos 2005).

Een recidief na een behandeling wordt in de eerste plaats wederom behandeld met het middel van eerste keus, metronidazol (Bos 2005). Indien vervolgens opnieuw een recidief optreedt, komt fecestransplantatie mogelijk in aanmerking, waarbij feces van een gezonde donor via een sonde of een scoop in de darm van de patiënt wordt gebracht (Bos 2005 - Van 2013). Het geven van profylaxe om recidieven te voorkomen wordt niet aangeraden (Bauer 2009).

Indien antibiotische therapie geen verbetering geeft, of bij herhaalde recidieven, zijn enkele alternatieve behandelingsopties beschikbaar. In experimentele setting wordt immunotherapie met immuunglobulinen of koeienantistoffen toegepast (Van 2009; Numan 2007; Matilla 2008; Lowy 2010; Wilcox 2004). Voor het gebruik van probiotica bij de behandeling van *C. difficile*-infecties is onvoldoende bewijs (Pillai 2008).

Historie

Clostridium difficile werd voor het eerst geïsoleerd in 1935 uit de ontlasting van een gezonde zuigeling, maar pas in 1978 in verband gebracht met een ziektebeeld. Het ziektebeeld kan variëren van milde diarree tot een fulminante colitis.

C. difficile kan sporen vormen die resistent zijn tegen o.a. verhitte en desinfectantia. Dit maakt de bestrijding bij een uitbraak moeilijk, waardoor specifieke hygiënische en schoonmaakmaatregelen nodig zijn.

Sinds de jaren '90 worden in toenemende mate infecties met *C. difficile* gezien, in het bijzonder in ziekenhuizen bij patiënten die antibiotica gebruiken of hebben gebruikt (Department of Health 2008). *C. difficile* is momenteel de belangrijkste oorzaak van in ziekenhuizen opgelopen diarree (Gerding 1995). In de jaren 2000-2008 werden in de VS en in Europa, inclusief Nederland, een aantal zeer ernstige uitbraken in ziekenhuizen gezien, veroorzaakt door *C. difficile* ribotype 027 (Gouliouris 2011, McDonald 2005, Hensgens 2010). Het aantal uitbraken in verpleeghuizen neemt sindsdien toe (Hensgens 2013b; Van Dorp 2013).

Literatuur

- Aronsson B, Granstrom M, Mollby R, Nord CE. Serum antibody response to *Clostridium difficile* toxins in patients with *Clostridium difficile* diarrhoea. *Infection* 1985 May;13(3):97-101.
- Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008 September;103(9):2308-13.
- Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005 September;5(9):549-57.
- Barbut F, Delmee M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M et al. A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2003 October;9(10):989-96.
- Barbut F, Mastrantonio P, Delmee M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I et al. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin Microbiol Infect* 2007 November;13(11):1048-57.
- Bartlett JG, Gerding DN, Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. [Review] [48 refs]. *Clin Infect Dis* 2008 January 15;46 Suppl 1:S12-S18.

- Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978 November;75(5):778-82.
- Bauer MP, Goorhuis A, Koster T, Numan-Ruberg SC, Hagen EC, Debast SB et al. Community-onset *Clostridium difficile*-associated diarrhoea not associated with antibiotic usage-two case reports with review of the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Neth J Med* 2008 May;66(5):207-11.
- Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2012 August;55 Suppl 2:S149-S153.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. *Clostridium difficile*-infection: new insights. *Clostridium difficile*-infectie: nieuwe ontwikkelingen. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 6[3], 97-104. 2011. Ariez MP.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009 December;15(12):1067-79.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011 January 1;377(9759):63-73.
- 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 December;15(12):1087-92.
- Bergstein JM, Kramer A, Wittman DH, Aprahamian C, Quebbeman EJ. Pseudomembranous colitis: how useful is endoscopy? *Surg Endosc* 1990;4(4):217-9.
- Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH, Best EL, Fawley WN et al. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis* 2010 June 1;50(11):1450-7.
- Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998 September;40(1):1-15.
- Bos J, Schultsz C, Vandenbroucke-Grauls CMJ, Speelman P, Prins JM. SWAB-richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland IX. 1. 2005. SWAB.
- Bouza E, Martin A, Van den Berg RJ, Kuijper EJ, Bouza E, Martin A et al. Laboratory-acquired *clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 027: a new risk for laboratory workers? *Clin Infect Dis* 2008 December 1;47(11):1493-4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk--four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 December 2;54(47):1201-5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for community-associated *Clostridium difficile*--Connecticut, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008 April 4;57(13):340-3.
- Chang HT, Krezolek D, Johnson S, Parada JP, Evans CT, Gerding DN. Onset of symptoms and time to diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease following discharge from an acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 August;28(8):926-31.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 May;31(5):431-55.
- Couturier A. Occupational and environmental infectious disease. Second Edition. 2009. Beverly Farms: OEM Press.
- Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical

Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009 December;15(12):1053-66.

- Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. J Hosp Infect 2003 July;54(3):243-5.
- Davies AH, Roberts AK, Shone CC, Acharya KR. Super toxins from a super bug: structure and function of *Clostridium difficile* toxins. Biochem J 2011 June 15;436(3):517-26.
- Debast SB, Van KE, Oskam KM, van den Berg T, Van den Berg RJ, Kuijper EJ. Effect on diagnostic yield of repeated stool testing during outbreaks of *Clostridium difficile*-associated disease. Clin Microbiol Infect 2008 June;14(6):622-4.
- Debast SB, van Leengoed LA, Goorhuis A, Harmanus C, Kuijper EJ, Bergwerff AA. *Clostridium difficile* PCR ribotype 078 toxinotype V found in diarrhoeal pigs identical to isolates from affected humans. Environ Microbiol 2009 February;11(2):505-11.
- Delmee M, Van BJ, Simon A, Janssens M, Avesani V. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a plea for culture. J Med Microbiol 2005 February;54(Pt 2):187-91.
- Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. Clin Microbiol Infect 2001 August;7(8):411-6.
- Department of Health and the Health Protection Agency. *Clostridium difficile* infection: How to deal with the problem. 1-114. 2008. Ref Type: Generic
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S, Dial S, Delaney JAC et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. JAMA 2005 December 21;294(23):2989-95.
- Do AN, Fridkin SK, Yechouron A, Banerjee SN, Killgore GE, Bourgault AM et al. Risk factors for early recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998 April;26(4):954-9.
- Dubberke ER, Reske KA, Noble-Wang J, Thompson A, Killgore G, Mayfield J et al. Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. Am J Infect Control 2007 June;35(5):315-8.
- Dupont HL, Dupont HL. The search for effective treatment of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011 February 3;364(5):473-5.
- Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 1997 March;24(3):324-33.
- Fitzpatrick F. Surveillance, Diagnosis and Management of *Clostridium difficile* Infection in Ireland. Update of 2008 Guidance. www.hpsc.ie . 1-6-2013.
- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Rev 2010 July;23(3):529-49.
- Garey KW, Jiang ZD, Ghantaji S, Tam VH, Arora V, Dupont HL et al. A common polymorphism in the interleukin-8 gene promoter is associated with an increased risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2010 December 15;51(12):1406-10.
- Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J, Jr. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995 August;16(8):459-77.
- Gerding DN, Muto CA, Owens RC, Jr., Gerding DN, Muto CA, Owens RCJ. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008 January 15;46 Suppl 1:S43-S49.
- Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis 2008 November 1;47(9):1162-70.
- Goorhuis A, Debast SB, van Leengoed LA, Harmanus C, Notermans DW, Bergwerff AA et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 078: an emerging strain in humans and in pigs? J Clin Microbiol 2008 March;46(3):1157.

