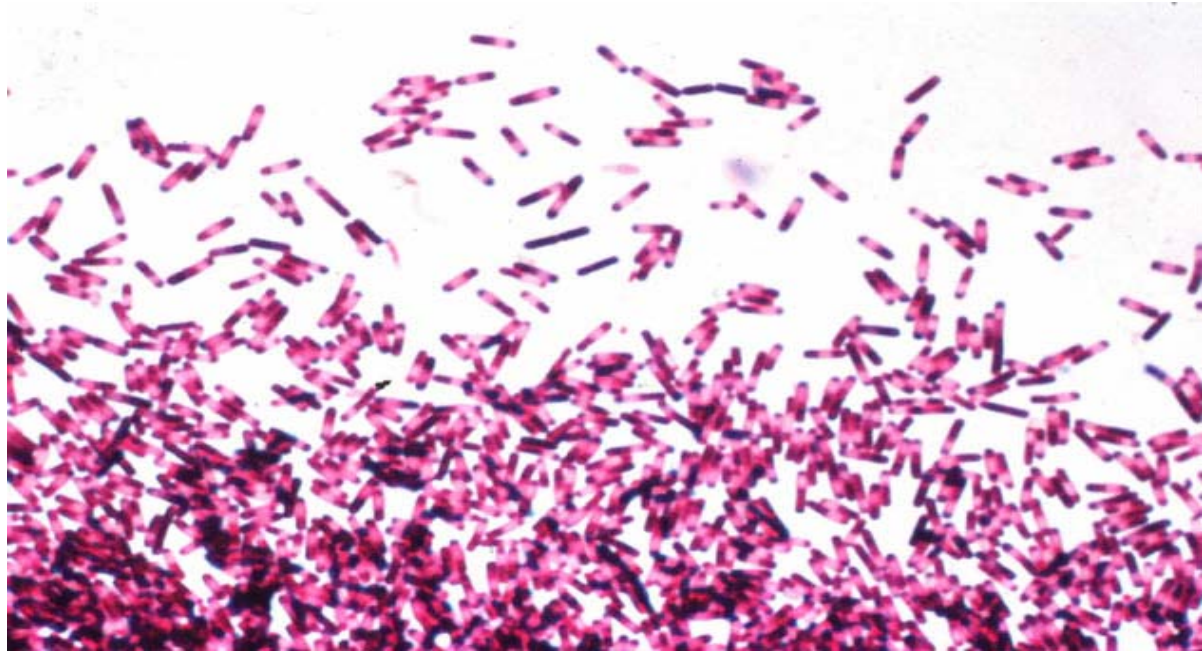


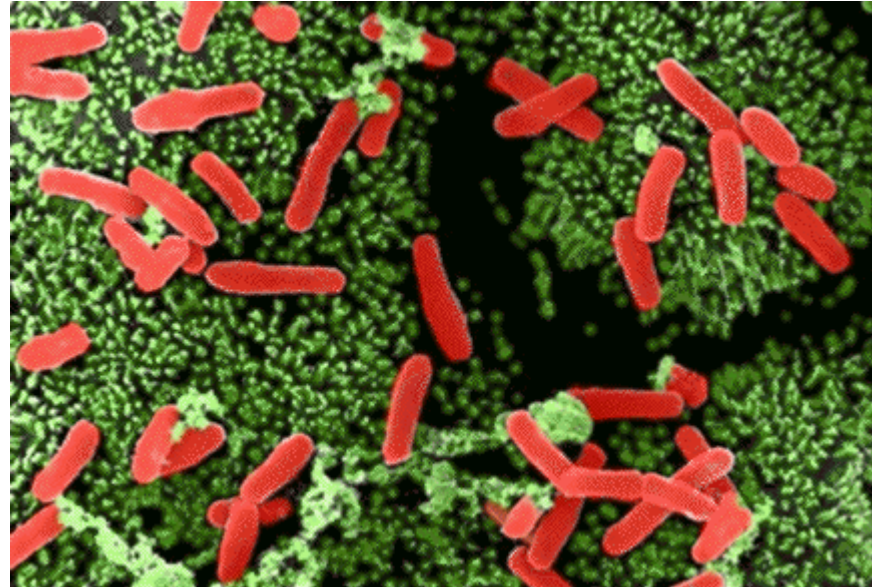
Clostridium difficile- infektioiden muuttunut kuva

22.5.2008
Teija Puhto
Infektiolääkäri
OYS



Clostridium difficile

- Gram-positiivinen, anaerobinen, itiötä muodostava sauvabakteeri
- N. 3% aikuisista kantaa suolessa, lapsilla jopa 60%
 - Ei oireita



C.difficile- itiöt

- Tuottaa itiöitä
 - Stressin alaisena
- Säilyvät pinnoilla viikkoja
- Kestävät kuumuutta, happoja (mahahapot)
- Klooriyhdisteet (1000ppm) tuhoavat itiöt



<http://www.cdifff-support.co.uk>

[C.difficile- Toksiini]

- Osa CD-kannoista tuottaa toksiineja
- A-toksiini (enterotoksiini)
- B-toksiini (sytotoksiini)
- Toksiinit aikaan saavat ripulin

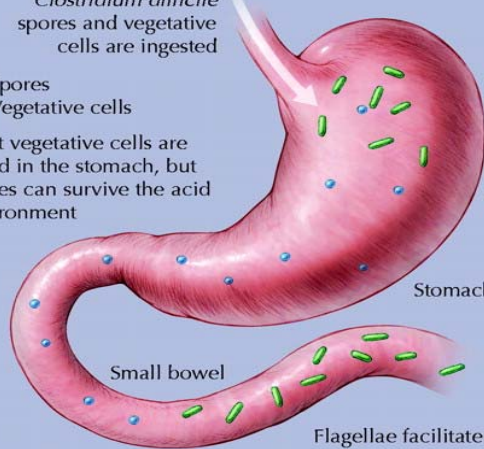
[Patogeneesi]

- Yleensä tartunta saadaan suun kautta
 - kosketustartunta
- Antibioottihoito muuttaa suolen tasapainoa ja CD pääsee lisääntymään
- Antibioottihoito voi olla viikkoja/kuukausia edeltävästi

Clostridium difficile spores and vegetative cells are ingested

- Spores
- Vegetative cells

Most vegetative cells are killed in the stomach, but spores can survive the acid environment

