

SCREENING VOOR TOXINE
PRODUCERENDE *CLOSTRIDIUM*
DIFFICILE BIJ NEONATI EN
ZUIGELINGEN

ASO: Alexandra Vodolazkaia

Promotor: Professor Jan Verhaegen

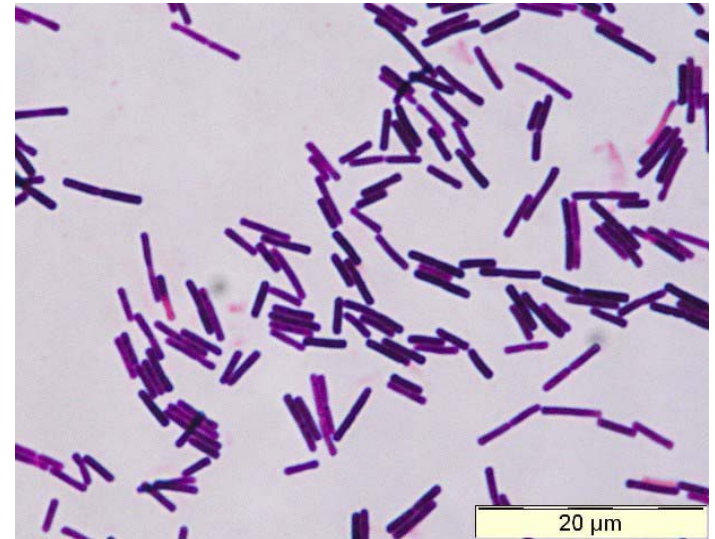
Inhoud

- Inleiding
- Klinisch/diagnostisch scenario
- Questions :
 - -Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?
 - - Wat is de waarde van follow-up test of cure
- Conclusie CAT en To Do's

Inleiding

Clostridium Difficile

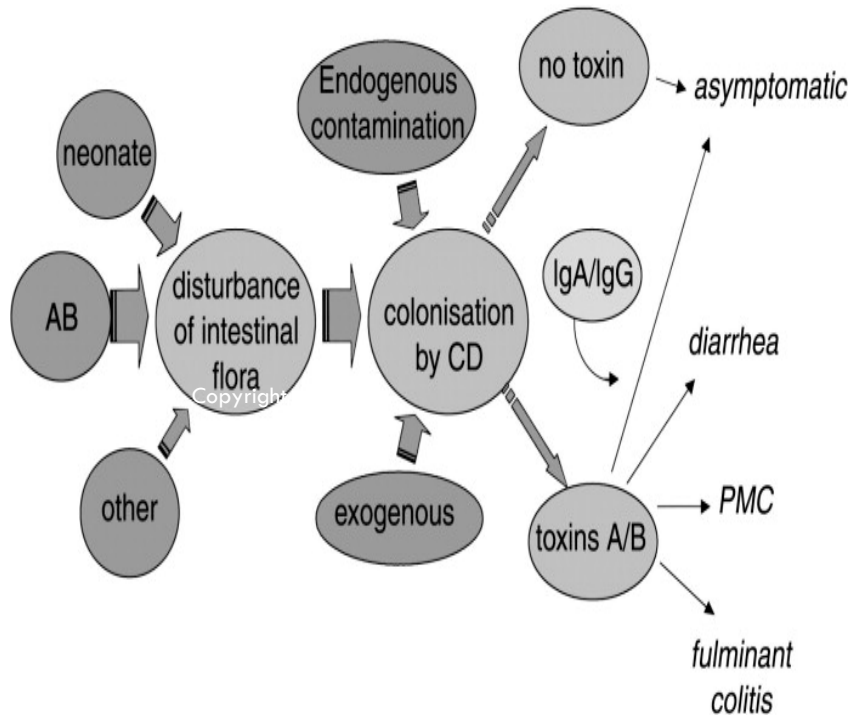
- Anaerobe
- Sporulerende
- Grampositieve bacil
- Voornaamste oorzaak van diaree en colitis na of tijdens inname van antibiotica
- Van milde diaree tot ernstige pseudomembraneuze colitis



Kolonisatie

- ❑ Bij 2%-3% gezonde volwassenen (Jangi et al., 2010)
- ❑ Bij 15%-30% van asymptomatische gehospitaliseerde patiënten (Cohen et al., 2010)
- ❑ Kolonisatie gebeurt eerste weken na de geboorte (Bolton et al., 1984)
- ❑ Kolonisatie is frequent tijdens eerste levensjaar (30- 70%) (Bryant et al., 2009; Jangi et al., 2010) —→ DD met CDAD

Fysiopathologie van infecties met *C. difficile* (Delmée et al., 2001).



- **De eerste voorwaarde voor het ontwikkelen van een CDAD:** verstoring van de intestinale flora
- De belangrijkste versturende factor: inname van antibiotica
- Andere factoren die wijzigingen van de flora bevorderen: chemotherapie, antacida
- De tweede fase in de fysiopathologie van de diarree is de kolonisatie met *C.difficile*. De overdracht gebeurt faeco-oraal
- Bij de kolonisatie produceert *C.difficile* twee toxines: (A en B)
- Deze toxines hebben een cytotoxische en pro-inflammatoire werking op de intestinale mucosa.
- De recent beschreven 027 stammen produceren een derde toxine, binair toxine.



