

Sami Maukonen

***Clostridioides difficile* -infektion ilmaantuvuus Covid-19
potilailla Suomessa**

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2024

Sami Maukonen

***Clostridioides difficile* -infektion ilmaantuvuus Covid-19
potilailla Suomessa**

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2024

Vastuuhenkilö: ayl Teppo Stenholm, LT

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

Maukonen, Sami: *Clostridioides difficile* -infektion ilmaantuvuus Covid-19 potilailla Suomessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 25s., 1 liites.
Gastroenterologia
Maaliskuu 2024

Tutkielmani tarkoituksena oli selvittää *Clostridioides difficile* -infektion ilmaantuvuutta Covid-19-infektiota sairastavien potilaiden keskuudessa Suomessa ja tähän liittyviä riskitekijöitä, kuten antibioottihoitoja. Lisäksi tarkoituksena oli perehtyä infektioiden liittyvään ajantasaiseen tietoon kirjallisuuskatsauksen muodossa. *C.difficile*- ja Covid-19-koinfektioita on viime vuosina tutkittu kansainvälisesti ja vertasin saamiani tuloksia näihin tutkimuksiin.

Aineistonani käytin Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) tietokannasta löytyviä potilaita, jotka olivat sairastuneet sekä Covid-19-infektioon että *Clostridioides difficile* -infektioon aikavälillä 19.7.2021–14.2.2022. Samanaikaisen infektion määritelmänä oli, että infektion varmistavien laboratoriotulosten välinen aika oli enintään 90 vuorokautta. Samanaikaista infektiota sairastavat potilaat selvitin Covid-19 ja CDI potilaslistojen ja positiivisten laboratoriotulosten päivämäärien perusteella. Kriteerit täyttäviä potilaita löytyi 29 924 Covid-19 potilaan joukosta 11. Näistä potilaista keräsin yksityiskohtaiset sairastumistiedot Excel taulukkoon. Tuloksia vertasin Pubmed -tietokannasta löytyviin kansainvälisiin tutkimuksiin samasta aiheesta.

Clostridioides difficile ja Covid-19-infektioiden kirjallisuuskatsaukseen etsin tietoja Pubmed -tietokannasta. Covid-19-infektion osalta viranomaistahojen (European Centre for Disease Prevention and Control, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos) tietokannat osoittautuivat parhaaksi tietolähteeksi.

Tutkimuksessani CDI:n ilmaantuvuusluku Covid-19 potilaiden keskuudessa oli noin 147/100 000 henkilövuotta. Ilmaantuvuus oli hieman korkeampi kuin Suomessa ennen Covid-19 pandemiaa; vuonna 2018 tilastoitu CDI:n ilmaantuvuus oli 81/100 000 henkilövuotta. Tutkimuksessa kuvaamani ilmaantuvuusluku on kuitenkin huomattavasti matalampi kuin kansainvälisten tutkimusten perusteella olisi ollut odotettavissa.

Tutkimukseni johtopäätöksenä voidaan sanoa, että CDI:n ilmaantuvuus oli pandemian aikana Covid-19 potilaiden keskuudessa vain vähän aiempien vuosien taustaväestön ilmaantuvuutta korkeampi. Mahdollisesti hyvä sairaalahygienia ja pandemian leviämisen estämiseen tähdänneet toimet, myös sairaaloiden ulkopuolella, pitivät CDI määrät matalina, vaikka antibioottien käyttö lisääntyikin Covid-19 pandemian aikana.

Avainsanat: Covid-19, *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile*, SARS-CoV-2

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	<i>Clostridioides difficile</i> infekti	2
2.1	Esiintyvyys ja ilmaantuvuus	2
2.2	Patogeneesi	3
2.3	Altistavat tekijät	4
2.4	Tartunta.....	5
2.5	Taudinkuva.....	6
2.6	Diagnoosi.....	7
2.7	Hoito.....	8
2.8	Ennuste.....	10
2.9	Ennaltaehkäisy	11
3	<i>Covid-19</i>	13
3.1	Koronavirukset	13
3.2	Tartunta ja oireet.....	13
3.3	Diagnoosi, hoito, ennaltaehkäisy ja ennuste.....	14
4	Tutkimus	16
4.1	Aineisto ja menetelmät	16
4.2	Tulokset.....	17
4.3	Pohdinta.....	18
	Lähteet	22
	Liitteet	26
	Liite 1. Potilaista tutkitut tiedot.....	26

1 Johdanto

Clostridioides difficile on bakteeri, jonka aiheuttama suolistoinfektio (CDI) on merkittävä ongelma terveydenhuollolle. CDI:t ovat yleisiä ja usein vaikeahoitaisia hoitoon liittyviä infektioita. CDI:n kehittyminen vaatii suoliston normaalimikrobiston häiriintymisen ja mikrobille altistumisen. CDI:lle altistavat etenkin antibioottikuurit, sekä sairaalassa olo, sillä sairaaloissa esiintyy runsaasti *C.difficile* -bakteereita ja -itiöitä (Otter et al., 2011). Taudinkuva vaihtelee lievästä hengenvaaralliseen. CDI hoidetaan ensisijaisesti antibiootilla ja infektiolla on taipumus uusiutua. Joskus joudutaan turvautumaan ulosteensiirtoon tai kirurgiaan. (Oksi et al., 2020.)

SARS-CoV-2 on virus, joka aiheuttaa Covid-19-infektiota. Virus alkoi levitä loppuvuodesta 2019 ja se aiheutti Covid-19 pandemian. Infektio tarttuu hyvin helposti ja aiheuttaa tyypillisesti lievän- tai keskivaikean hengitystieinfektion. Vaikeatkin infektiot ovat mahdollisia ja joskus tauti voi aiheuttaa jopa hengenvaarallisen hengitysvaikeusoireyhtymän. Covid-19-infektioon on olemassa viruslääkkeitä, mutta tärkein keino infektion torjuntaan ovat rokotteet ja hyvä hygienian ja pisaravarotoimien noudattaminen. (COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot. Terveysportti. www.duodecim.fi.)

Covid-19 pandemian aikana terveydenhuolto kuormittui voimakkaasti. Suuret potilasmäärät altistavat sairaalaperäisten infektioiden leviämislle. Lisäksi Covid-19-infektion hoitoon, etenkin pandemian alkuaikoina, käytettiin runsaasti antibiootteja, sillä taudinkuva saattaa olla raju ja infektion optimaaliset hoitolinjat eivät olleet selvillä. Usein antibiootteja käytettiin varmuuden vuoksi. Toisaalta pandemian vuoksi terveydenhuollossa noudatettiin poikkeavan tarkkaa hygieniää. Suuret sairaaloiden potilasmäärät ja antibioottien runsas käyttö altistavat CDI:lle, toisaalta varotoimet ehkäisevät infektion leviämistä. (Granata et al., 2022.)

Tässä tutkielmassa pyrin selvittämään, kuinka Covid-19-infektion sairastaminen vaikutti CDI:n ilmaantuvuuteen Suomessa. Lisäksi selvitin Covid-19 ja CDI:ta samanaikaisesti sairastavien potilaiden kuolleisuutta ja CDI:n uusiutumisprosenttia. Tutkielmani koostuu kirjallisuuskatsauksesta *Clostridioides difficile* ja Covid-19-infektioihin, sekä omasta tutkimuksestani CDI:n ilmaantuvuudesta Covid-19 potilaiden keskuudessa TYKS alueella.

2 *Clostridioides difficile* infektio

Clostridioides difficile (lyhyesti *C. difficile*) on grampositiivinen anaerobinen sauwabakteeri. Bakteeriin viitataan kirjallisuudessa usein vanhalla nimellä *Clostridium difficile*. *Clostridioides difficile* -bakteerit tuottavat itiöitä. Bakteerin kasvulle optimaalinen lämpötila on 30–37 °C, mutta kasvua on havaittu lämpötilojen 25–45°C välillä. (Lawson et al., 2016.) *C. difficile* bakteereja ja niiden itiöitä esiintyy laajalti sekä ympäristössä että ihmisten ja eläinten suolistoissa. Aikuisten kantajuus bakteerin suhteen on noin 5 % ja imeväisistä kantajia on jopa 15–70 %. (Czepiel et al., 2019.)

C. difficile -bakteerin aiheuttamat infektiot (CDI) ovat pääasiassa sairaalasta tai yleisemmin terveydenhuollon toimipisteistä hankittuja, mutta myös terveydenhuollon ulkopuolelta lähtöisin olevat CDI:t ovat mahdollisia (Leffler and Lamont, 2015). Useimmiten CDI:n taustalla on edeltävä antibioottikuuri, joka sekoittaa suoliston normaaliflooran koostumusta. CDI on merkittävä hoitoon liittyvä infektio ja se uusii herkästi. Kaikki *C. difficilelle* altistuneet potilaat eivät saa *C. difficilestä* oireita, vaan heistä tulee kantajia. Kantajuus ei tarkoita CDI:oon sairastumista.

2.1 Esiintyvyys ja ilmaantuvuus

Clostridioides difficile -infektiot ovat kansainvälisesti yleisiä ja merkittäviä sairaalahoitoon liittyviä infektioita. CDI onkin yleisin sairaalahoidon aikana ilmaantuvan ripulin syy (Simor, 2010). Vuonna 2016 CDI:iden osuus kaikista sairaalahoitoon liittyvistä infektioista Suomessa oli 5,5% (Sarvikivi et al., 2018). Valtaosa CDI-tapauksista mielletäänkin sairaalahoitoon tai pitkäaikaishoitopaikkaan, kuten palveluasumiseen, liittyviksi. Sairaaloissa CDI:n ilmaantuvuuden on havaittu olevan suurempi sisätautiosastoilla kuin kirurgisilla osastoilla (Czepiel et al., 2015).

Terveydenhuollon ulkopuolelta tarttuneeksi CDI määritellään, mikäli henkilöllä ei ole ollut yön yli kestävää hoitojaksoa terveydenhuollon toimipisteessä sairastumista edeltävän 12 viikon aikana (Chitnis et al., 2013). Määritelmä ei siis rajaa täysin ulos terveydenhuoltoperäistä, esimerkiksi hammaslääketieteellisen toimenpiteen yhteydessä tarttunutta infektiota. Terveydenhuollon ulkopuolelta peräisin olevien CDI:iden osuus kaikista *C. difficile* -infektioista on kasvussa (Wilcox et al., 2008).

