

JARMO OKSI

professori, ylilääkäri
Turun yliopistollinen
keskussairaala, infektioautien
vastuualue ja Turun yliopisto

VELI-JUKKA ANTILA

dosentti, osastonylilääkäri
HUS Tulehduskeskus,
infektiosairauksien klinikka
ja Helsingin yliopisto,
lääketieteellinen tiedekunta

EERO MATTILA

LT, erikoislääkäri
HUS Tulehduskeskus,
infektiosairauksien klinikka
ja Helsingin yliopisto,
lääketieteellinen tiedekunta

KIRJALLISUUTTA

- 1 Khanna S, Pardi DS, Aronson SL ym. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:89–95.
- 2 Sarvikivi E, Toura S, Arifulla D, Lyytikäinen O. Hoitoon liittyvien infektioiden esiintyvyys Suomessa 2016. *Suom Lääkäril* 2018;73:2641–6.
- 3 Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 6):21–7.
- 4 D'Agostino RB, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk estimation for recurrent Clostridium difficile infection based on clinical factors. *Clin Infect Dis* 2014;58:1386–93.
- 5 Johnson S, Louie TJ, Gerding DN ym. Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;59:345–54.

Clostridioides difficile -infektion hoito

- C. difficile -infektion tärkeimmät hoitovaihtoehdot ovat vankomysiini ja fidaksomysiini. Metronidatsolia tulee nykysuositusten mukaan käyttää vain nuorehkojen potilaiden lievien tai kohtalaisen lievien infektioiden hoidossa.
- Suurin riski infektion uusimiseen on iäkkäillä ja/tai immunosuprimoiduilla potilailla. Heillä voidaan käyttää standardihoidon rinnalla uusimisriskiä vähentämään betslotoksumabi-infuusiota (monoklonaalinen toksiini B:n vasta-aine).
- Ulosteensiirto on tehokkain hoitokeino. Sitä suositellaan harkittavaksi jo kolmannen perättäisen infektion yhteydessä.

Clostridioides difficile (CD, aiemmin Clostridium difficile) -infektion (CDI) taustalla on yleensä suoliston normaalin mikrobiomin häiriintyminen antibioottikuurin seurauksena. Itämisaika on vuorokaudesta 6 viikkoon. Laukaisevana antibioottina voi olla mikä tahansa antibiootti, tavallisimmin fluorokinolonit, kefalosporiinit, amoksisilliini ja klindamysiini. Aina potilailla ei ole ollut edeltävää antibioottikuuria (1).

Kotimaisen selvityksen perusteella C. difficile aiheutti 5,5 % kaikista hoitoon liittyvistä infektioista vuonna 2016 (2). Ensimmäisen episodin jälkeen infektio uusii n. 25 %:lla potilaista, mutta n. 40–50 %:lla, jos infektio on jo kertaalleen uusiutunut (3–5).

Suomalaisessa tutkimuksessa on todettu 30 vrk:n kuolleisuudeksi 3,2 % avohoidossa saadussa ja 13,3 % sairaalasyntyisessä infektiossa (6). Uusiutuneessa infektiossa kuolleisuus on lisääntynyt (36 %) seuraavan puolen vuoden aikana verrattuna niihin, joilla uusimista ei ollut (26 %) (7). Tämä johtuu usein potilaiden vakavista perustaudeista ja korkeasta iästä. Kuolleista 90 % on yli 65-vuotiaita.

verman hinnan vuoksi. Fidaksomysiini, joka on kapeakirjoinen imeytymätön antibiootti, pienentää uusiutumisen riskin noin 15–20 %:iin – jopa niillä, joilla infektio on jo uusiutunut (11–14).

Myös kaikki C. difficile -infektioon käytettävät antibiootit muuttavat suoliston mikrobiomia ja näin altistavat osaltaan infektion uusiutumisen (15). Vaihtoehtona mikrobilääkkeiden käytölle on ulosteensiirto. Monoklonaalinen vasta-ainehoito C. difficile toksiinia kohtaan varsinaisen hoidon tukena pienentää infektion uusiutumisen riskiä (16).

Uusiutumisen riskitekijät on esitetty taulukossa 1 (14–15,17–23). C. difficile -bakteerit esiintyvät kahdessa muodossa: vegetatiivisessa ja itiömuodossa, joista jälkimmäinen selviää myös mahalaukun happamassa ympäristössä. Protonipumpun estäjien (PPI) käyttö altistaa infektiolle ja sen uusiutumiselle (24), minkä vuoksi on tärkeää tarkistaa, onko PPI-lääkkeelle todellista tarvetta. PPI-lääkitys näyttää noin kaksinkertaistavan riskin, mutta tutkimuksissa potilaiden absoluuttiset määrät jäivät kuitenkin pieniksi (25–26).

C. difficile -infektion luokittelu

Ennen hoitovalintaa on tärkeää määrittää taudin vaikeusaste. Infektio voidaan jakaa lievään-keskivaikeaan, vakavaan tai fulminanttiin muotoon. Jako tehdään kliinisen tilanteen ja laboratoriolöydösten perusteella. Infektio on vakava, jos veren valkosolumäärä on yli 15 x 10⁹/l tai jos seerumin kreatiniiniarvo kohoaa puolitoistakertaiseksi potilaan aiemmasta tasosta tai on yli 150 µmol/l.

Infektio on fulminantti, jos potilaan verenpaine on romahtanut tai tilanne on muutoin septinen tai tehohoitoa vaativa. Tilannetta pide-

Taustalla on yleensä suoliston normaalin mikrobiomin häiriintyminen.

Hoidon kansainväliset suositukset ovat muuttuneet: vankomysiinistä tai fidaksomysiinistä on useimmissa tapauksissa tullut ensisijainen valinta (8–10). Alle 65-v potilailla, joilla ei ole uusiutumisen riskitekijöitä eikä vakavaa taudinkuvaa, voidaan ensimmäisen episodin hoidossa pitää edelleen ensisijaisena vaihtoehtona metronidatsolia sen huomattavasti hal-

- 6 Kotila SM, Mentula S, Ollgren J, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O. Community- and Healthcare-Associated Clostridium difficile Infections, Finland, 2008–2013. Emerg Infect Dis 2016;22:1747–53.
- 7 Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent Clostridium difficile infection is associated with increased mortality. Clin Microbiol Infect 2015;21:164–70.
- 8 Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 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.
- 9 McDonald LC, Gerding DN, Johnson S ym. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018;66:e1–e48. doi: 10.1093/cid/cix1085
- 10 Czepiel J, Drózd M, Pituch H ym. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:1211–21.
- 11 Louie TJ, Miller MA, Mullane KM ym. OPT-80-003 Clinical Study Group Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011;364:422–31.
- 12 Cornely OA, Crook DW, Esposito R ym. OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis 2012;12:281–9.
- 13 Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis 2012;55:S154–61. https://doi.org/10.1093/cid/cis462
- 14 Vehreschild MJGT, Taori S, Goldenberg SD ym. Fidaxomicin for the treatment of Clostridium difficile infection (CDI) in at-risk patients with inflammatory bowel disease, fulminant CDI, renal impairment or hepatic impairment: a retrospective study of routine clinical use (ANEMONE). Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018;37:2097–106. Erratum in: Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:199.
- 15 Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A ym. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. J Infect Dis 2008;197:435–8.
- 16 Johnson S, Gerding DN. Bezlotoxumab. Clin Infect Dis 2019;68:699–704.

TAULUKKO 1.

C. difficile -infektion uusiutumisen riskitekijät

Taulukko uudelleenjulkaistaan Taylor & Francis Ltd:n luvalla (www.tandfonline.com) artikkelista: Oksi Jarmo, Anttila Veli-Jukka & Mattila Eero. Treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection. Annals of Medicine, 13.12.2020. Taylor & Francis. (75)

Ikä > 65 vuotta
 Sairaalaahoito
 Heikentynyt immuunipuolustus (kemoterapia tai muu immuunopressiivinen hoito)
 Vaikea C. difficile -infektio ja/tai hypervirentin kannan aiheuttama infektio
 Aiempi C. difficile -infektio
 Tulehduksellinen suolistosairaus (IBD)
 Krooninen munuaisten vajaatoiminta
 Maksakirroosi
 Muuhun kuin C. difficile -infektion hoitoon tarkoitetun antibiootin käyttö infektion hoidon aikana tai 3 kk:n aikana sen jälkeen
 Protonipumpun estäjien käyttö

tään fulminanttina myös, jos potilaalle on kehittynyt megakoolon tai suolistoperforaatio tai jos on päädytty kolektomiaan.

Jos vakavan tai fulminantin taudin kriteerit eivät täyty, tauti on lievä-keskivaikea. Taulukossa 2 on karkea yhteenveto hoitovalinnoista erilaisissa tilanteissa. Tarkemmin asiaa on käsitelty seuraavissa kappaleissa.

Ensimmäisen episodin hoito

Tuoreimman kansainvälisen hoitosuosituksen (Infectious Diseases Society of America / Society of Healthcare Epidemiology of America – IDSA/SHEA-CPG; 2017) mukaan suunta otettava vankomysiini on ensisijainen hoitovaihtoehto myös niille, joilla infektio on ensimmäistä kertaa eikä sitä ole luokiteltu vaikeaksi.

Eurooppalaisessa hoitosuosituksessa vuodelta 2013 (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID-CPG) kuitenkin suositellaan lievään tautiin metronidatsolia ja vakavaan tautiin vankomysiiniä – kuitenkin metronidatsolia ei tule käyttää, mikäli uusiutumisen riski on suurentunut (8–9). Riskiksi mainitaan yli 65 vuoden ikä, muuhun syyhyn otettava antibioottilääkitys, vaikea perussairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta, PPI-lääkitys sekä aiemmin sairastettu C. difficile -infektio. Näin ollen hoitovalinta on melko monimutkainen, eikä lopullinen valinta aina ole yksiselitteisesti suosituksen mukainen.

TAULUKKO 2.

Ehdotus hoitovalinnan suomalaiseksi käytännöksi lievässä-keskivaikeassa ja vaikeassa tai fulminantissa taudissa

	< 65 v	> 65 v	Immunosuppressio /uusiutumisen riskitekijöitä
1. episodi	MET	VAN	VAN
2. episodi	VAN	VAN	VAN tai FDX + BEZ tai FMT harkinta
3. episodista alkaen	VAN tai FDX	FDX	VAN tai FDX + BEZ tai FMT
vaikea tai fulminantti tauti	VAN + iv MET	FDX + iv MET + BEZ harkinta	FDX + iv MET + BEZ tai FMT

MET = metronidatsoli (p.o.), iv MET = suoneen annettava metronidatsoli, VAN = vankomysiini (p.o.), FDX = fidaxomysiini (p.o.), BEZ = betslotoksumabi (i.v. infuusio), FMT = ulosteensiirto

Vankomysiinin paremmuus metronidatsoliin verrattuna on havaittu kahdessakin satunnaisesti tutkimuksessa: yhdistetty analyysi osoitti kliinisen tehon olevan 81 % vankomysiinillä ja 73 % metronidatsolilla. Vaikeassa taudissa tehot olivat vastaavasti 79 % vankomysiinillä ja 66 % metronidatsolilla (5). Vuonna 2017 julkaistussa meta-analysissä todettiin niin ikään vankomysiinin parempi teho metronidatsoliin verrattuna (27).

Pian vuonna 2017 julkistetun amerikkalaisuosituksen jälkeen julkaistuissa suuressa tutkimuksessa havaittiin, etteivät metronidatsoli ja vankomysiini eronneet toisistaan uusimisen tai kuolleisuuden osalta, kun oli kyse lieväoireisesta taudista. Kuitenkin kaikki vaikeusasteet huomioden 30 päivän kuolleisuus oli merkittävästi pienempi vankomysiinillä kuin metronidatsolilla hoidetuilla (28).

Johtopäätöksenä näistä tutkimuksista voidaan todeta, että alle 65-vuotiailla potilailla lieväoireisessa taudissa voi ensimmäisen episodin hoidossa edelleen käyttää huomattavasti muita vaihtoehtoja halvempaa metronidatsolia, mikäli uusiutumisen riskitekijöitä ei ole. Ensimmäisen episodin hoidon pituus on yleensä 10 vrk.

Lievästä C. difficile -infektiosta ei ole olemassa kontrolloituja tutkimuksia, joissa olisi selvi-

- 17 Garey KW, Sethi S, Yadav Y, Dupont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008;70:298–304.
- 18 Mullane KM, Miller MA, Weiss K ym. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011;53:440–7.
- 19 Mullane KM, Cornely OA, Crook DW ym. Renal impairment and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in two randomized trials. *Am J Nephrol* 2013;38:1–11.
- 20 Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One* 2014;9:e98400.
- 21 Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P ym. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Review. Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:452–60.
- 22 Goyal A, Chatterjee K, Yadlapati S, Rangaswami J. Impact of end stage kidney disease on costs and outcomes of *Clostridium difficile* infection. *Int J Infect Dis* 2017;62:8–9.
- 23 Yan D, Huang YD, Chen YB ym. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in cirrhotic patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:237–41.
- 24 Arkkila P. Protonpumpun estäjien pitkäaikaisen käytön haitat. *Suom Lääkäril* 2015;70:1235–40.
- 25 Trifan A, Stanciu C, Girleanu I ym. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23:6500–6515.
- 26 Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J ym. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;157:682–91.e2.
- 27 Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Review. Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004610.
- 28 Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM ym. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med* 2017;177:546–53.



TAULUKKO 3.

C. difficile -infektion uusiutuminen eri hoitovaihtoehtojilla (75)

Taulukko uudelleenjulkaistaan Taylor & Francis Ltd:n luvalla (www.tandfonline.com) artikkelista: Oksi Jarmo, Anttila Veli-Jukka & Mattila Eero. Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. *Annals of Medicine*, 13.12.2020. Taylor & Francis.

rCDI = uusiutunut *C. difficile* -infektio

Tutkimus/julkaisu	Uusiutumis- frekvenssi (%)	Uusiutumis- frekvenssi (%) vaikeassa infektiossa	Huomioitavaa
Kaksi satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, Johnson ym. 2014			
metronidatsoli	27	34	
vankomysiini	19	21	
Meta-analyysi, Nelson ym. 2017			
metronidatsoli			Kohtalainen näyttö, että vankomysiini parempi kuin metronidatsoli ja fidaksumisiini parempi kuin vankomysiini
vankomysiini			
Retrospektiivinen tutkimus, Stevens ym. 2017			
vankomysiini vs. metronidatsoli			Kuolleisuus pienempi vankomysiinillä kuin metronidatsolilla
Satunnaistettu kaksoissokkotutkimus (fidaksumisiini vs. vankomysiini), Louie ym. 2011			
vankomysiini	25		
fidaksumisiini	15		
Satunnaistettu kaksoissokkotutkimus (fidaksumisiini vs. vankomysiini), Cornely ym. 2012			
vankomysiini	27		
fidaksumisiini	13		
Extended-pulsed fidaxomicin (EXTEND study), avoin satunnaistettu tutkimus, Guery ym. 2017			
vankomysiini	20		Potilaat, joilla riski saada rCDI
fidaksumisiini	5		Mediaani-ikä 75 vuotta
Betslotoksumabi (MODIFY I & II) Wilcox ym. 2017			
standardihoito + betslotoksumabi	36		Alaryhmä-analyysi (53): potilaat, joilla 3 tai useampi riskitekijä saada rCDI, uusimisfrekvenssi (%)
standardihoito + lume	46		21
			46
Retrospektiivinen tutkimus, betslotoksumabi, Oksi ym. 2019			
Suuren riskin potilaat ilman immunsuppressiota	27		Potilaat, joilla suuri riski saada rCDI
Suuren riskin immunosuprimoidut potilaat	29		
Suuren riskin potilaat, joilla vaikea infektio		37	

tetty, olisiko infektion aiheuttaneen antibiootin lopettaminen yhtä tehokas hoitokeino kuin metronidatsolin tai vankomysiinin aloittaminen. Käytännössä ennen ulostenäytteen tuloksen saapumista kannattaakin odottaa vastetta antibiootin lopettamiseen. Jos ripuli on selvästi lievittymässä, ei antibioottihoitoa välttämättä tarvitse aloittaa, vaikka PCR-testin tulos olisi positiivinen. Empiiristä hoitoa testitulosta odot-

taessa kannattaa harkita vain suhteellisen vakavassa ja sairaalahoitoa vaativassa tilanteessa.

Probioottien tehosta *C. difficile* -infektion estossa tai hoidossa ei ole tarpeeksi tutkimustietoa, jotta hoitosuosituksia voitaisiin antaa. Eräissä systemaattisessa katsauksessa, jossa oli mukana meta-analyysi lähes 20 tutkimuksesta (yhteensä yli 6 000 potilasta), todettiin infektiota probiootteja saaneilla sairaalapotilailla yli

- 29 Shen NT, Maw A, Tmanova LL ym. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: A systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology* 2017;152:1889–1900.e9.
- 30 Imre A, Rác HV, Antunovic Z ym. A new, rapid multiplex PCR method identifies frequent probiotic origin among clinical *Saccharomyces* isolates. *Microbiol Res* 2019;227:126298.
- 31 Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60:129–34.
- 32 Polito NB, Avery LM. Mitigating risk of bloodstream infection related to inpatient probiotic use. *Am J Health Syst Pharm* 2018;75:595–6.
- 33 Isaac S, Scher JU, Djukovic A ym. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:128–36.
- 34 Stevens VW, Khader K, Echevarria K ym. Use of oral vancomycin for *Clostridioides difficile* Infection (CDI) and the risk of vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE). *Clin Infect Dis* 2019. pii: ciz871. doi: 10.1093/cid/ciz871
- 35 Saha S, Kapoor S, Tariq R ym. Increasing antibiotic resistance in *Clostridioides difficile*: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe* 2019;58:35–46.

puolet vähemmän (1,6 %) kuin niillä, jotka eivät probiootteja saaneet (3,9 %).

Tämän perusteella on selvää, että tarvitaan lisätutkimuksia probioottien tehosta ja erityisesti siitä, mikä tai mitkä olisivat sopivimpia valmisteita ja millä annoksella. Tutkimuksissa tulisi myös valikoida potilaat tiettyihin riskiryhmiin kuulumisen perusteella kohortteihin ennen satunnaistamista (29). Myös probiooteista lähtöisin olevia *Lactobacilli*-lajien bakteremioita ja *Saccharomyces boulardii* -sienten aiheuttamia fungemioita on kuvattu (30–32).

Metronidatsolin sivuvaikutuksista yleisin allergisten reaktioiden lisäksi lienee pahoinvointi. Pitkään metronidatsolihoitoon liittyy riski neuropatiaan, joka voi olla palautumatonta. Interaktioista merkittävin on varfariinin kanssa. Alkoholikiellosta antabusreaktion vuoksi tulee muistuttaa potilaita.

Vankomysiiniin käyttöön liittyy suoliston mikrobiomissa enterokokkien vankomysiiniresistenssiä (VRE) suosiva valintapaine (33). Takautuvassa tutkimuksessa kuitenkin todettiin, ettei VRE-infektioita esiintynyt 3–6 kk:n kuluessa sen useammin vankomysiiniä saaneilla kuin niillä, jotka saivat metronidatsolia (34). Vankomysiiniresistenttejä *C. difficile* -kantoja on viime vuosina havaittu aiempaa enemmän (35).

Tulehdussellisten suolistosairauksien pahenemisvaiheissa tulee sulkea pois *C. difficile* -infektio.

- 36 Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Rettsa P, Odeyemi IA. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *Review. J Antimicrob Chemother* 2014;69:2892–900.
- 37 Guery B, Menichetti F, Anttila VJ ym. EXTEND Clinical Study Group. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:296–307.

Fidaksomisiiniä (10 vrk ajan annoksella 200 mg x 2) voidaan meta-analyysin perusteella pitää ensisijaisena hoitovaihtoehtona jopa primaarisen *C. difficile* -infektion hoitoon (36), mutta sen käyttöä rajoittaa korkea hinta. EXTEND-tutkimuksen perusteella infektion uusimisriski edelleen pienenee, jos fidaksomisiini annostellaan 200 mg x 2 viiden vrk ajan ja sen jälkeen 200 mg x 1 joka toinen päivä ko. pakkaus loppuun, jolloin koko kuurin pituus on 25 vrk (37). Alaryhmäanalyyseissä teho ja turvallisuus olivat riippumattomia potilaan iästä, mahdollisesta maligniteetista, hypervirulentin kannan läsnäolosta, taudin vakavuusasteesta ja aiemmasta infektiosta (38). Tutkimuksen mukaan fidaksomisiini on vankomysiiniä

parempi vaihtoehto jopa kustannustehokkuuden kannalta (39).

