



Clostridioides difficile-infektion

Vårdprogram på uppdrag av
Svenska Infektionsläkarföreningen

2023

Innehållsförteckning

Förord	3
<i>Clostridioides difficile</i> : livsmönster och patogenes.....	4
Smittvägar	6
Risikfaktorer och förebyggande åtgärder.....	7
Hur kan man undvika att patienter får CDI? (primärprofylaktiska åtgärder).....	7
Vad kan man göra för att patienter inte ska få recidiv? (sekundärprofylaktiska åtgärder)	8
Epidemiologi.....	10
Klinisk bild.....	12
Diagnostik.....	14
Faktaruta: metoder för CDI-diagnostik	14
Exempel på diagnostisk algoritm med kombination av flera tester	15
Odling, typning och utbrottsdetektion	16
Behandling av CDI.....	17
Faktaruta: Definitioner av begrepp.....	17
Behandlingsalgoritm vid CDI.....	18
Behandling vid primärinfektion	19
Vad är det bästa behandlingsvalet vid primär CDI?.....	19
Fidaxomicin eller vankomycin som förstahandsval	19
Metronidazol som behandlingsval.....	20
Faktaruta: Antibiotika med indikation för CDI-behandling.....	21
Hur ska svår CDI behandlas?.....	21
Hur ska refraktär CDI handläggas?.....	21
Hur ska behandling genomföras när per oral administrering inte är möjlig?	22
Behandling vid fulminant kolit.....	23
Behandling vid recidiverande infektion	25
Behandling vid första recidivet.....	25
Vad är det bästa behandlingsvalet vid det första recidivet av CDI?	25
Fekal mikrobiota transplantation vid första recidivet.....	25
Fidaxomicin vid första recidivet.....	26
Bezlotoxumab vid första recidivet	26
Vankomycin i nedtrappningsschema vid recidiverande CDI.....	26
Faktaruta: Bezlotoxumab.....	26
Behandling vid multipla recidiv.....	27
Vad är det bästa behandlingsvalet vid flera recidiv av CDI?	27
Fekal mikrobiota transplantation	28
Referenser	31

Förord

Clostridioides difficile (tidigare *Clostridium difficile*) (1) är en tarmbakterie som orsakar diarré efter antibiotikabehandling och hos äldre inte sällan livshotande kolit. *C. difficile* infektion (CDI) är en av våra vanligaste vårdrelaterade infektioner med 6000 sjukdomsfall årligen i Sverige. De sista femton åren har globala epidemier med virulenta stammar orsakat svåra kliniska fall och förhöjd mortalitet. Insatser inom vårdhygien och begränsningar av antibiotikabruk har sannolikt hejdat denna utveckling på senare år (2). Behandlingen mot CDI har samtidigt sviktat och den höga recidivfrekvensen har inspirerat till nya behandlingsstrategier. Europeiska behandlingsrekommendationer har via ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) uppdaterats 2021 (3) och nya läkemedel som fidaxomicin och bezlotoxumab samt fekal mikrobiota transplantation (FMT) har lyfts fram både i primärbehandling och vid recidiv. Samtidigt har ett reviderat terapidokument även publicerats av IDSA (Infectious Diseases Society of America) (4). I vad mån dessa förändringar skall innebära ändrade rekommendationer även i Sverige kommenteras i detta uppdaterade vårdprogram. Vi har valt att inte primärt väga in kostnadsaspekten utan utgått från den medicinska preferensen och evidens till dags dato. En uttalad ambition har varit att publicera ett mer lättillgängligt dokument som likt de europeiska riktlinjerna fokuserar på kritiska frågor (3) och där evidensbaserad konsensus styr våra svar i form av uppdaterade terapirekommendationer.

För evidensgradering hänvisas till ESCMIDs behandlingsriktlinjer från 2021 (3), som utförts enligt GRADE. I de fall där vårdprogrammet avviker från ESCMIDs riktlinjer följs dessa rekommendationer av en mer utförlig motivering.

Remissinstanser för vårdprogrammet har varit Läkemedelsverket, Föreningen för Klinisk Mikrobiologi, Referensgruppen för Antibiotikafrågor, Svenska Hygienläkarföreningen samt nationella Strama.

Vårdprogramgruppen

Jon Edman Wallér, samordnare, Göteborg/Borås

Lars-Magnus Andersson, Göteborg

Carl-Johan Fraenkel, Lund

Cecilia Magnusson, Jönköping

Torbjörn Norén, Örebro

Johan Rasmuson, Umeå

Kristina Rizzardì, Folkhälsomyndigheten, Solna

Lena Serrander, Linköping

Clostridioides difficile: livsmönster och patogenes

Huvudbudskap

- *C. difficile*-sporer är vanligt förekommande i miljön omkring oss, både i samhället och i vården.
- Hos barn <1–2 år är bakterien att betrakta som normalflora. I takt med att tarmfloran mognar och diversifieras minskar andelen symtomfria bärare.
- Långvarigt eller tillfälligt bärarskap av toxinbildande *C. difficile* utan symtom kan förväntas förekomma hos ca 5 % av äldre som läggs in på sjukhus.
- Infektion orsakas alltid av toxinproducerande isolat (toxin A och/eller B).
- Risken för infektion och recidiv efter kolonisering av toxinproducerande isolat påverkas främst av tarmfloras sammansättning och bärarens förmåga att bilda ett effektivt immunsvaret mot toxinerna.
- Antibiotikabehandling är den vanligaste utlösande faktorn för CDI.

Clostridioides difficile är i sin vegetativa form strikt anaerob och har sin hemvist i tarmen hos däggdjur och fåglar (5), medan endosporen är en inaktiv levnadsform som möjliggör överlevnad i den syrerika miljön utanför tarmen (6). Sporer sprids via avföringen till bärarens omgivning och kan där överleva långa tidsperioder i väntan på att hamna i en ny lämplig tarm att kolonisera. *C. difficile*-sporer finns därmed omkring oss såväl i sjukhusmiljön (7) som i samhället (8). Särskilt nyfödda eller mycket unga individer är ofta koloniserade med bakterien – både hos människor (9) och andra arter (5) – vilket troligen hör samman med att tarmfloran tidigt i livet har lägre diversitet och att bakterien anpassats till denna miljö för sin reproduktionsfas. Sporernas utmognad till vegetativa bakterier stimuleras respektive hämmas också av olika typer av gallsyror (6), och den gallsyresammansättning som förekommer hos en frisk, mogen tarmflora minskar sannolikheten att sporer övergår till aktiva, vegetativa bakterier (10). Under de första 1–2 levnadsåren hos människan är *C. difficile* att betrakta som normal tarmflora och symtomatisk infektion i denna ålder är ovanligt och svårvärderat (11). Även hos vuxna, friska människor förekommer tillfälligt eller långvarigt asymtomatiskt bärarskap hos någon till några procent, vilket gör bärarskap betydligt vanligare än infektion och är en anledning till att vara restriktiv med testning för *C. difficile* när kliniska infektionssymtom saknas. Bland patienter som läggs in på sjukhus har bärarfrekvensen uppmätts till omkring 5 % (12, 13).

De viktigaste virulensfaktorerna är toxin A (TcdA) och toxin B (TcdB), som är huvudorsakerna till symtomatisk infektion. Båda toxinerna är cytotoxiska och påverkar cellskelettet; de liknar varandra i struktur och funktion, men stammar som endast producerar TcdA tycks vara mindre sjukdomsframkallande än stammar som endast producerar TcdB (14). Ett tredje toxin, kallat binärt toxin eller *C. difficile*-transferas (CDT) förekommer hos stammar som associerats med svåra infektion, men det är fortfarande oklart hur viktigt detta toxin är för den ökade virulensen (15). Generna för toxinerna, om de finns, förekommer tillsammans i en del av genomet som kallas Pathogenicity Locus (PaLoc) (16). Stammar som saknar PaLoc är relativt vanliga och ger inte upphov

till infektion, i stället tycks de kunna skydda mot kolonisering av toxinbildande *C. difficile* (17, 18). PCR-diagnostik bör därför riktas mot någon eller några av toxingenerna i stället för någon mer allmän del av genomet (se även avsnittet Diagnostik).

Sannolikheten för symtomatisk infektion moduleras främst av sammansättningen av värdens tarmflora och värdens förmåga att bilda ett effektivt immunologiskt svar. Den vanligaste kliniska situationen där dessa båda försvar brister är en äldre patient, ofta med bakomliggande sjukdomar och suboptimal nutrition, som genomgår antibiotikabehandling.

Smittvägar

Huvudbudskap

- Sporer, den smittsamma formen av bakterien, är mycket tåliga mot desinfektionsmedel.
- Smittvägen är fekal-oral, med omgivningen som mellansteg där sporer kan överleva mycket långa tider.
- Patient med diarré ska alltid vårdas på eget rum med eget hygienutrymme.
- Mekaniskt avlägsnande av sporer är basen i smittförebyggande åtgärder – handtvätt före handdesinfektion, noggrann rengöring och städning av patientnära ytor.
- Bärarskap i tarmen av *C. difficile* hos vårdpersonal anses inte utgöra någon reell risk för smittspridning.

C. difficile överförs i sporform fekalt-oralt mellan vårdar, vanligen indirekt via omgivningen. Vid spridning inom vården kan såväl vårdpersonalens händer som kontaminerade ytor utgöra mellansteg (19). Bärarskapet vid inläggning varierar mellan 4–6 % hos patienterna och ytterligare 6–20% förvärvar *C. difficile* under vårdtiden (20, 21). Diarréer underlättar spridning men detta sker även i mindre omfattning utan symtom (22, 23). Därför är det av många skäl viktigt att med hygienrutiner förebygga smitta i sjukhusmiljö.

Sporerna är resistent mot handsprit och i en studie hade 24% av vårdpersonal som vårdat CDI-patient med efterföljande spritning av händerna ändå *C. difficile* på fingrarna vid odling (24). Handtvätt med tvål och vatten och isolering är därför viktigt för att begränsa smittöverföring. Efter patientkontakt ska handtvätt utföras med tvål och vatten för att mekaniskt avlägsna sporer, följt av handsprit när händerna torkats torra.

För vidare vårdhygieniska åtgärder vid CDI hänvisas till Folkhälsomyndighetens kunskapsdokument om CDI-prevention (25).

Risikfaktorer och förebyggande åtgärder

Huvudbudskap

- Antibiotika är den viktigaste påverkbara risikfaktorn för *C. difficile*-infektion. Väl avvägda preparatval och behandlingstider hos patienter som behöver antibiotika förebygger *C. difficile*-infektioner, både primärt och sekundärt.
- Högriskantibiotika i sammanhanget är främst klindamycin, cefalosporiner och kinoloner.
- Probiotika kan ha viss förebyggande effekt, men evidensen är inte tillräcklig för en rekommendation om allmän användning.
- Profylax med antibiotika riktat mot CDI rekommenderas inte.

