

# FÄRRE RECEPT OCH MERA TVÅL

**Över 6 000 patienter positiva för Clostridium difficile registrerades i Sverige under 1995. Detta är en dramatisk ökning jämfört med tidigare statistik.**

**En överraskande stor andel (43 procent) av patienterna med C difficile-associerad diarré (CDAD) insjuknade i hemmet, varav majoriteten utan föregående sjukhusvistelse. Synen på CDAD som ett rent sjukhusproblem får således omvärderas.**

**Viktigt är att minimera antibiotikakonsumtionen för att begränsa biverkningarna samt att skärpa hygienerna på vårdinrättningarna.**

Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) är i Sverige och internationellt ett ökande sjukhusproblem. Vid registreringen av CDAD visade det sig alltså att denna diarré är dubbelt så vanlig som alla rapporterade fall av inhemsk anmälningspliktig infektiös diarré sammantagna (Campylobacter-infektion, salmonellos, shigellos, infektion med Giardia lamblia eller amöba).

Vår studie visade också att den uppmätta CDAD-incidensen kraftigt varierade mellan åldersgrupper, sjukhus och län.

Clostridium difficile är en anaerob,

## Författare

OLLE KARLSTRÖM

leg läkare, Smittskyddsinstitutet, Stockholm

BIRGITTA FRYKLUND

med dr, Smittskyddsinstitutet, Stockholm, ochårdhögskolan, Borås

KJELL TULLUS

docent, överläkare, barnkliniken, S:t Görans sjukhus, Stockholm

LARS G BURMAN

docent, laborator/överläkare, Smittskyddsinstitutet, Stockholm.

grampositiv sporbildare som 1935 beskrevs som en del av den normala tarmfloran hos nyfödda. Härefter föll bakterien i glömska tills man i slutet av 1970-talet klargjorde dess samband med pseudomembranös kolit utlöst av klindamycin [1]. Clostridium difficile-associerad diarré (CDAD) förefaller vara ett starkt växande problem inom sjukvården såväl nationellt som internationellt [2-5]. Vid Smittskyddsinstitutet (SMI, dåvarande SBL) diagnostiserades 89 fall 1979, antalet ökade 1984 till 555 fall. Diagnostiken decentraliserades därefter, varför nationell statistik saknats.

På många håll upplevs CDAD som ett ökande problem och t ex vid Huddinge sjukhus har antalet positiva prov ökat fyrfaldigt under 1990-talet [2]. I Socialstyrelsens pågående utredning om sjukhusinfektionsproblematiken angav professionen (chefsöverläkare vid infektionskliniker och kliniskt mikrobiologiska laboratorier, sjukhushygieniker, hygiensköterskor) enhälligt att CDAD tillsammans med antibiotikaresistenta bakterier var de viktigaste aktuella och framtida problemen i Sverige och internationellt [P Tüll, Stockholm, pers medd, 1996]. Mot denna bakgrund genomfördes denna prospektiva kartläggning.

## MATERIAL OCH METOD

Landstingens samtliga 31 kliniskt mikrobiologiska laboratorier deltog via lokala kontaktpersoner i studien, som varade under tiden 1 januari till 31 december 1995. Samtliga patienter vars fecesprov var positivt för C difficile, oavsett diagnostisk metod, definierades som CDAD-fall och rapporterades månadsvis. Varje patient dokumenterades endast en gång (kön, ålder, avdelning/mottagning varifrån provet insänts och diagnostisk metod). Plats för insjuknande eftersöktes (sjukhus, klinik eller i hemmet) och för patienter som insjuknat i hemmet också huruvida sjukhusvistelse föregått inom föregående fyra veckor eller inte. Den sistnämnda gruppen definierades som samhällsförvärd CDAD.

Fullständig patientdokumentation fördes av 13 laboratorier. Åtta kunde inte specificera eventuell föregående sjukhusvistelse och tio inte rapportera debutplats. Uppgift om det totala antalet insända fecesprov med frågeställning C difficile erhöles via frågeformulär till laboratorerna.

Eftersom andelen patienter med debut i hemmet visade sig vara oväntat stor genomfördes en retrospektiv journalstudie avseende 93 patienter från Stockholmsområdet med till oss rapporterad samhällsförvärd CDAD för att verifiera och utvidga data.