Clostridium Difficile

Toxine productie:

- ❑ Toxine A: Enterotoxine (genloci *tcdA*): beschadiging van het intestinale slijmvlies
- ❑ Toxine B: Cytotoxine (genloci *tcdB*): Noodzakelijk voor virulentie en 10 keer meer potent dan toxin A voor beschadiging van intestinale slijmvlies (Lyras et al., 2009)
- ❑ Laatste jaren: hypervirulente stammen behoren tot ribotype O27 (NAP1, B1)
- ❑ Binair toxine (2 genloci: *cdtA* en *cdtB*)
- ❑ Stammen met een hoge toxineproductie (20- fold) tgv deleties in het regulatorisch *tcdC* gen (Warny et al., 2005)



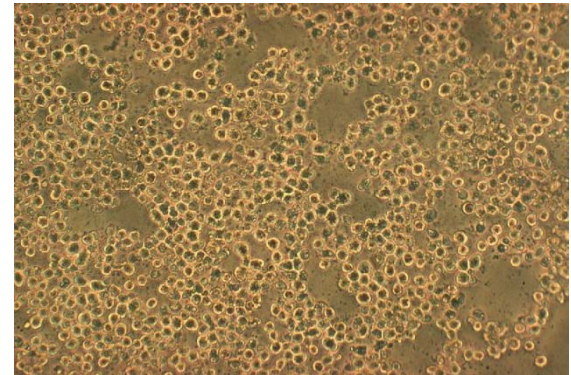
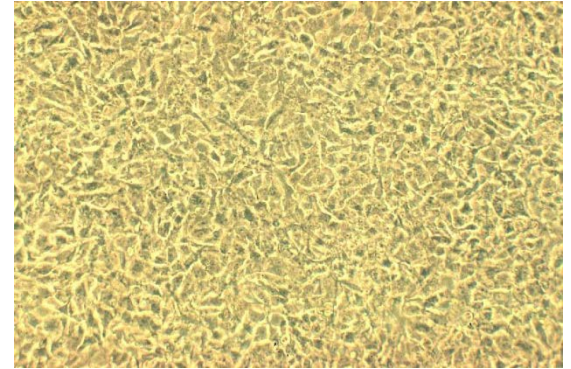
Diagnose

Combinatie van technieken:

- Faeces staal
- Opsporen van het cytotoxine
- Isolatie met cultuur van de bacterie
- Aantonen van toxines
- Antigeenopsporing
- PCR

Cytotoxine test

- Referentietest (gespecialiseerde laboratoria)
- Opsporen van kleine concentraties van het toxine (10 pg)
- Beschikbaarheid van cellijnen: HELA of fibroblasten WI38
- Antiserum tegen toxine A en B van *C.difficile*
- Voorbereiding van monster: centrifugatie en een filtratie doorheen een membraanfilter met 0,2 μ poriëndiameter
- Celkweek met of zonder antitoxineserum: incubatie 37°C , 48 uur
- Microscopische evaluatie:
- Positief resultaat: cytopathogeen effect in de celkweek zonder serum
- Geen verband tussen de hoeveelheid aanwezig toxine en de ernst van de symptomatologie



Toxinogene cultuur

- Selectieve CCFA-bodem (George 1979)
- Fructoseagar met cycloserine (500 mg/l), cefoxitine (16 mg/l), neutraalrood en eigeel
- 24 uur incubatie in anaerobiose
- Kolonies: Gele kleur met Gekartelde rand , aspect van geslepen glas
- Gr kleuring nodig: rechte gr+ staven, met sporen
- Toxine-opsporing op de gegroeide kolonies



ELISA technieken

- Opsporen toxin A en Toxin B op de stoelgang (stammen toxine A- / toxine B+)
- Eenvoudiger en sneller (20-40min) dan cytotoxine test en toxinogene cultuur
- Sensitiviteit van 65% tot 88%

Microtiterplaten



Membrane



Antigeen opsporing (GDH)

- Aantonen “specifieke” glutamaatdehydrogenase
- Enzyme wordt in hoge concentraties geproduceerd door alle stammen van *C. difficile*
- Geen onderscheid tussen toxine-producerende en niet toxine-producerende stammen
- Goede Screening test (gevoeligheid 90%) om de faeces stalen te selecteren voor aanvullende diagnostiek
- Gecombineerde test: opsporen van glutamaatdehydrogenase en toxine

Combinatie test

- C.DIFF QUIK CHEK COMPLETE; TECHLAB, inc, USA
- Enzyme Immunoassay
- Glutamaat Dehydrogenase (aanwezigheid van *C. diff*)
- Toxins A en B (aanwezigheid van toxigenic *C.diff*)



Performance characteristics of EIAs combining GDH detection and toxin EIA for *C. difficile* detection (Burnham et al., 2013)

Assay	Format	Gold standard	No. of samples	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Reference
TechLab C. Diff Quik Check Complete	Lateral flow EIA	Detection of <i>tcdB</i> by ≥ 2 molecular methods	81	61.5	100	100	84.6	Chapin et al., 2011
TechLab C. Diff Quik Chek Complete	Lateral flow EIA	Toxigenic culture	200 (all from pediatric patients)	70.8	97.4	89.5	91.4	Selvaraju et al., 2011
TechLab C. Diff Quik Chek Complete	Lateral flow EIA	Aggregate of EIA and toxigenic culture	284	60.0	99.6	Not given	Not given	Sharp et al. 2010
C. Diff Quik Chek plus Meridian Premier Toxins A & B	Lateral flow EIA/microwell EIA	Detection of <i>tcdB</i> by ≥ 2 molecular methods	81	42.3	100	100	78.6	Chapin et al., 2011
C. Diff Chek-60 with Meridian Premier Toxins A & B	Both are microwell EIAs	Toxigenic culture	432	55.6	98.3	87	91.7	Novak-Weekley et al., 2010



RT-PCR

Genexpert DX System

- Kwalitatieve assay voor de snelle detectie:
 - Cytotoxine B (genloci: *tcdB*)
 - Binair toxine (2 genloci: *cdtA* en *cdtB*)
 - *tcdC* deletie

- + Hoge sensitiviteit en specificiteit
- - Kostprijs en Techniciteit

Published performance characteristics of currently available NAATsc (Burnham et al., 2013)

