

Tommy Cederholm, docent, överläkare, geriatriska kliniken

Jenny Larsson, farm kand, Apoteket

Örjan Ericsson, farm dr, forskningsapotekare, Apoteket

Karl-Erik Myrbäck, överläkare, sjukhushygieniska avdelningen

Urban Hellgren, docent, överläkare, infektionskliniken; samtliga vid Huddinge Universitetssjukhus, Huddinge

Clostridium difficile-associerad diarré – ett växande problem inom geriatriken

II Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) är ett potentiellt allvarligt tillstånd och ett växande sjukvårdsproblem. Mekanismen bakom CDAD är vanligen att den normala tarmfloran undertrycks av antibiotikabehandling, vilket leder till rubbad ekologisk balans med överväxt av den toxinbildande bakterien *C difficile* som följd [1, 2]. Immunsupprimerade patienter, t ex äldre kroniskt sjuka individer [3], löper särskilt stor risk att insjukna [4].

En nationell kartläggning [5] över alla fall av CDAD 1995 visade att det förelåg en tiofaldig ökning av incidensen från 50 till 90 års ålder. Drygt 70 procent av alla fall av CDAD var sjukhusförvärvade. Den högsta CDAD-incidensen förelåg inom geriatrisk verksamhet, där man noterade 95 fall per 10 000 vårdtillfällen, att jämföra med 28 respektive 16 fall per 10 000 vårdtillfällen inom internmedicin och onkologi [5].

Syftet med denna studie var att, med geriatriken i fokus, belysa förekomsten av CDAD vid ett universitetssjukhus. Dessutom ville vi värdera om CDAD-incidensen inom geriatrisk verksamhet förändrades under en femårsperiod samt belysa sambandet mellan antibiotikabehandling och CDAD bland geriatriska patienter.

II Metod

Från sjukhushygieniska avdelningen vid Huddinge Universitetssjukhus (HUS) erhöles data avseende *C difficile*-positiva patienter under 1994–1998 vid hela HUS liksom vid sjukhusets geriatriska klinik. Motsvarande data för 1997 inskaffades för samtliga HUS-kliniker/divisioner och de geriatriska kliniker vid HUS, Rosenlunds sjukhus och Dalens sjukhus. Från den patientadministrativa avdelningen på HUS erhöles uppgifter om antal vårdtillfällen på sjukhusets olika kliniker/divisioner och utifrån dessa uppgifter beräknades incidensen av CDAD.

Från sjukhusapoteket hämtades information om antibiotikaförbrukningen vid geriatriska kliniken från 1995 till 1998. Journaler från de patienter som 1997 insjuknat primärt på geriatriska kliniken granskades retrospektivt med avseende på antibiotikabehandling inom sex veckor före eller i samband

SAMMANFATTAT

Geriatriska patienter är ofta immunsupprimerade på grund av hög ålder, kronisk sjukdom och dåligt näringsstatus.

CDAD är vanligen ett resultat av att den normala tarmfloran undertrycks av antibiotikabehandling, vilket rubbar den ekologiska balansen och ger överväxt av den toxinbildande bakterien *C difficile*.

Incidensen av CDAD på geriatriska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus (HUS) ökade under åren 1994 till 1998 från 0,5 procent till 2,2 procent. Motsvarande siffror på HUS, exklusive geriatriska kliniken, var 0,3 procent och 0,6 procent.

Från 1994 till 1998 fördubblades antibiotikakonsumtionen på geriatriska kliniken, HUS.

Samtliga patienter som insjuknat med CDAD på geriatriska kliniken, HUS, 1997 hade antibiotikabehandlats före diarréinsjuknandet. Cefalosporiner (cefuroxim) dominerade bland givna antibiotikapreparat.

I en matchad referensgrupp av geriatriska patienter fick hälften antibiotika under det studerade vårdtillfället. Även i denna grupp dominerade cefalosporiner (cefuroxim).

Patienter med CDAD hade fördubblad vårdtid jämfört med referensgruppen, 27 ± 14 respektive 13 ± 9 dagar ($P < 0,05$), motsvarande en årlig kostnad av minst 2 miljoner kronor.

