

Clostridium difficile-infektion

Kunskapsunderlag och rekommendationer för övervakning, prevention och utbrottshantering

FÖHM

FORM

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

1 Förord

2 Clostridium difficile är med drygt 7000 rapporterade fall 2016 den vanligaste
3 inhemska bakteriella orsaken till diarré sjukdom i Sverige. Infektionen är oftast
4 utlöst av antibiotikabehandling. Det innebär lidande för patienter och höga
5 kostnader för hälso- och sjukvården. I närmare 70 fall rapporteras infektionen
6 vara en direkt dödsorsak. Antalet fall har minskat de senaste åren vilket skulle
7 kunna tolkas som att förebyggande åtgärder är effektiva.

8

9 Denna rapport sammanfattar kunskap och föreslår förebyggande åtgärder,
10 åtgärder för övervakning, och hantering av utbrott av infektioner orsakade av
11 Clostridium difficile. De föreslagna åtgärderna är tänkta att ligga till grund för
12 lokala rutiner och riktlinjer inom hälso- och sjukvård samt äldreomsorg.

13

14 De primära målgrupperna är verksamheter och organisationer inom smittskydd,
15 vårdhygien, klinisk mikrobiologi, Strama, patientsäkerhet och äldreomsorg på
16 både nationell och regional nivå.

17

18 Rapporten är indelad i följande sju avsnitt:

- 19 1. Metod
- 20 2. Epidemiologi
- 21 3. Laboratoriediagnostik
- 22 4. Vårdhygieniska åtgärder, desinfektion och städning
- 23 5. Antibiotikaanvändning och probiotika
- 24 6. Hantering av utbrott
- 25 7. Implementering

26

27 Varje avsnitt avslutas med rekommendationer som delats upp i lagstadgade,
28 starka och svaga rekommendationer. Vid gradering har hänsyn tagits till graden av
29 evidens och tillämpligheten för svenska förhållanden.

30

31 Redaktörer för kunskapsunderlaget är Karin Carlin och Anna Granath. Bland de
32 medverkande finns experter från Folkhälsomyndigheten, Smittskydd och
33 vårdhygien Region Jönköpings län och Universitetssjukhuset Örebro.

34

35 Anders Tegnell
36 Avdelningschef,
37 epidemiologi och utvärdering

Karin Tegmark Wisell
Avdelningschef,
mikrobiologi

1

2

FORM

1 Medverkande experter

2 Kapiteln i kunskapsunderlaget har skrivits av

- 3 • Olov Aspevall, läkare, Folkhälsomyndigheten
- 4 • Andreas Lägermo, hygiensjuksköterska, Smittskydd och vårdhygien, region
- 5 Jönköpings län; medlem i Folkhälsomyndighetens samverkansgrupp för
- 6 Stram arbete
- 7 • Torbjörn Norén, hygienläkare, Universitetssjukhuset Örebro
- 8 • Kristina Rizzardi, mikrobiolog, Folkhälsomyndigheten
- 9 • Johan Struwe, läkare, Folkhälsomyndigheten
- 10 • Inga Zetterqvist, hygiensjuksköterska, tidigare på Folkhälsomyndigheten
- 11 • Thomas Åkerlund, enhetschef, Folkhälsomyndigheten

12

FOLHMAN

1	Innehåll	
2	Förord.....	5
3	Medverkande experter	7
4	Förkortningar	10
5	Sammanfattning	11
6	Summary	14
7	Syfte.....	17
8	Metod.....	18
9	Urval av grunddokument	18
10	Gradering av rekommendationer	20
11	Referenser.....	20
12	Epidemiologi	22
13	Introduktion.....	22
14	Förbättrad övervakning har gett ökad kunskap om förekomst	23
15	Fördelning av typer och utbrott	26
16	Referenser.....	28
17	Laboratoriemetodik.....	30
18	Falldefinition	30
19	Provtagning.....	31
20	Rekommendationer för provtagning.....	32
21	Diagnostik av CDI.....	32
22	Rekommendationer för val av diagnostisk algoritm.....	35
23	Epidemiologisk typning	35
24	Bedömning och rekommendation av typning och val av metod vid endemiska förhållanden	
25	(bedömd icke-utbrottssituation)	36
26	Rekommendationer vid övervakning	37
27	Referenser.....	37
28	Vårdhygieniska åtgärder	38
29	Händerna är en viktig smittväg.....	38
30	Handhygien – med tvål och vatten i första hand.....	38

1	Rekommendationer vårdhygieniska åtgärder.....	40
2	Referenser:	41
3	Antibiotikaanvändning och probiotika	44
4	Bakgrund	44
5	Antibiotikapolity minskar risken för primärinsjuknande i CDI på sjukhus.....	44
6	Motsägelsefull evidens för probiotikas effekt att förebygga CDI	46
7	”Antimicrobial stewardship”	46
8	Rekommendationer för antibiotikaanvändning (”antimicrobial stewardship”)	49
9	Referenser.....	50
10	Hantering av utbrott.....	53
11	Definition av utbrott.....	53
12	Övervakning för att upptäcka utbrott	53
13	Åtgärder vid utbrott	54
14	Rekommendationer för hantering av utbrott.....	58
15	Referenser.....	59
16	Implementering av evidensbaserad kunskap.....	60
17	Referenser.....	61
18		
19		

1 Förkortningar

2

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

21

22

23

24

1 Sammanfattning

2 Kunskapsunderlaget ger rekommendationer för provtagning, diagnostisk algoritm,
3 övervakning, vårdhygieniska åtgärder, antibiotikaanvändning och hantering av
4 utbrott i syfte att begränsa spridningen och förebygga Clostridium difficile-
5 infektion (CDI).

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

9

10 Provtagning

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

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

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

17 Endast "diarréformade" avföringsprov undersöks för CDI.

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

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

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

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

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

29

30 Diagnostik

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

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

- 1 Använd en metod som detekterar en konserverad region av toxingenerna, när det
2 gäller NAAT-metoder. Använd odling som komplement för kvalitetssäkring och för
3 att möjliggöra epidemiologisk typning
- 4
- 5 **Övervakning**
- 6 Övervaka förekomst av CDI lokalt och sätt mål för högsta accepterad incidensnivå.
7 Gör epidemiologisk typning vid misstanke om utbrott eller om det förekommer en
8 hög CDI-incidens lokalt.
- 9
- 10 **Vårdhygien**
- 11 Förebyggande åtgärder startas vid misstanke om CDI. Avvakta inte provresultat.
12 Handtvätt med tvål och vatten är viktigt efter vårdtagarnära arbete hos individ
13 med CDI. Därefter görs handdesinfektion.
- 14 Enkelrum med egen toalett rekommenderas för CDI-patienter med diarré, samt i
15 48 timmar efter symtomfrihet.
- 16 Dagliga städrutiner med mekanisk avtorkning och rengöringsmedel med tensider
17 är basal rutin och kombineras med efterföljande klorinnehållande desinfektion vid
18 tecken på epidemisk spridning av CDI.
- 19
- 20 **Antibiotikaanvändning (Antimicrobial stewardship)**
- 21 Inför antibiotikapolicy-program, även kallat antimicrobial stewardship, som
22 innebär ändamålsenlig, adekvat och tidsbegränsad antibiotikaanvändning.
23 Minimera onödig och onödigt bred antibiotikabehandling genom att
- 24 ○ dagligen utvärdera pågående antibiotikabehandling hos patienter med CDI
25 och sätt ut den så snart det är möjligt
- 26 ○ utvärdera pågående antibiotikabehandlingar hos alla patienter
27 systematiskt avseende indikation, odling och resistensmönster
- 28 ○ prioritera smalspektrumpreparat
- 29 Förbättra antibiotikaordinationer genom att
- 30 ○ dokumentera indikation
- 31 ○ ordinera behandlingstid, eller ange stopp- eller utvärderingsdatum
- 32 ○ utvärdera följsamhet till rekommendationer
- 33 ○ följa lokal antibiotikaförbrukning
- 34
- 35 Ge inte probiotika för att förebygga CDI vid ny antibiotikaexposition.

1

2 **Utbrott**

3 Utbrott ska enligt lag anmälas till smittskyddsläkare och Folkhälsomyndigheten vid
4 anmärkningsvärd utbredning, eller då CDI uppträder i en elakartad form.

5 Följ förekomsten av CDI på olika nivåer i sjukvårdssystemet och kategorisera fallen
6 i sjukvårds- respektive samhällsassocierade. Vid misstanke om utbrott, involvera
7 vårdhygienisk expertis och sammankalla utbrottsgrupp.

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

13 Tillämpa CDI-rutiner även för vårdtagare med diarré i väntan på provsvar.

14 Skapa förutsättningar för epidemiologisk typning av positiva fynd. Dokumentera
15 utbrottet fortlöpande och sammanställ någon form av slutrapport.

16 Se över antibiotikaanvändningen.

1 Summary

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

4

5 The Swedish national guidance gives recommendations for sampling, choice of
6 diagnostic algorithm, surveillance, healthcare hygiene measures, antimicrobial
7 stewardship and outbreak management in order to limit and prevent the spread
8 of *Clostridium difficile* infection (CDI).

9 The recommendations are based on the publications listed on pages 18-19.

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

13

14 Sampling

15 Sample patients with diarrhoea as soon as CDI is suspected. Do not sample
16 asymptomatic patients

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

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

22 Test only diarrhoeal samples for diagnosis of CDI.

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

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

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

30 A negative Enzyme immunoassay test (EIA) does not exclude CDI; a new sample
31 should be taken if CDI is still suspected. In this case a new sample should be taken
32 after at least 24 h.

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

35

36 Diagnostics

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

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

3 For NAAT test, use a method that detects a conserved region of the toxin genes.

4 Use culturing as a complement for quality control and when epidemiological
5 typing is needed.

6

7 **Surveillance**

8 Monitor CDI incidence locally and establish goals for highest accepted incidence
9 levels. Use epidemiological typing when an outbreak is suspected or when a high
10 local CDI incidence is observed.

11

12 **Infection control**

13 Infection control measures are deployed as soon as CDI is a tentative diagnosis.
14 Do not wait for test results. Hand washing with soap and water followed by hand
15 disinfection is important after working closely with a CDI patient.

16 Single rooms with their own bathrooms are recommended for CDI patients with
17 diarrhoea, and up to 48 hours after clearance of symptoms.

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

21

22 **Antimicrobial stewardship**

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

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

31

32 Improve antimicrobial prescription by

- 33 ○ Documenting the indication
- 34 ○ Prescribing a limited treatment, or providing dates for stopping and
35 evaluation of treatment
- 36 ○ Evaluating compliance to the recommendations
- 37 ○ Monitoring local antimicrobial consumption

38

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

2

3 **Outbreak management**

4 Outbreaks with remarkable spread or unusually serious cases of CDI are
5 reportable by law to the County Medical Officer and the Public Health Agency of
6 Sweden

7 Monitor the CDI incidence on different levels in the health care system and
8 categorise the cases into healthcare associated and community associated.

