

Clostridioides difficile

iðrasýkingar á Landspítala 2017-2022

Arnar Þór Sigtryggsson¹ læknanemi

Kristján Orri Helgason² læknir

Agnar Bjarnason^{1,3} læknir

Magnús Gottfreðsson^{1,3} læknir

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Sýkla- og veirufræðideild Landspítala,
³Smitsjúkdómadeild Landspítala

Fyrirspurnum svarar Magnús Gottfreðsson, magnusgo@landspitali.is

Greinin barst 6. desember 2024
Samþykkt til birtingar 14. febrúar 2025

Inngangur

Sýkillinn *Clostridioides difficile* (áður *Clostridium difficile*) er ein helsta orsök spítalatengdra iðrasýkinga á Vesturlöndum. Rannsóknir hafa sýnt fram á talsverða umfram dánartíðni og lengingu á spítalalegu af hennar völdum ásamt háum en þó nokkuð breytilegum umframkostnaði sem rekja má til sýkinganna og valda þær því miklu viðbótarálagi á heilbrigðisþjónustu víða um heim.¹⁻⁵

Klínísk birtingarmynd *C. difficile* iðrasýkinga (CDI) er gríðarlega fjölbreytt og geta einkenni verið allt frá vægum vatnskenndum niðurgangi yfir í svæsna garna- og ristilbólgu sem getur leitt til dauða.^{6,7,8} Helsti áhættuþáttur CDI er sýklalyfjanotkun, sem leiðir til röskunar á örveruflóru og getur skapað umhverfi sem gerir bakteríunni kleift að fjölga sér og framleiða úteitrin toxin A og toxin B, sem valda eyðileggingu á þekjufrumum og ristilbólgu í kjölfarið.⁹ Sum sýklalyf eru líklegri til

ÁGRIP

Tilgangur

Að kanna faraldsfræði, alvarleika, meðferð og horfur sjúklinga með *Clostridioides difficile* iðrasýkingar (CDI) sem greindust á Landspítala árabilið 2017-2022.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknarþýðið voru fullorðnir sjúklingar á Landspítala með tvíjákvæð (PCR + ELISA) greiningarpróf. Ef sami sjúklingur var með tvö eða fleiri jákvæð sýni innan 28 daga tímabils voru seinni sýnin talin endurspeglar sömu sýkingu.

Niðurstöður

Alls greindust 358 sýkingar hjá 301 sjúklingi. Meiri hluti sýkinga greindist meðal kvenna (59,5%). Meðalnýgengi heilbrigðistengdra CDI á tímabilinu var 3,23 sýkingar/10.000 legudagar á vefrænum deildum Landspítala. Nýgengi samfélagstengdra CDI var 0,57 sýkingar/10.000 íbúa höfuðborgarsvæðisins. Nýgengið fylgdi hækkandi aldri og hélst svipað í gegnum rannsóknartímabilið. Endursýkingar greindust hjá 15,3% og meðaleftirfylgnitími var 1,6 persónuár. Að minnsta kosti 85,5% sjúklinga höfðu tekið sýklalyf innan mánaðar fyrir greiningu og höfðu flestir tekið lyf af flokki penicillína (57,8%) og þar á eftir úr flokki cefalósporína (51,5%). Ríflega helmingur sjúklinga (54,7%) hafði notað prótónupumpu-hemla áður en sýkingin greindist. Algengasta upphafsmeðferð við CDI var metrónidazol (63,0%). Af þeim hópi þurftu 29,4% á frekari meðferð að halda innan 28 daga frá upphafi meðferðar. Hægðaflóruf lutningur var framkvæmdur í 13 tilfellum. Heildardánartíðni innan 30 daga frá greiningu var 7,3%.

Ályktanir

Nýgengi *C. difficile* iðrasýkinga á Landspítala hélst stöðugt yfir rannsóknartímabilið og var sambærilegt og á sjúkrahúsum í Evrópu. Flestir þeirra sem sýktust höfðu einn eða fleiri áhættuþátt. Flestir fengu meðferð með sýklalyfjum og var metrónidazol þar algengast. Niðurstöður þessarar rannsóknar benda til að nýgengi sýkingarinnar sé stöðugt og birtingarmynd hennar hafi lítið breyst, en nýir meðferðarmöguleikar lofa góðu.

Þess að leiða til CDI en önnur. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að nánast öll sýklalyf geta stuðlað að sýkingu.^{10,11} Aðrir þekktir áhættuþættir sýkingar eru nýleg spítaladvöl, hærri aldur og notkun prótonupumpuhemla.⁸ Til eru mismeynvirkir stofnar af *C. difficile*. Meinvirkari stofnar eru þolnari gagnvart sýklalyfjum, framleiða meira af eiturefnum og/eða mynda harðgerðari gró.⁷ Því getur einkennaróf og dánartíðni verið mismunandi eftir því hvaða stofnar eru algengir á hverjum tíma, sem getur gert samanburð við erlendar rannsóknir erfiðan. Líklega er stofninn NAP1/B1/027 (ribotype 27) algengastur og best þekktur slíkra stofna og hefur hann valdið faröldrum víða um heim.¹² Einkennandi fyrir hann (ásamt nokkrum öðrum) er stökkbreyting í *TcdC* sem er neikvætt stjórngén á framleiðslu toxína A og B. Stökkbreyting í geninu leiðir því til aukinnar toxínframleiðslu og hefur hann verið tengdur við aukna smithættu ásamt auknum alvarleika sýkinga.¹² Ekki eru til rannsóknir um stofna *C. difficile* héraðs og getur samanburður við erlendar rannsóknir því verið erfiður.