- Goorhuis A, Van der Kooi T, Vaessen N, Dekker FW, Van den Berg R, Harmanus C et al. Spread and epidemiology of *Clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 027/toxinotype III in The Netherlands. Clin Infect Dis 2007 September 15;45(6):695-703.
- Gouliouris T, Brown NM, Aliyu SH. Prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Med 2011 February;11(1):75-9.
- Heinlen L, Ballard JD. *Clostridium difficile* infection. Am J Med Sci 2010 September;340(3):247-52.
- Hensgens MP, Dekkers OM, Goorhuis A, Lecessie S, Kuijper EJ. Predicting a complicated course of *Clostridium difficile* infection at the bedside. Clin Microbiol Infect 2013 September 12.
- Hensgens MP, dorp van SM, Harmanus C, Sanders I, Corver J, Kuijper E et al. Sixth Annual Report of the National Reference Laboratory for *Clostridium difficile* (May 2011 to May 2012) and results of the sentinel surveillance. Leiden University Medical Center DoMM, Center for Infectious Diseases Control (CIb) RB, editors. 2013.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother 2012 March;67(3):742-8.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Notermans DW, van Benthem BH, Kuijper EJ, Hensgens MPH et al. [Changing epidemiology of infections in the Netherlands in 2008/'09]. [Dutch]. Ned Tijdschr Geneesk 2010;154:A1317.
- Hensgens MP, Keessen EC, Squire MM, Riley TV, Koene MG, de BE et al. *Clostridium difficile* infection in the community: a zoonotic disease? Clin Microbiol Infect 2012 July;18(7):635-45.
- HPA, DH. Update Guidance on the Diagnosis and Report of *Clostridium Difficile*. www.gov.uk 17215. 6-3-2012. HPA.
- HPA. Voluntary Surveillance of *Clostridium difficile* in England, Wales and Northern Ireland, 2009. 1-6. 18-2-2011. HPA, HPA.
- Jangi S, LaMont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010 July;51(1):2-7.
- Jinno S, Kundrapu S, Guerrero DM, Jury LA, Nerandzic MM, Donskey CJ. Potential for transmission of *Clostridium difficile* by asymptomatic acute care patients and long-term care facility residents with prior *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2012 June;33(6):638-9.
- Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. Gut 2004 May;53(5):673-7.
- Johnson S, Homann SR, Bettin KM, Quick JN, Clabots CR, Peterson LR et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1992 August 15;117(4):297-302.
- Kaatz GW, Gitlin SD, Schaberg DR, Wilson KH, Kauffman CA, Seo SM et al. Acquisition of *Clostridium difficile* from the hospital environment. Am J Epidemiol 1988 June;127(6):1289-94.
- Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish *C. difficile* Study Group. Clin Infect Dis 1998 January;26(1):141-5.
- Kato H, Kita H, Karasawa T, Maegawa T, Koino Y, Takakuwa H et al. Colonisation and transmission of *Clostridium difficile* in healthy individuals examined by PCR ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis. J Med Microbiol 2001 August;50(8):720-7.
- Keel K, Brazier JS, Post KW, Weese S, Songer JG. Prevalence of PCR ribotypes among *Clostridium difficile* isolates from pigs, calves, and other species. J Clin Microbiol 2007 June;45(6):1963-4.
- Keessen EC, Harmanus C, Dohmen W, Kuijper EJ, Lipman LJ. *Clostridium difficile*

- infection associated with pig farms. *Emerg Infect Dis* 2013 June;19(6):1032-4.
- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994 January 27;330(4):257-62.
 - Knetsch CW, Lawley TD, Hensgens MP, Corver J, Wilcox MW, Kuijper EJ. Current application and future perspectives of molecular typing methods to study *Clostridium difficile* infections. *Euro Surveill* 2013;18(4):20381.
 - Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008 July 31;13(31).
 - Kuijper EJ, Coignard B, Tull P, ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*, EU Member State, European Centre for Disease Prevention and Control. et al. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. [Review] [85 refs]. *Clin Microbiol Infect* 2006 October;12 Suppl 6:2-18.
 - Kuijper EJ, van Wijngaarden M. Infectiepreventieve maatregelen bij *Clostridium difficile*. 0-10. 2011. WIP.
 - Kuntz JL, Yang M, Cavanaugh J, Saftlas AF, Polgreen PM. Trends in *Clostridium difficile* infection among peripartum women. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 May;31(5):532-4.
 - Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000 February 10;342(6):390-7.
 - Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. [Erratum appears in *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2200]. *N Engl J Med* 2005 December 8;353(23):2442-9.
 - Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010 January 21;362(3):197-205.
 - Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, Merz C, Charache P, Bartlett JG. *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995 December 1;123(11):835-40.
 - Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of Infectious diseases. Seventh edition. 2009. Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier.
 - Mattila E, Anttila VJ, Broas M, Marttila H, Poukka P, Kuusisto K et al. A randomized, double-blind study comparing *Clostridium difficile* immune whey and metronidazole for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: efficacy and safety data of a prematurely interrupted trial. *Scand J Infect Dis* 2008;40(9):702-8.
 - McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005 December 8;353(23):2433-41.
 - McFarland LV. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really works? *J Med Microbiol* 2005 February;54(Pt 2):101-11.
 - Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010 January 15;50(2):194-201.
 - Mollby R, Nord CE, Aronsson B. Diagnosis of *Clostridium difficile*-associated enterocolitis in Sweden. Laboratory and epidemiological aspects. *Scand J Infect Dis Suppl* 1980;(Suppl 22):30-6.
 - Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. Manual of clinical microbiology. 8th edition. 1, 835-856. 2003.
 - Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005 June 1;40(11):1586-90.
 - Norman KN, Scott HM, Harvey RB, Norby B, Hume ME, Andrews K. Prevalence and

genotypic characteristics of *Clostridium difficile* in a closed and integrated human and swine population. *Appl Environ Microbiol* 2011 August 15;77(16):5755-60.