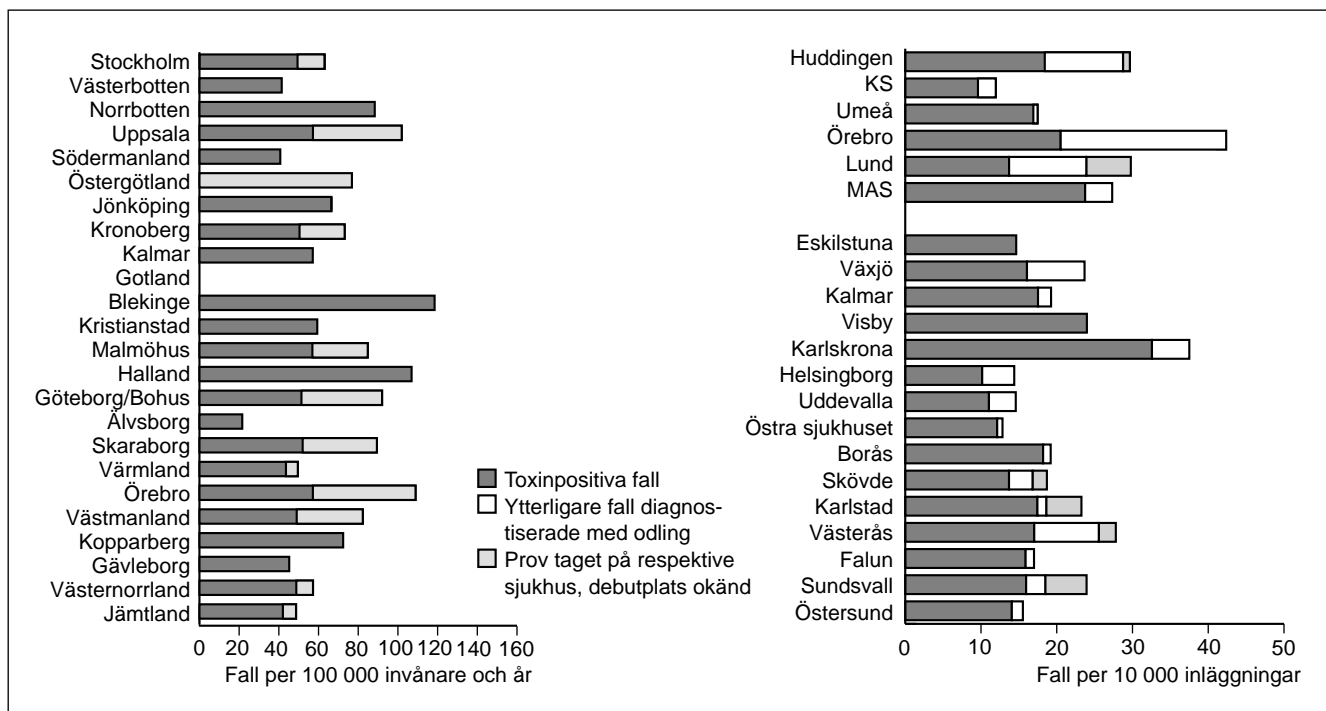
Odling plus toxintest på feces användes rutinmässigt vid sju laboratorier, ytterligare sju använde odling oftast i kombination med toxintest, medan 17 laboratorier enbart hade toxintest (13 immunologisk metod, fyra celltest) som diagnostisk metod. Resultaten redovisas därför i form av toxinpositiva CDAD-fall, respektive fall med positiv odling och negativt eller ej utfört toxintest.

Spearman's rangkorrelation, Mann-Whitneys U-test, Wilcoxonstest och  $\chi^2$ -testet användes för statistiska beräkningar. Befolknings- och sjukhusdata erhöles från Statistiska centralbyrån, Stockholm, respektive Hälso- och sjukvårdsinformation, Märsta, och antibiotikastatistik från Apoteksbolaget, Stockholm.

