



Folkhälsomyndigheten

Clostridium difficile-infektion

Kunskapsunderlag och rekommendationer
för övervakning, prevention och utbrottshantering



Clostridium difficile-infektion

Kunskapsunderlag och rekommendationer
för övervakning, prevention och utbrottshantering

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav lämnat en deklARATION av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2017.

Artikelnummer: 16134

Förord

Clostridium difficile är, med drygt 6500 rapporterade fall 2016, den vanligaste inhemska bakteriella orsaken till diarré sjukdom i Sverige. Infektionen är oftast utlöst av antibiotikabehandling. Det innebär lidande för patienter och höga kostnader för hälso- och sjukvården. 2014 rapporterades infektionen vara en direkt dödsorsak i närmare 70 fall. Antalet fall har minskat de senaste åren, vilket skulle kunna tolkas som att förebyggande åtgärder är effektiva.

Denna rapport sammanfattar kunskap och föreslår förebyggande åtgärder, åtgärder för övervakning, och utbrottshantering av infektioner orsakade av *Clostridium difficile*. De föreslagna åtgärderna är tänkta att ligga till grund för lokala rutiner och riktlinjer inom hälso- och sjukvård samt äldreomsorg. De primära målgrupperna är verksamheter och organisationer inom sjukvården: främst smittskydd, vårdhygien, klinisk mikrobiologi, Strama, patientsäkerhet och äldreomsorg, på både nationell och regional nivå.

Rapporten är indelad i följande sju avsnitt:

1. Metod
2. Epidemiologi
3. Laboratoriemetodik
4. Vårdhygieniska åtgärder
5. Antibiotikaanvändning och probiotika
6. Övervakning och utbrottshantering
7. Implementering

Flera avsnitt avslutas med rekommendationer som delats upp i lagstadgade, starka och svaga rekommendationer. Vid gradering har hänsyn tagits till graden av evidens och tillämpligheten för svenska förhållanden. För att kunskapsunderlag och rekommendationer ska kunna resultera i förbättringar, måste de göras kända och omsättas i lokalt tillämpade rutiner. När det gäller det här kunskapsunderlaget innebär det främst att centrala målgrupper använder det i sin utformning av lokala anvisningar och att dessa sedan används i praktiken. Den processen, implementering, är ett helt eget kunskapsområde. För att väcka intresse och stimulera till användning av systematiska implementeringsmetoder har vi inkluderat ett implementeringsavsnitt, vilket är en kort sammanfattning som i sin tur ger en del förslag till vidare läsning. Redaktörer för kunskapsunderlaget är Karin Carlin och Anna Granath. Bland de medverkande finns experter från Folkhälsomyndigheten, Smittskydd och vårdhygien Region Jönköpings län och Universitetssjukhuset Örebro.

Anders Tegnell
Avdelningschef,
epidemiologi och utvärdering

Karin Tegmark Wisell
Avdelningschef,
mikrobiologi

Medverkande experter

Kapitlen i kunskapsunderlaget har skrivits av

- Olov Aspevall, läkare, Folkhälsomyndigheten
- Andreas Lägermo, hygiensjuksköterska, Smittskydd och vårdhygien, region Jönköpings län; medlem i Folkhälsomyndighetens samverkansgrupp för Stramaarbete
- Torbjörn Norén, hygienläkare, Universitetssjukhuset Örebro
- Kristina Rizzardi, mikrobiolog, Folkhälsomyndigheten
- Johan Struwe, läkare, Folkhälsomyndigheten
- Inga Zetterqvist, hygiensjuksköterska, tidigare på Folkhälsomyndigheten
- Thomas Åkerlund, enhetschef, Folkhälsomyndigheten

Innehåll

Förord	5
Medverkande experter	6
Förkortningar	9
Sammanfattning	10
Summary	13
Clostridium difficile infection –guidance for surveillance, prevention and outbreak management.....	13
Syfte	16
Metod.....	17
Urval av grunddokument.....	17
Gradering av rekommendationer	19
Referenser	20
Epidemiologi	21
Introduktion.....	21
Falldefinition	22
Förbättrad övervakning har gett ökad kunskap om förekomst.....	24
Fördelning av typer och utbrott.....	27
Referenser	29
Laboratoriemetodik.....	31
Provtagning	31
Rekommendationer för provtagning	31
Diagnostik av CDI.....	32
Rekommendationer för val av diagnostisk algoritm	35
Epidemiologisk typning	35
Referenser	37
Vårdhygieniska åtgärder.....	38
Händerna är en viktig smittväg	38
Städning och desinfektion	39
Rekommendationer vårdhygieniska åtgärder	41

Referenser	42
Antibiotikaanvändning och probiotika	45
Bakgrund.....	45
Antibiotikapolicy minskar risken för primärinsjuknande i CDI på sjukhus	46
Motsägelsefull evidens för probiotikas effekt att förebygga CDI	47
"Antimicrobial stewardship"	48
Rekommendationer för antibiotikaanvändning ("antimicrobial stewardship")	50
Referenser	51
Övervakning och utbrottshantering	54
Definition av utbrott.....	54
Övervakning för att upptäcka utbrott.....	54
Identifiering av utbrottsgräns	55
Åtgärder vid utbrott.....	55
Rekommendationer för övervakning och utbrottshantering	59
Referenser	61
Implementering av evidensbaserad kunskap	62
Referenser	64
Bilagor.....	65

Förkortningar

AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
APIC	Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology
C. difficile	Clostridium difficile
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDI	Clostridium difficile-infektion
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EIA	Enzyme immunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
GDH	Glutamat dehydrogenase (antigen för C. difficile)
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight
NAAT	Nucleic acid amplification test
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCR	Polymerase chain reaction
PPI	Protonpumpshämmare (Proton pump inhibitors)
Rek-grad	Rekommendationsgrad
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SNP	Single nucleotide polymorphism
TATFAR	Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance

Sammanfattning

Kunskapsunderlaget ger rekommendationer för provtagning, diagnostisk algoritm, vårdhygieniska åtgärder, antibiotikaanvändning, samt övervakning och utbrottshantering, i syfte att begränsa spridningen och förebygga Clostridium difficile-infektion (CDI). Behandling av CDI tas ej upp i detta dokument, utan där hänvisas till ett nyligen publicerat nationellt vårdprogram för CDI, utarbetat och publicerat av Infektionsläkarföreningen 2017 (www.infektion.net).

Rekommendationerna är indelade i lagstadgade, starka och svaga rekommendationer (se metodavsnitt). Här redovisas endast lagstadgade och starka rekommendationer.

Provtagning

Patienter med diarré provtas snarast för CDI när det finns anamnestisk misstanke om sådan infektion. Asymtomatiska patienter provtas inte för CDI.

Rutinmässig miljöprovtagning för Clostridium difficile eller provtagning av asymtomatisk personal rekommenderas inte.

Eftersom små barn ofta är asymtomatiskt koloniserade görs undersökning för CDI på barn under två år endast vid stark klinisk misstanke.

Prov som består av fast/formad avföring undersöks inte för CDI.

Prov för CDI undersöks snarast (idealiskt inom 2 timmar) efter provtagning. Provet förvaras i kyl (4 °C) i högst 24 timmar.

Positiva resultat meddelas snarast till provtagande enhet. Om CDI inte fastställts kan nytt prov övervägas om patienten försämras.

Nytt prov kan övervägas vid misstänkt återfall. Provtagning under pågående behandling eller för utvärdering av behandlingseffekt rekommenderas inte.

Ett negativt Enzyme immunoassay (EIA)-test räcker inte för att utesluta CDI, utan nytt prov tas vid fortsatt klinisk misstanke, när denna metod används. Ta i så fall nytt prov tidigast efter 24 timmar.

För Nucleic acid amplification test (NAAT)-metoder räcker ett negativt test för att utesluta CDI.

Avföringsprov från alla CDI-fall sparas i frys, -20 °C i 3 månader, för eventuell odling och typning.

Diagnostik

Använd en metod och algoritm som har hög sensitivitet och hög specificitet för toxin och/eller toxingener.

Välj en metod som detekterar toxin B, eller toxin A plus toxin B, när det gäller immunologiska metoder. Använd inte immunologiska metoder som endast detekterar toxiner som enda diagnostiska test.

Använd en metod som detekterar en konserverad region av toxingenerna, när det gäller NAAT-metoder. Använd odling som komplement för kvalitetssäkring och för att möjliggöra epidemiologisk typning

Vårdhygien

Förebyggande åtgärder skall alltid tillämpas som vid gastroenterit (SOSFS2015:10). Avvakta inte provresultat för CDI. Händerna ska tvättas med tvål och vatten efter vårdtagarnära arbete hos individ med CDI. Därefter görs handdesinfektion.

Enkelrum med egen toalett rekommenderas för CDI-patienter med diarré.

Dagliga städrutiner med mekanisk avtorkning och rengöringsmedel med tensider är basal rutin och kombineras med efterföljande klorinnehållande desinfektion vid tecken på epidemisk spridning av CDI.

Antibiotikaanvändning (Antimicrobial stewardship)

Inför antibiotikapolicy-program, även kallat antimicrobial stewardship, som innebär ändamålsenlig, adekvat och tidsbegränsad antibiotikaanvändning. Minimera onödig och onödigt bred antibiotikabehandling genom att

- dagligen utvärdera pågående antibiotikabehandling hos patienter med CDI och sätt ut den så snart det är möjligt
- utvärdera pågående antibiotikabehandling hos alla patienter systematiskt avseende indikation, odling och resistensmönster
- prioritera smalspektrumpreparat

Förbättra antibiotikaordinationer genom att

- dokumentera indikation
- ordinera behandlingstid, eller ange stopp- eller utvärderingsdatum
- utvärdera följsamhet till rekommendationer
- följa lokal antibiotikaförbrukning

Ge inte probiotika för att förebygga CDI vid ny antibiotikaexposition.

Övervakning och utbrottshantering

Utbrott ska enligt lag anmälas till smittskyddsläkare och Folkhälsomyndigheten vid anmärkningsvärd utbredning.

Övervaka förekomsten av CDI på olika nivåer i sjukvårdssystemet. Sätt mål för högsta accepterade incidensnivå.

Skapa förutsättningar för epidemiologisk typning av positiva fynd genom att spara prov eller uppodlade isolat. Utför epidemiologisk typning vid misstanke om utbrott eller om det förekommer en hög CDI-incidens lokalt

Kategorisera fallen i sjukvårds- respektive samhällsassocierade. Vid misstanke om utbrott, involvera vårdhygienisk expertis och sammankalla utbrottsgrupp.

Utvärdera och förbättra vid behov följsamheten till CDI-specifika hygien- och städrutiner och informera vårdtagare och besökare om CDI och förebyggande åtgärder. Det är särskilt viktigt att utvärdera följsamheten till handhygienrutiner rekommenderade för CDI. Utför noggrann mekanisk rengöring vid städning och använd spordödande medel.

I väntan på provsvar: Tillämpa CDI-rutiner för vårdtagare med diarré och stark misstanke om CDI.

Dokumentera utbrottet fortlöpande och sammanställ någon form av slutrapport.

Se över antibiotikaanvändningen.

Summary

Clostridium difficile infection –guidance for surveillance, prevention and outbreak management

This Swedish national guidance is a summary of current knowledge. It gives recommendations for clinical sampling, choice of diagnostic algorithm, surveillance, infection control measures, antimicrobial stewardship and outbreak management in order to limit and prevent the spread of Clostridium difficile infection (CDI). This document does not cover treatment of CDI. For matters relating to treatment, we refer to national guidance developed and published by the Swedish Society of Infectious Diseases in 2017 (www.infektion.net).

The recommendations are based on the publications listed on pages 17-18.

The recommendations are classified as statutory, strong and weak recommendations. Only the statutory and strong recommendations are listed in this summary.

Sampling

Sample patients with diarrhoea as soon as CDI can be suspected from anamnesis. Do not sample asymptomatic patients.

Routine environmental sampling or sampling of asymptomatic members of staff is not recommended.

Since young children often are asymptomatic carriers of *C. difficile*, only sample children under the age of two years when there is a strong clinical suspicion of CDI.

Faecal samples that are solid/shaped should not be tested for CDI.

Analyse CDI samples as soon as possible after sampling (ideally within two hours). Refrigerate the sample material (4 °C) for a maximum of 24 h.

Samples that are positive for CDI should immediately be reported back to the treating clinician. If the analysis is negative for CDI a new sample can be taken if the patient's status deteriorates.

Consider repeated sampling when a recurrent case is suspected. Sampling during CDI treatment to evaluate the effect is not recommended.

A negative Enzyme immunoassay test (EIA) is not enough to exclude CDI; using this method, a new sample should be taken if clinical suspicion prevails. In this case a new sample should be taken after at least 24 h.

A negative Nucleic acid amplification test (NAAT) is enough to determine that CDI is not present.

Faecal samples from all CDI cases should be saved at -20°C for three months, for the possibility of culturing and typing.

Diagnostics

Use a method or algorithm that has a high sensitivity and a high specificity for toxins and/or toxin genes.

Use an immunological method that detects toxin B, or toxin A plus toxin B. Do not use an immunological method that only detects toxins as a standalone test.

For NAAT test, use a method that detects a conserved region of the toxin genes. Use culturing as a complement for quality control and when epidemiological typing is needed.

Infection control

Preventive measures should be applied as described for gastroenteritis (National Board of health and welfare legislation SOSFS2015:10) Do not wait for CDI test results. Hand washing with soap and water is important after working closely with a CDI patient. Washing should be followed by hand disinfection.

Single rooms with their own bathrooms are recommended for CDI patients with diarrhoea.

Basic daily cleaning routines include mechanical wiping and use of detergent based cleaning chemicals followed by disinfection with chlorine-containing disinfectants when spread of CDI is suspected.

Antimicrobial stewardship

Establish an antimicrobial stewardship program that aims to provide appropriate, adequate and time-limited antimicrobial prescription. Minimize unnecessary and unnecessarily broad use of antimicrobials by

- daily evaluation of ongoing antimicrobial treatments in patients with CDI, and stopping the treatment as soon as possible
- evaluation of all ongoing antimicrobial treatments for all patients, with regard to prescription indication, culturing results and resistance patterns.
- prioritizing narrow spectrum antimicrobials

Improve antimicrobial prescription by

- documenting the indication
- prescribing a limited treatment, or providing dates for stopping and evaluation of treatment
- evaluating compliance to the recommendations
- monitoring local antimicrobial consumption

Do not give probiotics to prevent CDI following a new antimicrobial exposure.

Surveillance and outbreak management

Outbreaks with remarkable spread are reportable by law to the County Medical Officer and the Public Health Agency of Sweden

Monitor the CDI incidence on different levels in the health care system. Establish goals for the highest accepted incidence levels.

Facilitate epidemiological typing of confirmed CDI cases by saving samples or cultured isolates. Use epidemiological typing when an outbreak is suspected or when a high local CDI incidence is observed.

Categorise the cases into healthcare associated and community associated. Establish an outbreak group including infection control expertise whenever an outbreak is suspected.

Evaluate and improve the compliance to CDI specific hygiene and cleaning routines. Inform patients and visitors about CDI and preventive measures. It is paramount to evaluate compliance with the hand hygiene routines recommended for CDI. Perform meticulous mechanical cleaning and disinfect using sporicidal chemicals.

While awaiting response from the diagnostic sampling: Apply CDI routines for patients with diarrhoea and a strong clinical suspicion of CDI.

Document the outbreak continuously and summarize experiences afterwards.

Review the consumption of antimicrobials.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Syfte

Syftet med detta kunskapsunderlag är att ge en nationell rekommendation för övervakning, prevention och utbrottshantering av Clostridium difficile-infektion.

De föreslagna åtgärderna i rapporten avser att utgöra en grund för lokala rutiner och riktlinjer inom hälso- och sjukvård.

Metod

I detta avsnitt beskriver vi översiktligt arbetsmetoden för att ta fram kunskapsunderlaget.

En utförligare beskrivning av metoden redovisas i bilaga 1.