- Numan SC, Veldkamp P, Kuijper EJ, Van den Berg RJ, van Dissel JT. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: bovine anti-*Clostridium difficile* whey protein to help aid the prevention of relapses. *Gut* 2007 June;56(6):888-9.
- O'Connor D, Hynes P, Cormican M, Collins E, Corbett-Feeney G, Cassidy M. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2001 August;39(8):2846-9.
- Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Jr., Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 June;15(6):371-81.
- Onwueme K, Fadairo Y, Idoko L, Onuh J, Alao O, Agaba P et al. High prevalence of toxinogenic *Clostridium difficile* in Nigerian adult HIV patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011 August 18.
- Ota KV, McGowan KL. *Clostridium difficile* Testing Algorithms Using Glutamate Dehydrogenase Antigen and *C. difficile* Toxin Enzyme Immunoassays with *C. difficile* Nucleic Acid Amplification Testing Increase Diagnostic Yield in a Tertiary Pediatric Population. *J Clin Microbiol* 2012 January 18.
- Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, Fenn S, Libman MD. Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 October;30(10):939-44.
- Paltansing S, Van den Berg RJ, Guseinova RA, Visser CE, van der Vorm ER, Kuijper EJ et al. Characteristics and incidence of *Clostridium difficile*-associated disease in The Netherlands, 2005. *Clin Microbiol Infect* 2007 November;13(11):1058-64.
- Pepin J, Gonzales M, Valiquette L. Risk of secondary cases of *Clostridium difficile* infection among household contacts of index cases. *J Infect* 2011 December 26.
- Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I, Pepin J, Routhier S et al. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006 March 15;42(6):758-64.
- Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004 August 31;171(5):466-72.
- Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004611.
- Raines DL, Lopez FA. *Clostridium difficile* infection in non-HIV-immunocompromised patients and in HIV-infected patients. *Curr Gastroenterol Rep* 2011 August;13(4):344-50.
- Rebmann T, Carrico RM, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Preventing *Clostridium difficile* infections: an executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology's elimination guide. *Am J Infect Control* 2011 April;39(3):239-42.
- Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007 October 15;45(8):992-8.
- Roberts K, Smith CF, Snelling AM, Kerr KG, Banfield KR, Sleight PA et al. Aerial dissemination of *Clostridium difficile* spores. *BMC Infect Dis* 2008;8:7.
- Rodriguez-Palacios A, Staempfli HR, Duffield T, Weese JS. *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. *Emerg Infect Dis* 2007 March;13(3):485-7.
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009 July;7(7):526-36.
- Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994 February;18(2):181-7.

- Sanchez-Hurtado K, Corretge M, Mutlu E, McIlhagger R, Starr JM, Poxton IR. Systemic antibody response to *Clostridium difficile* in colonized patients with and without symptoms and matched controls. *J Med Microbiol* 2008 June;57(Pt 6):717-24.
- Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 January;31(1):21-7.
- Songer JG, Trinh HT, Killgore GE, Thompson AD, McDonald LC, Limbago BM. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. *Emerg Infect Dis* 2009 May;15(5):819-21.
- Tang-Feldman Y, Mayo S, Silva JJ, Jr., Cohen SH. Molecular analysis of *Clostridium difficile* strains isolated from 18 cases of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2003 July;41(7):3413-4.
- Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Perl TM. *Clostridium difficile*: novel insights on an incessantly challenging disease. *Curr Opin Infect Dis* 2012 August;25(4):405-11.
- US FDA grants fast-track designation to Sanofi Pasteur's investigational *Clostridium difficile* vaccine. *Clin Infect Dis* 2011 February;52(3):i-ii.
- van der Zwet WC, Wolf I, Bergervoet PWM, Sebens GW, Notermans DW, Kuijper E. Outbreak of *Clostridium difficile* ribotype 027 in a hospital and a nursing home, Deventer, the Netherlands. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), P2228. 31-3-2012.
- Van Dorp SM, Hensgens MP, Harmanus C, Sanders I, Corver J, Kuijper E et al. Seventh Annual Report of the National Reference Laboratory for *Clostridium difficile* and results of the national surveillance May 2012 to May 2013. 2013.
- van NE, Speelman P, Kuijper EJ, Keller JJ. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? *Euro Surveill* 2009;14(34).
- van NE, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013 January 31;368(5):407-15.
- Warren CA, Guerrant RL, Warren CA, Guerrant RL. Pathogenic *C. difficile* is here (and everywhere) to stay. *Lancet* 2011 January 1;377(9759):8-9.
- Weese JS, Peregrine AS, Armstrong J. Occupational health and safety in small animal veterinary practice: Part I--nonparasitic zoonotic diseases. *Can Vet J* 2002 August;43(8):631-6.
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008 August;62(2):388-96.
- Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004 May;53(5):882-4.
- Wilson KH. The microecology of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 1993 June;16 Suppl 4:S214-S218.