

Clostridium difficile-associerad diarré hotar patientsäkerheten!



BO SVENUNGSSON, docent, överläkare, Smittskyddsenheten, Stockholms läns landsting
bo.svenungsson@sll.se



TORBJÖRN NORÉN, med dr, överläkare, Infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

De senaste åren har problematiken kring vårdrelaterade infektioner fått en allt större betydelse både här hemma och internationellt. Man har uppskattat att cirka 10 procent av de patienter som vårdas på akutsjukhus drabbas av en eller flera vårdrelaterade infektioner [1].

Särskild uppmärksamhet har ägnats de infektioner som orsakas av antibiotikaresistenta mikroorganismer som meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomycinresistenta enterokocker (VRE), pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin och nu senast bakterier som bildar »extended spectrum β -lactamases» (ESBL).

Gemensamt för dessa infektioner är att en återhållsam antibiotikaanvändning och optimala vårdhygieniska rutiner minskar utbredningen. För att stärka övervakningen av infektioner med antibiotikaresistenta bakterier har de fyra nämnda exemplen införts som anmälningspliktiga sjukdomar i Smittskyddslagen.

Antibiotikaassocierad diarré

Den vanligaste vårdrelaterade bakteriella infektionen orsakas emellertid varken av MRSA, VRE eller ESBL utan av tarmpatogenen *Clostridium difficile*, en sporbildande, anaerob bakterie som ger upphov till en allvarlig form av antibiotikaassocierad diarré.

Förekomsten av denna infektion kan också påverkas av bra övervakning, rationell antibiotikaanvändning och goda hygienrutiner. Tyvärr saknas dock en konsekvent och landsomfattande rapportering av denna allvarliga infektion i Sverige, något som införts i allt fler län-

der och även förordats av European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [2].

Äldre och kroniskt sjuka drabbas

Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) drabbar framför allt äldre och kroniskt sjuka patienter.

Denna antibiotikautlösta infektion debuterar vanligen under pågående antibiotikaterapi men kan komma upp till 6 veckor efter avslutad behandling. I cirka 25 procent av fallen är diarrésymtomen övergående om utlösande behandling avslutas, men i resterande fall övergår tillståndet i progredierande kolit med ibland livshotande sjukdom och pseudomembranös bild vid koloskopi.

Koliten karakteriseras av feber, blodig diarré, buksmärter och ofta en betydande leukocytos. Fulminant kolit med paralytisk ileus, kolondilatation och tarmperforation förekommer i sällsynta fall.

Så gott som alla antibiotika har associerats till CDAD men framför allt klindamycin, cefalosporiner och kinoloner. Aminoglykosider

förefaller vara minst skadliga i detta sammanhang.

Ökande förekomst inom vården

Bakteriens förmåga att bilda sporer gör att den lätt sprids inom t ex vårdmiljöer. Sporerna är resistenta mot såväl upphettning som desinfektionsmedel och kan finnas kvar i omgivningen i månader och år. Smittspridning sker direkt mellan patienter eller via vårdpersonal och miljön.

CDAD är ett växande problem på våra vårdinrättningar. I en undersökning från 1995 uppskattades att cirka 5 000 patienter årligen drabbades av CDAD [3].

Enkät svar från Sveriges mikrobiologiska laboratorier [Karin Tegmark-Wissell, Smittskyddsinstitutet, Stockholm, pers medd, 2008] visar preliminärt att mer än 7 000 fall av CDAD diagnostiserades under 2007, vilket gör *C difficile* till vår vanligaste bakteriella tarmpatogen och vid sidan av vinterkräksjukan

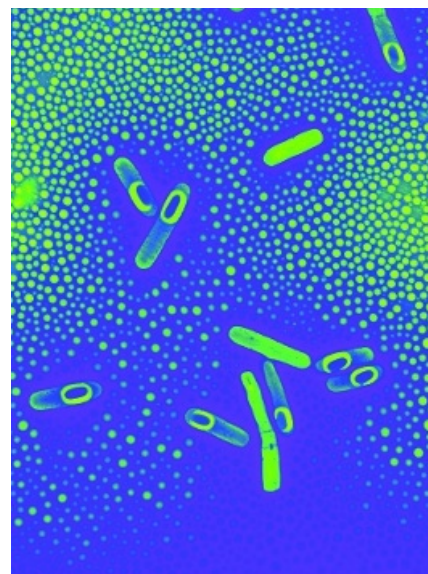


Foto: Biomedical Imaging Unit, Southampton General Hospital/SPL/IBL

Tarmpatogenen *Clostridium difficile* är en sporbildande anaerob bakterie som ger upphov till en allvarlig form av antibiotika-utlöst diarré – den i dag vanligaste vårdrelaterade bakteriella infektionen, dvs vanligare än såväl MRSA och VRE som ESBL.

den vanligaste nosokomiala tarminfektionen.

Vidare sågs, enligt en pågående analys av data från slutenvårds- och dödsorsaksregistren, att antalet slutenvårdade patienter, antal vårdtillfällen och antal vårddygn med diagnosen CDAD ökat under perioden 1998–2006. Dessutom förefaller antalet dödsbevis där CDAD angivits som den huvudsakliga eller bidragande dödsorsaken också ha ökat.

Ett indirekt mått på förekomsten av behandlad CDAD är förbrukningen av oralt vankomycin, vars enda använd-

SAMMANFATTAT

Clostridium difficile-associerad diarré är ett växande problem i vården.

Den elakartade varianten ribotyp o27 ökar i Europa och har nu påvisats även i Sverige.

Övervakning, god antibiotikapolicy och optimal vårdhygien är hörnstenar i preventionsarbetet.