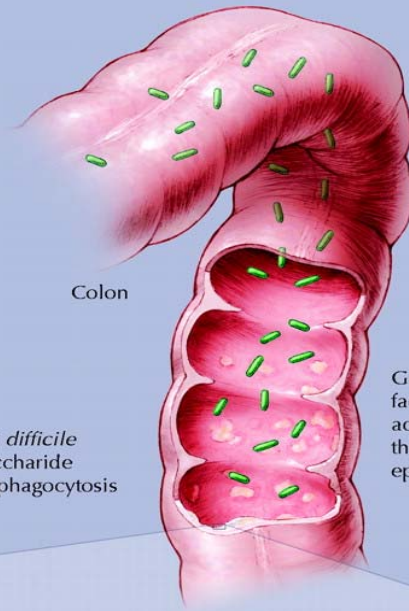


Stomach

Small bowel

C. difficile spores germinate in the small bowel upon exposure to bile acids

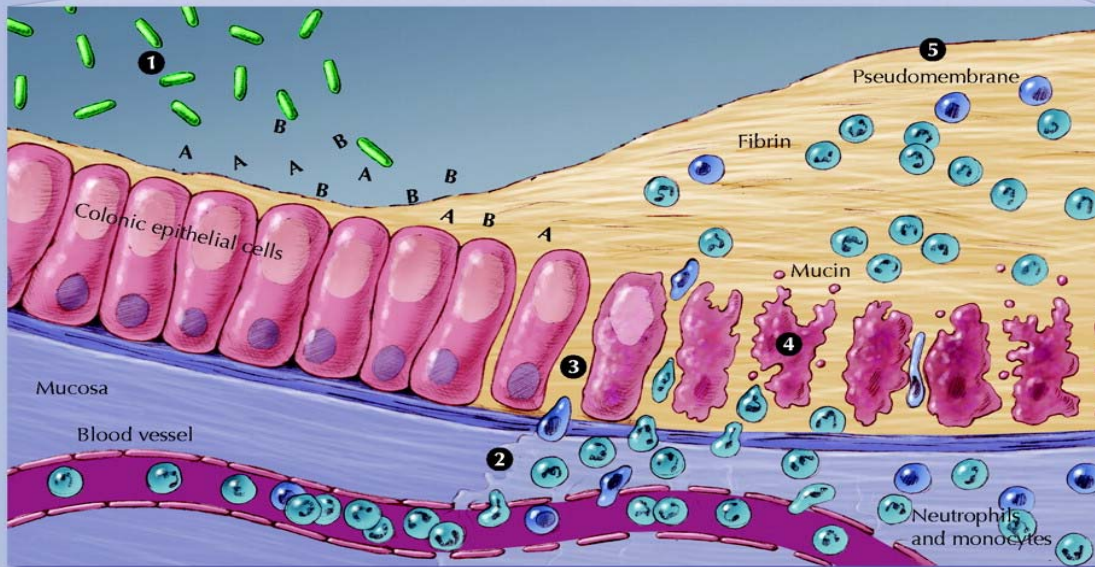
Flagellae facilitate *C. difficile* movement; a polysaccharide capsule discourages phagocytosis



Colon

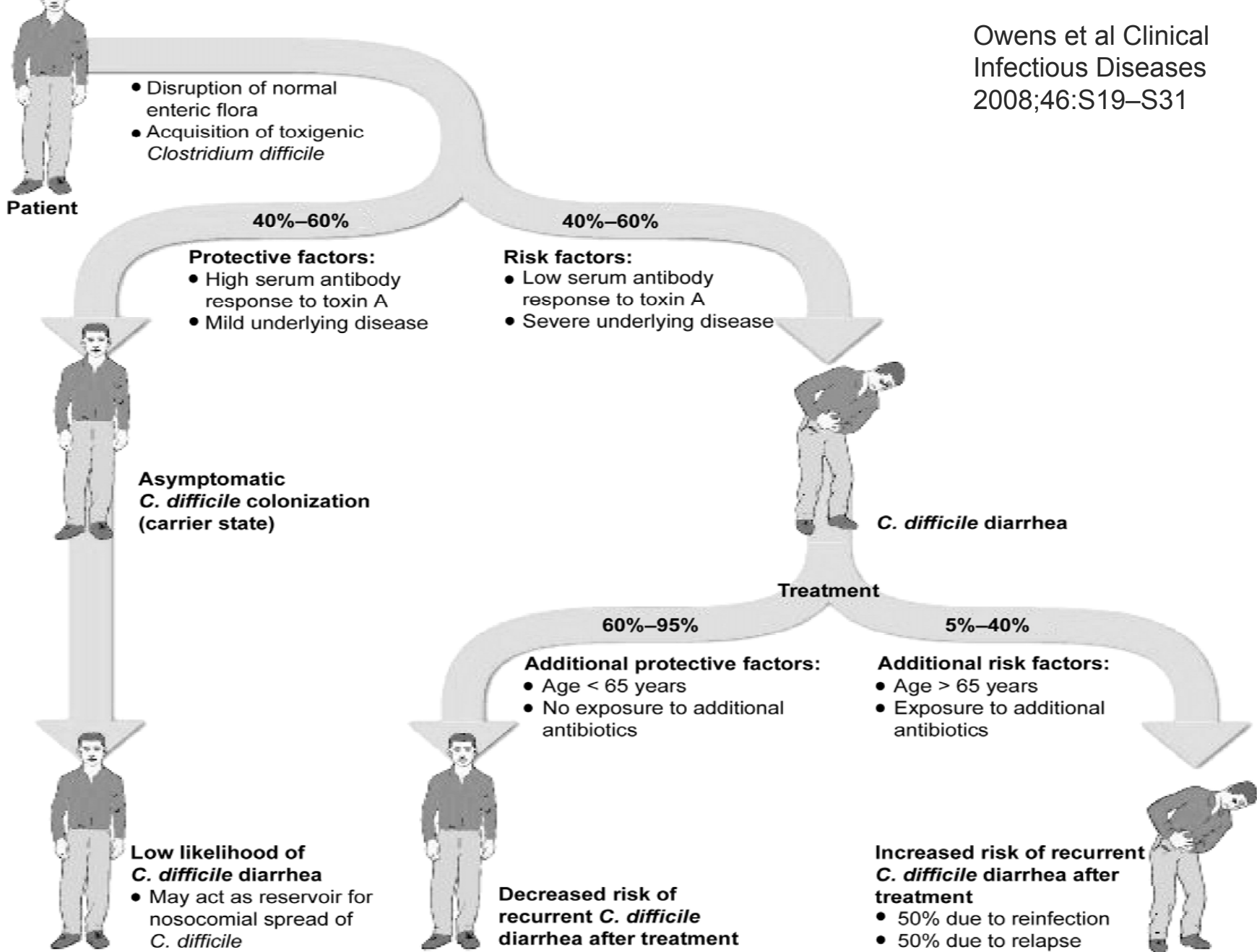
C. difficile multiplies in the colon

Gut mucosa facilitates adherence to the colonic epithelium



C. difficile vegetative cells produce toxins A and B and hydrolytic enzymes (1). Local production of toxins A and B leads to production of tumour necrosis factor- α and proinflammatory interleukins, increased vascular permeability, neutrophil and monocyte recruitment (2),

