Hoge
Gezondheidsraad

AANBEVELINGEN VOOR DE BEHEERSING EN PREVENTIE VAN *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-INFECTIES IN ZORGINSTELLINGEN

JULI 2017
HGR NR 9345

.be

Hoge Gezondheidsraad

AANBEVELINGEN VOOR DE BEHEERSING EN PREVENTIE VAN *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-INFECTIES IN ZORGINSTELLINGEN

JULI 2017
HGR NR 9345

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides Belgian healthcare facilities with specific recommendations on the prevention and control of infections with Clostridium difficile in health care facilities

.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad
Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97
E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Auteursrechten voorbehouden.
U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:
Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen voor de beheersing en preventie van *Clostridium difficile*-infecties in zorginstellingen. Brussel: HGR; 2017. Advies nr. 9345.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: **www.hgr-css.be**

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

Hoge Gezondheidsraad

ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9345

Aanbevelingen voor de beheersing en preventie van *Clostridium difficile*-infecties in zorginstellingen

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides Belgian healthcare facilities with specific recommendations on the prevention and control of infections with Clostridium difficile in health care facilities

Versie gevalideerd op het College van juli 2017[1]

Samenvatting

Clostridium difficile-infecties (CDI) worden gekenmerkt door darmletsels veroorzaakt door toxinogene *Clostridium difficile*-stammen die meerdere verschillende toxines produceren. CDI's treden slechts op na een reeks specifieke verschijnselen (darmdysbiose + productie van toxines + receptiviteit van de gastheer); diarree en pseudomembraneuze colitis (PMC) zijn de meest belangrijke klinische verschijnselen. Binnen zorginstellingen zijn CDI's een aandachtspunt voor de volksgezondheid, gezien hun stijgende incidentie.

De huidige aanbevelingen, bestemd voor de verantwoordelijken van zorginstellingen, werden samen met het WIV (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid) uitgewerkt en op basis van zijn recente epidemiologische rapporten.
Hoewel de deelname aan de nationale surveillance optioneel geworden is, wordt het aanbevolen om, gezien de stijgende incidentie van *Clostridium difficile,* een lokale surveillance te handhaven.

Verschillende diagnosetechnieken zijn beschikbaar (detectie van toxines, aantonen van *C. difficile*, PCR {*polymerase chain reaction*}, typering, enz.) en in de aanbevelingen wordt een optimaal beslissingsschema voor de biologische diagnose van CDI aangereikt.

De risicofactoren hangen samen met de antibioticatherapie (type, duur), maar ook en meer in het algemeen met alles wat het ecosysteem van het maag-darmstelsel wijzigt. Ook de factor "gastheer" moet in aanmerking worden genomen (leeftijd, infecties en onderliggende ziektes, immunosuppressie, malnutritie, enz.), evenals in zekere zin de onmiddellijke omgeving (in het kader van een ziekenhuisopname).

De preventie van CDI vergt een multimodale strategie inbegrepen een aanpassing van het antibioticabeleid (restrictie, onderbreking), een vroegtijdige en aangepaste behandeling en natuurlijk een preventie van de overdracht.

[1] De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

Wat dit laatste betreft wordt met aandrang gewezen op het belang van het opvolgen en het strikt toepassen van de algemene voorzorgsmaatregelen (handhygiëne, persoonlijke beschermingsmiddelen, enz.) en bijkomende contactmaatregelen, zelfs in het geval van asymptomatische patiënten (of in afwachting van een bevestiging).
Talrijke recente studies suggereren immers dat deze laatste aan de oorsprong kunnen liggen van nieuwe gevallen van CDI (besmetting van de huid, omgeving). Buiten een epidemische context wordt het aanbevolen om de kamer van de patiënt met een CDI dagelijks te reinigen en ontsmetten met een sporendodend product. Protocollen worden voorgesteld.

Tot slot vestigt de HGR de aandacht op de definitie van een epidemie en beveelt maatregelen aan in functie van de aangetroffen situatie gaande van maatregelen in eerste lijn (situatie onder controle) tot de laatste ultieme maatregel, een volledige opnamestop voor de afdeling totdat de laatste gekoloniseerde patiënt ontslagen is.

Afkortingen en symbolen

AIDS	*Acquired immune deficiency syndrome*
CDI	*Clostridium difficile* infectie
CIA	*Chromatographic immunoassay*
CPE	Cytopathogeen effect
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
ELISA	*Enzyme-linked immunosorbent assay*
GDH	Glutamaat dehydrogenase
HA-CDI	Ziekenhuisverworven CDI
HGR	Hoge Gezondheidsraad
IA	Immunoassay
MDRO	*Multi-drug resistant organisms*
MIC	Minimale inhiberende concentratie
MLST	*Multilocus sequence typing*
MLVA	*Multiple locus variable-number tandem repeat analysis*
MZG	Minimale ziekenhuis gegevens
NaDCC	Natriumdichloorisocyanuraatdihydraat
NSIH	Dienst “Zorginfecties en antimicrobiële resistentie” (WIV)
PBM	Persoonlijke beschermingsmiddelen
PCR	*Polymerase chain reaction*
PFGE	*Pulsed field gel electrophoresis*
PMC	Pseudomembraneuze colitis
RNA	Ribonucleïnezuur
UV	Ultravioletstralen
WIV	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
WZC	Woonzorgcentrum

Keywords and MeSH *descriptive terms*[2]

Mesh terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Clostridium difficile	*Clostridium difficile*	*Clostridium difficile*	*Clostridium difficile*	*Clostridium difficile*
	Prevention	Preventie	Prévention	Prävention
	Control	Beheersing	Maîtrise	Kontrolle
Prevention and control	Management	Aanpak	Prise en charge	Management
Health Care systems; Delivery of Health Care	Healthcare facilities	Zorginstellingen	Institutions de soins	Krankenpflegeeinrichtungen

MeSH (Medical Subject Headings) is de thesaurus van de NLM (National Library of Medicine) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.

METHODOLOGIE

Na analyse van de bezorgdheden van terreinactoren en overeenkomstig de wettelijke verplichtingen van de HGR inzake infectiebeheersing tijdens de zorg (KB van 2007[3]), hebben het College, de voorzitter van het domein "Infectiebeheersing tijdens de zorg" en de ad-hoc werkgroep de nodige expertises geïdentificeerd. Op basis hiervan werd een ad-hoc werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: ziekenhuishygiëne, infectiologie en klinische microbiologie. De experten van de werkgroep hebben een algemene en ad hoc belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer reviewed*), alsook op het oordeel van de experten.

Op sommige plaatsen in het advies worden de aanbevelingen ingedeeld naar hun niveau van doeltreffendheid (advies van experten):
- Niveau 1: sterk aanbevolen;
- Niveau 2: aanbevolen;
- Niveau 3: te overwegen.

De herziening van het vorige advies inzake *Clostridium difficile* (nr. 8365 uit 2008) kaderde aanvankelijk binnen de werkzaamheden van de "groep MDRO" (*multi-drug resistant organisms*). De betrokken experten stelden echter vast dat – volgens de gehanteerde definitie van het concept MDRO in deze groep – *Clostridium difficile* niet tot deze categorie bacteriën behoort. Het al gerealiseerde werk door de specifieke subgroep binnen de "groep MDRO", diende vervolgens als vertrekpunt voor dit (bijgewerkte) advies.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep werd het advies ten slotte gevalideerd door het College.

[2] De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

[3] Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 23 oktober 1964 tot bepaling van de normen die door de ziekenhuizen en hun diensten moeten worden nageleefd.

INHOUDSOPGAVE

1. Microbiologische kenmerken en klinisch beeld 5
1.1 Algemene eigenschappen..... 5
1.2 Fysiopathologie..... 8
2. Epidemiologie en Belgische context 10
3. Diagnostiek..... 14
3.1 Staalname 14
3.2 Nomenclatuur RIZIV 14
3.3 Opsporen van toxines en kweek..... 14
3.4 Nucleïde amplificatietests 15
3.5 Typering 16
4. Risicofactoren..... 18
5. Preventie..... 19
5.1. Situering van het antibioticabeleid in de controle van CDI 20
5.2. Situering van de behandeling in de controle van diarree..... 20
5.3 Overdrachtspreventie 21
6. Beheer van CDI-epidemieën..... 32
6.1 Maatregelen in de eerste lijn..... 32
6.2 Maatregelen in de tweede lijn 33
6.3 Maatregelen in de derde lijn..... 33
6.4 Maatregelen in de vierde lijn 33
7. Referenties en andere bronnen 34
8. Samenstelling van de werkgroep..... 41

1. MICROBIOLOGISCHE KENMERKEN EN KLINISCH BEELD

1.1 Algemene eigenschappen

Kweekeigenschappen

Clostridium difficile is een anaerobe sporenvormende grampositieve bacil. De grootte varieert van 0,5 tot 2 µm breedte bij 3 tot 15 µm lengte. De bacterie heeft soms peritriche zweepdraden. De sporen zijn ovaal, subterminaal (zelden terminaal) en vervormend. Onder anaerobiose ontwikkelt de bacterie zich snel op een agarvoedingsbodem hart-hersenen aangereikt met 5 % paardenbloed. De kolonies hebben na 24 uur incubatie een grootte van 2 tot 4 mm en kunnen na 48 uur 8 tot 12 mm bereiken. Ze zijn grijs, mat, opaak en fluoresceren onder ultraviolet-licht. Hun omtrek is onregelmatig. Bij onderzoek met een binoculaire loep, vertonen ze een kenmerkend "gebroken glas" aspect. De bacteriën hebben slechts een zeer korte levensduur op agarbodems in een aerobe omgeving.

C. difficile groeit gemakkelijk op een vloeibare thioglycolaatbodem of een thioglycolaatbodem met 3 promille agar. Na 72 uur incubatie op deze bodem is de sporulatie maximaal. In een hermetisch gesloten tube kan een stam onder deze omstandigheden gedurende jaren bij kamertemperatuur bewaard worden. Het kiemen van de sporen is lysozym-afhankelijk en kan geïnduceerd worden door taurocholaat of natriumcholaat 0,1 %.

C. difficile bevat geen protease, fosfolipase C of lipase. Alle stammen vergisten glucose en mannitol; ze vergisten geen galactose, arabinose, xylose, mannose, maltose, rhamnose, raffinose of lactose. De belangrijkste geproduceerde vluchtige zuren zijn azijnzuur, isoboterzuur, boterzuur, isovaleriaanzuur, valeriaanzuur en isocapronzuur.

Virulentiefactoren

De toxinogene stammen produceren twee toxines (toxine A of enterotoxine of TcdA, toxine B of cytotoxine of TcdB) die darmletsels induceren (Lyerly *et al*.,1988). Toxines A en B zijn eiwittoxines met grote afmetingen (respectievelijk 308 kDa en 279 kDa) en hebben een dichte proteïnestructuur met 4 functionele domeinen. Het C-terminaal gelegen domein is verantwoordelijk voor de hechting van toxines aan enterocyten en het N-terminaal gelegen domein voor de katalytische activiteit glucosyltransferase. Beide toxines hebben enterotoxische en cytotoxische eigenschappen. TcdA en TcdB worden respectievelijk door genen *tcdA* en *tcdB* gecodeerd die zich bevinden op een pathogeniteitslocus (PaLoc) van 19,6 kB (Dupuy & Sonenshein, 1998). Deze PaLoc bevat ook een positief regulerend gen van de transcriptie (*tcdR*), een repressor van de transcriptie (*tcdC*), alsook het gen *tcdE* dat een rol zou spelen in de excretie van de toxines (Carter *et al*., 2011, Govind & Dupuy, 2012). Uit recente gegevens gebaseerd op het gebruik van isogene mutanten in een hamstermodel voor colitis blijkt dat beide toxines A en B tot de dood van de dieren kunnen leiden (Kuehne *et al*., 2013).

Een derde toxine, het binaire of hypervirulente toxine (CDT) (Perelle *et al*., 1997; Gerding *et al*., 2014) wordt teruggevonden bij ongeveer 16 tot 23 % van de stammen (Stubbs *et al*., 2000; Eckert *et al*., 2013; Goncalves *et al*., 2014). Het bestaat uit twee subeenheden CDTa (48 kD, het enzymatische deel) en CDTb (99 kDa, het bindend deel). Deze toxine werkt rechtstreeks in op de actinefilamenten door middel van ADP-ribosylatie (Popoff *et al*., 1998) en is verwant aan het iotatoxine van *Clostridium perfringens.* Het toxine wordt gecodeerd door de genen *cdtA* et *cdtB* die gegroepeerd liggen op de locus CdtLoc op een afstand van de PaLoc. Het zou een bijkomende virulentiefactor zijn, maar zijn rol in de virulentie is nog slecht gekend.

Bij de mens wordt dit toxine het vaakst in verband gebracht met ernstige vormen van infecties en is het toxine verantwoordelijk voor een verhoogde mortaliteit na 30 dagen (Barbut *et al*., 2005; Geric *et al*., 2006; Bacci *et al*., 2011). *In vitro* zou het de binding van de bacterie aan enterocyten doen toenemen (Schawn *et al*., 2009). Recent is gebleken dat bij inoculatie van isogene mutanten bij hamsters dit toxine kon bijdragen tot de virulentie van de stammen (Kuehne *et al*., 2013).

Er bestaan stammen die geen enkel toxine produceren: deze zijn niet pathogeen. Stammen die enkel het toxine B produceren werden eveneens beschreven. Ze komen zelden voor, maar zijn wel pathogeen.