Hur kan man undvika att patienter får CDI? (primärprofylaktiska åtgärder)

Preventiva åtgärder för att undvika att patienter får CDI är utmanande eftersom många riskfaktorer inte går att påverka, såsom ålder >65 år, sjukhusvård och samsjuklighet, som tex njursjukdom.

Antibiotika

Den största påverkbara risikfaktorn för CDI är antibiotikaanvändning. Antibiotika med bredare spektrum och/eller anaerob täckning, som till exempel tredje generationens cefalosporiner, karbapenemer, kinoloner och klindamycin, medför ökad risk då dessa orsakar större påverkan på patientens mikrobiota. Dos och duration av antibiotika är också av betydelse; risken för CDI ökar med högre dos och längre duration. Risken för CDI är ökad under antibiotikabehandlingen upp till tre månader efter avslutad behandling där även en dos antibiotikaproylax kan räcka för att utlösa en CDI (26). Flera metaanalyser har visat att risken är högst för tredje generationens cefalosporiner (t.ex cefotaxim) och klindamycin (27, 28). Att använda antibiotika med smalare spektrum, som till exempel penicilliner (utan klavulansyra), trimetoprimsulfa, tetracykliner när det går samt att inte ge onödigt långa antibiotikabehandlingar kan därmed minska risken för CDI.

Rationell antibiotikaanvändning

Rationell antibiotikaanvändning syftar till att använda antibiotika på ett mer restriktivt sätt, vilket innebär rådgivning i olika former, tex antibiotikaronder, riktlinjer som bidrar till att korta behandlingstider, undvika antibiotikabehandling när det inte är nödvändigt samt att gå över till tablettbehandling när så är möjligt. Dessa arbetssätt har visat sig kunna förebygga nya CDI-fall och minska prevalensen, ofta tillsammans med andra åtgärder som städning med sporavdödande preparat (29-35).

Förebygga smittspridning

Förutom mer rationell antibiotikaanvändning bedöms noggrann handtvätt, isolering av sjuka patienter och förbättrad städning vara de åtgärder som under de senaste åren har bidragit till att minska antalet CDI fall (36). Se även Folkhälsomyndighetens kunskapsunderlag om CDI (25).

Att öka städfrekvens och säkerställa att rekommendationer för vårdhygieniska åtgärder runt CDI-patienter följs (handhygien, isolering av patienten) är viktigt. Det förebygger spridning till andra patienter och anhöriga och minskar risken för att patienten reinfekterar sig själv med sporer från miljön (31). När det är möjligt ska patienten själv involveras och få tydlig information om vikten av handhygien och städning. Det är en riskfaktor för CDI är att bo i samma hushåll som någon som nyligen haft CDI (44, 45). Möjligen kan förbättrad städning i hemmet hos den som har CDI och även sporavdödande hemstädning bidra till att förebygga recidiv men evidens saknas.

Vad kan man göra för att patienter inte ska få recidiv? (sekundärprofylaktiska åtgärder)

Riskfaktorer för recidiv i CDI (rCDI) innefattar hög ålder (>65 år), tidigare CDI på sjukhus, tidigare CDI-recidiv och antibiotikabehandling för andra infektioner än CDI (37).

Även om orsakssambanden för recidiv hos äldre patienter inte är helt säkerställd torde ett nedsatt immunsvär mot CDI och en ökad komorbiditet spela roll precis som att för att få en primär CDI (38).

Mellan 20–30% av alla patienter med CDI som initialt svarar på behandling får ett recidiv (39, 40). Efter ett första recidiv ökar risken för fler recidiv markant till mellan 40–60% (40–42). Förutom ett lidande för patienten och risk för död, orsakar recidiven en belastning och kostnad för sjukvården med återinläggningar och risk för spridning av bakterien till andra patienter (41, 43). Att förebygga återfall i CDI är därför viktigt.

Restriktivitet i antibiotikaanvändning för andra tillstånd än CDI

Antibiotikabehandling för andra infektioner än CDI är en riskfaktor för recidiv som går att påverka. Om antibiotikabehandlingen inte går att avsluta bör man försöka använda antibiotika med så smalt spektrum som möjligt för att påverka tarmfloran minimalt. Likaså om antibiotikabehandling behöver påbörjas efter en nyligen genomgången (veckor-månader) CDI gäller samma rekommendation (3).

Bezlotoxumab

Bezlotoxumab, en human monoklonal antikropp mot *C. difficile* toxin B, är godkänd som förebyggande behandling mot recidiverande CDI tillsammans med antibiotikabehandling mot CDI (se vidare i behandlingsavsnittet).

Probiotika

Det har gjorts studier med specifika probiotika, t.ex. *S. boulardii* med vissa positiva effekter men dessa resultat har sedan inte kunnat upprepas i prospektiva randomiserade studier (36) och vissa studier visar till och med negativa effekter (36, 46, 47). Sammanfattningsvis saknas tydlig evidens för att probiotika förhindrar CDI och de rekommenderas därför inte.

Antibiotikaprofylax

Antibiotikaprofylax för att förhindra CDI är problematiskt p.g.a. den negativa påverkan på mikrobiomet, ökad risk för candidemi och den potentiella selektionen av antimikrobiell resistens (3, 36).

En nyligen publicerad metaanalys ger ett visst stöd för vankomycin som profylax när annan antibiotika ges till patient som haft CDI (48). Det finns även en studie där man utvärderat fidaxomicin som profylax mot CDI hos patienter som genomgick allogen eller autolog stamcellstransplantation och som fick fluorokinoloner som infektionsprofylax under perioder av neutropeni. De som fick fidaxomicin hade signifikant lägre frekvens av CDI efter 30 dagar jämfört med placebogrupperna (4 %

vs 10 %) (49). Rutinprofylax med anti-CDI-antibiotika till patienter som får systemisk antibiotikabehandling rekommenderas inte (3). I enstaka fall skulle möjligen profylax, i första hand med vankomycin, kunna vara indicerat men bör då ske i samråd med infektionsspecialist (3, 36). Det torde vara viktigare att välja mindre CDI-drivande antibiotika hos patienter med hög risk för CDI-infektion när systemisk antibiotikabehandling krävs för andra infektioner än CDI.

Protonpumpshämmare

Protonpumpshämmares roll som riskfaktor för rCDI är fortsatt ej säkerställd i metaanalyser av studier (3). Risken för att få en samhällsförvärvad CDI verkar öka vid PPI-användning tillsammans med andra riskfaktorer (50).

Sammantaget finns måttliga evidens för att PPI skulle vara en riskfaktor för rCDI, men utsättning av PPI hos patienter med andra riskfaktorer bör övervägas.

Fekal mikrobiota transplantation

FMT är den mest effektiva behandlingen för att hindra återinsjuknande i CDI. Se vidare under behandlingsavsnitt.

Epidemiologi

Huvudbudskap

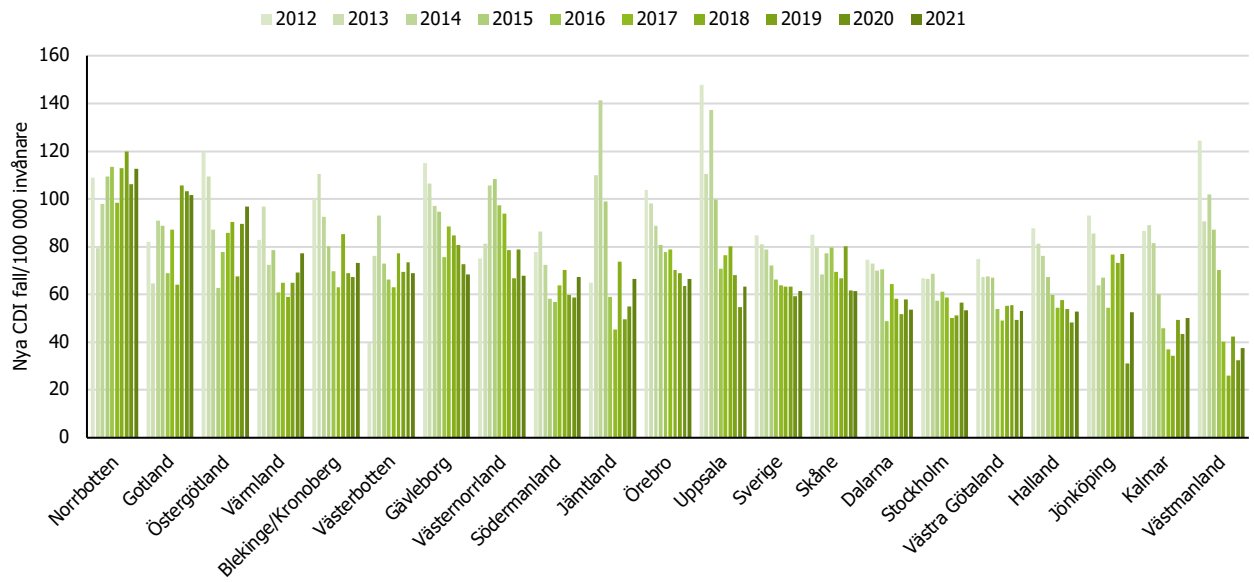
- *C. difficile*-infektion är en av de vanligaste vårdrelaterade infektionerna i Sverige.
- Omkring 1–10 % av fallen kan härledas till smittspridning från en annan symtomatisk patient.
- Huvuddelen av fallen orsakas sannolikt av en *C. difficile*-stam som patienten sedan tidigare är bärare av och har förvärvat från sin omgivning.
- Utbrott med större smittspridningar förekommer sporadiskt i Sverige. Utbrottsstammar har ofta både större smittsamhet och allvarigare klinisk bild.
- Ribotyp 027, som orsakar allvarliga fall och stora utbrott och dominerar i flera länder, är sällsynt i Sverige.
- Ett stort antal ribotyper av *C. difficile* förekommer i Sverige, där ingen enskild typ står för mer än 10–15 % av fallen.
- De ribotyper som är vanligast på svenska sjukhus är också vanligast bland samhällsförvärvade fall.

Årligen rapporteras drygt 6000 fall av CDI vilket gör infektionen till en av de vanligaste vårdrelaterade infektionerna i Sverige. I Sverige var incidensen 2021, räknat som fall per invånare, 61/100 000 med ett spann 38–115/100 000 (51). De regionala skillnaderna kan vara resultat av olikheter i provtagningsindikationer, antibiotikaförbrukning och diagnostiska metoder. Sjukdomen är inte anmälningspliktig men ett nationellt övervakningsprogram infördes 2009. Årsrapporter som beskriver den nationella epidemiologin i Sverige publiceras utifrån detta på folkhälsomyndighetens hemsida.

Övervakningsprogrammets införande har ökat medvetenheten kring sjukdomen. Sedan 2012 har en konstant incidensminskning observerats, under perioden 2012–2021 minskade incidensen med 29 procent från 85 till 61 fall/100 000 invånare (Figur 1) (51). Förbättrade rutiner kring vårdhygien och desinfektion inom hälso- och sjukvården (2) och ett arbete med rationell antibiotikaanvändning har lett till minskad förbrukning av antibiotika vilket också sannolikt har bidragit till en minskning av CDI-fallen. I samband med incidensminskningen har man även noterat en korrelation med en ökning i typdiversitet vilket talar för mindre grad av smittspridning på sjukhusen (2). Dessutom har ribotyp 027/ ST1, som är vanligt förekommande i andra länder och som är mycket spridningsbenägen (52), sällan orsakat utbrott och varit ett högst ovanligt fynd i den nationella övervakningen.

Under de senaste fem åren har sporadiska utbrott av CDI förekommit, och studier av samhällsassocierad och sjukvårdsassocierad CDI har visat att samma typer cirkulerar i de olika miljöerna (53).

Figur 1. Incidens av nydiagnostiserade fall av CDI per 100 000 Invånare i Sverige 2012–2021, redovisade per län. Källa: Folkhälsomyndigheten.



Klinisk bild

Huvudbudskap

- Den vanligaste manifestationen av *C. difficile*-infektion är diarrébesvär av varierande svårighetsgrad.
- Förhöjt LPK, kreatinin och/eller feber är tecken på svårare infektion och stärker behandlingsindikationen.
- Vid allvarliga fall förekommer pseudomembranös kolit, som kan kompliceras av toxisk megakolon, ileus eller tarmperforation.
- Behandling förväntas ge effekt inom 3–5 dagar. Infektion som inte svarar adekvat på behandling benämns refraktär CDI.
- Recidiv är vanligt förekommande (20–30 %).

Diarré (≥ 3 lösa avföringar per dygn) är kardinalsymtomet vid CDI och är ibland det enda kliniska fyndet. Ingen CDI utan diarré, förutom i undantagsfall såsom vid passagehinder i tarmen eller extraintestinala manifestationer. Utöver diarré är lågt sittande buksmärta, trötthet och aptitlöshet vanliga symtom. Tecken på systemisk påverkan i form av feber $>38,5$ grader, LPK $>15 \cdot 10^9/l$ och kreatininstegring anses vara tecken på svårare infektion och har associerats med sämre prognos (54). Blodig diarré är ovanligt men kan förekomma.

Vid allvarlig infektion ses ofta pseudomembranös kolit med en karakteristisk endoskopisk bild: gulvita plack som bildar en hinna (pseudomembran) på kolonmukosan (55). Detta kan åtföljas av en bild av fulminant kolit med allvarlig hypotension, toxisk megakolon, tarmperforation med peritonit eller ileus.

Ovanliga manifestationer av infektion med *C. difficile* inkluderar bakteremi (56), pouchit (57), ileit (58), appendicit (59) och proteinförlorande enteropati (60).

Den kliniska bilden förbättras i allmänhet relativt snart (inom 3–5 dagar) efter insatt behandling (61). Utebliven förbättring inom förväntad tid kan bero på att diagnosen är fel (annan orsak till diarrén) eller att läkemedel inte når tarmslemhinnan, och bör föranleda en förnyad klinisk bedömning. Korrekt ställd CDI-diagnos där behandlingen inte har effekt benämns refraktär, och om den kliniska bilden samtidigt är allvarlig innebär detta ett livshotande tillstånd som måste handläggas skyndsamt, ofta med kirurgisk åtgärd.

Efter en primär CDI återinsjuknar 20–30 % (39, 40) med diarréer efter en symptomfri period. Kliniken och diagnostiken är väsentligen desamma som vid primär CDI, och recidivet kan vara såväl mildare som allvarligare än primärinfektionen. Typning av recidivisolat visar att majoriteten insjuknar med samma stam igen, men omkring en tredjedel orsakas av en reinfektion med en ny stam (62). Någon klinisk betydelse av detta är inte känd, men inte heller väl studerat. Recidiv definieras ofta som en ny infektionsepisod inom 2–8 veckor efter den första, men denna definition är framtagen i syfte att ha enhetliga övervakningsdefinitioner och är godtyckligt satt (63). Även sjukdomsepisoder som inträffar

mer än åtta veckor efter primärinfektionen bör alltså tolkas som recidiv när detta ter sig rimligast. Majoriteten av recidiv inträffar dock inom två veckor efter avslutad behandling varefter recidivrisken successivt minskar (64).

Diagnostik

Huvudbudskap

- Diagnostiska tester för CDI riktar in sig på bakteriearten, toxingener eller fritt toxin.
- För optimal diagnostik rekommenderas en kombination av flera tester.
- Toxin-PCR ensamt har god sensitivitet och specificitet, men då asymtomatiskt bärarskap är relativt vanligt måste ett positivt fynd tolkas tillsammans med klinisk bild.
- Provtagning ska inte utföras på fast avföring, dvs på patient som inte har diarré.
- Upprepad PCR-provtagning under en och samma sjukdomsepisod har som regel inget värde.
- Påvisande av toxinprotein ger ett starkare stöd än PCR för att toxin faktiskt produceras, men är inte tillräckligt känsligt för att användas som ensam diagnostik.
- Odlingsdiagnostik möjliggör typning och resistensbestämning, vilket är av värde främst vid utbrott och för övervakning.

Faktaruta: metoder för CDI-diagnostik

Påvisning av *C. difficile*

- GDH-antigentest påvisar glutamatdehydrogenas, som är specifikt för *C. difficile* och nästan alltid positivt när bakterien finns i provet. GDH bildas dock även av stammar som inte är toxinbildande.
- Odling av *C. difficile* är också en känslig metod för att påvisa bakterien, men även här påvisas icke toxinbildande stammar.

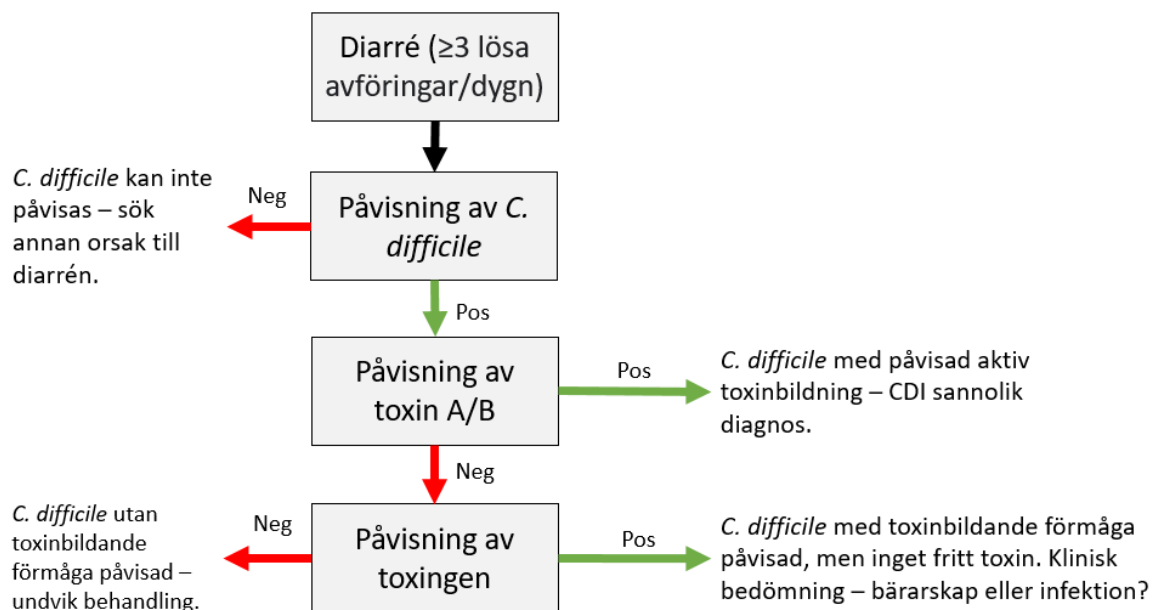
Påvisning av toxin A och/eller B

- Enzyme immunoassay (EIA) blir positivt när toxin finns närvarande, och tyder på en aktiv toxinproduktion i relativt stor mängd. Ett positivt test hos en symptomatisk patient talar starkt för aktiv infektion. Ett negativt test utesluter dock inte infektion, då toxinmängderna kan vara för små för att ge utslag eller toxinet ha brutits ned under hanteringstiden. Nyare antigenest av membrantyp har bättre känslighet än äldre, brunnsbaserade tester. Toxinpåvisning kan förutom från avföringsprov utföras på framodlade isolat för att kontrollera om de är toxinbildande.

Molekylär påvisning av genen för toxin A och/eller B

- Generna för toxinbildning kan påvisas med hög känslighet med PCR eller annan typ av nukleinsyraamplifiering (NAAT), till exempel loop-mediated isothermal amplification (LAMP). Detta påvisar förekomst av *C. difficile* med förmåga att bilda toxin, men kan inte avgöra om toxin faktiskt har bildats. Ett positivt svar behöver därför tolkas tillsammans med klinisk bild och/eller kompletterande tester.

Exempel på diagnostisk algoritm med kombination av flera tester



Historiskt har rutinmetoder för CDI-diagnostik ofta haft problemet att de antingen varit känsliga men inte tillräckligt specifika, eller specifika men inte tillräckligt känsliga. Exempel på känsliga metoder med låg specificitet är odling av *C. difficile* och påvisning av glutamatdehydrogenas (GDH). Dessa metoder har nackdelen att de även påvisar bärarskap av icke-toxinbildande *C. difficile* som inte ska behandlas. Exempel på mer specifika metoder men med bristande sensitivitet är äldre enzym-immunoassayer (EIA) som påvisar fritt toxin, dessa metoder är dock beroende av ett färskt prov (<2h) då de fria toxinerna i faeces riskerar att brytas ned. En lösning på problematiken är att kombinera ett test med hög känslighet och ett med hög specificitet (65). Om båda visar positivt eller negativt, är diagnostiken klar. Om det känsliga testet är positivt medan det specifika testet är negativt är resultatet mer osäkert och kan kompletteras med ett tredje test eller en förnyad klinisk bedömning av sannolikheten för infektion. Ett sådant förfarande i två eller tre steg rekommenderas i aktuella europeiska guidelines (3) och exemplifieras i algoritmen ovan. Toxinpåvisningen bör då göras med en membranbaserad EIA, som har betydligt bättre prestanda än de äldre (66). Kombinationer av membranbaserad EIA för både GDH och toxin A och B finns tillgängliga. Observera att toxinerna är känsliga för nedbrytning, vilket ställer krav på ledtiderna i provhanteringen.

Många svenska laboratorier använder PCR-påvisning av någon av eller båda toxingenerna för diagnostik, antingen som ensamt test eller för att sortera oklara fall i algoritmen beskriven ovan. PCR av toxingener har hög känslighet, och till skillnad från odling eller GDH-påvisning störs inte resultatet av icke-toxinproducerande stammar. Förekomst av toxingenen i feces är dock inte liktydigt med faktisk toxinproduktion, och det kan finnas en risk för överdiagnostik där asymtomatiskt bärarskap av toxinbildande *C. difficile* tolkas som infektion. Svenska data tyder på att övergång till toxin-PCR inte har lett till några allvarliga problem med detta, men det är viktigt att prov tas endast vid klinisk misstanke om CDI för att toxin-PCR som ensamt test ska prestera tillräckligt bra (67).

Laboriemässig utläkningskontroll efter ett positivt test har ingen plats då asymtomatiskt bärarskap är vanligt efter en infektion. Vid diagnostik av recidiverande infektion behöver hänsyn tas till att bärarskap efter infektion är vanligt. PCR-positivitet efter behandling föreligger i median 9 dagar efter startad behandling (68) och att omkring hälften av patienter som behandlats är PCR-

positiva de första veckorna efter avslutad behandling (69). Den kliniska bilden, inklusive svaret på eventuellt insatt recidivbehandling, är därför central för recidivdiagnostik.

Odling, typning och utbrottsdetektion

Odling behövs för att möjliggöra typning och eventuell resistensbestämning vid misstänkta utbrott. PCR-ribotypning har länge varit den dominerande metodiken i Europa men ersätts nu alltmer av MALDI-TOF teknik för snabbare och billigare kunna identifiera lokala anhopningar där man sen kan gå vidare med djupare analys med helgenomssekvensering (70). Vid misstanke om utbrott bör isolat typas. Utbrott kan avfärdas med MALDI-TOF typning men inte bekräftas och bör då skickas till Universitetssjukhuset i Örebro för vidare sekvensering. Sedan 2022 används helgenomssekvensering även som typningsmetod inom den nationella övervakningen vilket medför en mer korrekt analys av släktskap mellan isolat samt en ökad kunskap om olika typer framför allt med avseende på antibiotikaresistensmarkörer och toxingener. Historiskt i Sverige har resistens mot behandlingsalternativen metronidazol och vankomycin varit extremt sällsynt, dock är det värt att notera att det kan förekomma inducerbar resistens som inte detekteras med traditionella fenotypiska resistensbestämningsmetoder. Kända genetiska markörer som medför resistens mot behandlingsalternativen samt mot indikatorantibiotika (kinoloner, lincosamider, makrolider mm) kan detekteras och övervakas med helgenomssekvensering.

Behandling av CDI

Faktaruta: Definitioner av begrepp

Mild-medelsvår CDI

Uppfyller ej definitionen för svår CDI

Svår CDI

CDI med något av följande:

- Vita blodkroppar $>15 \times 10^9/L$
- Kreatinin $>130 \mu\text{mol/l}$
- Temp $\geq 38.5^\circ \text{C}$

Svår komplicerad (fulminant) CDI

CDI med hypotension, septisk chock, förhöjt serumlaktat, ileus, toxisk megakolon, tarmperforation eller annat fulminant förlopp med en snabbt försämrad patient.

Refraktär CDI

En episod av CDI med uteblivet behandlingssvar efter mer än 5 dagars CDI behandling.

Recidiv

Vid återfall i CDI upp till 12 veckor efter en föregående CDI. Recidiv används i dokumentet oberoende om det är en identisk C. diff. stam eller ett nyinsjuknade av en annan C. diff. stam.

Hög risk för recidiv

Något av följande, risken antas öka med fler riskfaktorer:

- Ålder $>65-70$ år
- Sjukhusvård senaste 3 mån
- CDI senaste 6 månaderna
- Fortsatt behandling med icke-CDI antibiotika
- Njursvikt (\geq stadium 4: $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
- Immunsuppression

Det finns ytterligare riskfaktorer redovisade i olika studier (se särskilt avsnitt), men programgruppen har enats om ovanstående som grund till ställningstagande av behandlingsval.

Behandlingsalgoritm vid CDI

	Primär CDI	Första recidiv	Multipla recidiv
Standardbehandling	Fidaxomicin 200 mg x2 10 d <i>eller</i> Vankomycin 125 mg x4 10 d	Vankomycin + FMT ³ <i>eller</i> Fidaxomicin ² <i>eller</i> Vankomycin + bezlotoxumab ⁴	Vankomycin + FMT ²
Hög risk för recidiv ¹	Fidaxomicin 200 mg x2 10 d ²		
Standardbehandling ej tillgänglig	Metronidazol 500 mg x3 10 d	Vankomycin i nedtrappningsschema ⁵	Vankomycin + bezlotoxumab ⁴ Vankomycin i nedtrappningsschema ⁵
Svår CDI	Vancomycin eller fidaxomicin		
Fulminant CDI	Vancomycin eller fidaxomicin via sond/lavemang. Överväg tillägg tigecyklin i.v. Ställningstagande till kirurgi. Överväg FMT vid refraktärt tillstånd.		
Refraktär	Omvärdera diagnos – byt till vancomycin eller fidaxomicin. Se även fulminant CDI.		
Peroral behandling ej möjlig	Behandling med vancomycin via sond (i.v. beredning 125 mg x4), alt mixtur fidaxomicin. Mild-medelsvår CDI och sond olämpligt: i.v. metronidazol. Svår CDI: ev tillägg tigecyklin		

- Hög risk för recidiv = något av följande (risken antas öka med fler riskfaktorer): Ålder >65–70 år, tidigare sjukhusvård senaste 3 mån, CDI senaste 6 månaderna, fortsatt behandling med icke-CDI antibiotika, njursvikt, immunsuppression.
- Överväg förlängd dosering 200mg x2 i 5 dagar, därefter 200 mg v.a.d. i 20 dagar.
- FMT (fekal mikrobiota transplantation) utförs efter behandling med vankomycin tills patienten tillfrisknat (5–10) dagar. Fortsätt med suppressionsdos fram till FMT.
- Om inte FMT är tillgängligt och fidaxomicin givits vid primär CDI och pat >65 år och immunsuppression.
- Om FMT eller bezlotoxumab ej är tillgängligt och fidaxomicin prövats vid tidigare CDI episoder: vankomycin i nedtrappningsschema (125 mg x4 i 1 v, därefter 125mg x2 i 1 v, därefter 125 mg x1 i 1v, därefter 125 varannan eller var tredje dag i 3 V).

Behandling vid primärinfektion

Behandlingsrekommendationer - primärinfektion

Avsluta om möjligt utlösande antibiotikabehandling. Undvik onödig behandling med protonpumpshämmare.

I första hand:

- Fidaxomicin 200 mg x2 i 10 d eller
- Vankomycin 125 mg x4 i 10 d vid låg risk för recidiv eller om fidaxomicin ej finns tillgängligt.

I andra hand:

- Metronidazol 400–500 mg x3 i 10 dagar vid mild-måttlig CDI.

Vad är det bästa behandlingsvalet vid primär CDI?

- Vid CDI rekommenderas att om möjligt avsluta utlösande antibiotikabehandling. I vissa milda fall kan infektionen då läkas spontant (71). Avstås initial läkemedelsbehandling mot CDI krävs daglig kontakt under minst 2 dygn för att noggrant följa förloppet.
- Fidaxomicin har en likvärdig initial behandlingseffekt som vankomycin men medför en lägre risk för efterföljande recidiv jämfört med vankomycin.
- Vankomycin bör reserveras till patienter med låg risk för recidiv (se Faktaruta 1: Definitioner och särskilt avsnitt om riskfaktorer).
- Vid hög risk för recidiv bör fidaxomicin användas i första hand. Risken för recidiv antas öka med fler riskfaktorer.
- Metronidazol är ett möjligt behandlingsval vid mild-måttlig CDI. Behandlingseffekten bedöms som sämre än vankomycin (3, 72) och vissa studier har visat en något högre risk för efterföljande recidiv (73). Metronidazol rekommenderas därför endast som ett andrahandsval om förstahandsvalen inte är tillgängliga.
- Metronidazol ska inte användas som behandling av svår CDI.

Fidaxomicin eller vankomycin som förstahandsval

Fidaxomicin har visat sig ha en behandlingseffekt likvärdig med vankomycin samt en nästan halverad risk för efterföljande recidiv. I de genomförda studierna har fidaxomicin haft en recidivfrekvens på cirka 13 - 15 % jämfört med 25 - 27 % vid behandling med vankomycin (61, 74). Störst värde av fidaxomicin fås därför vid behandling av primärinfektionen. Fidaxomicin tycks störa den anaeroba tarmfloran mindre än vankomycin och risken för selektion av VRE bedöms också vara mindre med fidaxomicin (75, 76). Fidaxomicin hämmar också sporbildningen, vilket varken metronidazol eller vankomycin gör (77), vilket kan ha betydelse för kontamination i omgivningen och risken för smittspridning (78, 79).

Fidaxomicin har i introduktionsstudierna doserats med 200 mg x2 i 10 dagar. En alternativ dosering av fidaxomicin som kan övervägas är förlängd behandling med 200 mg 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 bör kunna ge bättre chans till återetablering av normal tarmflora och möjligen ge en ytterligare minskning av risken för recidiv (80). I en studie med 356 äldre patienter sågs 4 % recidiv efter en förlängd fidaxomicinbehandling inom 55 dagar jämfört med 18 % med vankomycin (74, 81).

Ur ett medicinskt perspektiv har därför fidaxomicin många fördelar som förstahandsval vid CDI. Fidaxomicin medför i dagsläget en högre läkemedelskostnad jämfört med vankomycin. Hälsoekonomiska studier är inte utförda i en svensk kontext, men internationella analyser menar att fidaxomicin kan vara kostnadseffektivt (82-84). Med färre recidiv och färre medföljande återinläggningar, samt eventuell lägre vårdrelaterad smittspridning kan möjligen kostnadseffektivitet uppnås. Sannolikt kan en högre kostnadseffektivitet uppnås om fidaxomicin framför allt prioriteras till patienter med riskfaktorer för recidiv och återinläggning. Programgruppen har valt att i de uppdaterade behandlingsrekommendationerna lägga fokus vid medicinska aspekterna och i likhet med internationella vårdprogram rekommendera fidaxomicin i första hand.

Vankomycin är det mest dokumenterade behandlingsvalet och brukar doseras 125 mg x4 i 10 dagar. En högre dos har inte kunnat visas ge bättre primärt behandlingsvar (85). Trots en likvärdig behandlingseffekt men på grund av en högre recidivfrekvens rekommenderas vankomycin endast till patienter med CDI utan tydliga riskfaktorer för recidiv.

Metronidazol som behandlingsval

Metronidazol har länge rekommenderats som ett förstahandsval vid CDI. Studier har dock visat att metronidazol har en högre andel behandlingar med långsammare kliniskt och mikrobiologiskt behandlingssvar än vankomycin och rekommenderas inte vid svår CDI (86-89). Flera studier har visat att behandlingsresultatet kan vara något sämre även vid mild-medelsvår CDI, men resultaten är inte helt entydiga (73, 90, 91). Metronidazol rekommenderas därför endast som andrahandsval vid mild-medelsvår CDI om vankomycin eller fidaxomicin inte finns tillgängliga.

Fidaxomicin

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 (kapsel och granulat) och är lokalt verkande i tarmen. Absorptionen är obetydlig och inga systemiska koncentrationer av betydelse uppnås.

Vankomycin

Peroralt vankomycin har CDI som enda indikation. Preparatet finns tillgängligt som kapsel, men även den intravenösa beredningen kan utspädd ges per oralt eller via sond. Det systemiska upptaget av vankomycin vid peroral administrering är normalt lågt eller obefintligt (92). I feces nås höga koncentrationer, väl över aktuella MIC-värden (93, 94). Koncentrationerna riskerar dock att bli låga vid förekomst av avstängda eller bortkopplade tarmavsnitt. 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 kan förekomma vid högdosbehandling och samtidig njursvikt och inflammatorisk tarmsjukdom (95). Intravenös behandling med vankomycin har ingen effekt mot CDI.

Metronidazol

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 blodbanan till tarmen och koncentrationen når på detta sätt baktericid effekt i feces (96, 97). Effekt på *C. difficile* är alltså beroende av samtidig koloninflammation. Vid normal absorption kan därför heller ingen skillnad mellan per oral och intravenös behandling förväntas. Metronidazol har en lång halveringstid men doseras vid CDI tre gånger dagligen.

Hur ska svår CDI behandlas?

- Fidaxomicin alternativt vankomycin i standarddos är förstahandsval.
- Metronidazol rekommenderas inte vid svår CDI.
- Kombinationsbehandling med intravenös metronidazol rekommenderas inte vid svår CDI.
- Vid utveckling av fulminant CD orsakad kolit – se särskilt avsnitt.

Fidaxomicin och vankomycin har likvärdig behandlingseffekt vid svår CDI.

Behandlingsrekommendationerna skiljer sig därför inte jämfört med standardbehandling.

Vankomycin doseras enligt standarddoseringen då en högre dos inte kunnat visas ge bättre behandlingssvar (85). Metronidazol ska inte användas vid svår CDI, och kombinationsbehandling av vankomycin och intravenös metronidazol har inte heller bevisat ge nytta i studier (98, 99).

Hur ska refraktär CDI handläggas?

- Om ej utveckling mot fulminant CDI, ompröva diagnosen.
- Om initial behandling med metronidazol rekommenderas byte till vankomycin eller fidaxomicin.

Kliniskt behandlingssvar med minskande antal diarréer, lägre feber, och mindre buksmärtor samt sjunkande leukocyter brukar erhållas efter 3–5 dygns behandling (61). Vid uteblivet behandlingssvar, utan tydlig klinisk försämring, bör diagnosen i första hand omprövas. Resistens mot vankomycin

respektive fidaxomicin är mycket ovanligt, även om en ökande resistens mot vankomycin rapporteras (100).

Vid refraktär CDI som utvecklas mot fulminant kolit görs ytterligare bedömningar, se särskilt avsnitt.

Hur ska behandling genomföras när per oral administrering inte är möjlig?

- Kan patienten inte svälja bör behandling med vankomycin eller fidaxomicin via nasogastrisk sond övervägas i första hand.
- Metronidazol intravenöst kan övervägas vid mild-medelsvår CDI där behandling vid sond bedöms olämplig.
- Tigecyklin intravenöst kan övervägas vid svår CDI som tillägg till standardbehandling med vankomycin eller fidaxomicin via sond.
- Intrakolonisk behandling med lokal installation av vankomycin eller fidaxomicin är ett alternativ.

Båda förstahandsvalen vid behandling av CDI kan endast ges per oralt eller via sond. Om patienten inte kan svälja bör därför behandling via nasogastrisk sond prioriteras. Detta gäller i synnerhet vid svår CDI, då inga andra behandlingsalternativ finns med likvärdig dokumenterad effekt. Vid administreringen används intravenös beredning av vankomycin i normaldos 125 mg, som lämpligen utspäds med cirka 0,5–1 dl vatten eller saft (101). Vid mild-medelsvår CDI kan metronidazol intravenöst övervägas eftersom per oral och intravenös metronidazol bedöms som likvärdiga (102). Vid svår CDI där oral administrering inte är möjlig kan tigecyklin intravenöst övervägas, i första hand som tillägg till standardbehandling via sond (se avsnittet fulminant CDI). Behandling kan även ges via sond till kolon, innehållande vankomycin eller fidaxomicin, men detta alternativ blir sällan aktuellt annat än som behandling vid fulminant CDI (se separat avsnitt).

Behandling vid fulminant kolit

Behandlingsrekommendationer – fulminant kolit

- Grundbehandling är fidaxomicin alternativt vankomycin i normaldos
- Om po behandling inte kan ges (ileus, tarmparalys etc), ge fidaxomicin eller vankomycin via sond och/eller lavemang
- Tillägg av tigecyklin iv bör övervägas
- Konsultera kirurg vid försämring för ställningstagande till administration av CDI-läkemedel via loop-ileostomi eller partiell/total kolektomi.
- FMT kan övervägas

Endast 1–3 % av patienter med CDI utvecklar livshotande sjukdom med fulminant kolit i historiska material (103). Högre frekvens har beskrivits i samband med utbrott med nya stammar, till exempel 027 (104). 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% (105). Det finns inga tillförlitliga metoder att förutsäga vilka patienter som progredierar till fulminant 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 symtom i form av buksmärta, utspänd buk och diarré (106).

Randomiserade studier saknas för behandling av fulminant kolit. Fidaxomicin eller vankomycin bedöms likvärdiga för behandling (61). Om per oral behandling inte kan ges rekommenderas behandling via gastroduodenal sond eller som lavemang. Fidaxomicin finns tillgängligt som oral suspension. Injektionsvätska vankomycin 500 mg kan lösas upp i 100ml NaCl 0,9 % och ges fyra gånger dagligen i sond eller som lavemang.

Tigecyklin har effekt mot *C. difficile* men randomiserade studier saknas. Retrospektiva studier har visat delvis motstridiga resultat men tigecyklin iv kan övervägas som tillägg till övrig behandling vid fulminant kolit (107).

Metronidazol iv i tillägg till övrig behandling har tidigare rekommenderats vid fulminant kolit. Tilläggseffekten av denna behandling är tveksam men den kan övervägas om tigecyklin inte finns tillgängligt (98).

FMT har prövats vid fulminant kolit och refraktär svår CDI. Publicerade studier visar en trend mot ökad överlevnad men där det kan föreligga risk för allvarliga komplikationer. FMT kan övervägas i samråd med specialistläkare med stor erfarenhet av behandling av CDI (106-108).

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)) (111, 112). Kirurgbedömning rekommenderas vid fulminant CDI.

Vid allvarlig sepsis sekundärt till fulminant kolit, rekommenderas sedvanlig behandling för sepsis med bukfokus, till exempel piperacillin-tazobaktam.

Behandling vid recidiverande infektion

Behandling vid första recidivet

Behandlingsrekommendationer – första recidiv

I första hand:

- Fekal mikrobiota transplantation (FMT) efter 5-10 dagars förbehandling med vankomycin. Ge vankomycin i minsta möjliga dos (suppressionsdos) om FMT inte kan genomföras i direkt anslutning till behandlingen.
eller
- Fidaxomicin 200 mg x2 i 10 d
(överväg förlängd dosering 200mg x2 i 5 d, sedan 200 mg v.a.d. i 20 d)
eller alternativt
- Bezlotoxumab + standardbehandling med vankomycin

I andra hand

- Vankomycin i nedtrappningsschema
(125 mg x4 i 1 v, därefter 125mg x2 i 1 v, därefter 125 mg x1 i 1v, därefter 125 varannan eller var tredje dag i 3 v).

Vad är det bästa behandlingsvalet vid det första recidivet av CDI?

- Fekal mikrobiota transplantation (FMT) kan rekommenderas och erbjudas till patienter med ett recidiv av CDI. Behandla med vankomycin i standarddos minst 5–10 dagar innan transplantation. Om FMT av logistiska skäl dröjer länge kan doseringen av vankomycin reduceras från 125mg x4 efter 10 dagar till 125mg varannan dag.
- Fidaxomicin kan rekommenderas vid ett första recidiv av CDI, i första hand om primärinfektionen behandlades med metronidazol eller vankomycin. Överväg förlängd dosering (se avsnittet Behandling vid primärinfektion).
- Bezlotoxumab kan övervägas som tilläggsbehandling till standardbehandling med vankomycin, om primärinfektionen behandlades med fidaxomicin och FMT inte finns tillgängligt om det dessutom finns ytterligare riskfaktorer för recidiv, så som hög ålder och/eller immunsuppression.
- Överväg vankomycin i nedtrappningsschema om andra behandlingsalternativ inte är tillgängliga eller bedöms lämpliga.

Fekal mikrobiota transplantation vid första recidivet

Fekal mikrobiota transplantation (FMT) har i flera studier visats ge en god bibehållen utläkning, vid ett första recidiv i cirka 90 %. Tidigare har FMT reserverats till patienter med upprepade recidiv, men vårdprogramgruppen har valt att rekommendera att FMT erbjuds även vid förstagångsrecidiv baserat på nya studier och även ett möjligt förenklat genomförande med kapslar (113). Se även särskilt kapitel om FMT.

Fidaxomicin vid första recidivet

Fidaxomicin har visat sig ha en lägre risk för ytterligare recidiv även vid behandling i samband med första recidivet, med en utläkning hos ca 83 % med fidaxomicin jämfört med ca 66 % med vankomycin, även om slutsatserna får dras från subgruppsanalyser (114, 115) och observationsstudier (116-118). Fidaxomicin är därför ett förstahandsval vid recidiv. Programgruppen bedömer dock att fördelen att behandla ett recidiv med fidaxomicin är tveksam om detta preparat använts redan vid primärinfektionen, men studier saknas som belägger denna bedömning. När fidaxomicin används i samband med ett recidiv kan förlängd dosering övervägas. Det vetenskapliga stödet för förlängd dosering är dock svagt vid recidiv, endast 36 patienter med ett eller flera recidiv ingick i introduktionsstudien (81, 114), men ytterligare observationsstudier finns (119-121).

Bezlotoxumab vid första recidivet

Bezlotoxumab kan övervägas vid ett första recidiv som tillägg till en annan standardbehandling, i första hand vankomycin, i de fall då FMT inte finns tillgängligt och fidaxomicin redan använts vid primärinfektionen. Tillägg med bezlotoxumab har visat sig minska risken med recidiv. I en subgruppsanalys av 435 randomiserade patienter med minst en episod av CDI senaste 6 månaderna läkte 75 % ut, utan recidiv, efter bezlotoxumab och standardbehandling jämfört med 59 % utan bezlotoxumab (122). Föreligger ytterligare riskfaktorer för recidiv, så som ålder eller immunsuppression, blir reduktionen av recidivrisken av bezlotoxumab tydligare enligt en senare analys (123). Bezlotoxumab har en hög läkemedelskostnad, högre än fidaxomicin. Behandlingen bör ordineras av läkare med god kunskap om CDI.

Vankomycin i nedtrappningsschema vid recidiverande CDI

Vankomycin i nedtrappningsschema är endast studerat i små fallserier med en utläkning utan recidiv kring 60–70 % (122-124).

Faktaruta: Bezlotoxumab

Bezlotoxumab

Bezlotoxumab är en monoklonal antikropp riktad mot *C. difficile*s toxin B. Behandling med Bezlotoxumab motiveras i första hand för att minska risken för efterföljande recidiv och ges alltid i kombination med annan riktad behandling mot *C. difficile*. Behandlingen ges som en engångsinfusion under 60 minuter. Skyddande antikropps nivåer kan förväntas i minst 6 månader och långtidsuppföljning har visat att risken för återfall är mycket låg i minst 9 månader (127, 128). Risken för försämrad hjärtsvikt i samband med infusionen ska beaktas.

Behandlingsrekommendationer – ytterligare recidiv

I första hand:

- Fekal mikrobiota transplantation (FMT) efter 5-10 dagars förbehandling med vankomycin
Ge vankomycin i minsta möjliga dos (suppressionsdos) om FMT inte kan genomföras i direkt anslutning till behandlingen.

I andra hand:

Om inte FMT finns tillgängligt:

- Överväg remiss till klinik som utför FMT
- Bezlotoxumab som behandlingstillägg till vankomycin eller fidaxomicin.

Vad är det bästa behandlingsvalet vid flera recidiv av CDI?

- Vårdprogramgruppen rekommenderar i första hand FMT vid multipla recidiv, i likhet med europeiska och internationella guidelines (3). Utläkning vid FMT rapporteras vanligen till 80-90 % men varierar mellan 44-100 % i de randomiserade studier som utförts (3, 129). Upprepad FMT har visats ge en bättre utläkning (se separat kapitel om FMT).
- Bezlotoxumab kan övervägas som behandlingstillägg till standardbehandling vid behandling av multipla recidiv, om FMT inte finns enkelt tillgängligt. Dokumentationen av bezlotoxumab för denna patientgrupp är dock bristfällig. I introduktionsstudien läktes 71 % av 100 patienter med två eller fler tidigare CDI-recidiv, signifikant fler än de 58 % av 126 patienter som fick placebo (122). Cirka 75–85 % av patienterna med multipla recidiv rapporterades nå utläkning efter behandling med bezlotoxumab som tilläggsbehandling i observationsstudier inkluderande mellan 24-155 patienter (130-132). En dos bezlotoxumab bedöms tillräcklig, och upprepad behandling är således inte indicerad.
- Om FMT eller bezlotoxumab inte finns tillgängliga, eller bedöms olämpliga, får man avgöra om ett försök till utläkning trots allt ska försökas eller om livslång suppressionsbehandling är att föredra (se nedan). Inga tydliga rekommendationer kan ges i dessa situationer. Möjliga behandlingsval är vankomycin i nedtrappningsschema eller fidaxomicin. Alternativen är endast studerade i mindre studier, med en utläkning varierande mellan 40–80%. Som jämförelse rapporteras enbart en standardbehandling med vankomycin ge en utläkning kring 30 - 40 % vid multipla recidiv (74, 115, 133, 134). För nedtrappningsschema med vankomycin, se fotnot 5 på sidan 18. Fidaxomicin har, i likhet med andra preparat, en sämre utläkning ju fler recidiv patienten haft, med en utläkning hos ca 60–70 % patienter med två eller flera recidiv, varför preparatets huvudsakliga användning bör vara vid initiala CDI (116, 118). Utläkningen var signifikant sämre jämfört med FMT i en randomiserad studie (13/24 (54%) vs 22/24 (92%)) (134). Om preparatet används på indikationen multipla recidiv är sannolikt är en förlängd behandling att föredra (74, 120, 121).
- Livslång suppressionsbehandling kan behöva övervägas till patienter där ytterligare recidiv inte kan riskeras, exempelvis patienter med hög ålder och/eller uttalad komorbiditet med begränsad förväntad överlevnad. Erfarenhetsmässigt klarar sig många patienter utan symtom på recidiv med en suppressionsdos av vankomycin. Suppressionsdosen är den lägsta recidivförebyggande dosen, vilket ofta blir mellan 125 mg varje till var tredje dag.

Fekal mikrobiota transplantation

Huvudbudskap

- FMT har bäst evidens för recidivfri utläkning av CDI och är generellt en väl tolererad behandling.
- Perorala FMT kapslar rekommenderas som förstahandsval om dessa är tillgängliga.
- Vid användning av fekalsuspension rekommenderas nedre gastrointestinal tillförsel med koloskopi, alternativt upprepad behandling med rektalt lavemang.
- Anti-CDI terapi avslutas om möjligt 1-2 dygn innan FMT vid recidiverande CDI

När kan FMT rekommenderas?

- Vid ett eller flera recidiv av CDI. Förbehandla 5–10 dagar med vankomycin.
- Till patient med terapirefraktär svår/fulminant CDI. Enstaka eller upprepad FMT kan övervägas som tillägg till övrig behandling som kvarstår, eventuellt med ny FMT efter avslutad antibiotikaterapi.

Bakgrund

Fekal mikrobiota transplantation (FMT), också känt som fecestransplantation, har i ökande grad använts som behandling av recidiverande CDI (rCDI) eller terapirefraktär svår/fulminant CDI. Erfarenheten av behandling av CDI sträcker sig åtminstone tillbaka till 1958 inom västvärlden (135) och det har sedan dess i ett flertal publicerade fallserier visat sig vara en mycket framgångsrik och säker behandlingsmetod med uttalat låg frekvens av allvarliga biverkningar (136-139). Erfarenheten vid svenska infektionskliniker av FMT mot rCDI sträcker sig bakåt till 1980-talet. Trots den något besvärliga och omaka behandlingsformen ställer sig ändå patienterna oftast positiva till FMT (140), något som så klart får ses i ljuset av det lidande sjukdomen innebär. Tanken med FMT är att återetablera en normal mikrobiota till patienter för att på så sätt återställa balansen och tarmens funktion. Detta visas i ett fåtal små men högkvalitativa studier där patienters mikrobiota 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 (141-143).

FMT mot recidiverande CDI

Med den ökande bördan av rCDI och behovet av effektiv behandling har antalet publicerade studier stadigt ökat. Den första randomiserade studien publicerades 2013 och jämförde FMT mot standardbehandlingen vankomycin i 10 dagar (144). Studien, som fick avbrytas i förtid på grund av vankomycinbehandlingens underlägsenhet, visade 81 % utan recidiv i 10 veckor i FMT-gruppen mot endast 26 % i hos de som fick vankomycin ($p < 0.01$). Med en ytterligare dos FMT kunde bot uppnås hos 94 % av patienterna, vilket är i enlighet med vad som rapporterats i fallserier (139). Ytterligare randomiserade studier som därefter har genomförts har visat liknande utfall. I en jämfördes FMT

efter 3 dagars vankomycinbehandling mot enbart vankomycin i 10 dagar följt av pulsbehandling i minst 3 veckor med utläkning i 90% i FMT-armen jämfört med 26 % i vankomycinarmen ($p < 0.001$) (133). I en annan studie jämfördes FMT efter 4-10 dagar av vankomycin mot 10 dagar fidaxomicin eller 10 dagar vankomycin med utläkning i 92 %, 42 % respektive 19 % av fallen ($p = 0.002/p < 0.001$) (134). I de flesta studier och i klinisk praxis har patienter vanligen erbjudits FMT sent och först efter multipla CDI-recidiv. I en nyligt publicerad randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad studie provades i stället tidig FMT till patienter med förstagångsinsjuknande eller första recidiv som efter en standardbehandling med vankomycin fick antingen FMT eller placebo. Studien, som fick avbrytas i förtid, visade överlägsenhet för FMT-behandling med 90% utläkning vid 8 veckor jämfört med bara 33 % utläkning i placebogruppen ($p < 0.001$) (113). FMT har vidare visats hälsoekonomiskt kostnadseffektivt jämfört med andra behandlingsalternativ redan vid första recidivet (145), men analyser i en svensk kontext saknas.

FMT mot terapirefraktär CDI

På senare år har en ökande och framgångsrik användning av FMT som tilläggsbehandling vid svår eller fulminant CDI som inte svarat på konventionell behandling rapporterats och rekommenderats (3, 109, 146, 147). I två observationsstudier kunde visas en dramatisk nedgång av kolektomier samt minskad mortalitet efter införande av ett standardiserat FMT-program för behandling av patienter med terapirefraktär svår/fulminant CDI som tidigare övervägts för kirurgisk behandling (109, 148). En randomiserad studie jämförande enstaka eller upprepad koloskopisk FMT inkluderande 56 patienter med terapirefraktär svår eller fulminant CDI rapporterade 75% utläkning efter enstaka FMT men 100% utläkning i studiearmen med multipel FMT där behandling gavs till läkning av pseudomembraner, vilket resulterade i 2–6 behandlingar (149). FMT kan därför övervägas till patienter med behandlingsrefraktär svår/fulminant CDI som inte svarat på konventionell behandling. I beslutet om terapistrategi för en sådan patient bör ett multidisciplinärt omhändertagande ingå inkluderande kirurgkonsult där kirurgisk intervention sedan tidigare har varit standard.

Tillförselmetod

FMT har i studier och klinisk praxis tillämpats med flera olika administrationsvägar. De vanligaste administrationssätten har varit instillation med rektalsond, genom koloskopi, nasoduodenal/jejunalsond eller genom perorala glycerolbaserade eller frystorkade kapslar. Koloskopi är den tillförselmetod som genomgående visat bäst evidens för effekt och även innebär möjligheten för bedömning av sjukdomens engagemang av slemhinnan och för differentialdiagnostik. I en metaanalys jämförande olika tillförselmetoder och rapporterad utläkningsfrekvens demonstrerades nyttan med upprepad FMT för bättre utläkning (150). Efter en enstaka behandling, respektive upprepad (seriell) behandling, var utläkningsfrekvensen 56% (92% vid upprepad) för rektalkateter, 78% vid coloskopi (98% vid upprepad), 73% vid duodenal infusion (81% vid upprepad) och 80% för kapsel (92% vid upprepad). I en annan metaanalys visades nedre gastrointestinal tillförsel (koloskopi eller rektalt lavemang) vara överlägsen övre gastrointestinal tillförsel (nasogastrisk tub) (151). Vidare har komplikationer till övre gastrointestinal FMT rapporterats i form av dödlig aspirationspneumoni (152), vilket sammantaget gör att FMT med nedre gastrointestinal tillförsel vid användande av fekalsuspension rekommenderas i första hand av vårdprogramgruppen. På senare år har per oral kapselbehandling använts i ökande omfattning. En randomiserad studie (153) och en kohortstudie (154) har tillsammans med mindre observationsstudier (155, 156) visat att effekten av kapsel FMT är i linje med koloskopisk tillförsel. Därutöver innebär kapselbehandling mindre besvär och risker för patienten jämfört med andra tillförselmetoder och rekommenderas att användas om de är tillgängliga. Relativ kontraindikation för patient med dysfagi och därmed eventuell risk för aspiration vid intag.