Suolen toimintaa hidastavien lääkkeiden käyttöä (esim. loperamidi, opioidit) tulee välttää. *C. difficile* -infektion hoidon tehon mittarina ei voi käyttää hoidon päättymisen jälkeen otettua toksiinigeenin PCR-testiä, koska ulosteessa voi hyvin esiintyä geenejä tuloksellisenkin hoidon jälkeen. Niin ikään ulosteiden löysyyttä esiintyy varsin yleisesti vielä jonkin aikaa infektion jälkeen. Uusintatestausta tarvitaan vasta, jos oireet pahentuvat selvästi. Mikäli *C. difficile* -infektio uusiutuu, se tapahtuu useimmiten noin kaksi viikkoa hoidon loppumisesta.

Vaikean tai fulminantin infektion hoito

Vaikean *C. difficile* -infektion kriteerit on alun perin luotu immuunipuolustukseltaan normaaliin potilaiden taudin perusteella. Sen vuoksi ne eivät ole sellaisenaan sovellettavissa kaikkiin potilaisiin, joilla perussairauden vuoksi voi olla esim. neutropeniaa tai varsin pieni kreatiniiniarvo (40–41). Tämä rajoitus on syytä muistaa, kun mietitään immunopuutteisen potilaan infektion vaikeusastetta.

Vastikään julkaistussa takautuvassa tutkimuksessa verrattiin vaikeaksi luokitellun infektion hoidossa yli 200 fidaksomisiinikuuria yli 600 vankomysiinikuuriin. Tilastollisesti merkitseviä eroja ei ollut primaarisen hoitotuloksen, uusimisen, sekundaaristen päätapahtumien eikä kuolleisuuden (30 vrk, 90 vrk tai 180 vrk) suhteen (42).

Ulostensiirron käytettävyydestä vaikean infektion hoidossa on toistaiseksi olemassa yksi tutkimus ja yksi tapaussarja, joiden tulokset näyttävät lupaavilta (90 % potilaista parani) (43,44). Lisäksi käynnissä on tutkimus betslotoksumabin käytöstä vaikean infektion hoidossa.

Fulminantissa infektiossa suositellaan kombinatiohoitoa: vankomysiini tavallista suuremmalla annoksella (250–500 mg x 4/vrk) tai fidaksomisiini yhdistettynä metronidatsoliin (500 mg x 3/vrk, iv) (8,9). Suoneen annetun metronidatsolin hyödyistä on kuitenkin vain rajallista näyttöä. Vankomysiiniä ei voi annostella suoneen *C. difficile* -infektion hoidossa.

Fulminantti infektio voi ilmetä myös septisenä sokkina. Tehohoidosta huolimatta hoito voi epäonnistua ja potilas menehtyä (45). Kansainvälisissä suosituksissa fulminantin infektion hoitoon kuuluu hyvissä ajoin tehty kolektomia,

- 38 Cornely OA, Vehreschild MJGT, Adomakoh N ym. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: EXTEND study subgroup analyses. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:1187–94.
- 39 Rubio-Terrés C, Aguado JM, Almirante B ym. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin in patients 60 years and older with Clostridium difficile infection: cost-effectiveness analysis in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:1105–11.
- 40 Parmar SR, Bhatt V, Yang J, Zhang Q, Schuster M. A retrospective review of metronidazole and vancomycin in the management of Clostridium difficile infection in patients with hematologic malignancies. J Oncol Pharm Pract 2014;20:172–82.
- 41 Wang MS, Evans CT, Rodriguez T, Gerding DN, Johnson S. Clostridium difficile infection and limitations of markers for severity in patients with hematologic malignancy. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34:127–32.
- 42 Gentry CA, Mguyen PK, Thind S ym. Fidaxomicin versus oral vancomycin for severe Clostridium difficile infection: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2019;25:987–93.

johon siihenkin luonnollisesti liittyy tietty kuoleisuus, mutta infektion uusimisesta ei kolektomian jälkeen ole pelkoa (46). Hiljattain on saatu tutkimusnäyttöä siitä, että lenkki-ileostomia olisi suositeltavampi vaihtoehto kuin totaalinen kolektomia (47).

Ileustilanteessa vankomysiini annostellaan suoraan rektumiin 10–14 vrk:n ajan (500 mg sekoitettuna 100 ml:aan keittosuolaa x 4/vrk). Osittaisessa ileustilanteessa vankomysiiniä annostellaan sekä suun kautta että rektaalisesti. Rektaalaisessa annostelussa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, koska siihen voi liittyä suolenpukkeaman riski (10).

Tulehduksellisten suolistosairauksien (IBD) pahenemisvaiheissa tulee sulkea pois C. difficile -infektio. Uusiutuva infektio tulee herkästi hoitaa ulosteensiirrolla, koska siirto voi estää myös tulehduksellisten suolistosairauksien aktivaatiota (48).

Eräillä muillakin kuin hoitosuosituksen mainitsemilla antibiooteilla on todettu olevan tehoa C. difficile -infektioon. Tällaisia ovat suun kautta otettavat teikoplaniini ja nitatsoksanidi sekä suoneen annettu tigesykliini (49).

Tärkeimmät keinot infektioiden ehkäisemiseksi ovat antibioottien hallittu käyttö ja käsihygienia.

- 43 Aroniadis OC, Brandt LJ, Greenberg A ym. Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated Clostridium difficile infection: a multicenter experience. J Clin Gastroenterol 2016;50:398–402.
- 44 Fischer M, Sipe B, Cheng YW ym. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated Clostridium difficile: A promising treatment approach. Gut Microbes 2017;8:289–302.
- 45 Antonelli M, Martin-Loeches I, Dimopoulos G, Gasbarrini A, Vallecocchia MS. Clostridioides difficile (formerly Clostridium difficile) infection in the critically ill: an expert statement. Intensive Care Med 2020;46:215–24.
- 46 Rajasingham R, Enns EA, Khoruts A, Vaughn BP. Cost-effectiveness of treatment regimens for Clostridioides difficile infection -an evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America guidelines. Clin Infect Dis 2019. pii: ciz318. doi: 10.1093/cid/ciz318

Uusiutuneen infektion hoito

Korkealuokkaista tutkimusta ei ole siitä, mikä olisi optimaalinen hoito C. difficile -infektion uusiutuessa ensimmäistä kertaa (48). Vankomysiini ja fidaksomysiini ovat edelleen suositeltavia myös tässä tapauksessa. Metronidatsolia ei ole syytä käyttää uusiutuneessa infektiossa, paitsi vakavassa taudissa suoneen annettuna. Jos ensimmäinen episodi hoidettiin vankomysiinillä, on loogista valita fidaksomysiini uusiutuneessa infektiossa. Parhaat tulokset fidaksomysiinillä on saatu edellä mainitulla pulssihoidolla.

Vankomysiinillä on hitaasti vähenevällä annostuksella kuvattu lupaavia hoitotuloksia uusiutuvan infektion hoidossa: 1–2 viikon ajan 125 mg x 4, minkä jälkeen viikon ajan 125 mg x 2, sitten viikon ajan 125 mg x 1 ja vielä 2–8 viikon ajan 125 mg joka toinen tai joka kolmas päivä (10).

Ulosteensiirtoa on hyvä harkita jo kolmannen episodin yhteydessä. Se on todettu nykyisistä hoitovaihtoehdoista tehokkaimmaksi (50,51).

MODIFY I ja II -tutkimukset osoittivat betslotoksumabin hyödyn kombinoituna tavanomaiseen hoitoon (52,53). Betslotoksumabi on uusi C. difficile toksini B:n monoklonaalinen vasta-aine. Hoito toteutetaan antibiootin ohessa kertainfuusiona (10 mg/kg, iv). Paras hyöty saadaan potilailla, joilla on useita riskitekijöitä taudin ja sairaalahoidon uusiutumiseen (54,55).

Toteuttamassamme takautuvassa tutkimuksessa Suomen yliopistosairaaloissa betslotoksumabihoidon saaneista parantui 3 kk:n seurannassa 73 % ilman taudin uusiutumista (56). Hoito toimi jokseenkin yhtä hyvin myös immunosuprimoiduilla potilailla. Vaikeassa tautimuodossa 63 %:lla infektio ei uusiutunut. Tämän vuoksi betslotoksumabia voi suositella uusiutuvassa taudissa standardihoidon ohessa jo toiseen tai kolmanteen episodiin suuren uusiutumisen riskin omaavilla potilailla (esim. vähintään kolme uusiutumisen riskitekijää – vrt. taulukko 1).

Tarkastelemamme potilasjoukon perusteella betslotoksumabia voidaan lisäksi käyttää vaihtoehtona ulosteensiirrolle. Betslotoksumabin käytöstä tulee konsultoida infektiolääkäriä tai gastroenterologia mm. sen vuoksi, että hoito on kohtalaisen kallis.

Tutkimustuloksia C. difficile -infektion uusiutumisesta eri hoitovaihtoehdoilla on esitetty taulukossa 3.

Ulosteensiirto

C. difficile -infektion perimmäiset syyt ovat häiriintynyt suoliston mikrobiomi ja vähentynyt bakteerien diversiteetti, joita hoitoon käytettävät antibiootit voivat edelleen pahentaa. Tällaisessa tilanteessa C. difficile -itiöt voivat kypsyä tavallista helpommin toksiniin tuottaviksi bakteereiksi. Ulosteensiirron periaate on katkaista tämä kierre ja normalisoida suoliston mikrobiomi.

