



# *Clostridium difficile* infektion

*Vårdprogram på uppdrag av Infektionsläkarföreningen*

2017

## Innehållsförteckning

1. Förord .....	3
2. Förkortningar.....	5
3. Metoder.....	6
3.1 Avgränsningar och definitioner .....	6
3.2 Evidensgradering.....	8
4. Epidemiologi i Sverige .....	9
4.1 Geografiska skillnader i incidens .....	10
4.2 Geografiska skillnader i typer och utbrott.....	11
5. Clostridium difficile infektion (CDI) .....	13
5.1 Antibiotikaassocierad diarré.....	13
5.2 CDI, symtom och klinik .....	13
5.3 Patogenes.....	16
5.4 Riskfaktorer för CDI .....	17
5.5 Smittvägar och hygienrutiner .....	20
5.6 Probiotika .....	21
6. Diagnostik.....	22
6.1 Provtagning .....	22
6.2 Tester och algoritmer .....	22
7. Behandling.....	25
7.1 Bedömning av svårighetsgraden av sjukdomen.....	25
7.2 Antibiotikabehandling av CDI .....	27
7.3 Mild och medelsvår CDI.....	29
7.4 Svår och komplicerad CDI.....	31
7.5 Kirurgisk behandling av fulminant kolit vid CDI.....	33
8. Åtgärder vid recidiverande CDI inklusive FMT.....	35
8.1 Bedömning av risk för återfall av CDI .....	35
8.2 CDI recidiv.....	36
8.3 Behandling av multipla CDI recidiv.....	38
8.4 Fekal microbiota transplantation .....	40
8.5 Immunterapi vid CDI.....	43
8.6 Profylax mot CDI.....	45
9. Referenser .....	49

## 1. Förord

Diarré efter en antibiotikakur är en föga heroisk åkomma och många lider i tysthet. Mörkertalet för både lidandet och kostnaderna har först på sista åren blivit uppmärksammat och dess dominerande orsak *Clostridium difficile* infektion (CDI) är en av våra vanligaste vårdrelaterade infektioner (VRI) med mellan 6-8000 sjukdomsfall årligen. Sporbildande *C. difficile* sprids i vår omgivning och ackumuleras i patientnära miljöer genom bred antibiotikaanvändning, sviktande städning och felaktiga hygienrutiner. Vi läkare har många gånger accepterat CDI som en trist biverkan till vårt goda syfte att behandla patienters urinvägsinfektioner och pneumonier.

De sista tio åren har globala epidemier med den särskilt virulenta *C. difficile* stammen NAP1/027 skapat stor uppmärksamhet med svåra kliniska fall och förhöjd mortalitet. Nordamerika och stora delar av Europa har drabbats liksom våra grannar Finland och Danmark och kostsamma insatser har krävts både när det gäller vårdhygien och antibiotikabruk för att stoppa dessa utbrott. Behandlingsmässigt har det billigaste alternativet metronidazol uppfattats ha sämre effekt vid dessa utbrott och utanför Sverige har vancomycin därför blivit ett förstahandsval, i synnerhet vid tecken på allvarligare CDI. En viss oklarhet kvarstår fortfarande kring vad som är allvarlig CDI och flera definitionsalternativ styr ännu förstahandsvalet i olika länder. Recidiv är fortfarande ett stort bekymmer och hela 25% återfaller till följd av ny smitta eller svagt immunsvår och i denna grupp får sedan omkring 50% multipla recidiv. Ett nytt Clostridiespecifikt läkemedel (fidaxomicin) har visat sig halvera recidivrisk sannolikt beroende på dess Bacteroidessparande effekt i tarmen. Fekal microbiota transplantation (FMT) har lyfts fram som förstahandsval vid multipla recidiv i senaste Europeiska guidelines 2014 (ESCMID) och dessutom har nyligen ett nytt preparat i form av monoklonala toxinantikroppar lanserats som ska hitta sin plats i behandlingen av recidiv.

Från att ha varit en genant biverkan hos en åldrad multisjuk sjukhusvårdad patient har nu på kort tid sjukdomsbilden vid CDI väckt ett globalt intresse och det har beskrivits en mängd allvarliga utbrott. Samtidigt har dyra

behandlingsalternativ har lagts i våra händer utan gemensamma riktlinjer. Vi anser därför att det är av stort värde att mot bakgrund av evidens och ett svenskt perspektiv genomlysa behandlingen av CDI och försöka enas kring nationella rekommendationer. Detta görs inom ett vårdprogram på uppdrag av Infektionsläkarföreningen.

Lars-Magnus Andersson, Göteborg

Carl-Johan Fraenkel, Lund

Cecilia Magnusson, Jönköping

Torbjörn Norén, Örebro (sammankallande)

Johan Rasmuson, Umeå

Kristina Rizzardi, Stockholm

Lena Serrander, Linköping

Åse Östholm-Balkhed, Linköping

Extern granskare:

Anders Johansson, Umeå

## 2. Förkortningar

CDI	Clostridium difficile infection
CT	Datortomografi
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FMT	Fekal microbiota transplantation
PMC	Pseudomembranös kolit
EIA	Enzyme immunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
GDH	Glutamatdehydrogenas
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption ionization time-of flight
NAAT	Nucleic acid amplification test
PAD	Patolog-anatomisk diagnos (via vävnadsprov)
PCR	Polymerase chain reaction
PFGE	Pulse-field gel electrophoresis
SNP	Single nucleotide polymorphism

## 3. Metoder

### 3.1 Avgränsningar och definitioner

Denna sammanställning baserar sig på den grundliga systematiska litteraturgenomgång som resulterade det andra Europeiska rekommendationsdokumentet i ESCMIDs regi rörande CDI behandling (1). Någon förnyad sökning gjordes således inte från 1978 till 2013 utan där vilar detta konsensusdokument på redan gjorda sökresultat. Däremot uppdaterades det med sökning från 2014 till 2016 i PubMed inom respektive område.

#### Diarré

Mer eller mindre noggranna försök har gjorts att definiera detta symptom och den mest använda, även adopterad av WHO är "tre eller flera lösa avföringar per dygn" ([www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en)). Att bara ta hänsyn till frekvensen och lämna konsistensen "lös" för subjektiv bedömning är en svaghet och ibland används Bristol Stool Chart med sju olika klassificeringssteg [www.sthk.nhs.uk/library/documents/stoolchart.pdf](http://www.sthk.nhs.uk/library/documents/stoolchart.pdf). För enkelhets skull finns idag en förenklad definition av avföringskonsistens där lös avföring är sådan som antar formen för den behållare den innesluts i (2).

#### CDI

Falldefinitionen för CDI utgörs både i Nordamerika (SHEA)(3) och Europa (4) av typiska kliniska symptom tillsammans med positiv laboratorietest eller utseende av pseudomembranös kolit (PMC)/PAD diagnos vid koloskopi. Något av följande bör vara uppfyllt:

1. Diarré eller toxisk megakolon med påvisade *C. difficile* toxiner A/B, eller motsvarande toxingener, alternativt framodlad toxinproducerande *C. difficile*.
2. Typiskt utseende som vid PMC vid koloskopi.
3. Endoskopisk biopsi med PAD diagnos av typiskt utseende.

Det är på sin plats att påpeka att röntgenologiska fynd oftast är ospecifika och osäkra diagnostiskt utan positiv *C. difficile* test. Förtjockning av slemhinnan som ses vid CT kan vara tecken på hög grad av inflammation. Paralys och ileusbild kan vara till hjälp vid bedömning av operationsindikation vid komplicerad CDI (se nedan under behandlingsavsnitt). Fynden vid endoskopi är ofta inte heller helt typiska och en inflammatorisk bild kan helt saknas vid immunnedsättning hos patienten (5).

## Recidiv av CDI

Återfall beror på otillräcklig immunrespons eller ännu ej återetablerad mikroflora i tjocktarmen. Recidiv eller återfall sker vanligtvis en vecka efter symptomfrihet och avslutad terapi. Definitionen av ett recidiv i tid efter den primära episoden varierar i studier mellan 3 veckor till 3 månaders uppföljning (6). Den mest vedertagna definitionen av recidiv är ett nytt insjuknade upp till 8 veckor efter den första episoden startat (1).

## 3.2 Evidensgradering

Vi använde de graderingssystem (7, 8) som tillämpats av ESCMID (1).

Styrka på rekommendation:

Styrka	Förklaring
A	STARK rekommendation för användning
B	MODERAT rekommendation för användning
C	SVAG rekommendation för användning
D	Rekommendation mot användning

Kvalité på evidens:

Kvalité på evidens	Förklaring
I	Evidens från åtminstone en randomiserad kontrollerad studie
II	Evidens från åtminstone en klinisk studie (kohort eller case-control studier) eller från okontrollerade studier som visat dramatiska och tydliga resultat
III	Evidens som vilar på klinisk erfarenhet hos respekterade kliniska experter, fall-studier eller expertgrupper



## 4. Epidemiologi i Sverige

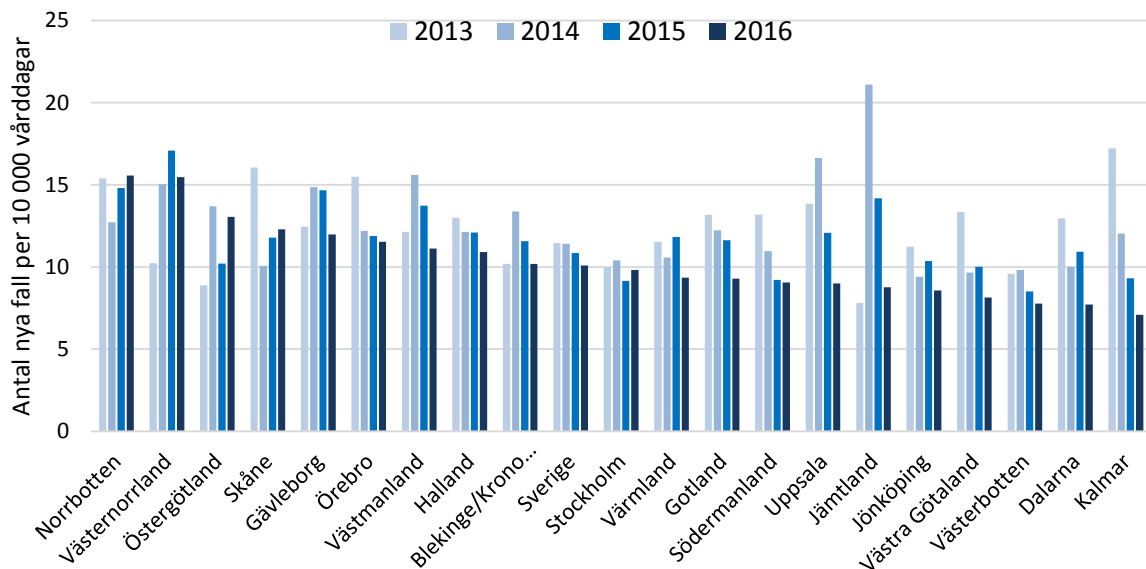
De första incidensmätningarna som utfördes i Sverige 1995 och 2007 har visat att incidensen av nydiagnostiserade fall ökade från 58 till 90 fall per 100 000 invånare mellan 1995 och 2007. Ett nationellt övervakningsprogram infördes 2009, det bygger på frivillig rapportering av antalet nydiagnostiserade och totala fall, uppdelat per län och kön. Även om övervakningsprogrammet initierades 2009 var det först 2012 som samtliga laboratorier som diagnostiserar *C. difficile* var anslutna, därför saknas nationella incidensvärden för perioden 2009-2011. Sedan 2012 har incidensen minskat konstant, under perioden 2012-2016 har incidensen minskat med 22 procent.

Bidragande faktorer både till att incidensen initialt har ökat och sedan sjunkit, är en förstärkt övervakning och ökad uppmärksamhet kring sjukdomen. Även utbrott har uppmärksamats, vilket har på olika sätt lett till att sjukdomen fått ett ökat fokus ur ett vårdhygieniskt och antibiotikarelaterat perspektiv. Uppmärksamheten har sannolikt bidragit till förbättrade rutiner kring vårdhygien och desinfektion inom hälso- och sjukvården. Parallellt har ett arbete med rationell antibiotikaanvändning lett till minskad förbrukning av antibiotika vilket också sannolikt har bidragit till en minskning av CDI-fallen.

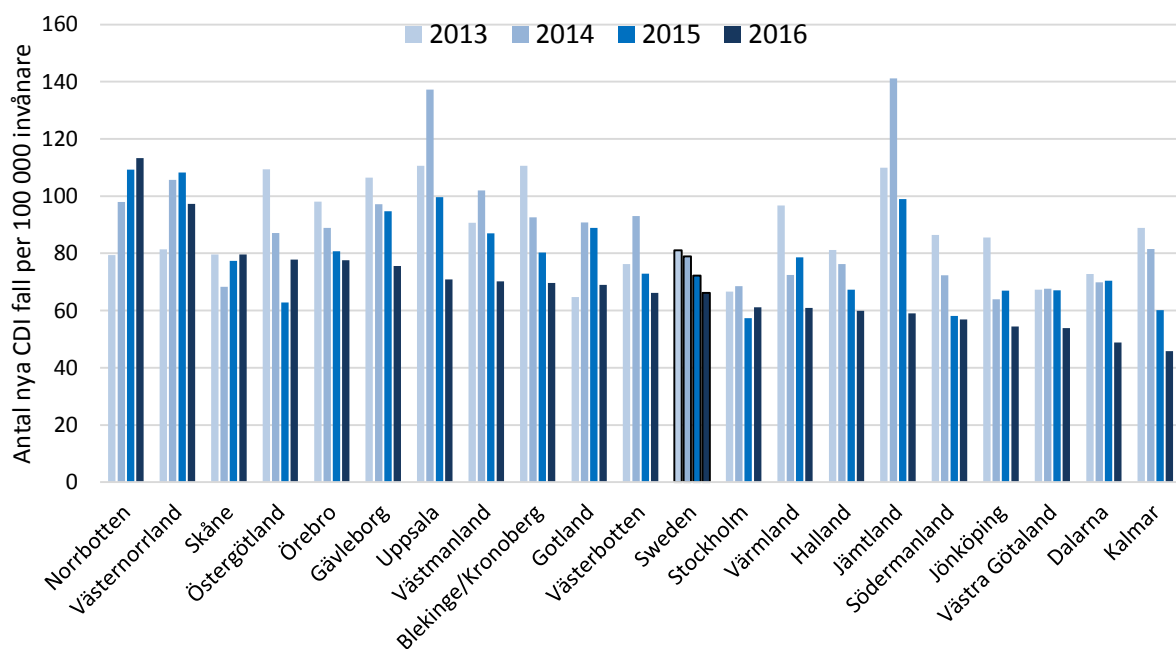
I Sverige var incidensen 2016, räknat som fall per vårdagar, 10/10 000 med ett spann 7-15/10 000. Det ska jämföras med den betydligt lägre rapporterade incidensen i Europa 2008 på 4,1/10 000 (0-36,3/10 000). En rapporterad incidens som inte bara är högre i Sverige, utan är karaktäristiskt för Skandinavien (9). Den svenska incidensen av CDI i jämförelse med europeiska nivåer är motsatt den rapporterade andelen antibiotikaresistens hos blodisolat (EARS-Net), där vi i Sverige har lägre incidens jämfört med övriga europeiska länder. Skillnaderna kan vara resultat av olikheter i provtagningsindikationer, nämnardata och diagnostiska metoder.