opening of epithelial cell junctions (3) and epithelial cell apoptosis (4). Local production of hydrolytic enzymes leads to connective tissue degradation, leading to colitis, pseudomembrane formation (5) and watery diarrhea.



Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities

Am J Infect Control 2007;35:315-8.

Erik R. Dubberke, MD,^a Kimberly A. Reske, MPH,^a Judith Noble-Wang, PhD,^b Angela Thompson, MMSc,^b George Killgore, DrPH,^b Jennie Mayfield, MPH,^c Bernard Camins, MD,^a Keith Woeltje, MD,^a Jay R. McDonald, MD,^d L. Clifford McDonald, MD,^b and Victoria J. Fraser, MD^a
Atlanta, GA and St. Louis, MO

- 48 ympäristönäytettä 6 sairaalasta
 - 13 (27%) näytteessä CD
 - CD-potilaiden huoneista otetuissa näytteissä 100% (6 näytettä) versus ei-CD 33% (4/12 näytettä)
 - Hoitajien työasemilta ei positiivisia näytteitä

C.Difficile potilaan iholla oireiden loppumisen jälkeen

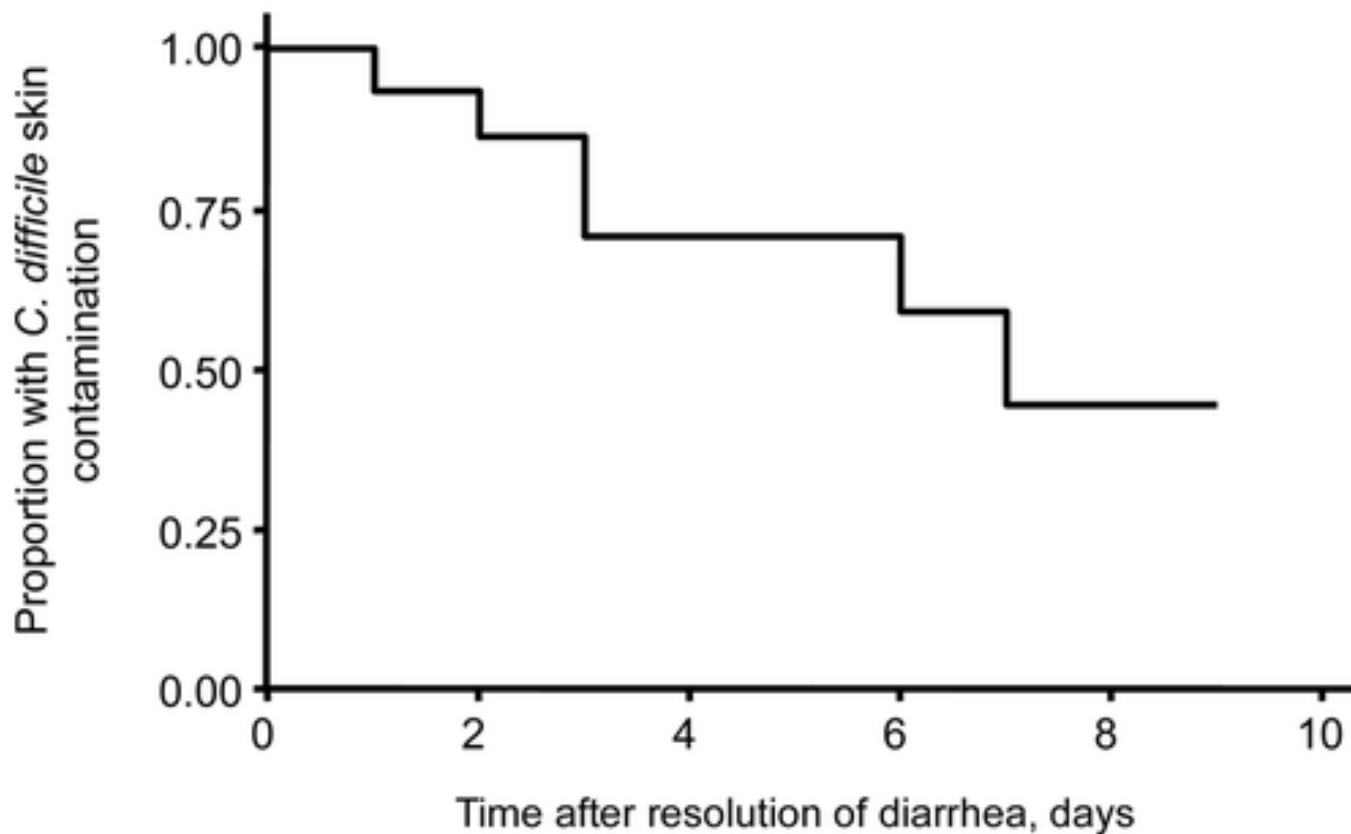


Figure 2. Kaplan-Meier estimation of time from resolution of diarrhea (day 0) to negative results of culture specimens of abdomen and/or chest skin of patients with *Clostridium difficile*-associated disease. Bobulsky et al, *Clinical Infectious Diseases* 46(3):447-450