In 2005 hebben Warny en medewerkers de kenmerken van de epidemische stammen NAP1/027 beschreven: ze produceren grotere hoeveelheden toxine A en B dan de gewoonlijke *C. difficile*-stammen en secreteren een binair toxine (Warny *et al*., 2005). De hyperproductie van toxines A en B zou te wijten zijn aan een deletie op positie 117 van het gen *tcd*C, hetgeen een verschil in lezing en een korter eiwit TcdC met zich meebrengt (Carter *et al*., 2011). Bovendien zijn de epidemische stammen NAP1/027 resistent tegen talrijke antibiotica, waaronder fluoroquinolonen, wat hen een selectief voordeel oplevert. Uit fylogenetische analyses op basis van volledige sequentiëring van het genoom blijkt dat alle epidemische stammen NAP1/027 die wereldwijd geïsoleerd werden allemaal afgeleid zijn van twee verschillende klonen die gelijktijdig in Noord-Amerika zijn opgedoken (He *et al*., 2013).

Habitat, pathologieën

Bij de mens wordt *C. difficile* in de stoelgang van pasgeborenen aangetroffen met een frequentie die kan oplopen tot 70 % (Delmée *et al*., 1998). Dit percentage vermindert gestaag gedurende de eerste levensmaanden, om rond het tweede levensjaar de frequentie te bereiken die wordt waargenomen bij een volwassen populatie, die geschat wordt op 1 tot 3 %. *C. difficile* komt ook voor in de darmen van talrijke dieren (Janezic *et al*., 2014; Magistrali *et al*., 2015).

Historisch gezien is *C. difficile* de agens voor pseudomembraneuze colitis (PMC), een pathologie waarvan een eerste beschrijving uit de vorige eeuw dateert, wanneer Finney bij een autopsie de difterische membranen beschrijft in de darmen van een aan diarree overleden patiënt in de nasleep van een maagtumorresectie (Finney, 1893). Deze pathologie die het slijmvlies van het colon en rectum aantast, wordt gekenmerkt door een uitgesproken inflammatoir infiltraat en de aanwezigheid van fibrineuze pseudomembranen die zich hechten aan het slijmvlies. Diarree is het voornaamste symptoom: ze is meestal waterachtig of slijmerig, zelden bloederig of overvloedig en duikt plots op. *C. difficile* en de geproduceerde toxines worden in nagenoeg 100 % van de gevallen van PMC aangetroffen.

C. difficile is eveneens verantwoordelijk voor 15 tot 25 % van de gevallen van diarree na een antiobioticabehandeling, waar bij een rectoscopie niet de typische PMC-letsels, maar eerder tekenen van aspecifieke colitis aan het licht komen. De infectie veroorzaakt door *C. difficile* (CDI) vertegenwoordigt een frequente complicatie bij de gehospitaliseerde patiënt. De verblijfsduur wordt verlengd met 7 tot 21 dagen in vergelijking met de niet-geïnfecteerde controlegroep gematcht volgens leeftijd en ernst van de onderliggende ziekte. De mortaliteit na 30 dagen varieert, volgens de studies, van 3 tot 30 % en een recente studie uit 2013 suggereert dat het overlijdensrisico van patiënten met CDI 2,5 keer hoger ligt dan in de controlegroep, gematcht volgens leeftijd en onderliggende ziekte (Hensgens *et al*., 2013). De impact van CDI op de kosten is hoog: voor de EU werden die op jaarlijks ongeveer 3 miljard euro geraamd. In Frankrijk werd de meerkost geschat op € 9.024 (Le Monnier A. *et al*., 2013) per episode.

De voornaamste meerkosten zijn toe te schrijven aan de opnameduur, de specifieke behandelingen en de getroffen maatregelen om de infectie te beheersen.

In de ambulante praktijk is de incidentie moeilijk te beoordelen, omdat er minder systematisch onderzoek naar wordt gevoerd dan in de ziekenhuizen. Recent uitgevoerde studies in de Verenigde Staten suggereren dat een gemeenschapsverworven (*community-acquired)* CDI steeds vaker voorkomt (Khanna *et al*., 2012) . Uit een Australische studie blijkt dat 10 % van de stoelgangstalen die door huisartsen naar het laboratorium verstuurd werden, positief was wanneer er een context van een recente antibioticatherapie was (Riley *et al*., 1995). In het Verenigd Koninkrijk steeg bij patiënten, die tijdens hun verblijf in een acuut ziekenhuis een stoelgangstaal voor analyse verstrekten (inkomende patiënt, buitengaande patiënt of spoedevaluatie), het aandeel van *community-acquired* CDI (aanvang 0 tot 2 dagen na de opname) van 22 % in 2007-2008 naar 42 % in 2013-2014 (PHE, 2014). Onlangs werden in de literatuur ernstige gevallen van *community-acquired* infecties gerapporteerd bij bevolkingsgroepen die tot nu toe als lage risicogroepen beschouwd werden (vrouwen tijdens peripartum of jonge volwassenen) (Tartof *et al*., 2014).

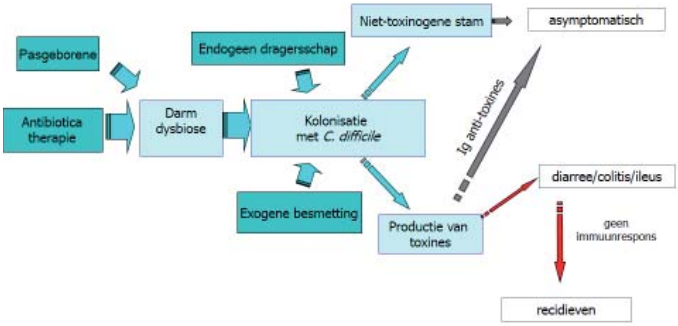
C. difficile kan uitzonderlijk infecties buiten de darmen veroorzaken, zoals artritis, osteomyelitis, abdominaal abces of bacteriëmie (Garcia-Lechuz *et al*., 2001).

De situatie bij pasgeborenen en kleine kinderen verschilt volledig van die bij volwassenen. In vele gevallen waar *C. difficile* geïsoleerd wordt, betreft het niet-toxinogene stammen, wat de afwezigheid van symptomen heel goed verklaart. Toch bestaat het dragerschap van toxinogene stammen en kunnen bij asymptomatische kinderen gelijkaardige concentraties van toxine B worden aangetroffen als bij volwassenen met colitis (Lai *et al*., 1997). Anderzijds werden gevallen van PMC en CDI gerapporteerd bij zeer jonge kinderen (Richardson *et al*., 1983). In de praktijk heeft het opsporen van *C. difficile* bij kinderen jonger dan 2 jaar geen nut. Bij kinderen ouder dan 2 jaar kan in tweede instantie *C. difficile* worden opgespoord, na eliminatie van andere infectieuze etiologieën (Schutze & Willoughby, 2013).

Volgens Lees *et al*. (2016) wordt het algemeen aangenomen dat *C. difficile* relatief frequent aanwezig is bij pasgeborenen, maar dat de betekenis en de effecten op de microbiota op latere leeftijd nog bepaald moeten worden. Mogelijke hypotheses voor het gebrek aan *C. difficile*-ziekte in deze populatie zijn onder andere: immatuur darmslijmvlies met een gebrek aan receptoren voor *C. difficile*-toxines, immunoglobulinefracties in de moedermelk die verhinderen dat de toxines aan hun receptoren binden, alsook de aard en de samenstelling van de darmmicrobiota van zuigelingen die een beschermende rol spelen tegen de wildgroei van *C. difficile.* Een collaboratief beleidsdocument gepubliceerd door de *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) draagt de visie uit dat in de context van een hoge prevalentie van asymptomatisch dragerschap, er niet kan worden verondersteld dat *C. difficile* de oorzakelijke agens van diarree is vóór de adolescentie (vooral bij jongere kinderen).

1.2 Fysiopathologie

CDI's treden slechts op na een reeks gebeurtenissen die geschematiseerd worden in figuur 1.



Figuur 1: Fysiopathologie van *Clostridium difficile*-infecties (Delmée *et al*.,2001).

1. **Darmdysbiose**. Het proces wordt in gang gezet door een verstoring van de darmmicrobiota. Deze situatie treedt op tijdens een antiobioticatherapie of is van meet af aan aanwezig bij pasgeborenen en kleine kinderen bij wie de darmmicrobiota in ontwikkeling is. De darmdysbiose van patiënten met CDI wordt gekenmerkt door een daling van het aantal *Bacteroides* en een stijging van *Firmicutes* (Manges *et al*., 2010). Het doorbreken van het barrière-effect maakt het voor *C. difficile*, van zowel endogene (al aanwezig) als exogene oorsprong (verworven tijdens een hospitalisatie) mogelijk om te voorschijn te komen en zich te vestigen (Beaugerie & Petit, 2004). Dankzij oppervlakte-eiwitten kunnen de stammen zich aan de enterocyten van het darmslijmvlies hechten en wordt het kolonisatieproces bevorderd: eiwit van stam S, Cwp66 (*cell wall protein*), Fbp68 (*fibronectin binding protein*), GroEL (*heat shock protein*), FliC (flagelline) en FliD (*flagellar hook-associated protein 2*) (Janoir *et al*., 2004).

2. **Productie van toxines**. Enkel de toxinogene stammen, dit betekent dat ze in staat zijn om toxines A (TcdA) en B (TcdB) te produceren, worden als pathogeen beschouwd (Voth & Ballard, 2015). Na binding aan hun receptoren worden deze twee toxines door endocytose geïnternaliseerd, daarna gematureerd in de enterocyt. Ze katalyseren de glycosylatie van cytosolische Rho-eiwitten, hetgeen de vorming van actinefilamenten verhindert en de intercellulaire verbindingen wijzigt met de celdood tot gevolg. Ze wekken ook een intense ontstekingsreactie op met rekrutering van polynucleairen en monocyten ter hoogte van de *lamina propria* van de darm en vrijgave van pro-inflammatoire cytokinen (IL8, TNF).

3. **Ontvankelijkheid van de gastheer** en meer bepaald zijn serum-immuniteit ten opzichte van toxines. De lang onbekende rol van serum-immuniteit als beschermende factor voor een *C. difficile*-infectie kwam begin deze eeuw aan het licht dankzij de werkzaamheden van Kyne et coll. (Kyne *et al*., 2000; Kyne *et al*., 2001). Bij het volgen van een patiëntencohort onder antibiotica, hebben Kyne et coll. aangetoond dat de patiënten met een laag antilichaamniveau anti-toxine A in het serum meer risico liepen op een infectie, nadat ze een *C. difficile*-stam (Kyne *et al*., 2000) hadden verworven. Voorts lopen patiënten die tijdens de infectie een onvoldoende immuunrespons ontwikkelen een groter risico op recidief (Kyne *et al*., 2001). Deze waarnemingen hebben de weg vrijgemaakt voor twee nieuwe therapeutische of preventieve opties: (i) de parenterale toediening van antitoxine immunoglobulines heeft het al mogelijk gemaakt om doeltreffend patiënten te behandelen met refractaire of multirecidiverende colitis en (ii) meerdere vaccins zijn op dit ogenblik in ontwikkeling.

2. SURVEILLANCE EN EPIDEMIOLOGISCHE CONTEXT IN BELGIË

CDI's zijn een belangrijke oorzaak van diarree en PMC in acute en chronische zorginstellingen. Een stijging van de incidentie werd het afgelopen decennium gerapporteerd in verschillende landen wereldwijd. Deze toename wordt aan meerdere factoren toegeschreven: een toenemend gebruik van sommige antibiotica, een toenemende bevolking met risicofactoren (ouderen) en de opkomst van virulentere stammen.

Een surveillance van de incidentie van CDI is aanbevolen om een epidemische situatie te kunnen aantonen en/of om de invloed van de getroffen maatregelen te kunnen evalueren. Voor deze surveillance moeten gestandaardiseerde definities gebruikt worden om de gegevens door de tijd te kunnen vergelijken.

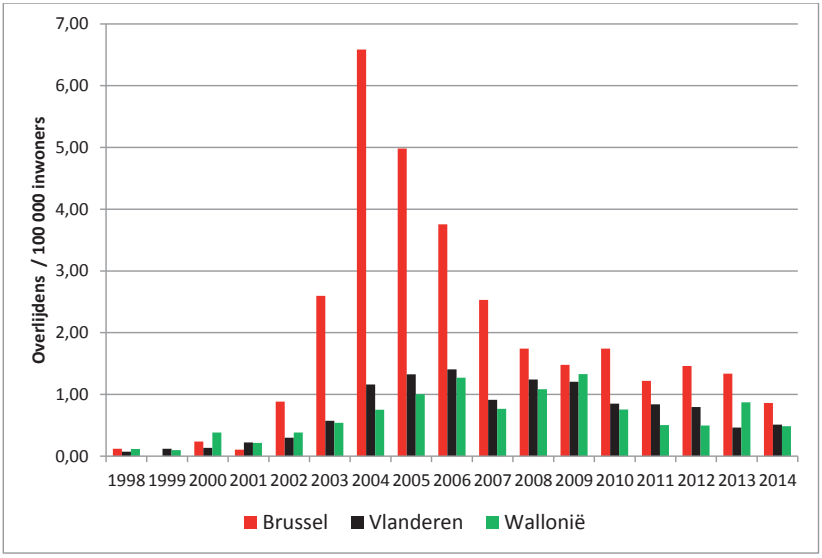
Definitie van een geval van CDI: geval met diarree (minstens drie vloeibare ontlastingen gedurende tenminste 24 uur zonder een andere duidelijke oorzaak) of toxisch megacolon en een positieve laboratoriumanalyse voor *C. difficile* toxine A en/of B; pseudomembraneuze colitis of histopathologische kenmerken van CDI in het colon (zie het Surveillance protocol/ Surveillance van *Clostridium difficile*-infecties (CDIs) - http://www.nsih.be/surv_cdif/download_nl.asp).