## RESULTAT Kraftigt varierande lokal incidens

Sammanlagt påvisades vid svenska laboratorier 6 318 CDAD-fall 1995, varav 5 100 med positivt toxintest. Detta motsvarar en incidens på 71 respektive 58 fall per 100 000 invånare och år. Incidensen uppvisade en stor lokal variation med en upp till sexfaldig skillnad mellan de 24 länen (22-138 toxinpositiva fall/100 000 invånare och år) och en trefaldig skillnad bland de 21 större sjukhusen där beräkning kunde utföras (10-33 toxinpositiva fall/10 000 inläggningar) (Figur 1).

Vid de länsdelssjukhus där CDAD-fallen var väl dokumenterade (inklusive plats för debut) rapporterades främst spo-



Figur 1. Incidens C difficile-associerad diarré i Sverige 1995. 24 län, vä, 21 större sjukhus, hö.

radiska fall, varför en beräkning av deras incidenser bedömdes alltför osäker.

Fastän hög ålder var starkt korrelerad till insjuknande i CDAD förelåg inget samband mellan länens totala incidenser och andelen invånare 60 år eller äldre. Vid de 21 större sjukhusen, där incidensen kunde beräknas, var den ej korrelerad till antalet vårdplatser eller typ av sjukhus (läns- respektive region-sjukhus).

### Plats för debut av CDAD

Av 1 888 fullständigt dokumenterade toxinpositiva patienter (13 laboratorier) insjuknade 43 procent i hemmet och 28 procent utan föregående sjukhusvistelse (sambandsförvärd CDAD) (Figur 2D). Debutplatsen var relaterad till patientens ålder. I yngre åldersgrupper insjuknade majoriteten av patienterna i hemmet, varav de flesta i sambandsförvärd CDAD (Figur 2A). De flesta av de äldre patienterna förvärdade infektionen på sjukhus (Figur 2C). Av patienterna med sambandsförvärd CDAD diagnostiserades 30 procent i primärvården, de övriga på sjukhus (på vårdavdelning eller polikliniskt); ett fåtal fall syntes vara påvisade inom den kommunala äldreomsorgen.

Incidensen av sambandsförvärd CDAD varierade mellan 5 och 47 fall/100 000 invånare och år bland de sju län varifrån debutplats genomgånge rapporterades; incidensen CDAD som debuterat på sjukhus uppvisade variationen 20–71 fall/100 000 invånare och år (Figur 3).

### Samhällsförvärd CDAD

Incidensen av samhällsförvärd

CDAD varierade som nämnts niofaldigt bland sju undersökta län. Av 93 patienter med till oss rapporterad samhällsförvärd CDAD, som efterkontrollerades via journaler, var alla 34 som diagnostiserats i öppen vård och 55/59 av dem som påvisats på sjukhus, totalt 89 patienter, korrekt dokumenterade (debut i hemmet, ej sjukhusvistelse inom föregående fyra veckor) (Tabell I). Journaluppgifter angående föregående antibiotikaintag fanns i 75 av de 89 fallen av definitionsmässigt samhällsförvärd CDAD, varav 66 patienter (88 procent) hade tagit antibiotika inom de föregående sex veckorna. Av de återstående nio hade åtta någon typ av kronisk sjukdom, varav fyra ulcerös kolit. Av de 89 studerade patienterna lades 50 in på sjukhus (medelvårdtid sju dygn, exklusive recidiv).

### Sjukhusförvärd CDAD

Av 1 249 toxinpositiva patienter, med debut på sjukhus, insjuknade drygt en tredjedel på medicinsk avdelning, något färre på infektionsavdelning och ytterligare ett mindre antal på kirurgisk/ortopedisk avdelning, medan antalet fall per 10 000 inläggningar var högst på geriatrik/rehabiliteringsavdelning följt av infektions- och medicinsk avdelning (Figur 4). Vi har ingen uppgift om vilken typ av klinik de patienter vårdats vid som insjuknade i hemmet efter nylig sjukhusvistelse.

### Högst incidens bland äldre

Incidensen av CDAD var åldersrelaterad och steg markant efter 60 år (Figur 5). Medianåldern för samtliga 6 318 fall var 69 år (<1–98); 72 år för patienter

som insjuknade på sjukhus och 59 år för fall av samhällsförvärd CDAD ( $P < 0,001$ ).