Hægt er að nota mörg próf til sjúkdómsgreiningar, en ekki er til stakt próf með nægjanlega gott næmi og sértæki.¹³ Af þessum sökum mæla Samtök evrópskra sérfræðinga í sýklafræði og smitsjúkdómum (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease, ESCMID*) með að tvö mismunandi próf séu notuð í tveggja þrepa greiningarferli.¹³ Á Landspítala hefur slíkt greiningarferli verið notað frá því í október 2016. Byrjað er að leita að úteiturs-erfðavísu bakteríunnar í saur með kjarnsýrumögnun (PCR) og ef það reynist jákvætt er leitað að fríu úteitri með ELISA-prófi til staðfestingar á virkri sýkingu.¹⁴

Hornsteinn meðferðar við CDI er sýklalyf. Í evrópsku meðferðarleiðbeiningum ESCMID var árið 2014 mælt með metrónidazólí eða vankómýsíní við frumsýkingum, – hinu fyrra við mildum sýkingum og hinu síðara í alvarlegum tilvikum.¹⁵ Meðferðarleiðbeiningarnar voru uppfærðar árið 2021 og er nú mælt með nýju sýklalyfi, fidaxómýsíní eða vankómýsíní, þegar kemur að frumsýkingum.¹⁶ Sú breyting var gerð í ljósi niðurstaða rannsókna sem sýndu lakari árangur af metrónidazól-meðferð samanborið við vankómýsín.^{17,18}

Ef um er að ræða alvarleg eða endurtekin tilvik, getur þurft að grípa til annarra meðferðarúrræða við CDI. Einn slíkra meðferðarmöguleika, sem beitt hefur verið í vaxandi mæli á síðastliðnum árum, er hægðaflóruflutningur (*fecal microbiota transplantation*). Inngripid felur í sér flutning örveruflóru meltingarvegjar úr heilbrigðum gjafa í sýktan einstakling í þeim tilgangi að endurheimta eðlilegt jafnvægi í meltingarvegi og stöðva þannig fjölgun og eiturefnamyndun *C. difficile*.⁹ Rannsóknir á virkni hægðaflóruflutnings sýna almennt góðan árangur og í uppfærðum meðferðarleiðbeiningum ESCMID er nú mælt með hægðaflóruflutningi sem fyrstu meðferð sjúklinga sem fengið hafa tvær eða fleiri endursýkingar.^{16,19,20} Síðasta meðferðarúrræði við afar alvarlegum sýkingum, til að mynda þegar sjúklingar fá risaristil (*toxic megacolon*), er hins vegar skurðaðgerð þar sem ristill er numinn á brott að fullu eða að hluta.

Tvær rannsóknir hafa verið birtar um CDI á Landspítala.^{21,22} Sú fyrri rannsakaði faraldsfræði og alvarleika CDI-sýkinga á árunum 1998-2008.²¹ Meðalnýgengi var 4,9 sýkingar / 10.000 legudaga og 9% sjúklinga létust í sömu legu og sýkingin greind-

ist. Flestar sýkingar læknuðust með sýklalyfjameðferð og var metrónidazólí algengast (84%).

Sú seinni er framskyggn tilfella-viðmiðarannsókn sem skoðaði 111 tilfelli á Landspítala á árunum 2010-2011.²² Nýgengi heilbrigðisþjónustutengdra sýkinga var 19,7 sýkingar / 10.000 spítalainnlagnir á tímabilinu og var 30 daga dánarhlutfall 9,9%. Líkt og í fyrri rannsókn voru flestar sýkingar upprættar með sýklalyfjum og fékk yfirgnæfandi meirihluti (96%) upphafsmeðferð með metrónidazólí. Flestir (75%) þeirra sem fengu metrónidazólí náðu bata eftir staka meðferð.

Í ljósi framfara í greiningartækni, breytinga í spítalaumhverfinu, breyttrar aldurssamsetningar, framfara í meðferð og tímans sem liðinn er frá fyrri rannsóknum er mikilvægt að kanna hver þróunin hefur verið undanfarin ár. Markmið rannsóknarinnar var að kanna faraldsfræði, alvarleika, meðferð og horfur sjúklinga með CDI sem greindust á Landspítala árabilið 2017-2022.

Efniviður og aðferðir

Skilgreiningar og afmörkun þýðis

Rannsóknarþýðið voru allir þeir sjúklingar 18 ára og eldri sem voru með jákvæð greiningarpróf fyrir *C. difficile* í saur, þar sem viðkomandi saursýni var tekið innan Landspítala á árabilinu 2017-2022. Jákvætt greiningarpróf fól í sér jákvætt PCR-próf fyrir *C. difficile* ásamt greinanlegu eiturefni A og/eða B í saur. Ef sami sjúklingur var með tvö eða fleiri jákvæð sýni fyrir *C. difficile* innan 28 daga tímabils voru þau talin endurspegla sömu sýkingu.²³ Ef meira en 28 dagar liðu á milli jákvæðra sýna frá sama sjúklingi var talið að um aðskildar sýkingar væri að ræða.

Á rannsóknartímabilinu voru notuð þrjú mismunandi PCR-próf til greiningar á erfðaeftni *C. difficile*. Frá árinu 2017 þar til í febrúar 2022 var notað innanhúss PCR sem greindi erfðaeftni toxíns A og/eða B. Frá febrúar 2022 til ársloka 2022 var notað EntericBio PCR sem greinir erfðaeftni toxíns B. Ef framkvæma þurfti greiningarpróf utan dagvinnutíma var notað BD Max PCR sem greinir erfðaeftni toxíns B og var það gert allt rannsóknartímabilið. Notað var eitt og sama ELISA-prófið (*Premier Toxins A&B* (Meridian Bioscience Inc)) allan tímann. Öll sýni voru skimuð fyrir *TcdC*-stökkbreytingu með PCR-prófi sem hannað var innanhúss.

Notuð voru gögn frá Sýkla- og veirufraeðideild Landspítala sem innihéldu upplýsingar um öll þau sýni sem tekin voru. Því var hægt að fylgja sjúklingum eftir með tilliti til endursýkinga. Eftirfylgnitími hófst við fyrstu sýkingu sjúklings og lauk við lok rannsóknartímabilsins, eða við dánardag ef andlát varð fyrir árslok 2022.

Sýkingarnar voru einnig flokkaðar í sýkingar tengdar heilbrigðisþjónustu og samfélagssýkingar. Sýkingar tengdar heilbrigðisþjónustu voru skilgreindar sem sýkingar hjá einstaklingum sem legið höfðu inni í meira en tvo daga við sýnatöku jákvæðs sýnis, eða voru með skræða sjúkrahúslegu (yfir nótt) á undanförunum 90 dögum. Ef hvorugur ofantalinnna þátta átti við, voru sýkingar flokkaðar sem samfélagssýkingar.