9 Establish an outbreak group including infection control expertise when an
10 outbreak is suspected.

11 Evaluate and improve the compliance to CDI specific hygiene and cleaning
12 routines.

13 Inform patients and visitors about CDI and the prevention control measures.

14 It is paramount to evaluate the compliance with the hand hygiene routines
15 recommended for CDI.

16 Perform meticulous mechanical cleaning and disinfect using sporicidal chemicals.

17 Apply CDI routines for all diarrhoeal patients while awaiting test results.

18 Use epidemiological typing to verify and follow the outbreak.

19 Document the outbreak continuously and summarize experiences afterwards.

20 Review the consumption of antimicrobials.

21

22

23

24

25

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

28

1 Syfte

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

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

6

7

FÖRHÄN

1 Metod

2 **I detta avsnitt beskriver vi översiktligt arbetsmetoden för att ta fram**
3 **kunskapsunderlaget. En utförligare beskrivning av metoden redovisas i bilaga 1.**

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

16 Urval av grunddokument

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

22 Vi identifierade sammanlagt 17 underlag, varav 11 publicerats 2013 eller senare. I
23 en första genomgång bedömdes publikationerna översiktligt. I denna granskning
24 exkluderades fyra underlag, då de antingen var generella vårdhygieniska riktlinjer
25 eller inte hade tillräckliga referenser till de rekommendationer som gavs, se bilaga
26 1, tabell 1a. Återstående underlag bedömdes sedan enligt A Measurement Tool to
27 Assess Systematic Reviews (AMSTAR), det protokoll som används av Statens
28 beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) (1). Inga publikationer
29 exkluderades i den bedömningen, se bilaga 2, tabell 1b.

30 De återstående grunddokumenten listas nedan:

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

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

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

1

2 Sammanfattning av bedömning enligt AMSTAR av identifierade
3 grunddokument

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

16 Ytterligare referenser

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

21

22 Gradering av rekommendationer

23 Åtgärder som föreslås i detta dokument graderas enligt National Institute for
24 Health and Care Excellence (NICE): *Lagstadgad*, *Stark rekommendation* och *Svag*
25 *rekommendation* (2). Stark rekommendation motsvaras på SBU:s skala av
26 "Använd – de allra flesta kunniga bedömare skulle vara ense om denna
27 rekommendation". Svag rekommendation motsvaras av "Använd förmodligen –
28 de flesta bedömare skulle vara ense men en inte obetydlig minoritet skulle ha en
29 avvikande uppfattning" (3). NICE skala (2) valdes eftersom expertgruppen ansåg
30 att kategorin "lagstadgad" var viktig att ha med och att beteckningarna "Stark"
31 och "Svag" var tydligare än "Använd" och "Använd förmodligen". Vid gradering
32 har hänsyn tagits till graden av evidens och tillämpligheten för svenska
33 förhållanden.

34

35

36 Referenser

37 1. Statens beredskap för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och
38 sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm: Statens beredskap för medicinsk och social utvärdering
39 (SBU); 2014. Available from: <http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf>

- 1 2. National Institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial stewardship: systems and processes
2 for effective antimicrobial medicine use. London: National Institute for Health and Care Excellence
3 (NICE); 2015. Available from: [https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/resources/antimicrobial-](https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/resources/antimicrobial-stewardship-systems-and-processes-for-effective-antimicrobial-medicine-use-1837273110469)
4 [stewardship-systems-and-processes-for-effective-antimicrobial-medicine-use-1837273110469](https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/resources/antimicrobial-stewardship-systems-and-processes-for-effective-antimicrobial-medicine-use-1837273110469)
- 5 3. Statens beredskap för medicinsk och social utvärdering. Nya evidensgrader bär för
6 rekommendationer. Stockholm: Statens beredskap för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2007,
7 [updated February 11 2016]. Available from: [http://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap--](http://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap--praxis/vetenskap-och-praxis/nya-evidensgrader-baddar-for-rekommendationer/)
8 [praxis/vetenskap-och-praxis/nya-evidensgrader-baddar-for-rekommendationer/](http://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap--praxis/vetenskap-och-praxis/nya-evidensgrader-baddar-for-rekommendationer/)

9

10

11

12

FÖRHA

1 Epidemiologi

2 **Incidensen av Clostridium difficile-infektion (CDI) var i de flesta länder relativt**
3 **utforskad före 1990. En ökning av allvarliga CDI-fall observerades i**
4 **Nordamerika och delar av Europa i början av 2000-talet. Ökningen förklarades**
5 **bland annat av spridning av en ny aggressiv variant av bakterien vilket**
6 **föranledde införandet av ett nationellt övervakningsprogram för CDI i Sverige**
7 **2009. Mellan 2007 och 2015 har incidensen i Sverige minskat med 20 procent**
8 **och andelen multiresistenta Clostridium difficile-isolat reducerats kraftigt.**

9 Introduktion

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

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

27 C. difficile-infektion (CDI) uppkommer vanligtvis efter att en koloniserad patient
28 behandlats med antibiotika. När den normala tarmfloran rubbas tillväxer C.
29 difficile kraftigt i tarmen och producerar toxin (3). CDI orsakar allt från lindriga
30 diarrébesvär till livshotande sjukdomstillstånd. I cirka 2 procent av dödsfallen hos
31 patienter diagnostiserade med CDI, anges CDI som direkt orsak till dödsfallet, och
32 i 7 procent anses CDI vara en bidragande orsak (3, G9). I Sverige rapporterades 68
33 dödsfall under 2014 där CDI angavs som den direkta dödsorsaken, vilket
34 motsvarar cirka 1 procent av de 7 691 nydiagnostiserade fallen av CDI i Sverige det
35 året. Antalet dödsfall orsakade av CDI har i motsats till antalet CDI-fall ökat
36 kontinuerligt sedan början av 2000-talet (7). Det kan delvis bero på förbättrad
37 rapportering av CDI som dödsorsak men också på en ökad förekomst av mer
38 virulenta stammar, samt ökad andel äldre i befolkningen. Antalet fall där CDI
39 bedöms vara en bidragande dödsorsak sammanställs inte i Socialstyrelsens
40 dödsorsaksregister.

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

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

7 **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 protonpumpsinhibitorer 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

8 Evidensgrad för riskfaktorerna saknades i dokumenten.

9

10 Förbättrad övervakning har gett ökad kunskap om förekomst

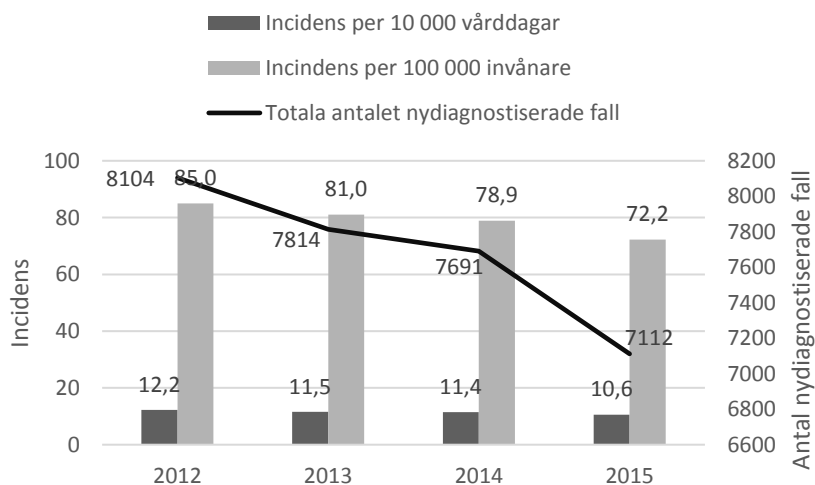
11 Sedan mitten av 1990-talet har den rapporterade incidensen av CDI ökat i nästan
12 hela världen (3, G1). De första incidensmätningarna gjordes i Sverige i mitten av
13 80-talet och indikerade en incidens på 3-4 fall per 100 000 invånare (8). Senare
14 mätningar visade på betydligt högre och brant stigande incidenssiffror: 1995 och
15 2007 rapporterades 58 respektive 90 fall per 100 000 invånare (9, 14). Orsaken till
16 den kraftiga ökningen är inte känd men en troliga förklaringar är bättre diagnostik
17 och en ökad uppmärksamhet kring sjukdomen. Dåvarande Smittskyddsinstitutet
18 initierade i oktober 2009 ett frivilligt nationellt övervakningssystem i samarbete
19 med landets laboratorier. Systemet baseras på laboratorierapportering av
20 nydiagnostiserade fall med bl.a. ålder, kön och antal recidiv. Informationen
21 används för att följa utvecklingen av C. difficile i hela landet, för att definiera
22 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 (9).

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 vårdhygienrutiner. 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 (10).

Utbrott av resistent *C. difficile* finns beskrivna även internationellt, exempelvis utbrottet av gatifloxacin-resistent *C. difficile* typ 027 på ett sjukhus i Kanada (11). 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 (12). I likhet med de internationella resultaten visar de svenska årsrapporterna för CDI en korrelation mellan förskrivning av moxifloxacin och andelen moxifloxacinresistent *C. difficile* (9). Sedan några 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 1. Incidens av nydiagnostiserade fall av CDI i Sverige 2012–2015.



1

2 Även om övervakningsprogrammet initierades 2009 dröjde det till 2012 innan
3 samtliga laboratorier som diagnostiserar *C. difficile* var anslutna till programmet.
4 Under åren 2012–2015 kom sedan den största minskningen i incidens (15 procent,
5 se figur 1). I Sverige var incidensen 11 fall per 10 000 vård dagar 2015 (spann 8–20
6 per 10 000 vård dagar). Jämförelsevis var incidensen i Europa år 2008 0–36,3 fall
7 per 10 000 vård dagar (13). De uppmätta skillnaderna kan vara resultat av
8 olikheter i provtagningsindikationer, nämnardata och diagnostiska metoder.

9 Samhällsassocierad CDI

10 Internationella rapporter visar att samhällsassocierad CDI kan utgöra uppemot 30
11 procent av fallen (G9) och i en studie från 1998 rapporteras att 28 procent av
12 fallen i Sverige var samhällsassocierade (14). Fördelningen mellan
13 samhällsassocierad och sjukvårdsassocierad CDI varierar stort, och i regioner där
14 en stor andel patienter utvecklar symtom på sjukvårdsassocierad CDI i hemmet
15 ses en högre andel fall av samhällsassocierad CDI. För Sverige saknas aktuell
16 information om andelen samhällsassocierad och sjukvårdsassocierad CDI.
17 Definitionen av samhälls- och sjukvårdsassocierad CDI presenteras i avsnittet om
18 laboratoriemetodik.