Assay	Sensitivity (%) (range)	Specificity (%) (range)	NPV (%) (range)	PPV (%) (range)
BD GeneOhm	82.1–100	90.6–99.2	96.7.0–100	58.6–94.4
BD Max Cdiff	97.7	99.7	99.7	97.7
Prodesse ProGastro Cd	77.3–100	93.4–99.2	95.9–100	82.8–94.4
Cepheid GeneXpert	94.4–100	93.0–99.2	99.3–100	78.9–94.7
Meridian Illumigene	86.7–98.1	98–100	98.1–99.5	91.8–98.5
Focus Technologies Simplexa ^b	90.1/79.6 ^a	93/95.8 ^a	NA	NA
Great Basin Portrait ^b	79.6–90.1	93.0–95.8	95.3–98.4	66–81.4
Quidel AmpliVue C. difficile Assay	93.6	94.1	NA	NA
Nanosphere Verigene	98.7/91.8 ^a	87.6/92.5 ^a	99.9/98.5 ^a	42.1/67.3 ^a

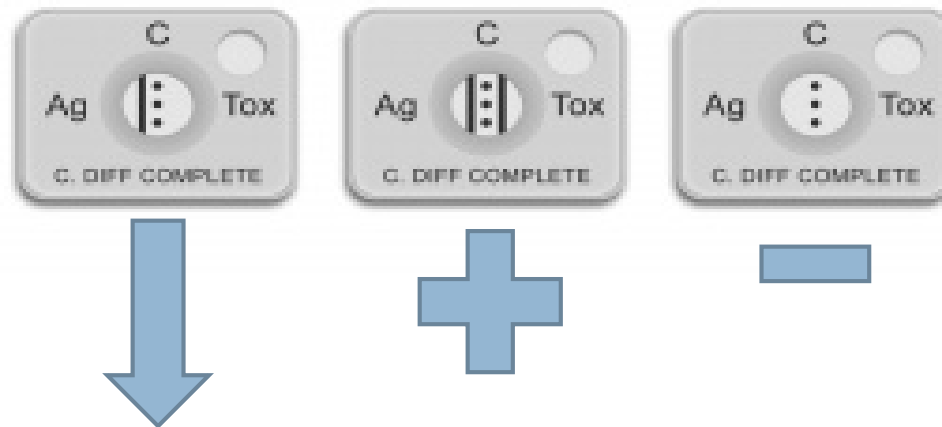
Diagnostic testing for *C. difficile*

Surawicz et al., 2013

Test	Sensitivity	Specificity	Availability	Expense ^a	Utilization
<i>C. difficile</i> culture	Low	Moderate	Limited	\$5–10	No diagnostic use; only toxigenic organisms cause disease
Toxigenic culture	High	High	Limited	\$10–30	Reference method Epidemiologic tool Limited diagnostic use
CCNA	High	High	Limited	\$15–25	Reference method Limited diagnostic use
GDH	High	Low	Widely	\$5–15	Diagnostically as a screening test; must be confirmed
Toxin EIA tests	Low	High	Widely	\$5–15	Must detect toxins A+B; inferior sensitivity
NAATs	High	High	Widely	\$20–50	Use only in acute disease; false positives of concern

Huidige situatie UZ Gasthuisberg

Quik-Chek Two Step Algorithm



PCR
Cepheid Gene Xpert

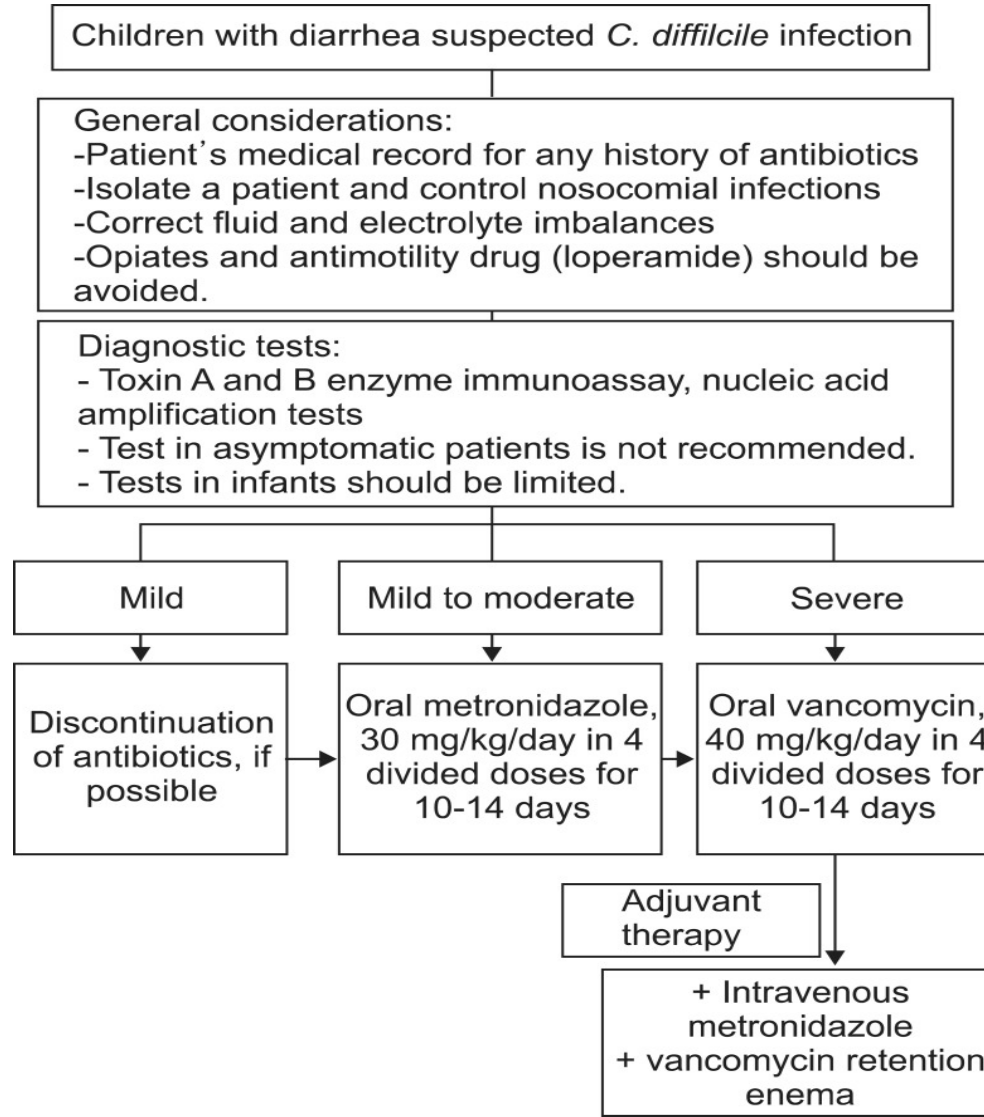
Sensitivity, specificity, hands-on time, material costs, and reimbursements for *C. difficile* assays