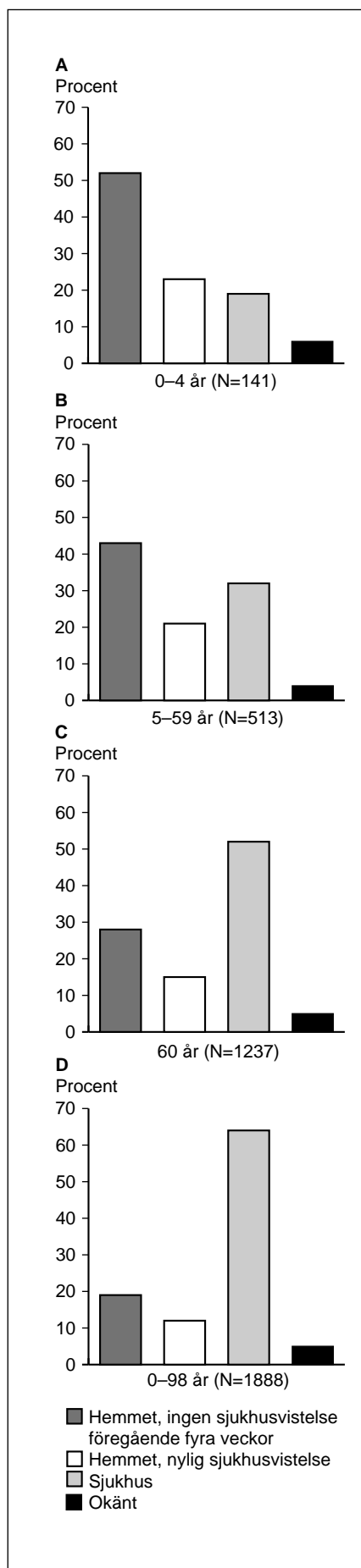
Av totalmaterialet var 55 procent kvinnor och 45 procent män. Före 70 års ålder var den åldersspecifika incidensen högre för kvinnor, medan den var högre för män i åldrar över 70 år.

### Utlösande antibiotika

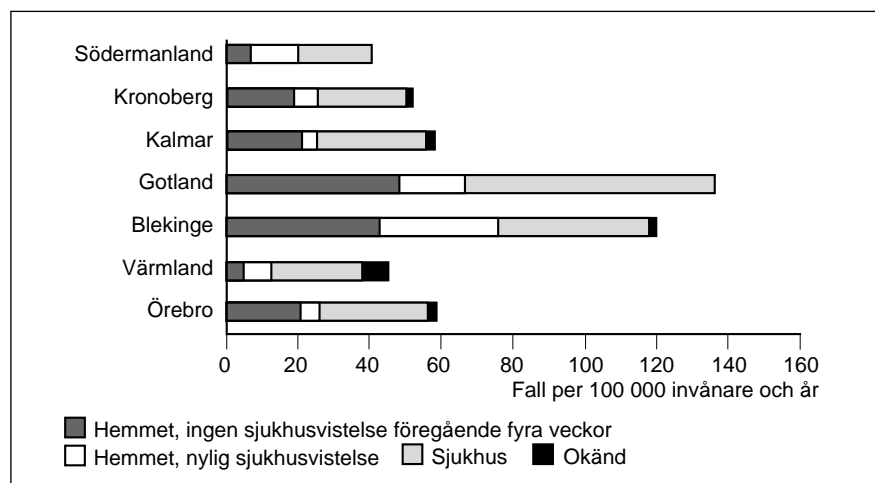
Vi försökte länsvis korrelera incidensen samhällsförvärd CDAD med antibiotikaförsäljningen över disk, liksom incidensen CDAD med debut på sjukhus med sjukhusens förbrukning av antibiotika. För sju län och 19 större sjukhus var data kompletta och kunde användas vid beräkningarna. Incidensen CDAD och den totala antibiotika-konsumtionen var korrelerade för både län och sjukhus ( $P = 0,04$  respektive  $0,002$ ). Detta gällde även förbrukningen av cefpodoximproxetil ( $P = 0,02$  för både län och sjukhus).