För att sänka CDAD-incidensen bland geriatriska patienter behöver antibiotikaförskrivningen minskas generellt.

Tabell I. Förekomst och incidens (fall/100 vårdtillfällen) av clostridium difficile-associerad diarré på geriatriska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus (HUS) och på HUS övriga kliniker och divisioner, exklusive geriatriska kliniken, 1994–1998.

	Geriatriska kliniken		HUS	
	Antal fall	Incidens procent	Antal fall	Incidens, procent
1994	12	0,5	144	0,32
1995	14	0,5	202	0,44
1996	25	0,7	276	0,72
1997	52	1,5	289	0,62
1998	69	2,2	273	0,57

Tabell II. Förekomst och incidens (fall/100 vårdtillfällen) av clostridium difficile-associerad diarré 1997 på de geriatriska klinikerna vid Huddinge Universitetssjukhus (HUS), Rosenlunds och Dalens sjukhus samt på vissa av Huddinge Universitetssjukhus övriga kliniker/divisioner.

	Antal fall	Incidens procent
Geriatriska kliniker		
HUS	52	1,5
Rosenlunds sjukhus	29	1,5
Dalens sjukhus	15	0,7
Huddinge Universitetssjukhus		
Njurmedicin	17	2,2
Hematologi	24	2,1
Transplantation	10	1,3
Barn	20	0,7
Medicin/kirurgi	43	0,5
Urologi	4	0,2
Lungmedicin	2	0,1

med diarréinsjuknandet. I syfte att skapa ett referensmaterial med tanke på antibiotikabehandling eftergranskades journalerna från 100 slumpmässigt utvalda patienter, »referensgruppen«, som under samma år vårdats på geriatriska kliniken, HUS. Dessa patienter matchades med CDAD-gruppen med hänsyn till typ av avdelning de legat på.

Kliniken bestod 1997 av fyra allmängeriatriska avdelningar (inklusive palliativ vård) och fyra neurogeriatriska avdelningar (demensutredning, konfusions- och slag- anfallsavdelning).

Diagnostik av C difficile

Odling av feces för C difficile utfördes enligt etablerade rutinmetoder på bakteriologiska laboratoriet, HUS. Påvisning av cytotoxin B gjordes via bedömning av cytotoxisk effekt på cellkulturer enligt bakteriologiska laboratoriets rutinmetod. CDAD definierades som cytotoxin B-positivitet i feces alternativt odling av cytotoxin B-producerande stam av C difficile [2].

II Resultat

Andelen patienter med diagnostiserad CDAD vid den geriatriska kliniken, HUS, ökade under åren 1994 till 1998 från 0,5 procent till 2,2 procent (Tabell I). Under samma period ökade incidensen av CDAD totalt på HUS från 0,3 procent till 0,6 procent, med en topp 1997 (0,7 procent) (Tabell I).

Tabell II visar att 1997 diagnostiserades CDAD hos 1,5 procent av patienterna vid de geriatriska klinikerna på HUS och Rosenlunds sjukhus och hos 0,7 procent av patienterna

Tabell III. Antibiotikabehandling till patienter med clostridium difficile-associerad diarré CDAD (n=44) under sex veckor före diarrédebut och till patienterna i referensgruppen (n=100) under det studerade vårdtillfället (13±9 dagar). De 44 CDAD-patienterna fick 92 antibiotikakurer, medan 51 av referenspatienterna fick sammanlagt 80 behandlingar. Procenttalet anger antibiotikagruppens andel av det totala antalet behandlingar i respektive patientgrupp. Inga signifikanta skillnader förelåg (χ^2 -test), pc=penicillin.