Sharp et al., 2010

Assay	% Sensitivity (95% CI) ^e	% sSecificity (95% CI)	Hands-on time (min)	Turnarou nd time (min)	Material cost (\$)/test	Medicare/Medi caid reimbursement (\$)
PCR ^b	100 (89.6-100)	99.6 (97.3-99.9)	5 ^c	60 ^e	33.38	50.27
GDH	100 (89.6-100)	94.2 (90.3-96.7)	18 ^d	70 ^d	7.35	17.18
LF-TOX	59.5 (43.3-74.0)	99.2 (96.7-99.9)	9 ^e	34 ^c	5.50	17.18
C.Diff Complete	60.0 (43.4-74.7)	99.6 (97.3-99.9)	9 ^e	34 ^c	11.50	\$34.36
Algorithm ^e	100 (89.6-100)	99.6 (97.3-99.9)	14 ^c	94 ^c	11.50, 44.88 ^f	34.36, 50.27 ^{f,g}

Behandeling

Algorithm for CDI in children (Policy Statement from American Academy of Pediatrics, 2013)



Situatie in LAG UZ Gasthuisberg

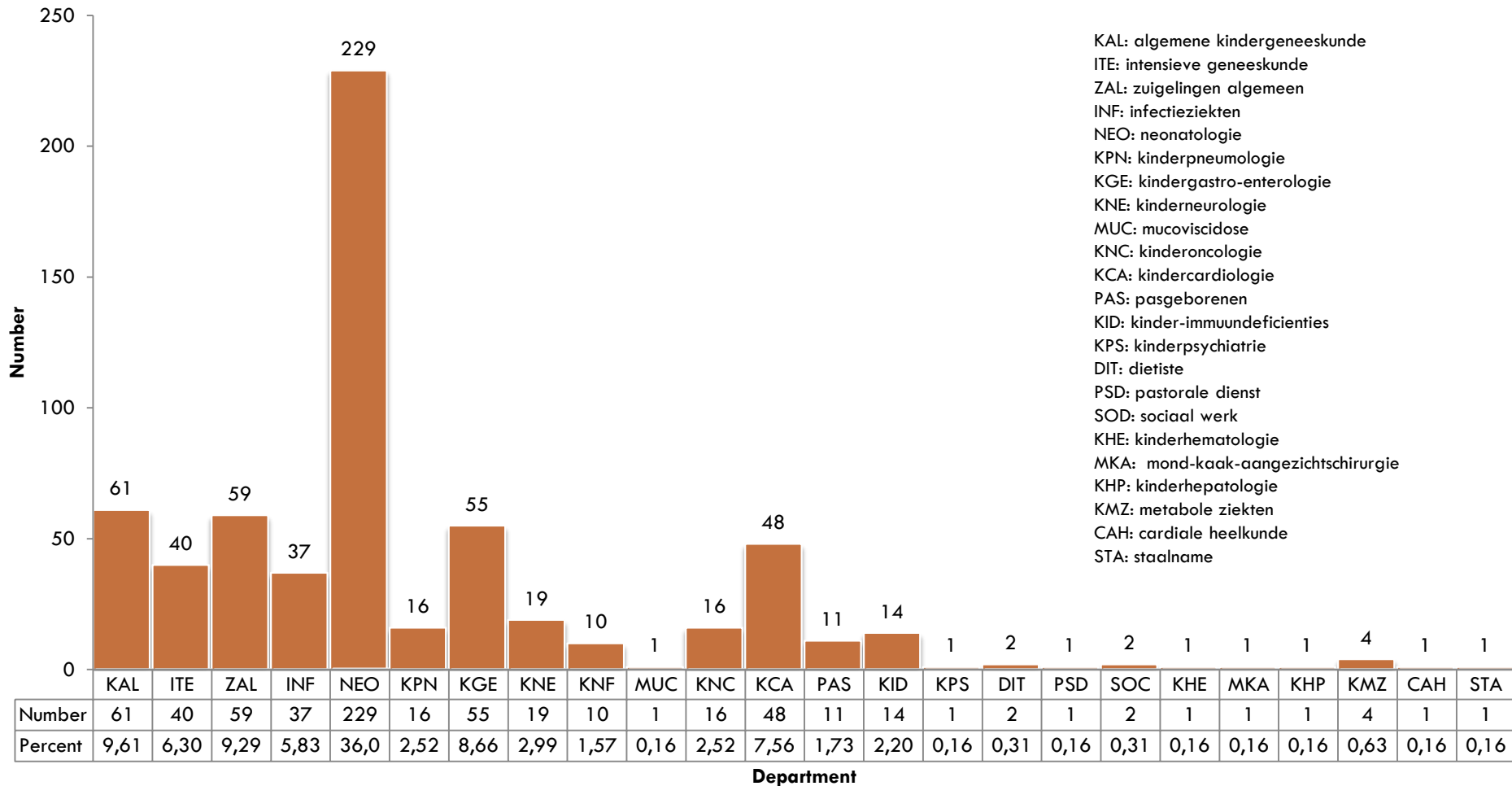
Observatie Periode: 01/10/2013-01/03/2015