Klinískar upplýsingar

Farið var yfir sjúkraskrár og eftirfarandi upplýsingar skráðar: Kyn, aldur við greiningu, dagsetning sýnatöku jákvæðs sýnis, einkenni sýkingarinnar, spítalalegur undanfarna 90 daga fyrir sýkingu, lengd þeirrar legu sem sýkingin var greind í, notkun prótonupumpuþemla við innlögn, hvort sjúklingar höfðu legið inni á gjörgæslu við sýkingu eða lagst inn á gjörgæslu í kjölfar greiningar. Skráð voru öll sýklalyf (tegund, skammtur, meðferðartími) sem sjúklingar höfðu tekið á undanförunum 30 dögum fyrir greiningu sýkingar. Einnig voru lífsmörk við greiningu og valdar niðurstöður blóðrannsóknna skráðar ef upplýsingar voru til staðar innan sólarhrings frá sýnatöku. Langvinnir sjúkdómar sem sjúklingar höfðu voru jafnframt skráðir. Loks var upplýsinga aflað um þá meðferð sem sjúklingar fengu og var sjúklingum skipt upp í þrjá hópa eftir vali upphafsmeðferðar: 1) Metrónídazól. 2) Vankómýsín. 3) Vankómýsín og metrónídazól samhliða. Sjúklingum var fylgt eftir í 28 daga eftir upphaf meðferðar og skráð hvort þörf hafi verið á frekari meðferð en þeirri sem ávísað var.

Leyfi

Leyfi fyrir rannsókninni fengust frá Siðanefnd heilbrigðisrannsókna á Landspítala 10/2023 (dags. 13. febrúar 2023) og vísindarannsóknanevnd Landspítala 17. janúar 2023 (Tilv. 16).

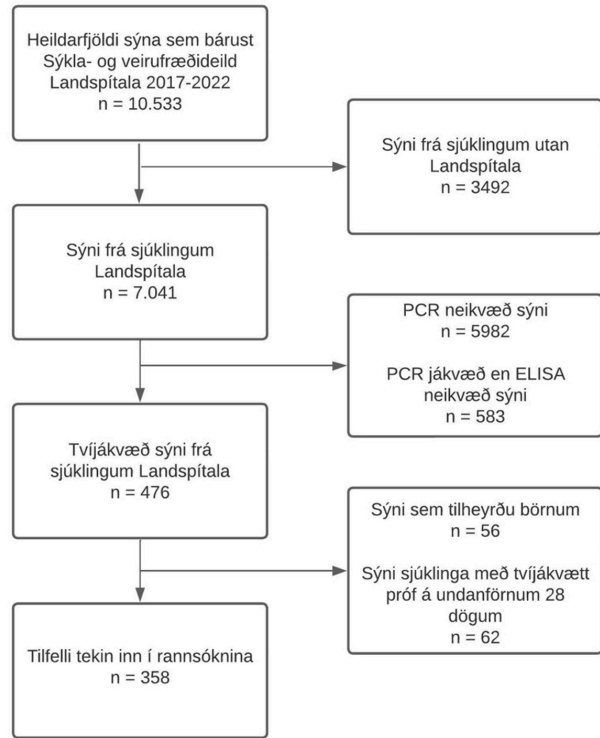
Tölfræði

Breytur voru skráðar í Excel við gagnasöfnun. Við tölfræði-úrvinnslu var einnig notað Excel ásamt tölfræðiforritinu R (*R foundation for statistical computing*, Vín, Austurríki, útgáfa 4.1.2). Við samanburð flokkabreyta var notað Kí-kvaðratpróf. Nýgengi var reiknað út frá mannfjöldatölum frá Hagstofu Íslands (uppfært 21.3.2024) og voru upplýsingar um fjölda legudaga fengnar frá hagdeild Landspítala.²⁴

Niðurstöður

Yfirlit um hvernig rannsóknarþýðið var afmarkað má sjá á mynd 1. Rannsóknarstofu Sýkla- og veirufræðideildar bárust 10.533 sýni á tímabilinu þar sem óskað var eftir leit að *C. difficile*. Af heildarfjölda sýna komu 7041 (66,8%) frá sjúklingum Landspítala. Flest sýni frá Landspítala bárust árið 2019 (1284) og fæst árið 2020 (1077). Af þeim voru 583 (8,3%) jákvæð á PCR-prófi eingöngu, en 476 (6,8%) jákvæð á bæði PCR- og ELISA-prófi. Af þessum sýnum tilheyrðu 56 (11,7%) börnum og 62 (13,0%) voru endurtekin jákvæð sýni (innan 28 daga frá fyrri greiningu). Eftir stóðu því 358 sýkingar sem voru rannsakaðar nánar.

Sýkingarnar 358 sem voru rannsakaðar greindust hjá 301 sjúklingi og voru 57 þeirra því skilgreindar sem endursýkingar. Endursýkingarnar 57 voru meðal 46 einstaklinga sem voru með staðfestar sýkingar fyrr á rannsóknartímabilinu. Af þessum 46 sjúklingum fengu 36 eina endursýkingu, fimm fengu tvær endursýkingar og þrjú fengu þrjár endursýkingar (fjórar sýkingar alls). Endursýkingartíðni meðal sjúklinga rannsóknarinnar reiknaðist því 15,3%. Miðgildi þess tíma sem leið á milli endurtekinna sýkinga hjá sama einstaklingi voru 83 dagar (bil



Mynd 1. Flæðirit sem sýnir afmörkun rannsóknarþýðis.

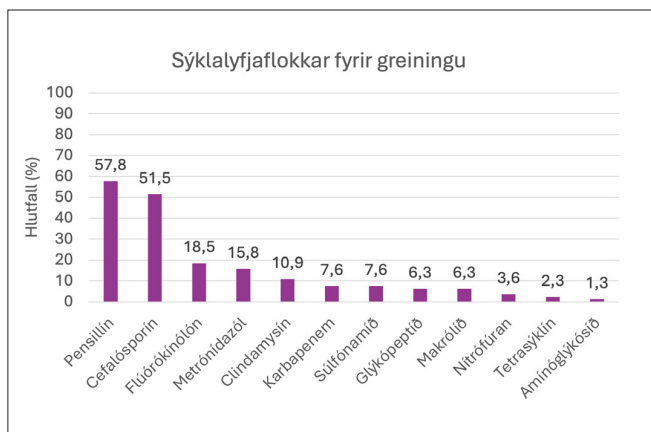
31-1553 dagar). Stofn með *TcdC*-stökkbreytingu greindist hjá fjórum (1,3%) einstaklingum.