Vanaf 2007 tot 2014 was de registratie van CDI verplicht in acute ziekenhuizen in België voor minstens één semester per jaar. De deelname aan de surveillance werd sinds 8 januari 2015 optioneel binnen een lijst van verplichte surveillances van zorginfecties (koninklijk besluit van 12-10-15 tot wijziging van het koninklijk besluit van 25 april 2002 betreffende de vastlegging en de vereffening van het budget van financiële middelen van de ziekenhuizen):
raadpleeg voor meer details over het surveillanceprogramma van *Clostridium difficile* de webpagina http://www.nsih.be/surv_cdif/inleiding_nl.asp en de koninklijke besluiten en de link http://www.nsih.be/surv_cdif/download_nl.asp voor de laatste versie van het protocol.
Hoewel de deelname aan de nationale surveillance optioneel geworden is, wordt het aanbevolen om gezien de stijgende incidentie van *Clostridium difficile* een lokale surveillance te handhaven.

Het jaarlijkse rapport van het NSIH geeft een overzicht van de verschillende beschikbare gegevensbronnen voor de epidemiologie van CDI in België (voor meer informatie en grafieken, zie http://www.nsih.be/surv_cdif/results_fr.asp; https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/clostridium_difficile/default.aspx). Het rapport 2017 neemt gegevens op van de nationale surveillance in ziekenhuizen, met inbegrip van referentielaboratoriumdata (2007-2015), de Minimale Ziekenhuis Gegevens (MZG 1999-2013) en de gegevens uit de overlijdensregisters (1998-2016). De verschillende bronnen bevestigen vanaf 2002-2003 een aanzienlijke stijging van CDI-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. Volgens het overlijdensregister bereikten de sterftecijfers toegeschreven aan enterocolitis door *Clostridium* een piek in 2004 met 6,1/100.000 inwoners in Brussel en bereikten ze in 2006 het hoogste nationale niveau van 1,48/100.000 inwoners. Hierna daalden zowel de mortaliteit (zie figuur 2) en de complicatiepercentages aanzienlijk (zie het jaarlijkse rapport).

Figuur 2 : Specifiek sterftecijfer gestandaardiseerd voor leeftijd, enterocolitis ten gevolge van *C. difficile,* België 1998-2013, per gewest.

Bron: WIV "Epidemiologie van *Clostridium difficile* infecties in België, Rapport 2017"



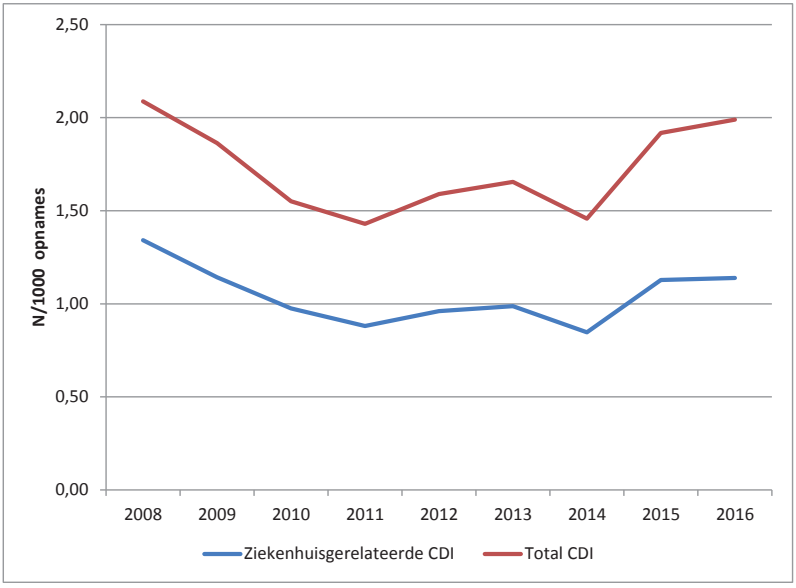
Bron: overlijdensregister, code ICD-10 A047 als initiële oorzaak van het overlijden. Onrechtstreekse standaardisatie op basis van 3 leeftijdscategorieën (0-64, 65-79, 80 jaar en ouder), waarbij de Belgische bevolking 2010 als standaard is gebruikt. De sterfgevallen zijn geregistreerd in functie van hun woonplaats en niet volgens de plaats van hun overlijden.

Sinds 2008 is ook de gemiddelde incidentie van CDI bij gehospitaliseerde patiënten – voor zowel ziekenhuisverworven als gemeenschapsverworven CDI – overal gedaald, maar met grote verschillen tussen de ziekenhuizen onderling (aangetoond voor de ziekenhuisverworven gevallen in Figuur 2**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

De incidentie van ziekenhuis-geassocieerde CDI in 2014 was het hoogst in Brussel en het laagst in Vlaanderen (zie jaarlijks rapport van het WIV).

Figuur 3: Gemiddelde incidentie van CDI in acute ziekenhuizen, België, 2008-2016.

Bron: WIV "Epidemiologie van *Clostridium difficile* infecties in België, Rapport 2017"



Alleen acute ziekenhuizen die gegevens voor het hele jaar verstrekken, werden opgenomen in de incidentieberekening.

De surveillancegegevens suggereren een stijging van het aantal episodes met aanvang van de symptomen in de gemeenschap en een daling van het aantal episodes met aanvang van de symptomen in het ziekenhuis, zoals ook in andere landen gerapporteerd wordt. De andere kenmerken van de gevallen lijken stabiel sinds de aanvang van de surveillance (leeftijd, geslacht, het aandeel dat een vermoedelijke oorsprong heeft in chronische zorginstellingen).

Men stelt vast dat de incidentie van CDI seizoensgebonden is, met een piek tussen januari-april.

Conclusies en belangrijke punten voor de CDI-surveillance 2014-2016

De belangrijkste punten van de beschikbare gegevens in 2016 zijn:

• Deelname van de Belgische ziekenhuizen in CDI-surveillance is hoog gebleven, ondanks het feit dat deelname niet langer verplicht was.
• De gemiddelde incidentie van CDI in Belgische ziekenhuizen (1,99/1.000 opnames) is het hoogst sinds 2009.
• De ernst van de ziekte is niet veranderd in de afgelopen jaren; de mortaliteit daalde tot in 2014.
• Er is een grote diversiteit aan circulerende *Clostridium difficile*-stammen in België wat wijst op een grote diversiteit van overdrachtsbronnen. De hypervirulente stam BR 078 (UCL 3) werd gevonden in 38 % van de ziekenhuizen (50 % in 2015).
• Voorlopige resultaten van de 2015 CDI transmissie-studie in Belgische ziekenhuizen wijzen op een relatief laag aandeel van de HA-CDI[4] episodes die kunnen worden toegeschreven aan overdracht van symptomatische CDI-gevallen binnen eenzelfde ziekenhuis.
• Verschillen in surveillancemethodologie van CDI tussen Europese landen maakt vergelijken moeilijk.
• Gezien de stijging van de incidentie wordt een lokale surveillance aanbevolen.

[4] Ziekenhuisverworven CDI

3. DIAGNOSTIEK

3.1 Staalname

De biologische diagnose berust op de analyse van verse stoelgangstalen. Uit studies blijkt dat de sensitiviteit niet verbetert door het vermeerderen van de staalnames (Garcia, 2010). Een vers en waterig staal van 1 tot 2 ml volstaat voor de kweek en opsporing van toxines. Wissers (rectale uitstrijkjes) worden niet aanbevolen, want het volume stoelgang is te klein. Andere stalen die in aanmerking komen zijn biopsieën van het colon, intestinaal vocht bekomen door endoscopie of stalen van het colon of zijn inhoud afgenomen bij autopsie, alsook stalen van colostomiezakken. De stalen dienen in hermetische recipiënten te worden vervoerd, zonder transportmedium, en dienen idealiter binnen de twee uur na de staalname aan het laboratorium te worden bezorgd. Indien de analyse niet onmiddellijk wordt uitgevoerd, mag het staal bewaard worden bij 5 °C
(2-8 °C) voor maximum 72 uur en diepgevroren bij -70 °C, indien de analyse na deze termijn wordt uitgevoerd. Het invriezen bij -20 °C veroorzaakt een groot verlies aan cytotoxische activiteit.

3.2 Nomenclatuur RIZIV

Sinds 01/10/2014 is de omschrijving van de verstrekking 549850-549861 "Opsporen van toxinogeen *Clostridium difficile* in faeces (Maximum 1) (Diagnoseregel 37)". In deze diagnoseregel worden de woorden "*tenzij na transplantatie*" opgeheven. Deze wijziging in de nomenclatuur biedt meer vrijheid op het vlak van methoden die voor de diagnose gebruikt kunnen worden (https://www.riziv.fgov.be/ ; Crobach *et al*., 2016).

3.3 Opsporen van toxines en kweek

Het opsporen van *C. difficile*, toxines of genen van toxines mag enkel gebeuren op diarreïsche stoelgang (vloeibare stoelgang of die de vorm van het recipiënt aanneemt), behalve bij het vermoeden van ileus.

Verschillende aanpakken voor de diagnose van CDI zijn mogelijk in het laboratorium. Een uniek standaardschema bestaat nog niet en alles hangt af van de mogelijkheden van elk laboratorium.
De aanwezigheid van *C. difficile* is onvoldoende om zijn rol als verantwoordelijk agens voor de diarree vast te stellen. De productie van toxines moet absoluut worden waargenomen.

De diagnose berust dus op 2 types geassocieerde technieken voor:
- het opsporen van toxines of genen coderend voor de toxines van *C. difficile*;
- het aantonen van *C. difficile*.

Een twee- of driestapsalgoritme geniet de voorkeur waarbij een eerste positieve test bevestigd wordt door een tweede test of referentiemethode.

Opsporen van toxines van *C. difficile*

De referentiemethode voor het opsporen van toxines is het opsporen van cytotoxine in de stoelgang op een celkweek. Deze methode toont de aanwezigheid van toxine B aan door de productie van cytopathogene effecten (CPE). Verschillende cellijnen kunnen gebruikt worden: Vero (gevoeliger), MRC-5, CHO, Hep2, HeLa. Deze methode neemt 48 tot 72 uur in beslag en heeft een sensitiviteit van 67 tot 100 % en een specificiteit van 85 tot 100 %. Vals-negatieve resultaten zouden te wijten kunnen zijn aan een te laag toxinegehalte of toxinedegradatie (Bouza *et al*., 2005).
De immunologische tests (IA) zijn een sneller alternatief dan het opsporen van CPE, maar ze bieden geen verbeterde sensitiviteit.

Er bestaan meerdere types tests: hetzij de sneltests type immunochromatografische of immuno-enzymatische tests (CIA), hetzij de geautomatiseerde tests gebaseerd op ELISA[5]-principes.
Deze tests hebben een goede specificiteit, maar een lagere sensitiviteit. De detectiedrempel ligt immers op 100-1 000 pg terwijl die van CPE op 10 pg ligt (m.a.w. het opsporen door CPE is dus 10 tot 100 keer gevoeliger). Het aantal vals-negatieven op stoelgangstalen situeert zich tussen 35 en 45 %; op kweken tussen 1 en 3 % (Barbut *et al*., 2005).

Deze tests zijn snel (minder dan 45 minuten voor de geautomatiseerde tests, 30 minuten voor snelle IA) en gemakkelijk uit te voeren, in het bijzonder de CIA-tests.
De tests kunnen ofwel alleen toxine A ofwel toxine A en B opsporen.
Deze laatste verdienen de voorkeur gezien de beschrijving van stammen die enkel toxine B produceren (Johnson *et al*., 2001).

Aantonen van *C. difficile*

De aanwezigheid van *C. difficile* in de stoelgang kan gedetecteerd worden met een kweek of door opsporing van een specifiek antigen, GDH (glutamaat dehydrogenase).
De kweek blijft de meest gevoelige test en is absoluut noodzakelijk voor epidemiologische studies.
Hoewel de kweek wegens de traagheid niet erg praktisch is om routinematig toe te passen, levert de sensitiviteit en de specificiteit van een stoelgangkweek, opgevolgd door het aantonen van het toxinogeen vermogen van de geïsoleerde stam (toxigene kweek) door een ervaren laboratorium, de diagnosestandaard waarmee andere klinische tests vergeleken zouden moeten worden.
De stoelgang wordt gekweekt op selectieve kweekbodems. Er bestaan op dit ogenblik kweekbodems die na 24 uur op 37 °C onder anaerobiose, kunnen worden afgelezen.
De resultaten van een CPE of van ELISA/IA-tests op sommige stalen kunnen negatief zijn, terwijl de kweek van *C. difficile* positief is. De productie van toxines wordt dan onmiddellijk opgespoord op geïsoleerde koloniën met dezelfde tests. Als de uitslag negatief is dan wordt geconcludeerd tot de aanwezigheid van niet-toxinogeen *C. difficile* zonder klinische betekenis. Bij een positieve uitslag gaat het om een toxinogeen *C. difficile.*
Een studie heeft aangetoond dat herhaalde analyses bij eenzelfde patiënt het rendement slechts met 0,8 % verhogen (Mohan *et al*., 2006). Dit heeft dus geen nut.
In het kader van epidemieën laat de kweek ook toe sensitiviteitstests voor antibiotica en typeringen uit te voeren.
Gramkleuring van stoelgang is nutteloos.

Anderzijds kan de aanwezigheid van *Clostridium difficile* in de stoelgang geobjectiveerd worden door het aantonen van het antigeen GDH via sneltests, immunochromatografische (CIA) of immuno-enzymatische of met geautomatiseerde tests gebaseerd op de ELISA-principes. De sensitiviteit en de specificiteit (ten opzichte van de referentietests, kweek en PCR) van deze tests bedragen respectievelijk 93,6 % en 96,9 % (Fenner *et al*., 2008). Deze tests hebben vooral een negatieve voorspellende waarde (tussen 98 en 100 %) waardoor ze als screeningstests kunnen worden gebruikt.