Cefpodoximproxetil var liksom klindamycin kraftigt överrepresenterat också bland de 89 patienterna i den retrospektiva journalstudien. Av de 60 patienterna med känd föregående antibiotikabehandling hade tio fått cefpodoximproxetil, medan det förväntade antalet var 0,24 (42 gånger överrepresentation). Motsvarande antal för klindamycin var elva respektive 0,5 (22 gånger överrepresentation). Förväntat antal är baserat på genomsnittlig öppenvårdsförbrukning i Stockholms län.

För att ytterligare mäta CDAD-risken för enskilda antibiotika krävs dock



**Figur 2 A-D.** Plats för debut av *C difficile*-associerad diarré per åldersgrupp. Toxinpositiva fall från 13 laboratorier, N = 1 888.



**Figur 3.** Incidens och debutplats för *C difficile*-associerad diarré i sju län med komplett dokumentation. Toxinpositiva fall, N = 859.

en multicenterstudie med individrelaterade antibiotikadata.

## DISKUSSION

Denna studie baserades på laboratorieanalyser utförda vid klinisk misstanke om CDAD. Totalt 6 318 fall under 1995 innebär en dramatisk ökning jämfört med tillgängliga tidigare nationella data.

Ökningen beror sannolikt såväl på en ökad medvetenhet om problemet och förbättrad diagnostik som på en reellt ökad incidens. CDAD var 1995 dubbelt så vanligt som de inhemska rapporterade fallen av anmälningspliktig diarré-sjukdom sammantagna (C jejunii 2 551, salmonellos 559, G lamblia 362, shigellos 121, amöbadyseri 31, totalt 3 624 fall (data från Epidemiologiska enheten, SMI).

Sedan 1980 har den totala förbrukningen av cefalosporiner i Sverige ökat sexfaldigt, och en rad perorala cefalosporiner med brett antibakteriellt spektrum och låg biotillgänglighet har introducerats, vilka innebär dokumenterat hög risk för CDAD [6-8]. Ett observation är att nästan alla friska försökspersoner som erhöll cefixim eller cefpodoximproxetil och sex av 14 som erhöll ceftibuten per os blev odlingspositiva för *C difficile* [9-11]. Frekvensen *C difficile*-bärare bland vuxna ute i samhället kan således vara betydligt högre än

de 1-15 procent som anges i litteraturen [1, 12].

Antalet CDAD-patienter i vår studie är troligen undervärderat då fall av misstänkt CDAD ibland förmodligen handläggs utan laboriediagnostik. Ett eller flera recidiv sker i 10-20 procent av fallen [13, 14]; på Kristianstads sjukhus överskred det totala antalet CDAD-episoder antalet patienter med ca 30 procent under 1994 och 1995 [T Edén, Kristianstad, pers medd, 1996]. Vidare förbrukades under 1995 6 700 kurer oralt vankomycin (CDAD enda indikation) trots att metronidazol rekommenderas som förstahandsval [2, 14, 15] och trots att ca 20 procent av fallen inte anses kräva någon specifik behandling [16]. Det faktiska antalet episoder CDAD i Sverige kan således överstiga 10 000 per år (>100 fall per 100 000 invånare och år).

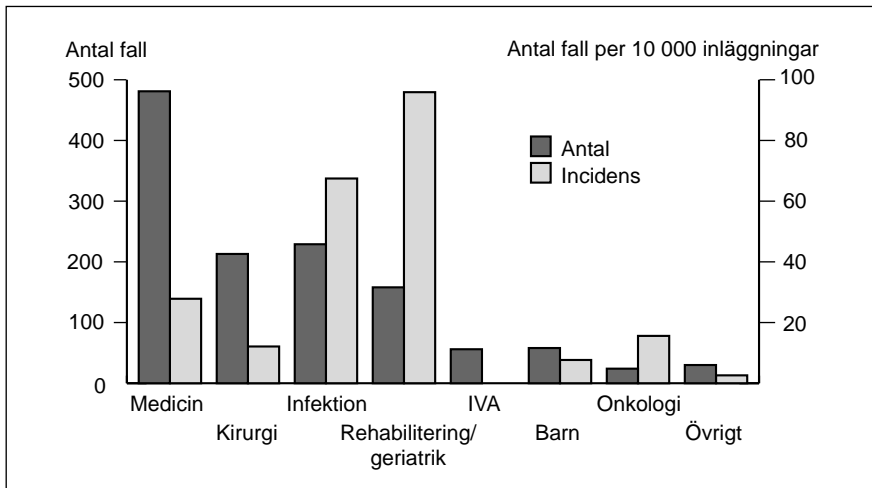
Den rapporterade incidensen varierade sexfaldigt mellan länen och trefaldigt mellan 21 större sjukhus, utan korrelation till andelen äldre invånare, storlek eller typ av sjukhus. Om de rapporterade skillnaderna i incidens skulle ha berott på olika provtagningsfrekvenser snarare än faktiska skillnader, borde hög incidens vara associerad med frikostig provtagning och därmed låg an-