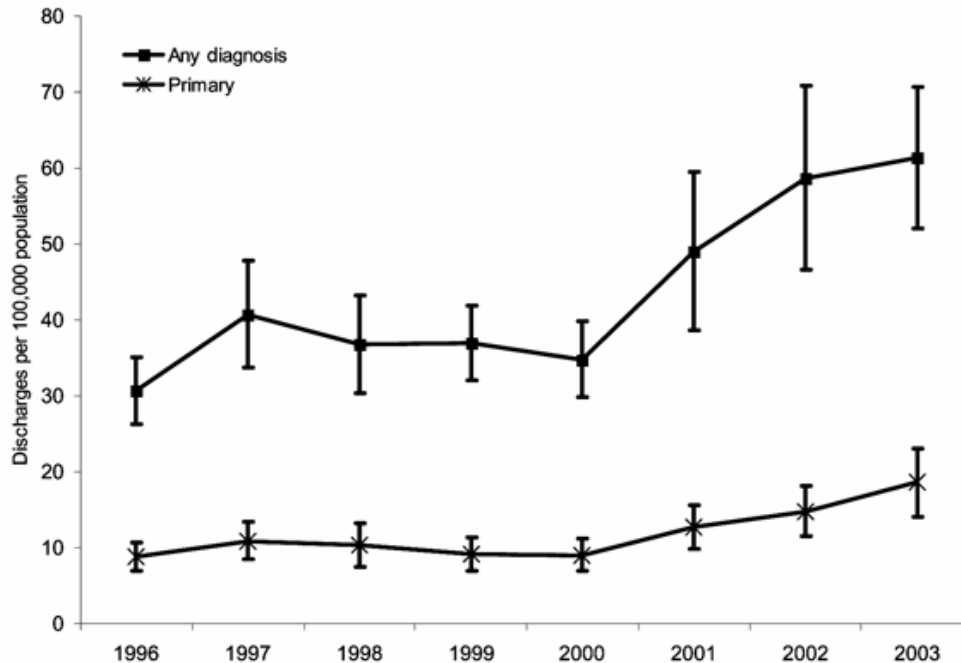
C. difficile –infektiot sairaalapotilailla, USA, 1996-2003

Volume 12, Number 3, March 2006 Emerging Infectious Diseases

Clostridium difficile Infection in Patients Discharged from US Short-stay Hospitals, 1996–2003

L. Clifford McDonald,* Maria Owings,* and Daniel B. Jernigan*

*Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA



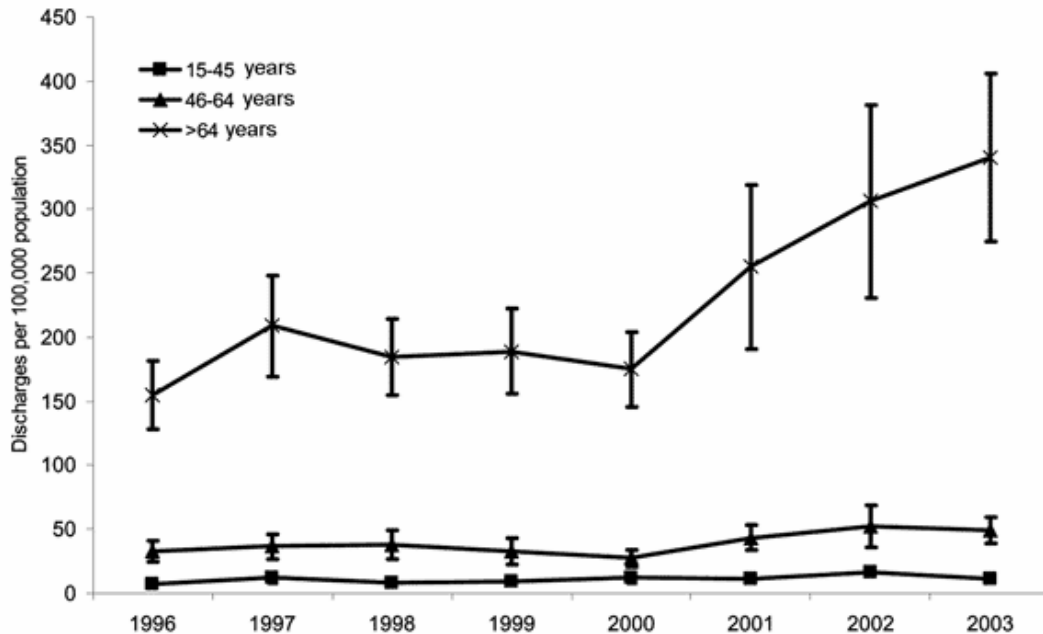
C. difficile –infektioiden esiintyvyys eri ikäryhmissä, USA, 1996-2003

Volume 12, Number 3, March 2006 Emerging Infectious Diseases

Clostridium difficile Infection in Patients Discharged from US Short-stay Hospitals, 1996–2003

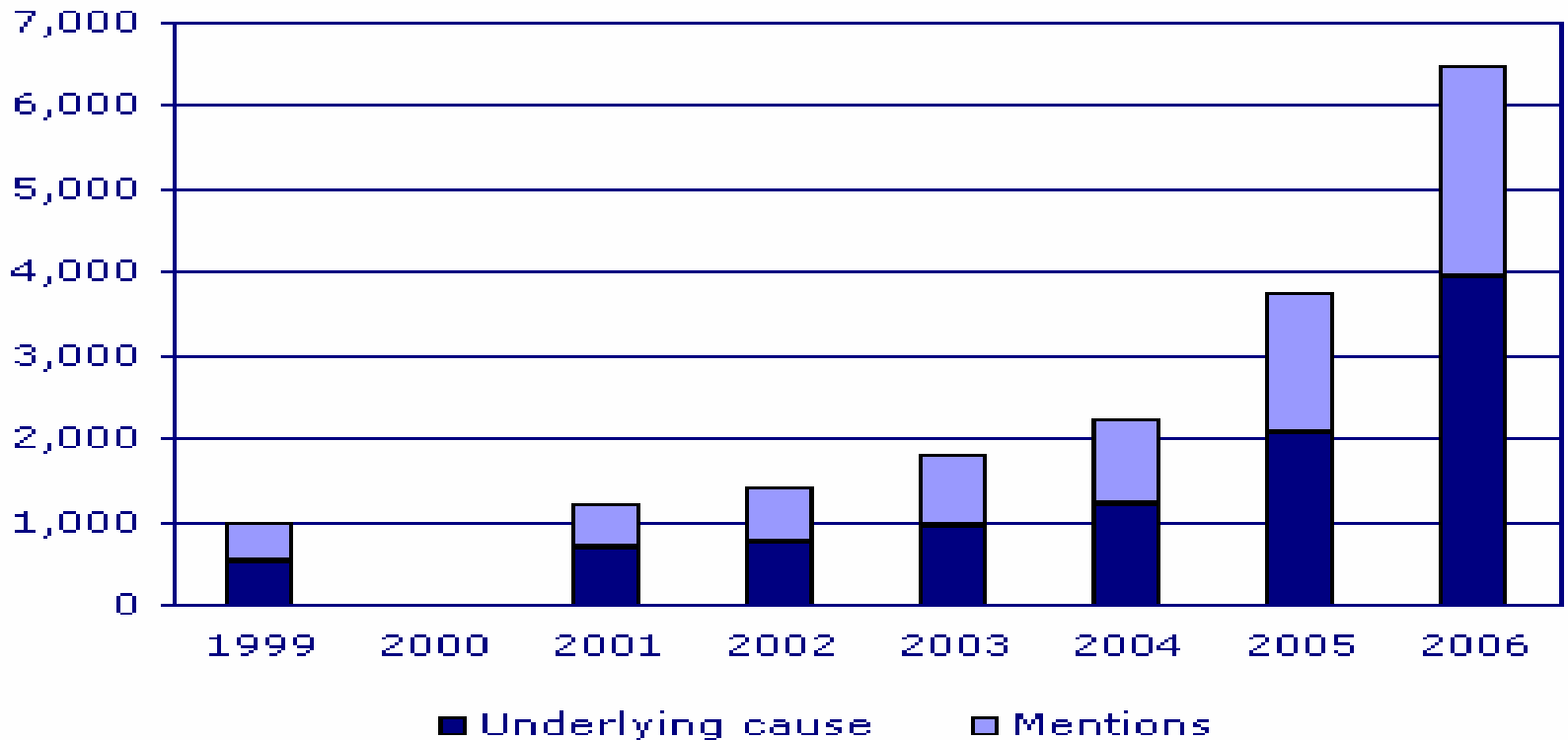
L. Clifford McDonald,* Maria Owings,* and Daniel B. Jernigan*

*Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA



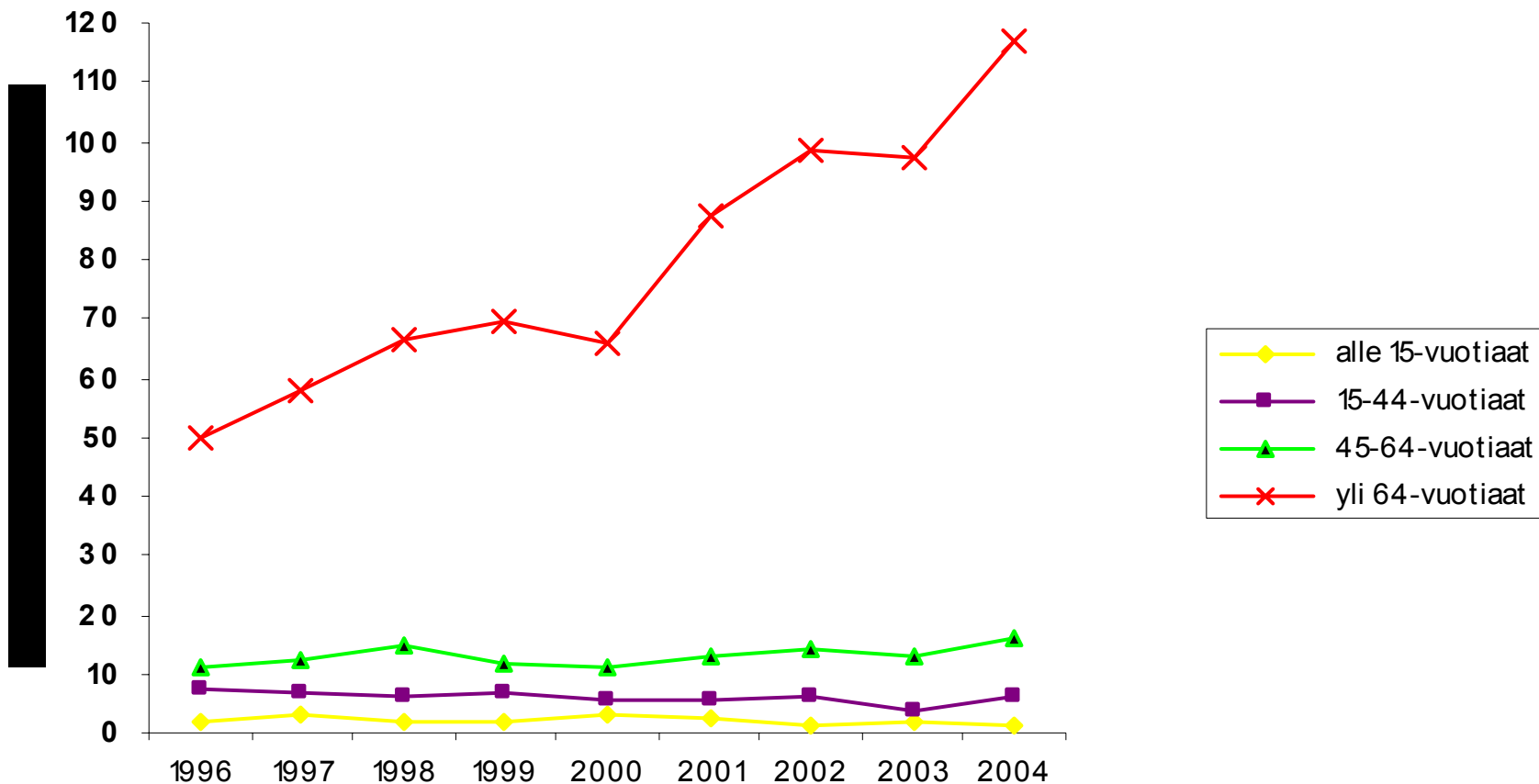
Mortaliteetti (England and Wales)