	CDAD		Referensgrupp	
	Antal	Procent	Antal	Procent
Cefalosporiner	43	48	28	35
Fluorokinoloner	16	18	17	21
Pc med utvidgat spektrum	11	12	16	20
Isoxazylopc	5	5	3	4
Trimetoprim-sulfa	4	4	3	4
Penicillinaskänsligt penicillin	2	2	5	6
Trimetoprim	4	4	2	2,5
Nitrofurantoin	3	3	1	1
Linkosamider	2	2	–	–
Makrolider	1	1	3	4
Tetracyklin	–	–	2	2,5
Övriga	2	2	–	–

Tabell IV. Definierade dygnsdoser av antibiotika i relation till antalet vårdtillfällen vid geriatriska kliniken, HUS 1995–1998.

	Alla antibiotika	Cefalosporiner	Kinoloner	Penicillin med utvidgat spektrum
1995	2,4	0,52	0,54	0,36
1996	4,7	0,95	1,12	0,67
1997	4,6	0,94	0,79	1,16
1998	5,6	1,29	1,06	1,23

på Dalens sjukhus. Dessutom redovisar tabellen incidensen av CDAD vid andra relevanta kliniker/divisioner på HUS. Högst incidens, 2,2 procent och 2,1 procent, förelåg på de njurmedicinska respektive hematologiska klinikerna. 81 patienter lämnade positivt prov för C difficile medan de låg på infektionskliniken (motsvarande en incidens av 2,1 procent). Majoriteten av dessa patienter hade emellertid remitterats/överförts till infektionskliniken på grund av misstanke om CDAD.

Antibiotikabehandling och CDAD

År 1997 insjuknade 52 patienter med CDAD på geriatriska kliniken, HUS. Vid eftersökning kunde journaler från 44 patienter återfinnas. Alla 44 patienterna med CDAD var cytotoxinpositiva. Medelåldern var 82±6 år (medel±SD) och 75 procent var kvinnor. 80 procent (35 patienter) av CDAD-fallen inträffade på kliniken allmängeriatriska avdelningar, medan resten (9 fall) registrerades på de neurogeriatriska avdelningarna.

Samtliga 44 granskade C difficile-positiva patienter hade antibiotikabehandlats inom sex veckor före diarréinsjuknandet. Totalt hade patienterna före CDAD-insjuknandet fått 21 olika antibiotika vid 92 tillfällen/behandlingar. En fjärdedel av patienterna hade fått ett preparat, 42 procent hade fått två preparat medan 23 respektive 9 procent hade fått tre eller fyra preparat. Typ av ordinerat antibiotikum framgår av Tabell III. Av enskilda antibiotika dominerade cefuroxim som gavs vid 28 tillfällen följt av peroral kinoloner och mecillinam som gavs vid 16 respektive 8 tillfällen. Åtta patienter hade avslutat antibiotikabehand-



Annons

Annons

lingen innan symtomen började och 36 patienter (82 procent) hade pågående antibiotikabehandling vid diarrédebuten.

I referensgruppen var medelåldern 80 ± 12 år och 72 procent var kvinnor, dvs i paritet med CDAD-gruppen. Av referensgruppens 100 patienter hade 51 antibiotikabehandlats under det granskade vårdtillfället.

Totalt gavs 18 olika antibiotika vid totalt 80 tillfällen/behandlingar. 45 respektive 41 procent av patienterna hade fått ett eller två preparat, medan 6 respektive 8 procent hade fått tre eller fyra preparat under vårdtiden.

Tabell III visar att även referenspatienterna främst behandlades med cefalosporiner. Cefuroxim gavs vid 16/80 tillfällen (20 procent), jämfört med 28/92 (30 procent) i CDAD-gruppen (NS, χ^2 -test). Vårdtiden för CDAD-patienterna var 27 ± 14 dagar jämfört med 13 ± 9 dagar för referensgruppen ($P < 0,05$, Students t-test).

Tabell IV visar att antibiotikaanvändningen mer än fördubblades under åren 1995–1998. Användningen av cefalosporiner, kinoloner och penicilliner med utvidgat spektrum ökade på ett likartat sätt. Största ökningen skedde från 1995–1996. Under 1995 tog geriatriska kliniken i första hand patienter från andra klinikers vårdavdelningar, medan kliniken därefter främst tar emot patienter direkt från sjukhusets akutmottagning och intagningsavdelning.

