

NIKOLE RAUTIAINEN

LK
Tampereen yliopisto

RISTO VUENTO

professori, ylilääkäri
Fimlab, kliininen mikrobiologia

MERJA HELMINEN

dosentti, apulaisylilääkäri
Tampereen yliopisto ja
TAYS, lastentautien vastuualue

KIRJALLISUUTTA

- Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR ym. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection and other conditions in children: a joint position paper from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:130–43.
- Lo Vecchio A, Zaccur GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:1–9.

Suuri osa imeväisistä kantaa C. difficileä oireettomana.

- Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:2–7.
- Kubota H, Makino H, Gawad A ym. Longitudinal investigation of carriage rates, counts, and genotypes of toxigenic *Clostridium difficile* in early infancy. *Appl Environ Microbiol* 2016;82:5806–14.
- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL ym. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:89–95.
- Kang J, Sickbert-Bennett EE, Brown VM, Weber DJ, Rutala WA. Changes in the incidence of health care-associated pathogens at a university hospital from 2005 to 2011. *Am J Infect Control* 2014;42:770–5.

Clostridium difficile -löydökset TAYS:n lastenyksiköissä

Pienten lasten *Clostridium difficile* -löydöksiin on suhtauduttava kriittisesti, sillä heillä oireeton kantajuus on yleistä. *C. difficile* tutkimista alle vuoden ikäisiltä on syytä välttää. Kaikissa ikäryhmissä löydöksen merkitystä on arvioitava suhteessa kliiniseen kuvaan.

Clostridium difficile -infektion taudinkuva vaihtelee oireettomasta kolonisaatiosta kuumeiseen veriripuliin (1,2). Suuri osa imeväisistä kantaa bakteeria oireettomana, ja siksi heidän tutkimistaan ei suositella (3,4).

Suomessa lasten *C. difficile* -infektiosta ei ole tuoreita julkaisuja tartuntatautitilastoja lukuun ottamatta. Selvitimme bakteerin näytteenottoa, esiintymistä Tampereen yliopistosairaalan lastentautien ja lastenkirurgian yksiköissä 10 vuoden aikana sekä toksiiniin löytymiselle altistavia tekijöitä.

keskeiset tiedot (taulukko 1). Kaikista potilaista kirjattiin antibioottien, nenä-mahaletkun ja happosalpaajien käyttö 1 kuukauden ajalta ennen näytteenottoa ja mikä tahansa kirurginen toimenpide 3 kuukauden ajalta. Potilaskertomuksista selvitettiin näytteenoton perusteet, antibioottihoito positiivisen löydöksen jälkeen, relapsit ja uusintainfektiot. Relapsi oli uusi positiivinen löydös 2–8 viikkoa ja uusintainfektio yli 8 viikkoa ensimmäisen positiivisen näytteen jälkeen.

Jatkuvat muuttujat analysoitiin kahden riippumattoman otoksen t-testillä. Ryhmien vertailuun käytettiin χ^2 -testiä tai Fisherin tarkkaa testiä. Logistista regressioanalyysiä käytettiin riskitekijäanalyysiin ja tulokset esitetään kerroin-suhteena (OR) ja sen 95 %:n luottamusvälinä. Aineisto analysoitiin SPSS-ohjelmalla (IBM SPSS, versio 22, Inc. Chicago, IL, USA).

Aineisto ja menetelmät

Retrospektiiviseen, riskitekijöiden osalta tapaus-verrokkitutkimukseen otettiin TAYS:n alle 18-vuotiaat lastentautien potilaat, joilta oli 1.1.2008–30.11.2017 tutkittu *C. difficile* toksiiniin antigeenin tai nukleinihapon osoituksella. Nukleinihapon osoitus otettiin käyttöön 3.11.2014 ja samalla viljely ja toksiiniin antigeenin osoitus jäivät pois. Potilaat ja verrokki saatiin Sairaalan antibiootti- ja infektiöseurantajärjestelmästä (SAI).

Selvitettäessä altistavia tekijöitä jokaiselle sairastuneelle valittiin kaksi samaan ikäryhmään kuuluvaa verrokkia, joilta samalla menetelmällä tutkitut näytteet olivat negatiiviset (taulukko 1). Yli 12 kuukauden ikäisten potilaiden ja verrokkien ikäero oli korkeintaan 2 vuotta. Jos verrokista oli useampi negatiivinen näyte, analyysissä käytettiin ensimmäistä.