Khannan et al. (2012) tekemässä tutkimuksessa 385 amerikkalaisen CDI-potilaan aineistosta arvioitiin terveydenhuollon ulkopuolelta tartunnan saaneiden osuuden olevan 30 %. Yhdysvalloissa, Ruotsissa ja Englannissa tehdyissä erillisissä tutkimuksissa terveydenhuollon ulkopuolelta hankitun

CDI:n (community onset CDI) ilmaantuvuus 100 000 ihmistä kohden oli 20–50 tapausta vuodessa. (Karlström et al., 1998; Kutty et al., 2010; Wilcox et al., 2008).

Terveydenhuollon ulkopuolisten tartuntojen epidemiologiasta ei ole vakuuttavaa näyttöä. Erään yhdysvaltalaisen tutkimuksen mukaan vaikuttaa siltä, että useat tämän ryhmän CDI:t ovat jäljitettävissä terveydenhuollon toimipisteisiin. Tartunta voi esimerkiksi olla saatu terveyskeskuskäynnin tai edellä mainitun hammaslääkärikäynnin yhteydessä. Tutkimuksessa havaittiin myös, että terveydenhuollon ulkopuolelta tartunnan saaneet potilaat, joilla ei ollut lainkaan, tai oli hyvin vähän käyntejä terveydenhuollon toimipisteessä, olivat usein altistuneet imeväisikäisille lapsille tai aktiivisesta CDI:sta kärsiville potilaille. (Chitnis et al., 2013.)

2.2 Patogeneesi

C.difficile -itiön päästessä suolistoon, se alkaa itää. Toisin sanoen itiön aineenvaihdunta käynnistyy. Itämisaika vaihtelee yhden vuorokauden ja jopa kuuden viikon välillä (Oksi et al., 2020). Tässä prosessissa on suolistossa olevilla sappihapoilla tärkeä rooli (Kochan et al., 2017). Itiöistä kehittyvät bakteereja ja nämä bakteerit sitten kulkeutuvat paksusuoleen. Sopivien olosuhteiden vallitessa ja suoliston normaalin mikrobiston ollessa häiriintynyt, esimerkiksi antibiootihoidon seurauksena, *C.difficile* -bakteerit pääsevät lisääntymään ja alkavat kolonisoida paksusuolta. Bakteerien taudinaiheuttamiskyky johtuu niiden tuottamista entsyymeistä ja toksiineista. Näistä toksiinit ovat elimistölle haitallisempia, mutta myös entsyymit ovat merkityksellisiä CDI:n taudinkuvassa. (Czepiel et al., 2019.)

C.difficile tuottamista myrkyllisistä aineista kaksi ovat erityisen merkityksellisiä. Nämä aineet ovat toksiinit A (lyhyesti TcdA) ja B (lyhyesti TcdB), ja ne ovat sekä suolistolle että yleisesti soluille myrkyllisiä. Jotkut *C.difficile* -kannat tuottavat lisäksi kolmatta myrkkyä, jota kutsutaan *C.difficile* transferaasiksi tai CDT:ksi. Toksiinit aiheuttavat vauriota suolen epiteelisolujen tukirankaan. (Czepiel et al., 2019.) Tämä saa paksusuoleessa aikaan paikallisen neutrofiilivoittoisen tulehdusreaktion, suolen seinämän toiminnan heikkenemisen ja paksusuolen solujen tuhoutumisen (Leffler ja Lamont, 2015).

C.difficile ei ole invasiivinen ja bakteerin aiheuttamat infektiot paksusuolen ulkopuolella ovat äärimmäisen harvinaista (Leffler ja Lamont, 2015). Tärkein suojaava tekijä CDI:ta vastaan on suoliston normaali mikrobisto, joka estää *C.difficile* -bakteerien lisääntymistä ja leviämistä (Czepiel et al., 2019).

C. difficile -bakteeria on olemassa useita toisistaan eroavia bakteerikantoja. Näistä erityisen merkityksellinen on niin sanotusti hypervirulentti, eli erittäin taudinaiheuttamiskykyinen, kanta BI/NAP1/027. Tälle bakteerikannalle on ominaista resistenssi fluorokinoloni -antibiooteille ja tehokas itiöiden ja toksiinien tuotanto. BI/NAP1/027 kanta aiheuttaa tyypillisesti kaikista vakavimmat CDI:t ja siihen on yhdistetty muita kantoja korkeampi kuolleisuus. (Leffler ja Lamont, 2015.)

BI/NAP1/027 löydettiin ensimmäistä kertaa 2000-luvun alussa Pohjois-Amerikassa ja Länsi-Euroopassa. Se on sittemmin aiheuttanut lukuisia epidemioita ympäri maailmaa. (Czepiel et al., 2019; Leffler ja Lamont, 2015.) Suomessakin BI/NAP1/027 pääsi leviämään 2010-luvun vaihteessa, aiheuttaen runsaasti vaikeita infektioita. 2020-luvulla hypervirulentteja kantoja on esiintynyt aiempaa vähemmän Suomessa. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, yhdessä hyvinvointialueiden kanssa, seuraa vakavien CDI:iden esiintyvyyttä ja tekee bakteerityypityksiä, jos herää epäily epidemiaa aiheuttavasta kannasta. (Anttila, 2024.)

2.3 Altistavat tekijät

Antibioottihoito altistaa CDI:n kehittymiselle käytetystä antibiootista riippumatta. Myös CDI:n hoidossa käytetyt vankomysiini ja metronidatsoli voivat saada aikaan infektion kehittymisen. Eniten CDI:ita esiintyy laajakirjoisten penisilliinien (ampisilliini, amoksisilliini) ja kefalosporiinien käytön yhteydessä, sekä myös klindamysiinin ja fluorokinolonien yhteydessä. (Leffler ja Lamont, 2015.) On mainittava, että aina CDI:ta ei kuitenkaan edellä antibioottikuuri (Khanna et al., 2012). Sairaalassa CDI:n kehittymisen riski on 8–10ertainen antibioottihoitoa saavilla potilailla verrattuna potilaisiin, joita ei hoideta antibiootilla. Riski säilyy vastaavana jopa 4 viikkoa antibiootihoidon päättymisen jälkeen. Tämän jälkeen antibiootilla hoidetuilla potilailla on vielä kahden kuukauden ajan kolminkertainen riski sairastua CDI:oon verrattuna potilaisiin, jotka ovat olleet samanaikaisesti sairaalassa, mutta eivät ole saaneet antibioottihoitoa. (Hensgens et al., 2012a.)

Toinen merkittävä CDI:lle altistava tekijä on hoito sairaalassa tai muussa terveydenhuollon laitoksessa, mukaan lukien palveluasuminen. Palveluasuminen suurentaa *C. difficile* infektion riskiä taustaväestöön verrattuna, mutta riski säilyy matalampana kuin sairaalahoidossa olevilla potilailla. Tämä suurentunut riski taustaväestöön verrattuna selittyy osaltaan palveluasumisen asiakkaiden korkealla iällä ja suurella tautitaakalla, jotka lisäävät yleisestikin tauteihin sairastumisen riskiä. Palveluasumisen asiakkaat myös joutuvat sairaalahoitoon ja saavat antibioottikuurin taustaväestöä useammin. (Czepiel et al., 2019.)

Sairaalahoidossa olevien potilaiden riski kolonisoitua *C.difficile* -bakteerilla suurenee sairaalahoidon keston pidentyessä. Useiden aiheesta tehtyjen tutkimusten mukaan *C.difficile* -bakteerikolonisaation riski sairaalahoidon ensipäivinä on arviolta 2,1–20 %. Riski kasvaa jopa 50 %:iin yhden kuukauden sairaalahoitojakson jälkeen. Nämä prosentit vaihtelevat tarkasteltavasta maasta ja potilaiden ikäryhmästä riippuen. Kaikki kolonisoituneet potilaat eivät kuitenkaan kehitä *C.difficile* -infektiota, vaan infektion kehittävät arviolta vain 25–30 % kolonisoituneista potilaista. (Czepiel et al., 2019.)

Kolmas merkittävä altistava tekijä on potilaan korkea ikä. Korkeaan ikään liittyy myös suurentunut riski vakavalle taudinkuvalle, joka pahimmillaan johtaa potilaan kuolemaan. CDI:oon liittyvä kuolleisuus siis lisääntyy iän myötä. Yli 65 vuoden ikä nostaa CDI:oon sairastumisen riskin 5–10 kertaiseksi verrattuna alle 65-vuotiaisiin potilaisiin. (Czepiel et al., 2019, 2015; Leffler ja Lamont, 2015.)

Protonipumpun estäjä -lääkitys (PPI) lisää CDI:n riskiä. PPI:t muokkaavat suoliston mikrobiomia siten, että *C.difficile* -itiöillä on tavanomaista paremmat itämismahdollisuudet. *C.difficile* -itiöt kestävät mahalaukun normaalin happaman ympäristön, joten PPI:den mahalaukun happamuutta vähentävällä vaikutuksella ei ole yhteyttä CDI:iden kohonneeseen riskiin. (Imhann et al., 2016.)

Muita CDI:n riskiä lisääviä tekijöitä ovat tulehdukselliset suolistosairaudet, maha-suolikanavan leikkaukset, altistumiset *C.difficile* kantajalle sekä erilaiset immuunijärjestelmän toiminnan heikkenemistä aiheuttavat tilat, kuten pahanlaatuiset kasvaimet, elinsiirrot, krooniset munuaissairaudet, kemoterapia ja immuunialpaajan käyttö. (Czepiel et al., 2019; Leffler ja Lamont, 2015.)

Hoidettu CDI voi uusia ja uusiutumisen riskitekijät ovat samat kuin ensi-infektion riskitekijät. Lisäksi vakava taudinkuva ensimmäisen CDI:n yhteydessä altistaa infektion uusiutumiselle. (Leffler ja Lamont, 2015.)