**Tabell 1.** Patienter med *C difficile*-associerad diarré, CDAD, med symtomdebut i hemmet utan sjukhusvistelse under föregående fyra veckor (sambandsförvärd CDAD). Toxinpositiva konsekutiva fall i Stockholm studerade ytterligare, N = 89. Siffror inom parentes anger procent.

Kliniska data	Sambandsförvärd CDAD-fall diagnostiserade			
	I primärvård (N = 34)		På sjukhus <sup>1</sup> (N = 55)	
Kronisk sjukdom	8	(24)	31	(60)
Föregående antibiotika (6 v)	27/29 <sup>2</sup>	(93)	39/46 <sup>2</sup>	(85)
Erhöll specifik behandling	22	(65)	42	(75)
Inläggning	4	(12)	46	(88)

<sup>1</sup> Efter inläggning eller på mottagning

<sup>2</sup> Okänt i övriga fall



**Figur 4.** Insjuknande i C difficile-associerad diarré (antal fall och incidens) per typ av avdelning vid 15 läns- och sex regionsjukhus. Toxinpositiva fall, N = 1 249. Övriga: öron-, näs- och Halsklinik, hud, gynekologi/förlossning och neurologi.

del positiva prov. Så var emellertid inte fallet [opubl data], vilket således talar för att reella lokala skillnader i incidens förelåg.

Att incidensen verkligen varierar lokalt stöds även av det faktum att vissa sjukhus rapporterade en upp till fyrafaldig ökning under de senaste åren, medan andra rapporterade en oförändrad incidens. Den lokala antibiotikakonsumtionen (mängd och preparatval) är en trolig förklaring till sådana skillnader då vi fann en korrelation mellan denna och incidensen CDAD, både bland län och bland sjukhus.

### Nyhet att många insjuknar hemma

Ett enligt litteraturen nytt fynd var att 43 procent av 1 888 patienter insjuknat i hemmet och 28 procent utan nylig sjukhuskontakt (definierat som samhällsförvärd CDAD). Av de senare inlades över hälften på sjukhus och var således påverkade av sjukdomen (data från 89 patienter).

Andelen fall av nosokomial CDAD som förvärvat C difficile på sjukhus (smitta mellan patienter) är omdiskuterad. Vissa studier visar tydliga anhop-

ningar av patienter med samma bakteriestam enligt typning av isolaten [17-19] medan andra studier visar det motsatta [20, 21], dvs övervägande sporadiska (sannolikt egna) bakteriestammar hos patienterna. Då större utbrott förmodligen ofta initieras studier kan exogen CDAD vara övervärdad jämfört med endogen smitta (s k publication bias).

Incidensen av CDAD steg markant efter 60 års ålder. Att ålder är en riskfaktor för sjukdomen har observerats också av andra [6]. Även om 521 patienter i vår studie var under fem år, är den kliniska relevansen av C difficile i denna åldersgrupp kontroversiell [22-24].