19 Äldre drabbas oftare av CDI

20 Äldre drabbas i högre utsträckning än unga av CDI. Dessutom drabbas kvinnor i
21 något större utsträckning än män: i Sverige utgör kvinnor ungefär 54 procent av
22 fallen. Eftersom kvinnor även är överrepresenterade i de äldre åldersgrupperna är
23 skillnaden mellan kön troligen inte statistiskt signifikant. Drygt två tredjedelar av
24 CDI-fallen i Sverige, 68 procent, drabbar personer över 65 år; 4 procent av fallen
25 drabbar barn i åldersgrupper 0–4 år och 28 procent av fallen drabbar unga och
26 vuxna 5–64 år (9).

27 Geografiska skillnader i Sverige

28 Under de senaste åren har incidensen minskat i Sverige, dessutom har även
29 skillnaderna i incidens mellan länen minskat (figur 2 och 3). Endast två län har en
30 ökande incidens sett både till antalet fall per 10 000 vård dygn och till antalet fall
31 per 100 000 invånare. Data måste dock tolkas med försiktighet eftersom
32 laboratorierna använder något olika algoritmer för att påvisa *C. difficile*. Dessutom
33 kan upptagningsområdet för laboratorierna vara större eller mindre än det
34 område som används för att beräkna invånarantalet i länet.

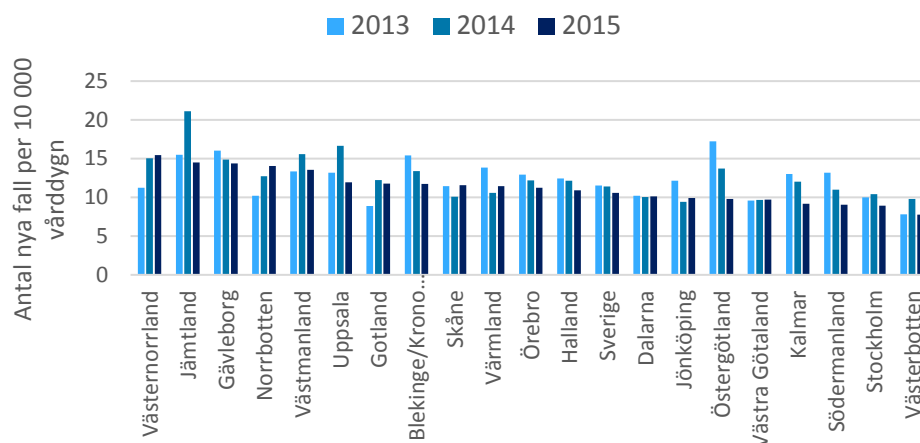
35

36

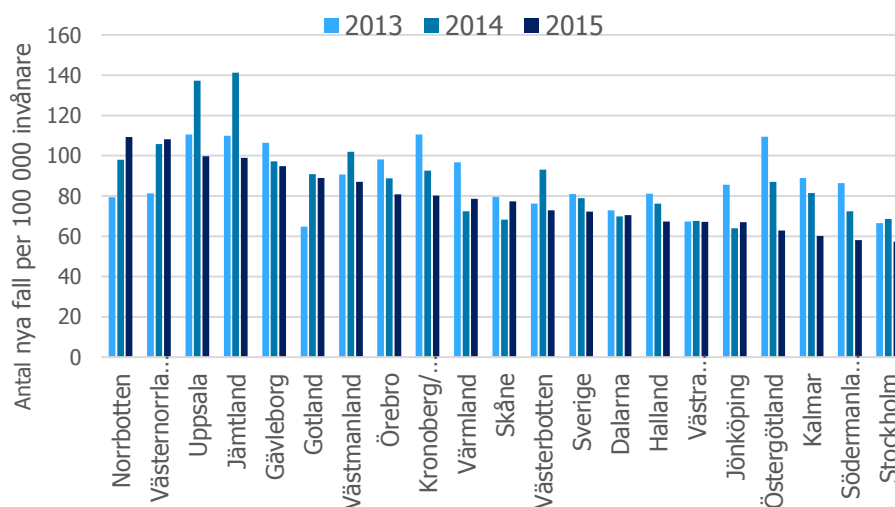
37

38

1 **Figur 2.** Incidens av nydiagnostiserade fall av CDI per 10 000 vård dagar i Sverige 2013–
2 2015, redovisade per län. Blekinge och Kronobergs län rapporterar in fallen gemensamt
3 och därför kan inte incidens för de enskilda länen beräknas. Incidensen för 2015 är
4 beräknad på 2014 års vårddata.



5
6 **Figur 3.** Incidens av nydiagnostiserade fall av CDI per 100 000 invånare i Sverige 2013–
7 2015 uppdelat per län. Blekinge och Kronobergs län rapporterar in fallen gemensamt och
8 därför kan inte incidens för de enskilda länen beräknas.



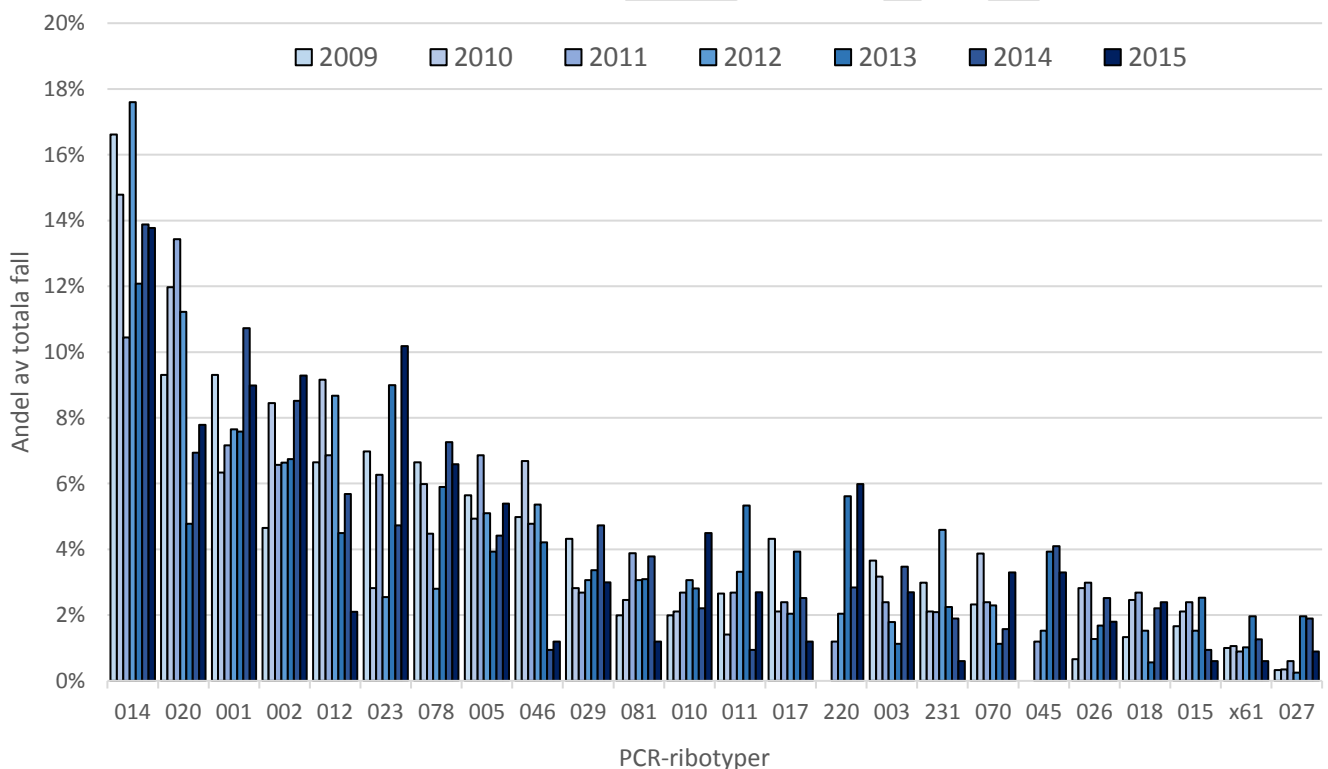
9
10
11 **Fördelning av typer och utbrott**

12 I Storbritannien utgjorde PCR ribotyp 027 och 106 mer än 60 procent av alla typer
13 år 2007–2008 (15) och efter de kraftiga åtgärdspaket som lanserades har
14 incidensen sjunkit markant, samtidigt som typfördelningen blivit mer diversifierad
15 (16). I Sverige har vi inte generellt haft en situation med ett fåtal dominerande
16 typer, och de 15 vanligaste PCR-ribotyperna utgör knappt 80 procent av fallen.
17 Den mest kända internationella utbrottstypen är RT027, och av den finns endast
18 ett känt utbrott i Sverige. Det gäller Centrallasarettet i Växjö som hösten 2013 till

1 våren 2014 drabbades av fall på flera avdelningar. Utbrottet gav även avtryck i
 2 den nationella övervakningen där RT027 detekterades som ett lokalt kluster (se
 3 även figur 4).

4 Med några få undantag har fördelningen av de dominerande *C. difficile*-typerna i
 5 Sverige varit relativt konstant sedan övervakningen påbörjades 2009. Dock har
 6 PCR-ribotyperna 012, 017, 046 och 231 varit ansamlade i vissa geografiska
 7 regioner. Dessa kluster har haft en signifikant avvikande geografisk fördelning,
 8 vilket tyder på lokala utbrott. Gemensamt för dessa typer är att de har en nedsatt
 9 känslighet mot indikatorantibiotika såsom moxifloxacin, erytromycin och
 10 klindamycin. Liknande resultat har även rapporterats i en europeisk studie (17).
 11 Förutom en minskning av typ 046 (se ovan) har en minskning också noterats för
 12 ribotyperna 017, 012 och 231 som har varit associerade med utbrott i Ystad,
 13 Östergötland, respektive Mälardalen (figur 4) (10, 17).

14 **Figur 4.** Fördelning av typer i Sverige 2009–2015.



15 Kunskapsluckor

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

- 18 • Det saknas kunskap om förhållandet mellan sjukvårdsassocierad och
 19 samhällsassocierad CDI i Sverige
- 20 • Det saknas analyser av eventuella skillnader i antibiotikaanvändning mellan
 21 länen som möjligen kan förklara skillnader i CDI-förekomst

- Det saknas statistik om andelen dödsfall där CDI anges som en bidragande orsak till dödsfallet
- Det saknas populationsbaserad kunskap om var reservoaren för *C. difficile* finns och hur vi normalt blir koloniserade
- Det saknas kunskap varför vissa typer tenderar att vara utbrottsbenägna
- Det saknas kunskap huruvida vissa antibiotika gör att patienter blir sjukare, alternativt sprider mer sporer till sjukhusmiljön
- 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?
- Det saknas harmoniserade jämförelsedata mellan länder och mellan länen

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. Socialstyrelsen. Register. Dödsorsaksregistret. Stockholm: Socialstyrelsen; [updated August 17 2016; cited February 23 2017]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/register/dodsorsaksregistret>
8. 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.
9. 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/>
10. Toepfer M, Magnusson C, Norén T, Hansen I, Iveroth P and Offenbartl K. Lömsk och omfattande utbrott av *Clostridium difficile*. *Läkartidningen* 2014;111:C11L
11. 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.