3.4 Nucleïde amplificatietests

Ook moleculaire biologische technieken zoals PCR worden voor de diagnose van CDI gebruikt. Ze worden steeds vaker geautomatiseerd, maar blijven toch nog duur. De gebruikte doelen zijn de toxinegenen. De sensitiviteit is uitstekend en duidelijk superieur aan immuno-

[5] Enzyme-linked immunosorbent assay

enzymatische tests. De specificiteit is daarentegen niet van hetzelfde niveau. Vals-positieve resultaten worden waargenomen.

Ter anekdote, de neus van verpleegkundigen en de snuit van beagles kunnen een waardevolle hulp zijn bij een diagnose:

- Krishna Rao. The Nose Knows Not: Poor Predictive Value of Stool Sample Odor for Detection of *Clostridium difficile*. Clinical Infectious Diseases 2013;56(4):615–6. http://cid.oxfordjournals.org/content/56/4/615.long;
- "Cliff, the CDID dog" https://www.youtube.com/watch?v=dv9NxHnLmTs.

3.5 Typering

Talrijke typeringstechnieken werden met succes ontwikkeld en toegepast in de epidemiologische studie van CDI (Knetsch *et al*., 2013). Immunologische (serogroepering) of biochemische methodes (proteïne elektroforese) werden geleidelijk aan vervangen door genetische methoden: MLST (*Multilocus Sequence Typing*), MLVA (*Multiple Locus Variable-number Tandem Repeat Analysis*), PFGE (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*) of PCR-ribotypering. Deze laatste techniek wordt in Europa als de referentiemethode beschouwd en in talrijke andere landen gebruikt, waardoor de vergelijking van de stammen op internationale schaal mogelijk wordt. PCR-ribotypering berust op het polymorfisme van intergenische regio's van DNA gesitueerd tussen coderende genen voor RNA16S en 23S (tussenstuk). Het aantal RNAr operonen bij *C. difficile* en de grootte van de tussenstukken varieert waardoor het mogelijk is om de stammen te karakteriseren en van elkaar te onderscheiden. De lezing van geamplificeerde fragmenten door PCR gebeurt na migratie op agarosegel of door capillaire elektroforese. Deze laatste methode verzekert een betere standaardisatie van de techniek. Meer dan 300 PCR-ribotypes zijn tot op heden geïdentificeerd.

Referenties : Cohen *et al*., 2010; Debast *et al*., 2014.

1. Optimaal beslissingsschema voor de biologische diagnose van CDI

In 24 uur:	
1. Verse of tussen 2 en 8 °C gedurende minder dan 72 uur bewaarde diarreïsche stoelgang	
2. Opsporen van GDH en/of toxine(s) met hetzij sneltests, immunochromatografische (CIA) of immuno-enzymatische; hetzij geautomatiseerde tests gebaseerd op ELISA-principes (op de dag zelf uitgevoerd) op stoelgangstaal	
- GDH en toxine positief	Antwoord aan de clinicus: "aanwezigheid van toxinogeen *C. difficile*"
- GDH positief, toxine negatief: wachten op kweek (zie punt 3) of PCR op stoelgang	
Indien positieve PCR	Antwoord aan de clinicus: "aanwezigheid van toxinogeen *C. difficile*"
Indien negatieve PCR:	Antwoord aan de clinicus: "geen aanwezigheid van toxinogeen *C. difficile*, onder voorbehoud van de kweek" (zie punt 3)
- GDH en toxine negatief:	Antwoord aan de clinicus: "geen aanwezigheid van toxinogeen *C. difficile*, onder voorbehoud van de kweek" (zie punt 3)
3. Kweek (**na 24 uur**)	
positieve kweek:	
- GDH en toxine positief:	Antwoord aan de clinicus: "bevestiging van het voorlopige antwoord"
- GDH positief of negatief en toxine negatief:	
Toxine (48 u.) of toxinegenen (24 u.) op kweek positief	Antwoord aan de clinicus: "aanwezigheid van toxinogeen *C. difficile*"
Toxine (48 u.) of toxinegenen (24 u.) op kweek negatief	Antwoord aan de clinicus: "afwezigheid van toxinogeen *C. difficile*"
negatieve kweek:	
- GDH en toxine positief: kweek herhalen	Antwoord aan de clinicus: " aanwezigheid van toxinogeen *C. difficile*"
- GDH positief of negatief en toxine negatief:	Antwoord aan de clinicus: "afwezigheid van toxinogeen *C. difficile*"

2. Andere valabele algoritmen

		Sensitiviteit
A	GDH op alle stalen en toxine op GDH+ en PCR op GDH+ TOX- en toxigene kweek 24-48 u.	100 %
B	GDH op alle stalen en PCR op GDH+ en toxigene kweek 24-48 u.	100 %
C	GDH op alle stalen en toxine op GDH+ en toxigene kweek 24-48 u.	100 %
D	PCR op alle stalen en toxigene kweek 24-48 u.	100 %
E	toxigene kweek 24-48 u. op GDH+	95 %
F	PCR op alle stalen	85-95 %
G	GDH op alle stalen en PCR op GDH+	85 %
H	GDH op alle stalen en toxine op GDH+ en PCR op GDH+ TOX-	85 %

4. RISICOFACTOREN

Risicofactoren van CDI en PMC zijn ofwel verbonden aan het type en de duur van de antibioticatherapie ofwel aan de gastheer (Loo *et al*., 2011; Mc Farland *et al*., 1990).

Er zijn slechts weinig antibiotica die niet gerapporteerd zijn als occasionele oorzaak van diarree ten gevolge van *C. difficile*. Bij dieren zijn de antibiotica die de anaerobe microbiota sterk verstoren, zoals clindamycine en cefoxitine, de belangrijkste inductoren van de pathologie (Delmée & Avesani, 1990). Bij de mens staan op de eerste plaats qua frequentie de bètalactaminen (amoxicilline/ampicilline, amoxicilline/clavulaanzuur), de cefalosporines, clindamycine en lincomycine. Bij de in Canada en de VS beschreven epidemieën waren de fluoroquinolonen een overheersende risicofactor (Pepin *et al*., 2005). De betrokken stammen hadden verhoogde MIC[6]-waarden voor de quinolonen. De duur van de behandeling en de antibioticacombinaties verhogen het risico op CDI.

In het algemeen kunnen alle factoren die een wijziging aanbrengen aan het digestieve ecosysteem of de darmmotiliteit (laxativa, bariumlavementen, antacida, transitvertragers, maag-darmchirurgie) mogelijk het optreden van een CDI bevorderen (Loo *et al*., 2011; McFarland *et al*., 1990). De rol van protonpompremmers wordt steeds meer erkend als een risicofactor voor CDI (Dial *et al*., 2006), in het bijzonder door hun effect op de microbiota (Freedberg e*t al*., 2014).

Andere risicofactoren houden verband met de gastheer. De frequentiecurve van CDI volgens leeftijd toont verhoogde waarden bij patiënten ouder dan 65 jaar (McFarland *et al*., 1989). De ernst van een onderliggende ziekte, chronische spijsverteringsstoornissen, immunosuppressie, en meer bepaald AIDS[7], antecedenten van CDI en de hospitalisatieduur zijn significante risicofactoren.
Malnutritie komt eveneens in aanmerking als risicofactor (verbonden aan de gastheer) (Van Esch *et al*., 2015).
Het spijsverteringskanaal van de mens is niet het enige reservoir voor *C. difficile*; de bacterie is alomtegenwoordig, in water, schelpdieren, vlees, enz. De zoönotische overdracht werd gedocumenteerd, met name voor ribotype 078 en 010 (varkens- en rundveebedrijven), maar tot op heden zijn er geen epidemieën geweest die aan voedingsbronnen gerelateerd worden (Bauer & Kuijper, 2015).

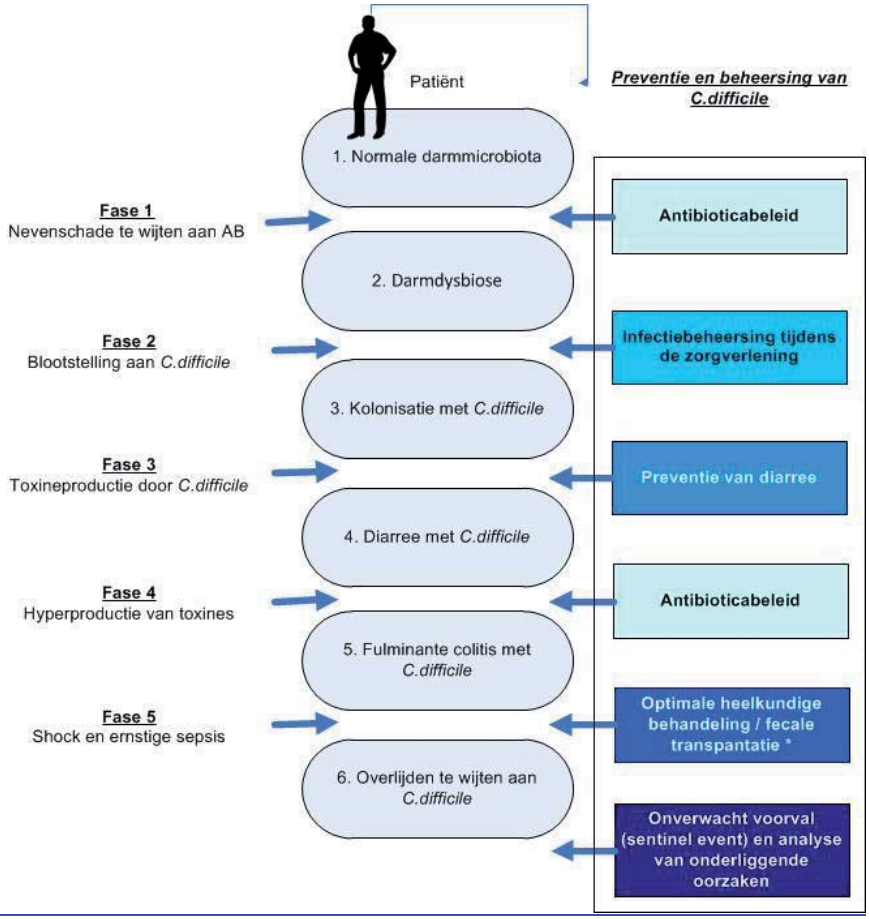
Gegroepeerde gevallen en epidemieën zijn frequent in ziekenhuizen, voornamelijk in de eenheden waar patiënten langdurig verblijven, ouder zijn en profylactisch of curatief antibiotica krijgen.

Het feit te verblijven in de kamer van een patiënt-drager verhoogt het risico op CDI; zelfs na zijn/haar vertrek.

[6] Minimale inhiberende concentratie
[7] Acquired immune deficiency syndrome

5. PREVENTIE

De preventie van CDI vergt een multimodale strategie zoals kort samengevat in figuur 4 en beschreven in de volgende subhoofdstukken.



Figuur 4:
Natuurlijke geschiedenis van CDI en de multimodale strategie voor preventie en beheersing.

(*) Zie ook advies HGR 9202 “Aanbevelingen betreffende de therapeutische indicaties, de procedures, de veiligheid en de kwaliteit van de transplantatie van fecaal materiaal” (maart 2015).

5.1. Situering van het antibioticabeleid in de controle van CDI

Voor *C. difficile*, naar het voorbeeld van wat gerealiseerd wordt voor MDRO's, is het antibioticabeleid gevoerd door de antibioticabeleidsgroep (ABG) een essentieel element in de beheersing van CDI.

Individueel is bij een CDI het onderbreken van de lopende antibioticatherapie, indien de klinische toestand van de patiënt/bewoner dit toelaat, de eerste te overwegen maatregel.

In een epidemische situatie, die met de klassieke maatregelen niet onder controle kan worden gebracht, moet een restrictief gebruik van de antibiotica met hoog potentieel tot het induceren van CDI worden toegepast. Een restrictief gebruik van fluoroquinolonen dient te worden overwogen in geval van een epidemie met ribotype 027.

5.2. Situering van de behandeling in de controle van diarree

Aangezien de intensiteit van de besmetting van de omgeving gerelateerd is aan de symptomen van de patiënt, maakt een vroegtijdige behandeling integraal deel uit van de preventiestrategie voor diarree te wijten aan *Clostridium difficile.*

5.3 Overdrachtspreventie

5.3.1 Algemene voorzorgsmaatregelen bij alle patiënten/bewoners

Geschreven procedures moeten beschikbaar zijn voor al het ziekenhuispersoneel, patiënten/bewoners en bezoekers. De noodzakelijke voorzorgsmaatregelen bij de verzorging van patiënten gekoloniseerd of geïnfecteerd met *Clostridium difficile* moeten duidelijk uiteengezet worden.

Naast de aanvullende voorzorgsmaatregelen die in het volgende punt uitgebreid beschreven worden, moeten de algemene voorzorgsmaatregelen uit de onderstaande tabel worden toegepast.