Potilastietojärjestelmästä kerättiin alle vuoden ikäisistä (≤ 12 kk) synnytykseen liittyvät

Tulokset

Näytteitä otettiin 644 lapselta ja heistä 94:ltä löytyi *C. difficile* -toksiinia: antigeeninosoitus oli positiivinen 75 lapsella (80 %) ja nukleinihapon osoitus 19 lapsella (20 %). Kaikista näytteistä 211 (33 %) ja positiivisista näytteistä 36 (38 %) oli imeväisikäisiltä (≤ 12 kk).

Näytteenottohetkellä imeväisikäisistä 31:llä oli vatsaoire ja 2:lta näyte oli otettu *C. difficile* -altistuksen takia; kolmen tutkimisen syy ei selvinnyt. Kolmella lapsella oli nekrotisoivan enterokoliitin taudinkuva.

Antibiootihoidon sai 14 imeväistä (31 %). Sen saaneet olivat keskimäärin nuorempia kuin imeväiset, joita ei hoidettu (0,14 v vs. 0,34 v; $p = 0,026$), ja he olivat useammin hoidossa vastasyntyneiden osastolla (86 % vs. 46 %; $p = 0,052$). 2 lasta sai relapsin ja 2 uusintainfektion.

Näytteenottohetkellä yli vuoden ikäisistä 58 potilaasta 47:llä oli vatsaoire ja 4:llä kuumetta;

- 7 Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA ym. Overdiagnosis of Clostridium difficile infection in the molecular test era. JAMA Intern Med 2015;175:1792–801.
- 8 Gould CV, Edwards JR, Cohen J ym. Effect of nucleic acid amplification testing on population-based incidence rates of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2013;57:1304–7.
- 9 Sarviki E, Toura S, Arifulla D, Lyytikäinen O. Hoitoon liittyvien infektioiden esiintyvyyden Suomessa 2016. Suom Lääkäril 2018;73:2641–9.
- 10 Tartuntatautirekisterin tilastietokanta – Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) (siteerattu 16.6.2019). https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/shp/fact_shp?row=area-12260&column=time-12059&filter=reportgroup-12271
- 11 Rousseau C, Poilane I, De Pontual L, Maherault AC, Le Monnier A, Collignon A. Clostridium difficile carriage in healthy infants in the community: a potential reservoir for pathogenic strains. Clin Infect Dis 2012;55:1209–15.
- 12 Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of Clostridium difficile isolates from various patient populations. Gastroenterology 1981;81:5–9.
- 13 Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S ym. Diminished Clostridium difficile toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. J Clin Invest 1992;90:822–9.
- 14 Naaber P, Lehto E, Salminen S, Mikelsaar M. Inhibition of adhesion of Clostridium difficile to Caco-2 cells. FEMS Immunol Med Microbiol 1996;14:205–9.
- 15 Rolfe RD, Song W. Immunoglobulin and non-immunoglobulin components of human milk inhibit Clostridium difficile toxin A-receptor binding. J Med Microbiol 1995;42:10–9.
- 16 McDonald LC, Gerding DN, Johnson S ym. 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). Clin Infect Dis 2018; 66:e1–e48.
- 17 Crobach MJT, Planche T, Eckert C ym. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2016;22:S63–81.
- 18 Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP ym. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2008;46:19–31.

TAULUKKO 1.

Perustiedot

	Imeväiset (≤ 12 kk)			Yli vuoden ikäiset		
	toksiini-positiivinen n = 36 ¹	toksiini-negatiivinen n = 72	p-arvo	toksiini-positiivinen n = 58	toksiini-negatiivinen n = 116	p-arvo
Ikä vuosina, keskiarvo (SD)	0,26 (0,27)	0,28 (0,26)	0,410	7,08 (5,28)	6,99 (5,17)	0,841
Sukupuoli poika, n (%)	15 (42)	41 (57)	0,134	27 (47)	61 (53)	0,453
Syntymäpaine grammoina, mediaani (vaihteluväli)	2 470 (565–4 480)	3 015 (510–4 520)	0,154			
Alatiesynnytys, n (%)	19 (53)	37 (51)	0,317			
Raskausviikot, mediaani (vaihteluväli)	34,6 (24,6–42,1)	38,0 (23,7–42,0)	0,241			
Hoito vastasyntyneiden yksikössä, n (%)	22 (61)	39 (54)	0,773			
Perussairaus, n (%)	0 (0)	2 (3) ²	0,547	28 (48) ³	33 (28) ⁴	0,011
Näytteenotto-osasto, n (%)			0,473			0,005
sisätautiosasto	5 (14)	8 (11)		3 (5)	7 (6)	
infektio-osasto	3 (8)	10 (14)		8 (14)	11 (10)	
vastasyntyneiden osasto	17 (47)	32 (45)		0 (0)	0 (0)	
syöpäosasto	0 (0)	6 (8)		29 (50)	29 (25)	
teho-osasto	4 (11)	7 (10)		4 (7)	5 (4)	
lastenkirurgian osasto	0 (0)	1 (1)		3 (5)	17 (15)	
poliklinikka	7 (20)	8 (11)		11 (19)	47 (41)	
Synnytyksantibiotti, n (%)			0,831			
äidillä	4 (11)	7 (10)				
vastasyntyneellä	7 (19)	17 (24)				
molemmilla	9 (25)	12 (17)				
ei kummallakaan	13 (36)	27 (38)				
ei tietoa	3 (8)	9 (13)				