- Geen selectie criteria (zoals leeftijd-gerelateerde) worden gebruikt
- We krijgen ook regelmatig follow-up stalen voor “Test of cure“
- 7901 tests voor de opsporing van de toxine-producerende *C. difficile* werden uitgevoerd in alle leeftijdscategorieën
- 635 testes (8%) werden uitgevoerd in de groep van 342 kinderen tussen 0-12 maanden

Verdeling van uitgevoerde testen (in de groep van pasgeborenen en zuigelingen) per medische afdeling

Het hoogste aantal (229 testen (36%)) zijn van de afdeling Neonatologie

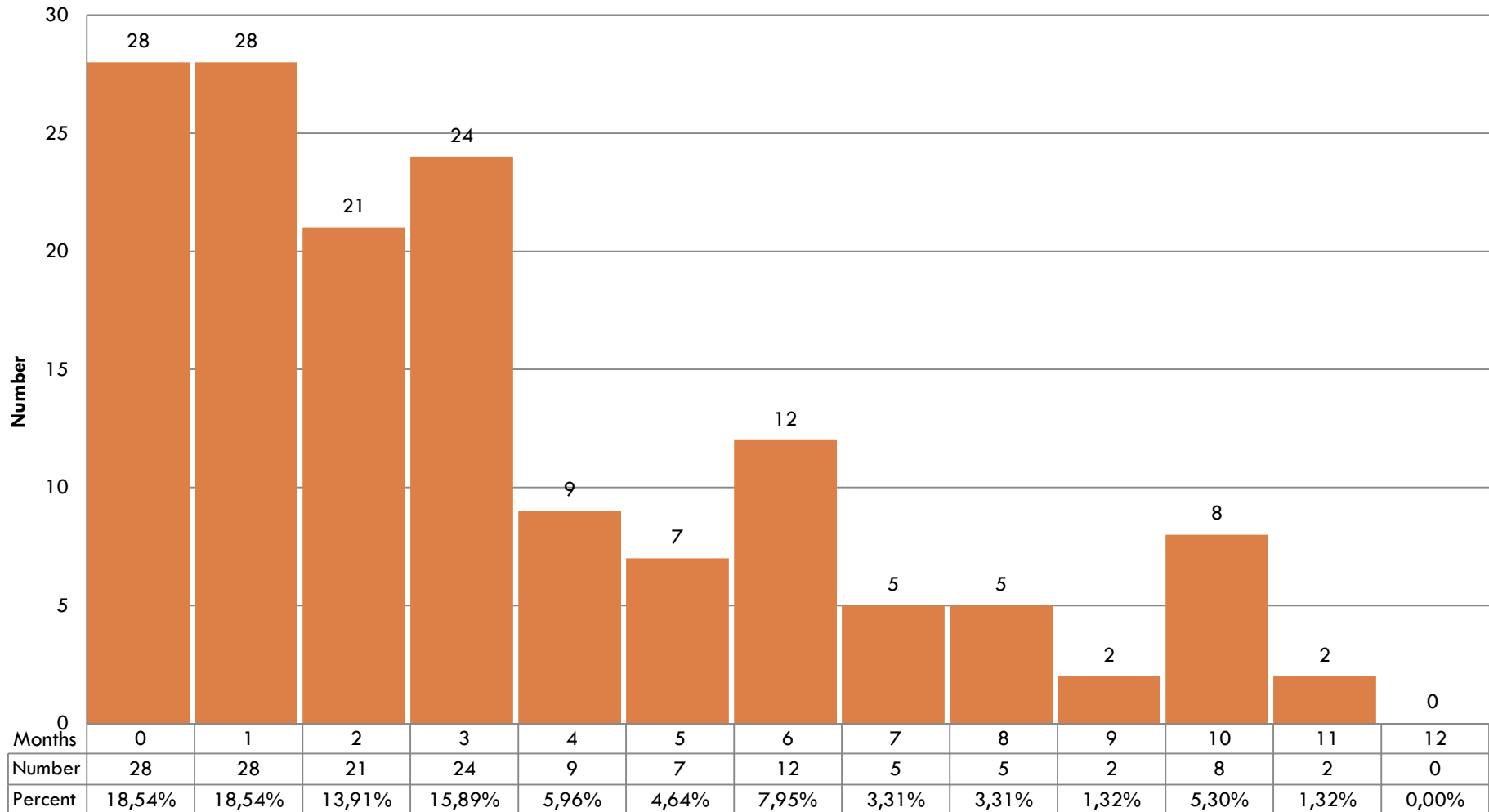
distribution of performed tests per department



Verdeling van positieve testen per leeftijd

Toxine producerende *C. difficile* is gedetecteerd (ten minste 1 maal) bij 99 (29%) neonaten en zuigelingen

Distribution of positive tests per age



Situatie in LAG UZ Gasthuisberg

Detectie toxine-producerende *C. difficile*

- Uitgevoerd: in 635 stalen van kinderen tussen 0-12 maanden
- Gedetecteerd: in 151 stalen (23,8%)
 - Methode van toxine detectie
 - EIA-93 (61,6%)
 - PCR- 58 (38,4%)

UZ Gasthuisberg Data: Pediatrische populatie 2013

(Data kindly provided by Professor Dr. Veerle Cossey)

- Gevallen, positieve voor toxine producerende *C.difficile* : 61
- Neonati en zuigelingen <1 jaar: 43 (70.5%)
- *Behandeling met antibiotica 2 maanden voor C.difficile* positieve test: 32 (52.5%)
- *Behandeling van C.difficile:*
 - Metronidazole : 35
 - Vancomycine : 18