Onderdeel		**Aanbeveling**	
Handhygiëne		Cf. 5 indicaties voor / correcte techniek van **handhygiëne**	
PBM = persoonlijke beschermingsmiddelen		**Vermijd contact met lichaamsvochten en/of slijmvliezen**	
	handschoenen		Mogelijk contact met handen
	schort		Mogelijk contact met kledij en/of blootgestelde huid
	masker		Kans op spatten in het gezicht
	bril		Kans op spatten in het gezicht
Bevuild patiëntenmateriaal		Manipuleer gebruikt **materiaal** op een zodanige wijze dat vermeden wordt dat micro-organismen verspreid worden	
Omgevingscontrole		Voorzie procedures voor het **reinigen en ontsmetten van oppervlakken**, in het bijzonder de frequent aangeraakte oppervlakken in de patiëntenomgeving	
Linnen		Manipuleer gebruikt **linnen** op een zodanige wijze dat vermeden wordt dat micro-organismen verspreid worden in de zorgomgeving	
Naalden en andere scherpe voorwerpen		Voorkom prik-, snij- en spatongevallen	
Kamertoewijzing		Geef de voorkeur aan een 1-persoonskamer voor patiënten met • een verhoogd overdrachtsrisico van micro-organismen; • onvoldoende persoonlijke hygiëne; • een verhoogde vatbaarheid voor infecties of een verhoogde co-morbiditeit.	
Hoesthygiëne		Instrueer symptomatische personen een goede respiratoire hygiëne (patiënten, bezoekers, ...) toe te passen: • Mond en neus bedekken bij hoesten en niezen • Wegwerpzakdoekjes gebruiken en na gebruik wegwerpen • Handen wassen na bevuiling van handen met respiratoire secreties	

	• Masker over mond en neus dragen indien mogelijk • Afstand (> 1,5 meter) houden van andere personen

5.3.2 Aanvullende contactmaatregelen

Inleiding

De contactvoorzorgen hebben betrekking op: kamerkeuze van de patiënt, type persoonlijk beschermingsmiddel, in het bijzonder het dragen van handschoenen, reiniging en ontsmetting van de omgeving, ontsmetting van het materiaal en de uitrusting van de kamer, behandeling van eetgerei en dienblad gebruikt bij de maaltijden, vervoer van de patiënt/bewoner en tenslotte houding van de bezoekers.

Bij wie moet men deze aanvullende voorzorgsmaatregelen toepassen?

Buiten de context van een epidemie moeten deze voorzorgsmaatregelen bij elke **symptomatische** patiënt/bewoner toegepast worden, dit is bij elke patiënt/bewoner die diarree heeft **en** drager is van een toxinogene stam.
In de centra die voor het opsporen van toxines geen PCR gebruiken, kunnen bij een positieve GDH-test de aanvullende voorzorgsmaatregelen toegepast worden bij een patiënt met een onverklaarde diarree zonder op het resultaat van de toxinetest te wachten, gezien de slechte sensitiviteit van sneltesten op stoelgang.
De maatregelen om de overdracht van *C. difficile* onder controle te houden zijn hoofdzakelijk gericht op de symptomatische gevallen. Momenteel bestaat er echter onduidelijkheid over de rol van asymptomatische patiënten als mogelijke overdrachtsbron.

Talrijke recente studies suggereren immers dat de populatie van met *C. difficile* gekoloniseerde asymptomatische patiënten aan de grond kunnen liggen van nieuwe CDI-gevallen. Bij deze patiënten treft men immers een besmetting van de huid aan, alsook een besmetting van hun omgeving met *Clostridium*-sporen die soms die van symptomatische patiënten benadert (Donskey *et al*., 2015; Riggs *et al*., 2007).

Meerdere studies gebruikten een techniek van moleculaire biologie om de mogelijke rol van asymptomatische dragers in de overdracht van *C. difficile* te beoordelen. In de eerste toont Clabots dat in een eenheid, 79 % van de nosocomiale verwervingen van *C. difficile* gerelateerd kan worden aan de overdracht van *C. difficile* via patiënten met asymptomatisch dragerschap die nieuw werden opgenomen in de eenheid (Clabots *et al*., 1992). Curry observeert dat op 56 gevallen van CDI verworven in het ziekenhuis, enkel 30 % gerelateerd is aan andere patiënten met CDI en 29 % aan asymptomatische dragers (Curry *et al*., 2013). Tot slot observeert Eyre in een studie van 2013 dat in een patiëntenpopulatie met CDI, opnieuw, enkel 35 % van de gevallen genetisch gelinkt is aan een voorafgaand geval (Eyre *et al*., 2013a; Eyre *et al*., 2013b).

Het aandeel van asymptomatische dragers ten opzichte van symptomatische dragers zorgt ervoor dat deze patiënten een kritieke massa vormen die bijdraagt aan de overdracht van *C. difficile* in ziekenhuizen (Guerrero *et al*., 2013).

Bij een epidemie kan het percentage patiënten met asymptomatisch dragerschap, in het bijzonder in afdelingen voor lang verblijf, de 30 % bereiken (Simor *et al*., 1993; Simor *et al*., 2002).

Het routinematig opsporen op dragerschap van toxinogeen *Clostridium* bij asymptomatische patiënten wordt echter niet aanbevolen en er bestaat geen enkele aanbeveling over de te nemen voorzorgsmaatregelen in het geval van een toevallige ontdekking van toxinogeen *Clostridium difficile* bij een patiënt die geen diarree heeft.
In het geval van een ongecontroleerde epidemie kunnen de asymptomatische dragers ook een reservoir zijn. Het zou dus belangrijk kunnen zijn om ze op te sporen om bij hen dezelfde voorzorgsmaatregelen toe te passen als bij symptomatische patiënten. Het wordt niet aanbevolen om deze asymptomatische patiënten te behandelen.

Hoe lang moeten de aanvullende voorzorgsmaatregelen worden toegepast?

Naar schatting vertoont 20 tot 30 % van de patiënten met een eerste episode van *C. difficile* een recurrentie (zie de definitie van de gevallen van CDI in het surveillanceprotocol van het NSIH in de twee weken die volgen op het einde van de behandeling: http://www.nsih.be/download/CDIF/CDIF_SurvProt_v5_NL.pdf).

Het is moeilijk de aanvullende voorzorgsmaatregelen bij een patiënt/bewoner die geen diarree meer vertoont aan te houden. De voorzorgsmaatregelen zullen dus opgeheven worden zodra de patiënt/bewoner een gevormde stoelgang heeft. Precieze informatie over de consistentie van de stoelgang is soms moeilijk te verkrijgen: daarom bevelen we aan te wachten tot de patiënt/bewoner minstens 48 uur geen diarree meer heeft alvorens de voorzorgsmaatregelen op te heffen (**Niveau 2**).

Bij de patiënt/bewoner die risicofactoren voor recidief vertoont, kan het hygiëneteam de aanvullende voorzorgsmaatregelen na het einde van de behandeling handhaven gedurende een periode die geval per geval bepaald moet worden (**Niveau 3**).

Bij vermoeden van recidief worden de voorzorgsmaatregelen opnieuw ingesteld zonder het resultaat van de analyse van de feces af te wachten (**Niveau 1**).

Als een patiënt/bewoner diarree heeft gehad (variabele duur), maar geen diarree meer heeft op het ogenblik van de diagnosestelling, hoeven geen aanvullende voorzorgsmaatregelen te worden genomen. Niettemin zal, gezien het risico op contaminatie van de omgeving, worden overgegaan tot een grondige reiniging en ontsmetting van de kamer volgens de aanbevelingen (zie hoofdstuk "Reiniging en ontsmetting van de omgeving"). Voorts zal het personeel gesensibiliseerd worden om toe te zien op het heroptreden van de diarree.

Bij het opheffen van de voorzorgsmaatregelen zullen de kamer en de oppervlakken grondig worden gereinigd en terminaal ontsmet, voordat een nieuwe patiënt/bewoner in de kamer wordt toegelaten (zie hoofdstuk "Reiniging en ontsmetting van de omgeving").

5.3.2.1 Kamerkeuze
Een éénpersoonskamer is aanbevolen. Bij problemen van beschikbaarheid van een individuele kamer, kan men meerdere patiënten/bewoners met symptomen van CDI in eenzelfde kamer hergroeperen (**Niveau 2**).
Asymptomatische patiënten/bewoners worden echter niet samen gezet met symptomatische patiënten/bewoners, doorgaans om praktische redenen voor het verpleegkundig personeel (**Niveau 3**).
Men dient eigen sanitair te voorzien of ten minste een persoonlijke, eenvoudig te ontsmetten toiletstoel (**Niveau 1**). Een mogelijk alternatief is een toiletstoelzak/ bedpanhoes voorzien van een geurabsorptiemat waardoor de vloeibare inhoud direct wordt omgezet in een vaste gel.

Tijdens de symptomatische periode, zowel in de acute sector, als in WZC[8] is het aanbevolen dat de patiënt/bewoner maximaal in zijn kamer blijft en niet deelneemt aan gemeenschappelijke activiteiten (sociale activiteiten of revalidatie in de kinesitherapieruimte) (**Niveau 2**).

5.3.2.2 Persoonlijke beschermingmiddelen (PBM)

Persoonlijke beschermingsmiddelen in geval van CDI bestaan uit (**Niveau 1**):

- niet-steriele handschoenen;
- een overschort met lange mouwen, boven de werkkledij. Deze overschort is idealiter voor éénmalig gebruik (weg te werpen na ieder gebruik) en is specifiek voorbehouden voor de verzorging van een patiënt/bewoner. Vervang de overschort, zodra die bevuild is. De overschort bevindt zich aan de ingang van de kamer en wordt dus vóór het betreden van de kamer aangetrokken. De overschort en de handschoenen worden tijdens de verzorging van de patiënt/bewoner en in geval van contact met zijn omgeving gebruikt.

Bij het verlaten van de kamer is de techniek en vooral de volgorde van het uittrekken van de persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM) zéér belangrijk om een besmetting van handen of werkkledij te vermijden (zie didactische video): http://podcast3.mede.ucl.ac.be/podicampus-web-prod/detail.php?category=podicours&id=1563.

Het uittrekken van de overschort en de handschoenen wordt onmiddellijk gevolgd door het wassen van de handen met water en neutrale zeep en daarna door het ontsmetten met handalcohol.

Bij het cohorteren van patiënten/bewoners (meerdere patiënten/bewoners met CDI verblijven in eenzelfde kamer) worden de overschort en de handschoenen telkens vervangen tussen elke patiënt/bewoner en de handen worden met water en neutrale zeep gewassen en daarna ontsmet telkens na het uittrekken van de handschoenen.

In de praktijk:
Persoonlijke beschermingsmiddelen:

- niet-steriele handschoenen;
- overschort met lange mouwen, te gebruiken bij elk fysiek contact met de patiënt/bewoner of zijn omgeving.

Na het verwijderen van de handschoenen, niet vergeten de handen met water en neutrale zeep te wassen en daarna te ontsmetten met handalcohol.

5.3.2.3 Handhygiëne en het dragen van handschoenen

De handen van gezondheidswerkers, transitoir besmet met sporen van *C. difficile*, zijn de belangrijkste verspreidingsweg van *C. difficile* buiten een epidemische periode.
Meerdere studies tonen immers aan dat zorgverstrekkers, die zorgen toedienen aan geïnfecteerde patiënten/bewoners, *C. difficile* transporteren via de handen, met besmettingspercentages die in een studie van Mc Farland oplopen tot 59 % (20/35) (McFarland *et al*.,1989). De gekoloniseerde plaatsen zijn onder de nagels (43 %), op de vingertoppen en de handpalm (37 %) en onder de ringen (20 %) (McFarland *et al*.,1989; Pitett *et al*.,1999; Simon & Delmée, 2004).

[8] Woonzorgcentrum

C. difficile-sporen zijn uiterst resistent tegen de vernietiging door alcohol. Het blootstellen van de feces aan alcohol in het laboratorium vergemakkelijkt het isoleren van *C. difficile*.
Het inwrijven van de handen met handalcohol zorgt er dus enkel voor dat de vegetatieve vormen van *C. difficile* gedood worden en de sporen op het huidoppervlak verplaatst worden. Het wassen van de handen daarentegen verwijdert de sporen door de mechanische actie van het water en de zeep. Er zijn geen solide bewijzen die aantonen dat ontsmettende zeep doeltreffender is dan neutrale zeep.
Uit talrijke studies blijkt echter dat het algemeen gebruik van handalcohol als basistechniek voor handhygiëne niet geassocieerd wordt met een stijging van de incidentie van CDI-gevalllen (Gordin *et al*., 2005; Boyce *et al*., 2006).

Welke methode voor handhygiëne?

De te gebruiken techniek voor handhygiëne bij een patiënt waarbij aanvullende voorzorgsmaatregelen ten opzichte van *C. difficile* gelden, is dus de handen wassen met water en een neutrale zeep en ze daarna ontsmetten met handalcohol.
Het wassen van de handen met water en neutrale zeep is in de kamer van de patiënt toegelaten, indien dit kan gebeuren zonder een risico op besmetting te lopen. Indien dit niet het geval is, is het aanbevolen de handen in te wrijven met handalcohol na het uittrekken van de handschoenen en de handen te wassen buiten de kamer van de getroffen patiënt.

Het dragen van handschoenen wordt in tal van studies in verband gebracht met een daling van de besmetting van de handen door *C. difficile*-sporen, een doeltreffendere ontsmetting en een daling van de kiemoverdracht (Johnson *et al*., 1990; Pittet *et al*., 1999; Bettin *et al*., 1994). Het dragen van handschoenen is dus een essentieel element dat bijdraagt tot het beperken van de overdracht van kiemen.

In een epidemische situatie kan het aangewezen zijn om systematisch handschoenen te dragen bij patiënten/bewoners die een hoog risico lopen op asymptomatisch dragerschap, alsook om het wassen van de handen voor de hele afdeling te veralgemenen.

In de praktijk, in geval van CDI:
Voor de verzorging van patiënten/bewoners met een CDI, blijft de gouden regel het systematisch dragen van handschoenen voor elk contact met de patiënt/bewoner of zijn omgeving.
Na het uittrekken van de handschoenen of in geval van toevallig contact zonder handschoenen, is de toe te passen techniek voor handhygiëne **het wassen van de handen met neutrale zeep** gevolgd door het inwrijven met handalcohol.
Het is ook belangrijk de patiënten/bewoners te sensibiliseren voor hun persoonlijke hygiëne. Het is belangrijk hen eraan te herinneren dat ze de handen moeten wassen bijvoorbeeld vóór het eten en na gebruik van het toilet.

5.3.2.4 Reiniging en ontsmetting van de omgeving

Er moet een bijzondere aandacht naar de omgeving gaan. De rechtstreekse omgeving van de patiënt/bewoner speelt een belangrijke rol als secundair reservoir. De besmettingspercentages variëren naargelang de plaats van de studie, het type staalnametechniek, de kwaliteit van het ontsmetten en de aan- of afwezigheid van diarree (McFarland *et al*.,2000). In de studie van McFarland is de omgeving van symptomatische patiënten/bewoners met een positieve kweek significant meer besmet dan de omgeving van asymptomatische personen of personen met negatieve coproculturen.
Het verblijf op een kamer waar voorheen een patiënt verbleef met diarree door *C. difficile* verhoogt 2,35 maal het risico op het ontwikkelen van diarree door *C. difficile* (Shaughnessy M. *et al.,* 2011).

Er bestaan verschillende rapporten die handelen over de ervaringen op het terrein betreffende de rol van de ontsmetting van oppervlakken in de preventie van de overdracht van *C. difficile*. Alle oppervlakken van de kamer van de patiënt/bewoner kunnen potentieel besmet zijn. Dit gebeurt zeer snel, met name binnen de 24 uur na het optreden van de diarree. De besmetting van de omgeving kan gedurende weken, zelfs maanden blijven aanhouden (Mulligan *et al*.,1979; McFarland *et al*., 1989; Weber *et al*., 2013).

Clostridium difficile werd ook buiten de kamers van patiënten aangetroffen. Sporen werden gedetecteerd op toetsenborden van computers, saturatiemeters, geneesmiddelenkarren, barscanners, telefoontoestellen in de bureaus van artsen en verpleegkundigen, maar ook in de lucht, waardoor een verspreiding van de sporen op afstand niet kan worden uitgesloten (Best *et al*., 2010; Dumford, 2009).
Meerdere studies hebben aangetoond dat een dagelijkse schoonmaak met een ontsmettingsmiddel efficiënt bijdraagt tot een vermindering van de incidentie van nieuwe gevallen. Dit niettegenstaande slechts weinig klassen van ontsmettingsmiddelen efficiënt blijken in het verminderen van het aantal sporen van *C. difficile* in kamers van besmette patiënten/bewoners (Hutin *et al*.,1993; Mayfield *et al*.,2003).

Het sporenvormend karakter van *Clostridium difficile* is verantwoordelijk voor deze specifieke resistentie tegen oppervlaktereinigingsmiddelen die gewoonlijk in ziekenhuizen gebruikt worden en niet sporendodend zijn zoals producten op basis van alcohol, fenolen of quaternair ammomium.
Een paradoxaal gegeven is dat de blootstelling aan niet-sporendodende reinigings- of ontsmettingsmiddelen de sporulatie kan doen toenemen (Wilcox & Fawley, 2001).

De meeste aanbevelingen en meer bepaald de Europese aanbevelingen bevelen een ontsmetting aan met een sterk geconcentreerd chloorderivaat (1.000 tot 5.000 ppm) na een uiterst zorgvuldige reiniging, terwijl de Amerikaanse aanbevelingen (IDSA/SHEA) het gebruik van chloorderivaten beperken tot een context van epidemische en hyperendemische situaties of ongecontroleerde epidemieën ondanks het toepassen van adequate maatregelen (Vonberg *et al*., 2008; Martin *et al*., 2014; Dubberke *et al*., 2014).
Oplossingen op basis van chloordioxide, waterstofperoxide en/of perazijnzuur om het materiaal, de oppervlakken en de vloer te reinigen en ontsmetten zijn beschikbaar, alsook geïmpregneerde doekjes. Ontsmettende reinigingsmiddelen hebben het voordeel dat het onderhoud van de lokalen in één keer kan gebeuren (Fouquet *et al*., 2016).

Er bestaan ook nog andere zogenaamde *no-touch* technieken die uiteraard niet zonder een voorafgaande manuele reiniging kunnen. De laatste aanbevelingen van de SHEA delen ze echter in onder de nog hangende vragen (*unresolved issues*) (Dubberke *et al*., 2014; Anderson, 2017).

De verneveling van waterstofperoxide al dan niet met perazijnzuur door verspreiding van microdruppels (aerosolen) of gas ("droge nevel") dankzij een meestal geautomatiseerd toestel is nochtans meermaals doeltreffendheid gebleken tegen *Clostridium difficile* (Barbut *et al*., 2009; Lemmen *et al*., 2015; J. Van Broeck *et al*., 2014).
Aangezien deze techniek slechts bruikbaar is in afwezigheid van mensen en enkel na het vertrek van de patiënt, is het moeilijk om de impact van deze techniek op de incidentie van zorggerelateerde gevallen aan te tonen (Boyce *et al*., 2008; Manian *et al*., 2013).

Een andere *no-touch* techniek die zoals de bovenvermelde een automatisering en een standaardisatie van de ontsmettingsprocedure mogelijk maakt, is de bestraling van de oppervlakken met ultravioletstralen (UV) (Otter *et al*., 2013).
Er bestaan momenteel twee types van systemen met UV.

De meeste systemen registreren de hoeveelheid teruggestuurde UV naar de machine en de hoeveelheid verstrekte energie. Het systeem stopt automatisch zodra de vooraf bepaalde dosis voor een optimale ontsmetting bereikt wordt.
De doeltreffendheid van dit type ontsmetting hangt af van talrijke factoren zoals de blootstellingstijd, ouderdom van de lamp en eventuele barrières tussen de UV-bron en het beoogde oppervlak.

De microbiologische doeltreffendheid lijkt minder goed dan die van waterstofperoxide volgens de recent gepubliceerde review van Barbut (Barbut, 2015).

De klinische impact op de incidentie van infecties met *C. difficile* werd in de recente studie van Anderson (2017) niet bevestigd, hoewel de systemen in andere studies als veelbelovend werden beschouwd (Levin *et al*., 2013; Haas *et al.*, 2014).
Deze UV-systemen zijn zeer gemakkelijk te gebruiken, vergen geen volledige of gedeeltelijke stillegging van de ventilatie en geen enkele afdichting. Het gebruik ervan is voor niemand gevaarlijk. Ze kunnen daarentegen niet gebruikt worden in de aanwezigheid van patiënten, zoals bij de verneveling van waterstofperoxide.
Het enige nadeel is de moeilijkheid tot standaardisatie van de doeltreffendheid die te wijten is aan meerdere factoren.

Tot besluit:

Buiten een epidemische context wordt het aanbevolen om de kamer van de patiënt met een CDI dagelijks te reinigen en ontsmetten met een sporendodend product. Dit onderhoud heeft betrekking op alle oppervlakken van de kamer zonder de oppervlakken te vergeten die door de patiënt of het verzorgend personeel vaak worden aangeraakt. Er moet gebruik gemaakt worden van een chlooroplossing van minstens 1.000 ppm of van een ander product waarvan de sporendodende werking bewezen werd. Het product moet aangewend worden volgens de aanbevelingen van de fabrikant.
De meerwaarde van een eindreiniging door verneveling van waterstofperoxide moet overwogen worden.
In het geval van een epidemie ondergaat elke zorgeenheid dezelfde behandeling met meer aandacht voor de *vuile utilities* (spoelruimtes) of de zones voor het onderhoud van de pannen.

Tabel 1: Hypochlorietoplossingen (advies HGR 8365,2008)

	Hoeveelheid oplossing van geconcentreerde chloorderivaten* om 1.000 ppm vrij chloor te bekomen	Hoeveelheid oplossing van geconcentreerde chloorderivaten* om 5.000 ppm vrij chloor te bekomen
Oplossing* 10°	32 ml/liter water	160 ml/liter water
Oplossing* 12°	26 ml/liter water	130 ml/liter water
Oplossing* 15°	20 ml/liter water	100 ml/liter water
Oplossing* 20°	16 ml/liter water	80 ml/liter water

* zoals bijvoorbeeld bleekwater

Oplossing van NaDCC-tabletten (natriumdichloorisocyanuraatdihydraat)

In de handel bestaan er NaDCC-tabletten met verschillende gewichten die ofwel NaDCC met 55 % actief chloor bevatten ofwel NaDCC met 60 % actief chloor. Het gewicht van de tabletten wordt meestal op de technische fiche van het product vermeld.
1 g NaDCC levert 0,55 g of 0,60 g vrij chloor afhankelijk van het gebruikte product. 1g NaDCC in 1 liter water stemt overeen met 550 of 600 ppm/liter afhankelijk van het gewicht van een tablet.
Voor de berekening van het aantal ppm vrij chloor per liter moet het gewicht van 1 tablet vermenigvuldigd worden met het aantal tabletten en met het percentage vrijgegeven actief chloor vermenigvuldigd met 1.000.

Gewicht van één tablet x aantal tabletten / liter x % actief chloor x 1.000 = ppm/liter

Concreet: bij gebruik van tabletten die 2,7 g wegen en 55 % actief chloor vrijgeven:
2,7 x aantal tabletten x 0,55 x 1.000. Eén tablet hiervan in 1 liter water → 1 485 ppm, 2 tabletten hiervan in 1 liter water → 2 970 ppm, enz.

Tabel 2: Oplossingen met NaDCC-tabletten (advies HGR 8365, 2008)

Oplossing met NaDCC-tabletten 1 g NaDCC levert 0,55 g vrij chloor, dus 1 g NaDCC in 1 liter water = 550 ppm		
	Om 1.000 ppm vrij chloor te bekomen	Om 5.000 ppm vrij chloor te bekomen
2,7 g	1 tablet per 1,5 liter water	1 tablet per 0,3 liter water
2,7 g	4 tabletten per 6 liter water	20 tabletten per 6 liter water

Bij het ontslag van de patiënt wordt het zorgvuldig dagelijks onderhoud aangevuld met een gestandaardiseerde ontsmetting met behulp van een *no-touch* techniek. Op dit ogenblik zijn de best beheerste technieken die van verneveling van waterstofperoxide.

5.3.2.5 Ontsmetting van materiaal en kameruitrusting

Voor het onderhoud van de bedpannen wordt het aanbevolen ze in een bedpanspoeler in de centrale sterilisatieafdeling te wassen of idealiter te steriliseren. Niet alle bedpanspoelers hebben dezelfde doeltreffendheid ten opzichte van *C. difficile* (Alfa *et al*.,2008). Elke gebruiker zal de bedpanspoelers moeten evalueren om passende prestaties te waarborgen. Gezien de sporenvormende eigenschap van *C. difficile* geniet het gebruik van wegwerp bedpannen de voorkeur. Ter informatie kan gemeld worden dat vermalers voor deze disposable materialen in België verboden zijn, omdat zij de waterzuiveringssystemen verstoren (volgens Koninklijk besluit van 10 augustus 2015 betreffende vermalers waarvan het vermaalde bestemd is om verwijderd te worden via systemen voor de afvoer van afvalwater, BS 23 oktober 2015; zie ook advies HGR nr 9231 https://www.health.belgium.be/nl/advies-9231-kb-vermalers).

Een aanvullende voorzorgsmaatregel is onder meer dat de geïsoleerde **CDI**-patiënt/bewoner over aan hem toegewezen materiaal moet beschikken dat slechts bij het opheffen van de voorzorgsmaatregelen de kamer zal verlaten (thermometer, stethoscoop, bloeddrukmeter, ontsmettingsmiddel, toiletstoel, enz.). **Niveau 1**

Indien de patiënt/bewoner in een rolstoel vervoerd wordt, blijft die in de kamer of wordt de rolstoel ontsmet voordat die voor een andere patiënt/bewoner gebruikt kan worden. De rolstoel moet met een proper doek beschermd worden. **Niveau 2**
Het medisch dossier van de patiënt/bewoner moet buiten de kamer blijven. **Niveau 2**

In de praktijk:
Het materiaal moet in de kamer blijven.

De toiletpot uit de toiletstoel en de bedpan blijven aan de patiënt/bewoner toegewezen gedurende de volledige duur van de voorzorgsmaatregelen. Aangezien bedpanspoelers (over het algemeen) geen sporicide werking hebben, mag de bedpan niet samen met andere bedpannen behandeld worden en moet ze vervolgens aan dezelfde patiënt/bewoner worden toegewezen. Bij gebrek aan bedpanspoelers en wastunnels worden bedpannen in plastic aanbevolen die met natriumhypochloriet ontsmet kunnen worden na een degelijke reiniging of een hulpmiddel dat het mogelijk maakt om de massale besmetting van pannen te beperken (bijvoorbeeld een wegwerp toiletstoelzak voorzien van een geurabsorptiemat waardoor de vloeibare inhoud direct wordt omgezet in een vaste gel).
Bij het ontslag van de patiënt of bij het opheffen van de aanvullende voorzorgsmaatregelen is het aanbevolen de bedpannen thermisch te ontsmetten in een wastunnel of idealiter te steriliseren. Het gebruik van chlooroplossingen van 5.000 ppm kan overwogen worden, indien de aard van de materialen van de pannen dit toelaat.

Bij het ontslag van de patiënt of bij het opheffen van de aanvullende voorzorgsmaatregelen of voor het materiaal dat de kamer dient te verlaten, moet alles wat thermisch ontsmet kan worden deze procedure ondergaan. Het warmtegevoelig materiaal moet gereinigd en ontsmet worden met een sporendodend middel. **Niveau 2**

In de diensten endoscopie is de ontsmetting op hoog niveau met perazijnzuur of met glutaaraldehyde doeltreffend tegen *Clostridium difficile*, voor zover de reiniging vóór de ontsmetting grondig is gebeurd. De aanbevelingen die van kracht zijn in de afdelingen voor endoscopisch onderzoek zijn dus doeltreffend. Als het endoscopisch materiaal echter in een autoclaaf kan behandeld worden, krijgt deze procedure de voorkeur.

Het is aanbevolen om de bijlage over het schoonmaken van endoscopen te raadplegen die hoort bij de specifieke aanbevelingen voor flexibel warmtegevoelig endoscopisch materiaal (HGR, 8355, 2010) http://www.health.belgium.be/nl/advies-8355-endoscopisch-materiaal.

5.3.2.6 Behandeling van afval en linnen

Afval uit de kamer van een CDI-patiënt/-bewoner moet volgens de geldende wetgeving in het Gewest worden verwijderd.

De aanvoer van proper linnen moet duidelijk gescheiden verlopen van de afvoer van het vuile linnen. Aangezien er zich gewoonlijk een groot aantal sporen in het bed bevinden, wordt het bedlinnen systematisch elke dag en bij zichtbare bevuiling vervangen.

Vuil linnen wordt zo weinig mogelijk gemanipuleerd om de verspreiding van sporen te vermijden. De zak met het vuile linnen moet ook minstens dagelijks uit de kamer worden verwijderd. Voor de linnensortering en -behandeling moeten de richtlijnen van de (interne of externe) wasserij in acht worden genomen en de aanbevelingen (advies 8075) van de HGR gevolgd worden: http://www.health.belgium.be/nl/advies-8075-linnen-van-verzorgingsinstellingen.

Persoonlijke kleding van de patiënt/bewoner wordt in een plastic zak geplaatst om met zijn familie mee te geven. Dit linnen wordt **afzonderlijk** op de hoogst mogelijke temperatuur gewassen.
Het linnen wordt machinaal gewassen om er meer bepaald voor te zorgen dat een geschikte spoeling de sporen van *C. difficile* verwijdert.

Washandjes en handdoeken voor het intiem toilet van de patiënt/bewoner met CDI zijn bij voorkeur wegwerpbaar. Indien niet, worden ze elke dag/na elk gebruik vervangen en mogen ze zeker niet op de radiator worden geplaatst om te drogen.
Na manipulatie van zakken met afval of gebruikt linnen moeten de handen zorgvuldig gewassen, gedroogd en vervolgens ontsmet worden met handalcohol.

5.3.2.7 Behandeling van eetgerei en dienblad

Net zoals voor elk contact met de rechtstreekse omgeving van de patiënt/bewoner dient het verwijderen van het dienblad na de maaltijd met handschoenen te gebeuren. Het dienblad wordt onmiddellijk in de maaltijdkar geplaatst. Op de wagen voor de voeding mogen de te verdelen dienbladen niet in contact komen met de dienbladen die met patiënten/bewoners in contact zijn geweest. **De vaat wordt machinaal gewassen om er meer bepaald voor te zorgen dat een geschikte spoeling sporen van *C. difficile* verwijdert.**

Het met de hand afwassen van de vaat met water is niet zonder risico. We denken hierbij aan drinkbekers of glazen, drinkschuitjes, tassen en koffielepeltjes, die soms in verzorgingseenheden worden gereinigd. In dat geval verdient wegwerpmateriaal de voorkeur. Ook het personeel van de keuken moet de richtlijnen inzake handhygiëne toepassen.

5.3.2.8 Transport van een patiënt/bewoner onder aanvullende voorzorgsmaatregelen

Een patiënt/bewoner met een symptomatische infectie die de kamer moet verlaten, draagt een propere pyjama (en een luier in geval van incontinentierisico), wast en ontsmet de handen met handalcohol alvorens de kamer te verlaten. **Niveau 1**
Indien een geïnfecteerde patiënt/bewoner zich in een rolstoel verplaatst, dient de kledij van de patiënt/bewoner proper te zijn en de stoel dient vooraf met proper linnen afgedekt te zijn. De armsteunen van de rolstoel worden na gebruik gewassen en ontsmet met een sporendodend middel. Waar mogelijk is de rolstoel voorbehouden voor de patiënt/bewoner. **Niveau 2**

Indien de patiënt/bewoner in zijn bed vervoerd wordt, worden het hoofd- en voeteinde van het bed ontsmet met een sporendodend middel. Indien bijkomend materiaal op het bed (dossier, monitor, enz.) vervoerd wordt, wordt het bed bedekt met proper linnen. **Niveau 2**

De personen die instaan voor het vervoer, hoeven geen beschermende kledij aan te trekken voor zover er geen fysiek contact met de patiënt/bewoner te verwachten valt. Medewerkers van medisch-technische diensten moeten beschermende maatregelen nemen (overschort en handschoenen) zodra ze in rechtstreeks contact komen met de patiënt/bewoner of zijn bed. De verplaatsingen van CDI-patiënten/-bewoners moeten beperkt blijven tot wat strikt noodzakelijk is en gebeuren bij voorkeur na het stoppen van de diarree. Het naleven van de meldingsplicht tussen klinische en medisch-technische diensten in geval van transport van deze patiënten/bewoners is onontbeerlijk. **Niveau 1**

Wanneer een patiënt/bewoner met CDI voor een onderzoek of ingreep naar een andere instelling moet, wordt deze over het specifieke risico geïnformeerd. Indien aanvullende voorzorgsmaatregelen noodzakelijk zijn, draagt de patiënt/bewoner een propere pyjama of bij het ontbreken ervan een overschort van zodra hij de kamer verlaat en tijdens het vervoer in de ambulance.

Voor ieder contact met de patiënt/bewoner draagt het personeel de vereiste PBM (handschoenen en overschort). De oppervlakken die in contact met de patiënt/bewoner zijn geweest, moeten met een sporendodend middel ontsmet worden. **Niveau 1**

5.3.2.9 De bezoekers

Zij dragen geen persoonlijke beschermingsmiddelen, tenzij ze deelnemen aan de verzorging.
Ze eten of drinken niet in de kamer.
Zij gebruiken niet het toilet van de patiënt/bewoner en gaan niet op het bed van de patiënt/bewoner zitten.
Zij wassen en ontsmetten hun handen met handalcohol bij het verlaten van de kamer.
Zij bezoeken geen andere patiënten/bewoners en verlaten onmiddellijk het ziekenhuis.

Preventie en beheersing van CDI via een bundel onontbeerlijke maatregelen:

- De antbioticatherapie van de patiënt herzien en het voorschrijfgedrag voor antibiotica op de afdeling verbeteren.

- Contactvoorzorgen:
  - éénpersoonskamer met individueel toilet;
  - handschoenen en handhygiëne door wassen met neutrale zeep gevolgd door inwrijving met handalcohol;
  - optimalisatie van reiniging en ontsmetting van kamers met een sporendodend middel.

6. BEHEER VAN CDI-EPIDEMIEËN

Het is belangrijk om de gangbare frequentie van diarree op een afdeling te kennen, vooral op afdelingen met veel oudere patiënten, aangezien bij deze groep een dunne ontlasting vaak voorkomt. Bij het onderzoeken van een stijgend aantal gevallen van diarree moet echter altijd van het voorzorgsprincipe worden uitgegaan met een sterke verdenking op een infectieuze oorzaak.

In recente Europese aanbevelingen (ESCMID, 2017) wordt de epidemische drempel vastgelegd op:
- voor afdelingen met meer dan 20 bedden: 3 gevallen van CDI verworven op de afdeling binnen een periode van 7 dagen of 5 gevallen binnen 4 weken.
- voor afdelingen met minder dan 20 bedden: 2 gevallen van CDI verworven op de afdeling binnen een periode van 7 dagen of 4 gevallen binnen 4 weken.

Eerste uit te voeren minimummaatregelen wanneer een stijgend aantal gevallen van diarree wordt vastgesteld:

- Ga uit van het vermoeden dat de oorzaak van de diarree een infectie kan zijn, wanneer er geen andere duidelijke oorzaak is.
- Isoleer de patiënt en raadpleeg het team voor ziekenhuishygiëne terwijl de oorzaak van de diarree onderzocht wordt.
- Gebruik handschoenen en een overschort voor elk contact met de patiënt en zijn/haar omgeving.
- Was de handen met neutrale zeep en water (alcohol is minder doeltreffend tegen clostridiale sporen) voor en na elk contact met de patiënt en de omgeving van de patiënt, met een bijzondere aandacht voor toilethygiëne, bevuild linnen en toiletstoelen.
- Zend stoelgangstalen van patiënten met diarree naar het laboratorium om die onmiddellijk te testen op *C. difficile* toxines, wacht niet totdat de patiënt 3 maal een ongevormde stoelgang heeft gehad.

6.1 Maatregelen in de eerste lijn

1: Analyseer de beschikbare gegevens:

- definitie van de (vermoedelijke - bevestigde) gevallen, epidemische curve met inbegrip van retrospectieve analyse.

2: Breng het personeel op de hoogte, optimaliseer de algemene voorzorgsmaatregelen en pas de aanvullende voorzorgsmaatregelen toe, indien hierin nog niet voorzien was:

- pleeg overleg met het betrokken zorgteam en besteed een bijzondere aandacht aan elementen die de toepassing van de controlemaatregelen in gedrang kunnen brengen (personeelstekort, vervangingspersoneel, enz.) of aan recente wijzigingen in de organisatie van de zorg.
- analyseer de gevallen om een gemeenschappelijk punt op te sporen (plaats van kolonisatie/infectie, specifiek(e) onderzoek/behandeling, enz.).

3. Als een epidemie bevestigd wordt, meld dit aan de bevoegde overheid.

6.2 Maatregelen in de tweede lijn

- Als er nieuwe gevallen optreden ondanks de toepassing van ad-hoc maatregelen:

1. Screen eenmalig alle patiënten van de betrokken eenheid en elke nieuwe opgenomen patiënt, als er geen regelmatige screening is:
    - Gebruik een snelle opsporingstest (zoals bv. CIA, PCR, enz.).
    - Bepaal zo de reële reikwijdte van het probleem.
    - Pas de maatregelen toe op alle gekoloniseerde patiënten.
2. Neem contact op met de antibioticumbeleidsdeskundige. Beperk het antibioticagebruik en pas de empirische antibioticatherapie aan op basis van het antibiotisch fenotype van het epidemisch species om selectiedruk te vermijden.
3. Optimaliseer de reiniging/ontsmetting in de eenheid: materiaal, gemedicaliseerde oppervlakken, bioreiniging van de kamers.
4. Houdt regelmatig een bespreking met het zorgteam om de toepassing van de maatregelen door te lichten en de klinische impact van de epidemie (morbiditeit en mortaliteit) te evalueren.
5. Verstrek duidelijke geschreven informatie over de procedures aan het personeel.
6. Verstrek duidelijke mondelinge en geschreven informatie over de procedures aan patiënten en bezoekers.

6.3 Maatregelen in de derde lijn

- Als er nieuwe gevallen optreden ondanks de toepassing van de maatregelen in de tweede lijn:

1. Screen regelmatig alle patiënten van de betrokken eenheid (frequentie aan te passen in functie van de afdelingen) en van elke nieuwe opname.
2. Isoleer of breng patiënten die drager zijn onder in een afzonderlijke eenheid of deel van een eenheid.
3. Cohorteer de verpleegkundigen (belangrijke aanpassing van de werkorganisatie).
4. Stop de opnames als er een grote klinische impact is op de eenheid en dit tot het epidemisch fenomeen is opgelost.
5. Voer een analytische bevraging uit naar de risicofactoren, besmettingsbron door middel van cohort- of *case-control* studies.

6.4 Maatregelen in de vierde lijn

Opnamestop totdat de laatste gekoloniseerde patiënt ontslagen is.

7. Referenties en andere bronnen

Alfa M, Olson N, Buelow-Smith N. Stimulated-use testing of bedpan and urinal washer disinfectors: evaluation of *Clostridium difficile* spore survival and cleaning efficacy. Am J Infect Control (AJIC) 2008;36:5-11.

Anderson D.J. et al. Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile* (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): a cluster-randomised, multicentre, crossover study. Lancet 2017;389:805–14.

Bacci S, Molbak K, Kjeldsen MK, Olsen KE. 2011. Binary Toxin and Death after *Clostridium difficile* Infection. Emerg Infect Dis 2011;17:976-82.

Barbut F, Decre D, Lalande V, Burghoffer B, Noussair L,Gigandon A et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. J Med Microbiol 2005;54:181-5.

Barbut F, Menuet D, Verachten M, Girou E. Comparison of the efficacy of a hydrogen peroxide dry-mist disinfection system and sodium hypochlorite solution for eradication of *Clostridium difficile* spores. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30(6).

Barbut F. How to eradicate *Clostridium difficile* from the environment. J Hosp Infect 2015.

Bauer MP, Kuijper EJ. Potential sources of *Clostridium difficile* in human infection. Infect Dis Clin North Am. 2015 Mar;29(1):29-35.

Beaugerie L. Petit JC. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:337-52.

Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MX. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. Clin Infect Dis 2010;50:1450-7.

Bettin KC, Clabots P. Mathie K, Willard, Gerding DN. Effectiveness of liquid soap vs. chlorhexidine gluconate for the removal of *Clostridium difficile* from bare hands and gloved hands. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:697-702.

Bouza E, Muñoz P Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile.* Clinical Microbiology and Infection 2005;11.

Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havil NL. Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. Infect Control Hosp Epidemiol.2006;27(5): 479-83.

Boyce JM, Havill NL, Otter JA, McDonald JC, Adams NM, Cooper T et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:723-9.

Carter GP, Douce GR,Govind R, Howarth PM, Mackin KE, Spencer J et al. The anti-sigma factor TcdC modulates hypervirulence in an epidemic BI/NAP1/027 clinical isolate of *Clostridium difficile*. PLoS Pathog 7:e1002317; 2011.

Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis1992;166(3):561-7.

Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, Clifford McDonald L et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA).Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431-55.

Crobach M.J.T., Planche T., Eckert C., Barbut F., Terveer E.M.; Dekkers O.M.; Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for CDI; Clinical Microbiology and Infection 22(2016):S63-S81.

Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, Pasculle AW, Shutt KA, Marsh JW et al. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. Clin Infect Dis 2013;57(8):1094-102.

Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl. 2):1–26.

Delmee M, Verellen G, Avesani V, Francois G. *Clostridium difficile* in neonates: serogrouping and epidemiology. Eur J Pediatr 1988;147:36-40.

Delmee M, Avesani V. Virulence of ten serogroups of *Clostridium difficile* in hamsters. J Med Microbiol 1990;33:85-90.

Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy Cmaj 2006;175:745-8.

Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A. Colonization Versus Carriage of *Clostridium difficile*. Infect Dis Clin North Am 2015; S0891-5520(14)00078-6.

Dubberke ER. Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 Update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35:628-45.

Dumford American Journal of Infectiology : What is on that keyboard? Detecting hidden environmental reservoirs of *Clostridium difficile* during an outbreak associated with North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 strains. AJIC; 2009(37):15.

Dupuy B, Sonenshein L. Regulated transcription of *Clostridium difficile* toxin genes. Mol Microbiol 1998;27:107-20.

Eckert C Coignard ,B Hebert M, Tarnaud C. Tessier A, Lemire B et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. Med Mal Infect 2013;43:67-74.

ESCMID. Guidelines *Clostridium difficile*. 2017. *In progress.*

Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, Griffiths D, Vaughan A, O'Connor L et al. Diverse sources of C. difficile infection identified on whole-genome sequencing. N Engl J Med. 2013;369(13):1195-205.

Eyre DW, Griffiths D, Vaughan A, Golubchik T, Acharya M, O'Connor L et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonisation and onward transmission. PLoS One 2013;12;8(11).

Fawley WN, Underwood S, Freeman J, Baines SD, Saxton K, Stephenson K et al. Efficacy of hospital cleaning agents and germicides against epidemic *Clostridium difficile* strains. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28(8):920-5.

Fenner L, Widmer AF, Goy G, Rudin S, Frei R et al. 2008. Reliable diagnostic algorithm for detection of *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2008;46: 328-30.

Fouquet C., Suzon L., Eckert C., Barbu F. Évaluation in vitro de l'activité d'un détergent-désinfectant à base d'acide peracétique et de l'hypochlorite de sodium vis-à-vis des spores de *Clostridium difficile*. Hygiènes. 2016.

Finney JMT. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. Johns Hopkins Med J 4:53-5.

Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. Clin Lab Med 2014;34(4):771-85.

Garcia-Lechuz JM, Hernangomez S, Juan RS, Pelaez T, Alcala L,Bouza E. Extra-intestinal infections caused by *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2001;7:453-7.

Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. Gut Microbes 2014;5:15-27.

Geric B, Carman RJ, Rupnik M, Genheimer CW ,Sambol SP, Lyerly DM et al. Binary Toxin-Producing, Large Clostridial Toxin-Negative *Clostridium difficile* Strains Are Enterotoxic but Do Not Cause Disease in Hamsters. J Infect Dis 2006;193:1143-50.

Goncalves CD, Decre F, Barbut B, Burghoffer B, Petit JC. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 2004;42:1933-9.

Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26(7):650-3.

Govind R, Dupuy B. Secretion of *Clostridium difficile* toxins A and B requires the holin-like protein TcdE. PLoS Pathog 2012;8:e1002727.

Guerrero DM, Becker JC, Eckstein EC, Kundrapu S, Deshpande A, Sethi AK et al. Asymptomatic carriage of toxigenic *Clostridium difficile* by hospitalized patients. J Hosp Infect. 2013;85(2):155-8.

Haas JP, Menz J, Dusza S, Montecalvo MA. 2014 Implementation and impact of ultraviolet environmental disinfection in an acute care setting. Am J Infect Control 2014;42:586e590.

He MF, Miyajima P, Roberts L, Ellison DJ, Pickard MJ; Martin TR et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. Nat Genet 2013;45:109-13.

Hensgens M P, Goorhuis A, Dekkers OM, van Benthem BH, Kuijper EJ. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile* infection: a multicenter cohort study. Clin Infect Dis 2013;56:1108-16.

Hutin Y, Molina JM, Casin I, Daix V,Sednaoui P,Welker Y et al. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in HIV-infected patients. AIDS 1993;7:1441-7.

Janezic S, Zidaric V, Pardon B, Indra A, Kokotovic B, Blanco JL et al. International *Clostridium difficile* animal strain collection and large diversity of animal associated strains. BMC Microbiology 2014,14:173.

Janoir CJ, Grenery MP, Savariau-Lacomme MP, Collignon A.. Characterization of an extracellular protease from *Clostridium difficile*. Pathol Biol 2004;52:444-9.

Johnson S, Gerding DN, Olson NM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. Am J Med 1990;88:137-40.

Johnson S, Kent, S A, O'Leary KJ, Merrigan MM, Sambol SP, Peterson LR et al. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant *Clostridium difficile* strain not detected by toxin A immunoassay. Ann Intern Med 2001;35, 434–38.

Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. Am J Gastroenterol 2012;107:89-95.

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;18:20381.

Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, Kelly ML, Cockayne A, Minton NP. The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. Nature 2010;467(7316):711-3.

Kuehne SA, Collery MM, Kelly ML, Cartman ST, Cockayne A, Minton NP. Importance of Toxin A, Toxin B, and CDT in Virulence of an Epidemic *Clostridium difficile* Strain. J Infect Dis; 2013.

Kyne LM. Warny A, Qamar A, Kelly CP.. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000;342:390-7.

Kyne LM, Warny A, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. Lancet 2001;357:189-93.

Lai KK, Melvin ZS, Menard MJ, KotilainenHR, Baker S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:628-32.

Lees EA, Miyajima F, Pirmohamed M, Carrol ED. The role of *Clostridium difficile* in the paediatric and neonatal gut — a narrative review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016; 35:1047–57.

Lemmen S, Scheithauer S, Häfner H, Yezli S, Mohr M,, Otter J.2015 Evaluation of hydrogen peroxide vapor for the inactivation of nosocomial pathogens on porous and nonporous surfaces. Am J Infect Control 2015;1;43(1).

Lemonnier A.. Aspects épidémiologiques et médico-économiques des infections à *Clostridium difficile*. RICAI - réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse; 2013.

Levin J, Riley LS, Parrish C, English D, Ahn S. The effect of portable pulsed xenon ultraviolet light after terminal cleaning on hospital-associated *Clostridium difficile* infection in a community hospital. Am J Infect Control 2013;41:746e748.

Loo VG, Bourgault AM, Poirier L ,Lamothe F, Michaud S, Turgeon N et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. N Engl J Med 2011;365:1693-703.

Lyerly DM, Krivan HC, Wilkins TD. *Clostridium difficile*: its disease and toxins. Clin Microbiol 1988;Rev 1:1-18.

Garcia LS. Clinical microbiology procedures handbook (Third edition). American Society for Microbiology Press; 2010.

McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY,Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989;320:204-10.

McFarland LV, Surawicz MC, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infect Dis 1990;162:678-84.

McFarland LV, Brandmarker SA, Guandalini S. Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:220-31.

Magistrali CF, Maresca C, Cucco L, Bano L, Drigo I, Filippini G et al. Prevalence and risk factors associated with *Clostridium difficile* shedding in veal calves in Italy. Anaerobe 2015;29;33:2-47.

Manges AR, Labbe A, Loo VG, Atherton JK, Behr MA, Masson L et al. Comparative metagenomic study of alterations to the intestinal microbiota and risk of nosocomial Clostridum difficile-associated disease. J Infect Dis 2010;202:1877-84.

Manian FA, Griesnauer S, Bryant A. Implementation of hospital-wide enhanced terminal cleaning of targeted patient rooms and its impact on endemic *Clostridium difficile* infection rates. Am J Infect Control 2013;41:537e541.

Martin M, Zingg W, Knoll E, Wilson C, Dettenkofer M. National European guidelines for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a systematic qualitative review. J Hosp Infect 2014;87:212-9.

Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy ML. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2003;1:995-1000.

Mohan SS, McDermott BP, Parchuri S, Cunha BA. Lack of value of repeat stool testing for *Clostridium difficile* toxin. Am. J. Med 2006;119356.e7-8.

Mulligan ME, Rolfe R,Finegold S, George W. Contamination of a hospital environment by *Clostridium difficile*. Curr Microbiol 1979;3:173-75.

Mulligan ME, George WL, Rolfe RD, Finegold SM. Epidemiological aspects of *Clostridium difficile*-induced diarrhea and colitis. Am J Clin Nutr 1980;33:2533-8.

Otter JA, Yezli S, Perl TM, Barbut F, French GL. The role of 'no-touch' automated room disinfection systems in infection prevention and control. J Hosp Infect 2013;83:1-13.

Pepin JN, Saheb MA, Coulombe ME, Alary MP, Corriveau S, Authier M et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005;41:1254-60.

Perelle S, Gibert M, Bourlioux P, Corthier G, Popoff MR. Production of a complete binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) by *Clostridium difficile* CD196. Infect Immun 1997; 65:1402-7.

PHE - Public Health England .Annual Epidemiological Commentary: Mandatory MRSA, MSSA and *E. coli* bacteraemia and *C. difficile* infection data, 2013/14; 2014. Internet: Annual epidemiological commentary: MRSA, MSSA and E. coli bacteraemia and C. difficile infection data up to and including financial year April 2013 to March 2014 https://www.gov.uk/government/statistics/mrsa-mssa-and-e-coli-bacteraemia-and-c-difficile-infection-annual-epidemiological-commentary, accessed 13/04/2015

Pittet DS, Dharan S, Touveneau V, Sauvan V, and Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. Arch Intern Med 1999;159:821-6.

Popoff MR, Rubin EJ,Gill DM, Boquet P. Actin-specific ADP-ribosyltransferase produced by a *Clostridium difficile* strain. Infect Immun 1988;56:2299-306.

Richardson SA, Alcock PA, Gray J. *Clostridium difficile* and its toxin in healthy neonates. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;287:878.

Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. 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;45(8):992-8.

Riley TV, Cooper M, Bell B, Golledge CL. Community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1995;20 Suppl 2:S263-5.

Rao K, Berland D, Young C, Seth T, Walk TS, DNewton DW. The Nose Knows Not: Poor Predictive Value of Stool Sample Odor for Detection of *Clostridium difficile.* Clin Infect Dis 2013; 56 (4):615-6.

Shaughnessy MK, Micielli RL, DePestel DD, et al. Evaluation of hospital room assignment and acquisition of *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:201–206.

Schutze GE, Willoughby RE. *Clostridium difficile* infection in infants and children. Pediatrics 2013;131:196-200.

Schwan C, Stecher B, Tzivelekidis T, van Ham M, Rohde M, Hardt WD et al. *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. PLoS Pathog 2009;5:e1000626.

Simon A, Delmée M. L'hygiène des mains et l'entretien de l'environnement dans le contexte particulier de *Clostridium difficile*: quel produit choisir? Noso-info;2004;8(3).

Simor AE, Yake SL, Tsimidis K Infection due to *Clostridium difficile* among elderly residents of a long-term-care facility. Clin Infect Dis;1993;17(4):672-8.

Simor AE, Bradley SF, Strausbaugh LJ, Crossley K, Nicolle LE; SHEA Long-Term-Care Committee. *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23(11):696-703.

Tartof SY, Yu KC Wei R, Tseng SJ, Jacobsen RJ, Rieg GK. Incidence of Polymerase Chain Reaction-Diagnosed *Clostridium difficile* in a Large High-Risk Cohort, 2011-2012. Mayo Clin Proc; 2014.

Tschudin-Sutter S. et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. ESCMID. Draft Revision ESCGD march 2017.

Van Broeck JA, Simon M, Raheemi M,. Delmée. RICAI - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse). Quantitative evaluation of a hydrogen peroxide dry-mist disinfection system for eradication of *Clostridium difficile* spores. Paris; 2014.

Van Esch G, Van Broeck J, Delmée M, Catry B. Surveillance of *Clostridium difficile* infections in a long-term care psychogeriatric facility: outbreak analysis and policy improvement. Archives of Public Health 2015;73:18.

Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect. May;14 Suppl 5:2-20.

Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev 2005;18:247-63.

Warny MJ, Pepin A, Fang G, Killgore A, Thompson J, Brazier E et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005;366:1079-84.

Weber DJ, Anderson DJ, Sexton DJ, Rutala WA. Role of the environment in the transmission of *Clostridium difficile* in health care facilities. Am J Infect Control 2013;41:S105-10.

Wilcox M, Fawley WN. Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile* - associated diarrhea. Lancet 2001;356:1324.

WIV - Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Epidemiology of Clostridium difficile infections in Belgium, Report 2017.

8. Samenstelling van de werkgroep

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website van de HGR: wie zijn we?.

Al de experten hebben ***op persoonlijke titel*** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR (belangenconflicten).

De volgende experten hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door Mevr. **Anne SIMON** en het wetenschappelijk secretariaat door Jean-Jacques DUBOIS.

CATRY Boudewijn	Epidemiologie	WIV
DELMEE Michel	Microbiologie, NRC C*lostridium difficile*	UCL
DE MEERLEER Francine	Antibioticabeleid	OLVZ, Aalst
GERARD Michèle	Infectiologie, Ziekenhuishygiëne	CHU Saint-Pierre
JANSENS Hilde	Microbiologie, Ziekenhuishygiëne	UZA Antwerpen
SIMON Anne	Microbiologie, Ziekenhuishygiëne.	UCL
VAN BROECK Johan	Microbiologie, NRC C*lostridium difficile*	UCL

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

LAMBERT Marie-Laurence	Epidemiologie	WIV
NEELY Fiona	Epidemiologie	WIV

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experten). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.

www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**