Heildareftirfylgnitími sjúklinga rannsóknarinnar var 614,8 persónuár. Alls létust 110 sjúklinganna á rannsóknartímabilinu. Þá voru þeir sem ekki voru búsettir hérlendis sem ekki var hægt að fylgja eftir. Miðgildi eftirfylgnitíma sjúklinga var 1,6 persónuár.

Af 358 sýkingum voru 213 (59,5%) greindar í konum og 145 (40,5%) í körlum og af 358 voru 282 (78,8%) tengdar heilbrigðisþjónustu, þar sem sjúklingar höfðu annað hvort legið inni lengur en í tvo daga fyrir sýnatökudag, eða höfðu legið inni á sjúkrahúsi innan 90 daga fyrir greiningu. Meðalnýgengi heilbrigðisþjónustutengdra sýkinga reiknaðist 3,23 sýkingar á hverja 10.000 legudaga á vefrænum legudeildum Landspítala (legudeildir Landspítala að undanskildu geðsviði, meðgöngu- og fæðingarþjónustu, og biðdeild aldraðra) (bil 2,65-3,62) (tafla I). Samfélagssýkingar voru því 76 (21,2%) talsins og reiknaðist meðalnýgengi samfélagstendra sýkinga á rannsóknartímabilinu 0,57 ± 0,21 sýkingar á hverja 10.000 íbúa höfuðborgarsvæðisins (bil 0,33-0,96). Nýgengi samfélagfélagstendra sýkinga var hæst árið 2018 og lægst árið 2017.

Upplýsingar um lengd þeirrar legu sem sýkingarnar greindust í fundust í sjúkraskrá 353 (98,6%) tilfella og greindist einn og sami sjúklingurinn með tvær aðskildar sýkingar í sömu legu í 10 tilfellum. Eins og sjá má í töflu II var miðgildi legulengdar 11 dagar (bil 0-610 dagar). Miðgildi þess tíma sem leið frá staðfestingu greiningar að útskrift var 7,5 dagar (bil 0-519 dagar).

Meðalaldur einstaklinga við greiningu var 67,8 ár og miðgildi 71 ár; voru flestir á aldrinum 71-80 ára eða 112 (31,3%).



Mynd 2. Sýklalyfjaflokkar fyrir greiningu

Tafla I. Nýgengi heilbrigðisþjónustutengdra *C. difficile* sýkinga fyrir hverja 10.000 legudaga á vefrænum, Landspítala árin 2017-2022.

Ár	Tilfelli á hverja 10.000 legudaga
2017	3,52
2018	3,25
2019	3,57
2020	2,65
2021	2,77
2022	3,62
Meðaltal ± staðalfrávik	3,23 ± 0,42

Tafla II. Yfirlit yfir heildarlegulegd rannsóknarhópsins.

	N = 343
Legulegd í dögum (Miðgildi)	11
Legulegd (flokkuð)	
Sjúklingur lagðist ekki inn	51 (14,9%)
1-10 dagar	116 (33,8%)
11-20 dagar	48 (14,0%)
21-30 dagar	31 (9,0%)
31-40 dagar	10 (2,9%)
41-50 dagar	17 (5,0%)
51+ dagar	70 (20,4%)

Meðalaldur karla við greiningu sýkingar var 71,1 ár en meðalaldur kvenna 65,6 ár. Enn fremur voru 11,7% kvenna yngri en 40 ára við sýkingu samanborið við einungis 5,5% karla.

Upplýsingar um einkenni sýkingarinnar fundust í sjúkraskrá 340 (95,0%) af þeim 358 tilfellum sem rannsökuð voru. Lýsing á þýðinu, einkennum og niðurstöðum blóðrannsóknna má sjá í töflu III. Nánast allir sjúklingar fengu niðurgang (99,7%), en innan við helmingur fékk kviðverki (39,7%), eða ógleði með eða án uppkasta (28,2%). Um 28% sjúklinga höfðu hita og um 57,1% voru með hækkuð á hvítum blóðkornum í blóði (tafla III).

30 daga dánarlutfall eftir greiningu var 7,3% og hækkaði með aldri eins og má sjá í töflu IV. Sjúklingar greindust á gjörgæsludeild, eða þurftu að leggjast inn á gjörgæslu í kjölfar greiningar í 8,4% tilfella.