Ulosteensiirto on todettu tehokkaaksi toimenpiteeksi uusiutuneessa infektiossa – teho on ollut yleensä 80–90 % (57, 58). Satunnaistetuissa tutkimuksissa on saavutettu huonompia tuloksia kuin avoimissa/havainnoivissa tutkimuksissa (59). Eurooppalaisessa hoitosuosituksessa ulosteensiirto on arvioitu sopivaksi hoito-

- 47 Juo YY, Sanaiha Y, Jabaji Z, Benharash P. Trends in diverting loop ileostomy versus total abdominal colectomy as surgical management for Clostridium difficile colitis. *JAMA Surg* 2019;154:899–906.
- 48 Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302–7.
- 49 Kechagias KS, Chorepsima S, Triarides NA, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of patients with Clostridium difficile infection: an update of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020. doi: 10.1007/s10096-019-03756-z
- 50 Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M ym. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2012;142:490–6.
- 51 Hui W, Li T, Liu W, Zhou C, Gao F. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent C. difficile infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0210016.
- 52 Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR ym. MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2017;376:305–17.
- 53 Bartlett JG. Bezlotoxumab - A New Agent for Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med* 2017;376:381–2.
- 54 Gerding DN, Kelly CP, Rahav G ym. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection in patients at increased risk for recurrence. *Clin Infect Dis* 2018;67:649–56.
- 55 Prabhu VS, Cornely OA, Golan Y ym. Thirty-day readmissions in hospitalized patients who received bezlotoxumab with antibacterial drug treatment for Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1218–21.
- 56 Oksi J, Aalto A, Säilä P, Partanen T, Anttila VJ, Mattila E. Real-world efficacy of bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection: a retrospective study of 46 patients in five university hospitals in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:1947–52.
- 57 Quraishi MN, Widlak M, Bhala N ym. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:479–93.

muodoksi, kun kyseessä on vähintään toinen episodi (8). Joissain tapauksissa sitä voidaan käyttää jo ensimmäisen tai pitkittyneen episodin hoidossa (60). Ulosteensiirto lienee kuitenkin tehokkaampi uusiutuneen kuin pitkittyneen taudin hoidossa (61).

Ulosteensiirto voidaan toteuttaa nenämahatietun kautta, mahan tai paksusuolen tähytyksen yhteydessä tai nielemällä kapsleita. Kolonoskopian yhteydessä tehty ulosteensiirto on tutkimuksissa ollut jonkin verran tehokkaampi metodi kuin ruoansulatuskanavan yläosaan tehty ulosteensiirto (57,62,63). Paksusuolen tähytyksen mahdollistaa myös muiden ripulia aiheuttavien sairauksien, kuten esimerkiksi mikrokooppisen tai haavaisen koliitin diagnostiikan.

Standardoituja bakteeriseoksia on kehitetty, mutta niistä ei toistaiseksi ole vaihtoehtoksi ulosteensiirrolle kliiniseen käyttöön (64). Ulosteensiirto näyttäisi kuitenkin olevan pitkäaikaisen seurantatutkimuksen perustella turvallista (65). Patogeenien siirtyminen luovuttajalta saajalle ulosteensiirron mukana on mahdollista testaamisesta huolimatta. Myös autoimmuunisairauksien syntyminen on teoreettisesti mahdollista. Ulosteenluovuttajien tarkka seulonta onkin kansainvälisten suositusten mukaan ensiarvoisen tärkeää (66,67).

Kaikille potilaille ulosteensiirto ei ole perussairauksien vuoksi käytännössä mahdollista (esim. neutropeeniset potilaat tai allogeenisen kantasolusiirteeseen saaneet potilaat). Ulosteensiirtoon ei yleensä liity mitään muita sivuvaikutuksia kuin itse toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot, joiden yleisyys on verrattavissa muista syistä tehtyyn toimenpiteeseen (65).

Preventio

Tärkeimmät keinot C. difficile -infektioiden ehkäisemiseksi ovat antibioottien hallittu käyttö ja tarkka käsihygieniä niin terveydenhuollossa kuin potilaiden kotona (68). Potilaan lähiympäristön pintojen pyyhkimiseen voidaan käyttää klooripitoisia puhdistusaineita, joilla tuhotaan mahdolliset ympäristöön joutuneet itiöt.

Sairaalassa ripuloiva potilas hoidetaan kosketusvarotoimia noudattaen. Lähihoitotilanteissa käytetään kertakäyttöistä suojatakkaa ja suojäkäsineitä kosketettaessa potilasta tai hänen välitöntä ympäristöään. Myös kirurgisen suu-nenä-suojaimen käyttöä voidaan suositella. Stetoskoopit, kuumentimet ym. pieninstrumentit

ovat huonekohtaisia ja ne huolletaan hoitajakson päätyttyä.

Alkoholipohjaiset käsisidesinfektioaineet eivät tuhoa itiöitä yhtä hyvin kuin saippuapesu, mutta vegetatiivisten bakteerien tuhoamisessa käsisidesinfektioaineet ovat puolestaan tehokkaampia, joten molempien käyttöä on perusteltua (9,69,70). Varotoimia jatketaan, kunnes on kulunut 2 vrk viimeisestä ripuliulosteesta.

Tärkeää on myös harkita PPI-lääkkeiden käyttöä tarkkaan niihin liittyvän C. difficile -infektoriskin vuoksi.

Tutkimusvaiheessa olevat lääkkeet ja hoidot sekä ehkäisevät rokotteet

Cadazolidi- ja surtomysiiniantibiootin kehitteily C. difficile -infektion hoitoon lopetettiin, koska teho ei ollut vankomysiiniä parempi (71,72). Ridinilatsoli, joka on faasi II:n tutkimuksissa oleva suolistosta imeytymätön antibiootti, on primaarisesti yhtä tehokas kuin vankomysiini, mutta sen käyttöön näyttää liittyvän vankomysiiniä vähäisempi uusiutumisenriski (73).