Retrospectieve analyse van medische dossiers

- Retrospectieve analyse van 9 medische dossiers van kinderen (0-12 maanden) met positieve test voor toxine producerende *C.difficile*
- Doel:
 - Reden van test voor toxine producerende *C.difficile*
 - Antibiotica therapie (periode 1 maand voor de test)
 - Behandeling van *C.difficile*
 - Klinische implicaties van follow-up test

Eadnr	voorzienAfnameTijdstip	Leeftijd (mnd)	Toxine detectie	Symptomen	Behandeling	Resultaten follow up stalen	Comorbiditeit	AB laatste 4 weken voor diarree	
1	60498173	1/10/2013 17:53	0	EIA	Diarree, bloederig stoelgang, pneumatisos intestinalis; NEC	Metronidazol IV 5 dagen, dan Vancomycine per os 5 dagen	EIA +, PCR+, negatief	Prematuriteit (PML 35 weken 1 dag). AB breedspectrum ikv PPRM (Preterm Premature Rupture of the Outer Membranes)	Amoxicilline+ Amukin
		6/10/2013 13:20	0	EIA					
		10/10/2013 18:35	0	PCR					
		14/10/2013 11:02	0	negatief					
		22/10/2013 14:08	1	negatief					
		22/05/2014 17:40	8	negatief					
2	60566781	16/01/2014 20:36	0	EIA	Groene felreikende stoelgang, geen koorts	Vancomycine per os 18/01/2014-27/01/2014	EIA+, PCR+	Prematuriteit	Geen
		23/01/2014 0:03	0	EIA					
		26/01/2014 17:59	1	PCR					
3	60599410	24/02/2014 18:25	0	EIA	Slechtruikende stoelgang, braken , geen koorts	Vancomycine per os 10 dagen	PCR+, PCR+, negatief	Prematuriteit	Amoxicilline+ Amukin
		1/03/2014 6:20	0	PCR					
		5/03/2014 11:59	0	PCR					
		7/03/2014 17:36	0	negatief					
4	60611906	20/04/2014 6:44	1	negatief	Slechtruikende stoelgang, aanwezigheid van slijmen			Methylmalonzuuracidemie	Clamoxyl, Claforan, dan Dalacin
		26/05/2014 3:20	2	EIA	Waterig stoelgang	Metronidazol 26/05/2014-03/06/2014 dan , "gezien blijvend positieve stoelgangsstalen werd gewicht naar vancomycine per os": 04/06/2014-16/06/2014 , "hiermee negatieveerden de stoelgangskweken"	EIA+, negatief		
		2/06/2014 9:08	3	EIA					
		10/06/2014 10:36	3	negatief					
5	60542208	1ste episode:	3	EIA	1ste episode: geen diarree (C.Diff test oww zus die + voor C. diff)	Vancomycine 10 dagen	negatief	Prematuriteit 29w; Coarctatio aortae, VSD	Geen
		31/03/2014 16:04	4	negatief					
		24/04/2014 15:28	5	negatief					
		2de episode:	5	EIA	2de episode: reden van test C,Diff? Geen diarree, ter controle ?"				Augmentin, Glazidim (UWI met E coli en PSAE)
		21/05/2014 1:33	6	EIA					
		28/05/2014 15:33	6	PCR					
		28/05/2014 18:17	6	negatief					
		12/06/2014 17:58	6	PCR					
		26/06/2014 11:49	7	PCR	Vancomycine: zie Verslag raadpleging neonatologie op 25/09/2014: "laatste kuur Vanco voor Clostridium tem 28/8"				
		25/09/2014 16:05	10	PCR	Advies consult 25/09:AB dient herstart worden				
6	60343918	8/10/2013 12:54	8	PCR	KWS: Stoelgang is altijd vrij plaat en ruikt fel, zurig	Metronidazol 10 dagen	negatief		"Amoxicilline 9 dagen ter protectie , gezien zijn tweelingbroer ziek was"
		16/10/2013 9:11	8						
7	60595209	29/03/2014 20:58	8	negatief	waterig stoelgang				
		14/04/2014 6:45	8	negatief	waterig stoelgang				
		26/04/2014 10:51	9	negatief	waterig stoelgang				
		2/06/2014 7:57	10	EIA	waterig stoelgang	Metronidazol 10 dagen	negatief	Osteopetrosis, Immunosuppressanten, Stamceltransplantatie op 11/03/14	Meronem (13/05-13/06) koorts, steriel kweken
		16/06/2014 9:16	10	negatief		negatief			
8	60536065	15/11/2013 5:21	10	EIA	Waterig stoelgang 14/11; Slijmen in stoelgang 15/11	Metronidazol 10 dagen	negatief	geen	Claforan: 11/11/2013-14/11/2013
		20/11/2013 11:50	10						
9	60427016	7/04/2014 15:44	10	PCR	Waterig stoelgang 2 dagen	Metronidazol 10 dagen	negatief	Prematuritas in voorgescheidenis (33w); Extrofie van de blaas caecum, anale atresie	Tazocin (08/03/2014-21/03/2014)
		14/04/2014 19:22	10	negatief					

Retrospectieve analyse van medische dossiers

Observaties


- ❑ Reden voor de screening voor toxine producerende *C.difficile* bij kinderen <1 jaar: platte, waterige of slijmerige stoelgang
- ❑ In sommige gevallen test voor toxine-producerende *C.difficile* is uitgevoerd bij asymptomatische kinderen (bv. Bij contact met *C.difficile* positieve zus)
- ❑ Bij positieve test worden regelmatig meerdere follow-up stalen opgestuurd tot negatieve resultaat wordt bekomen
- ❑ Resultaten van *C.difficile* test worden gebruikt om efficiëntie van de behandeling van *C.difficile* te evolueren en resulteert in aanvullende kuren van *anti-C.difficile* therapie