2.4 Tartunta

C.difficile -itiöt selviävät kehon ulkopuolella useiden kuukausien ajan (Hensgens et al., 2012b). Itiöt leviävät infektoituneen henkilön tai kantajan ulosteen välityksellä ja tartunta tapahtuu tyypillisesti, kun *C.difficile* -itiö kulkeutuu tavalla tai toisella terveeseen henkilön suuhun. Itiöt ovat hyvin resistenttejä ympäristön muutoksille ja selviävät kuumassa, happamassa ja antibioottejakin sisältävässä ympäristössä (Leffler ja Lamont, 2015). Sairaalaympäristössä *C. difficile* -itiöitä on havaittu esiintyvän laajalti: mm. petivaatteissa, puhelimissa, huonekaluissa, kylpyhuoneissa ja

terveydenhuollon henkilökunnan käsissä ja stetoskoopeissa (Otter et al., 2011). Käsien pesu saippualla hävittää itiöt, mutta alkoholipohjaisista käsien desinfiointiaineista ei ole apua itiöiden torjunnassa (Jabbar et al., 2010).

2.5 Taudinkuva

C.difficile -infektion taudinkuva vaihtelee runsaasti yksilöiden välillä. Infektion vaikeusaste luokitellaan lievä-keskivaikeaksi, vakavaksi tai fulminantiksi, sen aiheuttamien kliinisten löydösten ja laboratoriotutkimustulosten perusteella (Oksi et al., 2020). Tyypillisiä oireita ovat ripuli, vatsakipu, kuume, pahoinvointi, oksentaminen, ruokahalun menetys ja heikotus. Verenvuotoa peräaukosta esiintyy harvoin, mutta ulostenäytteistä on usein löydettävissä verta. (Czepiel et al., 2019.)

Vaikeammissa tapauksissa CDI voi aiheuttaa paksusuolen laajentumisen ja puhkeamisen, vaikean kuivuman, vatsaontelon turpoamisen, verenkiertosokin, munuaisten vajaatoiminnan, sepsiksen ja kuoleman. Paksusuolen ulkopuoliset taudin ilmentymät ovat harvinaisia. Sellaisia ovat esimerkiksi infektion leviäminen ohutsuoleen ja reaktiivinen niveltulehdus. (Czepiel et al., 2019.) Paksusuolen puhkeamisen seurauksena kehittyy vatsakalvon tulehdus ja paksusuolen bakteerit voivat päästä verenkiertoon aiheuttaen bakteremian. *C.difficile*n ei ajatella kasvavan verenkierron ja sen aiheuttamista bakteremioista on tutkimuksissa kuvattu vain äärimmäisen harvinaisia yksittäistapauksia (Libby ja Bearman, 2009).

Tyypillisin CDI:n ilmentymä on antibioottihoitoon liittyvä ripuli, joka ohittuu itsestään muutamassa päivässä antibiootihoidon lopettamisen jälkeen (Czepiel et al., 2019). Tällainen infektio luokitellaan tyypillisesti lievä-keskivaikeaksi. Lievä-keskivaikean infektion määritelmä on se, etteivät vakavan tai fulminantin infektion kriteerit täyty (Oksi et al., 2020).

Vakavaksi infektio luokitellaan, jos veren valkosolunäärä ylittää $15 \times 10^9 /l$ tai jos seerumin kreatiniiniarvo kohoaa yli $150 \mu\text{mol/l}$ tai yli 1,5 kertaiseksi potilaalle ominaisesta tasosta. Fulminantiksi infektio puolestaan luokitellaan jos potilaan verenpaine romahtaa, potilaalle kehittyy sepsis, paksusuolen laajentuma tai suolistoperforaatio, tai hän joutuu tehohoitoon tai paksusuolenpoistoleikkaukseen eli kolektomiaan. (Oksi et al., 2020.)

Terveydenhuollon ulkopuolelta hankitut tartunnat aiheuttavat tyypillisesti sairaalaperäisiä tartuntoja lievemmän infektion. Tätä havaintoa selittää se, että terveydenhuollon ulkopuolella tartunnan saaneet potilaat ovat keskimäärin nuorempia ja terveempiä, kuin sairaalasta tartunnan saaneet potilaat. He ovat myös harvemmin saaneet antibioottihoitoa CDI:ta edeltävästi. Silti

terveydenhuollon ulkopuolelta tartunnan hankkineista potilaista sairaalahoitoa tarvitsee noin 40 %. (Leffler ja Lamont, 2015.)

2.6 Diagnoosi

CDI:ta on syytä epäillä, kun mikrobilääkitystä saavalla, tai sitä saaneella, potilaalla todetaan ripuli. Ripuli ilman muuta selittävää syytä on myös indikaatio *C.difficile* testaukselle. (Suositus hoitoon liittyvien Clostridioides difficile -infektioiden torjuntaan. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi.) Ripuliksi oire määritellään, kun potilaalla on kolme tai useampia ulostamiskertoja vuorokaudessa, joiden kunkin aikana uloste on löysää (Czepiel et al., 2019).

CDI diagnosoidaan etsimällä ulostenäytteestä bakteerin toksineja tai toksiinigenejä. Toksiinia tuottava *C.difficile* -kanta voidaan myös eristää ulostenäytteestä. Bakteeriviljely tehdään tarvittaessa esimerkiksi bakteerikannan tyypin tai antibioottiherkkyysien selvittämiseksi, mutta se tulee toteuttaa anaerobisesti, ja on täten hankalaa ja aikaa vievää. (Clostridioides difficile laboratoriotutkimukset. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi.) *C.difficile* -näytteitä otetaan vain oireisista potilaista, sillä oireeton henkilö, joka antaa testissä positiivisen tuloksen, on kantaja, eikä vaadi hoitoa.

Kansainvälisissä artikkeleissa on suositettu, että CDI:n diagnostiikka olisi kaksivaiheinen. Ajatuksena on, että ensimmäinen testi olisi mahdollisimman herkkä ja seuraava testi mahdollisimman tarkka. Ensimmäiseksi testiksi käy toksiinigeenin nukleiinihapon tai glutamaattidehydrogenaasin osoitus. Toiseksi testiksi käy vapaan toksiinin osoitus. (Suositus hoitoon liittyvien Clostridioides difficile -infektioiden torjuntaan. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi.)

Suomessa tyypillisesti tehdään ainoastaan nukleiinihapon osoitustesti (Suositus hoitoon liittyvien Clostridioides difficile -infektioiden torjuntaan. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi). Tämän kaltaisessa menettelyssä on kuitenkin omat ongelmansa. Toksiinigeenin nukleiinihapon osoitustesti kertoo onko näytteessä toksiinia tuottamaan kykenevää *C.difficile* -bakteeria, mutta se ei kerro tuottaako bakteeri tutkimushetkellä toksiinia vai ei. Täten on mahdollista, että *C.difficile* kantajan ripulia, joka johtuukin muusta syystä, epäillään virheellisesti CDI:ksi.

Alle 2-vuotiailta potilailta ei tavanomaisesti testata CDI:ta, sillä *C.difficile* kantajuus on tässä ikäryhmässä hyvin tavallista. Ainoastaan mikrobilääke- tai sairaalahoitoa saaneet, ja riskiryhmään kuuluvat, pitkittyvästä ja pahenevasta ripulista kärsivät potilaat testataan. Riskiryhmään kuuluvat

esimerkiksi tulehduksellista suolistosairautta sairastavat tai immunosuprimoidut potilaat. (Suositus hoitoon liittyvien *Clostridioides difficile* -infektioiden torjuntaan. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi.)

CDI:n kontrollitestausta ei suositella, sillä testit voivat näyttää positiivista tulosta vielä menestyksekkäänkin hoidon jälkeen (Czepiel et al., 2019). Myös ulosteiden löysyys voi jatkua jonkin aikaa hoidetun infektion jälkeen. Uusintatestaus on syytä suorittaa vain, jos oireet vaikeutuvat. (Oksi et al., 2020.) Epidemiatilanteessa tai poikkeuksellisen vakavan taudinkuvan yhteydessä tehdään tavanomaisen diagnostiikan lisäksi genotyypin määrittäminen hypervirulentin kannan tunnistamiseksi (*Clostridioides difficile* laboratoriotutkimukset. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi).

Kuvantamis-, ja, muilla kuin edellä mainituilla, laboratoriotutkimuksilla on rajattu rooli CDI:n diagnostiikassa. Paksusuolen tähytys on aiheellinen, jos koetaan tarpeelliseksi nähdä paksusuolen limakalvo, esimerkiksi pseudomembranoottista koliittia epäiltäessä, tai ottaa limakalvolta koepaloja, esimerkiksi diagnoosin varmistamiseksi, erotusdiagnostisessa ongelmatilanteessa. (Czepiel et al., 2019.)

Vatsan röntgen- ja ultraäänitutkimukset ovat puolestaan aiheellisia epäiltäessä CDI:n komplikaatioita, kuten toksista megakoolonia tai suolen perforaatiota. Laboratoriotutkimuksilla voidaan määrittää CDI:n vaikeusastetta. (Czepiel et al., 2019.)

2.7 Hoito

C. difficile -infektion hoitostrategia riippuu taudin vaikeusasteesta. CDI:n vaikeusasteiden kriteerit ovat kuvattu edellä. Lisäksi hoidon valintaan vaikuttavat potilaan riskitekijät sairastua vaikeaan tai uusiutuvaan tautiin, potilaan perussairaudet, kuten tulehdukselliset suolistosairaudet, ja se, onko kyseessä ensisairastuminen vai uusiutunut infektio.

Käytössä olevia antibiootteja ovat metronidatsoli, vankomysiini ja fidaksomisiini. Näistä metronidatsolin teho CDI:n hoidossa on heikoin, mutta se on hinnaltaan selvästi edullisin. Vankomysiini ja fidaksomisiini ovat metronidatsolia tehokkaampia ja fidaksomisiinin on joidenkin tutkimuksien perusteella arvioitu olevan vankomysiiniä tehokkaampi, mutta fidaksomisiinin käyttöä rajoittaa sen korkea hinta. Muita CDI:n hoidossa käytettävissä olevia keinoja ovat ulosteensiirto, *C. difficile* -toksiini B:n monoklonaalinen vasta-aine betslotoksumabi yhdistettynä antibioottihoitoon ja kirurginen toimenpide fulminantin infektion yhteydessä. (Oksi et al., 2020.)