II Diskussion

Incidensen CDAD bland de geriatriska patienterna var ungefär lika hög som hos patienter som vårdades på klinikerna för hematologi, nefrologi och transplantationskirurgi, dvs patientkategorier som ofta är svårt sjuka, som ofta erhåller immunsupprimerande behandling och ofta antibiotikabehandlas för komplicerade infektioner.

Efter Ädelreformens genomförande 1992, och den följande reduktionen av antalet sjukhussängplatser i landet, vårdas en stor andel av multisjuka äldre patienter primärt på de geriatriska klinikerna. Vårdtiderna inom geriatriken har halverats, och verksamhetens fokus har förskjutits från rehabilitering till akutsjukvård. Incidensen av CDAD 1995 vid geriatriska kliniken, HUS, överensstämmer i stort med vad Karlström och medarbetare [5] rapporterade från geriatrisk verksamhet i den nationella CDAD-kartläggningen som gjordes samma år.

Våra longitudinella data visar att incidensen av CDAD på geriatriska kliniken, HUS, under åren 1994–1998 ökade med en faktor 4, och på sjukhuset som helhet med en faktor 2. Det är rimligt att anta att den kraftiga ökningen bland de geriatriska patienterna delvis förklaras av en ökad antibiotikakonsumtion.

Våra resultat visar också att parallellt med den ökade incidensen av CDAD skedde en motsvarande ökning av förbrukningen av antibiotika vid den geriatriska kliniken. Detta återspeglar sannolikt att patienter som tas in på geriatriska kliniken nu är sjukare och oftare infekterade än tidigare. Att den ökade antibiotikaanvändningen på kliniken skulle förklaras av att indikationerna för antibiotikabehandling radikalt förändrats de senaste åren är inte troligt. Det är också möjligt att en del av ökningen i CDAD kan förklaras av en ökad uppmärksamhet/medvetenhet om CDAD bland klinikens läkare och personal.

Antibiotikabehandling huvudorsak till CDAD

Vi lade märke till att hälften av patienterna i referensgruppen antibiotikabehandlades under vårdtiden (1997). Detta är sannolikt representativt för hela gruppen geriatriska patienter.

Den kombinerade effekten av hög ålder, kronisk sjukdom

och dåligt näringsstatus leder till ett immunbristtillstånd hos äldre patienter [3].

Många patienter läggs in högfebrila eller får under vårdtiden infektioner av initialt oklar genes [6]. Eftersom bakteriella luftvägs- och urinvägsinfektioner är de vanligast förekommande infektionerna är/har cefuroxim varit det dominerande antibiotikavalet i väntan på odlingssvar och resistensbestämning, vilket bekräftas av att cirka var tredje patient som antibiotikabehandlades i referensgruppen fick cefuroxim.

Alla patienter med CDAD hade antibiotikabehandlats före eller i samband med diarrédebuten, och mer än hälften hade ordinerats cefuroxim. Cefalosporinpreparat är kända för att ofta ligga bakom CDAD. Cefuroxim är dock inte mer riskabelt än andra cefalosporiner [7].

Intressant nog var det ingen signifikant skillnad i ordinationerna av antibiotika mellan CDAD- och referensgruppen. Det talar för att det är viktigt att begränsa antibiotikabehandling generellt. Ett sätt att minska användningen är att försöka skärpa den initiala infektionsdiagnostiken. I fortsatt oklara fall kan en kombination av bensylpenicillin och aminoglykosid övervägas som alternativ till cefalosporiner i väntan på odlingssvar.

Förlängd vårdtid och ökade kostnader

I linje med tidigare studier [8] var vårdtiden förlängd hos de CDAD-drabbade patienterna jämfört med vårdtiden hos patienterna i referensgruppen. Diarréinsjukandet var sannolikt inte enda förklaringen till detta, dock är det rimligt att anta att clostridiuminfektionen bidrog till den förlängda vårdtiden.