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

1 Laboriemetodik

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

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

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

19

20 Falldefinition

21 De riktlinjer som ligger till grund för detta kunskapsunderlag innehåller i stort sett
22 samma definition av CDI. Vi har dock valt att följa ECDC:s falldefinition. Flera av
23 grunddokumenten har även snarlika, men inte identiska, beskrivningar av
24 symtom. För genomgång av grunddokumentens beskrivningar, se tabell 1b i bilaga
25 2.

26 Rekommenderad falldefinition CDI

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

30 ELLER

- 31 • Pseudomembranös kolit påvisat med endoskopi

32 ELLER

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

35

1 Återkommande CDI, definition:

- 2 • Återkommande CDI är en ny episod med insjuknande mer än två veckor och
3 mindre än åtta veckor efter föregående episod

4

5 Sjukvårds- och samhällsassocierad CDI:

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

8 Ett fall definieras som sjukvårdsassocierad CDI då symtom debuterar

- 9 • från och med dag tre efter inskrivning på sjukvårdsinrättning

10 ELLER

- 11 • i samhället inom fyra veckor efter utskrivning från sjukvårdsinrättning

12 Ett fall definieras som samhällsassocierad CDI då symtom debuterar

- 13 • utanför sjukvårdsinrättningar OCH mer än tolv veckor förflutit efter att
14 patient har skrivits ut från sjukvårdsinrättning

- 15 • inom de första 48 timmarna från inskrivning på sjukvårdsinrättning OCH mer
16 än tolv veckor förflutit efter att patienten har skrivits ut från
17 sjukvårdsinrättning

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

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



23

24

25 Provtagning

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

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

31

1 Rekommendationer för provtagning

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

4 **Stark rekommendation:**

- 5 • Patienter med diarré provtas snarast för CDI när det finns klinisk misstanke
- 6 om sådan infektion
- 7 • Asymtomatiska patienter provtas inte för CDI
- 8 • Rutinmässig miljöprovtagning för *C. difficile* rekommenderas inte
- 9 • Provtagning av asymtomatisk personal rekommenderas inte
- 10 • Eftersom små barn ofta är asymtomatiskt koloniserade görs undersökning för
- 11 CDI på barn under två år endast vid stark klinisk misstanke
- 12 • Endast "diarréformade" avföringsprov undersöks för CDI
- 13 • Prov för CDI undersöks snarast (idealiskt inom 2 timmar) efter provtagning.
- 14 Provet förvaras i kyl (4 °C) i högst 24 timmar
- 15 • Positiva resultat meddelas snarast till provtagande enhet
- 16 • Om CDI inte fastställts kan nytt prov övervägas om patienten försämras
- 17 • Nytt prov kan övervägas vid misstänkt återfall
- 18 • Provtagning under pågående behandling rekommenderas inte
- 19 • Provtagning för utvärdering av behandlingseffekt rekommenderas inte
- 20 • Ett negativt Enzyme immunoassay (EIA)-test räcker inte för att utesluta CDI,
- 21 utan nytt prov tas vid fortsatt klinisk misstanke. Ta i så fall nytt prov tidigast
- 22 efter 24 timmar
- 23 • För Nucleic acid amplification test (NAAT)-metoder räcker ett negativt test för
- 24 att utesluta CDI

25

26 **Svag rekommendation:**

- 27 • Sammanställda positiva resultat meddelas till vårdhygien minst en gång per
- 28 vecka
- 29 • Avföringsprov från alla CDI-fall sparas i frys, -20 °C i 3 månader, för eventuell
- 30 odling och typning

31

32 Diagnostik av CDI

33 Det är inte bara indikation för provtagning och falldefinition som påverkar
34 huruvida ett fall av CDI diagnostiseras. Olika diagnostiska laboratoriemetoder och
35 testalgoritmer har olika sensitivitet och specificitet. Det är viktigt med en hög

1 prestanda av metoderna för ställa en korrekt diagnos av CDI och för att kunna
2 jämföra incidens både inom Sverige och mellan olika länder.

3 Provhantering

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

9 Typ av diagnostiskt test

10 De traditionella metoderna Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) och EIA,
11 samt cytotoxicitetstest, har under de senaste åren successivt ersatts av NAAT-
12 baserade tekniker som till största del detekterar toxigenerna hos *C. difficile*.
13 NAAT-baserad diagnostik direkt på feces är i de flesta fall känsligare än exempelvis
14 ELISA-baserad metodik. Dessutom är NAAT-baserade metoder inte känsliga för
15 nedbrytning av toxiner i feces vid inkorrekt provförvaring. NAAT-diagnostikens roll
16 har debatterats och särskilt har metodens höga känslighet ifrågasatts eftersom
17 den ökar sannolikheten för att man detekterar asymtomatiskt bärarskap (2).
18 Resultaten kan också leda till osäkerhet i den fortsatta hanteringen av patienter
19 och i huruvida bärarskap utgör en smittrisk för andra eller inte.

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

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

34 ECDCs rekommendationer av diagnostisk algoritm redovisas i figur 2 och bygger
35 på att toxin ska påvisas.

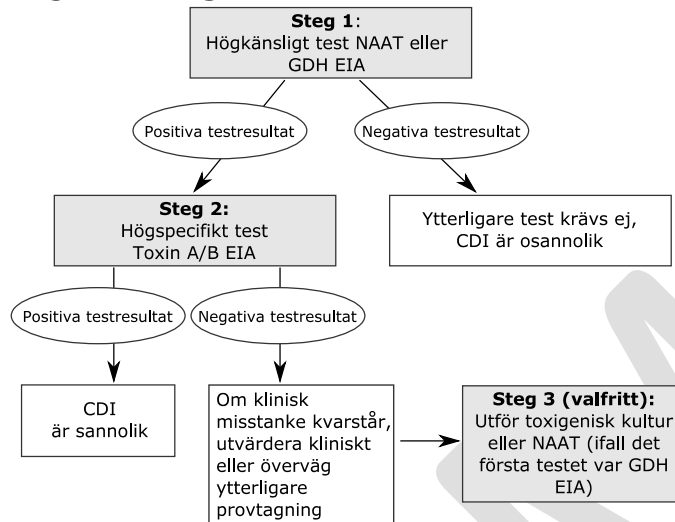
36

37

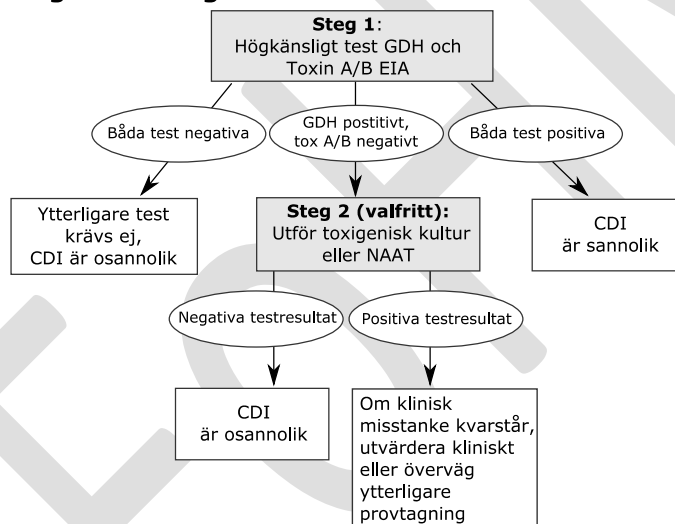
38

- 1 **Figur 2.** Flödesschema för de av ECDC föreslagna alternativen för att diagnostisera CDI.
- 2 Bilden är adapterad från (4).

Diagnostisk algoritm alternativ 1



Diagnostisk algoritm alternativ 2



- 3
- 4 De testalgoritmer som rekommenderas i underlagen till denna rapport bygger i
- 5 huvudsak på en primär screening med en snabb och känslig metod och på
- 6 bekräftelse av toxinproduktion med en robust metod. För genomgång, se tabell
- 7 3a och 3b i bilaga 2.
- 8 Rekommendation av diagnostisk metod i Sverige
- 9 Rekommendationen för diagnostisk metod och algoritm utgår från de angivna
- 10 referenserna i tabell 3a och 3b i bilaga 2 och från rekommendationernas validitet
- 11 och styrka. NAAT-baserade metoder har, i de svenska nationella
- 12 övervakningsrapporterna, visat sig ge en relativt jämn positivitetsfrekvens, medan
- 13 immunologiska metoder generellt har en högre spridning. Våra
- 14 rekommendationer är att metoden bör ha en hög sensitivitet för detektion av C.
- 15 difficile och en hög specificitet för toxin och/eller toxingener. Algoritmen för

1 immunologisk detektion ska detektera toxin B eller toxin A plus toxin B.
2 Algoritmen för NAAT ska detektera en konserverad region av toxingenerna. Det
3 går inte att ge en generell rekommendation om metodprincip utan det beror på
4 den valda metodens aktuella prestanda.

5 Rekommendationer för val av diagnostisk algoritm

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

8 **Stark rekommendation:**

- 9 • Använd en metod och algoritm som har hög sensitivitet och hög specificitet
10 för toxin och/eller toxinger
- 11 • Välj en metod som detekterar toxin B, eller toxin A plus toxin B, när det gäller
12 immunologiska metoder
- 13 • Använd inte immunologiska metoder som endast detekterar toxiner som
14 enda diagnostiska test
- 15 • Använd en metod som detekterar en konserverad region av toxingenerna, när
16 det gäller NAAT-metoder
- 17 • Använd odling som komplement för kvalitetssäkring och för att möjliggöra
18 epidemiologisk typning

20 Epidemiologisk typning

21 Sedan 1990-talets början har PCR-baserad typning fått en dominerande ställning
22 framför allt i Europa, så kallad PCR-ribotypning. I Nordamerika var
23 typningsmetodiken annorlunda och utgick från PFGE (Pulsed field gel
24 electrophoresis) och REA (Restriction endonuclease), men överlag har
25 typningsmetoderna visats ha likvärdig upplösning (5). Typning blev ett viktigt
26 instrument i och med flera stora utbrott av *C. difficile* på sjukhus, bl.a. PCR-ribotyp
27 027 i Nordamerika i början av 2000-talet. Den epidemiologiska typningen är till
28 skillnad från primärdiagnostik ofta centraliserad för att upptäcka utbrott och
29 stoppa smittspridning. I dag är PCR-ribotypning fortfarande en dominerande och
30 relativt enkel metod för utbrottsanalys, även om sekvensering av hela bakteriens
31 genom med massiv parallellsekvensering nu är på snabb frammarsch. För
32 laboratorier med primärdiagnostik har det även kommit nya diagnostiska metoder
33 som direkt kan påvisa vissa typer som i litteraturen kallas "hypervirulenta"
34 (exempelvis typ 027). Det finns även metoder för att typa med så kallad MALDI-
35 TOF-teknik, för att snabbare och billigare kunna identifiera lokala utbrott av *C.*
36 *difficile* (6). Sådan apparatur finns nu i princip på varje lokalt laboratorium och det
37 är därför en utmärkt metod för att preliminärt undersöka smittsamband mellan
38 de hittills viktigaste PCR- ribotyperna.

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

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

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

25 Bedömning och rekommendation av typning och val av metod vid
26 endemiska förhållanden (bedömd icke-utbrottsituation)

27 De svenska erfarenheterna från nationell typning är att smittspridning kan ske i
28 det tysta trots att falldata har indikerat en stabil bakgrunds nivå. Bakgrunds nivåer
29 bör övervakas lokalt, dels för att sätta upp mål för vilken incidens nivå man vill nå,
30 och dels för att kunna upptäcka utbrott (G7, G9 och G13). Lokal typning
31 rekommenderas vid anhopning av fall (utbrott) eller när incidensen ligger
32 väsentligen högre än riket. Som förstahandsmetod rekommenderas screening
33 med MALDI-TOF, eftersom metoden är snabb och kostnadseffektiv och
34 screeningen ofta kan göras lokalt. Baserat på aktuell svensk kunskap om utbrott
35 rekommenderas även att isolaten testas för nedsatt känslighet för moxifloxacin,
36 för att ytterligare stärka misstanke om pågående smittspridning. Om misstanken
37 om smittspridning ändå inte kan avfärdas rekommenderas verifierande typning
38 med PCR-ribotypning eller helgenomsekvensering.

39 I övrigt hänvisas till avsnitt om utbrotts hantering.

1

2 Rekommendationer vid övervakning

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

5 **Stark rekommendation:**

- 6 • Övervaka förekomst av CDI lokalt och sätt mål för högsta accepterad
7 incidensnivå
- 8 • Gör epidemiologisk typning vid misstanke om utbrott eller om det
9 förekommer en hög CDI-incidens lokalt

10

11

12 Referenser

- 13 1. Folkhälsomyndigheten. Referensmetodik. Clostridium difficile-laboratoriediagnostik.
14 Stockholm: Folkhälsomyndigheten; [updated March 19 2013, cited February 23 2017].
15 Available from: [http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/Clostridium_difficile-](http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/Clostridium_difficile-laboratoriediagnostik)
16 [laboratoriediagnostik](http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/Clostridium_difficile-laboratoriediagnostik)
- 17 2. Davies KA, Longshow CM, Davies GL et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across
18 Europe: the European multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of
19 Clostridium difficile infection in hospitalized patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet infect
20 dis. 2014;14(12):1208-19
- 21 3. Folkhälsomyndigheten. Sjukdomsstatistik. Clostridium difficile-infektion. Stockholm:
22 Folkhälsomyndigheten; [updated August 19 2016, cited February 23 2017]. Available from:
23 [https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-](https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/sjukdomsstatistik/clostridium-difficile-infektion/)
24 [visualisering/sjukdomsstatistik/clostridium-difficile-infektion/](https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/sjukdomsstatistik/clostridium-difficile-infektion/)
- 25 4. Chrobach MJT, Planché T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, Wilcox MH and
26 Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the
27 diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microb and Infect. 2016;
28 1-19.
- 29 5. Killgore G, Thompson A, Johnson S, Brazier J, Kuijper E, Pepin J, et al. Comparison of Seven
30 Techniques for Typing International Epidemic Strains of *Clostridium difficile*: Restriction
31 Endonuclease Analysis, Pulsed-Field Gel Electrophoresis, PCR-Ribotyping, Multilocus Sequence
32 Typing, Multilocus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis, Amplified Fragment Length
33 Polymorphism, and Surface Layer Protein A Gene Sequence Typing. Journal of Clinical
34 Microbiology. 2008;46(2):431-7.
- 35 6. Rizzardi K, Åkerlund T. High Molecular Weight Typing with MALDI-TOF MS - A Novel Method
36 for Rapid Typing of *Clostridium difficile*. PLoS ONE. 2015;10(4):e0122457.

37

1 Vårdhygieniska åtgärder

2 **En person med symtomgivande CDI sprider stora mängder sporer till**
3 **omgivningen. Dessa sporer är resistenta mot alkoholbaserat desinfektionsmedel**
4 **och vanliga rengöringsmedel. Sporerna kan överleva i månader och utgör en**
5 **smittrisk genom direkt och indirekt överföring från miljön, via personal. I detta**
6 **kapitel presenteras resultatet av Folkhälsomyndighetens genomgång av den**
7 **samlade kunskapen om vårdhygieniska åtgärder för att förebygga ytterligare**
8 **smittspridning vid konstaterad CDI. Vi har inkluderat grundläggande**
9 **smittspridning, proaktiva hygienåtgärder, handhygien, desinfektion och**
10 **städrutiner.**

11 Händerna är en viktig smittväg

12 För att få en symtomgivande CDI måste personen smittas av *C. difficile* och ha en
13 rubbad tarmflora. Smittspridning av resistenta sporer sker frekvent i sjukhusmiljö
14 och 7–40 procent av sjukhuspatienterna bär på bakterien, beroende på det
15 endemiska läget och vistelsetiden på sjukhus (1-3). Smitta sker fekalt-oralt, men
16 både smittdosen och inkubationstiden är okänd och anses helt bero på
17 antikroppssvaret på bakteriens toxiner (4) och graden av störd tarmflora (5). Den
18 viktigaste smittvägen är via vårdpersonalens händer, med eller utan handskar (2).
19 Smitta kan också spridas indirekt från miljön, exempelvis via rektaltermometrar
20 och bäcken (6). Bristande hygien- och städrutiner riskerar att ytterligare bidra till
21 smittspridning och ett ökat bärarskap av *C. difficile*, vilket i sin tur ökar risken för
22 CDI hos vissa patienter.

23 Patienter utan diarrésymtom som bär på *C. difficile* skulle kunna utgöra en
24 potentiell nosokomial smittkälla (3). Flera studier har dock misslyckats med att
25 visa någon bestående effekt av att eradikera ett sådant bärarskap och att minska
26 frekvensen av CDI (7, 8). Asymtomatiskt bärarskap hos sjukvårdspersonal har
27 ibland angetts som en möjlig smittkälla, men i flera studier av personal har man
28 funnit ett lågt bärarskap på 0–1,7 procent (9-11). Det hindrar inte att personal
29 också kan bli sjuka, som alla andra, om tarmfloran rubbas, exempelvis vid
30 antibiotikabehandling (12, 13).

31 Handhygien – med tvål och vatten i första hand

32 Handsprit dödar enbart växande bakterier, men är verkningslöst på *C. difficile*-
33 sporer (14-16). Därför är det avgörande med handtvätt med tvål och vatten för att
34 mekaniskt reducera mängden sporer före handdesinfektion. Evidensen i klinisk
35 verklighet är dåligt studerad, men effekten av tvål och vatten har dokumenterats i
36 flera experimentella försök (17, 18). Dock har kliniska studier inte lyckats visa att
37 enbart handsprit under endemiska förhållanden ökar förekomsten av CDI (19-21).
38 Europeiska riktlinjer väljer dock att alltid förordas handhygien med tvål och vatten
39 följt av handsprit vid vård av CDI-patient (G7). I Nordamerika rekommenderar
40 man tvål och vatten enbart vid epidemisk CDI (G15).

1 Andra hygienåtgärder

2 Handskar, förkläde och enkelrum med egen toalett rekommenderas ofta vid
3 vården av en CDI-patient för att begränsa smittspridning. Användning av handskar
4 visade sig minska smittspridningen och signifikant reducera CDI-incidens från 7,7
5 fall till 1,5 fall per 1 000 vårdtillfällen i en studie (22). Ingen studie har visat att
6 användningen av förkläde minskar smittspridningen (23), medan två studier
7 visade en tendens till lägre CDI-frekvens genom användandet av enkelrum jämfört
8 med flerbäddsrums (2, 24). Hur länge dessa specifika hygienåtgärder krävs bedöms
9 olika. I USA anser Centers for Disease Control and Prevention (CDC) att
10 smittsamheten och behovet av isolering kvarstår tills avföringen har normaliserats
11 (G15), medan irländska och skotska riktlinjer lättar restriktionerna först när
12 patienten varit symtomfri i 48 timmar (G9, G12). För en samlad jämförelse av
13 rekommendationer, se tabell 4a och 4b i bilaga 3.

14 Städning och desinfektion

15 Förekomst av sporer på patientnära ytor och föremål såsom sängbord, garderob,
16 blodtrycksmanschett och rektaltermometrar har sammankopplats med
17 smittspridning (25-27). Därför brukar vårdpersonalen rekommenderas att
18 använda engångsartiklar och patientbundna hjälpmedel, men för de flesta
19 åtgärder saknas evidens att de var för sig har någon preventiv effekt. Det finns
20 dock samband mellan hög sporförekomst i omgivande miljön och CDI (28, 29),
21 detta visar indirekt på betydelsen av fungerande städrutiner i vårdmiljön.

22 Redan 1988 konstaterades att klorlösningar är effektiva mot *C. difficile* i
23 sjukhusmiljö (30). En engelsk cross-over-studie under två år visade signifikant
24 reduktion av CDI-incidensen efter införandet av städning med hypoklorit 1 000
25 ppm på en avdelning, jämfört med kontrollavdelning (29). I en annan studie
26 noterades att fallen av CDI minskade med 48 procent sedan man infört
27 slutstädning med klor (31). Effektreduktion vid närvaro av organisk förorening gör
28 att de flesta experter rekommenderar initial mekanisk rengöring följt av
29 klordesinfektion (32). Nyligen har man dock visat att smuts i sjukhusmiljön inte
30 reducerade avdödningseffekten i motsats till laboratorieförsök med fetalt albumin
31 (33). Stark och ibland irriterande klordoft och korrosionsproblematik begränsar
32 den praktiska användningen av klor i sjukhusmiljön (32). Trots detta
33 rekommenderas klor i de flesta europeiska riktlinjer (G6) eftersom städning med
34 rengöringsmedel utan klor i många fall ökar sporulering och är ineffektiva (34).
35 Man kan också torka av tagytor med klorduk eftersom det minskar den generella
36 bärarfrekvensen på vårdpersonalens händer, och indirekt leder till minskad smitta
37 (35). Rengöringsdukar med klor har även i studier visat viss effekt på sporer (36,
38 37), men det är metodologiskt svårt att avgränsa avdödningseffekten från den
39 mekaniska avtorkningen (38). I Sverige har vi historiskt inte haft några större
40 utbrott av CDI inom vården och därför förlitat oss på mekanisk rengöring och
41 tensider. Men på senare år har flera utbrott av virulenta stammar medfört att
42 man inom hälso- och sjukvården använt klorpreparat med gott resultat (39).

1 Desinfektion av vårdrum med väteperoxidånga, även kallat HPV, har rapporterats
2 vara verksamt vid slutstädning efter CDI (40-43), men studierna hittills har många
3 svagheter och endast en studie har visat en klinisk reduktion av CDI-incidensen
4 (42). Detta beror på skilda praktiska förutsättningar i studierna, där luftcirkulation
5 i rummet och tätning av dörrar och fönster kan variera. UV-ljus (UV-C) har i tre
6 studier (44-46) visat en varierande avdödning av *C. difficile*-sporer på 1,7–4,0 log₁₀
7 i vårdrum. Effekten gäller endast belysta ytor, så UV-lampans placering har stor
8 betydelse. Kliniska effektdata saknas ännu för denna teknik. Bland övriga
9 sporicidala kandidater kan nämnas perättiksyra, även kallat PAA, som enligt tester
10 är lika effektivt som hypoklorit 1 000 ppm (47) och klordioxid (48). Även för dessa
11 båda desinfektionsalternativ saknas dock kliniska data och effektdata behöver
12 upprepas. För evidensgenomgång, se tabell 5 i bilaga 3.

13 Kunskapsluckor

- 14 • Smittspridning med *C. difficile* på sjukvårdsinrättningar är väldokumenterad
15 men samtidigt starkt beroende på ofta okänd frekvens av bärarskap,
16 förekomst av sporer i miljön och kvalitet på befintliga hygienrutiner
- 17 • Kunskap kring betydelsen av CDI-patientens egen handhygien och värdet av
18 preventionsåtgärder i hemmet för att förebygga recidivrisk saknas
- 19 • Utbrottssituationer föranleder ibland utvärdering av flera hygienåtgärder
20 tillsammans, vilket skapar svårigheter att avgöra vilka hygienåtgärder som
21 bevisligen fungerar. Fler studier behövs därför för att kunna påvisa statistisk
22 signifikant skillnad av enskilda preventiva åtgärder före och efter införandet,
23 både vid uppmärksammade utbrott såväl som i klinisk vardag
- 24 • Det saknas kunskap om miljövänliga sporicidala rengöringsmedel och värdet
25 av att använda dessa under lågintensiva spridningsförhållanden på
26 vårdboende och sjukhus

28 Rekommendationer vårdhygieniska åtgärder

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

31 **Stark rekommendation:**

- 32 • Förebyggande åtgärder startas vid misstanke om CDI. Avvakta inte
33 provresultat
- 34 • Handtvätt med tvål och vatten är viktigt efter vårdtagarnära arbete hos
35 individ med CDI. Därefter görs handdesinfektion
- 36 • Enkelrum med egen toalett rekommenderas för CDI-patienter med diarré,
37 samt i 48 timmar efter symtomfrihet
- 38 • Dagliga städrutiner med mekanisk avtorkning och rengöringsmedel med
39 tensider är basal rutin och kombineras med efterföljande klorinnehållande
40 desinfektion vid tecken på epidemisk spridning av CDI

1 **Svag rekommendation:**

- 2 • Använd rumsbunden medicinsk utrustning som kan rengöras regelbundet
- 3 • Väteperoxidånga och UV-C är ingen basal rutin men kan kombineras med
- 4 slutstädning efter CDI i situationer med ökad epidemisk spridning
- 5
- 6

7 **Referenser:**

- 8 1. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* by
- 9 hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis.
- 10 1992;166(3):561-7.
- 11 2. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile*
- 12 infection. N Engl J Med. 1989;320(4):204-10.
- 13 3. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a
- 14 potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-
- 15 term care facility residents. Clin Infect Dis. 2007;45(8):992-8.
- 16 4. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels
- 17 of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med. 2000;342(6):390-7.
- 18 5. Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE. Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of
- 19 *Clostridium difficile*-associated diarrhea. American Journal of Gastroenterology. 1994;89(4):519-23.
- 20 6. Brooks SE, Veal RO, Kramer M, Dore L, Schupf N, Adachi M. Reduction in the incidence of *Clostridium*
- 21 *difficile*-associated diarrhea in an acute care hospital and a skilled nursing facility following replacement
- 22 of electronic thermometers with single-use disposables. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13(2):98-
- 23 103.
- 24 7. Bender BS, Bennett R, Laughon BE, Greenough WB, 3rd, Gaydos C, Sears SD, et al. Is *Clostridium*
- 25 *difficile* endemic in chronic-care facilities? Lancet. 1986;2(8497):11-3.
- 26 8. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, Quick JN, Clabots CR, Peterson LR, et al. Treatment of
- 27 asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A
- 28 randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1992;117(4):297-302.
- 29 9. Cohen RS, DiMarino AJ, Jr., Allen ML. Fecal *Clostridium difficile* carriage among medical housestaff.
- 30 New Jersey medicine : the journal of the Medical Society of New Jersey. 1994;91(5):327-30.
- 31 10. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Teasley DG, Gebhard RL, Schwartz ML, et al. *Clostridium*
- 32 *difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. Arch
- 33 Intern Med. 1986;146(1):95-100.
- 34 11. Sall O, Johansson K, Noren T. Low colonization rates of *Clostridium difficile* among patients and
- 35 healthcare workers at Orebro University Hospital in Sweden. APMIS. 2015;123(3):240-4.
- 36 12. Arfons L, Ray AJ, Donskey CJ. *Clostridium difficile* infection among health care workers receiving
- 37 antibiotic therapy. Clin Infect Dis. 2005;40(9):1384-5.
- 38 13. Strimling MO, Sacho H, Berkowitz I. *Clostridium difficile* infection in health-care workers. Lancet.
- 39 1989;2(8667):866-7.
- 40 14. Clabots CR, Gerding SJ, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Detection of asymptomatic *Clostridium*
- 41 *difficile* carriage by an alcohol shock procedure. J Clin Microbiol. 1989;27(10):2386-7.
- 42 15. Loo VG. Environmental interventions to control *Clostridium difficile*. Infectious disease clinics of
- 43 North America. 2015;29(1):83-91.
- 44 16. Romanenko VI. [Preservation of bacterial spores in 96% ethyl alcohol]. Mikrobiologiya.
- 45 1982;51(4):691-2.

- 1 17. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, Gerber R, Sambol SP, Parada JP, et al. Effectiveness of alcohol-
2 based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*.
3 2010;31(6):565-70.
- 4 18. Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, Fenn S, Libman MD. Hand hygiene with soap and water is
5 superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. *Infection Control and*
6 *Hospital Epidemiology*. 2009;30(10):939-44.
- 7 19. Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL. Lack of association between the increased
8 incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs.
9 *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(5):479-83.
- 10 20. Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant
11 bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(7):650-
12 3.
- 13 21. Knight N, Strait T, Anthony N, Lovell R, Norton HJ, Sautter R, et al. *Clostridium difficile* colitis: a
14 retrospective study of incidence and severity before and after institution of an alcohol-based hand rub
15 policy. *Am J Infect Control*. 2010;38(7):523-8.
- 16 22. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, et al. Prospective, controlled
17 study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med*.
18 1990;88(2):137-40.
- 19 23. Perry C, Marshall R, Jones E. Bacterial contamination of uniforms. *J Hosp Infect*. 2001;48(3):238-
20 41.
- 21 24. Berild D, Smaabrekke L, Halvorsen DS, Lelek M, Stahlsberg EM, Ringertz SH. *Clostridium difficile*
22 infections related to antibiotic use and infection control facilities in two university hospitals. *J Hosp*
23 *Infect*. 2003;54(3):202-6.
- 24 25. Fawley WN, Wilcox MH. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol*
25 *Infect*. 2001;126(3):343-50.
- 26 26. Jernigan JA, Siegman-Igra Y, Guerrant RC, Farr BM. A randomized crossover study of disposable
27 thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp*
28 *Epidemiol*. 1998;19(7):494-9.
- 29 27. Manian FA, Meyer L, Jenne J. *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a
30 closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol*.
31 1996;17(3):180-2.
- 32 28. Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium*
33 *difficile*. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):995-1000.
- 34 29. Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J. Comparison of the effect of
35 detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium*
36 *difficile* infection. *Journal of Hospital Infection*. 2003;54(2):109-14.
- 37 30. Kaatz GW, Gitlin SD, Schaberg DR, Wilson KH, Kauffman CA, Seo SM, et al. Acquisition of
38 *Clostridium difficile* from the hospital environment. *American Journal of Epidemiology*.
39 1988;127(6):1289-94.
- 40 31. Hacek DM, Ogle AM, Fisher A, Robicsek A, Peterson LR. Significant impact of terminal room cleaning
41 with bleach on reducing nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control*. 2010;38(5):350-3.
- 42 32. Rutala WA, Weber DJ. Uses of inorganic hypochlorite (bleach) in health-care facilities. *Clin Microbiol*
43 *Rev*. 1997;10(4):597-610.
- 44 33. Zhang A, Nerandzic MM, Kundrapu S, Donskey CJ. Does organic material on hospital surfaces
45 reduce the effectiveness of hypochlorite and UV radiation for disinfection of *Clostridium difficile*? *Infect*
46 *Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(10):1106-8.
- 47 34. Wilcox MH, Fawley WN. Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*. *Lancet*.
48 2000;356(9238):1324.
- 49 35. Kundrapu S, Sunkesula V, Jury LA, Sitzlar BM, Donskey CJ. Daily disinfection of high-touch surfaces
50 in isolation rooms to reduce contamination of healthcare workers' hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*.
51 2012;33(10):1039-42.

- 1 36. Orenstein R, Aronhalt KC, McManus JE, Jr., Fedraw LA. A targeted strategy to wipe out *Clostridium*
2 *difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(11):1137-9.
- 3 37. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Efficacy of different cleaning and disinfection methods against
4 *Clostridium difficile* spores: importance of physical removal versus sporicidal inactivation. *Infect Control*
5 *Hosp Epidemiol*. 2012;33(12):1255-8.
- 6 38. Siani H, Cooper C, Maillard JY. Efficacy of "sporicidal" wipes against *Clostridium difficile*. *Am J Infect*
7 *Control*. 2011;39(3):212-8.
- 8 39. Toepfer M, Magnusson C, Noren T, Hansen I, Iveroth P, Offenbartl K. [Insidious and widespread
9 outbreak of *Clostridium difficile*. Changed cleaning procedures and frequent evaluations cut infection
10 rates in half]. *Lakartidningen*. 2014;111(1-2):24-7.
- 11 40. Barbut F, Menuet D, Verachten M, Girou E. Comparison of the efficacy of a hydrogen peroxide dry-
12 mist disinfection system and sodium hypochlorite solution for eradication of *Clostridium difficile* spores.
13 *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2009;30(6):507-14.
- 14 41. Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH. The potential for airborne dispersal of *Clostridium*
15 *difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1450-7.
- 16 42. Boyce JM, Havill NL, Otter JA, McDonald LC, Adams NM, Cooper T, et al. Impact of hydrogen
17 peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and
18 transmission in a healthcare setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(8):723-9.
- 19 43. Cooper T, O'Leary M, Yezli S, Otter JA. Impact of environmental decontamination using hydrogen
20 peroxide vapour on the incidence of *Clostridium difficile* infection in one hospital Trust. *J Hosp Infect*.
21 2011;78(3):238-40.
- 22 44. Boyce JM, Havill NL, Moore BA. Terminal decontamination of patient rooms using an automated
23 mobile UV light unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(8):737-42.
- 24 45. Nerandzic MM, Cadnum JL, Pultz MJ, Donskey CJ. Evaluation of an automated ultraviolet radiation
25 device for decontamination of *Clostridium difficile* and other healthcare-associated pathogens in hospital
26 rooms. *BMC Infect Dis*. 2010;10:197.
- 27 46. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Room decontamination with UV radiation. *Infect Control Hosp*
28 *Epidemiol*. 2010;31(10):1025-9.
- 29 47. Block C. The effect of Perasafe and sodium dichloroisocyanurate (NaDCC) against spores of
30 *Clostridium difficile* and *Bacillus atrophaeus* on stainless steel and polyvinyl chloride surfaces. *J Hosp*
31 *Infect*. 2004;57(2):144-8.
- 32 48. Perez J, Springthorpe VS, Sattar SA. Activity of selected oxidizing microbicides against the spores of
33 *Clostridium difficile*: relevance to environmental control. *Am J Infect Control*. 2005;33(6):320-5.
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41