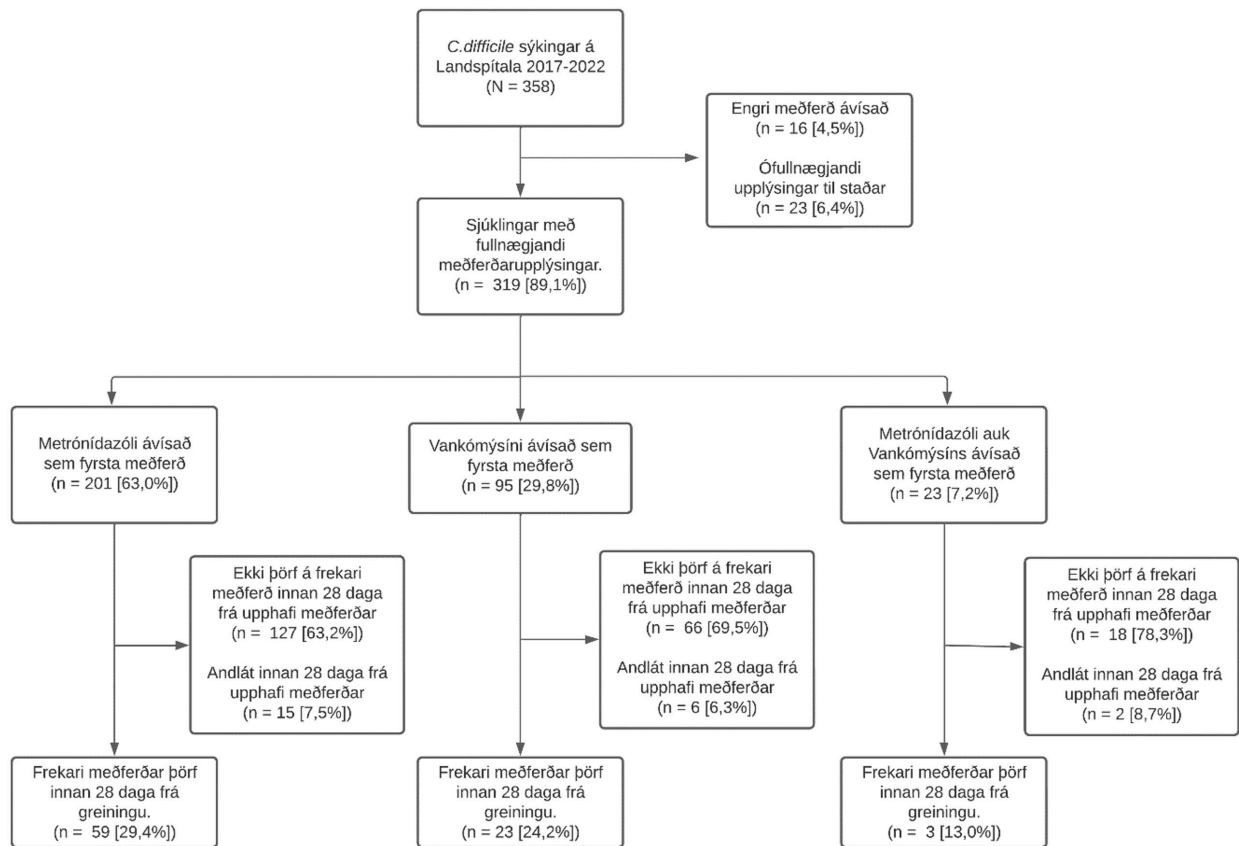
Mikill meirihluti sjúklinga eða 306 (85,5%) að lágmarki,

Tafla III. Lýsing þýðis, einkenna við greiningu og niðurstöður blóðrannsóknna.

Kyn (n = 358)	
Karl	145 (40,5%)
Kona	213 (59,5%)
Fyrra heilsufar	
Hjarta- og æðasjúkdómar	215 (60,1%)
Öndunarsjúkdómar	51 (14,2%)
Sykursýki	40 (11,2%)
Nýrnasjúkdómar	82 (22,9%)
Meltingarfærassjúkdómar	47 (13,1%)
Krabbamein	85 (23,7%)
HIV	2 (0,6%)
Einkenni við greiningu (n = 340)	
Niðurgangur	339 (99,7%)
Kviðverkur	135 (39,7%)
Ógleði og/eða uppköst	96 (28,2%)
Lífsmörk	
Blóðþrýstingur, mmHg (n = 323)	
Slagbláþrýstingur (meðaltal, staðalfrávik)	118,2 (22,4)
Hlébláþrýstingur (meðaltal, staðalfrávik)	68,5 (13,5)
Háþrýstingur (>130/80 mmHg)	41 (12,7%)
Lágþrýstingur (<90/60 mmHg)	18 (5,5%)
Púls, slög á mínútu (n = 324)	
Meðaltal (staðalfrávik)	92,4 (19,7)
Líkamshiti °C (n = 318)	
Meðaltal (staðalfrávik)	37,7 (0,9)
Hiti (>38,3°C)	84 (26,4%)
Súrefnismettun, % (n = 319)	
Meðaltal (staðalfrávik)	94,8 (0,3)
Öndunartíðni á mínútu (n = 302)	
Meðaltal (staðalfrávik)	19,8 (4,6)
Niðurstöður blóðrannsóknna	
Hvít blóðkorn x 10 ⁹ /L (n = 322)	
Meðaltal (staðalfrávik)	13,7 (8,2)
Hækkuð hvít blóðkorn (> 11 x 10 ⁹ /L)	184 (57,1%)
Daufkyrningatalning x 10 ⁹ /L (n = 317)	
Meðaltal (staðalfrávik)	10,7 (7,4)
Kreatínín μmól/L (n = 320)	
Meðaltal (staðalfrávik)	139,1 (154,2)
CRP mg/dL (n = 312)	
Meðaltal (staðalfrávik)	115,7 (107,2)

Tafla IV. Skipting rannsóknarþýðis eftir kyni og aldurshópi ásamt 30 daga dánartíðni í hverjum aldurshópi.

Aldur	Karlar	Konur	Heild	Dánartíðni %
18-30	6	11	17	0
31-40	2	15	17	0
41-50	5	15	20	0
51-60	9	33	42	4,8
61-70	30	40	70	5,7
71-80	59	53	112	8,0
81+	34	46	80	13,8



Mynd 3. Flæðirit yfir fyrsta meðferðarval rannsóknarhóps

höfðu sannanlega tekið sýklalyf innan mánaðar fyrir greiningu. Eins og sjá má á mynd 2 höfðu flestir tekið lyf af flokki pencillína (57,8%) og þar á eftir úr flokki cefalosporína (51,5%). Úr flokki pencillína höfðu flestir fengið amoxicillin með clavulansýru (35,6%), en úr flokki cefalosporína var ceftríaxón algengasta lyfið (38,6%). Ríflega helmingur, eða 196 (54,7%) voru að taka prótónupumpuhemla við innlögn og voru 231 (64,5%) 65 ára eða eldri.

Upplýsingar um þá meðferð sem veitt var við sýkingunum fundust í sjúkraskrá 319 (89,1%) þeirra tilfella sem rannsökuð voru og fengu allir sýklalyf sem upphafsmeðferð. Yfirlit má sjá á mynd 3. Flestir, eða 63,0%, fengu upphafsmeðferð með metronídazóli, 29,8% með vankómýsini, og 7,2% með báðum lyfjum. Í hópi þeirra sem fengu metronídazól sem upphafsmeðferð þurftu 29,4% á frekari meðferð að halda innan 28 daga frá upphafi meðferðar. Í hinum hópunum tveimur var frekari meðferðar þörf á meðal 24,2% þeirra sem hlutu upphafsmeðferð með vankómýsini og 13,0% þeirra sem hlutu upphafsmeðferð með báðum lyfjum ($p=0,2$).

Hægðaflóruflutningur frá gjafa var framkvæmdur í 13 tilfellum og einn sjúklingur gekkst undir ristilbrottnám. Meðalaldur þeirra sem fengu hægðaflóruflutning frá gjafa var 71,5 ár og voru 11 (84,6%) þeirra konur. Miðgildi í fjölda fyrri sýk-

inga fyrir hægðaflóruflutning var þrjár. Af þeim sem fengu hægðaflóruflutning voru þrjár (23%) sem fengu endursýkingu seinna á rannsóknartímabilinu og tveir þeirra þurftu endurtekinn hægðaflóruflutning.

Umræður

Nýgengi CDI á Landspítala var svipað í upphafi og við lok rannsóknartímabilsins. Athygli vekur hinsvegar fækkun tilfella árin 2020-2021. Hægt er að velta fyrir sér hvort þessa lækkun megi að einhverju leyti rekja til COVID-19 heimsfaraldursins sem hafði óneitanlega í för með sér breytta hegðun bæði í þjóðfélaginu og á sjúkrahúsum. Í skýrslu frá Embætti landlæknis kemur fram að heildarsala sýklalyfja hér á landi hafi dregist saman um 16,5% á milli 2019 og 2020.²⁵ Eins og hefur komið fram er sýklalyfjanotkun sterkasti áhættuþátturinn fyrir CDI og er því líklegt að fækkun tilfella megi að einhverju leyti rekja til minnkaðrar sýklalyfjanotkunar á ofangreindu tímabili.

Meðalnýgengi heilbrigðistengdra CDI á rannsóknartímabilinu var 3,23 sýkingar á hverja 10.000 legudaga á vefrænum legudeildum Landspítala (tafla I). Það er áþekkt nýgengi og birt hefur verið frá Evrópu og Kanada.^{26,27} Það er hins vegar nokkur

lækkun frá fyrri rannsókn á Landspítala þar sem meðalnýgengi reiknaðist 4,90 sýkingar á hverja 10.000 legudaga árabilið 1998-2008.²¹ Líklegt er að breyttar aðferðir við sjúkdómsgreiningu CDI hafi áhrif og geri erfitt fyrir að bera rannsóknirnar saman með tilliti til nýgengis.

Tíðni sýkingarinnar var mjög tengd hækkandi aldri eins og áður hefur verið lýst. Flestar sýkingar voru meðal kvenna, og er það í samræmi við það sem hefur verið lýst hérlendis.^{21,22} Einnig var talsverður munur á aldursdreifingu eftir kyni. Í skýrslu frá Embætti landlæknis kemur fram að konur hafi fengið um 40% fleiri sýklalyfjaávisanir en karlar árið 2022.²⁸ Í rannsókn sem birt var árið 2020 var borið saman nýgengi *C. difficile* samfélagssýkinga og sýklalyfjanotkun utan spítala meðal karla og kvenna í Suður-Karólínu.²⁹ Nýgengi *C. difficile* samfélagssýkinga á hverja 100.000 íbúa reyndist nálægt tvöfalt hærra á meðal kvenna á aldrinum 18-39 ára samanborið við karla í sama aldursflokki (31,9 borið saman við 16,4 sýkingar), sem skýrist sennilega af meiri sýklalyfjanotkun meðal kvenna á þessum aldri.

Lengd sjúkralegu meðal sjúklinga rannsóknarinnar var á breiðu bili. Einnig var talsverður munur á heildarlegutíma og tímanum sem leið frá staðfestingu greiningar til útskriftar. Margir sjúklingar rannsóknarinnar höfðu því legið inni í talsverðan tíma við greiningu enda eykst hættan á sýkingu eftir því sem legan er lengri.

Mikill meirihluti sjúklinga, eða að minnsta kosti 85,5%, hafði tekið sýklalyf fyrir greiningu. Í fyrri rannsóknum 1998-2008 og 2010-2011 var þetta hlutfall lægra, eða 72% og 79%.^{21,22} Líklegt má telja að breytingin skýrist af betri og aðgengilegri upplýsingum um lyfjanotkun nú. Einnig er talsverð breyting á milli tímabila þegar kemur að þeim sýklalyfjaflokkum sem sjúklingar höfðu tekið fyrir sýkingu. Á árunum 1998-2008 höfðu langflestir þeirra sem höfðu tekið sýklalyf fyrir greiningu, eða um 90%, fengið lyf úr pensillínflokki, 42% höfðu fengið lyf úr flokki annarrar og þriðju kynslóðar kefalósporína og 25% úr flokki flúórókínólóna.²¹ Það sama má segja um rannsókn 2010-2011 þar sem lyf úr pensillínflokki voru langalgengust.²² Þrátt fyrir að notkun lyfja úr pensillínflokki hafi einnig verið algengust í okkar rannsóknarþýði, höfðu aðeins tæp 58% fengið ávísad lyfjum úr þeim flokki. Rúmur helmingur sjúklinga tóku prótónupumpuþemla við greiningu og er það í samræmi við niðurstöður annarra.^{22, 30}

Eins og áður hefur komið fram var frá árinu 2021 ekki lengur mælt með metronídazólí í evrópskum meðferðarleiðbeiningum,¹⁶ þar sem rannsóknir höfðu sýnt fram á lakari árangur þeirrar meðferðar. Metronídazól var því skráð sem kjörmeðferð við vægum sýkingum stærstan hluta rannsóknartímabilsins og meirihluti sjúklinga (63%) í okkar rannsókn fékk metronídazól sem upphafsmeðferð við CDI. Umrætt hlutfall hefur því lækkað verulega frá 2010-2011 þar sem 96% (97/101) upphafsmeðferða við CDI voru með metronídazólí.²² Af þeim sem fengu metronídazól í okkar rannsókn þurfti tæpur þriðjungur (29,4%) á frekari meðferð að halda vegna bakslags, sem er sambærilegt hlutfall og hjá þeim sem fengu vankómýsín. Ofangreind rannsókn greindi frá 75% lækningarhlutfalli með stökum metronídazól kúr.²² Í framtíðinni gætu nýjar meðferðar-

leiðbeiningar leitt til frekari aukningar á notkun vankómýsíns og fidaxómísíns á kostnað metronídazóls. Vert er þó að hafa í huga að aðeins 1,3% einstaklinga greindust með *TcdC*-stökkbreyttan stofn, sem er mun lægra en víða erlendis.³¹ Það bendir til þess að meinvirki stofninn (*ribotype* 27) sé ekki algengur á Landspítala og eru ríkjandi stofnar hérlendis því líklega ekki eins meinvirkir og víða annars staðar.