Number of deaths

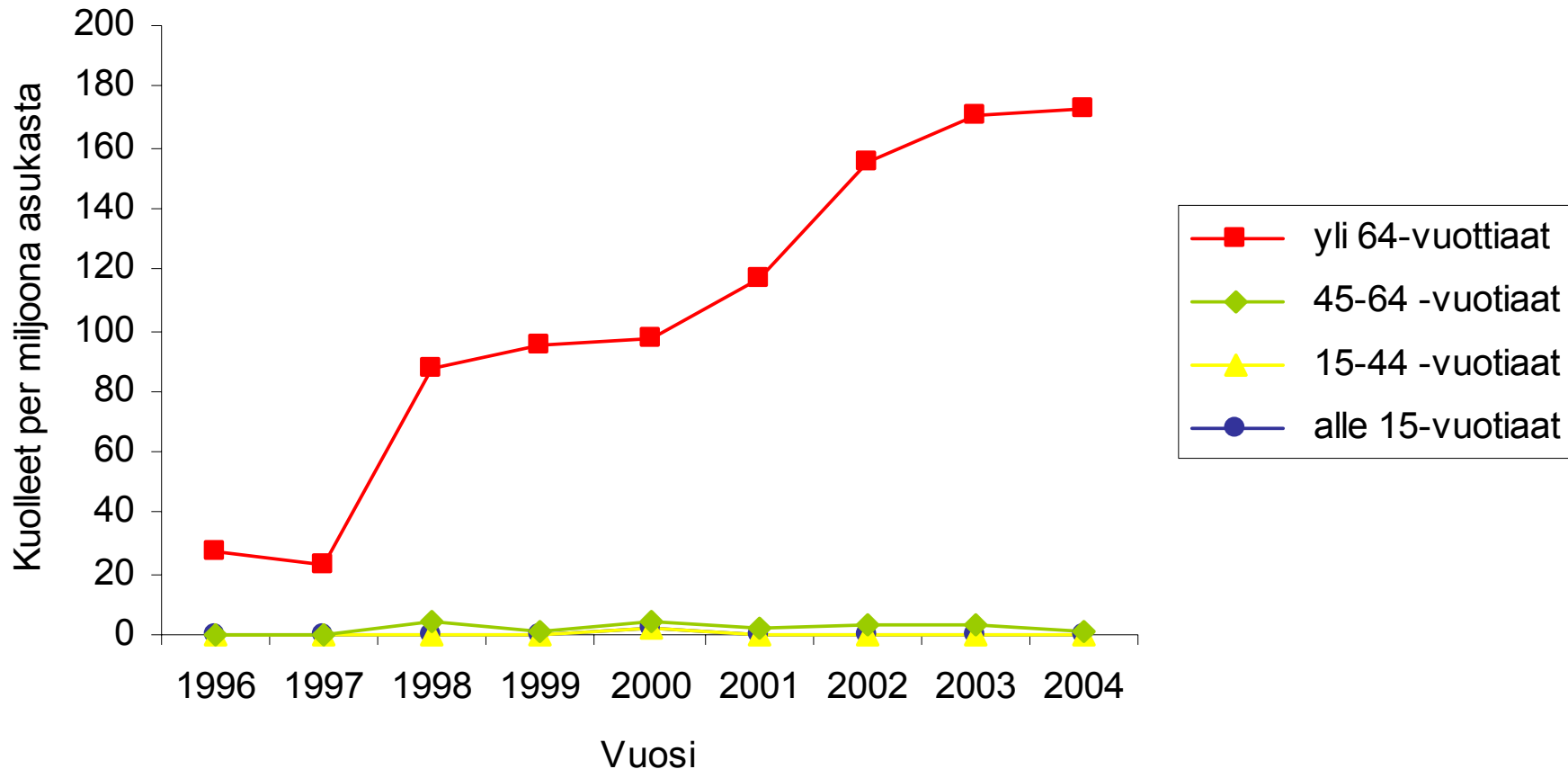


Number of death certificates mentioning *Clostridium difficile* and recording *Clostridium difficile* as the underlying cause of death. England and Wales (Office for National Statistics)

C. difficile –infektion esiintyvyys eri ikäryhmissä 1996-2004(KTL: Dos. Outi Lyytikäinen)



C. difficile –infektioon liittyvä kuolleisuus eri ikäryhmissä 1996-2004 (KTL: Dos. O.Lyytikäinen)



C.Difficile tapaukset ikäryhmittäin v. 2008 (KTL, Tartuntatautirekisteri)

| Ikäryhmä | Miehet | Naiset | Yhteensä | Miehet | Naiset |
|--------------|------------|------------|------------|--------|--------|
| 0 .. 4 | 30 | 32 | 62 | | |
| 5 .. 9 | 6 | 4 | 10 | | |
| 10 .. 14 | 2 | 3 | 5 | | |
| 15 .. 19 | 5 | 9 | 14 | | |
| 20 .. 24 | 10 | 19 | 29 | | |
| 25 .. 29 | 11 | 15 | 26 | | |
| 30 .. 34 | 8 | 18 | 26 | | |
| 35 .. 39 | 7 | 18 | 25 | | |
| 40 .. 44 | 11 | 17 | 28 | | |
| 45 .. 49 | 29 | 28 | 57 | | |
| 50 .. 54 | 29 | 29 | 58 | | |
| 55 .. 59 | 39 | 28 | 67 | | |
| 60 .. 64 | 59 | 54 | 113 | | |
| 65 .. 69 | 60 | 43 | 103 | | |
| 70 .. 74 | 70 | 72 | 142 | | |
| 75 .. | 240 | 489 | 729 | | |
| Kaikki | 616 | 878 | 1494 | | |

[Antibiootit]

- Lähes kaikki antibiootit yhdistetty cd-koliittiin
- Suurin riski
 - klindamysiini, 3.polven kefalosporiinit
 - Fluorokinolonit
- Toistuvat ab-hoidot
- Pitkä ab-hoito

| | |
|---------------------------------|----------------|
| Age | |
| <45 years | Reference |
| 45–59 years | 1.9 (1.3–2.7) |
| 60–74 years | 2.4 (1.7–3.4) |
| >74 years | 3.5 (2.4–5.0) |
| CDAD pressure | |
| <0.3 | Reference |
| 0.3–1.4 | 2.9 (2.1–4.2) |
| >1.4 | 4.0 (2.9–5.6) |
| Albumin level | |
| Normal (>3.5 g/dL) | Reference |
| Low (2.5–3.5 g/dL) | 1.4 (1.1–1.8) |
| Very low (<2.5 g/dL) | 1.8 (1.2–2.5) |
| Leukemia/lymphoma | 2.3 (1.6–3.2) |
| Mechanical ventilation | 1.9 (1.4–2.6) |
| Medication(s) | |
| Histamine-2 blocker | 2.0 (1.6–2.5) |
| Proton pump inhibitor | 1.6 (1.3–2.1) |
| Antimotility agent | 1.3 (1.1–1.7) |
| First-generation cephalosporin | |
| 0 days | Reference |
| >0 to 7 days | 0.7 (0.5–0.9) |
| >7 days | 5.6 (3.8–8.4) |
| Third-generation cephalosporin | |
| 0 days | Reference |
| >0 to 7 days | 0.9 (0.6–1.3) |
| >7 days | 9.2 (5.9–14.5) |
| Fourth-generation cephalosporin | |
| 0 days | Reference |
| >0 to 7 days | 2.2 (1.6–3.0) |
| >7 days | 3.3 (2.3–4.8) |
| Fluoroquinolone | |
| 0 days | Reference |
| >0 to 7 days | 0.7 (0.5–0.9) |
| >7 days | 2.5 (1.8–3.5) |
| Vancomycin (intravenous) | |
| 0 days | Reference |
| >0 to 7 days | 1.1 (0.8–1.5) |
| >7 days | 1.9 (1.3–2.7) |

CDAD-riski

- 26 688 potilasta
- 382 CDAD

Clinical Infectious Diseases 2007; 45:1543–9

Clostridium difficile 027/NAP1

- virulentimpi C. difficile –kanta
- Esiintyvyys lisääntynyt, taudinkuva vaikeutunut ja tapauskuolevuus noussut
- Vakavia tautitapauksia nuorilla henkilöillä joilla ei riskitekijöitä, edeltävää mikrobilääkitystä tai sairaalahoitoa
- Tuottaa runsaammin toksiinia ja resistentti mm. kinoloneille
 - Pohjois-Amerikka 2001-
 - Kanada 2004-
 - Iso-Britannia 2004 useita sairaaloita, 2006 75 sairaalaa
 - Alankomaat 2005 useita sairaaloita, 2006 16 sairaalaa
 - Belgia 2006 23 sairaalaa
 - Ranska 2006 41 tapausta; 11 sairaalaa ja 1 vanhainkoti
 - Itävalta 2006: 1 tapaus (brittituristi)

PCRribotyyppi 027 Euroopassa (KTL: Dos. Anni Virolainen)



**Outbreaks
due to PCRribotype 027**



**Sporadic cases
due to PCRribotype 027**

Kuijper et alii.
Eurosurveillance 2008, unpublished

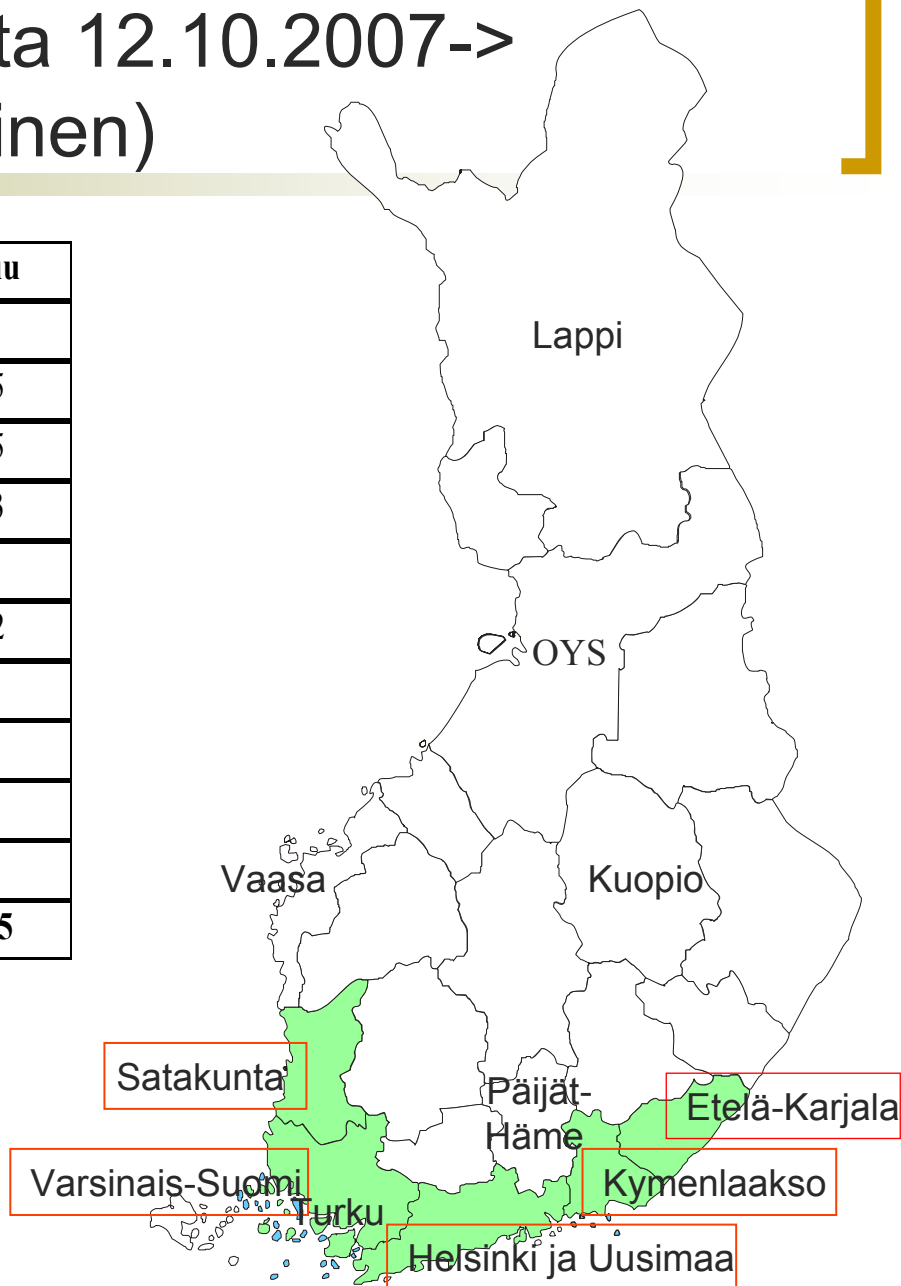
Genotyyppitysseuranta 12.10.2007-> (KTL: Dos. A. Virolainen)

| Lähettäjä | lkm | 027 | 001 | muu |
|-------------------|------------|------------|-----------|------------|
| HUSLAB | 14 | 6 | 3 | 5 |
| Kymenlaakson ks | 52 | 37 | 0 | 15 |
| UTULAB | 148 | 80 | 13 | 55 |
| Satakunnan ks | 36 | 19 | 4 | 13 |
| Etelä-Karjalan ks | 10 | 1 | 2 | 7 |
| OYS | 30 | 0 | 18 | 12 |
| ISLAB (Kuopio) | 4 | 0 | 0 | 4 |
| Päijät-Hämeen ks | 3 | 0 | 1 | 2 |
| Vaasan ks | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Lapin ks | 2 | 0 | 0 | 2 |
| yhteensä | 300 | 143 | 42 | 115 |

PCRribotyyppi 027: 48 %

PCRribotyyppi 001: 14 %

Muut PCRribotyypit: 38 %



CD 027/non-027 ja potilaiden ikäjakauma (KTL: Dos. A. Virolainen)

| Ikä | N (%) | CD027 kantoja | Vakava tapaus |
|-------|-----------|---------------|---------------|
| < 40 | 17 (6%) | 2 (12%) | 5 (29%) |
| 40-64 | 45 (16%) | 13 (29%) | 10 (22%) |
| > 64 | 216 (78%) | 120 (56%) | 49 (23%) |
| | 278 | 135 (49%) | 64 (23%) |

- Valtaosa tapauksista yli 64-vuotiaita
- Nuoremmilla muita ribotyyppejä kuin 027

[OYSn virulentti kanta]

- PPSHP:n alueella todettu toisen tyyppinen tavallista virulentimpi kanta
- tyypitys Turussa
- vakavampi ja residivoiva taudinkuva
- n. 10 tapausta

[Diagnostiikka]

- Taudinkuva
- F -BaktVi2
 - Toksiinin osoitus ulosteesta
 - Viljely
 - Tyypitys vakavissa tapauksissa
 - labra lähettää
 - ei vaikuta hoitoon

[Hoito I]

- vankomysiinin ja metronidatsolin MIC arvot samanlaiset (1,0), myös NAP-kannoilla
- metronidatsolin pitoisuudet ulosteessa paljon pienempia kuin vankomysiinin
 - 1 versus 500
 - imeytyy ohutsuolessa
 - ripulissa hieman suurempia

Hoito II- ESCMID abstrakti: Lahue

- Vakava sairaus
- Vankomysiinillä hoidetuilla vähemmän hoitopäiviä, mortaliteettia ja ICU-hoitopäiviä
- Konkluusio: Vakavassa taudissa vankomysiini parempi

[Hoito III]

- Lievä taudinkuva
 - Metronidatsoli 500mgx3 po
- Hoitoaika 10-14 vrk
- Vaikea taudinkuva
 - Vankomysiini 125mg x 4 po
- Vaikeissa tapauksissa toistuva gastrokirurgin seuranta

Hoito IV- potilas ei ota po

- vankomysiini syöttöletkuun
 - (iv-vankomysiinistä suolipitoisuuksia vasta useiden päivien kuluttua)
- iv-metronidatsoli
- vankomysiiniperäruiskeet
- muut antibiootit

[Hoito V]

- Kirurginen hoito

- milloin? ei liian aikaisin, ei liian myöhään
 - mieluiten ennenkuin potilas tarvitsee painetukea
- kolektomia
 - hemikolektomiassa mortaliteetti 100%

[Relapsoiva tauti]

- tavallinen hoito uudelleen
- pidempi hoito 3-6 viikkoa
- probiootit?
- Sacc. boulardii?
- ulosteensiirto
 - teho hyvä

Clostridium difficile -infektioiden torjunta

- Varhainen diagnoosi
- Seuranta
- Koulutus ja viestintä
- Eristysvarotoimet
- Käsihygienia
- Suojavaatetus
- Ympäristön siivous
- Hoitovälineet
- Mikrobilääkkeet
- Erityistoimet epidemioissa

[Koulutus ja viestintä]

- Hoitohenkilökunta
- Kliininen taudinkuva, tartunta ja esiintyminen
- Eristys- ja varotoimista tiedottaminen

Eristysvarotoimet

- Kosketuseristys
- 1-hengenhuone aina kun mahdollista
- Oma WC tai alusastia *C. difficile* -potilaille
- Kohortointi
- Henkilökunnan kohortointi
- Eristys oireiden ajan (ja mieluummin 3-4 vrk niiden jälkeen)
- Potilas välttää liikkumista yleisissä tiloissa
 - ruokailu omassa huoneessa

Käsihygienia+ suojavaatetus

- **Henkilökunta** käyttää aina tehdaspuhtaita suojakäsineitä ja kertakäyttöistä suojatakkia
- Suojakäsineet ja -takki riisutaan aina potilashuoneessa ja laitetaan huoneen roskakoriin
- Kädet pestään ensin vedellä ja saippualla ja sen jälkeen desinfioidaan alkoholihuuhteella
- **Potilaalle** opetetaan käsien saippuapesu ja käsihuuhdehieronta
- **Vierailijat** ohjataan ennen huoneesta poistumista pesemään kädet vedellä ja saippualla sekä käyttämään käsihuuhdetta sen jälkeen

Hoito- ja tutkimusvälineet

- Varataan huoneeseen potilaskohtaiset hoito- ja tutkimusvälineet
- Välineet kertakäyttöisiä mahdollisuuksien mukaan
- Huolletaan tavalliseen tapaan ensisijaisesti huuhtelu- ja desinfektiokoneessa

[Mikrobilääkkeet]

- Lopetetaan, jos mahdollista

Erityistoimet epidemioissa (KTL)

- Yhteydenotto infektioitiimiin aina kun *C. difficile* -tapausmäärä lisääntyy
- Kaikkien hygieniatoimien tehostaminen
- Tarkista tavanomaiset siivouskäytännöt: laatu ja tiheys
- Oma siivoustiimi *C. difficile* -potilaiden huoneisiin
- Mikrobilääkepolitiikan tarkistus (määrä, kesto ja laatu)
- Suuren riskin mikrobilääkkeet: kefalosporiinit, fluorokinolonit ja klindamysiini
- Väliaikaiset käytännöt: potilaiden sisäänoton rajoittaminen, potilaiden ja henkilökunnan sijoittelu/eristäminen/kohortointi
- Jos tartunnat jatkuvat yksikön sulkeminen
- Jos tartunnat jatkuvat yksikön suursiivous

[Lopuksi]

- c. difficile insidenssi lisääntynyt ja vaikeampia taudinkuvia aiempaa enemmän
- antibioottipolitiikka
- torjunta