

Probiotica in *Clostridium difficile* infectie (CDI)

In de afgelopen maanden (2012-2013) zijn er een opmerkelijk groot aantal veelbelovende wetenschappelijke A-publicaties in de internationale literatuur verschenen met als onderwerp de preventie en bestrijding van de “terugkerende” *Clostridium difficile* infectie (recurrent CDI).

Kliniek

De opleving van de aandacht voor CDI komt met name door de opkomst van nieuwe hypervirulente stammen, een afname van de klinische respons op antibiotica, een toename van incidentie en prevalentie en de aanwezigheid van ten minste drie toxines. *Clostridium difficile* heeft een breed klinisch spectrum van asymptomatische (besmettelijke) dragers, via diarree tot en met pseudomembraneuze colitis, toxisch megacolon en dood.

Doordat *Clostridium difficile* een sporenvormer is kan er ook na antibiotica makkelijk endogene zelfbesmetting plaatsvinden, tevens zijn de sporen een probleem bij contaminatie van faciliteiten en verhogen ze de transmissie kans. Al deze factoren geven een hoge “unmet medical need”.

Donor-Faeces

Een aantal Nederlandse wetenschappers liet begin 2013, in het New England J of Medicine, zien dat duodenale infusie van donor-faeces CDI in meer dan tachtig procent van de gevallen kon oplossen waar vancomycine dit slechts in 31% en vanco+darmlavage in 23%. De resultaten waren zo spectaculair dat de studie na de interim analyse gestopt werd zodat ook de placebo groep de behandeling kon ontvangen. Andere groepen over de hele wereld hebben soortgelijke positieve resultaten laten zien, de behandeling is echter erg kostbaar.

Moleculaire biologi

In een artikel uit maart 2013 geven we een overzicht van alle moleculaire, genetische en metabolome mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan en soms versterken van het klinische beeld. De conclusie hier is dat nog niet alle aspecten van de bacterie, zoals hij nu bekend is, meegenomen zijn bij het ontwikkelen van een effectieve bestrijdingsstrategie.

Pre- en Probiotica

De spectaculaire resultaten met faeces transplantaties en recente studies met fidaxomycine laten zien dat het behoud van de normale microbiota (meer dan een kilo levende bacteriën in de darm) geassocieerd is met een lagere kans op herhaling van CDI. Verschuiven van het microbiota profiel van gezond naar ziek is afhankelijk van vele factoren zoals voeding, antibiotica, trauma, stress, toxines en zelfs een auto-immuun respons. Herstel van de gezonde microbiota is voornamelijk mogelijk door voeding met veel oplosbare vezels (galacto- en fructo oligosaccharides ook wel pre-biotica genoemd) zodat de endogene/eigen melkzuurbacteriën weer uit kunnen groeien. Ook kan een mengsel van levende melkzuurbacteriën genomen worden (probiotica) om het proces te versnellen. Zeer recente studies laten in patiënten en vrijwilligers zien dat zulke cocktails (meerdere producten of een multispecies product), mits gebruikt bij de juiste doses, CDI zeer efficiënt tegen kan gaan.

Meta analyses

Naast recente studies met nieuwe producten zijn er ook meta-analyses verschenen van alle bona-fide studies tot nu toe. Uit deze analyses kwam naar voren dat probiotica de incidentie van CDAD (diarree door CD) met 53-66% kunnen verminderen met een “number needed to treat” van slechts 8. In sommige groepen patiënten en probiotica konden zeer significante reducties gevonden worden ($p=0.003$) terwijl voor andere product/patiënt combinaties geen significantie gevonden werd. De geanalyseerde studies waren voornamelijk samengesteld van gemiddelde-kwaliteit data maar positief en met een gemiddelde afname van 20% van de bij-effecten ten opzichte van de placebo (RR 0.8; Cochrane 2013). De meta-analyses geven duidelijk aan dat de perfecte combinatie mogelijk is maar nog niet universeel toepasbaar.

Economie

De kosten van CDI zijn afhankelijk van de toegepaste rekenmethodiek maar lopen op tot tientallen miljarden dollars wereldwijd. Directe kosten van primaire CDI lopen uiteen van 2.000 (USA) tot 3.000 (UK) euro, systeemkosten van bijna 4.000 (USA) tot 6.000 (EU), en kunnen oplopen tot 11.000 euro voor recurrent-CDI. Uit Canadese studies kwam naar voren dat een op de tien CDI patiënten uiteindelijk hieraan dood gaat. Het gebruik van een dubbele dosis probiotica leverde in Canada een besparing op van twee duizend euro per person (in model met 1000 patiënten).

Conclusie

Mits goed gebruikt en gedoseerd en in combinatie met juiste voeding en/of met prebiotische vezels kunnen melkzuurbacteriën een grote kostenbesparing (met minder bijwerkingen) opleveren in CDI preventie en bestrijding. Het behandelprotocol is productafhankelijk. Brandt, L.J. (2012) 'Fecal Transplantation for the Treatment of Clostridium difficile Infection', Gastroenterology & Hepatology, no. 3, March, pp. 191-194.

Literatuur

- Fansi, A.,A.K., Guertin, J.,R. and LeLorier, J. (2012) 'Savings from the use of a probiotic formula in the prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea.' Journal of Medical Economics, 15(1):53-60.
- Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, Guyatt GH, Johnston BC (2013) Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhea in adults and children (Review) The Cochrane collaboration. The Cochrane Library 2013, Issue 5. <http://www.thecochranelibrary.com>
- Hell M., Bernhofer, C., Stalzer. P., Kern, J.M. and Claassen, E. (2013) 'Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. Beneficial Microbes, 4(1):39051.
- Hempel, S., Newberry, S.,J., Maher, A.,R., Wang, Z., Miles, J.,N.,V., Shanman, R., Johnsen, B. and Shekelle, P. (2012) 'Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea', JAMA, 307(18), 1959-1969.
- Islam, J., Cohen, J., Rajkumar, C. and Llewelyn, M.J. (2012) 'Probiotics for the prevention and treatment of *Clostridium difficile* in older patients.', Age and Ageing, vol. 2012, 0, 1-6.
- Johnston, B.C., Stephanie S., Goldenberg, J.Z., Thorlund, K., Vandvik, P.O., Loeb, M. And Guyatt, G.H. (2012) Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A systematic review and meta-analysis. Annals of Internal Medicine epub www.annals.org Nov 13th.
- Louie, T.,J., Cannon, K., Byrne, B., Emery, J., Ward, L., Eyben, M. and Krulicki, W. (2012) Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin Infect Dis., 55 Suppl 2:S132-42.
- Moudgal, V. and Sobel, J.D. (2012) '*Clostridium difficile* Colitis: A Review', Hospital Practice, no. 1.
- Ouwehand, A.,C., DongLian, C., Weijian, X., Stewart, M., Ni, J., Stewart, T., and Miller, L.,E. (2013) 'Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a clinical setting: a randomized dose response study', submitted for publication.
- Tschudin-Sutter, S., Widmer, A, F, and Perl, T.M. (2012) '*Clostridium difficile*: novel insights on an incessantly challenging disease' Curr Opin Infect Dis, 25(4), 405-411.
- Van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp M.D., Fuentes, S., Zoetendal, E.G., De Vos, W., Visser, C.E., Kuijper, E.J., Bartelsman, J.F.W.M., Tijssen, J.G.D., Speelman, P., Dijkgraaf, M.G.W. and Keller, J.J. (2013) 'Duodenal Infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*', The New England Journal of Medicine, 368: 407-415.
- Vidlock, E.J. and Cremoni, F. (2012) 'Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea', Alimentary.