## 4.1 Geografiska skillnader i incidens

De senaste åren har incidensen minskat i Sverige, liksom variationen i incidens mellan länen (Fig. 1 och 2). Skillnader i rapportering av recidiv och provtagningsindikationer mellan olika län kan dock påverka resultaten.



Figur 1. Incidens av nydiagnostiserade fall av CDI per 10 000 vård dagar i Sverige 2013-2016, redovisade per län.



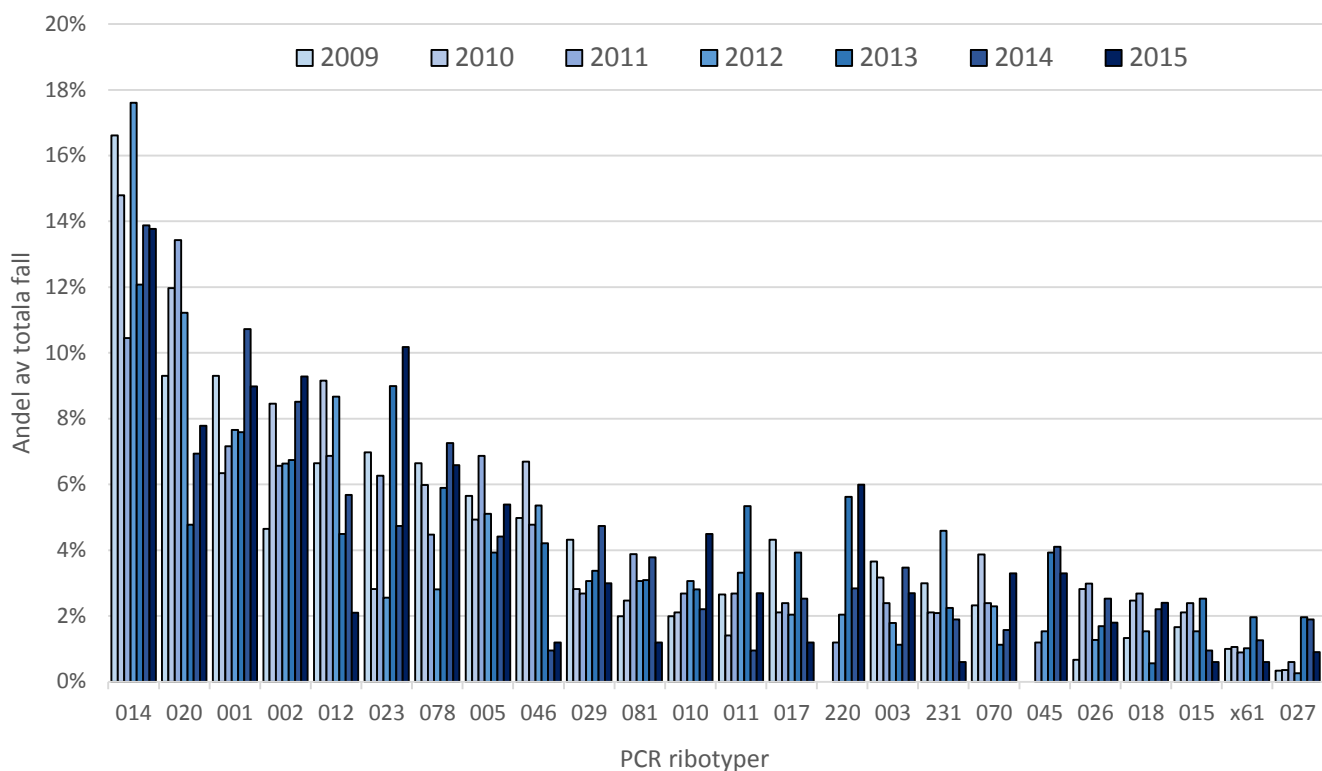
Figur 2. Incidens av nydiagnostiserade fall av CDI per 100 000 invånare i Sverige 2013-2016 uppdelat per län.

## 4.2 Geografiska skillnader i typer och utbrott

Den typningsmetod som används i Sverige, PCR ribotypning, är den dominerande metoden i bruk i Europa. En fördel är att metoden möjliggör att länder kan dela epidemiologiska data med varandra. Metoden har också en hög upplösning och reproducerbarhet. Det finns även metoder för att typa med så kallad MALDI-TOF-teknik för att snabbare och billigare kunna identifiera lokala utbrott av *C. difficile* (10). Snabbtypning med MALDI-TOF-teknik har en tillräcklig upplösning för att övervaka och detektera lokal smittspridning. Metodens främsta fördel är att lokala laboratorier kan göra snabba och billiga typningar vid misstänkta utbrott och att den kan användas som screeningmetod vid misstänkta utbrott.

I många länder där hypervirulenta stammar, som ribotyp 027 (RT027) och RT078, är vanliga, kan en enda typ utgöra uppemot 80 % av alla PCR ribotyper som påträffas. I Sverige utgör de 15 vanligaste PCR ribotyperna knappt 80 % av fallen. På senare år har dessutom fler tidigare okända typer påträffats. Detta tyder på att Sverige har färre stora utbrott jämfört med andra industrialiserade länder. Endast ett utbrott av RT027 har skett i Sverige. Under hösten 2013 till våren 2014 drabbades flera avdelningar på Centrallasarettet i Växjö av utbrottet, som även fångades in av den nationella övervakningen där vi noterade en ökad frekvens av isolat av RT027 (Fig. 3).

Typfördelningen har varierat något sedan övervakningen påbörjades 2009. Värt att notera är att PCR ribotyp 046 har minskat kraftigt i frekvens mellan 2013 och 2014, sannolikt tack vare de vårdhygieniska insatser som implementerades i Jönköpings län (Fig. 3). Sedan övervakningen initierades har PCR ribotyperna 012, 017, 046 samt 231 varit ansamlade i vissa geografiska regioner vilket tyder på lokal smittspridning. Gemensamt för dessa typer är att de är nedsatt känslighet mot indikatorantibiotika som moxifloxacin, erytromycin och klindamycin.



Figur 3. Typfördelning i Sverige 2009-2015.

En djupare analys av typfördelningen i Östergötland och Uppsala län, som har haft den kraftigaste incidensminskningen, visar att isolat av ribotyp 012 och 231 (båda multiresistenta och utbrottsbenägna) utgjorde 35-50 % av isolaten 2012. Fram till 2015 ser man en successiv minskning av dessa PCR ribotyper och en ökad heterogenitet i typfördelningen. Dessa data tyder på att incidens är kopplat till förekomst av multiresistenta och utbrottsbenägna typer, och kan begränsas av vårdhygieniska insatser samt adekvat antibiotikaförskrivning.

## 5. Clostridium difficile infektion (CDI)

### 5.1 Antibiotikaassocierad diarré

Diarrésymptom i samband med antibiotikabehandling är av många självupplevt och vanligtvis självbegränsande. Toxiska symptom eller ekologiska förändringar behöver långt ifrån alltid innebära kolitutveckling i tjocktarmen utan står och faller sannolikt med överväxt av en rad olika toxinproducerande bakterier. Den helt dominerande kända orsaken till antibiotikaassocierad diarré är toxinproducerande *C. difficile* (25%)(11) men även enterotoxinbildande *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* typ A, *Klebsiella oxytoca* och enterotoxinbildande *Staphylococcus aureus* utgör tillsammans en mindre del (10%) (11-13) .

### 5.2 CDI, symtom och klinik

Majoriteten av patienterna som insjuknar i CDI har inom de senaste 14 dagarna fått antibiotika (14) som stört individens tarmflora (15). Även cytostatika eller immunnedsättande terapi kan ensamt föregå CDI (16). Vanligtvis är patienten gammal med flera kroniska sjukdomar i grunden men även yngre, t.ex. gravida kan ibland insjukna spontant ute i samhället (17, 18). Förutom en mottaglig tjocktarm och ett otillräckligt immunsvår måste den toxinbildande bakterien även vara på plats för att sjukdomssymtom skall uppstå (Fig. 4). Diarrésymtom som uppstår under eller efter avslutad antibiotikabehandling särskilt i samband med sjukhusvård bör alltid misstänkas vara en CDI. Smittkällan kan vara endogen i form av ett symptomfritt bärarskap (19) eller ny smitta från sporer via kroppsberöring (20) eller från tagytor i miljön (21). För det senare talar klonala utbrott på sjukhus och miljöförureningens påverkan på återfallsfrekvensen. Inkubationstiden anges ibland till 2-3 dagar (22) men är svår att uppskatta. En analys på tre sjukhus i Oxfordshire i England visade att smittöverföring från en patient med symptomgivande CDI till en annan patient på samma avdelning oftast sker inom den första veckan (23). Analysen visade också att inkubationstiden hos den smittade patienten oftast var <4 veckor och att inte alla CDI-fall kunde förklaras av smitta på

sjukhus. Vad som egentligen händer i öppenvård eller i hemmiljön är otillräckligt studerat (24).

Det dominerande symtomet är diarré enligt definitionen ovan, ofta i kombination med magsmärtor, feber och leukocytos (25-27). Slemtillblandning med blodrester förekommer men sällan blödningar. Det kliniska förloppet kan vara mildt och självbegränsande men progredierar ibland till kolit och i enstaka fall till ileus (28). Det är viktigt att komma ihåg att svårt sjuka patienter med passagehinder inte behöver ha diarré utan endast toxisk påverkan med stigande leukocytos (29). Ännu mer svårdiagnostiserat blir det hos en patient med immunnedsättning där inflammatoriskt svar är starkt reducerat (5, 30). Extraintestinal CDI i form av artrit och bakteremi (31-33) förekommer men är sällsynt, liksom CDI pouchit (bäckenreservoarinfektion) och ileit (34, 35) hos kolektomerade individer.

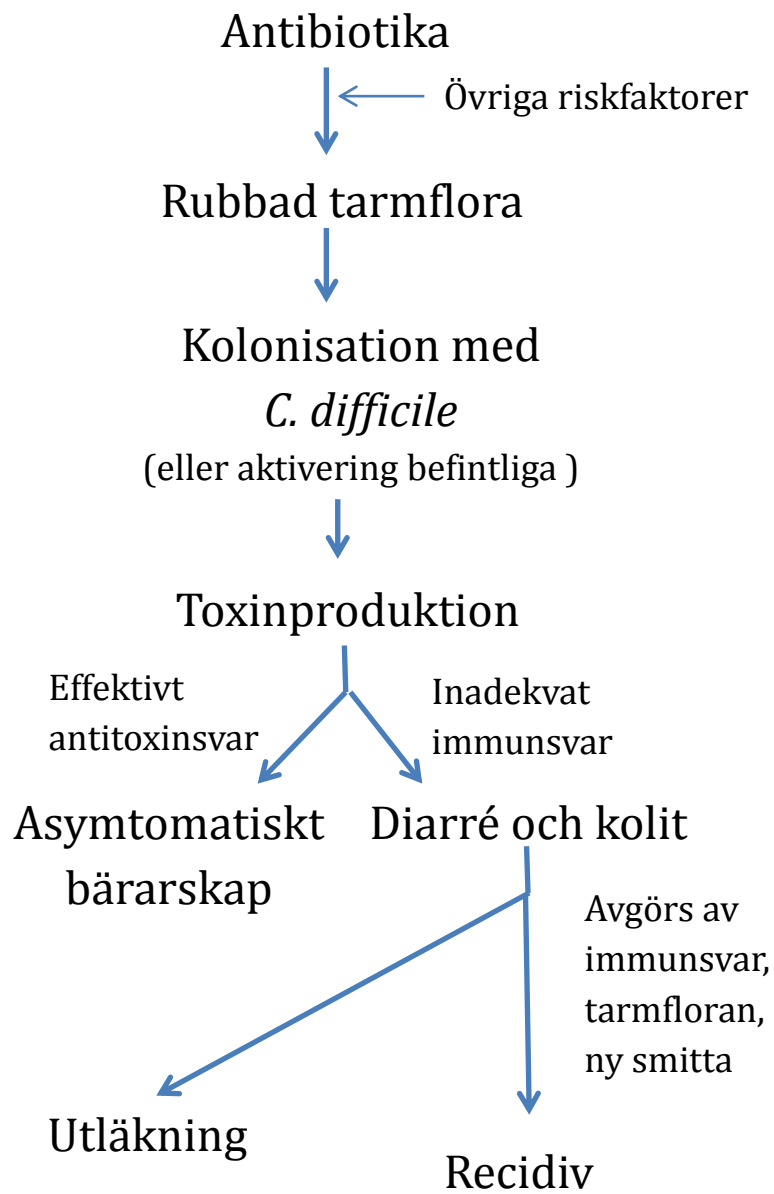


Fig 4. Clostridium difficile infektion – kolonisering och sjukdomsutfall. Modifierat efter Leffler et al (36).

## 5.3 Patogenes

*Clostridium difficile* är en anaerob grampositiv stavbakterie som i vilande sporform finns i vår omgivning såväl i jordskorpan, som i vattendrag (37). Både djur och människor kan infekteras (38) som regel utan att bli sjuka. Under vår livstid koloniserar vi ofta med sporer från omgivningen genom personsmitta eller via maten och utan att vi märker det stimuleras vårt immunsystem. Specifika antikroppar mot toxin A och B finns därför hos runt 60 procent av vuxen befolkning (39). När infektiösa sporer passerat magsäcken germinerar de i närvaro av gallsyror och blir näringskrävande och toxinproducerande vegetativa bakterier som vid samtidig skada på den normala tarmfloran får utrymme att invadera tjocktarmsepitelet (15). Toxinerna TcdA och TcdB binder till en cysteinrik receptor (toxin B) på kolonocyten och tas in i cellen för att frigöra en katalytisk del som blockerar cellskelettsyntesen. Detta i sin tur leder till celldöd (40). Inflammation uppstår i tarmvävnaden med svullnad och diarré och kolonocyternas normala förmåga att resorbera vätska upphör. Ett tredje toxin CDT (binärt toxin) med fortfarande något oklar roll produceras av 6-30% av kliniska isolat. Färska fynd har dock visat att detta toxin inducerar bildningen av mikrotubuli av betydelse för *C. difficile*s adhesionsförmåga och kolonisering (41). Ibland diagnosticeras enbart icke-toxinproducerande *C. difficile* på CDI misstanke och dessa isolat saknar toxingenerna och har därför inget med sjukdomen att göra utan är ett bifynd. Faktum är att dessa clostridiumisolat ofta är skyddande (42). En randomiserad studie från 2015 visar att givet som probiotikum minskar de recidivfrekvensen från 31% till 3% för de som koloniserats (43).



## 5.4 Riskfaktorer för CDI

- 1. Rationell antibiotikaanvändning och implementering av "antibiotic stewardship" program minskar risken för CDI (A-II)**
- 2. Försiktighet med förskrivning av protonpumpshämmare där tydlig behandlingsindikation saknas (C-II)**

Den dominerande påverkbara riskfaktorn för CDI är antibiotikabehandling. Antibiotika med bredare spektrum och mer anaerob effekt medför en ökad risk för CDI. Risken för CDI är ökad under antibiotikabehandlingen och upp till 3 mån eller längre efter avslutad behandling där även enstaka profylaxdoser medför en risk. Äldre personer, över 65 år, som behandlats med antibiotika är särskilt utsatta för att drabbas av CDI. I en metaanalys av 13 fall-kontroll studier och 1 kohortstudie med totalt 15938 sjukhusvårdade patienter påvisades högst risk för CDI om man behandlats med tredje generationens cefalosporiner följt av klindamycin, andra generationens cefalosporiner, fjärde generationens cefalosporiner, karbapenemer, fluorokinoloner, trimetoprim/sulfonamider och penicillinkombinationer (44). Liknande riskökning ses för samhällsförvärd CDI vid antibiotikabehandling där även klindamycin innebär störst riskökning följt av fluorokinoloner, cefalosporiner, penicilliner, makrolider och trimetoprim-sulfametoxazol. Däremot medför antibiotikabehandling med tetracykliner ingen ökad risk varken i öppen- eller slutenvård (45)(se tabell nedan). Flera andra publikationer redovisar liknande riskprofiler för våra mest använda antibiotika (46-48)

Tabell 1. Antibiotikas risk för utlösande av CDI enligt två publicerade metaanalyser (44, 47).

Antibiotika	Odds ratio Sjukhus (44)	Odds ratio Samhälle (47)
Klindamycin	2,8	20,4
Cefalosporiner	1,9	4,4
-1a generationen, ex cefadroxil	1,3	
-2a gen, ex cefuroxim	2,2	
-3:e gen, ex cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, ceftibuten	3,2	
-4:e gen, ex cefepime	2,1	
Karbapenemer	1,8	
Fluorokinoloner	1,6	5,6
Trimetoprim/sulfonamider	1,7	1,8
Penicillinkombinationer ex piperacillin/tazobactam, amoxicillin/klavulansyra	1,5	
Penicilliner med utvidgat spektrum ex ampicillin, amoxicillin, mecillinam, temocillin	1,0	
Betalaktamasresistenta penicilliner ex kloxacillin, flukloxacillin	1,0	
Betalaktamaskänsliga penicilliner ex pcG , pcV	0,4	
Aminoglykosider	1,1	
Tetracykliner	0,7	0,9
Makrolider		2,5

Det finns studier som visat att interventioner med minskad användning av klindamycin respektive tredje generationens cefalosporiner medför en minskad incidens av CDI (49-52). Det finns även data på hur enbart minskad kinolonanvändning påverkar CDI incidensen (53-55). "Antibiotic stewardship programs" är effektiva för att minska CDI-incidensen (56-62) och dessa program satsar ofta på en rad olika interventioner samtidigt såsom riktlinjer för antibiotikanvändning, utbildningsinsatser, övervakning, restriktivare användning av bredspektrumantibiotika, kortare behandlingstider med antibiotika men även förbättrad vårdhygien. Enligt Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicerat 2007 handlar det om att bestämma lämpligt val, dosering,

administrationssätt och duration av antimikrobiell behandling (63) och inspirerat av detta antogs inom EU ett initiativ 2009 till en gemensam strategi utifrån ett antibiotic stewardship team (64). Ambitionen har tagits vidare kring gemensamma framgångsfaktorer och 2015 publicerade Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) förslag på 17 nyckelindikatorer och 16 tilläggsindikatorer för "antimicrobial stewardship" på sjukhus (65). Även inom Sverige har det nyinrättade Programrådet Strama, som ingår i Sveriges Kommuners och Landstings kunskapsstyrningsorganisation, beslutat sig för att arbeta för att dessa indikatorer ska implementeras i svensk slutenvård.

Förutom antibiotikabehandling, har en lång rad riskfaktorer för CDI påvisats i litteraturen, såsom sjukhusvård, hög ålder (>65 år), cytostatikabehandling, bukkirurgi, nasogastrisk sond. , pågående steroidbehandling och komorbiditet såsom diabetes mellitus, inflammatorisk tarmsjukdom, hematologisk cancersjukdom eller njursvikt (22, 48).

Flera retrospektiva observationsstudier har påvisat ett samband, både i öppen- och slutenvård, mellan CDI och samtidig användning av syrahämmande medicinering, särskilt protonpumpshämmare, men det exakta orsakssambandet är inte klarlagt. En teori är att minskad magsyra försämrar försvaret mot tarmpatogener såsom *C. difficile*. En nyligen publicerad studie av tarmfloras sammansättning har visat att patienter med protonpumpshämmande behandling har en annan diversitet av mikrobiomet, med färre Bacteroidetes och fler Firmicutes, än personer som inte medicinerar med protonpumpshämmare vilket skulle kunna predisponera för CDI (66-73). Syrahämmande medicinering med Histamin-2-receptor antagonister medför inte samma riskökning för CDI (72). Andra studier har inte kunnat visa på samband mellan protonpumpshämmare och CDI (74). En fall-kontroll studie av sjukhusvårdade patienter har inte påvisat något samband mellan syrahämmande behandling och CDI utan man anser att det kan finnas felkällor i studiepopulationerna då svårt sjuka patienter behandlas i högre grad med syrahämmande mediciner och samtidigt har en ökad risk för CDI (75). Beträffande risken för recidiv av CDI finns data från ett fåtal mindre retrospektiva kohortstudier som talar för att behandling med protonpumpshämmare är en riskfaktor, framförallt hos äldre och vid

samtidig fortsatt antibiotikabehandling mot annan infektion än CDI (72, 76, 77). Detta motsägs av en studie som inte har kunnat påvisa någon ökad risk för CDI recidiv vid samtidig behandling med vare sig Histamin-2-receptor antagonister eller protonpumpshämmare (78).

## 5.5 Smittvägar och hygienrutiner

Även om smittsamma *C. difficile* sporer finns i vår omgivning både utomhus och inomhus. Sjukhusmiljön ackumulerar långlivade sporer och vi gynnar spridning både genom ofullständiga hygienrutiner och genom att antibiotikabehandla patienter. Bärskapet vid inläggning varierar mellan 4-6 % hos patienterna och ytterligare 6-20% förvärvar *C. difficile* under vårdtiden (79, 80). Antikroppssvaret mot toxinerna har stor betydelse för om klinisk sjukdom skall uppstå (79) men sannolikt är kolonisering i sig en riskfaktor för CDI i alla fall bland patienter på sjukhus (81). Dessutom finns data som talar för smittspridning även från asymptomatiske bärare (23, 82). Därför är det av många skäl viktigt att förebygga smitta i sjukhusmiljö.

Smittvägen är som tidigare nämnts fekal-oral genom vårdpersonalens händer eller från omgivningen (83). Sporererna är resistenta mot handsprit och vid en studie hade 24% av vårdpersonal som vårdat CDI patient med efterföljande spritning av händerna ändå *C. difficile* på fingrarna vid odling (84). Indirekt smitta från omgivningen är vanligt och bärarskap på vårdpersonalens händer minskar tydligt vid daglig ytdesinfektion (85). Förorenade ytor från en CDI patient kan trots blygsam koncentration (1-1000 cfu/provyta) vara smittsam (86), men smitt dosen som krävs för att utveckla CDI är starkt beroende på graden av tarmflorarubbning och individens immunreaktion. För att smitta >50% av möss krävs så lite som 5-10 sporer/cm<sup>2</sup> under en timmes exposition (87) men möss är ju som bekant inte människor.

Handhygien ska ske med tvål och vatten för att mekaniskt avlägsna sporererna följt av handsprit efter patientkontakt. Evidens finns endast experimentellt (88) men europeiska riktlinjer väljer dock att alltid förordas handhygien med tvål och vatten följt av handsprit vid vård av CDI-patient

(89). I Nordamerika rekommenderar man tvål och vatten enbart vid epidemisk CDI (3).

För vidare vårdhygieniska åtgärder vid CDI hänvisas till nyligen utgivet kunskapsdokument om CDI prevention från Folkhälsomyndigheten 2017.

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/c/clostridium-difficile-infektion/>

## 5.6 Probiotika

Probiotika definieras som ”produkter som innehåller definierade mikroorganismer (vanligtvis normalflora i form av Lactobaciller eller Bifidobacterier) i tillräcklig mängd med målet att tillföra värden nytta” (90).

Det finns många studier med syftet att belysa om probiotika kan minska risken för primär infektion, bota eller förhindra återinsjuknande i Clostridieinfektion. Sammanfattningsvis visar metaanalyser att det kan finnas en positiv effekt för att förhindra primärinfektion, men data är för svaga för att rekommendera probiotika som bot eller för att förhindra återfall (91).

## 6. Diagnostik

### 6.1 Provtagning

Avföringsprov ska tas på lös avföring med hjälp av transportrör med sked. Prov för CDI bör undersökas snarast efter provtagning (92). I avvaktan på undersökning rekommenderas att provet förvaras i kylskåp eftersom nedbrytning av toxin i rumstemperatur sker inom några timmar (93). Detta ökar risken för falskt negativa resultat framför allt vid testning med toxin EIA. Även om NAAT tester detekterar DNA fragment som är mer stabila är det önskvärt att eftersträva snabb provhantering och transport för att undvika fördröjning inför behandling och vårdhygieniska åtgärder (94).

### 6.2 Tester och algoritmer

Diagnostiken av CDI utgår alltid från en klinisk misstanke hos en patient med diarré. Denna selektion sorterar bort en stor del av andra orsaker till diarré samt asymtomatiska bärarskap som ej bör provtas på CDI misstanke. Följden blir en ökad provpositivitet vilket i sin tur ger ett högre positivt prediktivt värde (95). Att enbart analysera för CDI på remissfrågeställning är en skandinavisk tradition och diagnostiken görs enligt mycket bredare frågeställning ute i Europa (9, 96). Den nu europeiska rekommendationen av två-steps diagnostik bygger på en bortselektion av negativa prov på laboratoriet (NAAT/GDH EIA) följt av påvisandet av toxin i de positiva proverna (Toxin EIA) (95).

I många år var standarddiagnostiken cell cytoxin (toxin B) neutralisationstest på cellkultur ofta kombinerat med framodling av toxinproducerande *C. difficile* stam (97). För femton år sedan kom EIA tester för toxin A och/eller B och ersatte dessa arbetskrävande analyser på många laboratorier. Tyvärr visade sig merparten av dessa test varierande och låg sensitivitet och har fram till idag kommit att succesivt avvecklas som enskilt test (98). I stället har tester för detektion av nukleinsyra (NAAT) som påvisar någon av toxingenerna visat sig vara både snabba

(resultat inom 1 timma) och mycket känsliga och dominerar idag på svenska laboratorier.

Eftersom en stor studie från England på över 12 000 patientprover visat att mortalitet korrelerar med påvisandet av toxin i faecesprov (99) har en ny generation av membran EIA tester lanserats med förbättrad känslighet. Minskningen i prevalens efter NAP1/027 epidemin i Europa ner mot 5%, med oförändrad provtagningsfrekvens, har drastiskt försämrat diagnostiska testers positiva prediktiva värden. För att undkomma dessa problem har på senare tid föreslagits olika algoritmer för att optimera diagnostiken. De testalgoritmer som rekommenderas idag bygger i huvudsak på en primär screening med en snabb och känslig metod, antingen NAAT eller *C. difficile* specifikt enzym (GDH) samt bekräftelse av toxinproduktion med membran EIA toxin A+B (95)(Fig. 1).

Rekommendationerna bygger på att toxin ska påvisas för att minska risken för att detektera asymtomatiskt bärarskap. Sensitivitetsproblemen reduceras kraftigt med tvåstegsförfarande men kvarstår till viss del för toxin-ELISA komponenten i testförfarandet. Den kliniska bilden avgör i slutänden när toxinnegativa prov utfaller NAAT positiva.

Odling görs alltmer idag främst när det gäller epidemiologiska frågeställningar eller resistensbestämningar och detta möjliggör identifiering av utbrottsstammar på sjukhem och vårdavdelningar genom MALDI-typning (100) eller PCR-ribotypning (101).

Uppföljning av utläkningsförloppet efter CDI bör endast se kliniskt. Laboratorieuppföljning har inget värde eftersom symptomfritt bärarskap är mycket vanligt efter en CDI episod.

Upprepad provtagning hos samma patient tillför 4-9% nya positiva prov vid fortsatt klinisk misstanke men bör endast tillämpas under utbrottsförhållanden (102).

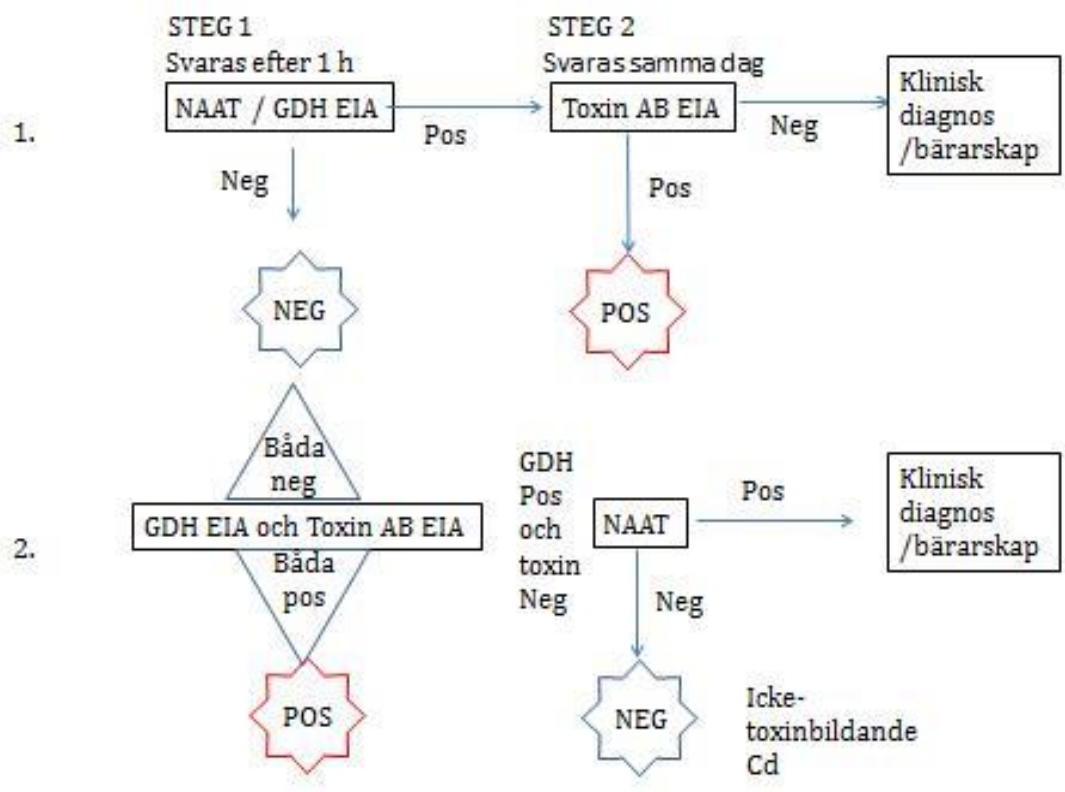


Fig. 5 Två alternativa algoritmer som rekommenderas för CDI diagnostik (A II).



## 7. Behandling

Vid CDI styrs behandlingsvalet av infektionens svårighetsgrad samt risken för framtida recidiv.

Vid behandling av CDI ska även behovet av vätske- och elektrolytbehandling samt nutritionsstöd bedömas.

Antiperistaltiska läkemedel bör undvikas på grund av den teoretiska risken att utlösa toxisk megakolon om toxinerna inte kan avlägsnas tillräckligt snabbt från tarmen(103, 104).

Om behandling pågår med protonpumpshämmare bör indikationen på nytt värderas. Fortsatt behandling med protonpumpshämmare har associerats med svårare infektion och återfall (73, 105)

Utlösande antibiotika bör om möjligt avslutas efter CDI diagnos, eller om behandling är fortsatt nödvändig, om möjligt bytas till lämpligt preparat med smalt spektrum och med mindre risk att gynna *C. difficile* i tarmen. Vilka preparat som är mer lämpade än andra har inte tillräckligt studerats men bland annat doxycyklin, tigezyklin, linezolid, piperacillin/tazobactam, fusidinsyra och rifampicin har vissa teoretiska fördelar (106-110). Även preparat som i jämförelse med alternativa preparat har begränsad påverkan på tarmfloran, som exempelvis penicillin och nitrofurantoin, borde vara att föredra.

### 7.1 Bedömning av svårighetsgraden av sjukdomen

Internationella behandlingsrekommendationer särskiljer mild - medelsvår och svår komplicerad infektion (1, 22, 111-113). De markörer som vanligen identifierats som riskfaktorer för utveckling av komplikationer i samband med infektionen är bland annat hög ålder, komorbiditet, leukocytos, tecken till njursvikt och hypoalbuminemi (25, 105, 114, 115). Feber och kraftig CRP stegring har också associerats till ett komplicerat förlopp (1, 114). Ingen enskild parameter kan ensamt förutsäga utveckling till komplicerad infektion, med möjligt undantag för mycket höga leukocyter. Studier kring behandlingseffekt beroende på infektionens svårighetsgrad har använt ytterligare parametrar bl.a. antal diarréer per dag och buksmärta (116-118). Flera förslag på system för klinisk

markörbaserad svårighetsgradering har föreslagits men de är ännu otillräckligt validerade för att ett enskilt scoringsystem kan rekommenderas för svensk sjukvård (119-121). Programgruppens rekommendation av kriterier för svår infektion (Tabell 2) är baserad på riskfaktorer för ett komplicerat förlopp och för prediktion av behandlingssvar vid användning av rekommenderade preparat. Dessa råd bör ses som en hjälp vid bedömning av patient och vid val av behandling. Gränsen för leukocytos har satts till  $15 \times 10^9/L$  i enlighet med internationella rekommendationer som en känslig markör för svår CDI. En ökning av risken för ett komplicerat förlopp har tydligast visats vid leukocyter över  $20 \times 10^9/L$ .

Njursvikt har visats vara associerat med svår CDI. Urea är sannolikt den bästa prognostiska markören för utveckling till svår CDI men kreatininstegring har medtagits som komplement då det är en mer vanligt förekommande analys än urea. Kreatinin är även inkluderad i internationella rekommendationer. Vid bedömning av kreatininstegring jämförs aktuellt värde med habituellt kreatininvärde innan aktuell sjukdomsepisod.

Tabell 2. Kriterier för bedömning av *C. difficile* infektionens svårighetsgrad

Mild	Opåverkad patient LPK, albumin, njurfunktion normalt < 5 diarréer /dygn	
Medelsvår	Möter ej kriterierna för mild eller svår infektion	
Svår*	1. Tecken på svår inflammation	LPK > 15 x 10 <sup>9</sup> /L Albumin ≤ 25 g/L Feber ≥ 38,5 °C CRP ≥ 150 mg/L
	2. Tecken på njursvikt	kreatinin > 130 µmol/L eller 50 % över basnivå urea > 15 mmol/L
	3. Symptom på svår kolit	svår buksmärta, radiologiska eller endoskopiska tecken**
Svår komplicerad	Tecken till svår sepsis eller septisk chock Tecken till ileus, peritonit eller toxisk megakolon	

\* Patient som uppfyller minst ett av tre kriterier bedöms ha en svår CDI

\*\* Vid CT-buk: kolondilatation > 6 cm, väggförtjockning av kolon med lågattenuerande mural väggförtjockning, inflammation i fettvävnad utanför kolon. Vid endoskopi: pseudomembranös kolit.

## 7.2 Antibiotikabehandling av CDI

Flera antibiotika har aktivitet mot *C. difficile*. Tre av dessa har god dokumentation vid CDI. Nedan nämns ett par farmakokinetiska aspekter kring dessa preparat i relation till behandling av CDI.

Metronidazol är ett antibiotika med effekt mot de flesta anaeroba bakterier, inklusive *C. difficile*. Preparatet absorberas nästan fullständigt i övre delen av tarmen. Utsöndringen av metronidazol och dess metaboliter sker huvudsakligen via urinen och till en liten del via gallan. Endast mycket låga eller omätbara koncentrationer uppnås därför i avföring hos personer med frisk tarm. Vid skadad eller inflammerad tarmslemhinna, som vid CDI, sker dock ett läckage från slemhinnan och koncentrationen når på detta sätt baktericid effekt i faeces (122, 123). Effekt på *C. difficile* är alltså beroende av samtidig koloninflammation. Vid normal absorption kan därför heller ingen skillnad mellan per oral eller

intravenös behandling förväntas. Metronidazol har en lång halveringstid men doseras vid CDI tre gånger dagligen.

Vancomycin är det preparat mot *C. difficile* med bäst dokumentation. Per oralt vancomycin har CDI som enda indikation. Det systemiskt upptaget av vancomycin vid per oral administrering är normalt lågt eller obefintligt (124). I faeces nås höga koncentrationer, väl över aktuella MIC-värden (125, 126). Eftersom vancomycin är lokalt verkande kan koncentrationerna bli låga i tarmavsnitt som är avstängda eller bortkopplade från normal tarmpassage. I dessa situationer kan intrakolonisk administrering övervägas. Koncentrationsbestämning i blod behöver ej utföras under behandlingen om inte särskilda skäl föreligger. Fallrapporter har visat att systemiska signifikanta koncentrationer ibland kan nås, särskilt om doser över normaldos ges till patienter med njursvikt och inflammatorisk tarmsjukdom (127). Intravenös behandling med vancomycin har ingen effekt mot CDI eftersom endast obetydliga koncentrationer uppnås i tarmlumen och i faeces.

Fidaxomicin är ett makrocycliskt antibiotikum som kemiskt liknar makrolider och den har specifik baktericid aktivitet mot *C. difficile*. CDI är den enda indikationen. Fidaxomicin finns i peroral beredning och är lokalt verkande i tarmen. Absorptionen är obetydlig och inga systemiska koncentrationer av betydelse uppnås. Preparatet är relativt nytt och än så länge saknas bred erfarenhet och studier vid vissa specifika behandlingssituationer.

### 7.3 Mild och medelsvår CDI

- 1. *Behandling av mild CDI kan efter bedömning avvaktas om utlösande antibiotika kan avslutas, men noggrann uppföljning för att följa spontan utläkning under minst 2 dygn är nödvändig (C-II)***
- 2. *Metronidazol 400-500 mg x 3 i 10 dagar rekommenderas som förstahandsval vid förstagångs CDI (A-I)***
- 3. *Om inte administrering per oralt eller via sond är möjlig ges metronidazol 500 mg x 3 intravenöst i 10 dagar (A-II)***
- 4. *Vancomycin rekommenderas i andrahand vid medelsvår förstagångs CDI (B-I)***
- 5. *Vid utebliven förbättring efter 5 dagars behandling med metronidazol rekommenderas byte till vancomycin (A-II)***
- 6. *Fidaxomicin kan övervägas vid behandling av medelsvår förstagångs CDI om flera riskfaktorer för recidiv föreligger (C-I)***

Vid mild CDI kan det ibland räcka att avsluta den utlösande antibiotikabehandlingen (103, 128). Noggrann uppföljning under minst 2 dygn behövs om man avstår från specifik clostridiumbehandling. Skulle diarréerna kvarstå efter 2 dygn eller symptomen förvärras bör behandling inledas.

Vid behandling av mild eller medelsvår förstagångsinfektion rekommenderas metronidazol som förstahandsval (1, 22, 111-113). Någon signifikant skillnad i behandlingseffekt mellan metronidazol och vancomycin vid mild till medelsvår sjukdomsgrad har inte kunnat visas (116, 118, 129, 130). Metronidazol har dock i enstaka studier visats ha en högre andel med långsammare kliniskt och mikrobiologiskt behandlingssvar än vancomycin (131-134). Det har också rapporterats att patienter med CDI orsakad av vissa specifika clostridiestammar (fr.a. ribotyp 027) skulle svara sämre på metronidazol (135). Senare studier har inte kunnat visa någon säker skillnad mellan preparaten om svårighetsgraden är den samma och behandlingen behöver därför inte styras efter kännedom om den aktuella ribotypen (115). Man har också noterat clostridiestammar med förhöjda MIC-värden mot metronidazol, men den kliniska betydelsen är oklar och resistensbedömning anses inte nödvändig för val av behandling (1).

Metronidazol ges i dosen 400-500 mg tre gånger dagligen. Den mest studerade behandlingstiden vid CDI är 10 dagar (1). Eftersom effekten av metronidazol till stor del är beroende av skadad tarmslemhinna är sannolikt sju dagar tillräckligt vid ett tidigt klinisk behandlingssvar, men denna behandlingstid är dock ofullständigt studerad (110). Om inte per oral administrering är möjlig kan metronidazol ges intravenöst i dosen 500mg x 3 (136).

Vid behandling av CDI erhålls vanligen en tydlig symptomregress inom 2-4 dagar efter insatt behandling och en klinisk utläkning under behandlingen har skett hos 79-94 % av de behandlade patienterna i de genomförda studierna (116, 137). Vid uteblivet behandlingssvar efter 5 dagar eller om tecken på svår CDI uppstår under behandlingen rekommenderas byte till vancomycin 125mg x 4 i 10 dagar (133, 134). Vid behandling under graviditet eller amning rekommenderas vancomycin i första hand.

Metronidazols prismässiga fördel (en tio dagars behandling kostar ca 100 kr jämfört med ca 800-1600 kr för vancomycin) samt oro för att vancomycin kan gynna och selektera för vancomycin-resistenta enterokocker (VRE) har gjort att metronidazol valts som förstahandsval. Selektion av VRE har dock noterats i även vid metronidazol behandling, men selektionsrisken bedöms ändå sammantaget som lägre (138-140).

Fidaxomicin tycks störa den anaeroba tarmfloran mindre än vancomycin och risken för selektion av VRE bedöms också vara mindre med fidaxomicin (140, 141). Fidaxomicin hämmar också sporbildningen hos personer med frisk tarm, vilket varken metronidazol eller vancomycin gör (142), vilket kan ha betydelse även för risken för smittspridning (21).

Fidaxomicin har visat sig ha en behandlingseffekt likvärdig med vancomycin och metronidazol samt en nästan halverad risk för efterföljande recidiv. Vid infektion orsakad av O27 har dock recidivfrekvensen visats vara densamma för preparaten (143). I de genomförda studierna har fidaxomicin haft en recidivfrekvens på cirka 13 - 15 % jämfört med 25 - 27 % vid behandling med vancomycin (117, 144).

Fidaxomicin har i introduktionsstudierna doserats med 200 mg x2 i 10 dagar. En alternativ dosering av fidaxomicin som kan övervägas är 200mg x2 i 5 dagar och, om ett gott primärt behandlat resultat uppnåtts, därefter fortsätta med 200 mg varannan dag i ytterligare 20 dagar. Denna förlängda kur kan möjligen ge en ytterligare minskning av risken för

recidiv. I en studie med 356 äldre patienter sågs 4 % recidiv inom 55 dagar jämfört med 18 % med vancomycin (145).

Kostnaden för fidaxomicin gör att hälsoekonomiska aspekter särskilt behöver beaktas i utformandet av behandlingsrekommendationer (en behandling kostar, när detta skrivs, ca 14 000 kr). Då recidiverande CDI orsakar hög morbiditet och mortalitet och även genererar stora kostnader (146) kan ändå fidaxomicinbehandling övervägas vid förstagångs CDI hos patienter där risken för recidiverande CDI bedöms hög. I en brittisk retrospektiv studie rapporterades över 70% reduktion av recidiv vid övergång till generell användning av fidaxomicin vid förstagångs CDI (147). Fidaxomicin har visat tydligast nytta med minskad redivrisk efter förstagångs CDI för patienter med kronisk njursvikt, cancer och samtidig antibiotikabehandling mot annan infektion (148-151). Svenska hälsoekonomiska studier avseende kostnadsnytta av fidaxomicinbehandling saknas än så länge och internationella studier behöver naturligtvis tolkas med försiktighet då bland annat hälsoekonomiska systemen skiljer sig åt mellan olika länder.

#### 7.4 Svår och komplicerad CDI

- 1. Vancomycin 125 mg x 4 i 10 dagar rekommenderas i första hand (A-I)**
- 2. Fidaxomicin 200 mg x 2 i 10 dagar är ett andrahandsval(B-I)**
- 3. Vid svår CDI avråds från behandling med per oral metronidazol (D-I)**
- 4. Vid sväljningssvårigheter kan administrering av den intravenösa beredningen av vancomycin användas via sond (A-II)**
- 5. Vid svår komplicerad CDI rekommenderas kombinationsbehandling med vancomycin 500 mg x 4 p.o. eller i sond (alternativt även som lavemang) tillsammans med metronidazol 500mg x 3 intravenöst (A-II).**
- 6. Vid svår refraktär eller svår komplicerad CDI kan tillägg med tigecyklin i.v. övervägas (C-III)**

Vid svår CDI rekommenderas vancomycin som förstahandsval (1, 22, 111-113). Vancomycin har visats vara bättre än metronidazol vid svår CDI,

med högre andel initial utläkning men likvärdig återfallsrisk (116, 118). Även retrospektiva studier har noterat likande fynd i form av lägre mortalitet vid vancomycinbehandling av svår CDI (152-154).

Studier har också jämfört fidaxomicin och vancomycin vid svår CDI (117, 143, 144). Dessa har visat på likvärdig initial utläkning men färre återfall med fidaxomicin.

Den mest studerade doseringen av vancomycin är 125 mg fyra gånger dagligen i 10 dagar. En högre dos har inte kunnat visas ge bättre primärt behandlingssvar (155). Vid svårigheter att svälja, förekomst av sond eller vid oro att kapslarna ej lösts i tarmen kan den intravenösa beredningen användas per os istället för kapslarna, lämpligen utspädd med cirka 30 ml vatten (156).

Vid svår komplicerad CDI krävs ett multidisciplinärt omhändertagande på intensivvårdsavdelning som inkluderar snabb och upprepad bedömning av eventuell indikation för kirurgisk intervention (se separat avsnitt). Vid svår komplicerad CDI med fulminant kolit försvåras ofta behandlingen då per oralt administrerade läkemedel har sämre förutsättningar att nå tjocktarmslemhinnan, exempelvis p.g.a. ileus. Randomiserade studier saknas och stöd för behandlingsrekommendationer finns endast via retrospektiva studier och fallrapporter. Eftersom vancomycin är det läkemedel som använts och studerats mest på denna patientgrupp och visats ha bättre effekt än metronidazol vid svår CDI är behandling med vancomycin prioriterat, i första hand via sond. På intensivvårdskrävande patienter rekommenderas trots bristande dokumentation en högre dos, 500 mg x 4, eftersom distributionen till kolonslemhinnan kan vara osäker. Även behandling via lavemang i samma dos kan övervägas som tillägg, exempelvis vid total ileus (157-160). Dosen i lavemanget kan då ges blandat med exempelvis 100 ml 0,9 % NaCl eller annan lämplig vätska. Om höga totala vancomycindoser används kan koncentrationsbestämning i blodet ibland vara motiverat. Metronidazol som ges intravenöst når hela tarmslemhinnan och kan förväntas ha effekt helt oberoende av tarmdistributionen (122, 136). Vid svår komplicerad CDI rekommenderas därför kombinationsbehandling med p.o. vancomycin och i.v. metronidazol i första hand, vilket stöds i en retrospektiv studie på kritiskt sjuka patienter (161). Kombinationsbehandling har dock inte visats ge några fördelar vid behandling av icke-intensivvårdskrävande CDI (162, 163).

Fidaxomicin kan övervägas vid svår CDI med uteblivet behandlingssvar på vancomycin. Fidaxomicin har visats likvärdig effekt som vancomycin vid



svår CDI men inga data föreligger vid svår komplicerad infektion då dessa exkluderats i studierna (117, 143, 144).

Tigecyklin är ett alternativ vid svår refraktär CDI där man sett bra behandlings svar i flera mindre fallserier (164, 165). Ännu har dock inga prospektiva kliniska studier genomförts. Tigecyklin har in-vitro effekt på *C. difficile* samt minskar sporbildning och toxinproduktionen (166). Fallrapporter finns även för behandling med FMT och immunoglobulin i behandlingsrefraktära fall (se separat avsnitt).

Vid misstanke på perforation och peritonit är systemisk bred antibiotikabehandling indicerat. Tigecyklin och, i mindre grad, piperacillin/tazobactam har teoretiska fördelar vid val av antibiotika vid misstänkt buksepsis i samband med svår komplicerad CDI.

## 7.5 Kirurgisk behandling av fulminant kolit vid CDI

***1. Patienter med svår/svår komplicerad CDI (se definition ovan) som utvecklar allmänpåverkan, tecken till peritonit, kolondilatation (>6cm vid undersökning med DT buk), svår sepsis/septisk chock och/eller ileus skall bedömas av kirurg och kirurgisk behandling skall övervägas (AII-III)***

***2. Farmakologisk behandling ska ges som vid svår komplicerad CDI (vancomycin 500mgx4 po/eller via v-sond alt rektalsond samt metronidazol 500mgx3 iv) oavsett kirurgisk intervention och systemisk antibiotikabehandling (t.ex. tigecyklin eller piperacillin/tazobactam iv) skall fortsätta (AIII)***

Endast 1-3% av patienter med CDI utvecklar livshotande sjukdom med fulminant kolit i historiska material (167). Högre frekvens har beskrivits i samband med utbrott med nya stammar, t.ex. 027 (168, 169).

Mortaliteten vid fulminant kolit är hög till följd av toxisk påverkan/utveckling av megakolon, tarmperforation, peritonit och septisk chock med organsvikt och anges i flera material vara kring 30% (170, 171).

Det finns inga tillförlitliga metoder att förutsäga vilka patienter som progredierar till fulminat kolit. De riskfaktorer som anges inkluderar ålder >70år, tidigare CDI, kraftigt förhöjda vita blodkroppar ( $>18 \times 10^6/L$ ), hemodynamisk påverkan, pågående behandling med tarmmotorikhämmande läkemedel, och tilltagande symptom i form av buksmärta, utspänd buk och diarré (172, 173).

I en systematisk genomgång av tillgängliga publicerade studier identifierades 510 patienter med fulminant kolit där drygt hälften genomgått akut kolektomi. Kirurgisk behandling förbättrade chansen till överlevnad jämfört med konservativ medicinsk behandling (OR 0,7 (0.49-0.99)) (174). Samtliga studier som inkluderades var dock behäftade med brister och möjlig bias. Tidpunkten för kirurgi är avgörande för risken för postoperativ mortalitet. Dödligheten är betydligt högre för patienter som redan utvecklat cirkulatorisk och respiratorisk svikt (175). Ett serum laktat  $>5$  mmol/l preoperativt medförde också sämre prognos. Patienter som har progredierande svår/svår komplicerad CDI trots adekvat läkemedelsbehandling bör utan dröjsmål bedömas avseende eventuell kirurgisk behandling.

Vilken kirurgisk metod som har bäst resultat är inte studerat i randomiserade studier. Total kolektomi är mest använd och bäst beskriven i tillgänglig litteratur (176). Mindre icke-randomiserade studier med kolonsparande metoder finns beskrivna (loop-ileostomi med antegrad kolonsköljning med vancomycin (177) men går inte att adekvat värdera pga avsaknaden av randomiserad kontrollgrupp.

## 8. Åtgärder vid recidiverande CDI inklusive FMT

- 1. Första recidiv: Fidaxomicin 200 mg x 2 i 10 dagar (BI) alternativt vancomycin 125 mg x 4 i 10 dagar (BI) eller metronidazol 400-500 mg x 3 i 10 dagar (CI)**
- 2. Andra recidiv: FMT efter minst fem dagars vancomycinbehandling 125 mg x 4 till dess FMT kan utföras (AI), alternativt vancomycin i nedtrappning/pulsbehandling (BIII) om FMT inte är möjligt**
- 3. Multipla recidiv: Upprepad FMT eventuellt med flera doser (AIII), alternativt vancomycin i nedtrappning/pulsbehandling (BIII), alternativt kontinuerlig suppressionsbehandling med vancomycin i lägsta dos som håller patienten symtomfri (AIII)**

### 8.1 Bedömning av risk för återfall av CDI

Utvärderande av riskfaktorers betydelse för återfall i CDI samt vägledning för behandlingsval är en mycket svår fråga. Vi har samlat aggregerade data från tio nyligen publicerade studier (1, 105, 178-185) i Tabell 3 nedan, till hjälp vid riskbedömning avseende recidiv. En individuell bedömning måste alltid göras för respektive patient där enskilda riskfaktorer presenterade i texten och tabell vägs samman. Expertgruppens åsikt är att hög ålder, njursvikt, tidigare recidiv eller tidigare svår CDI och fortsatt antibiotikabehandling mot annat än CDI utgör de tyngst vägande riskfaktorerna för recidiv.

Tabell 3. Riskfaktorer för återfall i CDI

Referens	Studie-design <sup>1</sup>	Hög ålder >65 år	Njursvikt	Fortsatt AB efter CDI diagnos	Ko morbiditet	Proton pumps hämmare	Tidigare CDI	Tidigare svår CDI
Debast, 2014 (1)	SR 13/-	x	x	x	x	x	x	x
Deshpande, 2015 (180)	SR 33/18530	x	x	x		x		
Abdelfatah, 2015 (178)	RCC - /3020		x		x	x		
Abou Chakra 2014 (105)	SR 68/-	x		x		x		
Carpenter, 2016 (179)	RCC - /220			x	X <sup>2</sup>			
Feher, 2017 (182)	C -/72	x	x					
Larrainzar-Coghen, 2016 (184)	C -/502	x						
Phatharach arukul, 2015 (185)	SR 20/-		x					

<sup>1</sup>antal studier/patienter, SR=Systematisk review, RCC=Retrospektiv case-control. C=cohortstudie, <sup>2</sup>Enbart Inflammatorisk tarmsjukdom

## 8.2 CDI recidiv

Återfall i CDI definieras som en ny CDI som börjar inom åtta veckor efter en tidigare episod där symtomen gick tillbaka helt efter behandling (1).

Recidiverande CDI är problematiskt både för patienterna och sjukvården. Sjukdomen orsakar mycket lidande för den enskilde patienten i form av återkommande diarréepisoder, nedsatt välbefinnande och grundhälsa, malnutrition och fekal inkontinens (186). För vården innebär patienter med recidiverande CDI en kostnad med återinläggningar, upptag av sängplatser och risk för ny spridning av *C. difficile* till andra vårdtagare (146, 187).

En patient som haft en primär CDI löper mellan 15-25% risk att få ett återfall (117, 188-190). En patient som redan drabbats av ett återfall i CDI har i ännu högre grad risk för ytterligare recidiv. Här rapporteras siffror

mellan 40-60% (144, 186, 190). Vid recidiverande CDI bör koloskopi för utesluta bakomliggande kolonmalignitet övervägas.

Återfall i CDI kan orsakas antingen av relaps av tidigare infektion eller av nysmitta. I praktiken är det svårt att skilja dessa åt, men tidiga återfall utgörs i flertalet fall av relaps medan sena återfall oftare är orsakade av nysmitta (181). Majoriteten av patienterna som återfaller i sjukdom gör detta inom två veckor efter avslutad antibiotikabehandling (181). En studie har visat att patienter som fått behandling för CDI ofta förblir koloniserade och att odlingspositiviteten ökar under flera veckor efter att symtomen gått tillbaka (20).

De två synbart viktigaste faktorerna för patienten att undvika återinsjuknande i CDI är ett robust immunsvaret mot *C. difficile* toxin och en effektiv återetablering av normal tarmflora. I nuläget har vi svårt att säkert värdera dessa faktorer i det kliniska handläggandet och andra mått får därför användas i riskvärderingen för återfall i CDI. Många olika riskfaktorer har i studier kopplats till ökad risk för CDI recidiv efter ett förstagångsinsjuknande, vilket sammanfattas i tabell 3. Flera reviews och metaanalyser finns som täcker ämnet (105, 180). De viktigaste återkommande faktorerna som identifierats i flera studier är ålder >65 år, samtidig antibiotikabehandling mot annan infektion som förhindrar återetablering av normalt tarmflora, allvarlig komorbiditet (särskilt njursvikt), tidigare CDI med recidiv samt användande av protonpumpshämmande läkemedel. Ökad risk för recidiv har också setts vid svår första CDI och vid lång sjukhusvistelse, faktorer som kan tänkas sammanfatta andra riskfaktorer för recidiverande CDI. Individens immunförsvar har även betydelse för risken att drabbas av återfall genom att bildandet av högre nivåer av antikroppar mot *C. difficile* toxin efter ett primärinsjuknande korrelerar med recidivfrihet (191). Anti-toxin antikroppar mot *C. difficile* minskar med stigande ålder vilket delvis skulle kunna förklara den ökande risken för recidiverande CDI hos äldre individer, liksom den ökade risken för återkommande CDI hos personer som behandlas med immunnedsättande läkemedel som förhindrar utvecklingen av adekvat humoralt immunsvaret, exempelvis med rituximab (1). Utöver individens egna faktorer kan risken för recidiv också påverkas av den aktuella *C. difficile* stammen, även om "hypervirulens" fortfarande

är ett oklart begrepp ibland förknippat med ökad recidivrisk framför allt vid CDI orsakad av ribotyp 027 (192).

### Läkemedelsbehandling vid första CDI recidiv

Avsaknandet av prospektiva studier av jämförande behandling med metronidazol, vancomycin eller fidaxomicin vid recidiverande CDI leder till svag evidens för rekommendationer av effektivaste terapin. Vid ett första recidiv rekommenderas behandling med antingen fidaxomicin eller vancomycin. Metronidazol anses ha sämre evidens för rekommendation och i första hand bör valet stå mellan vancomycin och fidaxomicin (1). Fidaxomicin har rapporterats ge signifikant färre sekundära återfall jämfört med vancomycin (20 vs 36%) efter behandling av ett första återfall, men data är begränsade till en retrospektiv subgruppsanalys omfattande 66 patienter i fidaxomicingruppen och 62 patienter i vancomycingruppen i per protocol analys (193). Vid valet mellan fidaxomicin, vancomycin eller metronidazol bör individuella aspekter för aktuell patient talande för ökad risk för vidare recidiv tas i beaktande, i enlighet med kända riskfaktorer nämnda ovan (Tabell 3). Risken för ytterligare recidiv efter ett förstarecidiv har visats ökad för patienter >65 år och vid förlängd vårdtid (194).

### 8.3 Behandling av multipla CDI recidiv

Med tanke på det lidande multipelt recidiverande CDI utgör är det angeläget att så snart som möjligt kunna erbjuda patienten en effektiv behandling för att nå bot. FMT, vilket avhandlas nedan, har i upprepade studier visat sig vara en högeffektiv behandling för utläkning och bör utgöra förstahandsvalet vid val av terapi för den här patientgruppen. FMT har därtill i två hälsoekonomiska studier visats överlägsen övriga behandlingsstrategier vid recidiverande CDI (195, 196). De patienter som recidiverar trots FMT bör erbjudas förnyad FMT alternativt flera upprepade FMT med några dagars mellanrum. I det fall FMT inte är möjligt är alternativet 10 dagars vancomycin 125 mg x 4 med efterföljande nedtrappning och/eller pulsbehandling. Det vetenskapliga underlaget för rekommendation av nedtrappande dosering eller pulsbehandling med

vancomycin vid recidiverande CDI är dock klen och baseras på ett fåtal rapporter av fallserier (197, 198). Den bakomliggande biologiska mekanismen bakom nedtrappning/pulsbehandling förebyggande recidiv av CDI är inte känd men tanken är att intermittent närvaro av vancomycin skall hämma germinerade sporer och tillväxande *C. difficile* under tiden patienten gradvis återetablerar en normal mikrobiota i tarmen. Varianterna på scheman för nedtrappning och pulsbehandling är många och de två vanligaste återges i Tabell 4. Metronidazol eller korttidsbehandling med vancomycin, utgör sämre behandlingsalternativ jämfört med ovanstående och rekommenderas inte (1). Patienter som får ytterligare recidiv trots nedtrappning/pulsbehandling bör återigen erbjudas FMT. Om detta inte är möjligt rekommenderas upprepad uttrappningsbehandling med vancomycin, möjligen under en längre tidsperiod, alternativt kontinuerlig suppresionsbehandling. Denna ges i den för patienten lägsta dos som håller denne symptomfri och med försök till framtida uttrappning/utsättning.

Tabell 4. Schema för nedtrappning/pulsbehandling med tablett vancomycin 125 mg: Förslag på två varianter av 6 veckorsschema.

Vecka	Förslag 1	Förslag 2
1	1x4	1x4
2	1x3	1x2
3	1x2	1x1
4	1x1	1 varannan dag
5	1 varannan dag	1 var tredje dag
6	1 var tredje dag	1 var tredje dag

Att förskriva fidaxomicin till en patient som kommer in med sitt andra eller senare recidiv är av tveksamt värde. Nyttan är inte vetenskapligt utvärderad i någon randomiserad studie. Patientens mikrobiota är sannolikt redan ordentligt störd av tidigare antibiotikaanvändning. Det finns då inte mycket normala tarmbakterier kvar som potentiellt skulle kunna bevaras genom att ge fidaxomicin.

## 8.4 Fekal microbiota transplantation

Fekal microbiota transplantation (FMT), också känt som faecetransplantation, har i ökande grad använts som behandling av multipelt recidiverande CDI. Erfarenheten av behandling av CDI sträcker sig åtminstone tillbaka till 1958 inom västvärlden (199) och det har sedan dess i ett flertal publicerade fallserier visat sig vara en mycket framgångsrik och säker behandlingsmetod med avsaknad av allvarliga biverkningar (200-203). Erfarenheten vid svenska infektionskliniker av FMT mot recidiverande CDI sträcker sig bakåt till 1980 talet. Trots den något besvärliga och omaka behandlingsformen ställer sig ändå patienterna oftast positiva till FMT (204), något som så klart får ses i ljuset av det lidande recidiverande CDI innebär för dem. Med den ökande bördan av recidiverande CDI och behovet av effektiv behandling har antalet publicerade studier stadigt ökat. Den första randomiserade studien publicerades 2013 (205) och jämför standardbehandlingen vancomycin 10 dagar med eller utan tarmlavage, mot FMT efter en 5 dagars kur med vancomycin. Studien, som fick avbrytas i förtid på grund av vancomycinbehandlingens underlägsenhet, visade 81% utan recidiv i 10 veckor i FMT gruppen mot endast 23-31% i vancomycinbehandlingsgrupperna. Med en ytterligare dos FMT kunde bot uppnås hos hela 94% av patienterna, vilket är i enlighet med vad som rapporterats i tidigare fallserier (203). Resultaten ledde till att FMT ingår som rekommenderat förstahandsval vid multipelt recidiverande CDI i ESCMIDs guidelines (1). FMT behandling med donatorfaeces har i en randomiserad dubbelblindad studie visat sig överlägsen placebo (patientens egen faeces) i förhindradet av recidiv efter en behandlingskur med vancomycin (206).

Tanken med FMT är att återetablera en normal microbiota till patienter för att på så sätt återställa balansen och tarmens funktion. Detta visas i ett fåtal små men högkvalitativa studier där patienters microbiota analyserats före samt vid flera tillfällen efter FMT och jämförts med givarnas mikrobiella mönster. Man har kunnat visa att mikrobiotan i tarmen varit störd innan transplantation och att den har normaliserats hos den transplanterade patienten med delvis likartat mönstret som hos donatorn (207-209).



FMT har i studier och klinisk praxis tillämpats med flera olika administrationsvägar och med olika ursprung på den givna donatorfaeces. Någon standardisering av metodiken finns ännu inte. De vanligaste administrationssätten har varit rektalt lavemang, alternativt via koloskop i proximala kolon eller i duodenum givet med sond eller gastroskop. Effekten har varit tämligen likvärdig i olika studier och uppemot 90% utläkning har uppnåtts efter enstaka FMT (203). De saknas jämförande studie av effektiviteten av olika administrationsätt, men administrering via koloskop tycks vara en något effektivare metod, dock med något ökade risker och mer obehag jämfört med rektallavemang. I en liten randomiserad studie med 20 patienter visade sig FMT med nasogastrisk sond lika effektivt som tillförsel genom koloskopi (210), men inferior effekt av FMT via nasogastrisk sond jämfört med nedre tillförsel (lavemang eller koloskopi) har också rapporterats i en metaanalys av icke-randomiserade studier omfattande 305 patienter (211). Vidare har komplikationer till nasogastrisk FMT rapporterats i form av dödlig aspirationspneumoni (212), vilket sammantaget gör att FMT med nedre gastrointestinal tillförsel i första hand rekommenderas. Ytterligare administrationsvägar som testats är orala kapslar innehållande donatorfaeces (213). I en liten studie kunde 18 av 20 patienter (90%) botas efter att ha intagit 15 kapslar 2 dagar i följd. Liknande oberoende resultat med kapseladministration har publicerats även av andra (214). Någon kommersiell produkt är inte tillgänglig men resultaten är lovande.

Ursprunget på given donation har också varierat. Det vanligaste förekommande är färsk faeces från anhörig eller orelaterad donator eller odlad faeceskultur (215-218). Att få tillgång till färsk faeces från donatorer utgör en ofta tidskrävande utmaning med kostnader för provtagning av varje potentiell donator. Nyligen publicerades en dubbelblind randomiserad studie där man visat att frusen faecal suspension fungerar lika bra som färsk faeces (219). Det primära effektmåttet var frånvaro av återfall i CDI-relaterad diarré 13 veckor efter att patienten fått upp till två FMT via rektalt lavemang. 76 av 91 patienter (84%) i gruppen som fick frusen FMT botades jämfört med 74 av 87 (85%) i gruppen som fick färsk faeces.

På senare år har en ökande och framgångsrik användning av FMT för behandling av svår och komplicerad CDI som inte svarat på konventionell

behandling rekommenderats och rapporterats (201, 220). I en randomiserad studie av akut CDI (221) jämfördes koloskopiskt administrerad FMT med sedvanlig vancomycinbehandling. Studien fick avbrytas i förtid då FMT uppvisat överlägsenhet för utläkning och recidivfrihet. Av de FMT behandlade patienterna som erhöll 3 dagars behandling med vancomycin föregående FMT, läkte 18/20 (90%) ut infektionen, medan detta endast uppnåddes hos 5/19 (26%) av patienterna som erhöll vancomycinbehandling med nedtrappning. Studien inkluderade en hög andel av patienter med svår kolit och har lett vidare till en observationsstudie vid samma sjukhus där man rapporterar en drastisk minskning av kirurgiska åtgärder efter införandet av FMT som behandling av terapiresistenta CDI (222). FMT behandling kan övervägas till patienter med behandlingsresistenta CDI, inklusive svår och komplicerad CDI, som inte svarat på konventionell behandling. Intresset för FMT har tilltagit i spåren av samlad erfarenhet och starkare evidens beträffande recidiverande CDI. Systematiska litteraturstudier och konsensusdokument öppnar dörrarna för en bredare användning av FMT i framtiden (223, 224).

## Risker med FMT

FMT behandling har visat sig vara en högeffektiv behandlingsmetod med få eller inga allvarliga biverkningar men innebär en transplantation av mikrobiota och humana celler från en individ till en skör patient. Farhågor som har väckts innefattar överföring av kända och okända smittämnen och överföring av risk för sjukdomar som sammankopplats med avvikelser i tarmens mikrobiota (huvudsakligen autoimmuna sjukdomar). Screeningprocessen av potentiell donator vid FMT innefattar endast kända tarm- och blodsmittor.

Det saknas bra långtidstudier av FMT. I en mindre studie följdes 77 patienter i upp till 10 år och fyra av dessa utvecklade olika autoimmuna tillstånd som reumatisk artrit, Sjögrens syndrom och idiopatisk trombocytopen purpura (202). I en annan studie följdes 146 patienter i mellan 1-48 månader och FMT bedömdes vara säkert (200).

I det kortsiktiga perspektivet går FMT behandlingen oftast bra utan allvarliga biverkningar, men en studie har rapporterat feber, bakteriemi, samt uppblossning av skov i inflammatorisk tarmsjukdom efter FMT (225). I den studien gavs FMT till patienter med svår och till och med komplicerad CDI. Biverkningar i form av diarréer med negativa clostridietest sågs hos 7 patienter, förstoppning sågs hos 4. Svåra biverkningar noterades hos 6 patienter som fick läggas in med CDI-relaterad diarré där en patient avled.

## FMT behandling till patienter med nedsatt immunförsvar

FMT har endast med tveksamhet erbjudits till patienter med nedsatt immunförsvar, vilket har ansetts vara en relativ kontraindikation. Två retrospektiva studier av patienter med nedsatt immunförsvar (n=181) som ändå genomgått FMT behandling mot recidiverande CDI har visat att behandlingen för dessa individer fungerade lika bra som för de utan nedsatt immunförsvar med utläkning i >90% och utan infektionskomplikationer eller negativa händelser som kunde kopplas till FMT (225, 226). Patientpopulationen omfattade bland annat individer med HIV/AIDS, malignitet med nylig/pågående cytostatikabehandling, immunmodulerande behandling vid inflammatorisk tarmsjukdom och organtransplanterade. Bedömningen om en patient med nedsatt immunförsvar ska erbjudas FMT får göras från fall till fall med beaktande av risk/nytta och andra möjliga behandlingsalternativ för patienten. Laboratorieodlad definierad bakterieblandning som efterliknar tarmens normala mikrobiota (215) skulle kunna utgöra ett teoretiskt säkrare behandlingsalternativ att prova som ett första steg då risken för smitta med patogener och opportunisterna torde vara lägre.

## 8.5 Immunterapi vid CDI

- 1. Monoklonala antikroppar mot clostridietoxin B (bezlotoxumab (Zinplava®) iv) kan användas som tillägg till standardbehandling av CDI för patienter med förhöjd risk för recidiv (se nedan) eller vid multipla recidiv där annan***

***behandling inte haft effekt. Expertgruppen rekommenderar att lokala riktlinjer följs (BI)***

- 2. Intravenöst immunoglobulin kan övervägas vid svår komplicerad CDI (CII-III)***
- 3. Toxoid-vaccin som inducerar immunsvär mot toxin A och B utvärderas i fas III studier i första hand för att förebygga förstagångsinsjuknande i CDI hos individer med förhöjd risk. Studierna är inte publicerade. (ingen rekommendation kan göras)***

Höga nivåer av IgG mot clostridietoxin A är associerat till asymtomatiskt bärarskap och lägre risk för recidiv av CDI (191). Liknande men inte lika stark korrelation finns för nivåer av IgG mot toxin B (227).

Passiv immunisering med immunoglobulin eller konvalescentserum har prövats både som adjuvant behandling vid svår komplicerad CDI och för att förhindra recidiv (228). Inga tillräckligt stora randomiserade studier finns publicerade utan tillgänglig kunskap utgörs av små behandlingsstudier och fallrapporter. Tilläggs effekten av immunoglobulinbehandling går därför inte säkert att utvärdera.

Monoklonala antikroppar mot toxin A och B har utvärderats i djurförsök. Behandling har getts både peroralt och systemiskt. I djurmodeller har god förebyggande effekt mot symptomatisk sjukdom och minskad risk för recidiv visats (229, 230). I fas 1 och 2 studier på människa har två monoklonala antikroppar mot toxin A (actoxumab) och toxin B (bezlotoxumab) tolererats väl (231). Två fas 3 studier är avslutade och behandling med bezlotoxumab (10 mg per kg iv som engångsdos) i kombination med standardbehandling minskade återfallsfrekvensen med 10% (232). Det finns en EMA-godkänd indikation för bezlotoxumab som tilläggsbehandling för individer med CDI och multipla riskfaktorer för återfall

([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004136/human\\_med\\_002062.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004136/human_med_002062.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)). Riskfaktorer för återfall där effekt kunnat visas är ålder över 65 år, tidigare CDI, svår CDI, hypervirulent stam och immunosuppression.

Förebyggande behandling av individer med primärt hög risk för CDI och planerad vård på sjukhus har inte studerats i fas 3 studierna.

Flera vaccin mot *C. difficile* är under utveckling. I princip rör det sig om toxoidvaccin för att inducera immunsvaret mot toxin A och B (233, 234). Fas 3 studier pågår men är inte avslutade. Indikationen kommer sannolikt bli förebyggande av symptomatisk CDI hos individer med förhöjd risk/multipla riskfaktorer. Inget av de vaccin som prövas i fas 3 studier har effekt på bärarskap eller sporer av clostridier och kan alltså inte förebygga denna typ av spridning på sjukhus annat än genom minskad förekomst av symptomatisk sjukdom.

Fallrapporter indikerar att toxoid vacciner kan användas för behandling av kroniskt recidiverande CDI (235).

Sammanfattningsvis finns publicerade data som visar att immunterapi med monoklonala antikroppar och vaccin mot clostridietoxin A och B kan minska risken för både förstagångsinsjuknande och recidiv men expertgruppens bedömning är att tillgängliga data endast stödjer att immunterapi kan övervägas när annan etablerad terapi inte haft effekt eller inte kan användas.

## 8.6 Profylax mot CDI

Profylaktisk behandling riktad mot *C. difficile*, parallellt med antibiotikabehandling av annan orsak, till patient med tidigare CDI saknar stöd i aktuella guidelines (1, 22). Trots det har sådan profylax en tämligen stor användning, åtminstone vid vissa centra (236). Profylaxen utgörs i sådana fall av vancomycin då metronidazol absorberas fullständigt i tunntarmen och inga terapeutiska koncentrationer nås i en icke inflammerad tarm. Risker för VRE utveckling och rubbning av en redan störd tarmflora är viktigaste argumenten mot profylax.



## Appendix. Praktiskt genomförande av FMT

### Donatorerna

Om valet av donator kan påverka utfallet av FMT är inte känt. Det vanligast förekommande är att en av patients anhöriga tillfrågas om att agera donator, men andra donatorer förekommer också. Att välja en nära anhörig som donator skulle kunna vara en psykologisk fördel, men användandet av alternativa donatorer ger lika bra resultat som att använda anhöriga (201). Det kan praktiskt vara en fördel att använda transplantat från frivilliga friska donatorer där screeningprov tas regelbundet.

Donatorn ska alltid likt en blodgivare vara frisk och fylla i en hälsodeklaration som ska utvärderas tillsammans med screeningprover för överförbara smittor (237, 238).

### Mottagaren/Patienten

Det vanliga är att patienten behandlas i ett par till flera dagar med vancomycin tills diarréerna upphör innan man ger FMT. 24-48 timmar innan lavemanget ges sätts vancomycin ut (201, 203).

Mängden som ska tillföras vid donation är inte fastställd än men oftast brukar 25-50 ml uppslammad avföring tillföras om man ger via övre magtarmkanalen genom nasogatrisk sond och mellan 200-500 ml om man tillför via lavemang eller koloskopi (239).

Flertalet praktiska rutiner för FMT tillämpas i Sverige idag och en prospektiv nationell studie inventerar dessa metoder, även inkluderande donatorns tarmfloradiversitet. I avvaktan på detta resultat bifogas ett exempel på en enkel rutin för FMT med anhörigdonation som tillämpas i Örebro.

## Exempel på PM för faeceslavemang från infektionsmottagningen i Örebro

Patienten ska ha avslutat vancomycin/metronidazolbehandling (sista kapsel/tablett) minst 24 h innan behandlingen påbörjas.

- Tom ampull. Vid behov ges Microlax.
- Premed: Ges 1 h före lavemang: T. Loperamid 2 x 1 + T Stesolid 5 mg 1 x 1

Donator: Familjemedlem önskvärt

Screening innan donation:

Faecespatogener inklusive norovirus, CD, EHEC, VRE och ESBL, samt serologi HIV, Hep B och C.

Avföring: Färsk hel portion om ca 1-2 dl (ej äldre än 24 h) förvaras tätt slutande kärl i kyl. För transport frigolitbox med kylblock

Utförande:

- Patient anländer kl 10, ev tillsammans med anhörig
- Donationsmaterial prepareras med mixer i dragskåp i 500 ml NaCl till tunnflytande konsistens.
- Patient ligger på brits vä sida.
- Som lavemang ges detta med pip alt. grov Foley kateter i sin helhet och anslutning avvecklas.
- Sängläge minst 1 timme efter behandlingen. Växla ryggläge till avslutande hö-sidigt läge
- Observation; första måltid tidigast efter 2 timmar.
- Utskrivs om välmående kl 16-17.
- Uppföljande telefonkontakt med behandlande doktor efter 3 dagar.
- Lavemang kan upprepas enligt ovan en gång vid ej uppnådd effekt.



## 9. Referenser

1. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20 Suppl 2:1-26.
2. Heaton KW, Ghosh S, Braddon FE. How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut*. 1991;32(1):73-9.
3. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(6):628-45.
4. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12 Suppl 6:2-18.
5. Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, Morimoto Y, Ohshiro M, Sato K, et al. Absence of pseudomembranes in *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(1):74-8.
6. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2008;70(4):298-304.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
8. Hsu J, Brozek JL, Terracciano L, Kreis J, Compalati E, Stein AT, et al. Application of GRADE: making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. *Implementation science : IS*. 2011;6:62.
9. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(12):1208-19.
10. Harvala H, Alm E, Akerlund T, Rizzardi K. Emergence and spread of moxifloxacin-resistant *Clostridium difficile* ribotype 231 in Sweden

- between 2006 and 2015. *New microbes and new infections*. 2016;14:58-66.
11. Larcombe S, Hutton ML, Lyras D. Involvement of Bacteria Other Than *Clostridium difficile* in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Trends Microbiol*. 2016.
  12. Flemming K, Ackermann G. Prevalence of enterotoxin producing *Staphylococcus aureus* in stools of patients with nosocomial diarrhea. *Infection*. 2007;35(5):356-8.
  13. Pituch H, Obuch-Woszczatynski P, Luczak M, Meisel-Mikolajczyk F. *Clostridium difficile* and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* strains isolated from patients with antibiotic associated diarrhoea. *Anaerobe*. 2003;9(4):161-3.
  14. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Jr., Gerding DN, Tarasiuk-Rusek A, Shah KJ, et al. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(6):371-81.
  15. Britton RA, Young VB. Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance. *Trends Microbiol*. 2012;20(7):313-9.
  16. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Teasley DG, Gebhard RL, Schwartz ML, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med*. 1986;146(1):95-100.
  17. Bauer MP, Goorhuis A, Koster T, Numan-Ruberg SC, Hagen EC, Debast SB, et al. Community-onset *Clostridium difficile*-associated diarrhoea not associated with antibiotic usage--two case reports with review of the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Neth J Med*. 2008;66(5):207-11.
  18. Garey KW, Jiang ZD, Yadav Y, Mullins B, Wong K, Dupont HL. Peripartum *Clostridium difficile* infection: case series and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(4):332-7.
  19. Miyajima F, Roberts P, Swale A, Price V, Jones M, Horan M, et al. Characterisation and carriage ratio of *Clostridium difficile* strains isolated from a community-dwelling elderly population in the United Kingdom. *PloS one*. 2011;6(8):e22804.
  20. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(1):21-7.
  21. Biswas JS, Patel A, Otter JA, Wade P, Newsholme W, van Kleef E, et al. Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by

- hospitalized patients treated with fidaxomicin. *J Hosp Infect*. 2015;90(3):267-70.
22. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-55.
  23. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, Dingle KE, Harding RM, O'Connor L, et al. Characterisation of *Clostridium difficile* hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. *PLoS medicine*. 2012;9(2):e1001172.
  24. Tracey L, Kirke A, Armstrong P, Riley TV, Naaraayan A, Aleta M, et al. From the hospital to the home--the rise and rise of *Clostridium difficile* infection. *Aust Fam Physician*. 2015;44(10):712-7.
  25. Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2:S149-53.
  26. Naaraayan A, Aleta M, Basak P, Jesmajian S, Goldstein R, Bauer MP, et al. Leukemoid reaction to *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2015;34:158-60.
  27. Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, Musher DM. *Clostridium difficile* infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med*. 2003;115(7):543-6.
  28. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346(5):334-9.
  29. Triadafilopoulos G, Hallstone AE, Studemeister AE, Beilke MA, Kirmani N. Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*. 1991;101(3):685-91.
  30. Vargas E, Apewokin S, Madan R, Tarasiuk-Rusek A, Shah KJ, Tracey L, et al. Role of the leukocyte response in normal and immunocompromised host after *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2017;45:101-05..
  31. Feldman RJ, Kallich M, Weinstein MP, Triadafilopoulos G, Hallstone AE, Studemeister AE, et al. Bacteremia due to *Clostridium difficile*: case report and review of extraintestinal *C. difficile* infections. *Clin Infect Dis*. 1995;20(6):1560-2.
  32. Studemeister AE, Beilke MA, Kirmani N. Splenic abscess due to *Clostridium difficile* and *Pseudomonas paucimobilis*. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(4):389-90.

33. Wolf LE, Gorbach SL, Granowitz EV, Feldman RJ, Kallich M, Weinstein MP, et al. Extraintestinal *Clostridium difficile*: 10 years' experience at a tertiary-care hospital. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(10):943-7.
34. Freiler JF, Durning SJ, Ender PT, Wolf LE, Gorbach SL, Granowitz EV, et al. *Clostridium difficile* small bowel enteritis occurring after total colectomy. *Clin Infect Dis.* 2001;33(8):1429-31.
35. Tarasiuk-Rusek A, Shah KJ. *Clostridium difficile* ileitis in a patient, after total colectomy. *BMJ Case Rep.* 2016;22, doi: 10.1136/bcr-2015-214319
36. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1539-48.
37. Al Saif N, Brazier JS. The distribution of *Clostridium difficile* in the environment of South Wales. *J Med Microbiol.* 1996;45(2):133-7.
38. Noren T, Johansson K, Unemo M. *Clostridium difficile* PCR ribotype 046 is common among neonatal pigs and humans in Sweden. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2014;20(1):02-6.
39. Viscidi R, Laughon BE, Yolken R, Bo-Linn P, Moench T, Ryder RW, et al. Serum antibody response to toxins A and B of *Clostridium difficile*. *J Infect Dis.* 1983;148(1):93-100.
40. Aktories K. Bacterial protein toxins that modify host regulatory GTPases. *Nature reviews Microbiology.* 2011;9(7):487-98.
41. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut microbes.* 2014;5(1):15-27.
42. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet.* 1998;351(9103):633-6.
43. Gerding DN, Meyer T, Lee C, Cohen SH, Murthy UK, Poirier A, et al. Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(17):1719-27.
44. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):881-91.
45. Turner RB, Smith CB, Martello JL, Slain D. Role of doxycycline in *Clostridium difficile* infection acquisition. *Ann Pharmacother.* 2014;48(6):772-6.
46. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2326-32.

47. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(9):1951-61.
48. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, et al. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(2):132-41.
49. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(9):699-706.
50. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med.* 1998;128(12 Pt 1):989-95.
51. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med.* 1994;120(4):272-7.
52. Thomas C, Riley TV. Restriction of third generation cephalosporin use reduces the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients. *Commun Dis Intell.* 2003;27 Suppl:S28-31.
53. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1254-60.
54. Wensch JM, Equiluz-Bruck S, Fudel M, Reiter I, Schmid A, Singer E, et al. Decreasing *Clostridium difficile* infections by an antimicrobial stewardship program that reduces moxifloxacin use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5079-83.
55. Wenzler E, Mulugeta SG, Danziger LH. The Antimicrobial Stewardship Approach to Combating *Clostridium Difficile*. *Antibiotics (Basel, Switzerland).* 2015;4(2):198-215.
56. Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA internal medicine.* 2015;175(4):626-33.
57. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1748-54.
58. Fowler S, Webber A, Cooper BS, Phimister A, Price K, Carter Y, et al. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and

- reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(5):990-5.
59. Muto CA, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin Infect Dis.* 2007;45(10):1266-73.
  60. Piacenti FJ, Leuthner KD. Antimicrobial stewardship and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of pharmacy practice.* 2013;26(5):506-13.
  61. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2168-74.
  62. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis.* 2007;45 Suppl 2:S112-21.
  63. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-77.
  64. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert review of anti-infective therapy.* 2009;7(10):1175-83.
  65. Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT. A Concise Set of Structure and Process Indicators to Assess and Compare Antimicrobial Stewardship Programs Among EU and US Hospitals: Results From a Multinational Expert Panel. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(10):1201-11.
  66. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, Vagianos K, Sargent M, Laserna-Mendieta EJ, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(9):974-84.
  67. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA.* 2005;294(23):2989-95.
  68. Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ.* 2006;175(7):745-8.

69. Gordon D, Young LR, Reddy S, Bergman C, Young JD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *J Hosp Infect.* 2016;92(2):173-7.
70. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):784-90.
71. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1001-10.
72. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1011-9.
73. Morrison RH, Hall NS, Said M, Rice T, Groff H, Brodine SK, et al. Risk factors associated with complications and mortality in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53(12):1173-8.
74. Naggie S, Miller BA, Zuzak KB, Pence BW, Mayo AJ, Nicholson BP, et al. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection: no role for proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2011;124(3):276 e1-7.
75. Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, Howell M, Borer A, Kelly CP, et al. Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias. *PloS one.* 2014;9(10):e110790.
76. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):772-8.
77. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA internal medicine.* 2015;175(5):784-91.
78. Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1794-801.
79. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med.* 2000;342(6):390-7.
80. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1693-703.
81. Tschudin-Sutter S, Carroll KC, Tamma PD, Sudekum ML, Frei R, Widmer AF, et al. Impact of Toxigenic *Clostridium difficile* Colonization on the Risk of Subsequent *C. difficile* Infection in Intensive Care Unit Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(11):1324-9.

82. Guerrero DM, Becker JC, Eckstein EC, Kundrapu S, Deshpande A, Sethi AK, et al. Asymptomatic carriage of toxigenic *Clostridium difficile* by hospitalized patients. *J Hosp Infect.* 2013;85(2):155-8.
83. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2001;7(8):405-10.
84. Landelle C, Verachten M, Legrand P, Girou E, Barbut F, Brun-Buisson C. Contamination of healthcare workers' hands with *Clostridium difficile* spores after caring for patients with *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(1):10-5.
85. Kundrapu S, Sunkesula V, Jury LA, Sitzlar BM, Donskey CJ. Daily disinfection of high-touch surfaces in isolation rooms to reduce contamination of healthcare workers' hands. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(10):1039-42.
86. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis.* 2007;45(8):992-8.
87. Lawley TD, Clare S, Deakin LJ, Goulding D, Yen JL, Raisen C, et al. Use of purified *Clostridium difficile* spores to facilitate evaluation of health care disinfection regimens. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76(20):6895-900.
88. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, Gerber R, Sambol SP, Parada JP, et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(6):565-70.
89. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tull P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2008;14 Suppl 5:2-20.
90. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2014;11(8):506-14.
91. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013(5):CD006095.



92. Modi C, DePasquale JR, Nguyen NQ, Malinowski JE, Perez G. Does the handling time of unrefrigerated human fecal specimens impact the detection of *Clostridium difficile* toxins in a hospital setting? *Indian J Gastroenterol.* 2010;29(4):157-61.
93. Weese JS, Staempfli HR, Prescott JF. Survival of *Clostridium difficile* and its toxins in equine feces: implications for diagnostic test selection and interpretation. *J Vet Diagn Invest.* 2000;12(4):332-6.
94. Kundrapu S, Jury LA, Sitzlar B, Sunkesula VC, Sethi AK, Donskey CJ. Easily modified factors contribute to delays in diagnosis of *Clostridium difficile* infection: a cohort study and intervention. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2365-70.
95. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2016;22 Suppl 4:S63-81.
96. Alcalá L, Reigadas E, Marin M, Martín A, Catalan P, Bouza E. Impact of clinical awareness and diagnostic tests on the underdiagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015.
97. Planche T, Wilcox M. Reference assays for *Clostridium difficile* infection: one or two gold standards? *J Clin Pathol.* 2011;64(1):1-5.
98. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2009;15(12):1053-66.
99. Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection. *The Lancet Infectious diseases.* 2013;13(11):936-45.
100. Rizzardi K, Akerlund T. High Molecular Weight Typing with MALDI-TOF MS - A Novel Method for Rapid Typing of *Clostridium difficile*. *PloS one.* 2015;10(4):e0122457.
101. Bidet P, Lalande V, Salauze B, Burghoffer B, Avesani V, Delmee M, et al. Comparison of PCR-ribotyping, arbitrarily primed PCR, and pulsed-field gel electrophoresis for typing *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol.* 2000;38(7):2484-7.
102. van Prehn J, Vandenbroucke-Grauls CM, van Beurden YH, van Houdt R, Vainio S, Ang CW. Diagnostic yield of repeat sampling with immunoassay, real-time PCR, and toxigenic culture for the detection of

- toxigenic *Clostridium difficile* in an epidemic and a non-epidemic setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(12):2325-30.
103. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *The Lancet Infectious diseases*. 2005;5(9):549-57.
  104. Kato H, Iwashima Y, Nakamura M, Nakamura A, Ueda R. Inappropriate use of loperamide worsens *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect*. 2008;70(2):194-5.
  105. 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(6):e98400.
  106. Garey KW, Salazar M, Shah D, Rodrigue R, DuPont HL. Rifamycin antibiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Ann Pharmacother*. 2008;42(6):827-35.
  107. Hung YP, Lee JC, Lin HJ, Liu HC, Wu YH, Tsai PJ, et al. Doxycycline and Tigecycline: Two Friendly Drugs with a Low Association with *Clostridium Difficile* Infection. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2015;4(2):216-29.
  108. Kundrapu S, Sunkesula VC, Jury LA, Cadnum JL, Nerandzic MM, Musuuza JS, et al. Do piperacillin/tazobactam and other antibiotics with inhibitory activity against *Clostridium difficile* reduce the risk for acquisition of *C. difficile* colonization? *BMC infectious diseases*. 2016;16:159.
  109. Valerio M, Pedromingo M, Munoz P, Alcalá L, Marin M, Pelaez T, et al. Potential protective role of linezolid against *Clostridium difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(5):414-9.
  110. Wullt M, Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(1):211-6.
  111. Lubbert C, John E, von Muller L. *Clostridium difficile* infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(43):723-31.
  112. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478-98; quiz 99.
  113. Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, Roder C, Campbell A, May ML, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. *Internal medicine journal*. 2016;46(4):479-93.

114. Abou Chakra CN, McGeer A, Labbe AC, Simor AE, Gold WL, Muller MP, et al. Factors Associated With Complications of *Clostridium difficile* Infection in a Multicenter Prospective Cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12):1781-8.
115. Pepin J, Valiquette L, Gagnon S, Routhier S, Brazeau I. Outcomes of *Clostridium difficile*-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2781-8.
116. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):345-54.
117. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364(5):422-31.
118. 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(3):302-7.
119. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PloS one*. 2012;7(1):e30258.
120. Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC infectious diseases*. 2013;13:148.
121. Na X, Martin AJ, Sethi S, Kyne L, Garey KW, Flores SW, et al. A Multi-Center Prospective Derivation and Validation of a Clinical Prediction Tool for Severe *Clostridium difficile* Infection. *PloS one*. 2015;10(4):e0123405.
122. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut*. 1986;27(10):1169-72.
123. Krook A, Lindstrom B, Kjellander J, Jarnerot G, Bodin L. Relation between concentrations of metronidazole and *Bacteroides spp* in faeces of patients with Crohn's disease and healthy individuals. *J Clin Pathol*. 1981;34(6):645-50.
124. Rao S, Kupfer Y, Pagala M, Chapnick E, Tessler S. Systemic absorption of oral vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(5):386-8.
125. Gonzales M, Pepin J, Frost EH, Carrier JC, Sirard S, Fortier LC, et al. Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in

- patients with suspected *Clostridium difficile* infection. BMC infectious diseases. 2010;10:363.
126. Thabit AK, Nicolau DP. Impact of vancomycin faecal concentrations on clinical and microbiological outcomes in *Clostridium difficile* infection. Int J Antimicrob Agents. 2015;46(2):205-8.
  127. Pettit NN, DePestel DD, Fohl AL, Eyler R, Carver PL. Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection. Pharmacotherapy. 2015;35(2):119-26.
  128. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. Lancet. 1983;2(8358):1043-6.
  129. Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one. 2015;10(10):e0137252.
  130. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(9):CD004610.
  131. Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. Clin Infect Dis. 2008;47(1):56-62.
  132. Louie TJ, Byrne B, Emery J, Ward L, Krulicki W, Nguyen D, et al. Differences of the Fecal Microflora With *Clostridium difficile* Therapies. Clin Infect Dis. 2015;60 Suppl 2:S91-7.
  133. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. Clin Infect Dis. 2005;40(11):1586-90.
  134. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. J Antimicrob Chemother. 1995;36(4):673-9.
  135. Freeman J, Baines SD, Saxton K, Wilcox MH. Effect of metronidazole on growth and toxin production by epidemic *Clostridium difficile* PCR ribotypes 001 and 027 in a human gut model. J Antimicrob Chemother. 2007;60(1):83-91.
  136. FriedenberG F, Fernandez A, Kaul V, Niami P, Levine GM. Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. Dis Colon Rectum. 2001;44(8):1176-80.

137. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, et al. Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;155(12):839-47.
138. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(7):2403-6.
139. Lewis BB, Buffie CG, Carter RA, Leiner I, Toussaint NC, Miller LC, et al. Loss of Microbiota-Mediated Colonization Resistance to *Clostridium difficile* Infection With Oral Vancomycin Compared With Metronidazole. *J Infect Dis.* 2015;212(10):1656-65.
140. Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2:S121-6.
141. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2:S132-42.
142. Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein AL. Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2:S162-9.
143. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):2892-900.
144. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious diseases.* 2012;12(4):281-9.
145. Guery B, Menichetti F, Goldenberg S, Bisnauthsing K, Aguado JM, Anttila VJ, et al. Randomised, controlled, open-label study comparing the efficacy of extended-pulsed fidaxomicin (EPFX) with vancomycin therapy for sustained clinical cure of *Clostridium difficile* infection in an older population: the EXTEND study. Poster presented at the 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2017, 22–25 April, Vienna, Austria. EP0363 [cited 2017 31 augusti].

Available from:

[https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=50433](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=50433)

146. Jensen AV, Fraenkel CJ, Akesson P, Noren T, Rundlof Nygren P, Lennebratt D, et al. The Cost of Treating Recurrent Clostridium Difficile Infection In Patients Attending Infectious Disease Clinics At Four Hospitals In Sweden. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2015;18(7):A583.
147. Goldenberg SD, Brown S, Edwards L, Gnanarajah D, Howard P, Jenkins D, et al. The impact of the introduction of fidaxomicin on the management of Clostridium difficile infection in seven NHS secondary care hospitals in England: a series of local service evaluations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(2):251-9.
148. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of Clostridium difficile-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2493-9.
149. Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, Golan Y, Louie TJ, Miller MA, et al. Renal impairment and clinical outcomes of Clostridium difficile infection in two randomized trials. *Am J Nephrol*. 2013;38(1):1-11.
150. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. 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(5):440-7.
151. Rubio-Terres C, Cobo Reinoso J, Grau Cerrato S, Mensa Pueyo J, Salavert Lleti M, Toledo A, et al. Economic assessment of fidaxomicin for the treatment of Clostridium difficile infection (CDI) in special populations (patients with cancer, concomitant antibiotic treatment or renal impairment) in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(11):2213-23.
152. Jardin CG, Palmer HR, Shah DN, Le F, Beyda ND, Jiang Z, et al. Assessment of treatment patterns and patient outcomes before vs after implementation of a severity-based Clostridium difficile infection treatment policy. *J Hosp Infect*. 2013;85(1):28-32.
153. Le F, Arora V, Shah DN, Salazar M, Palmer HR, Garey KW. A real-world evaluation of oral vancomycin for severe Clostridium difficile infection: implications for antibiotic stewardship programs. *Pharmacotherapy*. 2012;32(2):129-34.
154. Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, Khader K, Jones MM, Brown KA, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and

- Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. *JAMA internal medicine*. 2017.
155. Lam SW, Bass SN, Neuner EA, Bauer SR. Effect of vancomycin dose on treatment outcomes in severe *Clostridium difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6):553-8.
  156. Bass SN, Lam SW, Bauer SR, Neuner EA. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* Infection. *Journal of pharmacy practice*. 2015;28(2):183-8.
  157. Akamine CM, Ing MB, Jackson CS, Loo LK. The efficacy of intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: a case series. *BMC infectious diseases*. 2016;16:316.
  158. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;35(6):690-6.
  159. Kim PK, Huh HC, Cohen HW, Feinberg EJ, Ahmad S, Coyle C, et al. Intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis. *Surgical infections*. 2013;14(6):532-9.
  160. Malamood M, Nellis E, Ehrlich AC, FriedenberG FK. Vancomycin Enemas as Adjunctive Therapy for *Clostridium difficile* Infection. *Journal of clinical medicine research*. 2015;7(6):422-7.
  161. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):934-41.
  162. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. Comparison of treatment outcomes with vancomycin alone versus combination therapy in severe *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2013;85(1):22-7.
  163. 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. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2014;20(3):172-82.
  164. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1732-5.
  165. Navalkele BD, Lerner SA. Intravenous Tigecycline Facilitates Cure of Severe *Clostridium difficile* Infection (CDI) After Failure of Standard Therapy: A Case Report and Literature Review of Tigecycline Use in CDI. *Open forum infectious diseases*. 2016;3(2):ofw094.

166. Di Bella S, Nisii C, Petrosillo N. Is tigecycline a suitable option for *Clostridium difficile* infection? Evidence from the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(1):8-12.
167. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities-a systematic review. *Techniques in coloproctology*. 2014;18(3):223-32.
168. Adams SD, Mercer DW. Fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(4):450-5.
169. Malnick SD, Zimhony O. Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Ann Pharmacother*. 2002;36(11):1767-75.
170. Lee DY, Chung EL, Guend H, Whelan RL, Wedderburn RV, Rose KM. Predictors of mortality after emergency colectomy for *Clostridium difficile* colitis: an analysis of ACS-NSQIP. *Ann Surg*. 2014;259(1):148-56.
171. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, Zacharias N, Spaniolas K, Tabbara M, et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg*. 2009;144(5):433-9; discussion 9-40.
172. Girotra M, Kumar V, Khan JM, Damisse P, Abraham RR, Aggarwal V, et al. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2012;18(2):133-9.
173. Greenstein AJ, Byrn JC, Zhang LP, Swedish KA, Jahn AE, Divino CM. Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgery*. 2008;143(5):623-9.
174. Stewart DB, Hollenbeak CS, Wilson MZ. Is colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis life saving? A systematic review. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013;15(7):798-804.
175. Hall JF, Berger D. Outcome of colectomy for *Clostridium difficile* colitis: a plea for early surgical management. *Am J Surg*. 2008;196(3):384-8.
176. Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, Torrance A, Singh P. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg*. 2012;99(11):1501-13.
177. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*. 2011;254(3):423-7; discussion 7-9.
178. Abdelfatah M, Nayfe R, Nijim A, Enriquez K, Ali E, Watkins RR, et al. Factors Predicting Recurrence of *Clostridium difficile* Infection (CDI) in



- Hospitalized Patients: Retrospective Study of More Than 2000 Patients. *J Investig Med*. 2015;63(5):747-51.
179. Carpenter BP, Hennessey EK, Bryant AM, Khoury JA, Crannage AJ. Identification of Factors Impacting Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Development of a Risk Evaluation Tool. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2016;19(3):349-56.
  180. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Hernandez AV, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(4):452-60.
  181. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, Dingle KE, Griffiths D, Finney J, et al. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2:S77-87.
  182. Feher C, Munez Rubio E, Merino Amador P, Delgado-Iribarren Garcia-Campero A, Salavert M, Merino E, et al. The efficacy of fidaxomicin in the treatment of *Clostridium difficile* infection in a real-world clinical setting: a Spanish multi-centre retrospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(2):295-303.
  183. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 6:21-7.
  184. Larrainzar-Coghen T, Rodriguez-Pardo D, Puig-Asensio M, Rodriguez V, Ferrer C, Bartolome R, et al. First recurrence of *Clostridium difficile* infection: clinical relevance, risk factors, and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):371-8.
  185. Phatharacharukul P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Edmonds PJ, Mahaparn P, Bruminhent J. The Risks of Incident and Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):2913-22.
  186. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):324-33.
  187. Bouza E. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 6:5-12.

188. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377(9759):63-73.
189. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA. 1994;271(24):1913-8.
190. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20(1):43-50.
191. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. Lancet. 2001;357(9251):189-93.
192. Petrella LA, Sambol SP, Cheknis A, Nagaro K, Kean Y, Sears PS, et al. Decreased cure and increased recurrence rates for Clostridium difficile infection caused by the epidemic C. difficile BI strain. Clin Infect Dis. 2012;55(3):351-7.
193. 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 Suppl 2:S154-61.
194. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of Clostridium difficile-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis. 2006;42(6):758-64.
195. Baro E, Galperine T, Denies F, Lannoy D, Lenne X, Odou P, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Five Competing Strategies for the Management of Multiple Recurrent Community-Onset Clostridium difficile Infection in France. PloS one. 2017;12(1):e0170258.
196. Lapointe-Shaw L, Tran KL, Coyte PC, Hancock-Howard RL, Powis J, Poutanen SM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Six Strategies to Treat Recurrent Clostridium difficile Infection. PloS one. 2016;11(2):e0149521.
197. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol. 2002;97(7):1769-75.
198. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Am J Gastroenterol. 1985;80(11):867-8.
199. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958;44(5):854-9.
200. Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, Kelly C, Freeman S, Surawicz C, et al. The Long-term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant

- for Recurrent, Severe, and Complicated *Clostridium difficile* Infection in 146 Elderly Individuals. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(5):403-7.
201. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(12):1044-9.
  202. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1079-87.
  203. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2015;162(9):630-8.
  204. Zellmer C, De Wolfe TJ, Van Hoof S, Blakney R, Safdar N. Patient Perspectives on Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium Difficile* Infection. *Infectious diseases and therapy*. 2016;5(2):155-64.
  205. van Nood E, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2145.
  206. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):609-16.
  207. Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, Khoruts A, Sadowsky MJ. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut microbes*. 2013;4(2):125-35.
  208. Seekatz AM, Young VB. *Clostridium difficile* and the microbiota. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4182-9.
  209. Weingarden A, Gonzalez A, Vazquez-Baeza Y, Weiss S, Humphry G, Berg-Lyons D, et al. Dynamic changes in short- and long-term bacterial composition following fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Microbiome*. 2015;3:10.
  210. Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014;58(11):1515-22.
  211. Furuya-Kanamori L, Doi SA, Paterson DL, Helms SK, Yakob L, McKenzie SJ, et al. Upper Versus Lower Gastrointestinal Delivery for Transplantation of Fecal Microbiota in Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection: A Collaborative Analysis of Individual Patient Data From 14 Studies. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):145-50.

212. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 2016;92(2):117-27.
213. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA.* 2014;312(17):1772-8.
214. Hirsch BE, Saraiya N, Poeth K, Schwartz RM, Epstein ME, Honig G. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC infectious diseases.* 2015;15:191.
215. Jorup-Ronstrom C, Hakanson A, Sandell S, Edvinsson O, Midtvedt T, Persson AK, et al. Fecal transplant against relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea in 32 patients. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(5):548-52.
216. Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, Ray A, Mullane K, Pardi DS, et al. Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Results of the PUNCH CD Study. *Clin Infect Dis.* 2016;62(5):596-602.
217. Ray A, Jones C. Does the donor matter? Donor vs patient effects in the outcome of a next-generation microbiota-based drug trial for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Future microbiology.* 2016;11:611-6.
218. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet.* 1989;1(8648):1156-60.
219. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(2):142-9.
220. Aroniadis OC, Brandt LJ, Greenberg A, Borody T, Kelly CR, Mellow M, et al. 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(5):398-402.
221. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbo S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(9):835-43.
222. Cammarota G, Ianiro G, Magalini S, Gasbarrini A, Gui D. Decrease in Surgery for *Clostridium difficile* Infection After Starting a Program to Transplant Fecal Microbiota. *Ann Intern Med.* 2015;163(6):487-8.
223. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilic-Stojanovic M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66(4):569-80.

224. Konig J, Siebenhaar A, Hogenauer C, Arkkila P, Nieuwdorp M, Noren T, et al. Consensus report: faecal microbiota transfer - clinical applications and procedures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):222-39.
225. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):1065-71.
226. Mandalia A, Ward A, Tauxe W, Kraft CS, Dhore T. Fecal transplant is as effective and safe in immunocompromised as non-immunocompromised patients for *Clostridium difficile*. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(5):1059-60.
227. Leav BA, Blair B, Leney M, Knauber M, Reilly C, Lowy I, et al. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). *Vaccine.* 2010;28(4):965-9.
228. Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Dig Dis Sci.* 2011;56(1):19-26.
229. Babcock GJ, Broering TJ, Hernandez HJ, Mandell RB, Donahue K, Boatright N, et al. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent *Clostridium difficile*-induced mortality in hamsters. *Infect Immun.* 2006;74(11):6339-47.
230. Kink JA, Williams JA. Antibodies to recombinant *Clostridium difficile* toxins A and B are an effective treatment and prevent relapse of *C. difficile*-associated disease in a hamster model of infection. *Infect Immun.* 1998;66(5):2018-25.
231. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med.* 2010;362(3):197-205.
232. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 2017;376(4):305-17.
233. Foglia G, Shah S, Luxemburger C, Pietrobon PJ. *Clostridium difficile*: development of a novel candidate vaccine. *Vaccine.* 2012;30(29):4307-9.
234. Sheldon E, Kitchin N, Peng Y, Eiden J, Gruber W, Johnson E, et al. A phase 1, placebo-controlled, randomized study of the safety, tolerability, and immunogenicity of a *Clostridium difficile* vaccine administered with or without aluminum hydroxide in healthy adults. *Vaccine.* 2016;34(18):2082-91.

235. Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology*. 2005;128(3):764-70.
236. Carignan A, Poulin S, Martin P, Labbe AC, Valiquette L, Al-Bachari H, et al. Efficacy of Secondary Prophylaxis With Vancomycin for Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1834-40.
237. Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2012;142(3):490-6.
238. Rao K, Young VB. Fecal microbiota transplantation for the management of *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(1):109-22.
239. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PE, Mattila E, Uusitalo-Seppala R, et al. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection--an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):46-53.