Hér á landi er einnig gríðarlegur kostnaðarmunur á lyfjum sem notuð eru við CDI. Samkvæmt lyfjaverðskrá er hámarksheildsöluverð á einni 10 daga meðferð með metronídazólí um munn (30 töflur) 1.038 krónur.³² Hámarksheildsöluverð fyrir eina jafnlanga meðferð með vankómýsíní um munn (40 töflur) er 24.248 krónur og 205.561 krónur fyrir eina meðferð með fidaxómísín (20 töflur).³² Erlendis hafa kostnaðarvirknirannsóknir sýnt að unnt sé að fækka bakslögum með notkun fidaxómísíns og þar með spara fjármagn til lengri tíma.³³ Ísland er hins vegar í ákveðinni sérstöðu samanborið við sambærileg ríki að því leyti að Sjúkratryggingar taka ekki þátt í niðurgreiðslu sýklalyfja utan sjúkrahúsa undir venjulegum kringumstæðum (það er nema samþykki SÍ liggja fyrir um greiðsluþátttöku). Þarna geta því leynst skaðlegir hvatar til sparnaðar sem kann að leiða til kostnaðaraukingar annars staðar í heilbrigðiskerfinu. Hátt verð lyfjanna gæti jafnvel í einhverjum tilfellum komið í veg fyrir að fólk leysi þau út og væru sýkingarnar þá ómeðhöndlaðar. Ómeðhöndlaðar sýkingar geta orðið alvarlegar og leitt til sjúkrahúsinnlagnar sem felur í sér meiri kostnað.

Stórstígar framfarir hafa átt sér stað í meðferð *C. difficile* með flutningi á hægðaflóru undanfarin ár og hefur þeirri nálgun verið beitt í vaxandi mæli á Landspítala, fyrst og fremst í sérvöldum tilvikum þar sem endurtekin lyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri. Allt bendir til að ábendingum fyrir hægðaflóruflutningi eigi eftir að fjölga á næstu árum, enda hefur nýlega verið sýnt fram á að hún er betri en hefðbundin sýklalyfjameðferð í fyrstu eða annarri sýkingu.³⁴ Víða erlendis hafa nýlega verið opnaðir sérstakir bankar sem sjá um að útvega hægðaflóru til gjafar og er módelið ekki ósvipað og í blóðbönkum. Verðandi gjafar þurfa að undirgangast ítarlegar skimanir með það fyrir augum að tryggja gæði gjafaflórunnar og minnka líkur á aukaverkunum sem geta stafað af inngripinu.³⁵ Hollendingar hafa starfrækt slíkan banka frá árinu 2015 með góðum árangri og greindu þeir frá 89% lækningarhlutfalli tveimur mánuðum eftir fyrsta hægðaflóruflutning.³⁶

Í okkar rannsókn var 30 daga dánarhlutfall 7,3%, sem er áþekkt því sem hefur sést hérlendis og víða erlendis og undirstrikar alvarleika sýkingarinnar.^{21,22,37}

Takmarkanir rannsóknarinnar eru að hún var afturskyggn. Því var skráningu upplýsinga stundum ábótavant og rannsóknir sem gerðar voru á sjúklingum voru ósamræmdar og misítarlegar. Við útreikninga í okkar rannsókn var alvarleiki CDI ekki flokkaður kerfisbundið. Rannsóknarsnið og gögn sem liggja fyrir gera okkur því ekki kleift að bera saman virkni og árangur lyfja og meðferðar nema án tölfræðilegrar leiðréttingar.

Í samantekt veitir þessi rannsókn mikilvægar upplýsingar um faraldsfræði *C. difficile* sýkinga á Landspítala undanfarin

ár. Niðurstöður benda ekki til hækkandi nýgengis samanborið við fyrri ár, né til þess að birtingarmynd hafi breyst. Ljóst er að meðferð muni taka breytingum hérlandis á næstu misserum með endurskoðuðum meðferðarleiðbeingum, nýjum sýkla-lyfjum og aukinni áherslu á hægðaflóruflutning.