1 Antibiotikaanvändning och probiotika

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

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

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

20 Bakgrund

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

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

37 Antibiotikapolicy minskar risken för primärinsjuknande i CDI på
38 sjukhus

39 Antibiotikabehandling, särskilt med ovan nämnda "riskpreparat", anses vara den
40 viktigaste riskfaktorn för att insjukna i CDI. Tilläggsdokumenten för denna

1 genomgång refererar till studier som visar att man kan minska antalet fall genom
2 att antingen minska den onödiga antibiotikaförbrukningen i stort, eller genom att
3 styra bort användningen från riskpreparat. Forskarna betonar också att man
4 måste beakta lokal epidemiologi och lokala rutiner kring antibiotikaanvändning för
5 att identifiera relevanta riskpreparat. Konceptet att med olika metoder förbättra
6 användningen av antibiotika för att motverka resistensutvecklingen och minska
7 risken för negativa effekter, som exempelvis CDI, kallas för "antimicrobial
8 stewardship" och beskrivs närmare längre fram i detta kapitel.

9 I sina rekommendationer för att förebygga CDI på sjukhus, tar samtliga
10 grunddokument upp antibiotikapolicy och/eller strukturer för att optimera
11 antibiotikaanvändning. En detaljerad sammanställning visas i tabell 6a och 6b i
12 bilaga 4.

13

14 Antibiotikapolicy för att förebygga CDI inom äldreomsorg
15 Ökande ålder är en riskfaktor för att insjukna i CDI (5-7) och för allvarlig CDI,
16 inklusive recidiv och ökad mortalitet. Det har lett till ökad uppmärksamhet kring
17 betydelsen av CDI på äldreboenden. I Kanada har man bland annat kunnat visa att
18 risken för att insjukna i CDI är högre på äldreboenden med högt antibiotiketryck,
19 jämfört med boenden med låg användning (8). Därför framhålls vikten av att
20 införa "antibiotic stewardship" också inom äldreomsorg (9-15). I
21 tabell 7 i bilaga 4 finns en sammanställning av rekommendationerna i de
22 tilläggsdokument som påträffades avseende antibiotikaanvändning för att
23 förebygga CDI inom äldreomsorg (5, 10, 14, 16-18).

24

25 Antibiotikapolicy för att förebygga CDI-förekomst i samhället

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

34 I storleksordningen en tredjedel till en fjärdedel av patienterna med
35 samhällsförvärd CDI hade inte exponerats för antibiotika i anslutning till
36 sjukdomsdebuten (24). Det har väckt frågor om utlösande orsak i dessa fall, och
37 intag av protonpumpshämmare (PPI) nämns ofta som en riskfaktor (25). Det är
38 dock inte fastställt huruvida risken för CDI är en direkt effekt av PPI-behandling,
39 eller beror på hög ålder och andra samtidiga sjukdomar.

40 I en systematisk översikt över "antimicrobial stewardship" i öppenvård nämns
41 CDI, men utan koppling till specifika åtgärder (26). Vikten av att optimera, och

1 därmed oftast minska, antibiotikaanvändningen i samhället i stort (utanför
2 sjukhus) har påtalats.

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

8 Motsägelsefull evidens för probiotikas effekt att förebygga CDI

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

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

23 Olika probiotika har prövats för att förebygga såväl primär CDI, som recidiv (29-
24 32). Ett antal systematiska översikter har också försökt sammanställa evidensen
25 för att ge, eller inte ge, probiotika för att förebygga CDI (bilaga 4 tabell 8-9) (28,
26 33-35, G17). Metodologin i både grundstudier och metaanalyser har dock
27 kritiserats, bland annat för att studierna saknat tillräcklig statistisk styrka för att
28 kunna påvisa skillnader. Forskarna har heller inte tagit hänsyn till vilken
29 antibiotikaklass, eller typ av probiotika, patienterna fått.

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

33 "Antimicrobial stewardship"

34 Många av de granskade dokumenten framhåller att ett antibiotikapolicyprogram,
35 "antimicrobial stewardship", bör införas för att förebygga CDI. Här ger vi ingen
36 fullständig genomgång av vad "antimicrobial stewardship" innebär, men enligt en
37 tidig beskrivning från IDSA (The Infectious Diseases Society of America) handlar
38 det om att bestämma lämpligt val, dosering, administrationssätt och duration av
39 antimikrobiell behandling. Det primära målet är att optimera kliniska resultat och
40 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 antibiotikapolicyprogram 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 antibiotikapolicy 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 Kommuners 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.

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

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

3 Svensk version av "TATFAR Core Indicators for hospital antimicrobial stewardship
4 programs". Översatt och modifierad till svenska förhållanden av programråd Strama,
5 november 2015. Nyckelindikatorer (=N) med modifiering för svenska förhållanden
6 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?
	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?

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

1 Rekommendationer för antibiotikaanvändning ("antimicrobial
2 stewardship")

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

5 **Stark rekommendation:**

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

20
21 **Svag rekommendation:**

- 22 • Anpassa rekommendationer om antibiotikabehandling och motåtgärder till
23 lokalt resistensläge och C. difficile-epidemiologi
 - 24 ○ Begränsa användning av 2:a och 3:e generationens cefalosporiner,
25 klindamycin och kinoloner
- 26 • Ge inte probiotika för att förebygga primär CDI
- 27 • Ge inte probiotika för att förebygga CDI vid upprepade recidiv

28
29
30
31
32

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

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.

- 1 18. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic
2 stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J*
3 *Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1748-54.
- 4 19. Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of *Clostridium*
5 *difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish *C. difficile* Study Group. *Clinical infectious diseases*
6 : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1998;26(1):141-5.
- 7 20. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, et al. Comorbidities,
8 Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: a
9 systematic review and meta-analysis. *Infection control and hospital epidemiology*. 2015;36(2):132-41.
- 10 21. Dantes R, Mu Y, Hicks LA, Cohen J, Bamberg W, Beldavs ZG, et al. Association Between Outpatient
11 Antibiotic Prescribing Practices and Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Open forum*
12 *infectious diseases*. 2015;2(3):ofv113.
- 13 22. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, et al. Community-associated
14 *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*.
15 2013;68(9):1951-61.
- 16 23. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of
17 community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*.
18 2013;57(5):2326-32.
- 19 24. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, Herwaldt LA, Polgreen PM. Incidence of and risk factors for
20 community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC infectious*
21 *diseases*. 2011;11:194.
- 22 25. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile*-
23 associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs).
24 Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2012 [updated January 19 2016]. Available
25 from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>.
- 26 26. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship in
27 outpatient settings: a systematic review. *Infection control and hospital epidemiology*. 2015;36(2):142-
28 52.
- 29 27. Food and Agriculture Organization of the United Nations. World Health Organization. Report of a
30 Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in
31 Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Rome: Food and Agriculture Organization of
32 the United Nations (FAO); October 2001. Available from:
33 [https://web.archive.org/web/20121022161702/http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_managem](https://web.archive.org/web/20121022161702/http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf)
34 [ent/en/probiotics.pdf](https://web.archive.org/web/20121022161702/http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_managem)
- 35 28. Crow JR, Davis SL, Chaykosky DM, Smith TT, Smith JM. Probiotics and Fecal Microbiota Transplant
36 for Primary and Secondary Prevention of *Clostridium difficile* Infection. *Pharmacotherapy*.
37 2015;35(11):1016-25.
- 38 29. Auclair J, Frappier M, Millette M. *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R, and
39 *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 (Bio-K+): Characterization, Manufacture, Mechanisms of Action, and
40 Quality Control of a Specific Probiotic Combination for Primary Prevention of *Clostridium difficile*
41 Infection. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of
42 America. 2015;60 Suppl 2:S135-43.
- 43 30. Maziade PJ, Pereira P, Goldstein EJ. A Decade of Experience in Primary Prevention of *Clostridium*
44 *difficile* Infection at a Community Hospital Using the Probiotic Combination *Lactobacillus acidophilus*
45 CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R, and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 (Bio-K+). *Clinical infectious*
46 *diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;60 Suppl 2:S144-7.

- 1 31. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of
2 Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? International journal of infectious diseases
3 : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2012;16(11):e786-92.
- 4 32. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and
5 the treatment of Clostridium difficile disease. The American journal of gastroenterology.
6 2006;101(4):812-22.
- 7 33. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the
8 prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Annals of
9 internal medicine. 2012;157(12):878-88.
- 10 34. Evans CT, Johnson S. Prevention of Clostridium difficile Infection With Probiotics. Clinical infectious
11 diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;60 Suppl 2:S122-8.
- 12 35. Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. Prevention of Clostridium difficile infection with Saccharomyces
13 boulardii: a systematic review. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de
14 gastroenterologie. 2009;23(12):817-21.
- 15 36. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious
16 Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for
17 developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clinical infectious diseases :
18 an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007;44(2):159-77.
- 19 37. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Antimicrobial stewardship.
20 Arlington: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). Available from:
21 <http://www.apic.org/Professional-Practice/Practice-Resources/Antimicrobial-Stewardship>.
- 22 38. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship
23 Programs. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2014 [updated May 25 2016].
24 Available from: <https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>.
- 25 39. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU:
26 the way forward. Expert review of anti-infective therapy. 2009;7(10):1175-83.
- 27 40. Pollack LA, Plachouras D, Gruhler H, Sinkowitz-Cochran R. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial
28 Resistance (TATFAR) Summary the modified Delphi process for common structure and process
29 indicators for hospital antimicrobial stewardship programs: Centers for Disease Control and Prevention
30 (CDC), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2015 [updated June 12 2015].
31 Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/summary_of_tatfar_recommendation_1.pdf.
- 32 41. Wenzler E, Mulugeta SG, Danziger LH. The Antimicrobial Stewardship Approach to Combating
33 Clostridium Difficile. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2015;4(2):198-215.
- 34 42. Piacenti FJ, Leuthner KD. Antimicrobial stewardship and Clostridium difficile-associated diarrhea.
35 Journal of pharmacy practice. 2013;26(5):506-13.
- 36 43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antimicrobial stewardship: systems and
37 processes for effective antimicrobial medicine use. London: NICE Medicines and Prescribing Centre;
38 2015 [updated August 2015]. Available from: [https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/evidence/full-](https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/evidence/full-guideline-252320797)
39 [guideline-252320797](https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/evidence/full-guideline-252320797).