Appraisal

- Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?
 - Literatuurbespreking: Kolonisatie vs *C. difficile*-geassocieerde infectie?
 - Wat zijn de Risicofactoren bij neonati en zuigelingen
- Wat is de waarde van follow-up “test of cure”
- Conclusie en To Do's

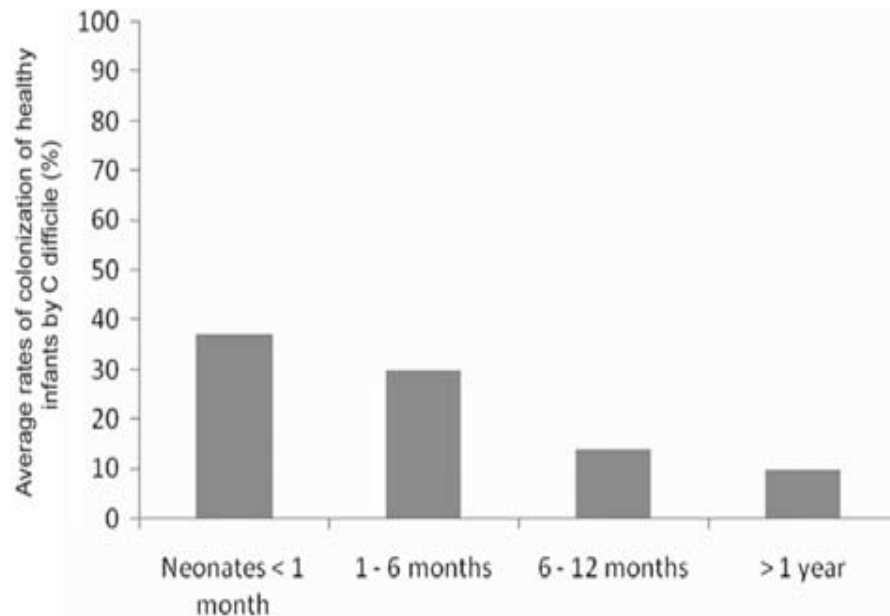
Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Kolonisatie vs *C. difficile*-geassocieerde infectie

- *C. difficile*-geassocieerde infectie komt veel minder vaak bij kinderen dan bij volwassenen (Bryant et al., 2009)
- Kolonisatie is frequent tijdens eerste levensjaar (30- 70%) (Bryant et al., 2009; Jangi et al., 2010)  DD met CDAD
- De darmen van de pasgeborene zijn steriel, maar bij 12 maanden oud zuigeling darmflora is vergelijkbaar met die darmflora van volwassene (Jangi et al., 2010)

C. difficile colonization stratified by age

(Jangi et al., 2010)



- *C. difficile* dragerschap: gemiddeld 37% van zuigelingen 0-1 mnd
- 30% tussen 1 en 6 mnd
- 14% tussen 6 tot 12 mnd
- 3 jaar oud: tussen 0%-3% (zoals bij niet-gehospitaliseerde volwassenen)

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Kolonisatie vs *C. difficile*-geassocieerde infectie

- Incidentie van CDI bij kinderen is toegenomen (2-fold HCUP-KID data 1997-2006) (net als bij volwassenen) **maar** de ernst van de gevallen zijn niet verhoogd (in scherp contrast tot volwassenen data)
- United States Healthcare Cost and Utilization Project Kids reported geen significante positive trends in “mortality, rate of colectomy, or hospital days” (Nylund et al., 2011)

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Kolonisatie vs *C. difficile*-geassocieerde infectie

- De meeste studies hebben geen enkele relatie tussen *C. difficile* en diarree bij pasgeborenen en zuigelingen aangetoond (Bryant et al., 2009):
 - *C. difficile* werd geïsoleerd met gelijke frequentie bij gezonde kinderen tussen 1 week en 1 jaar oud (17%) en kinderen <6 jaar met diarree (18%) (Svedhem et al., 1982)
 - In een studie bij ambulante kinderen, werd *C. difficile* geïsoleerd uit 7% van de patiënten met diarree en 14,8% van de gezonde kinderen. Voorafgaand antibioticagebruik bij 22% (Boenning et al., 1982)

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Kolonisatie vs *C. difficile*-geassocieerde infectie

- *C. difficile* toxin was gedetecteerd in 55% patiënten van NICU, maar “signs of enteric disease, including necrotizing enterocolitis, occurred with equal frequency in both toxin-positive and toxin-negative infants” (Donta et al., 1998; Bryant et al., 2009).
- Toxin B was gedetecteerd in 4.2% van kinderen met diarree en in gelijke proportie van gezonde kinderen (Cerquett et al., 1995)

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Kolonisatie vs *C. difficile*-geassocieerde infectie: In contrast: Tullus studie (1998)

Table 1: Occurrence of *Clostridium difficile* at 6 and 11 months of age in relation to occurrence of diarrhoea between these ages.

Colonization	Children with diarrhoea	Children without diarrhoea	Total no. ^a
Children without <i>Clostridium difficile</i> at 6 months	36 (16 %)	191 (84 %)	227
Children with <i>Clostridium difficile</i> at 6 months	24 (27 %) ^b	66 (73 %)	90
Children with toxin-producing <i>Clostridium difficile</i> at 6 months	7 (23 %)	24 (77 %)	31
Children with <i>Clostridium difficile</i> at both 6 and 11 months	7 (54 %) ^c	6 (46 %)	13

^aTotal number of children with a faecal sample taken at that age and with analysable data on diarrhoea.

^bDenotes $p < 0.05$ compared to children without *Clostridium difficile*.

^cDenotes $p < 0.01$ compared to children without *Clostridium difficile* in faecal samples taken at both 6 and 11 months of age.