Obligatorisk anmälningsplikt för laboratorierna bör införas.

ningsområde är CDAD. Mellan åren 2000 och 2006 ökade förbrukningen av oralt vankomycin i landet med närmare 50 procent [Anders Jacobsson, Hossein Eftekhari, Johan Struwe, Smittskydds-institutet, Stockholm, pers medd, 2008].

Infektionen förekommer både sporadiskt och som ansamling av fall vid utbrott. Vid de tre svenska universitetssjukhusen i Huddinge, Malmö och Örebro fann man under åren 1995–2000 en frekvens på 3–7 fall/1 000 intagna patienter, och hos cirka 70 procent var infektionen förvärvat i anslutning till sjukhusvård [4–6]. I Örebro sågs inom tre högriskavdelningar en hög grad av nosokomial smitta med dominans av en resistent epidemistam (40 procent av fallen) [4].

Elakartad variant på frammarsch

Under senare år har ett flertal rapporter från Kanada, USA och Europa beskrivit en ökande incidens av CDAD med hög smittsamhet, svår sjukdomsbild och hög mortalitet. Fallen har varit svårbehandlade med gängse terapialternativ, ofta krävt intensivvård, och antalet kolektomier på grund av allvarlig sjukdom har ökat. Även frekvensen av återfall har varit hög.

Ökningen är kopplad till en unik stam av *C difficile* (ribotyp 027) med ökad virulens och hög toxinproduktion. Resistens mot framför allt fluorokinoloner anses ha spelat stor roll för selektion av den aktuella stammen.

Från 2004 har epidemin etablerat sig via Storbritannien, Belgien, Nederländerna och Frankrike till att i dag omfatta sammanlagt nio länder i Europa, och ytterligare 16 länder har rapporterat sporadiska fall.

I Storbritannien har man under de senaste åren sett en drygt 20-faldig ökning av antalet fall och en fördubbling av mortaliteten [2]. Liknande erfarenheter har beskrivits från Kanada och USA [7–10].

I våra nordiska grannländer har Finland sett en kraftig ökning av antalet fall med CDAD och även rapporterat dödsfall med ribotyp 027 [11]. Även i Dan-

mark och Norge har man sett fall med ribotyp 027, och i Sverige har helt nyligen det första fallet diagnostiserats i samband med en pågående screening av isolat från svenska mikrobiologiska laboratorier.

Kohortvård, hygieninsatser och restriktion av fluorokinolonanvändning har varit effektiva åtgärder både i Kanada och Nederländerna. Trots detta sker sannolikt smittöverföring mellan sjukhus via öppenvårdsmottagningar, analogt med spridningen av MRSA. Detta underlättas självklart av att sporer så effektivt överlever på hud och i miljö [12].

Konsekvenser för individ och samhälle

Konsekvenserna av CDAD är betydande, såväl för den enskilde som för samhället i stort: ökad mortalitet, ökade tromboemboliska komplikationer, förlängd vårdtid, ökade sjukvårdskostnader och nosokomial smitta. Sammantaget innebär detta ett hot mot patientsäkerheten.

Sjukvårdskostnader relaterade till CDAD har beräknats uppgå till mer än 4 000 dollar per fall och 1,1 miljarder dollar per år i USA. Inom EU har kostnaden uppskattats till 3 miljarder euro per år [2].

Hörnstenar i preventionsarbetet

Viktiga åtgärder för att förebygga spridning inom vården är en optimal övervakning av diagnosen, snabb diagnostik och behandling samt skärpta vårdhygieniska rutiner: basala hygienrutiner, enkelrum med egen toalett till diarrésjuka patienter och noggrann mekanisk rengöring och desinfektion av sjukrummet.

Den på sikt kanske mest väsentliga åtgärden är ändå att verka för en rationell antibiotikaanvändning med ekologisk profil på preparatvalen och begränsa användningen av de medel som mest frekvent synes utlösa sjukdom. Flera studier har visat att sådana åtgärder är effektiva.

Obligatorisk anmälan bör införas

Trots den omfattande problematiken med CDAD och rapporter om ökad viru-

lens finns i Sverige, till skillnad från flera andra länder i Europa, ingen standardiserad och landsomfattande statistik över antalet diagnostiserade fall av CDAD. Vi har därför ingen möjlighet att förtlöpande följa utvecklingen.

Ett obligatoriskt anmälningsystem avseende fynd av *C difficile* från alla mikrobiologiska laboratorier borde därför införas så att antalet fall kontinuerligt kan övervakas för att se trender över tid och upptäcka vårdrelaterade utbrott, inte minst mot bakgrund av den närmast pandemiska utbredningen av ribotyp 027, som nu även diagnostiserats i Sverige.

Att göra CDAD till en anmälningspliktig sjukdom i Smittskyddslagen, på samma sätt som skett med ESBL där endast laboratorierna har anmälningsplikt, skulle avsevärt underlätta övervakningen av denna allvarliga sjukdom och bidra till riktade vårdhygieniska åtgärder och skärpta antibiotikarutiner.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Struwe J, Sjögren A. Var tionde inläggande patient får antibiotika mot vårdrelaterad infektion. *Läkartidningen*. 2002;99:3211-3.
2. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;12 Suppl 6:2-18.
4. Norén T, Åkerlund T, Bäck E, Sjöberg L, Persson I, Alriksson I, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3635-43.
6. Svenungsson B, Burman LG, Jalakas-Pörnnull K, Lagergren Å, Struwe J, Åkerlund T. Epidemiology and molecular characterization of *Clostridium difficile* strains from patients with diarrhea: Low disease incidence and evidence of limited cross-infection in a Swedish teaching hospital. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4031-7.
7. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005;366:1079-84.

42 nummer per år. Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30,