Riittävästä nestetasapainosta huolehtiminen on luonnollisesti tärkeää ripulipotilaan hoidossa. Suolen toimintaa hidastavia lääkkeitä, kuten opiaatteja, tulee välttää CDI:n yhteydessä (Oksi et al., 2020).

Lievän CDI:n hoito aloitetaan ripulin provosoineen antibiootin lopettamisella ja *C.difficile* näytteiden ottamisella. CDI:n antibioottihoitoa ei ole syytä aloittaa ennen ulostenäytteen tuloksen saapumista, sillä joskus jo edeltävän antibiootin lopettaminen lieventää ripulioiretta. Jos ripuli on selvästi paranemaan päin *C.difficile* ulostenäytteen vastauksen saapuessa, ei antibioottihoitoa tarvitse välttämättä lainkaan aloittaa vaikka vastaus olisikin positiivinen. (Oksi et al., 2020.)

Lievän ja ensimmäisen CDI:n antibioottihoito aloitetaan metronidatsolilla, jos potilaalla ei ole aiemmassa kappaleessa mainittuja uusiutumisen riskitekijöitä, kuten ikä yli 65 vuotta (Oksi et al., 2020). Suomessa käytössä olevan hoitosuosituksen mukaan metronidatsolin annos on 400 – 500mg, kolmesti vuorokaudessa, suun kautta otettuna 10 vuorokauden ajan (*Clostridioides difficile* -ripuli. Terveysportti. www.duodecim.fi).

Ensimmäiseen *C.difficile* -infektioon sairastumisen yhteydessä potilaalla, jolla on vakavaan tautiin sairastumisen tai taudin uusiutumisen riskitekijöitä, käytetään vankomysiinia tai fidaksomisiinia. Näitä antibiootteja on mahdollista käyttää myös vaikka riskitekijöitä ei olisikaan, mutta näissä tapauksissa metronidatsolia on ollut tapana suosia sen edullisemmän hinnan vuoksi. (Oksi et al., 2020). Stevens et al. (2017) tekemässä tutkimuksessa metronidatsolin ja vankomysiinin tehon arvioitiin olevan yhtä hyvä lieväoireisen taudin hoidossa.

Vankomysiinihoito toteutetaan annoksella 125 mg, neljä kertaa vuorokaudessa, suun kautta otettuna 10 vuorokauden ajan. Vakavan ja komplisoituneen taudinkuvan yhteydessä vankomysiiniannosta on mahdollista nostaa annokseen 250–500 mg, neljästi vuorokaudessa. Fidaksomisiinihoito toteutetaan annoksella 200 mg, kaksi kertaa vuorokaudessa, suun kautta otettuna 10 vuorokauden ajan.

Infektion uusiutumisriskin minimoimiseksi kummastakin antibiootista on mahdollista toteuttaa ns. pulssihoito, jossa tavanomaisesti toteutettavan hoidon jälkeen antibioottihoitoa jatketaan matalammalla annoksella ja pidennetyillä annosväleillä useamman viikon ajan. Vankomysiinistä voidaan lisäksi toteuttaa pulssihoitoa pidempi, 7 viikkoa kestävä, pidennetty hoito, jossa annosta vähitellen lasketaan ja annosteluvälejä harvennetaan. (Oksi et al., 2020; *Clostridioides difficile* -ripuli. Terveysportti. www.duodecim.fi.)

Vaikean tai fulminantin CDI:n hoito on syytä aloittaa välittömästi ulostenäytteen oton jälkeen. Vaikeassa taudinkuvassa aloitetaan hoito fidaksomisiinilla tai vankomysiinilla. Fulminantissa

infektiossa aloitetaan fidaksomisiini tai vankomysiini yhdistettynä suonensisäisesti annosteltavaan metronidatsoliin. Metronidatsoli annostellaan suonensisäisesti annoksella 500 mg, kolmesti vuorokaudessa. Harkinnan mukaan voidaan hoitoon lisätä mukaan vielä betslotoksumabi, suonensisäisesti, kertainfuusiona, annoksella 10 mg/kg. Hyvin vaikeassa tilanteessa voidaan joutua etenemään kirurgiseen toimenpiteeseen, kuten kolektomiaan tai lenkki-ileostomiaan. (Oksi et al., 2020.)

Uusiutuneessa infektiossa ei metronidatsolia tule enää käyttää ensilinjan lääkkeenä. Hoito aloitetaan vankomysiinilla tai fidaksomisiinilla. Uusiutuneen infektion hoidon yhteydessä on syytä valita lääke, jota ei alkuperäisen infektion hoidossa käytetty. Pulssihoitoa tai pidennettyä hoitoa tulee harkita. Betslotoksumabia suositellaan suuren uusiutumisen riskin omaaville potilaille CDI:n uusiutumisen yhteydessä. (Oksi et al., 2020.)

Ulosteensiirto on tehokas ja turvallinen toimenpide uusiutuneiden infektioiden yhteydessä. Ulosteensiirto toteutetaan nenämahaletkun kautta, nielemällä kapseleita tai gastro- tai kolonoskopian yhteydessä. Kolonoskopiassa tapahtuvaa ulosteensiirtoa pidetään näistä tehokkaimpana ja se on ainoa Suomessa kliinisessä käytössä oleva ulosteensiirron muoto. Ulosteensiirtoa voidaan käyttää eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan jo ensimmäisen uusiutumisen yhteydessä, mutta viimeistään sitä tulee harkita, kun pulssihoito tai pidennetty vankomysiinihoito epäonnistuu. Ulosteensiirrosta myös vaikean CDI:n hoidossa on lupaavaa tutkimusnäyttöä. (Oksi et al., 2020.)

Antibioottihoidon toteuttamisessa on haasteita. Pitkä metronidatsolihoito voi aiheuttaa neuropatiaa, vankomysiiniresistentit *C.difficile* -kannat ovat lisääntymässä ja vankomysiinihoito altistaa vankomysiiniresistenteille enterokokeille (VRE). Lisäksi jokaisen antibiootin käyttö itsessään altistaa myös CDI:n kehittymiselle. (Oksi et al., 2020.)

2.8 Ennuste

Kotilan et al. (2016) suorittamassa suomalaisessa tutkimuksessa CDI:n 30 vuorokauden kuolleisuus oli 13.3 % sairaalasyntyisessä infektiossa ja 3.2 % terveydenhuollon ulkopuolelta hankitussa infektiossa. Sairaalasyntyisten infektioiden korkeampaa kuolleisuutta selittää se, että *C.difficile* -tartunta saadaan vasta sairaalassa, jossa potilas on jo hoidossa jonkin muun sairauden vuoksi. Uusiutuneissa infektioissa kuolleisuus on korkeampi kuin ensi-infektioissa. Tämä johtuu ainakin osittain taudin uusiutumiselle alttiiden potilaiden suuresta tautitaakasta ja korkeasta iästä.

(Oksi et al., 2020.) Fulminanteissa infektioiden, joissa päädytään kolektomiaan, kuolleisuus on 35 – 80 % (Neal et al., 2011).

CDI uusiutuu herkästi. Tyypillisesti uusiutuminen tapahtuu kahden viikon kuluttua hoidon loppumisesta (Oksi et al., 2020). Riski ensimmäisen infektion uusimiselle on 20 % ja useiden uusiutuneiden infektioiden jälkeen uusiutumisen riski on jopa 60 %. Uusiutumisen saa aikaan uusi altistuminen itiöille tai elimistössä jo olevien itiöiden uudelleen aktivoituminen. *C.difficilen* antibioottiresistenssillä ei ole merkittävää roolia infektion uusiutumisessa. Potilaille, joilla CDI uusiutuu useita kertoja, on tyypillistä ettei heidän elimistönsä saa aikaan riittävän vahvaa immuunivastetta *C.difficileä* vastaan. Uusiutumisen todennäköisyys on yhtä suuri sairaalasyntyisessä ja terveydenhuollon ulkopuolelta hankitussa infektiossa. (Leffler ja Lamont, 2015.)

2.9 Ennaltaehkäisy

C.difficile -infektioiden ennaltaehkäisyssä on ensiarvoisen tärkeää turhien antibioottikuurien välttäminen. Antibioottihoidon tulee olla suunnitelmallista ja tarkoituksenmukaista. Lisäksi hyvästä käsi- ja sairaalahygieniasta huolehtiminen on tärkeää. Sairaalaympäristön ja tutkimusvälineiden puhdistamiseen tulee käyttää *C.difficile* -bakteereja ja -itiöitä tuhoavia puhdistusaineita.

Kaikki ripuloivat potilaat tulee hoitaa kosketusvaroimilla noudattaen ja asianmukaisia suojarusteita käyttäen. Näihin kuuluvat ainakin suojatakki- ja käsineet, sekä kirurginen suunenäsuojain. Käsien puhdistuksessa on syytä käyttää sekä saippuaa että käsidesinfointiainetta. Kosketusvaroimilla tulee jatkaa, kunnes viimeisimmästä ripuliulostuskerrasta on kulunut kaksi vuorokautta. PPI:n käyttöön tulee suhtautua harkiten. (Oksi et al., 2020.)

Probiootteja pidetään potentiaalisena keinona CDI:n ennaltaehkäisyyn. Lupaavaa tutkimusnäyttöä näiden hyödyistä CDI:den preventiossa on olemassa, mutta ristiriitaisiakin tuloksia on saatu ja vakuuttavaa näyttöä hoitosuosituksen antamiseksi ei toistaiseksi ole (Leffler ja Lamont, 2015; Oksi et al., 2020).

Muita tulevaisuuden potentiaalisia ennaltaehkäisyä menetelmiä ovat rokote ja toksiinia erittämättömien itiöiden hyödyntäminen. Useita tutkimuksia on käynnissä, joissa rokotetta *C.difficilen* erittämiä toksiineja vastaan kehitetään, ja tästä toivotaan tehokasta ja edullista tapaa suojata ainakin suuren riskin potilaita CDI:lta. Lisäksi toksiinia erittämättömistä itiöistä toivotaan löytyvän potentiaalinen keino suojata potilaita patogeenisten *C.difficile* -kantojen kolonisaatiolta.