¹Yksi lapsi oli syntynyt muualla kuin TAYS:ssa eikä hänen syntymätietojaan ollut käytettävissä

²Syöpä (n = 2)

³Syöpä (n = 27), inflammatorinen suolistosairaus (n = 1)

⁴Syöpä (n = 27, inflammatorinen suolistosairaus (n = 6)

kuuden lapsen tutkimuksen syytä ei ollut kirjattu. Antibiootihoidon sai 24 lasta (41 %) eivätkä he eronneet lapsista, jotka eivät hoitoa saaneet. 9 lasta sai relapsin ja 11 ainakin yhden uusintainfektion.

Imeväisikäisillä (≤ 12 kk) yksikään tutkituista riskitekijöistä ei lisännyt toksiinin todennäköisyyttä ulosteessa (taulukko 2). Yli vuoden ikäisillä riskiä lisäsivät antibioottihoito, nenä-mahaletku ja kirurgia. Monimuuttuja-analyysissä vain edeltävä antibioottihoito osoittautui merkittäväksi C. difficile -infektion riskitekijäksi. Verrattaessa toksiinipositiivisia ja -negatiivisia

syöpäpotilaita tutkitut riskitekijät eivät selittäneet toksiinin löytymistä.

Pohdinta

C. difficile -infektiot ovat lisääntyneet kaikkialla maailmassa, ja syytä ovat laajakirjoisten antibioottien käyttö, infektiolle alttiiden potilaiden määrän lisääntyminen sekä uusien virulenttien kantojen leviäminen (5). Osittain muutosta selittää herkempi diagnostiikka (6–8): amerikkalaisessa selvityksessä diagnoosimenetelmän vaihtaminen lisäsi sairaaloissa C. difficilen esiintymistä 43–67 % (8).



TAULUKKO 2.

Clostridium difficile -infektioille altistavat tekijät

	Toksiini-positiivinen n (%)	Toksiini-negatiivinen n (%)	p-arvo	Monimuuttuja-analyysi OR (95 %:n LV)	p-arvo
Riskitekijät imeväisillä (≤ 12 kk)	(n = 36)	(n = 72)			
Antibiootti	27 (75)	45 (63)	0,194	1,979 (0,736–5,323)	0,176
Nenä-mahaletku	20 (56)	38 (53)	0,785	1,143 (0,472–2,768)	0,767
Happosalpaaja	3 (8)	7 (10)	0,814	1,363 (0,317–5,869)	0,677
Kirurgia	8 (22)	16 (22)	1,000	1,062 (0,393–2,875)	0,905
Riskitekijät yli vuoden ikäisillä	(n = 58)	(n = 116)			
Antibiootti	53 (91)	69 (60)	0,000	7,017 (2,525–19,505)	< 0,001
Nenä-mahaletku	13 (22)	10 (9)	0,011	0,420 (0,151–1,165)	0,096
Happosalpaaja	17 (29)	29 (25)	0,543	1,592 (0,708–3,582)	0,261
Kirurgia	14 (24)	13 (11)	0,026	0,637 (0,257–1,582)	0,332

Yli vuoden ikäisillä lapsilla infektioille altisti edeltävä antibioottihoito.

19 Nicholson MR, Thomsen IP, Slaughter JC, Creech CB, Edwards KM. Novel risk factors for recurrent Clostridium difficile infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;60:18–22.

20 Wijarnpreecha K, Sornprom S, Thongprayoon C, Phatharacharukul P, Cheungpasitporn W, Nakkala K. The risk of Clostridium difficile associated diarrhea in nasogastric tube insertion: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2016;48:468–72.

Suomessa kansallisen prevalenssitutkimuksen mukaan C. difficile aiheuttaa 5,5 % kaikkien osastopotilaiden infektioista (9). Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut löydökset eivät ole lisääntyneet vuonna 2008 aloitetun seurannan aikana (10).