Vår studie visar således att CDAD blivit ett signifikant problem och att också samhällsförvärd CDAD numera är en realitet. Som Bo Svenungsson nyligen poängterade [2] är det av största vikt att minimera den totala antibiotikakonsumtionen, och särskilt användningen av de i litteraturen utpekade

riskpreparaten (framför allt klindamycin och nyare cefalosporiner), för att begränsa denna kostsamma antibiotikaverkning. På vårdinrättningar är dessutom noggrann diagnostik, skärpt hygien och om möjligt omgående isolering av CDAD-fall viktigt [25]. Eller, som en kommentator i Lancet nyligen uttryckte saken: »Less time spent writing antibiotic prescriptions and more time hand washing would be a good starting point» [26].

\*

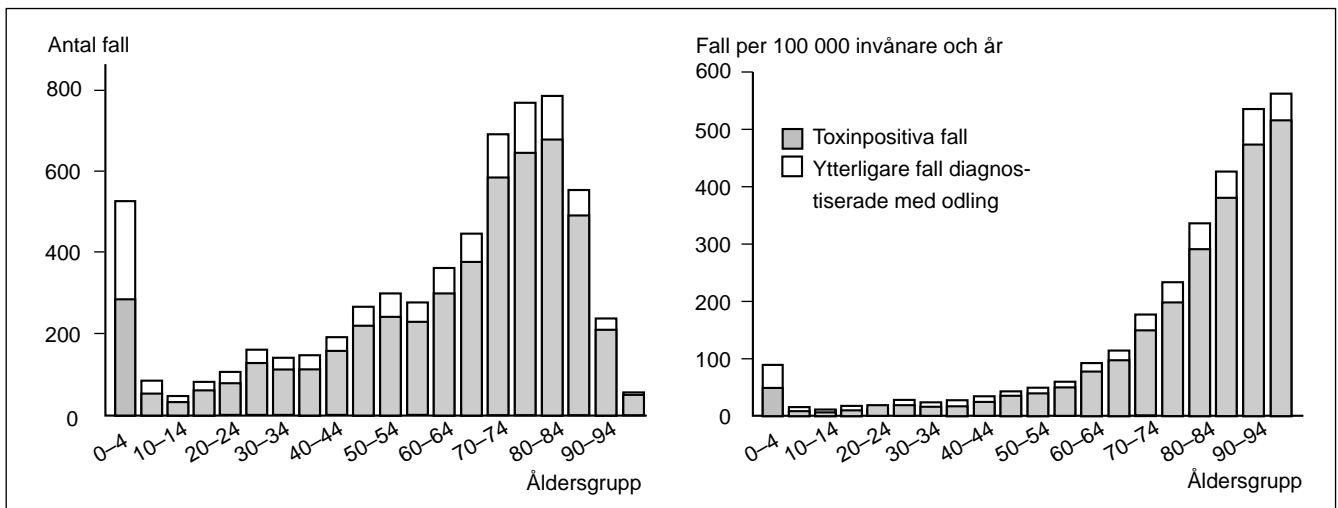
Data som redovisas i artikeln har samlats in av Svenska C difficile-gruppen. Den består av S Mikko, Boden, A Palmé, Borås, C G Sundin, Eskilstuna, E Kjellberg, Falun, M Isaksson, Gävle, S Lange, Göteborg, M Svensson, Göteborg, T Ripa, Halmstad, I B L-Möller, Helsingborg, M Gustafsson, Jönköping, K Hagersten, Kalmar, M Hugosson, Karlstad, B M Ellis, Karlskrona, T Edén, Kristianstad, E Höglund, Linköping, A C Hammarlund, Lund, A Magnusson, Lund, G Persson, Malmö, B Claesson, Skövde, A Hagelberg, Stockholm, K E Myrbäck, Stockholm, B Nyström, Stockholm, K Sandström, Stockholm, Å Gulliksson-Schön, Sundsvall, J E Brorsson, Uddevalla, A Dahlberg, Umeå, M Edvall, Uppsala, G Svenson, Visby, K Schütte, Västerås, M Jansson, Växjö, G Jansson, Örebro, G Hedin, Östersund.

Anders Wessling, Apoteksbolaget, har sammanställt antibiotikadata och Annika Billhult har registrerat patientdata.

### Referenser

- Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 459-77.
- Svenungsson B. Clostridium difficile-asso-

**Figur 5.** Antal fall av C difficile-associerad diarré (vä) och incidens (hö) per åldersgrupp, N = 6 318.



**ANNONS**