40

41

42

43

1 Hantering av utbrott

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

6 Definition av utbrott

7 Begreppet utbrott associeras lätt till smittspridning utifrån den generella
8 definition som ofta används: *"smittspridning på en vårdenhhet med två eller fler*
9 *fall bland vårdtagarna"*.

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

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

20

21 Övervakning för att upptäcka utbrott

22 Typning av C. difficile

23 För att upptäcka smittspridning och en anhopning av typer rekommenderas lokal
24 typning enligt de metoder som nämns i avsnittet om laboratediagnostik. Det
25 optimala är en kontinuerlig typning av alla C. difficile-fynd för att tidigt kunna
26 avgöra om det finns några epidemiologiska samband mellan olika fall.

27 Om kontinuerlig typning är svårt att uppnå bör man åtminstone vid misstanke om
28 utbrott odla fram och typa fynd av C. difficile. Därför bör avföringsprov eller isolat
29 från vårdtagare med CDI sparas i minst tre månader (G4, G7, G13, G14).

30 Identifiering av utbrottsgräns

31 Grunddokumenten innehåller olika definitioner av utbrott, men alla framhåller
32 vikten av att känna till bakgrunds nivån av CDI-fall i sitt sjukvårdssystem. För detta
33 krävs en systematisk och kontinuerlig övervakning, där fallen kategoriseras som
34 sjukvårds- respektive samhällsassocierade (G3, G4, G13, G14, G15, G16).

35 Svensk sjukvård har tillgång till strukturerade, elektroniska data från journal-
36 respektive laboratoriesystem. Åtminstone inom slutenvården borde det därför
37 vara fullt möjligt att implementera en metod för automatisk kategorisering,
38 liknande den som Dubberke et al har presenterat (2). Även kommunala särskilda

1 boenden bör ha en rutin för att bedöma om CDI-fall bland deras vårdtagare är
2 relaterade till den egna verksamheten eller inte.

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

$$7 \quad \frac{\text{Antalet nya fall av CDI på vårdinrättning}}{\text{Antal vård dagar eller boendedagar}} \times 10\,000$$

8

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

21 Åtgärder vid utbrott

22 Tabellerna 10a och 10b i bilaga 5 listar de åtgärder som rekommenderas i de
23 studerade grunddokumenten. Här följer en mer utförlig beskrivning av de
24 åtgärder som rekommenderas för svenska förhållanden.

25 Bilda en utbrottsgrupp

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

31 Verksamhetsledningen har det yttersta ansvaret för att hantera ett utbrott och
32 minimera dess konsekvenser, men det är av stor vikt att vårdhygienisk expertis
33 involveras så fort man misstänker en spridning av CDI på en enhet. För att stärka
34 och effektivisera samarbetet mellan verksamhetsledning och vårdhygienisk enhet,
35 kan man ha en utbrottsgrupp i beredskap som agerar i det kritiska läget utifrån ett
36 tydligt uppdrag och klart mandat (G3, G9, G15). Det finns även goda svenska
37 erfarenheter av detta (3, 4). APIC pekar i sin riktlinje på vikten av helhetssyn och
38 samordning mellan olika yrkesgrupper och deras uppgifter, och vi menar att en
39 utbrottsgrupp kan bidra till detta (G16). Exakt vilka funktioner som bör ingå i

1 gruppen beror på omfattningen av utbrottet och får avgöras från fall till fall. Varje
2 vårdgivare bör ha en plan för att samla en utbrottsgrupp och för hur och när den
3 kan sammankallas. I bilaga 6 finns några lokala svenska exempel på styrande
4 dokument för utbrottsgrupper.

5 Överväg smittskyddsanmälan av utbrott

6 Infektion med *C. difficile* är inte anmälningspliktigt enligt smittskyddslagen
7 (2004:168). Av 2 kap. 5 § framgår dock att behandlande läkare även ska anmäla
8 andra smittsamma sjukdomar som "fått en anmärkningsvärd utbredning inom ett
9 område eller uppträder i en elakartad form" till smittskyddsläkaren och
10 Folkhälsomyndigheten. Vad som är en anmärkningsvärd utbredning får avgöras
11 från fall till fall.

12 Förbättra följsamheten till hygien- och städrutiner

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

25 Uppmana till god handhygien bland vårdpersonalen

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

35 Säkerställ en ansvarsfull antibiotikaanvändning

36 En klok och rationell antibiotikaanvändning är en av de viktigaste preventiva
37 åtgärderna, vilket även nämns i kapitlet om antibiotikaanvändning och probiotika.
38 I en utbrottssituation måste man se över användningen av antibiotika på de
39 drabbade vårdenheterna, utifrån samma kriterier som gäller för prevention av CDI
40 (G3, G4, G7, G9, G13, G14, G15). Det kan också vara värt att överväga en
41 (åtminstone tillfällig) begränsning av högriskantibiotika, såsom kinoloner,

1 cefalosporiner och klindamycin (G14, G15), för att minska risken för insjuknande i
2 CDI hos vårdtagare med hög risk att förvärva clostridiesporer.

3 Eliminera sporer

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

12 Identifiera infekterade och isolera initialt

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

19 Dokumentera och slutrapportera utbrott

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

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

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

31 Ytterligare åtgärder för att häva ett utbrott

32 För övriga åtgärder är evidensen svag och det är därför svårt att ge tydliga
33 rekommendationer. Därför föreslås ett tillvägagångssätt där man implementerar
34 en eller flera åtgärder i taget (G15, G16). Åtgärderna nedan är inte rangordnade,
35 och alla förslag ska ställas i relation till utbrottets omfattning. Utbrottsgruppen
36 bör kontinuerligt utvärdera olika åtgärders effekt och besluta när och hur man ska
37 gå vidare.

² Se kapitlet Vårdhygieniska åtgärder, desinfektion och städning.

- 1 När enkelrummen inte räcker till
- 2 Eget rum och toalett för vårdtagare med CDI är en del av preventionsarbetet. Om
- 3 enkelrummen inte räcker till, eller om utbrottet är väldigt omfattande, kan man
- 4 överväga följande åtgärder (G3, G4, G7, G9, G14, G16):
- 5 • Samvårda vårdtagare med verifierad CDI
 - 6 • Begränsa inläggning av vårdtagare på de drabbade enheterna, alternativt
 - 7 inför tillfälligt intagningsstopp
 - 8 • Identifiera vårdtagare med hög risk för att förvärva CDI och placera dem om
 - 9 möjligt på annan enhet
 - 10 • Inför kohortvård för vårdtagare med CDI
- 11 Stäng och storstäda med spordödande medel
- 12 Det grundläggande preventiva arbetet och ovanstående extra åtgärder bör få bukt
- 13 med utbrottet. Om det ändå fortsätter kan man överväga att tillfälligt stänga och
- 14 tömma enheten för en grundlig städning med spordödande medel. Städningen
- 15 bör inkludera lös inredning, medicinteknisk utrustning och hjälpmedel (G3, G7,
- 16 G9, G13). Det kan vara lämpligt att samordna denna åtgärd med en planerad
- 17 tillfällig stängning av enheten eller ordinarie storstädning. Inför en sådan åtgärd
- 18 måste man noggrant inventera vilka ytor, områden och föremål som ska rengöras
- 19 och planera hur det ska ske, samt utbilda och ge tydliga instruktioner till dem som
- 20 ska utföra städningen. Förväntad nytta måste vägas mot kostnader, påverkan på
- 21 arbetsmiljö, med mera.
- 22 Kunskapsluckor
- 23 • Det är oklart om CDI-förekomsten i ett vårdsystem påverkas av att
 - 24 ○ närstående och andra besökare använder handskar och förkläden
 - 25 ○ vårdgivaren regelbundet utvärderar personalens kunskaper om CDI och
 - 26 CDI-prevention och återkommande ordnar utbildningar i ämnet
 - 27 ○ journalsystemet innehåller en signalfunktion så att vårdpersonal blir
 - 28 uppmärksammade på när en patient med pågående eller tidigare CDI läggs
 - 29 in eller överflyttas (G15)
 - 30 • Det saknas kunskap om hur man effektivt och samtidigt med minsta möjliga
 - 31 påverkan på möblemang och ytor, eliminerar sporer i andra miljöer än
 - 32 sjukhus. I vårdtagarnas lägenheter, samt allmänna utrymmen på särskilda
 - 33 boenden, kan det finnas gott om känsliga möbler och ytskikt som svårtligen
 - 34 låter sig behandlas med klorbaserade medel
 - 35 • Det är oklart om desinfektion med hjälp av väteperoxidånga eller UV-ljus på
 - 36 ett effektivt sätt kan bidra till att stävja ett utbrott (G14). Detta trots att de
 - 37 har visat sig ha effekt även på sporformen av *C. difficile* (se kapitlet om
 - 38 vårdhygieniska åtgärder, desinfektion och städning)
 - 39

1 Rekommendationer för hantering av utbrott

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

4 **Lagstadgat:**

- 5 • Anmäl utbrott till smittskyddsläkare och Folkhälsomyndigheten vid
6 anmärkningsvärd utbredning, eller då CDI uppträder i en elakartad form

7 **Stark rekommendation:**

- 8 • Följ förekomsten av CDI på olika nivåer i sjukvårdssystemet
9 • Kategorisera fallen i sjukvårds- respektive samhällsassocierade
10 • Vid misstanke om utbrott, involvera vårdhygienisk expertis
11 • Sammankalla utbrottsgrupp
12 • Utvärdera och förbättra vid behov följsamheten till CDI-specifika hygien- och
13 städrutiner. Det är särskilt viktigt att utvärdera följsamheten till
14 handhygienrutiner rekommenderade för CDI
15 • Informera vårdtagare och besökare om CDI och förebyggande åtgärder
16 • Se över antibiotikaanvändningen
17 • Utför noggrann mekanisk rengöring vid städning och använd spordödande
18 medel
19 • Skapa förutsättningar för epidemiologisk typning av positiva fynd
20 • Dokumentera utbrottet fortlöpande och sammanställ någon form av
21 slutrapport
22 • Tillämpa CDI-rutiner även för vårdtagare med diarré i väntan på provsvar
23

24 **Svag rekommendation:**

- 25 • Om enkelrum och hygienutrymmen inte räcker till:
26 ○ Samvårda vårdtagare med CDI
27 ○ Placera inte vårdtagare med hög risk för CDI på en enhet med utbrott
28 ○ Inför kohortvård
29 ○ Överväg intagningsstopp
30 ○ Stäng och storstäda drabbade enheter
31
32

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. 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/>

1 Implementering av evidensbaserad kunskap

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

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

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

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

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

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

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

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

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 implmenteringens 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.