Jopa puolet terveistä imeväisistä kantaa oireettomana C. difficileä ulosteessaan (3,4,11). Ei ole täysin selvää, miksi lapset ovat oireettomia. Toksiinimäärä ulosteessa on yhtä suuri kuin oireilevilla aikuisilla (12). Kantajuutta voi selittää mm. toksiinin reseptorien puuttuminen suolistosta, muun suolistoflooran tai mahdollisesti rintamaidon tarjoama suoja (13–15).

Kolonisaation yleisyyden vuoksi amerikkalaiset ohjeet eivät suosittele C. difficileen tutkimista vuoden ikäisiltä ja nuoremmilta ripuloivilta

imeväisiltä. 1–2-vuotiaiden lasten tutkimista suositellaan silloin, kun muut ripulin aiheuttajat on suljettu pois, ja yli 2-vuotiaiden pitkittyneessä ripulissa tutkimista on syytä harkita, jos lapsella on infektiolle altistava perussairaus (16). Eurooppalainen suositus kehottaa asennoitumaan kriittisesti C. difficileen patogeenina alle 3-vuotiailla lapsilla (1,17). Käytössä olevat tutkimusmenetelmät ovat herkkiä, ja löydöksen merkitystä on kaikissa ikäryhmissä arvioitava suhteutettuna kliiniseen taudinkuvaan.

TAYS:n lastenyksiköissä merkittävä osa (33 %) näytteistä otettiin ja suuri osa toksiinilöydöksistä (38 %) tehtiin vuoden ikäisiltä tai nuoremmilta. Kolmasosa imeväisistä sai antibiootin löydökseen. Retrospektiivisen tutkimusasetelman takia on vaikeaa arvioida, oliko hoito tarpeen. Kansainväliset suositukset huomioiden näytteiden ottamista imeväisiltä olisi syytä välttää.

Imeväisillä mikään tutkittu tekijä ei selittänyt C. difficile -infektiota tai kolonisaatiota. Yli vuoden lapsilla infektiolle altisti edeltävä antibioottihoito. Tämä on havaittu monissa tutkimuksissa ja lähes kaikki antibiootit ovat olleet yhteydessä infektiin (18–20).

Tutkimuskohteena olivat yliopistosairaalan lapsipotilaat, joista merkittäväällä osalla oli perussairaus, syöpä tai tulehdussellinen suolistosairaus, joiden katsotaan altistavan C. difficile -infektioille (16). Avohoidossa pienten lasten C. difficile -näytteiden ottamista on syytä välttää. Etenkin alle vuoden ikäisten imeväisten positiivista löydöstä on mahdotonta tulkita, eikä hoitopäätös voi perustua ulostelöydökseen edes sairaalapotilailla. Ehkä olisi hyvä myös harkita, kannattaako THL:n raportoida imeväisten löydöksiä. ●

Kiitämme hygieniahoitaja Jaana Sinkkosta tutkimusmateriaalin hausta SAI-järjestelmästä.

SIDONNAISUUDET

Nikole Rautiainen, Risto Vuento, Merja Helminen: Ei sidonnanaisuuksia.

ENGLISH SUMMARY | www.laakarilehti.fi/english

Clostridium difficile at the Department of Paediatrics at Tampere University Hospital

NIKOLE RAUTIAINEN,
RISTO VUENTO,
MERJA HELMINEN

MERJA HELMINEN
Docent, Deputy Chief Physician
University of Tampere and
Department of Paediatrics,
Tampere University Hospital

Clostridium difficile at the Department of Paediatrics at Tampere University Hospital

BACKGROUND Interpretation of positive Clostridium difficile samples in children is difficult because colonization without clinical infection is common.

METHODS The study included children who got tested for C. difficile in the paediatric units in Tampere University Hospital during 2008–2017. The case-control study focused on risk factors.

RESULTS Samples were taken from 644 children during 2008–2017 and 94 children had C. difficile toxin in the stool. 32.8% of all the samples and 38.3 % of the positive samples were taken from children \leq 12-month-old. There were no risk factors in this age group. For older children, antibiotic treatment, nasogastric tube and surgery increased the risk of developing CDI.

CONCLUSIONS Significant part of C. difficile samples was taken from \leq 12 month-old patients and they also had a substantial number of positive results. C. difficile findings in small children have to be interpreted with scrutiny because symptomless carriage is common. In all age groups the importance of positive C. difficile findings should be evaluated in context with clinical manifestations.