Donator

Traditionellt har huvudsakligen färsk feces från patientrekryterad donator använts för FMT, men metoden är omständlig och kostsam och leder till sämre tillgänglighet till behandling. Efter att en dubbelblindad randomiserad studie (157) och senare metaanalys (150) kunnat visa att frusen fekalsuspension från orelaterad donator fungerar lika bra som färsk feces från patientrekryterad donator har de flesta centra övergått till använda frusen metod med feces från orelaterad donator, vilket markant har kunnat öka tillgängligheten till behandlingen.

Risker med FMT

FMT är generellt en väl tolererad behandling (154, 158). Allvarliga biverkningar är ovanliga och när bedömts relaterat till FMT vanligen utgjorts av bakteriemi, perforation vid skopi eller aspirationspneumoni. Lindriga biverkningar är vanligare, möjligen underrapporterade och inkluderar övergående diarré, gaser, magobehag, illamående och förstoppning (134, 154, 158). Det saknas bra långtidsstudier 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 (138). I en annan studie följdes 146 patienter i mellan 1–48 månader och FMT bedömdes vara säkert (136). Samtidigt innebär behandlingen en transplantation av mikrobiota och humana celler från en donator till en skör patient. Farhågor som har väckts innefattar överföring av kända/okända smittämnen eller överföring av risk för sjukdomar som sammankopplats med avvikelser i tarmens mikrobiota (huvudsakligen autoimmuna sjukdomar). Screeningprocessen av potentiell donator som syftar till att minimera dessa risker innefattar testning för kända tarm/blodsmittor, multiresistenta bakterier och hälsoanamnes. För att FMT ska kunna anses säkert krävs att centra som bereder, förvarar och distribuerar FMT-produkt följer rutiner för att minimera risker. Sammanfattningsvis bedöms nyttan av FMT vara större än riskerna vid de indikationer som anges i vårdprogrammet, så länge rutiner enligt ovan finns på plats.

FMT till patienter med nedsatt immunförsvar

Behandling av patienter med uttalat nedsatt immunförsvar innebär stora utmaningar med risk/nytta-analys vid beslut om FMT-behandling. Farhågor har rört risken för bakteriell translokation med bakteriemi eller överföring av smittämnen till en skör individ, vilket kan reduceras genom rigorös donatorscreening. Samtidigt innebär rCDI en stor belastning för patientens hälsa och får vägas mot risker med FMT-behandling i det enskilda fallet. Observationsstudier (159-161) och en systematisk review (162) har visat att FMT-behandling för rCDI till patienter med uttalat nedsatt immunförsvar fungerat lika bra som för immunokompetenta patienter och utan infektionskomplikationer eller negativa händelser som kunde kopplas till FMT. Studerade patientpopulationer omfattade bland annat individer med HIV/AIDS, malignitet med nylig/pågående cytostatikabehandling, immunmodulerande behandling vid inflammatorisk tarmsjukdom, allogent stamcellstransplanterade och organtransplanterade.

Referenser

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016;40:95-9.
2. Rizzardi K, Norén T, Aspevall O, Mäkitalo B, Toepfer M, Johansson Å, et al. National Surveillance for *Clostridioides difficile* Infection, Sweden, 2009-2016. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(9):1617-25.
3. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1-s21.
4. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1029-e44.
5. Weese JS. *Clostridium* (*Clostridioides*) *difficile* in animals. *J Vet Diagn Invest*. 2020;32(2):213-21.
6. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*. 2014;22(7):406-16.
7. Dubberke ER, Reske KA, Noble-Wang J, Thompson A, Killgore G, Mayfield J, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. *Am J Infect Control*. 2007;35(5):315-8.
8. Janezic S, Mlakar S, Rupnik M. Dissemination of *Clostridium difficile* spores between environment and households: Dog paws and shoes. *Zoonoses Public Health*. 2018;65(6):669-74.
9. Adlerberth I, Huang H, Lindberg E, Åberg N, Hesselmar B, Saalman R, et al. Toxin-producing *Clostridium difficile* strains as long-term gut colonizers in healthy infants. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):173-9.
10. Sorg JA, Sonenshein AL. Inhibiting the initiation of *Clostridium difficile* spore germination using analogs of chenodeoxycholic acid, a bile acid. *J Bacteriol*. 2010;192(19):4983-90.
11. Kuiper GA, van Prehn J, Ang W, Kneepkens F, van der Schoor S, de Meij T. *Clostridium difficile* infections in young infants: Case presentations and literature review. *IDCases*. 2017;10:7-11.
12. Hung YP, Lee JC, Lin HJ, Liu HC, Wu YH, Tsai PJ, et al. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(3):241-8.
13. Säll O, Johansson K, Norén T. Low colonization rates of *Clostridium difficile* among patients and healthcare workers at Örebro University Hospital in Sweden. *Apmis*. 2015;123(3):240-4.
14. Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, di Masi A. *Clostridium difficile* Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. *Toxins (Basel)*. 2016;8(5).
15. Martínez-Meléndez A, Cruz-López F, Morfin-Otero R, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. An Update on *Clostridioides difficile* Binary Toxin. *Toxins (Basel)*. 2022;14(5).
16. Cohen SH, Tang YJ, Silva J, Jr. Analysis of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile* strains. *J Infect Dis*. 2000;181(2):659-63.
17. Gerding DN, Sambol SP, Johnson S. Non-toxigenic *Clostridioides* (Formerly *Clostridium*) *difficile* for Prevention of *C. difficile* Infection: From Bench to Bedside Back to Bench and Back to Bedside. *Front Microbiol*. 2018;9:1700.
18. Wilson KH, Sheagren JN. Antagonism of toxigenic *Clostridium difficile* by nontoxigenic *C. difficile*. *J Infect Dis*. 1983;147(4):733-6.
19. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(8):405-10.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
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 Med.* 2012;9(2):e1001172.
24. 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.
25. *Clostridium difficile*-infektion – Kunskapsunderlag och rekommendationer för övervakning, prevention och utbrotts hantering: Folkhälsomyndigheten; 2017 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/c/clostridium-difficile-infektion/>].
26. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):742-8.
27. 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.
28. 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.
29. Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):626-33.
30. 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.
31. Umemura T, Mutoh Y, Maeda M, Hagihara M, Ohta A, Mizuno T, et al. Impact of hospital environmental cleaning with a potassium peroxymonosulphate-based environmental disinfectant and antimicrobial stewardship on the reduction of hospital-onset *Clostridioides difficile* infections. *J Hosp Infect.* 2022;129:181-8.
32. 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.
33. 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.
34. Piacenti FJ, Leuthner KD. Antimicrobial stewardship and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Pharm Pract.* 2013;26(5):506-13.
35. 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.
36. Reigadas E, van Prehn J, Falcone M, Fitzpatrick F, Vehreschild M, Kuijper EJ, et al. How to: prophylactic interventions for prevention of *Clostridioides difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(12):1777-83.
37. van Rossen TM, Ooijselaar RE, Vandenbroucke-Grauls C, Dekkers OM, Kuijper EJ, Keller JJ, et al. Prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(3):321-31.
38. Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liver.* 2019;13(1):16-24.
39. Doh YS, Kim YS, Jung HJ, Park YI, Mo JW, Sung H, et al. Long-Term Clinical Outcome of *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Patients: A Single Center Study. *Intest Res.* 2014;12(4):299-305.

40. 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.
41. 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.
42. 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. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(4):281-9.
43. Bouza E. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 6:5-12.
44. Miller AC, Arakkal AT, Sewell DK, Segre AM, Pemmaraju SV, Polgreen PM. Risk for Asymptomatic Household Transmission of *Clostridioides difficile* Infection Associated with Recently Hospitalized Family Members. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(5):932-9.
45. Miller AC, Segre AM, Pemmaraju SV, Sewell DK, Polgreen PM. Association of Household Exposure to Primary *Clostridioides difficile* Infection With Secondary Infection in Family Members. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e208925.
46. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018;174(6):1406-23.e16.
47. Yokoyama Y, Shiota A, Asai N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Sakanashi D, et al. Risk factors of first recurrence of *Clostridioides difficile* infection. *Anaerobe*. 2022;75:102556.
48. Maraolo AE, Mazzitelli M, Zappulo E, Scotto R, Granata G, Andini R, et al. Oral Vancomycin Prophylaxis for Primary and Secondary Prevention of *Clostridioides difficile* Infection in Patients Treated with Systemic Antibiotic Therapy: A Systematic Review, Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2).
49. Mullane KM, Winston DJ, Nooka A, Morris MI, Stiff P, Dugan MJ, et al. A Randomized, Placebo-controlled Trial of Fidaxomicin for Prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated Diarrhea in Adults Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(2):196-203.
50. Inghammar M, Svanström H, Voldstedlund M, Melbye M, Hviid A, Mølbak K, et al. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):e1084-e9.
51. *Clostridioides difficile*-infektion - sjukdomsstatistik: Folkhälsomyndigheten; 2021 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/clostridium-difficile-infektion/?t=county>].
52. Davies KA, Ashwin H, Longshaw CM, Burns DA, Davis GL, Wilcox MH. Diversity of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in Europe: results from the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID), 2012 and 2013. *Euro Surveill*. 2016;21(29).
53. Enkirch T, Mernelius S, Magnusson C, Kühlmann-Berenzon S, Bengnér M, Åkerlund T, et al. Molecular epidemiology of community- and hospital-associated *Clostridioides difficile* infections in Jönköping, Sweden, October 2017 - March 2018. *Apmis*. 2022;130(11):661-70.
54. 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(Suppl 2):S149-53.
55. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Dis Mon*. 2015;61(5):181-206.
56. Libby DB, Bearman G. Bacteremia due to *Clostridium difficile*--review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2009;13(5):e305-9.
57. Freiler JF, Durning SJ, Ender PT. *Clostridium difficile* small bowel enteritis occurring after total colectomy. *Clin Infect Dis*. 2001;33(8):1429-31; discussion 32.