Toksiinia erittämättömien itiöiden suojavaikeus toksiniin tuottavien kantojen kolonisatiota vastaan voi vähentää infektion uusiutumisenriskiä. Uusiutuminen todettiin faasi II:n tutkimuksessa 6 viikon aikana vain 2 %:lla potilaista, joille oli annettu toksiniin erittämättömien bakteerien itiöitä (74). Myös muiden anaerobisten bakteerien itiöiden käyttöä tutkitaan (70).

Useita C. difficile -rokotteen kehittämiseen tähtäviä tutkimuksia on meneillään. Rokote olisi tietyille suuren riskin omaaville potilaille tehokas ja myös edullinen tapa suojautua infektiolta (71).

Lopuksi

C. difficile -infektion hoidon kulmakivet ovat vankomysiini ja fidaksomysiini. Metronidatsolia on syytä käyttää vain lievässä ja keskivaikeassa taudissa niillä nuorehkoilla potilailla, joilla ei ole merkittäviä riskitekijöitä taudin uusiutumisen sille. Suuren uusiutumisenriskin omaaville potilaille voidaan antaa antibioottilähdön ohessa betslotoksumabi-infuusio. Ulosteensiirtoa tulee harkita potilaille, joilla infektio on uusiutunut useasti. ●

- 58 Ianiro G, Maida M, Burisch J *et al*. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2018;6:1232–44.
- 59 Kelly CR, Fischer M, Grinspan A, Allegretti JR. Patients eligible for trials of microbe-based therapeutics do not represent the population with recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019. pii: S1542-3565(19)30725-6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.06.034.
- 60 Juul FE, Garborg K, Bretthauer M *et al*. Faecal microbiota transplantation for primary *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2018;378:2535–6.
- 61 Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low cure rates in controlled trials of faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019;68:1351–8.
- 62 Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:500–8.
- 63 Drekonja D, Reich J, Gezahegn S *et al*. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *Ann Intern Med* 2015;162:630–8.
- 64 Allegretti J, Mullish B, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Review. Lancet* 2019;394:420–431.
- 65 Jalanka J, Hillamaa A, Satokari R, Mattila E, Anttila VJ, Arkkila P. The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:371–9.
- 66 Cammarota G, Ianiro G, Tilg H *et al*. European FMT Working Group. European Consensus Conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569–80.
- 67 Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP *et al*. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018;67:1920–41.
- 68 Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA *et al*. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:194–206.
- 69 Jabbar U, Leischner J, Kasper D *et al*. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:565–70.
- 70 Kundrapu S, Sunkesula V, Jury I, Deshpande A, Donskey CJ. A randomized trial of soap and water hand wash versus alcohol hand rub for removal of *Clostridium difficile* spores from hands of patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:204–6.
- 71 Saha S, Khanna S. Management of *Clostridioides difficile* colitis: insights for the gastroenterologist. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12:1756284819847651.
- 72 Khanna S, Gerding DN. Current and future trends in *clostridioides (clostridium) difficile* infection management. *Anaerobe* 2019. pii: S1075-9964(19)30077-0. doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.04.010
- 73 Vickers RJ, Tillotson GS, Nathan R *et al*. CoDiFy study group. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:735–44.
- 74 Gerding DN, Meyer T, Lee C *et al*. Administration of spores of nontoxicogenic *clostridium difficile* strain m3 for prevention of recurrent *c difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1719–27.
- 75 Oksi J, Anttila V-J, Mattila E. Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. *Ann Med* 2020;52:12–20.

SIDONNAISUUDET

Jarmo Oksi: konsultointi (Gilead Sciences Finland, GlaxoSmithKline, MSD Finland, Unimedica Pharma AB), luentopalkkiot (Gilead Sciences Finland, GlaxoSmithKline, MSD Finland, Orion Pharma), matka- ja kongressikulut (Gilead, Grifols, MSD). Veli-Jukka Anttila: luentopalkkiot (Astellas, Biogen, Bristol, GSK, Myers, MSD, Pfizer, Roche, Squibb, Unimedica Pharma AB), apurahat (GSK, Pfizer). Eero Mattila: konsultointi (MSD Finland), luentopalkkiot (MSD Finland).

JARMO OKSI

Professor, Chief Physician
Department of Infectious Diseases
Turku University Hospital and
University of Turku

**VELI-JUKKA ANTTILA
EERO MATTILA**

Treatment of *Clostridioides difficile* infection

Clostridioides (formerly: *Clostridium*) *difficile* infection (CDI) is a major cause of diarrhoea in both inpatient and outpatient settings. The majority of CDI cases are healthcare-associated but the numbers of community-acquired infections are also increasing. CDI is caused by changes in normal intestinal microbiota usually after administration of antibiotics. Elderly and immunocompromised patients are at greater risk for first CDI and recurrence. Guidelines for the treatment options for CDI have been changed recently: metronidazole for primary CDI is recommended in non-severe cases among patients younger than 65 years without risk factors for recurrence, while vancomycin and fidaxomicin are the first-line options for other cases. A new treatment option is the monoclonal antibody bezlotoxumab that can be used with a standard treatment to reduce the risk of recurrence. Faecal microbiota transplantation is the most effective treatment option for frequent recurrences of CDI.