- 343 kinderen tussen 6 dagen en 18 maanden
- Cytotoxine test
- 6 dagen, 6 mnd, 11 mnd, 18 mnd
- Hogere percentage van diarree bij kinderen die gekoloniseerd waren met *C. difficile*

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen? Tullus studie (1998)

Projectieve effect van de borstvoeding

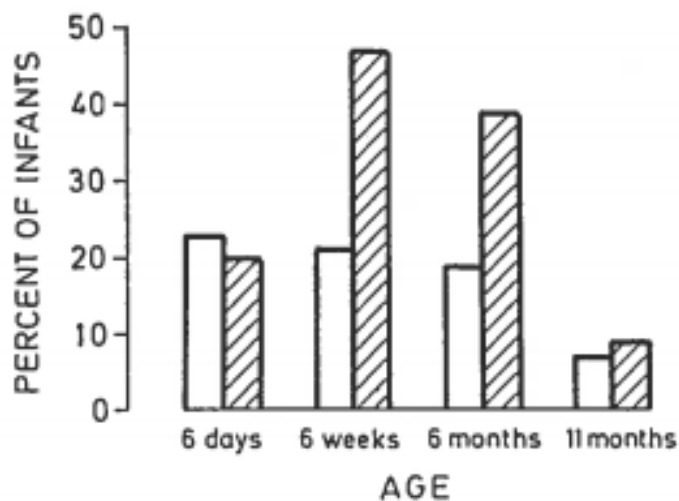


Figure 3: Percentage of infants colonized with *Clostridium difficile* in relation to breast feeding at the different ages. The unfilled areas represent infants who were breast-fed at the time and the hatched areas those who were not.

- Kinderen met borstvoeding werden significant minder vaak gekoloniseerd met *C. difficile* dan kinderen met flesvoeding
- Kolonisatie met *C.difficile*:
 - 6 weken: 21% vs 47%, $p < 0,05$)
 - 6 maanden: 19% vs 39%, $p < 0,001$

Resistentie voor CDAD in Zuigelingen

Hypothese

- Afwezigheid van toxine-receptoren in immature enterocyten (Eglow et al., 1992)
- Neutralisatie door secretorische IgA en oligosacchariden uit moedermelk (Jangi et al., 2010)

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Risicofactoren

- ❑ Sporadische case-reports suggereren dat ernstige CDI bij zuigelingen met een onderliggende darmpathologie
- ❑ *C. difficile* pseudomembraneuze colitis vastgesteld bij autopsie bij kinderen met de ziekte Hirshprung's (Qualman et al., 1990)
- ❑ Fatal *C. difficile*-geassocieerde pseudomembraneuze colitis is ook beschreven in een te vroeg geboren baby met necrotiserende enterocolitis (Singer et al., 1986)
- ❑ Niet bekend: causaal vs incidenteel vanwege de hoge frequentie van toxigene *C. difficile* in deze leeftijdsgroep

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Risicofactoren

- **Policy statement on *C. difficile* infection in infants and children from American Academy of Pediatrics (2013):**
- “Test results for infants less 1 year of age can be difficult to interpret due to high rates of asymptomatic colonization”
- “The testing of infants should be limited to those with Hirschsprung disease or other severe motility disorders or in an outbreak situation”

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Risicofactoren:

- **Gastrostomy or jejunostomy tube, elemental nutrition via gastric or small bowel tube** (Chen et al., 2012)
- **Gebruik van protonpompremmers en histamine 2 receptor antagonists bij kinderen** (Turco et al. , 2010)

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Risicofactoren

Antimicrobial agents that may induce *Clostridium difficile* diarrhea and colitis

Frequently associated	Occasionally associated	Rarely associated
Fluoroquinolones	Macrolides	Aminoglycosides
Clindamycin	Trimethoprim	Tetracyclines
Penicillins (broad spectrum)	Sulfonamides	Chloramphenicol
Cephalosporins (broad spectrum)		Metronidazole
		Vancomycin

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Risicofactoren:

- Immunodeficiency (hypogammaglobulinemia (Gryboski et al., 1991) and immunecompromise) (Chen et al., 2012)
- Cancer-related or solid-organ transplant-related immunosuppression (Burgner et al., 1997; Brunetto et al., 1988; Tai et al., 2011)

Wat is de diagnostische waarde van screening voor toxine producerende *C. difficile* bij neonati en zuigelingen?

Risicofactoren:

- **Infant botulism** (Thompson et al.,1983; Schechter et al.,1999)
- **Interleukin-8 AA polymorphism** (Jiang et al., 2007)
- **Inflammatory bowel disease – children and adolescents** (Gryboski et al.,1991; Pascarella et al., 2009; Cooperstock et al., 2014)

Conclusie

Testen voor toxine producerende *C. difficile* in neonati en zuigelingen:

- Screening bij neonati en zuigelingen is niet zinvol en moeilijk interpreteerbaar door hoge percentage van asymptomatische kolonisatie
- Testen indien klinisch verantwoord bij aanwezigheid van significante comorbiditeit (zie risicofactoren)
- En het gebruik van antibiotica in de laatste 1 maand
- “Diagnoseregule 37: aanrekenbaar aan RIZIV bij personen > 2 jaar, tenzij na transplantatie”

Wat is de waarde van follow-up “test of cure”

- The American Academy of Pediatrics (2013): “Test of Cure” is not recommenden”
- Uitscheiding van toxine komt voor in 13% tot 24% na 2 weken en 6% na 4 weken na de behandeling (Heimer et al., 1996; Wullt et al., 2004)
- Gezien hoge gevoeligheid van PCR testen, een interval van meer dan 4 weken nodig voor het testen voor een recidief (Policy statement AAP (2013))

To do/actions

- Bepaling van Risico factoren in multidisciplinaire bespreking voor de detectie van *C. difficile* in kinderen <1 jaar
- “Test of Cure” wordt niet aanbevolen, maar aangezien afdeling neonatologie gebruik maakt van de follow-up test voor *C. difficile* om tijd van isolatie te verminderen, werd overeengekomen dat de periode van 7 dagen zal worden toegepast voor de volgende *C. difficile* test



Bedankt