Heimildir

- Boven A, Vlieghe E, Engstrand L, et al. Clostridioides difficile infection-associated cause-specific and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(11):1424-30.
- Kimura T, Stanhope S, Sugitani T. Excess length of hospital stay, mortality and cost attributable to Clostridioides (Clostridium) difficile infection and recurrence: a nationwide analysis in Japan. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e65.
- Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, et al. Analysis of 30-day mortality for clostridium difficile-associated disease in the ICU setting. *Chest.* 2007;132(2):418-24.
- Zhang S, Palazuelos-Munoz S, Balsells EM, et al. Cost of hospital management of Clostridium difficile infection in United States-a meta-analysis and modelling study. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):447.
- Le Monnier A, Duburcq A, Zahar JR, et al. Hospital cost of Clostridium difficile infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals. *J Hosp Infect.* 2015;91(2):117-22.
- Di Bella S, Sanson G, Monticelli J, et al. Clostridioides difficile infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options. *Clin Microbiol Rev.* 2024;37(2):e0013523.
- Pumiglia L, Wilson L, Rashidi L. Clostridioides difficile Colitis. *Surg Clin North Am.* 2024;104(3):545-56.
- Czepiel J, Drozd M, Pituch H, et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1211-21.
- Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent Clostridioides difficile (Clostridium difficile). *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD013871.
- Teng C, Reveles KR, Obodozie-Ofoegbu OO, et al. Clostridium difficile Infection Risk with Important Antibiotic Classes: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2019;16(5):630-5.
- Mullish BH, Williams HR. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond).* 2018;18(3):237-41.
- Fatima R, Aziz M. The Hypervirulent Strain of Clostridium Difficile: NAP1/B1/027 – A Brief Overview. *Cureus.* 2019;11(1):e3977.
- Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 4:S63-81.
- Bætt greining Clostridium difficile sýkinga. Landspítali, Reykjavík 2016. <https://www.landspitali.is/um-landspitala/fjolmidlatorg/frettir/stok-frett/2016/10/26/Baett-greining-Clostridium-difficile-sykinga/>. 3. desember 2024.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 2:1-26.
- van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27 Suppl 2:S1-S21.
- Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):345-54.
- Allegretti JR, Marcus J, Storm M, et al. Clinical Predictors of Recurrence After Primary Clostridioides difficile Infection: A Prospective Cohort Study. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1761-6.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407-15.
- Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(9):609-16.
- Kvaran RB, Valsdóttir EB, Sigurdsson HK, et al. Clostridium difficile sýkingar á Landspítala 1998-2008. *Læknablaðið.* 2010;96(9):523-9.
- Vesteinsdóttir I, Guðlaugsdóttir S, Einarsdóttir R, et al. Risk factors for Clostridium difficile toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(10):2601-10.
- 30 day all-cause mortality following MRSA, MSSA and Gram-negative bacteremia and C.difficile infections: 2022 to 2023 report. UK Health Security Agency, London 2024.
- Mannfjöldi eftir kyni og aldri 1841-2024. Hagstofa Íslands, Reykjavík 2024. https://px.hagstofa.is/pxis/pxweb/is/Ibuar/Ibuar__mannfjoldi__1_yfirlit__Yfirlit_mannfjolda/MAN00101.px. 3. desember 2024.
- Sýklalyfjanotkun og sýklalyfjanæmi baktería hjá mönnum og dýrum á Íslandi 2020. Embætti landlæknis, Reykjavík 2021. island.is/syklalyfjaanaemi-og-syklalyfjanotkun/skyslur.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Clostridioides difficile infections: Annual epidemiological report for 2016-2017. ECDC, Stockholm 2022.
- Antimicrobial resistance (AMR) – Results. Government of Canada, Ottawa 2024. health-infobase.canada.ca/carss/amr/results.html?ind=08. 3. desember 2024
- Sýklalyfjanotkun og sýklalyfjanæmi baktería hjá mönnum og dýrum á Íslandi 2022. Embætti Landlæknis, Reykjavík 2023. island.is/syklalyfjaanaemi-og-syklalyfjanotkun/skyslur.
- Younas M, Royer J, Weissman SB, et al. Clostridioides difficile infection and antibiotic prescription rates in the community: Explaining the gender gap. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(5):622-4.
- Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *QJM.* 2008;101(6):445-8.
- Giancola SE, Williams RJ, 2nd, Gentry CA. Prevalence of the Clostridium difficile BI/NAP1/027 strain across the United States Veterans Health Administration. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(8):877-81.
- Lyfjaverðskrá 1. desember 2024. Lyfjastofnun, Reykjavík 2024. www.lyfjastofnun.is/verd-og-greidsluthattaka/lyfjaverðskra/. 3. desember 2024
- Jiang Y, Sarpong EM, Sears P, et al. Budget Impact Analysis of Fidaxomicin Versus Vancomycin for the Treatment of Clostridioides difficile Infection in the United States. *Infect Dis Ther.* 2022;11(1):111-26.
- Baunwall SMD, Andreassen SE, Hansen MM, et al. Faecal microbiota transplantation for first or second Clostridioides difficile infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(12):1083-91.
- van Lingen E, Terveer E M., van der Meulen-de Jong A. E., et al. Advances in stool banking. *Microb Health Dis.* 2020; 2: e182.
- Terveer EM, Vendrik KE, Ooijsvaar RE, et al. Faecal microbiota transplantation for Clostridioides difficile infection: Four years' experience of the Netherlands Donor Feces Bank. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(10):1236-47.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med.* 2015;372(9):825-34.

Þakkir

Rannsóknin var styrkt af Vísindasjóði Landspítala.

Clostridioides difficile infections at Landspítali University Hospital 2017–2022

Arnar Thor Sigtryggsson¹

Kristjan Orri Helgason²

Agnar Bjarnason^{1,3}

Magnus Gottfredsson^{1,3}

¹Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland, ²Department of Clinical Microbiology, Landspítali University Hospital, ³Department of Infectious Diseases, Landspítali University Hospital

Correspondence: Magnus Gottfredsson, magnusgo@landspitali.is

Key words: *Clostridioides difficile* infections, epidemiology, risk factors, treatment, mortality

Objective: To investigate the epidemiology, severity, treatment, and prognosis of patients with *C. difficile* infections (CDI) diagnosed at Landspítali University Hospital from 2017–2022.

Materials and Methods: The study population consisted of adult patients at Landspítali with double-positive (PCR + ELISA) diagnostic tests. If the same patient had two or more positive samples within a 28-day period, they were considered to reflect the same infection, and the latter samples were excluded.

Results: Overall, 358 CDI were identified in 301 patients. The majority of cases were diagnosed in women (59.5%). The incidence of healthcare-associated CDI was 3.23 infections/10.000 in-hospital days (range 2.65 – 3.26). Incidence of community-associated CDI was 0.57 infections/10.000 inhabitants of the Reykjavik metropolitan area. Incidence was positively correlated with increasing age and remained similar throughout the study period. The recurrence rate during the study period was 15.3% with a mean follow-up period of 1.6 person-years. At least 85.5% of patients had taken antibiotics within a month before diagnosis, most commonly from the penicillin class (57.8%), followed by cephalosporins (51.5%). More than half (54.7%) of patients had taken proton pump inhibitors preceding diagnosis. Metronidazole was the most common initial treatment (63.0%). Of these, 29.4% of cases required further treatment within 28 days of treatment start. Fecal microbiota transplantation was performed in 13 cases. The 30-day all-cause mortality rate was 7.3%.

Conclusions: The incidence of CDI at Landspítali has remained stable and comparable to what has been reported in Europe during the same period. Most patients had one or more risk factors present. Most received antibiotics as treatment, most commonly metronidazole. The results of this study indicate that incidence and clinical presentation of CDI in Iceland are stable, whilst novel treatment options look promising.