Utgångspunkten för detta underlag är en genomgång av riktlinjer som är publicerade av nationella myndigheter eller professionella organisationer och som är skrivna på engelska eller skandinaviska språk. För att identifiera riktlinjer från länder med en nivå på sjukvård som liknade Sveriges begränsades sökningarna till följande länder och organisationer: Danmark, Europeiska unionen, Irland, Kanada, Norge, Nya Zeeland, Sverige, Storbritannien och USA. Vi har även inkluderat vissa relevanta översiktsartiklar för att komplettera kunskapsunderlaget. Dessa riktlinjer och översiktsartiklar kallas för grunddokument i detta kunskapsunderlag, eftersom de har legat till grund för flertalet av de rekommendationer som ges. För avsnitten om laboratoriemetodik, vårdhygieniska åtgärder, antibiotikaanvändning och probiotika, samt övervakning och utbrottshantering, har kompletterande sökningar och urval gjorts. Dessa beskrivs utförligare i respektive kapitelns bilaga.

Urval av grunddokument

Arbetsgruppen identifierade riktlinjer och översiktsartiklar genom att söka på webbplatser för aktuella länders folkhälsomyndigheter och smittskyddsmyndigheter (se bilaga 1, tabell 1a). Dessutom sökte vi efter relevanta underlag på webbplatser för professionella organisationer för vårdhygien och infektionssjukdomar.

Vi identifierade sammanlagt 17 underlag, varav 11 publicerats 2013 eller senare. I en första genomgång bedömdes publikationerna översiktligt. I denna granskning exkluderades fyra underlag, då de antingen var generella vårdhygieniska riktlinjer, eller inte hade tillräckliga referenser till de rekommendationer som gavs, se bilaga 1, tabell 1a. Återstående underlag bedömdes sedan enligt A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR), det protokoll som används av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) (1). Inga publikationer exkluderades i den bedömningen, se bilaga 1.

De återstående grunddokumenten listas nedan:

G1. Khanafer N, Voirin N, Barbut F, Kuijper E, Vanhems P. Hospital management of *Clostridium difficile* infection: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 2015 Jun;90(2):91-101.

G3. Ontario Agency for Health Protection and Promotion, Provincial Infectious Diseases Advisory Committee. Annex C – Testing, Surveillance and Management of *Clostridium difficile*. Annexed to: Routine Practices and Additional Precautions in All Health Care Settings. Toronto: Queen's Printer for Ontario; 2013.

- G4. Public Health Agency of Canada. Clostridium Difficile Infection - Infection Prevention and Control Guidance for Management in Acute Care Settings. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2013.
- G6. Martin M, Zingg W, Knoll E, Wilson C, Dettenkofer M, PROHIBIT Study Group. National European guidelines for the prevention of Clostridium difficile infection: a systematic qualitative review. *J Hosp Infect.* 2014 Aug;87(4):212-9.
- G7. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect.* 2008 May;14 Suppl 5:2-20.
- G8. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Clostridium difficile infections. Surveillance protocol version 2.2. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2015.
- G9. National Clinical Effectiveness Committee (NCEC). Surveillance, diagnosis and management of Clostridium difficile infection in Ireland: national clinical guideline No. 3. Dublin: Department of Health, Health Service Executive; 2014.
- G12. Health Protection Scotland. Targeted literature review: What are the key infection prevention and control recommendations to inform a Clostridium difficile infection (CDI) cross transmission prevention quality improvement tool? Glasgow: Health Protection Scotland, NHS National Services Scotland; 2015.
- G13. Health Protection Network. Guidance on Prevention and Control of Clostridium difficile Infection (CDI) in Care Settings in Scotland. Health Protection Network Scottish Guidance 6. (2014 Edition). Glasgow: Health Protection Scotland; 2014.
- G14. Health Protection Agency. Department of Health. Clostridium difficile infection: How to deal with the problem. London: Department of Health; 2008.
- G15. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Jun;35(6):628-45.
- G16. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Guide to Preventing Clostridium difficile Infections. Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. (APIC); 2013.
- G17. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):478-98.

Sammanfattning av bedömning enligt AMSTAR av identifierade grunddokument

Flertalet av de genomgångna publikationerna är riktlinjer eller rekommendationer. De innehåller oftast inte systematiska översikter, men flera av dem grundar sig på systematiska översikter. Ett par av publikationerna graderar både graden av rekommendation och graden av evidens som rekommendationen grundar sig på. De riktlinjer som inte anger graderade evidens som bas, har ändå gett goda grunder för de rekommendationer som ges genom utförliga referenser. Den europeiska smittskyddsmyndigheten European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) övervakningsprotokoll (G8) är inte lämpligt att bedöma enligt denna mall. Det inkluderas trots det som underlag och viktig referens för avsnitten om övervakning. Sammanfattningsvis bedöms alla inkluderade grunddokument vara av tillräckligt god kvalitet för att använda som underlag till denna kunskapssammanställning.

Ytterligare referenser

Experterna som medverkat i detta underlag har i sina respektive kapitel kompletterat med referenser. Detta för att ytterligare belysa problemställningar och val av åtgärder, vilka inte omfattats av grunddokumenten eller som är viktiga kompletteringar till dessa.

Sammanställning av åtgärder från grunddokument och ytterligare referenser

Åtgärder som föreslås i grunddokumenten och de ytterligare referenserna har listats i bilagornas tabeller 1 – 10, uppdelat för respektive avsnitt i kunskapsunderlaget. I tabellerna anges evidensgrad, om det finns med i respektive grunddokument, samt rekommendationsgrad, då det finns angivet. När grunddokumenten inte anger rekommendationsgrad, men har med en rekommendation, anges ”ja”. När en rekommendation inte finns med i ett grunddokument anges ”nej”.

Gradering av rekommendationer

Åtgärder som föreslås i detta dokument graderas enligt National Institute for Health and Care Excellence (NICE): *Lagstadgad*, *Stark rekommendation* och *Svag rekommendation* (2). Stark rekommendation motsvaras på SBU:s skala av ”Använd – de allra flesta kunniga bedömare skulle vara ense om denna rekommendation”. Svag rekommendation motsvaras av ”Använd förmodligen – de flesta bedömare skulle vara ense men en inte obetydlig minoritet skulle ha en avvikande uppfattning” (3). NICE skala (2) valdes eftersom expertgruppen ansåg att kategorin ”lagstadgad” var viktig att ha med och att beteckningarna ”Stark” och

”Svag” var tydligare än ”Använd” och ”Använd förmodligen”. Vid gradering har hänsyn tagits till graden av evidens och tillämpligheten för svenska förhållanden.

Referenser

1. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2014. Available from: <http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf>
2. National Institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/resources/antimicrobial-stewardship-systems-and-processes-for-effective-antimicrobial-medicine-use-1837273110469>
3. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Nya evidensgrader baddar för rekommendationer. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2007, [updated February 11 2016]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap-praxis/vetenskap-och-praxis/nya-evidensgrader-baddar-for-rekommendationer/>

Epidemiologi

Incidensen av Clostridium difficile-infektion (CDI) var i de flesta länder relativt outforskad före 1990. En ökning av allvarliga CDI-fall observerades i Nordamerika och delar av Europa i början av 2000-talet. Ökningen förklarades bland annat av spridning av en ny aggressiv variant av bakterien, vilket föranledde införandet av ett nationellt övervakningsprogram för CDI i Sverige 2009. Mellan 2007 och 2015 har incidensen i Sverige minskat med 20 procent och andelen multiresistenta Clostridium difficile-isolat reducerats kraftigt.

Introduktion

Clostridium difficile (C. difficile) är en sporbildande bakterie och den huvudsakliga smittvägen är fekal-oral (G7). Sporer kan överleva länge i miljön och har motståndskraft mot flera rengöringsmedel och desinfektionsmedel. Livsdugliga sporer har detekterats upp till fem månader efter kontamination i miljön och C. difficile-dna har isolerats två år efter kontamination (1, 2). Risken att koloniserats av C. difficile ökar ju längre en person vistas i en kontaminerad miljö (3).

Asymtomatiska bärare av C. difficile förekommer och andelen varierar kraftigt mellan olika undersökta populationer (0,6–32,4 procent). Bärarskapet ökar också efter inskrivning på sjukhus, men storleken på ökningen varierar och beror till stor del på förekomsten av C. difficile i den omgivande miljön och på lokala vårdhygieninsatser (4). En svensk studie har visat att andelen asymtomatiska bärare vid sjukhusinläggning är cirka 5 procent (5). Det är inte klarlagt om asymtomatiska bärare kan bidra till spridningen av sporer, även om en del studier tyder på detta (G7). Kolonisering av spädbarn under två års ålder är välkänd och Clostridium-arter tillhör normalfloran hos denna grupp. Bärarskapet hos spädbarn minskar kraftigt under första levnadsåret: från 35–40 procent under den första levnadsmånaden till 15 procent vid ett års ålder (6).

C. difficile-infektion (CDI) uppkommer vanligtvis efter att en koloniserad patient behandlats med antibiotika. När den normala tarmfloran rubbas tillväxer C. difficile kraftigt i tarmen och producerar toxin (3). CDI orsakar allt från lindriga diarrébesvär, till livshotande sjukdomstillstånd. Återfall av CDI förekommer hos 15-20 procent av patienterna (7) och risken för ytterligare återfall ökar efter varje genomgången återfall. Ett återfall kan orsakas både av återinfektion med samma stam, eller av infektion med en ny stam. Studier har visat att mellan 25 och 50 procent av återfallen orsakas av en annan stam än den som orsakat det första insjuknandet (7, 8). I cirka 2 procent av dödsfallen hos patienter diagnostiserade med CDI, anges CDI som direkt orsak till dödsfallet, och i 7 procent anses CDI vara en bidragande orsak (3, G9). I Sverige rapporterades 68 dödsfall under 2014 där CDI angavs som den direkta dödsorsaken, vilket motsvarar cirka 1 procent av de 7 691 nydiagnostiserade fallen av CDI i Sverige det året. Antalet dödsfall

orsakade av CDI har, i motsats till antalet CDI-fall, ökat kontinuerligt sedan början av 2000-talet (9). Det kan delvis bero på förbättrad rapportering av CDI som dödsorsak men också på en ökad förekomst av mer virulenta stammar, samt ökad andel äldre i befolkningen. Antalet fall där CDI bedöms vara en bidragande dödsorsak sammanställs inte i Socialstyrelsens dödsorsaksregister.

Utöver en högre mortalitet och morbiditet, bidrar CDI till väsentliga merkostnader på grund av den förlängda sjukhusvistelsen. Patienter med CDI spenderar längre tid på sjukhus och har en högre risk för återinläggning. I genomsnitt förlängs sjukhusvistelsen för CDI-patienter med 2,8–5,5 dagar (G15).

Förutom antibiotikabehandling och ålder finns flera andra riskfaktorer som är associerade med CDI (tabell 1).

Tabell 1. Exempel på riskfaktorer associerade med CDI.

Publikation	Riskfaktor
3, G3, G9, G13 och G17	Ålder > 64 år
3, G3, G9 och G13	Lång sjukhusvistelse
3, G3, G9, G13 och G17	Antibiotikabehandling
3, G3, G9 och G13	Cancerkemoterapi
3, G3, G9, G13 och G17	Nedsatt immunförsvar
3, G3, G9, G13 och G17	Gastrointestinal kirurgi
3, G3, G9, G13 och G17	Behandling med protonpumpshämmare och övriga läkemedel som minskar magsyreproduktionen
G3	Tidigare episoder av CDI
G9, G13 och G17	Underliggande sjukdomar
G9 och G17	Kontakt med andra CDI-patienter

Evidensgrad för riskfaktorerna saknades i dokumenten.

Falldefinition

De riktlinjer som ligger till grund för detta kunskapsunderlag innehåller i stort sett samma definition av CDI. Vi har dock valt att följa ECDC:s falldefinition. Flera av grunddokumenten har även snarlika, men inte identiska, beskrivningar av symtom. För genomgång av grunddokumentens beskrivningar, se tabell 1b i bilaga 2.

Rekommenderad falldefinition CDI

- Diarré eller toxisk megakolon, där *C. difficile*-toxin A eller B alternativt deras gener påvisas, eller där toxinproducerande *C. difficile* påvisats med odling eller annan metod

ELLER

- Pseudomembranös kolit påvisat med endoskopi

ELLER

- Histopatologi typisk för CDI på prov taget via endoskopi, via kolektomi eller vid obduktion

Återfall av CDI, definition:

- Återfall av CDI är en ny episod med insjuknande mer än två veckor och mindre än åtta veckor efter föregående episod

Sjukvårds- och samhällsassocierad CDI:

CDI kan delas in i sjukvårdsassocierad eller samhällsassocierad, denna europeiska definition (G8) rekommenderas gälla även i Sverige (figur 1).

Ett fall definieras som sjukvårdsassocierad CDI då symtom debuterar

- från och med dag tre efter inskrivning på sjukvårdsinrättning

ELLER

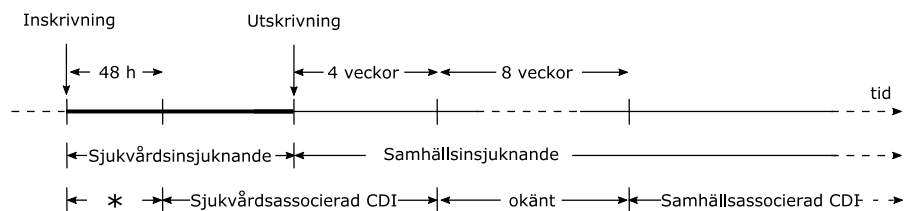
- i samhället inom fyra veckor efter utskrivning från sjukvårdsinrättning

Ett fall definieras som samhällsassocierad CDI då symtom debuterar

- utanför sjukvårdsinrättningar OCH mer än tolv veckor förflutit efter att patient har skrivits ut från sjukvårdsinrättning
- inom de första 48 timmarna från inskrivning på sjukvårdsinrättning OCH mer än tolv veckor förflutit efter att patienten har skrivits ut från sjukvårdsinrättning

Ett fall definieras vara med okänd association då symtom debuterar mellan fyra och tolv veckor efter utskrivning från sjukvårdsinrättning.

Figur 1. Klassificering av sjukvårdsassocierad och samhällsassocierad CDI enligt Europeiska definitionen (G8). *Bedöms som samhällsassocierad CDI om mer än tolv veckor förflutit efter att patient skrivits ut från sjukvårdsinrättning.



Förbättrad övervakning har gett ökad kunskap om förekomst

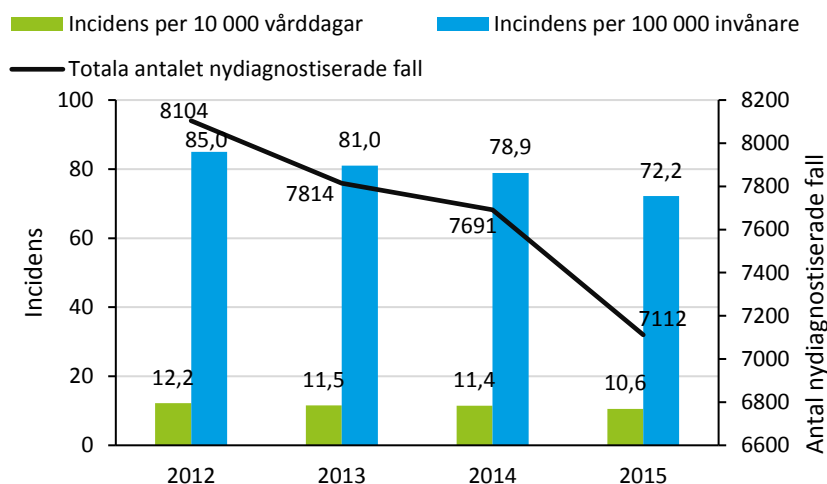
Sedan mitten av 1990-talet har den rapporterade incidensen av CDI ökat i nästan hela världen (3, G1). De första incidensmätningarna gjordes i Sverige i mitten av 80-talet och indikerade en incidens på 3-4 fall per 100 000 invånare (10). Senare mätningar visade på betydligt högre och brant stigande incidenssiffror: 1995 och 2007 rapporterades 58 respektive 90 fall per 100 000 invånare (11, 14). Orsaken till den kraftiga ökningen är inte känd, men en troliga förklaringar är bättre diagnostik och en ökad uppmärksamhet kring sjukdomen. Dåvarande Smittskyddsinstitutet initierade i oktober 2009 ett frivilligt nationellt övervakningssystem i samarbete med landets laboratorier. Systemet baseras på laboratorierapportering av nydiagnostiserade fall, med bland annat ålder, kön och antal återfall. Informationen används för att följa utvecklingen av *C. difficile* i hela landet, för att definiera bakgrunds-nivån av *C. difficile*-förekomsten i respektive upptagningsområde och för att följa trender och upptäcka utbrott. Det frivilliga övervakningssystemet kompletteras med två årliga insamlingar av *C. difficile*-isolat, där ungefär 4 procent av alla svenska isolat karaktäriseras med Polymerase Chain Reaction (PCR)-ribotypning och resistenstester. Resultaten från den nationella övervakningen kommuniceras ut med veckorapporter för fallstatistiken och mer omfattande årsrapporter. Den svenska epidemiologin som presenteras i detta underlag baseras till största del på det frivilliga nationella programmet från 2009, som även kan läsas i årsrapporter på Folkhälsomyndighetens webbplats (11).

År 2015 noterades 72 fall per 100 000 invånare i Sverige. Det är en reduktion med 20 procent sedan 2007, då 90 fall per 100 000 rapporterades. Det nationella övervakningsprogrammet har sannolikt bidragit till en ökad uppmärksamhet kring sjukdomen, vilket i sin tur lett till förbättrade hygienrutiner inom vård och omsorg. I programmet noterades tidigt en snedfördelning av specifika typer i vissa län, exempelvis Jönköpings län där moxifloxacin-resistent PCR-ribotyp 046 dominerade. I en lokal utredning framkom att denna multiresistenta typ hade förekommit under en längre tid, men undgått upptäckt. Genom förbättrad vårdhygien och städrutiner kunde denna typ i princip elimineras och incidensen reducerades markant (12).

Utbrott av resistenta *C. difficile* finns beskrivna även internationellt, exempelvis utbrottet av gatifloxacin-resistenta *C. difficile* typ 027 på ett sjukhus i Kanada (13). Utbrottet föregicks av att sjukhuset ersatte all förskrivning av ciprofloxacin med gatifloxacin. Att typen av antibiotika som förskrivs påverkar incidensen visades även i en engelsk studie, där restriktion av fluorokinoloner lett till en signifikant minskning av CDI-incidensen (14). I likhet med de internationella resultaten, visar de svenska årsrapporterna för CDI en korrelation mellan förskrivning av moxifloxacin och andelen moxifloxacinresistenta *C. difficile* (11). Sedan flera år tillbaka pågår ett nationellt arbete med rationell antibiotikaanvändning som har lett till både minskad total förbrukning av antibiotika, samt en mer adekvat användning

av antibiotika. Sannolikt bidrar en minskad förskrivning av antibiotika till färre CDI-fall.

Figur 2. Incidens av nydiagnostiserade fall av CDI i Sverige 2012–2015.



Även om övervakningsprogrammet initierades 2009 dröjde det till 2012 innan samtliga laboratorier som diagnostiserar *C. difficile* var anslutna till programmet. Under åren 2012–2015 kom sedan den största minskningen i incidens (15 procent, se figur 2). I Sverige var incidensen 11 fall per 10 000 vård dagar 2015 (spann 8–20 per 10 000 vård dagar). Jämförelsevis var incidensen i Europa år 2008 0–36,3 fall per 10 000 vård dagar (15). De uppmätta skillnaderna kan vara resultat av olikheter i provtagningsindikationer, nämnardata och diagnostiska metoder.

Samhällsassocierad CDI

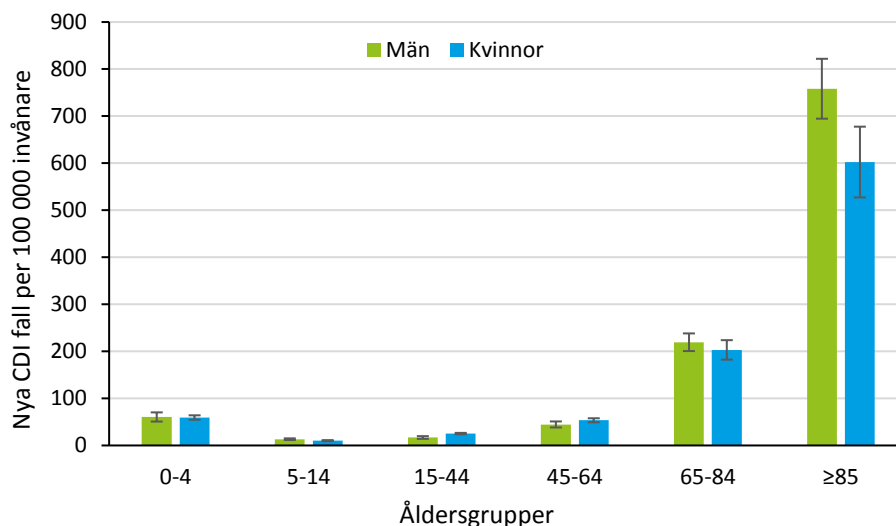
Internationella rapporter visar att samhällsassocierad CDI kan utgöra uppemot 30 procent av fallen (G9) och i en studie från 1998 rapporteras att 28 procent av fallen i Sverige var samhällsassocierade (16). Fördelningen mellan samhällsassocierad och sjukvårdsassocierad CDI varierar stort. I regioner där en stor andel patienter utvecklar symtom på sjukvårdsassocierad CDI i hemmet, ses en högre andel fall av samhällsassocierad CDI. För Sverige saknas aktuell information om andelen samhällsassocierad och sjukvårdsassocierad CDI.

Äldre drabbas oftare av CDI

Äldre drabbas i högre utsträckning än unga av CDI. Dessutom är incidensen hos äldre män betydligt högre än hos kvinnor (figur 3), detta kan bero på bland annat skillnader i antibiotikaförskrivning, eller skillnader mellan könen i underliggande sjukdomar. Drygt två tredjedelar av CDI-fallen i Sverige, 68 procent, drabbar

personer över 65 år; 4 procent av fallen drabbar barn i åldersgrupper 0–4 år och 28 procent av fallen drabbar unga och vuxna 5–64 år (11).

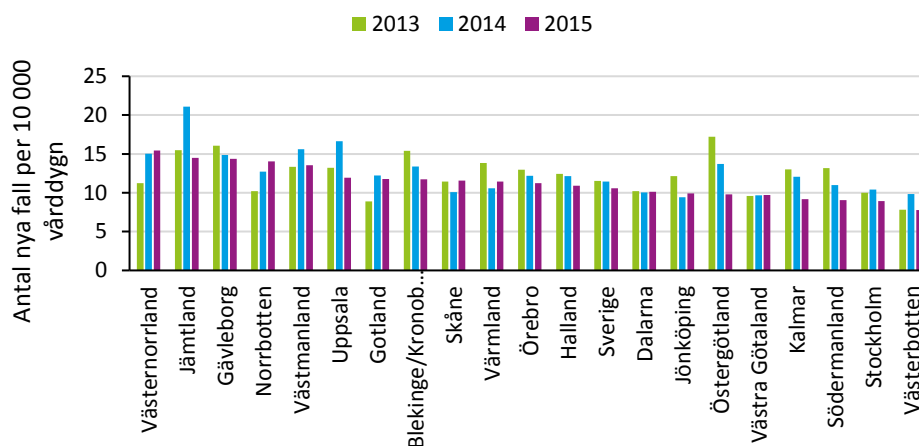
Figur 3. Skillnader i incidens mellan män och kvinnor i olika åldersgrupper. Medelvärde för incidensen 2012-2016 redovisas. Felstaplarna indikerar variation mellan åren.



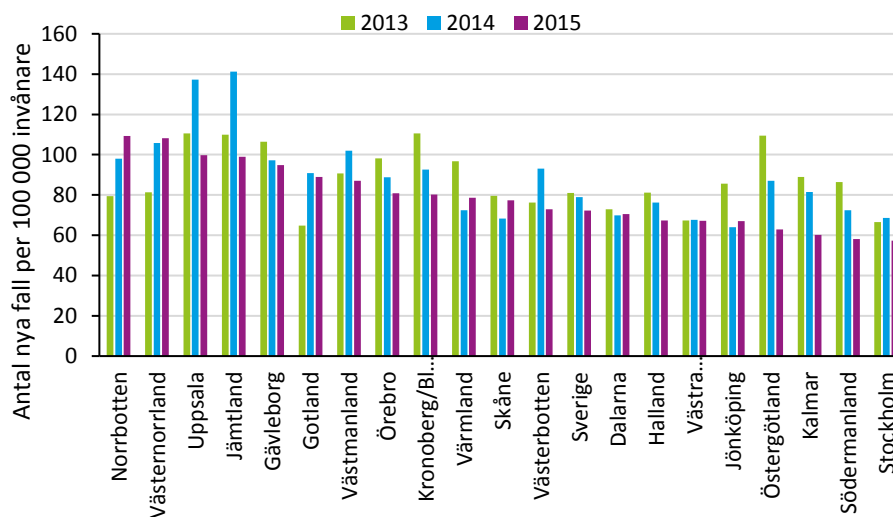
Geografiska skillnader i Sverige

Under de senaste åren har incidensen minskat i Sverige, dessutom har även skillnaderna i incidens mellan länen minskat (figur 4 och 5). Endast två län har en ökande incidens, sett både till antalet fall per 10 000 vård dygn och till antalet fall per 100 000 invånare. Data måste dock tolkas med försiktighet, eftersom laboratorierna använder något olika algoritmer för att påvisa *C. difficile*. Dessutom kan upptagningsområdet för laboratorierna vara större eller mindre än det område som används för att beräkna invånarantalet i länet.

Figur 4. Incidens av nydiagnostiserade fall av **CDI per 10 000 vård dygn** i Sverige 2013–2015, redovisade per län. Blekinge och Kronobergs län rapporterar in fallen gemensamt och därför kan inte incidens för de enskilda länen beräknas. Incidensen för 2015 är beräknad på 2014 års vård data.



Figur 5. Incidens av nydiagnostiserade fall av **CDI per 100 000 invånare** i Sverige 2013–2015 uppdelat per län. Blekinge och Kronobergs län rapporterar in fallen gemensamt och därför kan inte incidens för de enskilda länen beräknas.

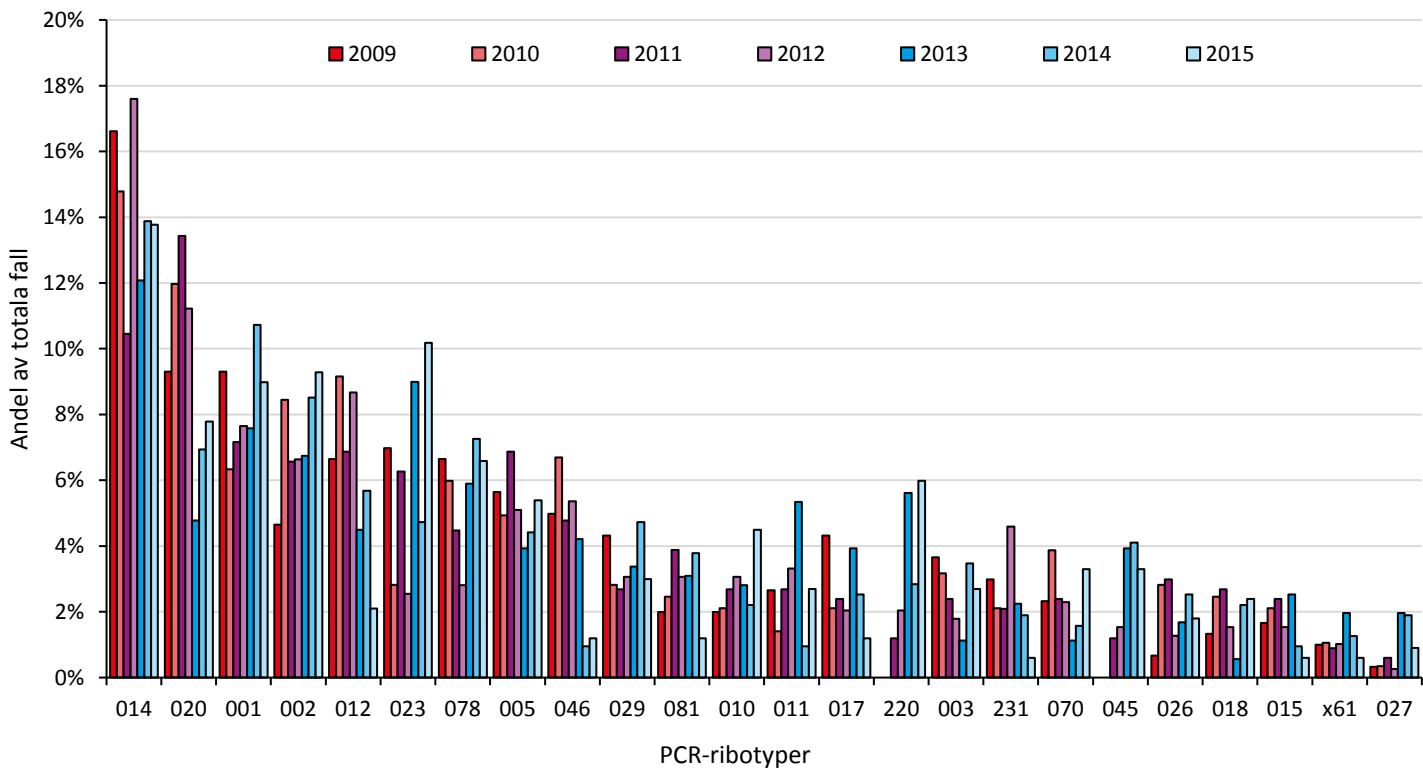


Fördelning av typer och utbrott

I Storbritannien utgjorde PCR ribotyp 027 och 106 mer än 60 procent av alla typer år 2007–2008 (17) och efter de kraftiga åtgärds paket som lanserades har incidensen sjunkit markant, samtidigt som typfördelningen blivit mer diversifierad (18). I Sverige har vi generellt haft en situation med många olika sjukdomsorsakande ribotyper, de 15 vanligaste PCR-ribotyperna står för ca 80 procent av fallen. Den mest kända internationella utbrottstypen är RT027, och av den finns endast ett känt utbrott i Sverige. Det gäller Centrallasarettet i Växjö som hösten 2013 till våren 2014 drabbades av fall på flera avdelningar. Utbrottet gav även avtryck i den nationella övervakningen, där RT027 detekterades som ett lokalt kluster (se även figur 6).

Med några få undantag har fördelningen av de dominerande *C. difficile*-typerna i Sverige varit relativt konstant sedan övervakningen påbörjades 2009. Dock har PCR-ribotyperna 012, 017, 046 och 231 varit ansamlade i vissa geografiska regioner. Dessa kluster har haft en signifikant avvikande geografisk fördelning, vilket tyder på lokala utbrott. Gemensamt för dessa typer är att de har en nedsatt känslighet mot indikatorantibiotika såsom moxifloxacin, erytromycin och klindamycin. Liknande resultat har även rapporterats i en europeisk studie (19). Förutom en minskning av typ 046 (se ovan) har en minskning också noterats för ribotyperna 017, 012 och 231 som har varit associerade med utbrott i Ystad, Östergötland, respektive Mälardalen (figur 6) (12, 20).

Figur 6. Fördelning av typer i Sverige 2009–2015.



Kunskapsluckor

Fortfarande finns ett antal kunskapsluckor när det gäller epidemiologin för CDI. Det gäller exempelvis att:

- Det saknas kunskap om typfördelningen skiljer sig väsentligt mellan sjukvårdsassocierade-, respektive samhällsassocierade CDI-fall i Sverige
- Det saknas kunskap om betydelsen av andra reservoarer än människor
- Det saknas kunskap varför vissa typer tenderar att vara utbrottsbenägna
- Det saknas kunskap huruvida vissa antibiotika leder till allvarligare CDI, eller ökar risken för smittspridning, mer än andra antibiotika

- Det saknas kunskap om varför vissa typer är mer sjukhusanpassade och överlever och sprider sig lättare än andra. Varför var till exempel typ 027 den vanligaste utbrottsbenägna typen i början av 2000-talet?
- Jämförelser mellan länder, och mellan län, försvåras av att olika rapporter inte använder samma mått

Referenser

1. Fekety R, Kim KH, Brown D, Batts DH, Cudmore M, Silva J., Jr 1981. Epidemiology of antibiotic-associated colitis; isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am. J. Med.* 70:906–908.
2. Morales L, Rodriguez C, Del Mar Gamboa-Coronado M. Molecular detection of *Clostridium difficile* on inert surfaces from a Costa Rican hospital during and after an outbreak. *Am J Inf. Control.* 10.1016/j.ajic.2016.09.003
3. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, Mc Donald LC, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431-55.
4. Hung Y-P, Lee J-C, Lin H-J, et al. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *J Microbiol Immunol.* 2015;48(3):241-48
5. Säll, O., Johansson, K. and Norén, T. Low colonization rates of *Clostridium difficile* among patients and healthcare workers at Örebro University Hospital in Sweden. *APMIS.* 2015;123: 240–244.
6. Sammons J and Toltzis P. Pitfalls in diagnosis of pediatric *Clostridium difficile* infection. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2015;29(3):465-76
7. Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences of reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2000 Jun;38(6):2386-8
8. Sisto F, Scaltrito MM, Zago M, Bonomi A, Coccè V, Frugoni S. Molecular analysis of relapses or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *New Microbiol.* 2011 Oct;34(4):399-402
9. Socialstyrelsen. Register. Dödsorsaksregistret. Stockholm: Socialstyrelsen; [updated August 17 2016; cited February 23 2017]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/register/dodsorsaksregistret>
10. Aronsson B, Möllby R, Nord CE. Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden, 1980-1982. *J Infect Dis.* 1985 Mar;151(3):476-81. PubMed PMID: 3973405.
11. Folkhälsomyndigheten. Sjukdomsstatistik. *Clostridium difficile*-infektion. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; [updated August 19 2016, cited February 23 2017]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/sjukdomsstatistik/clostridium-difficile-infektion/>
12. Toepfer M, Magnusson C, Norén T, Hansen I, Iveroth P and Offenbartl K. Lömsk och omfattande utbrott av *Clostridium difficile*. *Läkartidningen* 2014;111:CIIL

13. Biller P, Shank B, Lind L, Brennan M, Tkatch L, Killgore G, et al. Moxifloxacin Therapy as a Risk Factor for Clostridium difficile–Associated Disease During an Outbreak: Attempts to Control a New Epidemic Strain. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(2):198-201.
14. Sarma JB, Marshall B, Cleeve V, Tate D, Oswald T, Woolfrey S. Effects of fluoroquinolone restriction (from 2007 to 2012) on Clostridium difficile infections: interrupted time-series analysis. *Journal of Hospital Infection.* 2015;91(1):74-80.
15. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377(9759):63-73.
16. Karlström O, Fryklund B, Tullus K and Burman LG. A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden. The Swedish C. difficile Study Group. *Clin Infect Dis.* 1998 Jan 26(1):141-5.
17. Brazier JS, Raybould R, Patel B, Duckworth G, Pearson A, Charlett A, Duerden BI; HPA Regional Microbiology Network.. Distribution and antimicrobial susceptibility patterns of Clostridium difficile PCR ribotypes in English hospitals, 2007-08. *Euro Surveill.* 2008 Oct 9;13(41).
18. Wilcox MH, Shetty N, Fawley WN, Shemko M, Coen P, Birtles A, Cairns M, Curran MD, Dodgson KJ, Green SM, Hardy KJ, Hawkey PM, Magee JG, Sails AD, Wren MW. Changing epidemiology of Clostridium difficile infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin Infect Dis.* 2012 Oct 55(8):1056-63.
19. Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, Wilcox MH; Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent Clostridium difficile Ribotypes' Study Group.. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent Clostridium difficile ribotypes. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Mar 21(3):248.
20. Harvala H, Alm E, Åkerlund T, Rizzardi K. Emergence and spread of moxifloxacin-resistant Clostridium difficile ribotype 231 in Sweden between 2006 and 2015. *New Microbes New Infect.* 2016 Sep 16;14:58-66.

Laboratoriemetodik

Basen för en adekvat diagnostik är att vårdpersonalen misstänker diagnosen CDI hos patienter med diarré, framförallt antibiotikaassocierad diarré, och tar ett prov på patienten. Sedan transporteras provet på lämpligt sätt till ett laboratorium där *C. difficile*-toxin eller toxingen kan påvisas för att fastställa diagnosen.

Det är viktigt att laboratorier som diagnostiserar *C. difficile* använder metoder som har en hög sensitivitet och specificitet, samt en likvärdig prestanda. Detta för att kunna erbjuda korrekt och likvärdig vård och för att det ska gå att jämföra incidensen nationellt och internationellt. I det här kapitlet resonerar vi övergripande kring lämpligt val av diagnostisk metod och algoritm för diagnostik. Gällande epidemiologisk typning ges rekommendationer för typningsmetodik vid endemiska förhållanden.

Vid misstanke om ett lokalt utbrott sker vanligtvis en karakterisering med PCR-ribotypning på det nationella referenslaboratoriet i Örebro (se avsnitt om övervakning och utbrotts hantering). Lokalt förekommer även kontinuerlig övervakning av typfördelning med den mer tidseffektiva och enklare metoden Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF), som dock har lägre typningsdjup än PCR-ribotypning.

Provtagning

För att snabbt kunna vidta förebyggande åtgärder är det viktigt att misstanke om CDI väcks tidigt och föranleder provtagning. Provtagning på rätt indikationer är också en förutsättning för rätt behandling och för en god övervakning.

Samstämmigheten mellan de dokument som används för detta kunskapsunderlag är god när det gäller provtagning, se tabell 2a och 2b i bilaga 3.

Rekommendationer för provtagning

Rekommendationerna är indelade i ”Lagstadgad”, ”Stark” och ”Svag” (se metodavsnitt).

Stark rekommendation:

- Patienter med diarré provtas snarast för CDI när det finns anamnestisk misstanke om sådan infektion
- Asymtomatiska patienter provtas inte för CDI
- Rutinmässig miljöprovtagning för *C. difficile* rekommenderas inte
- Provtagning av asymtomatisk personal rekommenderas inte
- Eftersom små barn ofta är asymtomatiskt koloniserade görs undersökning för CDI på barn under två år endast vid stark klinisk misstanke

- Prov som består av fast/formad avföring undersöks inte för CDI
- Prov för CDI undersöks snarast (idealiskt inom 2 timmar) efter provtagning. Provet förvaras i kyl (4 °C) i högst 24 timmar
- Positiva resultat meddelas snarast till provtagande enhet
- Om CDI inte fastställts kan nytt prov övervägas om patienten försämras
- Nytt prov kan övervägas vid misstänkt återfall
- Provtagning under pågående behandling rekommenderas inte
- Provtagning för utvärdering av behandlingseffekt rekommenderas inte
- Ett negativt Enzyme immunoassay (EIA)-test räcker inte för att utesluta CDI, utan nytt prov tas vid fortsatt klinisk misstanke, när denna metod används. Ta i så fall nytt prov tidigast efter 24 timmar
- För Nucleic acid amplification test (NAAT)-metoder räcker ett negativt test för att utesluta CDI
- Avföringsprov från alla CDI-fall sparas i frys, -20 °C i 3 månader, för eventuell odling och typning

Svag rekommendation:

- Sammanställda positiva resultat meddelas till vårdhygien minst en gång per vecka

Diagnostik av CDI

Det är inte bara indikation för provtagning och falldefinition som påverkar huruvida ett fall av CDI diagnostiseras. Olika diagnostiska laboriemetoder och testalgoritmer har olika sensitivitet och specificitet. Det är viktigt med en hög prestanda av metoderna för ställa en korrekt diagnos av CDI och för att kunna jämföra incidens, både inom Sverige och mellan olika länder.

Provhantering

Testerna för detektion av aktivt toxin (inte de som är NAAT-baserade) är beroende av ett så färskt prov som möjligt. Om avföringsprovet inte kan analyseras inom 2 timmar från provtagningstillfället, kan det förvaras i upp till 24 timmar i 4 °C (G13, 1). Odling kan också användas som alternativ för att säkra eventuella toxinproducerande isolat vid långtidsförvaring.

Typ av diagnostiskt test

De traditionella metoderna Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) och EIA, samt cytotoxicitetstest, har under de senaste åren successivt ersatts av NAAT-baserade tekniker som till största del detekterar toxingenerna hos *C. difficile*. NAAT-baserad diagnostik direkt på feces är i de flesta fall känsligare än exempelvis ELISA-baserad metodik. Dessutom är NAAT-baserade metoder inte

känsliga för nedbrytning av toxiner i feces vid inkorrekt provförvaring. NAAT-diagnostikens roll har debatterats och särskilt har metodens höga känslighet ifrågasatts, eftersom den ökar sannolikheten för att man detekterar asymtomatiskt bärarskap (2). Resultaten kan också leda till osäkerhet i den fortsatta hanteringen av patienter och i huruvida bärarskap utgör en smittrisk för andra eller inte.

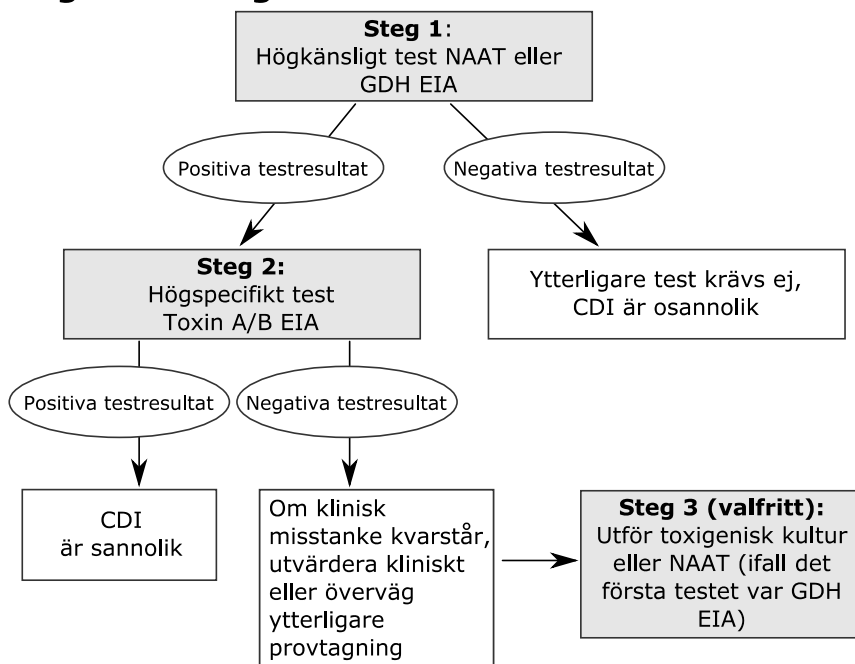
Folkhälsomyndigheten har löpande samlat in information om vilken typ av diagnostik som laboratorierna använder. Syftet har varit att upptäcka om det finns ökning eller minskning i incidens som kan bero på ändrad metod och/eller känslighet. I jämförelse med internationella studier har, med några få undantag, vi inte kunnat detektera några större ökning i incidens som orsakats av byte till känsligare diagnostik (3).

Av de 26 laboratorier som utför CDI-diagnostik i Sverige, hade 18 en stabil bakgrundsnivå i antalet diagnostiserade fall för perioden 2013–2015. Variationerna för de övriga 8 laboratorierna kan bero på utbrott, förändrad diagnostik, eller andra orsaker. Antalet laboratorier som använder NAAT-baserad diagnostik har också ökat: från 12 av 28 laboratorier 2013, till 17 av 26 laboratorier 2015. Incidensen har minskat under perioden, trots att fler laboratorier övergått till känsligare NAAT-baserade detektionsmetoder och ökat sin provtagningsfrekvens (3).

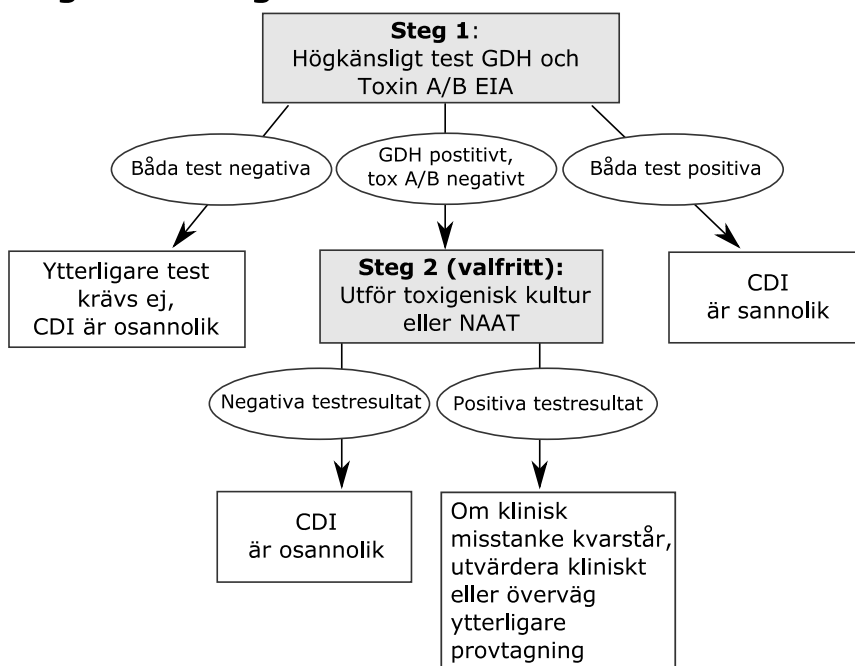
ECDCs rekommendationer av diagnostisk algoritm redovisas i figur 1 och bygger på att toxin ska påvisas.

Figur 1. Flödesschema för de av ECDC föreslagna alternativen för att diagnostisera CDI. Bilden är adapterad från (4).

Diagnostisk algoritm alternativ 1



Diagnostisk algoritm alternativ 2



De testalgoritmer som rekommenderas i underlagen till denna rapport bygger i huvudsak på en primär screening med en snabb och känslig metod och på bekräftelse av toxinproduktion med en robust metod. För genomgång, se tabell 3a och 3b i bilaga 3.

Rekommendation av diagnostisk metod i Sverige

Rekommendationen för diagnostisk metod och algoritm utgår från de angivna referenserna i tabell 3a och 3b i bilaga 3 och från rekommendationernas validitet och styrka. NAAT-baserade metoder har, i de svenska nationella övervakningsrapporterna, visat sig ge en relativt jämn positivitetsfrekvens, medan immunologiska metoder generellt har en högre spridning. Våra rekommendationer är att metoden bör ha en hög sensitivitet för detektion av *C. difficile* och en hög specificitet för toxin och/eller toxingener. Algoritmen för immunologisk detektion ska detektera toxin B eller toxin A plus toxin B. Algoritmen för NAAT ska detektera en konserverad region av toxingenerna. Det går inte att ge en generell rekommendation om metodprincip, utan det beror på den valda metodens aktuella prestanda.

Rekommendationer för val av diagnostisk algoritm

Rekommendationerna är indelade i ”Lagstadgad”, ”Stark” och ”Svag” (se metodavsnitt).

Stark rekommendation:

- Använd en metod och algoritm som har hög sensitivitet och hög specificitet för toxin och/eller toxingener
- Välj en metod som detekterar toxin B, eller toxin A plus toxin B, när det gäller immunologiska metoder
- Använd inte immunologiska metoder som endast detekterar toxiner som enda diagnostiska test
- Använd en metod som detekterar en konserverad region av toxingenerna, när det gäller NAAT-metoder
- Använd odling som komplement för kvalitetssäkring och för att möjliggöra epidemiologisk typning

Epidemiologisk typning

Sedan 1990-talets början har PCR-baserad typning fått en dominerande ställning framför allt i Europa, så kallad PCR-ribotypning. I Nordamerika var typningsmetodiken annorlunda och utgick från PFGE (Pulsed field gel electrophoresis) och REA (Restriction endonuclease), men överlag har typningsmetoderna visats ha likvärdig upplösning (5). Typning blev ett viktigt instrument i och med flera stora utbrott av *C. difficile* på sjukhus, bland annat PCR-ribotyp 027 i Nordamerika i början av 2000-talet. Den epidemiologiska typningen är, till skillnad från primärdiagnostik, ofta centraliserad för att upptäcka utbrott och stoppa smittspridning. I dag är PCR-ribotypning fortfarande en dominerande och relativt enkel metod för utbrottsanalys, även om sekvensering av hela bakteriens genom med massiv parallellsekvensering nu är på snabb

frammarsch. För laboratorier med primärdiagnostik har det även kommit nya diagnostiska metoder som direkt kan påvisa vissa typer som i litteraturen kallas ”hypervirulenta” (exempelvis typ 027). Det finns även metoder för att typa med så kallad MALDI-TOF-teknik, för att snabbare och billigare kunna identifiera lokala utbrott av *C. difficile* (6). Sådan apparatur finns nu i princip på varje lokalt laboratorium och det är därför en utmärkt metod för att preliminärt undersöka smittsamband mellan de hittills viktigaste PCR- ribotyperna.

För all epidemiologisk typning krävs framodlade bakteriekulturer, och det är därför nödvändigt att säkra en odling om typning kan bli aktuellt. Upplösningen och frågeställningen är de faktorer som avgör vilken metod som är lämplig för olika typningsbehov. Snabbtypning med MALDI-TOF-teknik har en tillräcklig upplösning för att övervaka och detektera lokala smittspridningar (6). Metodens främsta fördel är att lokala laboratorier kan göra snabba och billiga typningar vid misstänkta utbrott och att den kan användas som screeningmetod vid misstänkta utbrott.

PCR-ribotypning har en tillräcklig upplösning och en standardiserad nomenklatur, vilket gör att metoden lämpar sig för molekylär typning vid misstänkta utbrottsituationer och nationell övervakning. Eftersom typernas nomenklatur är standardiserad, kan man lätt dela information nationellt och internationellt. Metoden är dock tidskrävande och relativt kostsam, det är därför vanligt att typningen endast utförs på ett centraliserat referenslaboratorium.

Vid behov av ytterligare upplösning kan helgenomsekvensering användas. Metoden är fortfarande relativt kostsam och arbetsintensiv och den kräver speciell utrustning och kunskap som i dag bara finns på ett fåtal lokala laboratorier. Med hjälp av helgenoms-single nucleotide polymorphism (SNP)-analys kan man utreda släktskap mellan isolat och bedöma om isolat av samma PCR-ribotyp har spridits inom en vårdinrättning; om de inte är nära besläktade har de alltså troligtvis importerats från separata källor. Helgenomsanalys bör inte utföras utan en föregående PCR-ribotypning, eftersom PCR-ribotyp inte kan extrapoleras från helgenomsdata. Det finns ingen standardiserad nomenklatur och därför lämpar sig inte helgenoms-SNP-analys för nationell övervakning.

Referenser

1. Folkhälsomyndigheten. Referensmetodik. Clostridium difficile-laboratoriediagnostik. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; [updated March 19 2013, cited February 23 2017]. Available from: http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/Clostridium_difficile-laboratoriediagnostik
2. Davies KA, Longshaw CM, Davies GL et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet infect dis.* 2014;14(12):1208-19
3. Folkhälsomyndigheten. Sjukdomsstatistik. Clostridium difficile-infektion. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; [updated August 19 2016, cited February 23 2017]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/sjukdomsstatistik/clostridium-difficile-infektion/>
4. Chrobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, Wilcox MH and Kujiper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microb and Infect.* 2016; 1-19.
5. Killgore G, Thompson A, Johnson S, Brazier J, Kujiper E, Pepin J, et al. Comparison of Seven Techniques for Typing International Epidemic Strains of *Clostridium difficile*: Restriction Endonuclease Analysis, Pulsed-Field Gel Electrophoresis, PCR-Ribotyping, Multilocus Sequence Typing, Multilocus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis, Amplified Fragment Length Polymorphism, and Surface Layer Protein A Gene Sequence Typing. *Journal of Clinical Microbiology.* 2008;46(2):431-7.
6. Rizzardì 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.

Vårdhygieniska åtgärder

En person med symtomgivande CDI sprider stora mängder sporer till omgivningen. Dessa sporer är resistenta mot alkoholbaserat desinfektionsmedel och vanliga rengöringsmedel. Sporererna kan överleva i månader och utgör en smittrisk genom direkt och indirekt överföring från miljön. Förebyggande basala hygienrutiner utgår alltid från föreskrifterna, SOSFS 2015:10 (1), och därutöver tillämpas vid CDI utökade hygienåtgärder. I detta kapitel presenteras resultatet av Folkhälsomyndighetens genomgång av den samlade kunskapen om vårdhygieniska åtgärder för att förebygga ytterligare smittspridning vid konstaterad CDI. Vi har inkluderat grundläggande smittspridning, proaktiva hygienåtgärder, handhygien, desinfektion och städrutiner.

Händerna är en viktig smittväg

För att få en symtomgivande CDI måste personen smittas av *C. difficile* och ha en rubbad tarmflora. Smittspridning av resistenta sporer sker frekvent i sjukhusmiljö och 7–40 procent av sjukhuspatienterna bär på bakterien, beroende på det endemiska läget och vistelsetiden på sjukhus (2-4). Smitta sker fekalt-oralt, men både smitt dosen och inkubationstiden är okänd och anses helt bero på antikroppssvaret på bakteriens toxiner (5) och graden av störd tarmflora (6). Den viktigaste smittvägen är via vårdpersonalens händer, med eller utan handskar (3). Smitta kan också spridas indirekt från miljön, exempelvis via rektaltermometrar och bäcken (7). Bristande hygien- och städrutiner riskerar att ytterligare bidra till smittspridning och ett ökat bärarskap av *C. difficile*, vilket i sin tur ökar risken för CDI hos vissa patienter.

Patienter utan diarrésymtom som bär på *C. difficile* skulle kunna utgöra en potentiell smittkälla på sjukhus (4). Flera studier har dock misslyckats med att visa någon bestående effekt av att eradikera ett sådant bärarskap och att minska frekvensen av CDI (8, 9). Asymtomatiskt bärarskap hos sjukvårdspersonal har ibland angetts som en möjlig smittkälla, men i flera studier av personal har man funnit ett lågt bärarskap på 0–1,7 procent (10-12). Det hindrar inte att personal också kan bli sjuka som alla andra, om tarmfloran rubbas, exempelvis vid antibiotikabehandling (13, 14).

Handhygien – med tvål och vatten i första hand

Handsprit dödar enbart växande bakterier, men är verkningslös på *C. difficile*-sporer (15-17). Därför är det avgörande med handtvätt med tvål och vatten för att mekaniskt reducera mängden sporer före handdesinfektion. Evidensen i klinisk verklighet är dåligt studerad, men effekten av tvål och vatten har dokumenterats i flera experimentella försök (18, 19). Dock har kliniska studier inte lyckats visa att enbart handsprit under endemiska förhållanden ökar förekomsten av CDI (20-22).

Europeiska riktlinjer väljer dock att alltid förorda handhygien med tvål och vatten följt av handsprit vid vård av CDI-patient (G7). I Nordamerika rekommenderar man tvål och vatten enbart vid epidemisk CDI (G15).

Andra hygienåtgärder

Handskar, förkläde och enkelrum med egen toalett rekommenderas ofta vid vården av en CDI-patient, för att begränsa smittspridning. Användning av handskar visade sig minska smittspridningen och signifikant reducera CDI-incidens från 7,7 fall till 1,5 fall per 1 000 vårdtillfällen i en studie (23). Värden av förkläde är i studier oftast effektivt som en åtgärd bland flera och rekommenderas oftast tillsammans med andra åtgärder (24). Två studier visar en tendens till lägre CDI-frekvens genom användandet av enkelrum jämfört med flerbäddsrum (3, 25). Hur länge dessa specifika hygienåtgärder krävs bedöms olika. I USA anser Centers for Disease Control and Prevention (CDC) att smittsamheten och behovet av isolering kvarstår tills avföringen har normaliserats (G15), medan irländska och skotska riktlinjer lättar restriktionerna först när patienten varit symptomfri i 48 timmar (G9, G12). För en samlad jämförelse av rekommendationer, se tabell 4a och 4b i bilaga 4.

Städning och desinfektion

Förekomst av sporer på patientnära ytor och föremål såsom sängbord, garderob, blodtrycksmanschett och rektaltermometrar har sammankopplats med smittspridning (26-28). Därför brukar vårdpersonalen rekommenderas att använda engångsartiklar och patientbundna hjälpmedel, men för de flesta åtgärder saknas evidens att de var för sig har någon preventiv effekt. Det finns dock samband mellan hög sporförekomst i omgivande miljö och CDI (29, 30), detta visar indirekt på betydelsen av fungerande städrutiner i vårdmiljön.

Redan 1988 konstaterades att klorlösningar är effektiva mot *C. difficile* i sjukhusmiljö (31). En engelsk cross-over-studie under två år visade signifikant reduktion av CDI-incidensen efter införandet av städning med hypoklorit 1 000 ppm på en avdelning, jämfört med kontrollavdelning (30). I en annan studie noterades att fallen av CDI minskade med 48 procent sedan man infört slutstädning med klor (32). Effektreduktion vid närvaro av organisk förorening gör att de flesta experter rekommenderar initial mekanisk rengöring följt av klordesinfektion (33). Nyligen har man dock visat att organisk förorening i sjukhusmiljön inte reducerade avdödningseffekten, i motsats till laboratorieförsök (34). Stark och ibland irriterande klordoft och korrosionsproblematik begränsar den praktiska användningen av klor i sjukhusmiljön (33). Trots detta rekommenderas klor i de flesta europeiska riktlinjer (G6), eftersom städning med rengöringsmedel utan klor i många fall ökar sporulering och är ineffektiva (35). Man kan också torka av tagtytor med klorduk, eftersom det minskar den generella bärarfrekvensen på vårdpersonalens händer och indirekt leder till minskad smitta (36). Rengöringsdukar med klor har även i studier visat viss effekt på sporer (37, 38),

men det är metodologiskt svårt att avgränsa avdödningseffekten från den mekaniska avtorkningen (39). I Sverige har vi historiskt inte haft några större utbrott av CDI inom vården och därför förlitat oss på mekanisk rengöring och tensider. Men på senare år har flera utbrott av virulenta stammar medfört att man inom hälso- och sjukvården använt klorpreparat med gott resultat (40).

Desinfektion av vådrum med väteperoxidånga, även kallat HPV, har rapporterats vara verksamt vid slutstädning efter CDI (41-44), men studierna hittills har många svagheter och endast en studie har visat en klinisk reduktion av CDI-incidensen (43). Detta beror på skilda praktiska förutsättningar i studierna, där luftcirkulation i rummet och tätning av dörrar och fönster kan variera. UV-ljus (UV-C) har i tre studier (45-47) visat en varierande avdödning av *C. difficile*-sporer på 1,7–4,0 log₁₀ i vådrum. Effekten gäller endast belysta ytor, så UV-lampans placering har stor betydelse. Kliniska effektdata saknas ännu för denna teknik. Bland övriga sporicidala kandidater kan nämnas perättiksyra, även kallat PAA, som enligt tester är lika effektivt som hypoklorit 1 000 ppm (48) och klordioxid (49). Även för dessa båda desinfektionsalternativ saknas dock kliniska data och effektdata behöver upprepas. För evidensgenomgång, se tabell 5 i bilaga 4.

Kunskapsluckor

- Smittspridning med *C. difficile* på sjukvårdsinrättningar är visserligen väldokumenterad, men samtidigt starkt beroende på
 - frekvensen av bärarskap, vilken ofta är okänd
 - en okänd betydelse av hur förekomsten av sporer i miljön påverkar smittspridningen
 - okända effekter av kvalitén på befintliga hygienrutiner
- Kunskap kring betydelsen av CDI-patientens egen handhygien och värdet av preventionsåtgärder i hemmet för att förebygga återfallsrisk saknas
- Utbrottsituationer föranleder ibland utvärdering av flera hygienåtgärder tillsammans, vilket skapar svårigheter att avgöra vilka hygienåtgärder som bevisligen fungerar. Fler studier behövs därför för att kunna påvisa statistisk signifikant skillnad av enskilda preventiva åtgärder före och efter införandet, både vid uppmärksammade utbrott såväl som i klinisk vardag
- Det saknas kunskap om miljövänliga sporicidala rengöringsmedel och värdet av att använda dessa under lågintensiva spridningsförhållanden på vårdboende och sjukhus

Rekommendationer vårdhygieniska åtgärder

Rekommendationerna är indelade i ”Lagstadgad”, ”Stark” och ”Svag” (se metodavsnitt).

Stark rekommendation:

- Förebyggande åtgärder skall alltid tillämpas som vid gastroenterit (SOSFS2015:10). Avvakta inte provresultat för CDI. Händerna ska tvättas med tvål och vatten efter vårdtagarna arbete hos individ med CDI. Därefter görs handdesinfektion
- Enkelrum med egen toalett rekommenderas för CDI-patienter med diarré
- Dagliga städrutiner med mekanisk avtorkning och rengöringsmedel med tensider är basal rutin och kombineras med efterföljande klorinnehållande desinfektion vid tecken på epidemisk spridning av CDI

Svag rekommendation:

- Använd rumsbunden medicinsk utrustning som rengörs regelbundet, eller använd engångsutrustning
- Väteperoxidånga och UV-C kan kombineras med slutstädning efter CDI i situationer med ökad epidemisk spridning

Referenser

1. Basal hygien i vård och omsorg (SOSFS 2015:10). Stockholm: Socialstyrelsen; 2016 [cited May 18 2017]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/sosfs/2015-10>
2. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis*. 1992;166(3):561-7.
3. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320(4):204-10.
4. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis*. 2007;45(8):992-8.
5. 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.
6. Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE. Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *American Journal of Gastroenterology*. 1994;89(4):519-23.
7. Brooks SE, Veal RO, Kramer M, Dore L, Schupf N, Adachi M. Reduction in the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in an acute care hospital and a skilled nursing facility following replacement of electronic thermometers with single-use disposables. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(2):98-103.
8. Bender BS, Bennett R, Laughon BE, Greenough WB, 3rd, Gaydos C, Sears SD, et al. Is *Clostridium difficile* endemic in chronic-care facilities? *Lancet*. 1986;2(8497):11-3.
9. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, Quick JN, Clabots CR, Peterson LR, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1992;117(4):297-302.
10. Cohen RS, DiMarino AJ, Jr., Allen ML. Fecal *Clostridium difficile* carriage among medical housestaff. *New Jersey medicine : the journal of the Medical Society of New Jersey*. 1994;91(5):327-30.
11. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Teasley DG, Gebhard RL, Schwartz ML, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med*. 1986;146(1):95-100.
12. Sall O, Johansson K, Noren T. Low colonization rates of *Clostridium difficile* among patients and healthcare workers at Orebro University Hospital in Sweden. *APMIS*. 2015;123(3):240-4.
13. Arfons L, Ray AJ, Donskey CJ. *Clostridium difficile* infection among health care workers receiving antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1384-5.
14. Strimling MO, Sacho H, Berkowitz I. *Clostridium difficile* infection in health-care workers. *Lancet*. 1989;2(8667):866-7.
15. Clabots CR, Gerding SJ, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Detection of asymptomatic *Clostridium difficile* carriage by an alcohol shock procedure. *J Clin Microbiol*. 1989;27(10):2386-7.
16. Loo VG. Environmental interventions to control *Clostridium difficile*. *Infectious disease clinics of North America*. 2015;29(1):83-91.
17. Romanenko VI. [Preservation of bacterial spores in 96% ethyl alcohol]. *Mikrobiologija*. 1982;51(4):691-2.
18. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, Gerber R, Sambol SP, Parada JP, et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(6):565-70.

19. Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, Fenn S, Libman MD. Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2009;30(10):939-44.
20. Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL. Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(5):479-83.
21. Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(7):650-3.
22. Knight N, Strait T, Anthony N, Lovell R, Norton HJ, Sautter R, et al. *Clostridium difficile* colitis: a retrospective study of incidence and severity before and after institution of an alcohol-based hand rub policy. *Am J Infect Control*. 2010;38(7):523-8.
23. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med*. 1990;88(2):137-40.
24. Cooper C, Jump R, Chopra T. Prevention of infection due to *Clostridium difficile*. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(4):999-1012.
25. Berild D, Smaabrekke L, Halvorsen DS, Lelek M, Stahlsberg EM, Ringertz SH. *Clostridium difficile* infections related to antibiotic use and infection control facilities in two university hospitals. *J Hosp Infect*. 2003;54(3):202-6.
26. Fawley WN, Wilcox MH. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect*. 2001;126(3):343-50.
27. Jernigan JA, Siegman-Igra Y, Guerrant RC, Farr BM. A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(7):494-9.
28. Manian FA, Meyer L, Jenne J. *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17(3):180-2.
29. Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):995-1000.
30. Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Infection*. 2003;54(2):109-14.
31. Kaatz GW, Gitlin SD, Schaberg DR, Wilson KH, Kauffman CA, Seo SM, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *American Journal of Epidemiology*. 1988;127(6):1289-94.
32. Hacek DM, Ogle AM, Fisher A, Robicsek A, Peterson LR. Significant impact of terminal room cleaning with bleach on reducing nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control*. 2010;38(5):350-3.
33. Rutala WA, Weber DJ. Uses of inorganic hypochlorite (bleach) in health-care facilities. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(4):597-610.
34. Zhang A, Nerandzic MM, Kundrapu S, Donskey CJ. Does organic material on hospital surfaces reduce the effectiveness of hypochlorite and UV radiation for disinfection of *Clostridium difficile*? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(10):1106-8.
35. Wilcox MH, Fawley WN. Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*. *Lancet*. 2000;356(9238):1324.

36. Kundrapu S, Sunkesula V, Jury LA, Sitzlar BM, Donskey CJ. Daily disinfection of high-touch surfaces in isolation rooms to reduce contamination of healthcare workers' hands. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(10):1039-42.
37. Orenstein R, Aronhalt KC, McManus JE, Jr., Fedraw LA. A targeted strategy to wipe out *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(11):1137-9.
38. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Efficacy of different cleaning and disinfection methods against *Clostridium difficile* spores: importance of physical removal versus sporicidal inactivation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1255-8.
39. Siani H, Cooper C, Maillard JY. Efficacy of "sporicidal" wipes against *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control.* 2011;39(3):212-8.
40. Toepfer M, Magnusson C, Noren T, Hansen I, Iveroth P, Offenbartl K. [Insidious and widespread outbreak of *Clostridium difficile*. Changed cleaning procedures and frequent evaluations cut infection rates in half]. *Lakartidningen.* 2014;111(1-2):24-7.
41. Barbut F, Menuet D, Verachten M, Girou E. Comparison of the efficacy of a hydrogen peroxide dry-mist disinfection system and sodium hypochlorite solution for eradication of *Clostridium difficile* spores. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2009;30(6):507-14.
42. Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis.* 2010;50(11):1450-7.
43. Boyce JM, Havill NL, Otter JA, McDonald LC, Adams NM, Cooper T, et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(8):723-9.
44. Cooper T, O'Leary M, Yezli S, Otter JA. Impact of environmental decontamination using hydrogen peroxide vapour on the incidence of *Clostridium difficile* infection in one hospital Trust. *J Hosp Infect.* 2011;78(3):238-40.
45. Boyce JM, Havill NL, Moore BA. Terminal decontamination of patient rooms using an automated mobile UV light unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(8):737-42.
46. Nerandzic MM, Cadnum JL, Pultz MJ, Donskey CJ. Evaluation of an automated ultraviolet radiation device for decontamination of *Clostridium difficile* and other healthcare-associated pathogens in hospital rooms. *BMC Infect Dis.* 2010;10:197.
47. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Room decontamination with UV radiation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(10):1025-9.
48. Block C. The effect of Perasafe and sodium dichloroisocyanurate (NaDCC) against spores of *Clostridium difficile* and *Bacillus atrophaeus* on stainless steel and polyvinyl chloride surfaces. *J Hosp Infect.* 2004;57(2):144-8.
49. Perez J, Springthorpe VS, Sattar SA. Activity of selected oxidizing microbicides against the spores of *Clostridium difficile*: relevance to environmental control. *Am J Infect Control.* 2005;33(6):320-5.

Antibiotikaanvändning och probiotika

Hos personer som är koloniserade med *C. difficile* är antibiotikabehandling den enskilt största riskfaktorn för att primärinsjukna i CDI. De flesta antibiotika har visats kunna utlösa CDI, men risken anses vara högre med cefalosporiner, klindamycin och kinoloner. För att minska risken för CDI är det därför viktigt med åtgärder både för att minska den onödiga antibiotikaförbrukningen i stort och för att styra bort användningen från riskpreparat. Åtgärder för att optimera användningen av antibiotika brukar på engelska kallas för ”antimicrobial stewardship”. Ett motsvarande svenskt begrepp saknas.

Mekanismen bakom antibiotikautlöst CDI anses vara att antibiotika rubbar tarmens bakteriella normalflora, så att *C. difficile* får utrymme att växa till och bilda de sjukdomsframkallande toxinerna A och B. Att reducera risken för CDI genom olika antibiotikastrategier, ligger därför nära till hands. Försök att minska risken för att primärinsjukna i CDI genom att administrera probiotika för att återställa tarmens normalflora, har också rönt intresse.

Eftersom sjukhus har ett högt antibiotiketryck och högst förekomst av CDI, har de flesta studier och åtgärdsprogram varit inriktade mot att förebygga CDI i sådana miljöer. Det har dock blivit uppenbart att CDI även sprids inom äldreomsorgen och drabbar patienter i öppenvård (1, 2).

Bakgrund

Sedan antibiotikaassocierad diarré orsakad av *C. difficile* först beskrevs har studier visat att de flesta antibiotika kan utlösa CDI. Vissa preparat och preparatgrupper förknippas dock med än högre risk än andra, och oftast pekats cefalosporiner, klindamycin och kinoloner ut (3).

Risken för att ett visst antibiotika ska utlösa CDI beror på flera faktorer, såsom läkemedlets verkningsmekanism, effekt på *C. difficile*, antibakteriellt spektrum och påverkan på tarmfloran, tillsammans med patientfaktorer och lokal epidemiologi, så som använda preparat och resistens hos *C. difficile*. Studier i djurmodeller och in vitro tyder på att risken kan bero på olika preparats effekt mot *C. difficile* och preparatens olika förmåga att stimulera toxinproduktion eller verka sporhämmande. Detta skulle kunna förklara att vissa bredspektrumpreparat, såsom anti-pseudomonaspenicilliner, är behäftade med en jämförelsevis låg risk att utlösa CDI på grund av sin antibakteriella effekt på *C. difficile*. Samtidig användning av flera preparat och längre duration av antibiotikabehandling anses också öka risken för CDI, enligt vissa studier, men dessa resultat bör tolkas försiktigt enligt en översikt (4).

Antibiotikapolicy minskar risken för primärinsjuknande i CDI på sjukhus

Antibiotikabehandling, särskilt med ovan nämnda ”riskpreparat”, anses vara den viktigaste riskfaktorn för att insjukna i CDI. Tilläggsdokumenten för denna genomgång refererar till studier som visar att man kan minska antalet fall genom att antingen minska den onödiga antibiotikaförbrukningen i stort, eller genom att styra bort användningen från riskpreparat. Forskarna betonar också att man måste beakta lokal epidemiologi och lokala rutiner kring antibiotikaanvändning för att identifiera relevanta riskpreparat. Konceptet att med olika metoder förbättra användningen av antibiotika för att motverka resistensutvecklingen och minska risken för negativa effekter, som exempelvis CDI, kallas för ”antimicrobial stewardship” och beskrivs närmare längre fram i detta kapitel.

I sina rekommendationer för att förebygga CDI på sjukhus, tar samtliga grunddokument upp antibiotikapolicy och/eller strukturer för att optimera antibiotikaanvändning. En detaljerad sammanställning visas i tabell 6a och 6b i bilaga 5.

Antibiotikapolicy för att förebygga CDI inom äldrevård och äldreomsorg

Ökande ålder är en riskfaktor för att insjukna i CDI (5-7) och för allvarlig CDI, inklusive återfall och ökad mortalitet. Det har lett till ökad uppmärksamhet kring betydelsen av CDI på äldreboenden. I Kanada har man bland annat kunnat visa att risken för att insjukna i CDI är högre på äldreboenden med högt antibiotiketryck, jämfört med boenden med låg användning (8). Därför framhålls vikten av att införa ”antibiotic stewardship” också inom äldrevård och äldreomsorg (9-15). I tabell 7 i bilaga 5 finns en sammanställning av rekommendationerna i de tilläggsdokument som påträffades avseende antibiotikaanvändning för att förebygga CDI inom äldreomsorg (5, 10, 14, 16-18).

Antibiotikapolicy för att förebygga CDI-förekomst i samhället

En betydande andel av CDI debuterar utan föregående sjukhuskontakt, i en svensk studie var andelen 28 procent (19). Hos dessa patienter är också exposition för antibiotika den viktigaste riskfaktorn (20). Man har i en modell byggd på verkliga data i åtminstone en studie visat ett samband mellan CDI-förekomst i samhället och antibiotikaföreskrivning på recept (21). Två metaanalyser visar att risken för att utlösa samhällsassocierad CDI var störst för klindamycin, följt av fluorokinoloner och cefalosporiner, medan tetracykliner inte tillskrevs någon ökad risk i den ena analysen (22, 23).

I storleksordningen en tredjedel till en fjärdedel av patienterna med samhällsassocierad CDI hade inte exponerats för antibiotika i anslutning till sjukdomsdebuten (24). Det har väckt frågor om utlösande orsak i dessa fall, och intag av protonpumpshämmare (PPI) nämns ofta som en riskfaktor (25). Det är dock inte fastställt huruvida risken för CDI är en direkt effekt av PPI-behandling,

eller beror på hög ålder och andra samtidiga sjukdomar. Det finns en kunskapslucka beträffande orsaken till varför vissa personer insjuknar i CDI trots avsaknad av föregående antibiotikabehandling, oavsett var sjukdomsdebuten sker.

I en systematisk översikt över ”antimicrobial stewardship” i öppenvård nämns CDI, men utan koppling till specifika åtgärder (26). Vikten av att optimera, och därmed oftast minska, antibiotikaanvändningen i samhället i stort (utanför sjukhus) har påtalats.

Det saknas tydliga rekommendationer om hur samhällsassocierad CDI kan förebyggas med en antibiotikapolicy. Huvudbudskapen i de studerade publikationerna kan dock uttryckas som att man bör undvika omotiverad antibiotikaanvändning och undvika riskpreparat, alltså i stället använda smalspektrumpreparat, så långt det är möjligt.

Motsägelsefull evidens för probiotikas effekt att förebygga CDI

Probiotika har studerats för att se om det kan förebygga antibiotikaassocierad diarré i allmänhet, och CDI i synnerhet. Bland grunddokumenten tas det dock bara upp i det irländska (G9). SHEA (The Society for Healthcare Epidemiology of America) listar probiotikas effekt för att förebygga CDI som en kunskapslucka (G15).

Probiotika definieras av Världshälsoorganisationen (WHO) och FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation (FAO) som levande mikroorganismer som ger en hälsovinst till en värd som tillförs adekvata mängder (27). Vad gäller möjligheten att förebygga CDI har mest intresse ägnats åt jästsvampen *S. boulardii*, samt laktobaciller och bifidobakterier. Huvudmekanismen antas vara att blockera toxinreceptorer, men det finns också teorier om potentiell effekt via sekretion av antimikrobiella molekyler, immunomodulerande effekter och hämning av bakteriell kolonisation. *S. boulardii* höjer också nivåerna av IgA-antitoxin A och utsöndrar ett proteas som hydrolyserar *C. difficile*-toxin A och B (28).

Olika probiotika har prövats för att förebygga såväl primär CDI, som återfall (29-32). Ett antal systematiska översikter har också försökt sammanställa evidensen för att ge, eller inte ge, probiotika för att förebygga CDI (bilaga 5 tabell 8-9) (28, 33-35, G17). Metodologin i både grundstudier och metaanalyser har dock kritiserats, bland annat för att studierna saknat tillräcklig statistisk styrka för att kunna påvisa skillnader. Forskarna har heller inte tagit hänsyn till vilken antibiotikaklass-, eller typ av probiotika, patienterna fått.

Sammanfattningsvis är således evidensen för att ge probiotika motsägelsefull både vad gäller att förebygga primär CDI och vad gäller att förebygga återfall vid förnyad antibiotikaexposition.

”Antimicrobial stewardship”

Många av de granskade dokumenten framhåller att ett antibiotikapolityprogram, ”antimicrobial stewardship”, bör införas för att förebygga CDI. Här ger vi ingen fullständig genomgång av vad ”antimicrobial stewardship” innebär, men enligt en tidig beskrivning från IDSA (The Infectious Diseases Society of America) handlar det om att bestämma lämpligt val, dosering, administrationssätt och duration av antimikrobiell behandling. Det primära målet är att optimera kliniska resultat och samtidigt minimera oavsiktliga konsekvenser av antimikrobiell användning (inklusive toxicitet), selektion av patogena organismer, såsom *C. difficile*, och uppkomsten av resistens (36). Liknande formuleringar har publicerats av Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) (37) och USA:s CDC (38). Under tjeckiska EU-ordförandeskapet 2009 formulerades ett förslag till Hospital Antibiotic Stewardship (H-ABS) Programme (39). År 2015 publicerade Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) förslag på 17 nyckelindikatorer och 16 tilläggsindikatorer för ”antimicrobial stewardship” på sjukhus (40).

Stewardship kan beskrivas som *hur* man arbetar för att uppnå målet, det vill säga vilka åtgärder som kan användas för att förskrivarna ska ändra sitt beteende i rätt riktning. Ett huvudmål med ”antimicrobial stewardship” är att minimera antibiotikabehandling där den inte alls gör nytta. Det finns översikter som specifikt behandlar hur ”antimicrobial stewardship” kan förbättra situationen avseende *C. difficile*. I dem framhålls det systematiska långsiktiga multidisciplinära arbete som är nödvändigt för att påverka förskrivarbeteende i rätt riktning; inga enskilda åtgärder är lösningen, utan de behöver anpassas till den rådande situationen (41, 42).

Beskrivningar av vilka komponenter som kan ingå i ett generellt antibiotikapolityprogram är olika detaljerade. Bland grunddokumenten är ett av de skotska mest detaljerat i detta avseende (G12). I NICE guidelines om antimicrobial stewardship 2015 framhålls att förekomst av CDI kan användas som ett effektmått på hur bra en antibiotikapolity efterlevs (43), men evidensen för hur CDI-frekvensen påverkas av stewardship-program är ofullständigt kartlagd.

Än finns inget bra svenskt begrepp för uttrycket ”antimicrobial stewardship” men arbetssättet påminner mycket om Stramas. I Sverige har dock Strama hittills haft huvudsakligt fokus på primärvården där mest antibiotika förskrivs. Arbetet har länge varit inriktat på följsamhet till rekommendationer om behandling och diagnostik, men strukturella komponenter och implementering uppmärksammas allt mer. Det nyinrättade Programråd Strama, som ingår i Sveriges Kommuner och Landstings (SKL:s) kunskapsstyrningsorganisation, avser att arbeta för att de 17 nyckelindikatorerna som TATFAR föreslagit ska implementeras i svensk slutenvård (Tabell 1). Ny kunskap om antibiotikaanvändning och förekomst av CDI inom äldreomsorg och särskilda boenden samlas in i de svenska så kallade

HALT¹-mätningarna, inom ramen för kvalitetsregistret Senior Alert. De kan utgöra en bra grund för hur stewardship-program kan utformas i dessa sammanhang i Sverige.

Tabell 1. Förslag till nyckelindikatorer för "antimicrobial stewardship" (rationell antibiotikaanvändning i slutenvård) (40)

Svensk version av "TATFAR Core Indicators for hospital antimicrobial stewardship programs". Översatt och modifierad till svenska förhållanden av programråd Strama, november 2015. Nyckelindikatorer (=N) med modifiering för svenska förhållanden markeras med *.

NYCKELINDIKATORER för rationell antibiotikaanvändning i slutenvård (enligt Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance [TATFAR])		
Infrastruktur	N1	Finns det ett formellt beslutat program för antibiotikaanvändning på ditt sjukhus?
	N2	Har ditt sjukhus en formell organisation med ansvar för styrning av antibiotikaanvändning ? (multidisciplinär Strama-grupp, läkemedelskommitté eller motsvarande grupp i en patientsäkerhetsorganisation)
	N3	Finns det ett team med kunskap om rationell antibiotikaanvändning tillgängligt på ditt sjukhus?
	N4	Finns det utsedd läkare med ledningsfunktion för antibiotikafrågor på din enhet?
	N5	Finns det apotekare med ansvar för antibiotikafrågor på ditt sjukhus?
	N6	Avsätts det lönemedel och arbetstid för rationell antibiotikaanvändning vid ditt sjukhus?
	N7	Finns det IT-kapacitet vid ditt sjukhus som stödjer rationell antibiotikaanvändning?
Policy och rutiner	N8	Finns det lokala behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner som tar hänsyn till resistensläget vid din enhet?
	N9	Har ditt sjukhus en dokumenterad rutin som kräver att behandlingsindikation ska anges vid antibiotikabehandling?
	N10*	Ska ordination av vissa antibiotikasorter godkännas av särskilt utsedd läkare eller apotekare innan de ges till patienter på din enhet?
	N11	Finns det en formaliserad rutin vid ditt sjukhus för utvärdering av insatt antibiotika 48 timmar efter första ordinationstillfället?
Mätning och återkoppling	N12	Har det sammanställts en kumulativ rapport över resistensläge vid ditt sjukhus det senaste året?
	N13*	Kontrolleras det att behandlingsindikation anges vid antibiotikaordination på ditt sjukhus?
	N14	Görs det utvärderingar av antibiotikaproylax vid kirurgi (preparatval och duration) vid ditt sjukhus?
	N15	Kommuniceras uppföljningar av antibiotikaanvändning direkt till förskrivarna vid ditt sjukhus?

¹ Health-care Associated infections in Long-Term care facilities

-
- N16 **Mäts antibiotikaanvändning** kvantitativt [Defined daily dose (DDD)], [Days of therapy (DOT)] eller [Locally defined prescribed dose (PDD)] per nämndata för vårdproduktion vid ditt sjukhus (per patientbesök, vård dagar eller vårdtillfällen)?*
- N17 Har det under det senaste året sammanställts en **årsrapport** om utfall av antibiotikaanvändning och förbättringsarbete vid ditt sjukhus?
-

*N10 utgår tills vidare för svenska förhållanden. N13 har omformulerats så kontroll via dokumentation utanför patientjournal kan accepteras (t ex via Infektionsverket). N16 har kompletterats med PDD, vi föreslår nämndata per 100 patientbesök/vård dagar/vårdtillfällen.

Rekommendationer för antibiotikaanvändning ("antimicrobial stewardship")

Rekommendationerna är indelade i "Lagstadgad", "Stark" och "Svag" (se metodavsnitt).

Stark rekommendation:

- Inför antibiotikapolity-program, även kallat antimicrobial stewardship, som innebär ändamålsenlig, adekvat och tidsbegränsad antibiotikaanvändning
- Minimera onödig och onödigt bred antibiotikabehandling genom att
 - dagligen utvärdera pågående antibiotikabehandling hos patienter med CDI och sätt ut den så snart det är möjligt
 - utvärdera pågående antibiotikabehandling hos alla patienter systematiskt avseende indikation, odling och resistensmönster
 - prioritera smalspektrumpreparat
- Förbättra antibiotikaordinationer genom att
 - dokumentera indikation
 - ordinera behandlingstid, eller ange stopp- eller utvärderingsdatum
 - utvärdera följsamhet till rekommendationer
 - följa lokal antibiotikaförbrukning
- Ge inte probiotika för att förebygga CDI vid ny antibiotikaexposition

Svag rekommendation:

- Anpassa rekommendationer om antibiotikabehandling och motåtgärder till lokalt resistensläge och C. difficile-epidemiologi
 - Begränsa användning av 2:a och 3:e generationens cefalosporiner, klindamycin och kinoloner
- Ge inte probiotika för att förebygga primär CDI
- Ge inte probiotika för att förebygga CDI vid upprepade återfall

Referenser

1. Khanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of *Clostridium difficile* infection in inpatient and outpatient settings. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(4):409-16.
2. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33 Suppl 1:S42-5.
3. 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.
4. Owens RC, Jr., Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46 Suppl 1:S19-31.
5. Simor AE. Diagnosis, Management, and Prevention of *Clostridium difficile* Infection in Long-Term Care Facilities: A Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(8):1556-64.
6. Hunter JC, Mu Y, Dumyati GK, Farley MM, Winston LG, Johnston HL, et al. Burden of Nursing Home-Onset *Clostridium difficile* Infection in the United States: Estimates of Incidence and Patient Outcomes. *Open forum infectious diseases*. 2016;3(1):ofv196.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2012;61(9):157-62.
8. Daneman N, Bronskill SE, Gruneir A, Newman AM, Fischer HD, Rochon PA, et al. Variability in Antibiotic Use Across Nursing Homes and the Risk of Antibiotic-Related Adverse Outcomes for Individual Residents. *JAMA internal medicine*. 2015;175(8):1331-9.
9. Morrill HJ, Caffrey AR, Jump RL, Dosa D, LaPlante KL. Antimicrobial Stewardship in Long-Term Care Facilities: A Call to Action. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(2):183.e1-16.
10. Chopra T, Goldstein EJ. *Clostridium difficile* Infection in Long-term Care Facilities: A Call to Action for Antimicrobial Stewardship. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60 Suppl 2:S72-6.
11. Rhee SM, Stone ND. Antimicrobial stewardship in long-term care facilities. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(2):237-46.
12. van Buul LW, Sikkens JJ, van Agtmael MA, Kramer MH, van der Steen JT, Hertogh CM. Participatory action research in antimicrobial stewardship: a novel approach to improving antimicrobial prescribing in hospitals and long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1734-41.
13. Moro ML, Gagliotti C. Antimicrobial resistance and stewardship in long-term care settings. *Future microbiology*. 2013;8(8):1011-25.
14. Dyar OJ, Pagani L, Pulcini C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(1):10-9.
15. Crnich CJ, Jump R, Trautner B, Sloane PD, Mody L. Optimizing Antibiotic Stewardship in Nursing Homes: A Narrative Review and Recommendations for Improvement. *Drugs & aging*. 2015;32(9):699-716.
16. Jump RL, Donskey CJ. *Clostridium difficile* in the Long-Term Care Facility: Prevention and Management. *Current geriatrics reports*. 2015;4(1):60-9.
17. Jump RL. *Clostridium difficile* infection in older adults. *Aging health*. 2013;9(4):403-14.

18. 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.
19. Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish C. difficile Study Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1998;26(1):141-5.
20. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, et al. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: a systematic review and meta-analysis. *Infection control and hospital epidemiology.* 2015;36(2):132-41.
21. Dantes R, Mu Y, Hicks LA, Cohen J, Bamberg W, Beldavs ZG, et al. Association Between Outpatient Antibiotic Prescribing Practices and Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Open forum infectious diseases.* 2015;2(3):ofv113.
22. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(9):1951-61.
23. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2013;57(5):2326-32.
24. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, Herwaldt LA, Polgreen PM. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC infectious diseases.* 2011;11:194.
25. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2012 [updated January 19 2016]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>.
26. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infection control and hospital epidemiology.* 2015;36(2):142-52.
27. Food and Agriculture Organization of the United Nations. World Health Organization. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO); October 2001. Available from: https://web.archive.org/web/20121022161702/http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf
28. Crow JR, Davis SL, Chaykosky DM, Smith TT, Smith JM. Probiotics and Fecal Microbiota Transplant for Primary and Secondary Prevention of *Clostridium difficile* Infection. *Pharmacotherapy.* 2015;35(11):1016-25.
29. Auclair J, Frappier M, Millette M. Lactobacillus acidophilus CL1285, Lactobacillus casei LBC80R, and Lactobacillus rhamnosus CLR2 (Bio-K+): Characterization, Manufacture, Mechanisms of Action, and Quality Control of a Specific Probiotic Combination for Primary Prevention of *Clostridium difficile* Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;60 Suppl 2:S135-43.
30. Maziade PJ, Pereira P, Goldstein EJ. A Decade of Experience in Primary Prevention of *Clostridium difficile* Infection at a Community Hospital Using the Probiotic Combination Lactobacillus acidophilus CL1285, Lactobacillus casei LBC80R, and Lactobacillus rhamnosus CLR2 (Bio-K+). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;60 Suppl 2:S144-7.

31. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2012;16(11):e786-92.
32. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. The American journal of gastroenterology. 2006;101(4):812-22.
33. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2012;157(12):878-88.
34. Evans CT, Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* Infection With Probiotics. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;60 Suppl 2:S122-8.
35. Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: a systematic review. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie. 2009;23(12):817-21.
36. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007;44(2):159-77.
37. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Antimicrobial stewardship. Arlington: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC); [updated 2014]. Available from: <http://www.apic.org/Professional-Practice/Practice-Resources/Antimicrobial-Stewardship>.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2014 [updated May 25 2016]. Available from: <https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>.
39. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. Expert review of anti-infective therapy. 2009;7(10):1175-83.
40. Pollack LA, Plachouras D, Gruhler H, Sinkowitz-Cochran R. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) Summary the modified Delphi process for common structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship programs: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2015 [updated June 12 2015]. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/summary_of_tatfar_recommendation_1.pdf.
41. Wenzler E, Mulugeta SG, Danziger LH. The Antimicrobial Stewardship Approach to Combating *Clostridium Difficile*. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2015;4(2):198-215.
42. Piacenti FJ, Leuthner KD. Antimicrobial stewardship and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Journal of pharmacy practice. 2013;26(5):506-13.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. London: NICE Medicines and Prescribing Centre; 2015 [updated August 2015]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/evidence/full-guideline-252320797>.

Övervakning och utbrottsshantering

Ett utbrott av CDI kan ibland vara smygande och svårt att upptäcka. Med en kontinuerlig övervakning blir det enklare att upptäcka en pågående spridning eller anhopning av fall. En färdig åtgärdsplan gör det också lättare att utreda och hantera utbrott på ett effektivt sätt.

Definition av utbrott

Begreppet utbrott associeras vanligtvis till smittspridning utifrån den generella definition som ofta används: ”*smittspridning på en vårdenhhet med två eller fler fall bland vårdtagarna*”.

När det gäller CDI kan även en anhopning av fall utan konstaterad smittspridning klassas som ett utbrott utifrån WHO:s definition: ”*Ett utbrott av [smittsam] sjukdom är detsamma som en förekomst av sjukdomsfall som överstiger den normala, förväntade förekomsten i en definierad grupp av människor, ett geografiskt område eller en säsong.*” (Författarens översättning) (1).

Onödig, eller felaktig, användning av antibiotika i en viss population kan bidra till att fler än förväntat utvecklar CDI, utan att det nödvändigtvis skett en smittspridning. Övervakningen av CDI måste alltså rikta in sig på att detektera både smittspridning och en orimligt hög incidens som är relaterad till icke-rationell antibiotikaanvändning.

Övervakning för att upptäcka utbrott

Typning av *C. difficile*

De svenska erfarenheterna från nationell typning är att smittspridning kan ske i det tysta, trots att falldata har indikerat en stabil bakgrunds nivå. Bakgrunds nivåer bör övervakas lokalt, dels för att sätta upp mål för vilken incidensnivå man vill nå, och dels för att kunna upptäcka utbrott (G7, G9, G13). Det optimala är en kontinuerlig typning av alla *C. difficile*-fynd, för att tidigt kunna avgöra om det finns några epidemiologiska samband mellan olika fall. Om kontinuerlig typning är svårt att uppnå bör man åtminstone vid misstanke om utbrott, eller när incidensen ligger väsentligen högre än riket, odla fram och typa fynd av *C. difficile*. För att möjliggöra detta bör avföringsprov, eller isolat från vårdtagare med CDI, sparas i minst tre månader (G4, G7, G13, G14). Som förstahandsmetod rekommenderas screening med MALDI-TOF, eftersom metoden är snabb och kostnadseffektiv och screeningen ofta kan göras lokalt. Baserat på aktuell svensk kunskap om utbrott, rekommenderas även att isolaten testas för nedsatt känslighet för moxifloxacin, för att ytterligare stärka misstanke om pågående smittspridning. Om misstanken om smittspridning trots detta inte kan avfärdas, rekommenderas verifierande typning med PCR-ribotypning eller helgenomsekvensering.

För beskrivning av typningsmetodiken, se avsnitt om laboratoriemetodik.

Identifiering av utbrottsgräns

Grunddokumenten innehåller olika definitioner av utbrott, men alla framhåller vikten av att känna till bakgrundsnivån av CDI-fall i sitt sjukvårdssystem. För detta krävs en systematisk och kontinuerlig övervakning. Fallen bör även kategoriseras som sjukvårds- respektive samhällsassocierade, enligt beskrivning i avsnitt om epidemiologi (G3, G4, G8, G13, G14, G15, G16). En ökande förekomst av sjukvårdsassocierade fall kan vara indikation på försämrade följsamhet till hygienriktlinjer. Det kan även vara tecken på förändrad antibiotikaanvändning.

Svensk sjukvård har tillgång till strukturerade, elektroniska data från journal- respektive laboratoriesystem. Åtminstone inom slutenvården borde det därför vara fullt möjligt att implementera en metod för automatisk kategorisering, liknande den som Dubberke et al har presenterat (2). Även kommunala särskilda boenden bör ha en rutin för att bedöma om CDI-fall bland deras vårdtagare är relaterade till den egna verksamheten eller inte.

För att räkna ut incidens bör antalet vård dagar användas som nämnare eftersom risken att utveckla CDI är proportionell mot vårdtiden. För långtidsboenden och andra typer av vårdinrättningar kan i stället boendedygn användas som nämnare för att räkna ut incidensen (G9, G15, G16). Beräkningen görs enligt formeln:

$$\frac{\text{Antalet nya, sjukvårdsassocierade fall av CDI på vårdinrättning}}{\text{Antal vård dagar eller boendedagar}} \times 10\,000$$

På sjukhus- respektive landstingsnivå bör vårdgivaren dra en gräns för när incidensen av sjukvårdsassocierad CDI överstiger en låg och eftersträvt värd förekommst. För att avgöra vad som är en rimlig gräns bör nivåerna jämföras med motsvarande i andra, likvärdiga sjukvårdssystem (G15). Det räcker inte att enbart titta på sina egna historiska siffror, eftersom det kan leda till att en hög endemisk nivå accepteras. Statistiska verktyg, till exempel styrdiagram för statistisk processkontroll (även kallat SPC), kan användas för att skilja mellan en naturlig variation i incidens och en signifikant avvikelse (G9, G14). En anhopning av fall behöver inte vara synonymt med ett utbrott, men verksamheten och vårdhygienheten bör se det som en avvikelse som måste studeras närmare. Om misstanke finns om en epidemiologisk koppling mellan två eller flera fall är det viktigt att agera skyndsamt.

Åtgärder vid utbrott

Tabellerna 10a och 10b i bilaga 6 listar de åtgärder som rekommenderas i de studerade grunddokumenten. Här följer en mer utförlig beskrivning av de åtgärder som rekommenderas för svenska förhållanden.

Bilda en utbrottsgrupp

Fyra av de åtta grunddokument som berör utbrottsshantering nämner uttryckligen att vårdhygienisk expertis måste kopplas in när antalet CDI-fall överstiger det normala (G4, G7, G13, G14). De övriga utgår från att vårdhygienexpertis alltid spelar en central roll i arbetet med att förebygga CDI och bekämpa utbrott (G3, G9, G15, G16).

Verksamhetsledningen har det yttersta ansvaret för att hantera ett utbrott och minimera dess konsekvenser, men det är av stor vikt att vårdhygienisk expertis involveras så fort man misstänker en spridning av CDI på en enhet. För att stärka och effektivisera samarbetet mellan verksamhetsledning och vårdhygienisk enhet, kan man ha en utbrottsgrupp i beredskap som agerar i det kritiska läget utifrån ett tydligt uppdrag och klart mandat (G3, G9, G15). Det finns även goda svenska erfarenheter av detta (3, 4). APIC pekar i sin riktlinje på vikten av helhetssyn och samordning mellan olika yrkesgrupper och deras uppgifter, och vi menar att en utbrottsgrupp kan bidra till detta (G16). Exakt vilka funktioner som bör ingå i gruppen beror på omfattningen av utbrottet och får avgöras från fall till fall. Varje vårdgivare bör ha en plan för att samla en utbrottsgrupp och för hur och när den kan sammankallas. I bilaga 7 finns ett par lokala svenska exempel på styrande dokument för utbrottsgrupper.

Överväg smittskyddsanmälan av utbrott

Infektion med *C. difficile* är inte anmälningspliktigt enligt smittskyddslagen (2004:168). Av 2 kap. 5 § framgår dock att behandlande läkare även ska anmäla andra smittsamma sjukdomar som ”fått en anmärkningsvärd utbredning inom ett område eller uppträder i en elakartad form” till smittskyddsläkaren och Folkhälsomyndigheten (5). En specifik gräns för anmärkningsvärd utbredning av CDI går inte att ange. Det är lämpligare att utbrottsgruppen, eller vårdhygienheten, gör en bedömning av varje enskilt utbrotts omfattning.

Förbättra följsamheten till hygien- och städrutiner

När en anhopning av fall eller ett utbrott har identifierats, är första åtgärden att ta reda på graden av följsamhet till hygien- och städrutiner vid CDI på den aktuella enheten. Hygienisk hantering av avfall, smutstvätt och flergångsmaterial hör också till de grundläggande faktorerna för att förebygga smittspridning oavsett agens (6). De rutiner och åtgärder som förordas i svensk kontext hanteras i kapitlet ”Vårdhygieniska åtgärder”. Finns det uppenbara vårdhygieniska brister måste dessa åtgärdas. Utbildning av vårdpersonal och städpersonal, information till vårdtagare och tätare uppföljningar av följsamheten rekommenderas (G4, G7, G9, G13, G14, G15, G16). Informationen till vårdtagarna ska innefatta vad de måste tänka på för att minska risken för att *C. difficile* sprids. Centrala rekommendationer är noggrann handtvätt med tvål och vatten efter toalettbesök och inför måltider (G16).

Uppmana till god handhygien bland vårdpersonalen

Sporformen av *C. difficile* avdödas inte av alkoholbaserade handdesinfektionsmedel. Såvitt vi känner till finns inte heller andra handdesinfektionsmedel på marknaden med effekt på dessa sporer. Därför rekommenderas handtvätt med tvål och vatten efter vårdtagarna nära arbete för att mekaniskt avlägsna sporer (G4, G7, G9, G13, G14, G15, G16). Men för att det ska ha någon effekt på förekomsten av CDI i verksamheten måste vårdpersonalen tvätta sig på rätt sätt och helst vid ett tvättställ som är speciellt avsett för personalen (G3, G4). Handtvätten måste också åtföljas av korrekt handdesinfektion.

Säkerställ en ansvarsfull antibiotikaanvändning

En klok och rationell antibiotikaanvändning är en av de viktigaste preventiva åtgärderna, vilket även nämns i kapitlet om antibiotikaanvändning och probiotika. I en utbrottssituation måste man se över användningen av antibiotika på de drabbade vårdenheterna, utifrån samma kriterier som gäller för prevention av CDI (G3, G4, G7, G9, G13, G14, G15). Det kan också vara värt att överväga en (åtminstone tillfällig) begränsning av högriskantibiotika, såsom kinoloner, cefalosporiner och klindamycin (G14, G15), för att minska risken för insjuknande i CDI hos vårdtagare med hög risk att förvärva clostridiesporer.

Eliminera sporererna

En hög förekomst av clostridiesporer i miljön ökar risken för att vårdtagare ska förvärva dem och utveckla CDI. Effektiv, mekanisk rengöring är grundläggande för att avlägsna sporer. Vid ett konstaterat, pågående utbrott bör de drabbade enheterna städas minst en gång om dagen, sju dagar i veckan, och då framför allt vårdssalar, hygienutrymmen och allmänna utrymmen. För att ytterligare minska risken att livskraftiga sporer finns kvar i miljön rekommenderar vi att man använder spordödande medel² vid städning av vådrum och hygienutrymmen som används av vårdtagare med CDI (G3, G4, G7, G9, G13, G14, G15).

Identifiera infekterade och isolera initialt

På enheter med kända fall av pågående CDI ska man vara uppmärksam på om andra vårdtagare får diarré, särskilt om de samtidigt behandlas med antibiotika. Alla med nytillkommen diarré ska provtas i ett tidigt skede om det finns starka misstankar om CDI. I väntan på provsvar bör man som extra säkerhetsåtgärd vårda dessa individer enligt de rutiner som gäller för vårdtagare med konstaterad CDI (G3, G4, G9, G14, G15, G16).

² Se kapitlet Vårdhygieniska åtgärder

Dokumentera och slutrapportera utbrott

Det här kunskapsunderlaget omfattar inga detaljerade instruktioner för dokumentation, men oavsett smittämne bör ett utbrott dokumenteras från det att det misstänks, fram tills man bedömer att det är över. Det ökar möjligheterna att hantera både det aktuella utbrottet och kommande utbrott på ett framgångsrikt sätt (G9). Exempelvis är det viktigt att dokumentera

- vem som har sagt och gjort vad och när
- hur ansvar för olika uppgifter har fördelats
- vilka vårdtagare som har drabbats eller varit involverade i smittspårning

När utbrottet är över bör det sammanfattas i en slutrapport. Erfarenheterna kan vara värdefulla för många parter: vårdhygien, verksamhetsledning, beslutsfattare, andra vårdgivare, myndigheter och allmänheten.

Ytterligare åtgärder för att häva ett utbrott

För övriga åtgärder är evidensen svag och det är därför svårt att ge tydliga rekommendationer. Därför föreslås ett tillvägagångssätt där man implementerar en eller flera åtgärder i taget (G15, G16). Åtgärderna nedan är inte rangordnade, och alla förslag ska ställas i relation till utbrottets omfattning. Beslut om dessa åtgärder kan tas först efter noggrant övervägande av för- och nackdelar. Utbrottsgruppen bör kontinuerligt utvärdera olika åtgärders effekt och besluta när och hur man ska gå vidare.

När enkelrummen inte räcker till

Eget rum och toalett för vårdtagare med CDI är en del av preventionsarbetet. Om enkelrummen inte räcker till, eller om utbrottet är väldigt omfattande, kan man överväga följande åtgärder (G3, G4, G7, G9, G14, G16):

- Samvårda vårdtagare med verifierad CDI
- Begränsa inläggning av vårdtagare på de drabbade enheterna, alternativt inför tillfälligt intagningsstopp
- Identifiera vårdtagare med hög risk för att förvärva CDI och placera dem om möjligt på annan enhet
- Inför kohortvård³ för vårdtagare med CDI

Stäng och storstäda med spordödande medel

Det grundläggande preventiva arbetet och ovanstående extra åtgärder bör få bukt med utbrottet. Om det ändå fortsätter kan man överväga att tillfälligt stänga och tömma enheten för en grundlig städning med spordödande medel. Städningen bör inkludera lös inredning, medicinteknisk utrustning och hjälpmedel (G3, G7, G9,

³ Kohortvård: *En grupp patienter med samma smittsamma sjukdom som vårdas av särskilt avdelad personal och avskilt från andra patienter.* Definition hämtad från kunskapsunderlag om vinterkräksjuka i vården (7).

G13). Det kan vara lämpligt att samordna denna åtgärd med en planerad tillfällig stängning av enheten eller ordinarie storstädning. Inför en sådan åtgärd måste man noggrant inventera vilka ytor, områden och föremål som ska rengöras och planera hur det ska ske, samt utbilda och ge tydliga instruktioner till dem som ska utföra städningen. Förväntad nytta måste vägas mot kostnader, påverkan på arbetsmiljö med mera.

Kunskapsluckor

- Det är oklart om CDI-förekomsten i ett vårdssystem påverkas av att
 - närstående och andra besökare använder handskar och förkläden
 - vårdgivaren regelbundet utvärderar personalens kunskaper om CDI och CDI-prevention och återkommande ordnar utbildningar i ämnet
 - journalsystemet innehåller en signalfunktion så att vårdpersonal blir uppmärksam på när en patient med pågående eller tidigare CDI läggs in eller överflyttas (G15)

Det är oklart om desinfektion med hjälp av väteperoxidånga eller UV-ljus på ett effektivt sätt kan bidra till att stävja ett utbrott (G14). Detta trots att de har visat sig ha effekt även på sporformen av *C. difficile* (se kapitlet om vårdhygieniska åtgärder).

Rekommendationer för övervakning och utbrottshantering

Rekommendationerna är indelade i ”Lagstadgat”, ”Stark” och ”Svag” (se metodavsnitt).

Lagstadgat:

- Anmäl utbrott till smittskyddsläkare och Folkhälsomyndigheten vid anmärkningsvärd utbredning

Stark rekommendation:

- Övervaka förekomsten av CDI på olika nivåer i sjukvårdssystemet. Sätt mål för högsta accepterade incidensnivå
- Skapa förutsättningar för epidemiologisk typning av positiva fynd genom att spara prov eller uppodlade isolat. Utför epidemiologisk typning vid misstanke om utbrott eller om det förekommer en hög CDI-incidens lokalt
- Kategorisera fallen i sjukvårds- respektive samhällsassocierade
- Vid misstanke om utbrott, involvera vårdhygienisk expertis
- Sammankalla utbrottsgrupp
- Utvärdera och förbättra vid behov följsamheten till CDI-specifika hygien- och städrutiner. Det är särskilt viktigt att utvärdera följsamheten till handhygienrutiner rekommenderade för CDI

- Informera vårdtagare och besökare om CDI och förebyggande åtgärder
- Se över antibiotikaanvändningen
- Utför noggrann mekanisk rengöring vid städning och använd spordödande medel
- Dokumentera utbrottet fortlöpande och sammanställ någon form av slutrapport
- I väntan på provsvar: Tillämpa CDI-rutiner för vårdtagare med diarré och stark misstanke om CDI

Svag rekommendation:

- Om enkelrum och hygienutrymmen inte räcker till:
 - Samvårda vårdtagare med CDI
 - Placera inte vårdtagare med hög risk för CDI på en enhet med utbrott
 - Inför kohortvård
 - Överväg intagningsstopp
- Överväg att stänga och storstäda drabbade enheter

Referenser

1. World Health Organization. Health topics/ Disease outbreaks. Geneva: World Health Organization (WHO); [cited April 23 2016]. Available from: http://www.who.int/topics/disease_outbreaks/en/
2. Dubberke ER, Nyazee HA, Yokoe DS, Mayer J, Stevenson KB, Mangino JE, et al. Implementing automated surveillance for tracking *Clostridium difficile* infection at multiple healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(3):305-8.
3. Toepfer M, Magnusson C, Norén T, Hansen I, Iveroth P, Offenbartl K. Lömskt och omfattande utbrott av clostridium difficile. Stockholm: Läkartidningen; [2014;111:CIIL]. Available from: <http://www.lakartidningen.se/EditorialFiles/IL/%5bCIIL%5d/CIIL.pdf>
4. Ransjö U, Lytsy B, Melhus A, Aspevall O, Artinger C, Eriksson BM, et al. Hospital outbreak control requires joint efforts from hospital management, microbiology and infection control. *J Hosp Infect*. 2010;76(1):26-31
5. Smittskyddslag (SFS 2004:168). Stockholm: Socialdepartementet; 2004 [cited May 24 2017]. Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/smittskyddslag-2004168_sfs-2004-168
6. Fraenkel C-J. Vårdrutiner [Infektioner i magtarmkanalen]. Stockholm: Vårdhandboken; [revised December 6 2016, cited February 14 2017]. Available from: <http://www.vardhandboken.se/Texter/Infektioner-i-magtarmkanalen/Vardrutiner/>
7. Folkhälsomyndigheten. Vinterkräksjuka i vården –kunskapsunderlag för att minska spridningen av norovirus. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2014 [cited May 19 2017]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/17360/Vinterkräksjuka-i-varden.pdf>

Implementering av evidensbaserad kunskap

För att kunskapsunderlag och rekommendationer ska kunna resultera i förbättringar, måste de göras kända och omsättas i lokalt tillämpade rutiner. När det gäller det här kunskapsunderlaget innebär det främst att centrala målgrupper som vårdhygien och smittskydd använder det i sin utformning av lokala anvisningar och att dessa sedan används i praktiken. Den processen, implementering, är ett helt eget kunskapsområde. För att väcka intresse och stimulera till användning av systematiska implementeringsmetoder har vi lagt till detta avsnitt, vilket är en kort sammanfattning som i sin tur ger en del förslag till vidare läsning.

Det tar tid för ny evidens att omsättas i praktiken och det är väldokumenterat att det finns ett gap mellan senaste evidens och tillämpning i det praktiska arbetet (1, 2). Genom att öka kunskapen om vad som bidrar till en lyckad implementering underlättas införandet av ny kunskap och nya riktlinjer i vård och omsorg (3).

Implementering ska ses som en process och inte en händelse (1), och definieras enligt Fixsen som ”en sammansättning specifika aktiviteter som har till syfte att få en ny metod eller ett nytt program med kända aspekter att bedrivas i ordinarie verksamhet” (4).

Det finns flera implementeringsmodeller och ramverk som beskriver vad som påverkar implementeringen av evidensbaserad kunskap i praktiken. En av dessa modeller är PARIHS (Promoting Action on Research Implementation in Health Services). Modellen beskriver tre faktorer som har betydelse för implementeringsprocessen:

- Evidensen för det som ska implementeras
- Kontexten (miljön) där implementeringen ska ske, vilket innefattar kultur, ledarskap och möjlighet till utvärdering och feedback
- Faciliteringen som handlar om att underlätta implementeringen (5)

Folkhälsomyndigheten har i ”Utblick folkhälsa” tidigare sammanfattat en systematisk litteraturöversikt av Meyers och medarbetare. Översikten omfattar 25 olika modeller för implementering och identifierar viktiga faser och steg i implementeringsprocessen (6).

Modellerna beskriver vilka faktorer som har betydelse för en lyckad implementering, och dessutom finns ett flertal strategier med konkreta åtgärder som ska påverka implementeringsprocessen. Sådana strategier kan vara ”audit and feedback”, utbildningsmöten, utbildningsmaterial, påminnelser, kontinuerligt förbättringsarbete, lokala opinionsbildare och ekonomiska incitament. Det kan också vara en kombination av flera strategier, eller strategier som är skraddarsydda för en viss verksamhet (7, 8).

Det är svårt att peka ut den mest effektiva strategin, eftersom det är flera faktorer som avgör om strategin lyckas eller inte. Genom att skräddarsy strategier, där hänsyn tas till hinder och möjligheter för förändring, ökar möjligheten till en lyckad implementering (2).

Referenser

1. Fixsen D L, Naoom S F, Blasé, K A, Friedman, R M, Wallace F. Implementation research: A synthesis of the literature. Tampa, Florida: University of South Florida; 2005.
2. Grimshaw J M, Eccles M, Lavis J N, Hills J, Squires J E. Knowledge translation of research findings. *Implementation Science*. 2012;7(50).
3. Socialstyrelsen. Om implementering. Västerås: Edita Västra Aros; 2013, första upplagan; tredje tryckningen.
4. Karin Guldbrandsen. Från nyhet till vardagsnytta. Om implementeringens mödosamma konst. Upplaga 1:2. Statens Folkhälsoinstitut; 2007.
5. Rycroft_Malone J, Seers K, Chandler J, Hawkes C A, Crichton N, Allen C, et al. The role of evidence, context, and facilitation in an implementation trial: implications for the development of the PARIHS framework. *Implementation Science*. 2013;8(28).
6. Folkhälsomyndigheten. Utblick folkhälsa: Implementering med kvalitet. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2015. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/22268/implementering-med-kvalitet-15097-webb.pdf>
7. Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). EPOC Taxonomy; 2015, [page updated December 13 2016, cited March 19 2016]. Available from: <https://epoc.cochrane.org/epoc-taxonomy>
8. Nilsen P. Implementering av evidensbaserad praktik. Första upplagan. Falkenberg: Gleerups; 2014.

Bilagor

Bilagorna ett till sju är bifogade som egna filer i denna fil under respektive bredvidliggande gem eller under bilagor i eventuell annan pdf-läsare.



Bilaga 1 Metod



Bilaga 2 Epidemiologi



Bilaga 3 Laboratoriemetodik



Bilaga 4 Vårdhygieniska åtgärder



Bilaga 5 Antibiotikaanvändning och probiotika



Bilaga 6 Övervakning och utbrottsshantering

Bilaga 7a och b Svenska exempel på utbrottsplaner

Flera svenska landsting och regioner har redan en plan för hur och när en utbrottsgrupp ska sammankallas vid utbrott av smittsamma sjukdomar inom vården. Andra håller på att arbeta fram sådana dokument. För att få fram exempel på styrande dokument för lokal utbrottsgrupp skickades en fråga till smittskyddsenheterna via mejl i februari 2016. Fem landsting och regioner svarade med sina styrande dokument bifogade. Här följer två exempel som inspiration för de som i dagsläget inte har något styrande dokument för en lokal utbrottsgrupp. De har valts ut för att de representerar olika grad av detaljeringsnivå.



Bilaga 7a Gävleborgs landsting



Bilaga 7b Region Skåne

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsot.

Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, SE-171 82 Solna **Östersund** Forskarens väg 3, SE-831 40 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se