(Oksi et al., 2020.) Näiden itiöiden käytöstä on lupaavaa tutkimusnäyttöä CDI:n uusiutumisen ehkäisyssä (Gerding et al., 2015).

3 Covid-19

Covid-19 tautia aiheuttaa *SARS-CoV-2*-virus. Tauti havaittiin ensimmäistä kertaa vuonna 2019 Kiinassa. Ilmaantuessaan *SARS-CoV-2* edusti uutta ihmiselle taudinaiheuttamiskykyisen koronaviruksen lajia. *SARS-CoV-2* kuuluu *nidovirales* lahkoon, koronavirusten heimoon, beetakoronavirusten sukuun ja *sarbecovirus* alasekseen. (COVID-19. European centre for disease prevention and control. www.ecdc.europa.eu.)

3.1 Koronavirukset

Ihmiselle taudinaiheuttamiskykyisiä koronaviruksia on löydetty seitsemän. Näistä kolme kykenee aiheuttamaan vakavan taudin. Loput neljä virusta aiheuttavat lieviä tai keskivaikeita hengitystieinfektioita, yleiskiehellä flunssaa. Taudinaiheuttamiskykyisemmät virukset ovat *SARS-CoV-1*, *MERS-CoV*, *SARS-CoV-2*. (COVID-19. European centre for disease prevention and control. www.ecdc.europa.eu.)

Koronavirukset ovat zoonooseja, eli eläimestä ihmiseen tai päinvastoin tarttuvia tauteja. Tyypillisesti koronavirukset infektioivat nisäkkäitä ja lintuja. Koronavirukset siirtyvät eläimen taudinaiheuttajasta ihmisen taudinaiheuttajaksi joko suoraan mutatoitumalla alkuperäisessä eläinissä tai väli-isännän kautta. *SARS-CoV-1* on alun perin lepakoiden taudinaiheuttaja ja siirtyi ihmiseen sivetikissänsä kautta, aiheuttaen SARS (severe acute respiratory syndrome) epidemian vuonna 2003. *MERS-CoV* siirtyi kamelista ihmiseen ja aiheutti MERS (Middle East respiratory syndrome) epidemian vuonna 2012. Varmaa tietoa siitä, miten *SARS-CoV-2* muuntui ihmisen taudinaiheuttajaksi (COVID-19 pandemia) ei ole. (COVID-19. European centre for disease prevention and control. www.ecdc.europa.eu.)

3.2 Tartunta ja oireet

Covid-19 voi tarttua pisara- tai kosketustartuntana, sekä aerosolina. Itämisaika on 2–14 vuorokautta ja potilas voi olla tartuttava jo 2 päivää ennen oireiden alkua. Covid-19 aiheuttaa tyypillisesti lievän tai keskivaikean hengitystieinfektion, joka ei vaadi sairaalahoitoa. Yleisiä oireita ovat yskä, väsymys, kuume, päänsärky, lihaskipu, haju- ja maistamiskykyjen menetys, nenän tukkoisuus, limaisuus, heikotus ja kurkkukipu. Myös oireettomat infektiot ovat mahdollisia. Covid-19 aiheuttaa osalle potilaista pitkäkestoisia jälkioireita. (COVID-19. European centre for disease prevention and control. www.ecdc.europa.eu, COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot. Terveysportti. www.duodecim.fi.)

Vaikeat Covid-19-infektiot aiheuttavat tyypillisesti vaikean alahengitystieinfektion oirekuvan. Pahimmillaan tauti voi johtaa akuuttiin hengitysvajausoireyhtymään ARDS:ään. (COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot. Terveysportti. www.duodecim.fi.) ARDS tarkoittaa vakavaa keuhkojen toiminnan häiriötä ja on tehohoitoa vaativa tila (Leaver ja Evans, 2007). Vaikean taudinkuvan kehittymiselle altistavat korkea ikä, perussairaudet ja tupakointi. Oireisiin ja löydöksiin kuuluvat hengenahdistus, kuume ja tulehdukselliset muutokset keuhkojen kuvantamistutkimuksissa. (COVID-19. European centre for disease prevention and control. www.ecdc.europa.eu.)

Covid-19 voi komplisoituessaan aiheuttaa veritulpan, shokin, sydänlihaksen vaurioitumisen, rytmihäiriöitä ja enkefalopatian. Vaikea taudinkuva kehittyy tyypillisesti noin viikon kuluttua alkuperäisten oireiden ilmenemisestä. Lapsilla Covid-19 voi harvoin aiheuttaa hengenvaarallisen hyperinflammatorisen oireyhtymän MIS-C:n. (COVID-19. European centre for disease prevention and control. www.ecdc.europa.eu.)

3.3 Diagnoosi, hoito, ennaltaehkäisy ja ennuste

Suomessa Covid-19 diagnosoidaan yleensä nenänielusta otettavalla PCR- tai antigeenitestillä. Kummastakin on olemassa pikatestejä. PCR on hitaampi, mutta herkempi, ja tätä suositetaan terveydenhuollon käytössä. Antigeenitesti on puolestaan nopeampi ja edullisempi. PCR- ja antigeenitestien tarkkuus on samaa tasoa. Myös Covid-19 vasta-aineiden määrittäminen on mahdollista. Kaupoissa ja apteekeissa myynnissä olevat koti-/pikatestit ovat antigeeni- tai vasta-ainetestejä. Vasta-ainetutkimuksia ei tällä hetkellä suositella terveydenhuollon käyttöön Covid-19 diagnostiikassa. (Koronavirus SARS-CoV-2. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi.)

Lieväoireisen ja kotona pärjäävän potilaan Covid-19 hoidetaan kuten mikä tahansa muu hengitystieinfektio. Hoitokeinoja ovat ensisijaisesti lepo, sekä riittävään ravinnon ja nesteen nauttiminen. Lääkitys on oireenmukaista ja tarvittaessa kuume- ja kipulääkkeinä voi käyttää parasetamolia ja NSAID valmisteita. Pahoinvointia voidaan hoitaa esimerkiksi metoklopramidilla. (COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot. Terveysportti. www.duodecim.fi.)

Covid-19 potilaan tilan heiketessä hänet tulee ottaa sairaalahoitoon. Sairaalassa voidaan tukea potilaan hengitystä lisähapella ja tarvittaessa respiraattorilla. Lisäksi voidaan hoitaa sekundaariset infektiot ja komplikaatiot, kuten sekundaarinen bakteeripneumonia tai keuhkoveritulppa. (COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot. Terveysportti. www.duodecim.fi.)

Covid-19-infektion hoitoon on olemassa useita lääkkeitä. Tilanteessa, jossa potilaan riski vaikealle taudille on suurentunut, mutta ei tarvita lisähappea, voidaan käyttää nirmatrelviirin ja ritonaviirin yhdistelmävalmistetta, remdesiviiria, tai infusoitavaa monoklonaalista vasta-ainetta, kuten sotrovimabia. Vaikeutuneen infektion hoitoon käytetään deksametasonia ja remdesiviiria. (COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot. Terveysportti. www.duodecim.fi.) Käytettävissä olevien valmisteiden määrä ja laatu vaihtelee maakohtaisesti, edellä mainitut on otettu Suomen hoitosuosituksesta.

Covid-19 suurentaa veritulpan todennäköisyyttä, joten suuren tromboosiriskin potilailla, esimerkiksi aiemmin veritulpan sairastaneilla, tulee harkita tromboosiprofylaksia avohoidossa. Tromboosiprofylaksia toteutetaan ensisijaisesti pienimolekyylisellä hepariinilla. Sairaalahoitoon otettaville potilaille aloitetaan useimmiten tromboosiprofylaksi. (COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot. Terveysportti. www.duodecim.fi.)

Covid-19 leviämistä ja etenkin vaikean taudin kehittymistä pyritään ehkäisemään rokotteilla. Euroopassa on käytössä mRNA-rokotteita, adenovirusrokotteita ja proteiinirokote. Suomessa näistä adenovirusrokotteet eivät ole käytössä, niihin liittyvän tromboembolisen komplikaatoriskin vuoksi. Kirurgisella maskilla voidaan myös pyrkiä ehkäisemään Covid-19 tarttumista. Maskien käyttöön liittyvät suositukset vaihtelevat eri maiden välillä. (COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot. Terveysportti. www.duodecim.fi.)

Kuoleman todennäköisyys Covid-19-infektioon riippuu potilaan iästä ja perussairauksista. Alle 50-vuotiaiden ikäryhmässä kuolleisuus on hyvin harvinaista. 50–59-vuotiaiden kuolleisuus on n. 0.2 %. Kuolleisuusprosentti kasvaa potilaiden iän myötä ja yli 80-vuotiailla kuolleisuus on n. 27 %. (COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot. Terveysportti. www.duodecim.fi.)

4 Tutkimus

Tutkimukseni tavoitteena oli selvittää CDI:n ilmaantuvuutta Covid-19-infektiota sairastavien potilaiden keskuudessa. Kiinnostavana tekijänä oli etenkin Covid-19-infektion aikana saatu antibioottihoito.

4.1 Aineisto ja menetelmät

Aineistonani käytin Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) tietokannassa olevia potilaita, jotka sairastuivat sekä laboratoriotuloksella varmistettuun Covid-19-infektioon että laboratoriotuloksella varmistettuun *Clostridioides difficile* -infektioon aikavälillä 19.7.2021–14.2.2022. Samanaikaisen sairastuvuuden määritelmänä oli, että infektion varmistavien laboratoriotulosten välinen aika oli enintään 90 vuorokautta.

TYKS tietokannoista minulle luovutettiin sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksynnällä lista positiivisen koetuloksen saaneista Covid-19 potilaista ja toinen lista positiivisen CDI-koetuloksen saaneista potilaista 19.7.2021–14.2.2022 välisellä ajalla. Sekä Covid-19 että CDI potilaiden joukossa oli potilaita, jotka olivat sairastaneet infektion useamman kuin yhden kerran tutkimani aikavälin aikana.

Yhteensä TYKS:in alueella tehtiin tutkimani aikavälin sisällä 29 924 positiivista Covid-19 laboratoriotulosta. Kaikki kokeet tehtiin PCR-tekniikalla, pääosin nenänielusta. Yhteensä 24 Covid-19 positiivista nukleinihaponosoituskoetta tehtiin ulosteesta. Positiivisia CDI-laboratoriotuloksia tehtiin 372. Kaikki kokeet olivat nukleinihaponosoitustestejä ulosteesta.

Aineistoni joukosta etsin ne potilaat, joilla oli todettu kumpikin infektio 90 vuorokauden sisällä toisistaan. En etsintävaiheessa erotellut, kumpi infektio oli todettu ensin. Yhteensä kriteerit täyttäviä potilaita löytyi 11.

Syventävien opintojeni opinnäytetyön tarkoitus oli edistää erikoistumisvaiheessa olevan kollegani väitöskirjatyötä. Hän oli kerännyt vastaavaa dataa muiden yliopistollisten keskussairaaloitten aineistoista. Tutkin löytämäni potilaiden sairastumisen yksityiskohdat TYKS:n tietokantaan tehtyjen potilaskertomusmerkintöjen perusteella, sekä Kanta-arkistohaun avulla, ja täytin ne anonymisti Excel-taulukkoon. Potilaista keräämäni tiedot ovat liitteessä 1. Tulosteni analysointivaiheessa vertasin saamiani tuloksia PubMed-tietokannasta löytyviin muihin saman aiheen tutkimuksiin.

4.2 Tulokset

Covid-19 potilasaineistossa potilaiden määrä tutkimallani aikavälillä oli 29 924 henkilöä. Heistä 11 (0.03 %) sai CDI:n 90 vuorokauden sisällä Covid-19-infektioon sairastumisestaan. Näistä 11 potilaasta kolmella diagnosoitiin CDI ennen Covid-19, seitsemällä diagnosoitiin Covid-19 ennen CDI:ta ja yhdellä diagnosoitiin CDI ja Covid-19 samanaikaisesti.

Kliinisestä kohortistani (n=11) 7 henkilöä oli miehiä ja 4 naisia. Nuorin potilas oli 39- ja iäkkäin 96-vuotias. Keski-ikä oli 78 vuotta. Kaikilla paitsi yhdellä potilaalla oli taustalla yksi tai useampi pitkäaikaissairaus. Kukaan ei ollut immunosupprimoitu. Potilaista 9 (82 %) hoidettiin sairaalassa ja 2 (18 %) olivat avohoitoisia. Kukaan potilaista ei joutunut sairaalahoitoon alun perin CDI:n vuoksi. Sairaalahoidon syy oli 7 potilaan kohdalla Covid-19 ja 2 potilaan kohdalla jokin muu sairaus. Sairaalassaolovuorokausien määrä oli koko aineistossani välillä 0–225. Keskimääräinen sairaalassaoloaika oli 55 vuorokautta. Kuolleisuus koko aineistossani oli 18 % (n=2).

Covid-19-infektioon ennen CDI:ta sairastuneista seitsemästä potilaasta 3 oli saanut antibioottihoitoa kolmen kuukauden sisään ennen Covid-19 diagnoosia. Lisäksi 2 oli ollut sairaalahoidossa ja 1 asui ikääntyneiden palveluasumisessa. Yhdellä tämän ryhmän potilaista oli sairaalaan tullessa lisäksi jokin muu infektio kuin Covid-19 tai CDI.

Kaikilla kohorttini potilaista, jotka sairastuivat Covid-19-infektioon ennen CDI:ta (n=7), hoidettiin Covid-19-infektiota jollakin antibiootilla. Eniten käytetty oli kefuroksiimi, jota käytettiin viidellä potilaalla. Muita käytettyjä antibiootteja olivat keftriaksoni (n=1), amoksisilliini-klavulaanihappo (n=3) ja piperasilliini-tatsobaktaami (n=3). Osa potilaista sai useampaa edellä mainittua antibioottia infektion aikana.

CDI:oon ennen Covid-19-infektiota sairastuneista kolmesta potilaasta 2 oli saanut antibioottihoitoa kolmen kuukauden sisään ennen CDI-diagnoosia. Näistä kahdesta toinen oli ollut lisäksi sairaalahoidossa. Kolmas potilas ei ollut ennen CDI:ta ollut kolmen kuukauden sisään sairaalahoidossa tai saanut antibioottihoitoa. Hänellä oli sairaalaantulovaiheessa CDI:sta ja Covid-19-infektiosta poikkeava infektio (virtsatieinfektio). Heistä kukaan ei saanut antibioottihoitoa Covid-19-infektioon.

Potilas, jolla diagnosoitiin infektiot samanaikaisesti, oli ollut sairaalahoidossa ja saanut antibioottihoitoa 3 kuukautta ennen diagnooseja. Hänen sairaalaantulosyynsä oli infektio, joka

poikkesi CDI:sta ja Covid-19-infektiosta (virtsatieinfektio ja kolekystiiti). Hän ei saanut antibioottihoitoa Covid-19-infektioon.

Koko aineistossani CDI hoidettiin yhden potilaan kohdalla ilman antibioottia. Muiden 10 potilaan kohdalla infektio hoidettiin metronidatsolilla ja vankomysiinilla. Metronidatsolia sai 5 (45 %) potilasta ja vankomysiinia 9 (82 %) potilasta. 4 potilasta sai molempia antibiootteja. Yhden potilaan kohdalla päädyttiin metronidatsoli- ja vankomysiinihoidon jälkeen ulosteensiirtoon.

Fidaksomisiinia, betslotoksumabia tai kirurgista hoitoa ei saanut kukaan. Seurannassa 3 potilaalla (27 %) CDI uusi.

4.3 Pohdinta

Vuonna 2018, noin vuosi ennen Covid-19 pandemiaa, CDI:n ilmaantuvuus Suomessa oli 81/100 000 henkilöä (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, 2018); kolmen kuukauden kuluessa 30 000 henkilön valikoimattomassa joukossa odotetaan tämän perusteella ilmaantuvan 6 CDI tapausta. Omassa aineistossani CDI:n ilmaantuvuus noin 30 000 Covid-19 potilaan joukossa kolmen kuukauden aikavälillä Covid-19-infektioon sairastumisesta oli 11 henkilöä. Aineistossani CDI ilmaantuvuus oli siis 147/100 000 henkilöä vuodessa.

Aiemmat aiheesta tehdyt tutkimukset ovat raportoineet huomattavasti suurempia CDI ilmaantuvuuslukemia Covid-19 pandemian aikana. Granata et al. (2022) tekemässä monikansallisessa meta-analyysissä havaittiin CDI:n ilmaantuvuuden Covid-19 potilaiden keskuudessa olevan välillä 5 110–16 060/100 000 henkilöä vuodessa. Tässä meta-analyysissä oli mukana terveydenhuollon ulkopuolisia (Community onset), sairaalaperäisiä (Hospital onset) ja avohoitoperäisiä (Healthcare associated community onset) tartuntoja, siten että sairaalaperäisten tartuntojen osuus oli ylivoimaisesti suurin ja selittää huomattavasti korkeampaa ilmaantuvuutta.

Aineistoni Covid-19 potilaat (n=29 924) olivat pääosin avohoitoisia. Tutkimukseni sijoittuu ajalle, jolloin Suomessa testattiin matalalla kynnyksellä henkilöt, joilla oli hengitystieoireita, tai jotka olivat tietyvästi altistuneet Covid-19-infektioon sairastuneelle henkilölle. Osa aineistoni potilaista ovat siis hyvin todennäköisesti olleet oireettomia ja hyväkuntoisia, eivätkä heistä monet olisi normaalioloissa hakeutuneet lainkaan terveydenhuollon palvelujen pariin. Lisäksi Covid-19 testauksen kohteena olivat henkilöitä kaikista ikäryhmistä.

Kohorttini potilaista (n=11), 9 olivat olleet sairaalahoidossa ennen CDI:oon sairastumistaan ja lisäksi yksi oli saanut avohoidossa antibiootteja. Yhdellä potilaista ei ollut terveydenhuollon käyntejä tai antibioottikuureja 3 kuukauden aikana ennen CDI:oon sairastumistaan. 9 potilaan

kohdalla CDI oli siis sairaalaperäinen, 1 potilaan kohdalla avohoitoperäinen ja 1 henkilön kohdalla infektio oli hankittu terveydenhuollon ulkopuolelta.

Granata et al. (2022) tekemässä meta-analyysissä ei voitu määrittää, että CDI:n ilmaantuvuus olisi noussut Covid-19 pandemian aikana verrattuna pandemiaa edeltäneeseen aikaan. Itse asiassa monessa meta-analyysiin sisällytetyssä tutkimuksessa CDI:n ilmaantuvuus oli jopa laskenut. Di Bella et al. (2013) suorittamassa tutkimuksessa seurattiin CDI:n ilmaantuvuutta italialaisissa sairaaloissa kuuden vuoden ajan vuosina 2006–2011. Sairaalaperäisen CDI:n ilmaantuvuus oli tämän tutkimuksen mukaan keskimäärin 3 066/100 000 henkilöä vuodessa. Terveydenhuollon ulkopuolelta peräisin olevan CDI:n ilmaantuvuudeksi on puolestaan aiemmissä tutkimuksissa esitetty 20–50/100 000 henkilöä vuodessa (Karlström et al., 1998; Kutty et al., 2010; Wilcox et al., 2008).

Sekä CDI:n ilmaantuvuuden lisääntymiselle että ilmaantuvuuden vähenemiselle Covid-19 pandemian aikana on olemassa vakuuttavia perusteluja. Omassa tutkimuksessani kaikki Covidiin ensin sairastuneet potilaat olivat saaneet siihen antibioottihoitoa, joka hyvin harvoin on perusteltua Covid-19-infektioissa. CDI:hin ensin tai infektioihin samanaikaisesti sairastuneet potilaat eivät saaneet Covid-19-infektionsa antibioottihoitoa. Kansainvälisissä tutkimuksissa on kuvattu lisääntyntä antibioottien käyttöä pandemian yhteydessä verrattuna pandemiaa edeltäneeseen aikaan (Granata et al., 2022). Lisääntynyt antibioottien käyttö altistaa CDI:n kehittymiselle.

Toisaalta Covid-19 pandemian myötä sairaaloissa ja yhteiskunnassa laajemminkin alettiin kiinnittää erityistä huomiota hygieniaan ja kosketus- sekä pisaraeristysvarotoimiin. Esimerkiksi käsien desinfiointiaineen saatavuutta parannettiin ja kasvomaskien käytöstä tuli yleistä. Covid-19 pandemian aikana muiden virusperäisten hengitystieinfektioiden määrä tutkitusti väheni (Chow et al., 2023). Täten on loogista ajatella, että mikrobien leviämistä ehkäisevien varotoimien seurauksena myös *C. difficile* leviäminen vähenee.

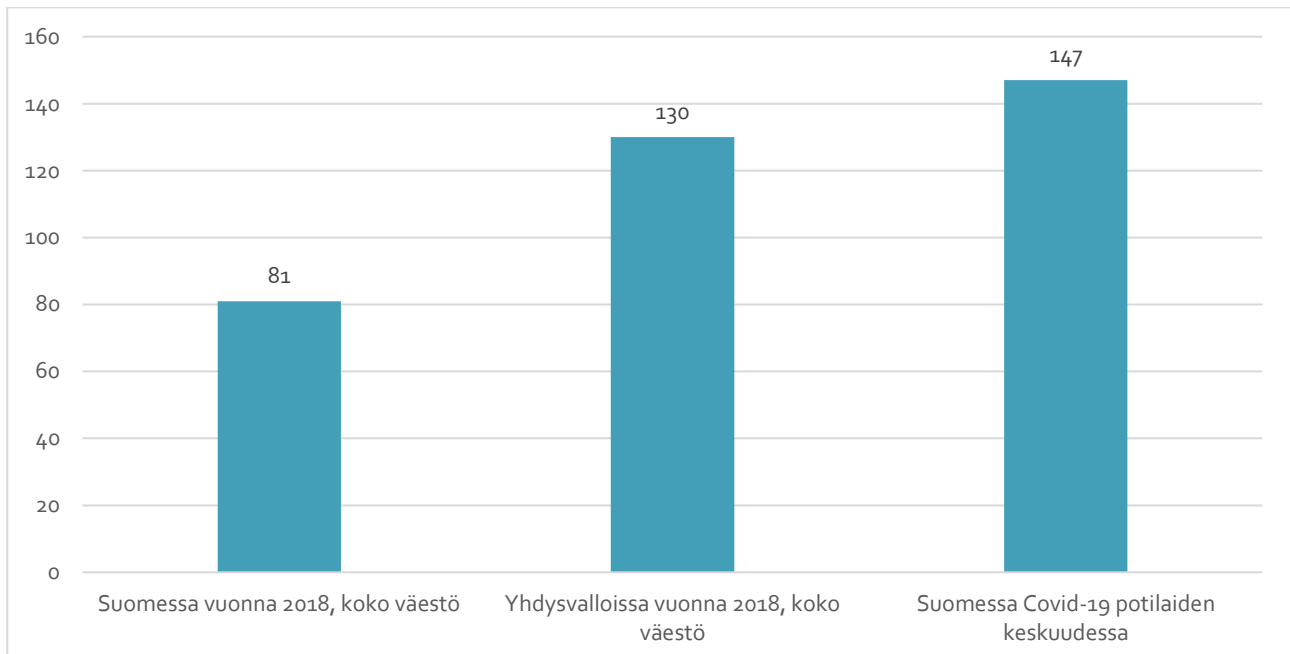
Lisäksi Covid-19-infektio ja CDI voivat kumpikin aiheuttaa suolistoperäisiä oireita. Täten on mahdollista, että CDI:n määrän lisääntyminen jää huomaamatta, sillä potilaita, joilla on ohimeneviä vatsaoireita ei testata CDI:n varalta yhtä aktiivisesti kuin ennen pandemiaa, vaan oireiden ajatellaan johtuvan Covidista.

Tutkimukseni tulokset eivät ole suoraan verrattavia Granata et al. (2022) suorittaman meta-analyysin tuloksiin. Vaikka kummassakin tutkimuksessa on mukana sekä avohoitoisia että sairaalahoitosisa Covid-19 potilaita, valtaosa meta-analyysiin sisällytetyistä tutkimuksista tutkii

nimenomaan sairaalaperäisten *C.difficile* -infektioiden esiintyvyyttä. Valtaosa meta-analyysin CDI potilaista olivat siis joutuneet jo ennen CDI:oon sairastumistaan Covid-19-infektion tai muun syyn vuoksi sairaalahoitoon, ja täten on todennäköistä, että he ovat keskimäärin vanhempia, monisairaampia ja alttiimpia sairaalaperäisille infektiolle kuin oman aineistoni potilaat. Lisäksi sairaalaympäristössä CDI tartunnan todennäköisyys muutenkin kasvaa ja infektion varalta testataan herkemmin. Toisaalta tuloksiani ei voida verrata terveydenhuollon ulkopuolelta hankittujen infektioiden ilmaantuvuuteen, sillä kaikki tutkimani henkilöt olivat Covid-19 potilaita, joilla oli terveydenhuollon kontakti vähintään Covid-testin tekemisen yhteydessä, ja osa hoidettiin myös sairaalassa. Meta-analyysiä vertailukelpoisempaa aineistoa ei kuitenkaan löytynyt.

Tutkimukseni perusteella voidaan sanoa, että, Suomen kontekstissa, CDI:n ilmaantuvuus Covid-19 potilaiden joukossa on hieman suurempi kuin se oli koko väestössä ennen Covid-19 pandemiaa. Kansainvälisiin tutkimuksiin verrattuna CDI:n ilmaantuvuus oli aiemmin, ja on edelleen, Suomessa varsin matalalla tasolla, eikä Covid-19-infektioon sairastuminen nosta CDI:n ilmaantuvuuslukemaa edes lähelle tutkimuksissa kuvattua sairaalaperäisten infektioiden tasoa. Yhdysvalloissa CDI:n kokonaisilmaantuvuus oli vertailun vuoksi 130/100 000 henkilöä vuonna 2018 (CDC, 2020). Ilmaantuvuuksia on havainnollistettu taulukossa 1.

Taulukko 1. CDI ilmaantuvuus vuoden aikana 100 000 henkilöä kohden



Mielenkiintoinen löydös tutkimuksessani oli Covid-19-infektiota sairastavien potilaiden yllättävän pieni CDI:n ilmaantuvuuden nousu, verrattuna CDI:n ilmaantuvuuteen koko väestössä ennen Covid-19 pandemiaa. Vaikuttaa siis siltä, ettei Covid-19-infektion sairastaminen ainakaan suuressa

määrin altistanut CDI:n kehittymiselle. Sairaalahoitoon joutuminen on selvästi suurempi riskitekijä CDI:lle kuin Covid-19 itsessään.

CDI:n matalalle ilmaantumisasasteelle Suomessa on oletettavasti syynä yleisesti hyvä sairaalahygienia, ja kosketus- ja eristysvarotoimien, sekä antibioottiohjeistusten sääntillinen noudattaminen. Lievälle ilmaantuvuuden kasvulle on syynä todennäköisesti Covid-19-infektion yhteydessä lisääntynyt antibioottien käyttö ja lisääntynyt sairaaloiden täyttöaste. Toisaalta CDI:n ilmaantuvuus vaihtelee muutenkin vuodesta toiseen.

Covid-19-infektion ja CDI:n samanaikaisen sairastamisen kuolleisuutta tai niiden aiheuttaman taudin vaikeusastetta ei ole mahdollista arvioida 11 potilaan aineistoni perusteella. Kohorttini potilailla oli varsin pitkä keskimääräinen sairaalassaoloaika (n=55 vuorokautta) ja korkea kuolleisuus (18 %). Kumpaakin tekijää selittää tutkimieni potilaiden korkea keski-ikä (78 vuotta) ja suuri olemassa oleva tautitaakka.

Tutkimukseni perusteella voidaan suositella kiinnittämään erityistä tarkkuutta antibioottien käyttöön, etenkin Covid-19-infektion yhteydessä. Tarpeeton antibioottien käyttö altistaa turhaan CDI:lle. Tärkeää on keskittyä huolelliseen diagnostiikkaan ennen lääkkeen aloittamista. Tutkimukseni tulosten mukaisesti on tärkeää myös painottaa eristysvarotoimien merkitystä sairaaloissa ja terveydenhuollon toimipisteissä. Sekä Covid-19 että CDI leviävät helposti sairaaloissa ja laitoksissa. Lisää tutkimusta CDI:n ilmaantuvuudesta ja sen aiheuttaman taudinkuvan vaikeusasteesta Covid-19 pandemian aikana tarvitaan.

Lähteet

Anttila, V.-J., 2024. Clostridioides difficile -bakteerin aiheuttama ripuli (antibioottiripuli) [WWW Document]. Duodecim Terveyskirjasto. URL <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00806> (accessed 29.1.24).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020. 2018 Annual Report for the Emerging Infections Program for Clostridioides difficile Infection. URL <https://www.cdc.gov/hai/eip/pdf/cdiff/2018-CDI-Report-H.pdf> (accessed 12.3.2024)

Chitnis, A.S., Holzbauer, S.M., Belflower, R.M., Winston, L.G., Bamberg, W.M., Lyons, C., Farley, M.M., Dumyati, G.K., Wilson, L.E., Beldavs, Z.G., Dunn, J.R., Gould, L.H., MacCannell, D.R., Gerding, D.N., McDonald, L.C., Lessa, F.C., 2013. Epidemiology of Community-Associated Clostridium difficile Infection, 2009 Through 2011. JAMA Intern. Med. 173, 1359–1367. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7056>

Chow, E.J., Uyeki, T.M., Chu, H.Y., 2023. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. Nat. Rev. Microbiol. 21, 195–210. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00807-9>

Clostridioides difficile (Clostridium difficile) laboratoriotutkimukset [WWW Document], n.d. . thl.fi. URL <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/clostridioides-difficile/clostridioides-difficile-clostridium-difficile-laboratoriotutkimukset> (accessed 17.12.23).

COVID-19. European Centre for Disease Prevention and Control. [WWW Document], 2023. . www.ecdc.europa.eu. URL <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19> (accessed 3.2.24).

Czepiel, J., Drózdź, M., Pituch, H., Kuijper, E.J., Perucki, W., Mielimonka, A., Goldman, S., Wultańska, D., Garlicki, A., Biesiada, G., 2019. Clostridium difficile infection: review. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 38, 1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>

Czepiel, J., Kędzierska, J., Biesiada, G., Birczyńska, M., Perucki, W., Nowak, P., Garlicki, A., 2015. Epidemiology of Clostridium difficile infection: results of a hospital-based study in Krakow, Poland. Epidemiol. Infect. 143, 3235–3243. <https://doi.org/10.1017/S0950268815000552>

Di Bella, S., Musso, M., Cataldo, M.A., Meledandri, M., Bordi, E., Capozzi, D., Cava, M.C., Chiaradonna, P., Prignano, G., Petrosillo, N., 2013. Clostridium difficile infection in Italian urban hospitals: data from 2006 through 2011. BMC Infect. Dis. 13, 146. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-146>

Gerding, D.N., Meyer, T., Lee, C., Cohen, S.H., Murthy, U.K., Poirier, A., Van Schooneveld, T.C., Pardi, D.S., Ramos, A., Barron, M.A., Chen, H., Villano, S., 2015. Administration of spores of nontoxigenic Clostridium difficile strain M3 for prevention of recurrent C. difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA 313, 1719–1727. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3725>

Granata, G., Petrosillo, N., Al Moghazi, S., Caraffa, E., Puro, V., Tillotson, G., Cataldo, M.A., 2022. The burden of Clostridioides difficile infection in COVID-19 patients: A systematic review

and meta-analysis. *Anaerobe* 74, 102484. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102484>

Hensgens, Marjolein P. M., Goorhuis, A., Dekkers, O.M., Kuijper, E.J., 2012. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 742–748. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr508>

Hensgens, M. P. M., Keessen, E.C., Squire, M.M., Riley, T.V., Koene, M.G.J., de Boer, E., Lipman, L.J.A., Kuijper, E.J., 2012. *Clostridium difficile* infection in the community: a zoonotic disease? *Clin. Microbiol. Infect.* 18, 635–645. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03853.x>

Imhann, F., Bonder, M.J., Vich Vila, A., Fu, J., Mujagic, Z., Vork, L., Tigchelaar, E.F., Jankipersadsing, S.A., Cenit, M.C., Harmsen, H.J.M., Dijkstra, G., Franke, L., Xavier, R.J., Jonkers, D., Wijmenga, C., Weersma, R.K., Zhernakova, A., 2016. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 65, 740–748. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310376>

Jabbar, U., Leischner, J., Kasper, D., Gerber, R., Sambol, S.P., Parada, J.P., Johnson, S., Gerding, D.N., 2010. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 31, 565–570. <https://doi.org/10.1086/652772>

Karlström, O., Fryklund, B., Tullus, K., Burman, L.G., 1998. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish *C. difficile* Study Group. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 26, 141–145. <https://doi.org/10.1086/516277>

Khanna, S., Pardi, D.S., Aronson, S.L., Kammer, P.P., Orenstein, R., St. Sauver, J.L., Harmsen, W.S., Zinsmeister, A.R., 2012. The Epidemiology of Community-acquired *Clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 89–95. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.398>

Kochan, T.J., Somers, M.J., Kaiser, A.M., Shoshiev, M.S., Hagan, A.K., Hastie, J.L., Giordano, N.P., Smith, A.D., Schubert, A.M., Carlson, P.E., Hanna, P.C., 2017. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathog.* 13, e1006443. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006443>

Koronavirus SARS-CoV-2 ja koronavirustauti COVID-19 - THL [WWW Document], n.d. URL <https://thl.fi/aiheet/infektiaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/koronavirus-sars-cov-2> (accessed 6.2.24).

Kotila, S.M., Mentula, S., Ollgren, J., Virolainen-Julkunen, A., Lyytikäinen, O., 2016. Community- and Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infections, Finland, 2008–20131. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 1747–1753. <https://doi.org/10.3201/eid2210.151492>

Kutty, P.K., Woods, C.W., Sena, A.C., Benoit, S.R., Naggie, S., Frederick, J., Evans, S., Engel, J., McDonald, L.C., 2010. Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 197–204. <https://doi.org/10.3201/eid1602.090953>

Laine, J., 2021. *Clostridioides difficile* -ripuli [WWW Document]. *Lääkärin Käsik. Suom. Lääkäriseura Duodecim*. URL [https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00235#A1](https://www terveystoiminta.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00235#A1)

(accessed 11.1.24).

Lawson, P.A., Citron, D.M., Tyrrell, K.L., Finegold, S.M., 2016. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 40, 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.06.008>

Leaver, S.K., Evans, T.W., 2007. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ* 335, 389–394. <https://doi.org/10.1136/bmj.39293.624699.AD>

Leffler, D.A., Lamont, J.T., 2015. *Clostridium difficile* Infection. *N. Engl. J. Med.* 372, 1539–1548. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772>

Libby, D.B., Bearman, G., 2009. Bacteremia due to *Clostridium difficile*—review of the literature. *Int. J. Infect. Dis.* 13, e305–e309. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.01.014>

Neal, M.D., Alverdy, J.C., Hall, D.E., Simmons, R.L., Zuckerbraun, B.S., 2011. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann. Surg.* 254, 423–427; discussion 427–429. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31822ade48>

Oksi, J., Anttila, V.-J., Mattila, E., 2020. *Clostridioides difficile* -infektion hoito. *Suom. Lääkärilehti* 75, 2861–2867.

Otter, J.A., Yezli, S., French, G.L., 2011. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 32, 687–699. <https://doi.org/10.1086/660363>

Sarvikivi, E., Toura, S., Arifulla, D., Lyytikäinen, O., 2018. Hoitoon liittyvien infektioiden esiintyvyys Suomessa 2016. *Suom. Lääkärilehti* 73, 2641–2649.

Simor, A.E., 2010. Diagnosis, management, and prevention of *Clostridium difficile* infection in long-term care facilities: a review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58, 1556–1564. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02958.x>

Stevens, V.W., Nelson, R.E., Schwab-Daugherty, E.M., Khader, K., Jones, M.M., Brown, K.A., Greene, T., Croft, L.D., Neuhauser, M., Glassman, P., Goetz, M.B., Samore, M.H., Rubin, M.A., 2017. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern. Med.* 177, 546–553. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9045>

Suositus hoitoon liittyvien *Clostridioides difficile* -infektioiden torjuntaan - THL [WWW Document], n.d. URL https://thl.fi/aiheet/infektiaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/infektioiden-ehkaisy-ja-torjuntaohjeita/suositus-hoitoon-liittyvien-clostridioides-difficile-infektioiden-torjuntaan#C._difficile_n_diagnostiikka (accessed 10.1.24).

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL), 2018. Tartuntataudit Suomessa 2018 -raportti. URL https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/145963/Vuosiraportti%202018_lopullinen%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed 12.3.2024)

Toimitus, 2023. COVID-19-infektio ja muut koronavirusinfektiot [WWW Document]. Lääkäriin Käsik. Suom. Lääkäri-seura Duodecim. URL [https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01229](https://www terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01229) (accessed 13.2.24).

Wilcox, M.H., Mooney, L., Bendall, R., Settle, C.D., Fawley, W.N., 2008. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 62, 388–396. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn163>

Liitteet

Liite 1. Potilaista tutkitut tiedot

Tutkittavat määreet:	
Ikä	Antibioottihoito Covid-19 aikana
Sukupuoli	Käytetyn antibiootin laatu
Etninen tausta	Antibiootihoidon kesto
Pituus	Tromboosi Covid-19 aikana
Paino	Tromboosiprofylaksi
BMI	Avohoitoinen potilas
Tupakointi	sairaalahoitoinen potilas
Raskaus	Sairaalahoidon syy
Sairaalahoito, antibioottien käyttö tai systeemisten steroidien käyttö sairastumista edeltäneiden 3kk aikana	Covid-19, CDI, muu syy
Perussairaudet, kuten:	Laboratoriokoetuloksia sairaalajakson ajalta:
IBD, autoimmuunisairaus, sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta, diabetes, neurologinen sairaus, COPD, astma, syöpä, elinsiirto	Krea (lähtötaso ja korkein arvo), GFR (lähtötaso ja korkein arvo), leuk (korkein arvo), lymf (matalin arvo), CRP (korkein arvo), Alb , FIDD (korkein arvo) , Ferrit (korkein arvo) , IL6
Charlson comorbidity index	Munuaisten vajaatoiminta ja sen vaikeusaste
Immuunivajaavuus	Dialyysihoito
Sairaalahoidon yhteydessä todettu infektio, joka ei ole Covid-19 tai CDI	Maksakirroosi
Covid-19 lääkkeiden käyttö:	Hypervirentti CDI
Tosilitsumabi, kortikosteroidi	CDI:n vaikeusaste
Covid-19 oireiden alkupäivämäärä	Positiivisen CDI-kokeen päivämäärä
Covid-19 oireiden laatu ja vaikeusaste	CDI-relapsi
Positiivisen Covid-19 testin päivämäärä	CDI:n hoito:
Positiivisen Covid-19 testin laatu	Metronidatsoli, vankomysiini, fidaksomisiini, betslotoksumabi, ulosteensiirto, leikkaus, probiootit
Covid-19 variantti	Sairaalahoidon kesto
CDI oireiden alkupäivämäärä	Sairaalaan otto- ja poistumispäivämäärät
CDI oireiden laatu	Teho-osastohoito ja sen kesto
Vatsaoireiden alkaminen ennen Covid-19 diagnoosia	Jatkohoitopaikka
Vatsaoireiden alkupäivämäärä	CDI-ilmaantuminen jatkohoitopaikassa
Aiemmat, yli 3kk sisään nykyisestä CDI:sta sairastetut CDI:t	Tilanne 30vrk jatkohoitopaikkaan siirtymisen jälkeen:
Aiempien CDI:den määrä	Parantunut, uudelleen sairaalahoidossa, kuolema
Aiempi CDI alle 3kk sisään nykyisestä CDI:sta	Kuolema
Viimeisimmän sairastetun CDI:n päivämäärä	Kuolinsyy
Relapsoitui nykyinen CDI	