Om man lågt räknar med att CDAD leder till sju dagars extra vårdtid, och att medelvårdkostnaden på geriatriska kliniken ligger på 3 500 kr/dygn, motsvarar det en ökad sjukvårdskostnad på ca 25 000 kr per patient. För 69 fall av CDAD (1998) betyder det en extrakostnad på närmare 2 miljoner kronor/år bara för geriatriska kliniken på HUS. Detta är dubbelt så mycket som klinikens totala årliga antibiotikakostnad.

II Slutsats

Vi kan således sammanfatta att clostridium difficile-associerade diarréstillstånd ökar inom den geriatriska verksamheten på HUS och drabbar ca 2 procent av sjukhusets geriatriska patienter.

Detta är sannolikt ett resultat av frekventa infektioner och hög antibiotikakonsumtion, som i sin tur orsakas av att de geriatriska patienterna har nedsatt immunförsvar på grund av hög ålder, kronisk sjukdom och dåligt näringstillstånd.

En långsiktig målsättning bör vara att försöka nerbringa antalet infektioner och därmed antibiotikakonsumtionen. På kort sikt är den viktigaste förebyggande åtgärden att skärpa infektionsdiagnostiken för att minska onödig antibiotikaanvändning.

Referenser

1. Eriksson S, Aronsson B. Medical implications of nosocomial infection with *Clostridium difficile*. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 733-4.
2. Svenungsson B. *Clostridium difficile*-associerad diarré – ett ökande problem. *Läkartidningen* 1996; 93: 2931-4.
3. Palmblad J, Cederholm T. Host defence mechanisms and ageing. In: Bula, Kauffman, eds. *Bailliere's clinical infectious diseases. Infections in the elderly* 1998. London: Bailliere Tindall, 1998; 5: 1-15.
4. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for

- Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 678-84.
5. Karlström O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG and the Swedish C. difficile Study Group. A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 141-5.
 6. Flodin L, Svensson S, Cederholm T. Body mass index as a predictor of one-year mortality in geriatric patients. *Clinical Nutrition* 2000; 19: 121-5.
 7. Bignardi G. Risk factors for Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* 1998; 40: 1-15.
 8. Riley TV, Codde JP, Rouse IL. Increased length of hospital stay due to Clostridium difficile-associated diarrhea. *Lancet* 1995; 345: 455-6.

SUMMARY

Clostridium difficile-associated diarrhoea (CDAD) – a growing problem in geriatric care

Tommy Cederholm, Jenny Larsson, Örjan Ericsson, Karl-Erik Myrbäck, Urban Hellgren

Läkartidningen 2000; 97:2001; 98: 833-7

From 1994 to 1998 the incidence of Clostridium difficile-associated diarrhoea (CDAD) in the Department of Geriatric Medicine, Huddinge University Hospital increased from 0.5% to 2.2% of all admissions. Corresponding figures for the whole hospital were 0.3% and 0.6%, respectively. The increase in CDAD at the Department of Geriatric Medicine was parallel with a more than doubled consumption of antibiotics. All geriatric patients with CDAD had been treated with antibiotics before onset of diarrhoea. Out of the antibiotic prescriptions 48% were a cephalosporin (mainly cefuroxim). In a matched reference group of geriatric patients 51% had been treated with antibiotics during the hospital stay. The patients with CDAD spent 27 ± 14 days in hospital as compared to 13 ± 9 days ($P < 0.05$) in the reference population.

Correspondence: Tommy Cederholm, Dept of Geriatric Medicine, B56, Huddinge Universitetssjukhus, SE-14186 Stockholm, Sweden. (tommy.cederholm@ger.hs.sll.se)

Särtryck

Läkartidningen

Palliativ medicin är vetenskapen som den palliativa vården grundar sig på, dvs utbildningen, utvecklingen och forskningen.

I Läkartidningen har under 1999 och 2000 publicerats 15 artiklar som belyser palliativ vård från olika sidor. Dessa har samlats i ett särtryck som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är
80 kronor.

Palliativ medicin



Beställer härmed.....ex
av "Palliativ medicin"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker