

Behandling av Clostridioides difficile-infektion under pågående barnonkologisk behandling

Nationell rekommendation från Svenska Nätverket för Supportive Care

Utarbetat av Jonas Österlund

Granskat och redigerat av Supportive care nätverket

Bakgrund

Clostridioides difficile (tidigare *Clostridium difficile*) infektion är en av de vanligaste vårdrelaterade infektionerna där antibiotikabehandling är den huvudsakliga riskfaktorn (1). Tillfällig behandling med bredspektrumantibiotika är många gånger en nödvändighet inom barnonkologin då både sjukdom och behandling slår ut det egna immunförsvaret. Det finns i dagsläget inga studier som beskriver incidensen av *Clostridioides difficile*-infektioner (CDI) i patientgruppen. Smittvägen är fekal-oral där sporer överförs indirekt via omgivningen. Sporer kan överleva under mycket lång tid i omgivningen och är resistenta mot handsprit. Infekterade patienter ska därför **alltid** vårdas isolerade på eget rum med eget hygienutrymme. Mekaniskt avlägsnande av sporer utgör grunden i att begränsa smittan där handtvätt före handdesinfektion samt noggrann rengöring och städning av patientnära ytor rekommenderas (1).

Definition av *Clostridioides difficile*-infektion (CDI)

Diagnosen baseras, enligt ESCMIDs rekommendationsdokument (2), genom uppfyllandet av **något** av följande kriterier:

1. Klinisk bild överensstämmande med CDI så som förekomst av diarré, ileus eller toxisk megakolon i kombination med fynd av *C. difficile* toxin i avföringen **och** avsaknad av andra troligare orsaker till symtomen.
2. Endoskopiska eller histopatologiska fynd som vid pseudomembranös kolit i kombination med förekomst av toxinbildande *C. difficile*

Diarré definieras i detta fall som ≥ 3 lösa avföringar (Bristol 6–7) senaste 24h. Barn <2 år är i hög utsträckning asymtomatiska bärare av *C. difficile* och bör därför inte provtas rutinmässigt utan att andra tänkbara orsaker till diarrén först utesluts (2).

Bedömning av svårighetsgrad

Tydliga kriterier för att bedöma svårighetsgraden av CDI saknas inom barnonkologin då LPK och kreatinin kan vara svårtolkade men svår CDI har föreslagits föreligga vid fynd av pseudomembranös kolit, ileus, kolit, pneumatosis intestinalis eller behov av kirurgisk åtgärd (3). Dessa fall bör **alltid** diskuteras med infektions- och kirurgläkare för ställningstagande till ev. tillägg av intravenöst tigeicyclin (godkänt från 8 års ålder) och behov av kirurgisk åtgärd (1).

Behandling och förväntad effekt

Milda infektioner hos ett barn med snar förväntad återhämtning av immunsförvar behöver inte alltid behandlas då infektionen kan läka ut spontant (4). Vid beslut om behandling startas antibiotikabehandling enligt nedanstående schema (3, 4, 5). Överväg utsättning av annan antibiotikabehandling. Tydlig symtomregress bör ses inom 2–4 dagar. Vid uteblivet behandlingssvar efter 5 dagar (=refraktär CDI) eller vid försämring bör diagnosen omprövas då resistens mot Vancomycin och Fidaxomyicin är mycket ovanligt. Dessa fall bör **alltid** diskuteras med infektionsläkare.

Definition av recidiv

Återkomst av CDI-symtom inom 8 veckor sedan debuten av föregående episod förutsatt att den föregående episoden har läkt ut. Recidiv förekommer upp till 20-30% av fallen och ökar risken för multipla recidiv (1).

Behandlingsschema

Typ av CDI	Rekommenderad behandling	Dosering (upp till maxdos)	Maxdos	Behandlingslängd
Första episod, ej svår	1:a handsval • Vancomycin (p.o) 2:a handsval • Metronidazol (p.o)	• 10mg/kg/dos x 4 • 7,5 mg/kg x 3	• 125 mg/dos • 500 mg x3	10 dygn
Svår CDI oberoende av recidiv eller ej	• Vancomycin (p.o) ELLER • Fidaxomicin (p.o)	• 10mg/kg/dos x 4 • 16 mg/kg x2	• 125 mg/dos • 200 mg/dos	10 dygn
Första recidiv, ej svår	• Vancomycin (p.o) ELLER • Fidaxomicin (p.o)	• 10mg/kg/dos x 4 • 16 mg/kg x2	• 125 mg/dos • 200 mg/dos	10 dygn
Andra/ytterligare recidiv	• Fidaxomicin (p.o) i långsam nedtrappning ^A • Vancomycin (p.o) i långsam nedtrappning ^B • FMT	• 16 mg/kg x2 enligt nedtrappningsschema ^A • 10mg/kg/dos enl. nedtrappningsschema ^B	• 200 mg/dos • 125 mg/dos	

^A Fidaxomicin: 16 mg/kg x2 upp till maxdos x 2 i 5 dygn därefter 16 mg/kg x 1 varannan dag i 20 dygn

^B Vancomycin 10 mg/kg/dos upp till maxdos x 4/dygn i 1 vecka, sedan 10 mg/kg/dos x 2 i 1 vecka sedan 10 mg/kg/dos x 1 i 1 vecka och slutligen 10 mg/kg/dos x 1 med 2–3 dagars intervall i 3 veckor
FMT – Fekal mikrobiota transplantation

Fekal mikrobiota transplantation (FMT)

Rekommenderas inte rutinmässigt till patientgruppen baserat på aktuellt evidensläge men kan vara ett alternativ när onkologisk behandling avslutats och patienten bedöms vara långvarigt immunkompetent (3).

Antibiotika som sekundärprofylax

Saknar stöd i guidelines (1-5) men låga doser Vancomycin kan övervägas i samråd med infektionsläkare till särskilda patienter med täta och/eller uttalade infektioner (4).

Aktuella läkemedel

Vancomycin

Kostnad

- 10 dagars behandling kostar cirka 1000 SEK (2021 års prisnivå enligt TLV)

Beredningsformer

- Kapsel 125 mg (får ej öppnas)
- APL Oral lösning 50mg/ml: Förskrivs som ex-tempore. Öppnad flaska hållbar 4 veckor i kylskåp och efter öppnande ändras hållbarheten till 7 dagar i kylskåp.
- Oral lösning 50 mg/ml: 500 mg Vancomycin pulver till infusionsvätska löses i 10 ml sterilt vatten till stamlösning 50 mg/ml. Hållbart 7 dagar i kylskåp efter beredning. Märk spädning "för ORALT bruk".

Patientens dos kan därefter blandas med 0,5-1 dl vatten/saft för att underlätta administrering.

De orala lösningarna har ett lågt pH och kan därför påverka slemhinnan. Sond kan därför vara ett alternativ.

Metronidazol

Om förstahandsval enligt tabell ovan inte är tillgängliga är Metronidazol med dosering enligt nedan ett alternativ som oftast finns tillgängligt på de flesta apotek och sjukhus. Risken för terapivikt och recidiv är något högre vid behandling med Metronidazol jämfört med förstahandsvalen (1). Beakta även risken för läkemedelsinteraktioner.

OBS! Metronidazol rekommenderas ej vid svår CDI.

Kostnad

- 10 dagars behandling kostar cirka 150 SEK för tablett och 400 SEK för oral suspension (2024 års prisnivå enligt TLV)

Beredningsformer

- Tablett 400 mg
- Tablett 500 mg (kan delas)
- Flagyl Oral suspension 40 mg/ml

Fidaxomicin/DIFICLIR

Kostnad

- 10 dagars behandling kostar cirka 15 000 SEK (2022 års prisnivå enligt TLV)

Beredningsformer

- Tablett 200 mg (kan krossas (6))
- Oral suspension 40 mg/ml

Referenser

1. Svenska Infektionsläkarföreningen. (2023). *Clostridioides difficile*-infektion: Vårdprogram på uppdrag av Svenska Infektionsläkarföreningen. Svenska Infektionsläkarföreningen. Tillgänglig via <https://infektion.net/wp-content/uploads/2023/05/cdi-varldprogram-2023.pdf>
2. van Prehn, J., Reigadas, E., Vogelzang, E. H., Bouza, E., Hristea, A., Guery, B., Krutova, M., Norén, T., Allerberger, F., Coia, J. E., Goorhuis, A., van Rossen, T. M., Ooijselaar, R. E., Burns, K., Scharvik Olesen, B. R., Tschudin-Sutter, S., Wilcox, M. H., Vehreschild, M. J. G. T., Fitzpatrick, F., Kuijper, E. J., ... Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. (2021). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(Suppl 2), S1–S21. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>
3. Patel, P., Robinson, P. D., Fisher, B. T., Phillips, R., Morgan, J. E., Lehrnbecher, T., Kuczynski, S., Koenig, C., Haeusler, G. M., Esbenschade, A., Elgarten, C., Duong, N., Diorio, C., Castagnola, E., Beauchemin, M. P., Ammann, R. A., Dupuis, L. L., & Sung, L. (2024). Guideline for the management of *Clostridioides difficile* infection in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplantation recipients: 2024 update. *EClinicalMedicine*, 72, 102604. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102604>
4. Svenungsson, B., & Hertting, O. (2024). Infektioner i tarmkanalen. *Läkemedelsboken*
5. McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C., Coffin, S. E., ... Infectious Diseases Society of America (IDSA), & Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). (2018). Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*, 66(7), e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
6. Tousseeva A, Jackson JD, Redell M, Henry T, Hui M, Capurso S, DeRyke CA. Stability and recovery of DIFICID(®) (Fidaxomicin) 200-mg crushed tablet preparations from three delivery vehicles, and administration of an aqueous dispersion via nasogastric tube. *Drugs R D*. 2014 Dec;14(4):309-14. doi: 10.1007/s40268-014-0067-3. PMID: 25424419; PMCID: PMC4269826.