58. Tarasiuk-Rusek A, Shah KJ. Clostridium difficile ileitis in a patient, after total colectomy. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
59. Brown TA, Rajappannair L, Dalton AB, Bandi R, Myers JP, Kefalas CH. Acute appendicitis in the setting of Clostridium difficile colitis: case report and review of the literature. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):969-71.
60. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, Opstad NL, Bettin KM, Gerding DN. Protein-losing enteropathy is associated with Clostridium difficile diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis.* 1996;22(6):932-7.
61. 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.
62. Alfayyadh M, Collins DA, Tempone S, McCann R, Armstrong PK, Riley TV, et al. Recurrence of Clostridium difficile infection in the Western Australian population. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e153.
63. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(2):140-5.
64. Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJ, Citron DM, Gerding DN. Relapse versus reinfection: recurrent Clostridium difficile infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2(Suppl 2):S104-9.
65. Wilcox MH. Overcoming barriers to effective recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 6:13-20.
66. Kim H, Kim WH, Kim M, Jeong SH, Lee K. Evaluation of a rapid membrane enzyme immunoassay for the simultaneous detection of glutamate dehydrogenase and toxin for the diagnosis of Clostridium difficile infection. *Ann Lab Med.* 2014;34(3):235-9.
67. Rizzardi K, Åkerlund T, Norén T, Matussek A. Impact of ribotype on Clostridioides difficile diagnostics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(5):847-53.
68. Saha S, Yadav D, Pardi R, Patel R, Khanna S, Pardi D. Kinetics of polymerase chain reaction positivity in patients with Clostridioides difficile infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211050443.
69. 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.
70. Rizzardi K, Åkerlund T. High Molecular Weight Typing with MALDI-TOF MS - A Novel Method for Rapid Typing of Clostridium difficile. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122457.
71. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Jr., Gerding DN. 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.
72. 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.
73. Allegretti JR, Marcus J, Storm M, Sitko J, Kennedy K, Gerber GK, et al. Clinical Predictors of Recurrence After Primary Clostridioides difficile Infection: A Prospective Cohort Study. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1761-6.
74. Cornely OA, Vehreschild M, Adomakoh N, Georgopali A, Karas A, Kazeem G, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: EXTEND study subgroup analyses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(6):1187-94.
75. 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(Suppl 2):S132-42.
76. 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(Suppl 2):S121-6.
77. 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(Suppl 2):S162-9.
 78. 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.
 79. Turner NA, Warren BG, Gergen-Teague MF, Addison RM, Addison B, Rutala WA, et al. Impact of Oral Metronidazole, Vancomycin, and Fidaxomicin on Host Shedding and Environmental Contamination With *Clostridioides difficile*. *Clin Infect Dis*. 2022;74(4):648-56.
 80. Chilton CH, Crowther GS, Todhunter SL, Ashwin H, Longshaw CM, Karas A, et al. Efficacy of alternative fidaxomicin dosing regimens for treatment of simulated *Clostridium difficile* infection in an in vitro human gut model. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2598-607.
 81. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):296-307.
 82. Le P, Nghiem VT, Mullen PD, Deshpande A. Cost-Effectiveness of Competing Treatment Strategies for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(4):412-24.
 83. Patel D, Senecal J, Spellberg B, Morris AM, Saxinger L, Footer BW, et al. Fidaxomicin to prevent recurrent *Clostridioides difficile*: what will it cost in the USA and Canada? *JAC Antimicrob Resist*. 2023;5(1):dlac138.
 84. Rajasingham R, Enns EA, Khoruts A, Vaughn BP. Cost-effectiveness of Treatment Regimens for *Clostridioides difficile* Infection: An Evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):754-62.
 85. 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.
 86. 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.
 87. 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.
 88. 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.
 89. 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.
 90. Appaneal HJ, Caffrey AR, LaPlante KL. What Is the Role for Metronidazole in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection? Results From a National Cohort Study of Veterans With Initial Mild Disease. *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1288-95.
 91. 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 Intern Med*. 2017;177(4):546-53.
 92. 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.
 93. 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 Infect Dis*. 2010;10:363.
 94. 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.

95. Pettit NN, DePestel DD, Fohl AL, Eyer 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.
96. 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.
97. Krook A, Lindström B, Kjellander J, Järnerot 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.
98. Vega AD, Heil EL, Blackman AL, Banoub M, Kristie Johnson J, Leekha S, et al. Evaluation of Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Therapy in Critically Ill Patients with Non-Fulminant Severe *Clostridioides difficile* Infection. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):398-407.
99. Wang Y, Schluger A, Li J, Gomez-Simmonds A, Salmasian H, Freedberg DE. Does Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Improve Outcomes in *Clostridioides difficile* Infection? *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2414-20.
100. Greentree DH, Rice LB, Donskey CJ. Houston, We Have a Problem: Reports of *Clostridioides difficile* Isolates With Reduced Vancomycin Susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2022;75(9):1661-4.
101. 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. *J Pharm Pract*. 2015;28(2):183-8.
102. FriedenberG F, Fernandez A, Kaul V, Miami P, Levine GM. Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(8):1176-80.
103. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities-a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2014;18(3):223-32.
104. Adams SD, Mercer DW. Fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(4):450-5.
105. 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.
106. 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 J Gastroenterol*. 2012;18(2):133-9.
107. Kechagias KS, Chorepsima S, Triarides NA, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of patients with *Clostridium difficile* infection: an update of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1053-8.
108. Cheng YW, Fischer M. Fecal Microbiota Transplantation: Redefining Surgical Management of Refractory *Clostridium difficile* Infection. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):92-7.
109. Cheng YW, Phelps E, Nemes S, Rogers N, Sagi S, Bohm M, et al. Fecal Microbiota Transplant Decreases Mortality in Patients with Refractory Severe or Fulminant *Clostridioides difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2234-43.e1.
110. Tixier EN, Verheyen E, Luo Y, Grinspan LT, Du CH, Ungaro RC, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Severe or Fulminant *Clostridioides difficile*. *Dig Dis Sci*. 2022;67(3):978-88.
111. Felsenreich DM, Gachabayov M, Rojas A, Latifi R, Bergamaschi R. Meta-analysis of Postoperative Mortality and Morbidity After Total Abdominal Colectomy Versus Loop Ileostomy With Colonic Lavage for Fulminant *Clostridium Difficile* Colitis. *Dis Colon Rectum*. 2020;63(9):1317-26.
112. Stewart DB, Hollenbeak CS, Wilson MZ. Is colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis life saving? A systematic review. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):798-804.
113. Baunwall SMD, Andreasen SE, Hansen MM, Kelsen J, Høyer KL, Rågård N, et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(12):1083-91.
114. 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(Suppl 2):S154-61.
115. Liao JX, Appaneal HJ, Vicent ML, Vyas A, LaPlante KL. Path of least recurrence: A systematic review and meta-analysis of fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridioides difficile* infection. *Pharmacotherapy.* 2022;42(11):810-27.
116. Escudero-Sánchez R, Valencia-Alijo A, Cuéllar Tovar S, Merino-de Lucas E, García Fernández S, Gutiérrez-Rojas Á, et al. Real-life experience with fidaxomicin in *Clostridioides difficile* infection: a multicentre cohort study on 244 episodes. *Infection.* 2021;49(3):475-82.
117. Polivkova S, Krutova M, Capek V, Sykorova B, Benes J. Fidaxomicin versus metronidazole, vancomycin and their combination for initial episode, first recurrence and severe *Clostridioides difficile* infection - An observational cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021;103:226-33.
118. Spiceland CM, Khanna S, Pardi DS. Outcomes With Fidaxomicin Therapy in *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(2):151-4.
119. Escudero-Sánchez R, Rubio Martín E, Vizcarra P, Braojos Sánchez F, Diaz Gago Á, Del Campo Albendea L, et al. Conventional versus extended-pulsed fidaxomicin dosing in patients at high risk of recurrence of *Clostridioides difficile* infection: a propensity score analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(3):823-7.
120. Skinner AM, Tan X, Sirbu BD, Danziger LH, Gerding DN, Johnson S. A Tapered-pulsed Fidaxomicin Regimen Following Treatment in Patients With Multiple *Clostridioides difficile* Infection Recurrences. *Clin Infect Dis.* 2021;73(6):1107-9.
121. Soriano MM, Danziger LH, Gerding DN, Johnson S. Novel Fidaxomicin Treatment Regimens for Patients With Multiple *Clostridium difficile* Infection Recurrences That Are Refractory to Standard Therapies. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):ofu069.
122. 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.
123. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis.* 2018;67(5):649-56.
124. 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.
125. Sirbu BD, Soriano MM, Manzo C, Lum J, Gerding DN, Johnson S. Vancomycin Taper and Pulse Regimen With Careful Follow-up for Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 2017;65(8):1396-9.
126. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, Salpeter MJ, McGeer A, Coburn B, et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2017;64(3):265-71.
127. Goldstein EJC, Citron DM, Gerding DN, Wilcox MH, Gabryelski L, Pedley A, et al. Bezlotoxumab for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: 12-Month Observational Data From the Randomized Phase III Trial, MODIFY II. *Clin Infect Dis.* 2020;71(4):1102-5.
128. Yee KL, Kleijn HJ, Kerbusch T, Matthews RP, Dorr MB, Garey KW, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bezlotoxumab in Adults with Primary and Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2).
129. Madoff SE, Urquiaga M, Alonso CD, Kelly CP. Prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe.* 2020;61:102098.
130. Escudero-Sánchez R, Ruiz-Ruizgómez M, Fernández-Fradejas J, García Fernández S, Olmedo Samperio M, Cano Yuste A, et al. Real-World Experience with Bezlotoxumab for Prevention of Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection. *J Clin Med.* 2020;10(1).

131. Hengel RL, Ritter TE, Nathan RV, Van Anglen LJ, Schroeder CP, Dillon RJ, et al. Real-world Experience of Bezlotoxumab for Prevention of Clostridioides difficile Infection: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa097.
132. Oksi J, Aalto A, Säilä P, Partanen T, Anttila VJ, Mattila E. Real-world efficacy of bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection: a retrospective study of 46 patients in five university hospitals in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(10):1947-52.
133. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò 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.
134. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324-32.e3.
135. 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.
136. 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.
137. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(12):1044-9.
138. 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.
139. 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.
140. Zellmer C, De Wolfe TJ, Van Hoof S, Blakney R, Safdar N. Patient Perspectives on Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium Difficile Infection. *Infect Dis Ther*. 2016;5(2):155-64.
141. 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.
142. Seekatz AM, Aas J, Gessert CE, Rubin TA, Saman DM, Bakken JS, et al. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *mBio*. 2014;5(3):e00893-14.
143. Weingarden A, González A, Vázquez-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(1):10.
144. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-15.
145. Aby ES, Vaughn BP, Enns EA, Rajasingham R. Cost-effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation for First Recurrent Clostridioides difficile Infection. *Clin Infect Dis*. 2022;75(9):1602-9.
146. 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.
147. Fischer M, Sipe B, Cheng YW, Phelps E, Rogers N, Sagi S, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated Clostridium difficile: A promising treatment approach. *Gut Microbes*. 2017;8(3):289-302.
148. 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.
149. Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, Simonelli C, Lopetuso LR, Sanguinetti M, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the

treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(2):152-9.

150. Ianiro G, Maida M, Burisch J, Simonelli C, Hold G, Ventimiglia M, et al. Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(8):1232-44.
151. 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.
152. Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis.* 2015;61(1):136-7.
153. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;318(20):1985-93.
154. Vaughn BP, Fischer M, Kelly CR, Allegretti JR, Graiziger C, Thomas J, et al. Effectiveness and Safety of Colonic and Capsule Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022.
155. 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 Infect Dis.* 2015;15:191.
156. Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med.* 2016;14(1):134.
157. 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.
158. Rapoport EA, Baig M, Puli SR. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2022;35(2):150-63.
159. 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.
160. Mandalia A, Ward A, Tauxe W, Kraft CS, Dhere 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.
161. Webb BJ, Brunner A, Ford CD, Gazdik MA, Petersen FB, Hoda D. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(4):628-33.
162. Shogbesan O, Poudel DR, Victor S, Jehangir A, Fadahunsi O, Shogbesan G, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium difficile* Infection in Immunocompromised Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:1394379.