

Clostridium difficile sýkingar á Landspítala 1998-2008

Ágrip

Rúnar Bragi
Kvaran¹
læknanemi

Elsa Björk
Valsdóttir^{1,2}
skurðlæknir

Helgi Kjartan
Sigurðsson²
skurðlæknir

Magnús
Gottfreðsson^{1,3}
lyf- og smitsjúkdómalæknir

Tilgangur: Að kanna faraldsfræði og alvarleika ristilbólgu af völdum *C. difficile* á Landspítala og meta hvort meinvirkni sýkingarinnar hafi aukist á Íslandi líkt og víða á Vesturlöndum.

Efniviður og aðferðir: Sýkingar af völdum *C. difficile* á Landspítala árin 1998-2008 voru fundnar með því að finna jákvæð eiturefnapróf í hægdasýnum úr gagnagrunni sýklafræðideildar. Úrtak klínískra upplýsinga um sjúklinga sem voru greindir í janúar og júní hvert ár á rannsóknartímabilinu var skoðað sérstaklega. Alls voru það 237 sýkingar.

Niðurstöður: Á 11 ára tímabili reyndist 1861 sýni af 11.968 (16%) jákvætt fyrir *C. difficile* og einstakar sýkingar voru 1492. Nýgengi sýkingar var 29% hærra í lok en upphafi tímabilsins og var að meðaltali hæst í aldurshópnum >80 ára þar sem það var 387 tilfelli á hverja 100.000 íbúa Íslands á ári. Fjöldi sýkinga á 1000 innlagnir jókst um 71% og fjöldi sýkinga á 10.000 legudaga jókst um 102%. 92% sýkinga tengdust heilbrigðisþjónustu og 47% voru spítalasýkingar. Meirihluti sjúklinga tók sýklalyf innan þriggja mánaða fyrir sýkingu. Algengasta einkenni sýkingar var niðurgangur. Yfirgnæfandi meirihluti (93%) þeirra sem nægar upplýsingar fundust um náðu bata eftir eina sýklalyfjameðferð og enginn gekkst undir aðgerð.

Ályktanir: Sýkingar af völdum *C. difficile* voru fleiri árið 2008 á Landspítala en árið 1998. Innsendum sýnum fjölgaði hins vegar stöðugt og meira en sýkingum. Fáir sýkjast án þess að hafa einn eða fleiri þekktra áhættuþátta. Í flestum tilvikum dugði stök meðferð með metrónidazóli til þess að uppræta sýkingu. Meinvirkni *C. difficile* virðist ekki hafa aukist hér á landi.

Inngangur

Tíðni og alvarleiki ristilbólgu af völdum *Clostridium difficile* (*C. difficile*) hefur farið vaxandi á Vesturlöndum á síðustu árum með tilkomu meinvirkari stofna.¹ Faröldrum slíkra stofna hefur verið lýst frá upphafi þessarar aldar í Norður-Ameríku og Evrópu.¹⁻³ Í Evrópu hefur verið greint frá faröldrum á 113 spítölum.⁴ Aukna tíðni og alvarleika *C. difficile* sýkinga má

rekja til þessara nýju stofna bakteríunnar sem framleiða meira af eiturefnum (e. toxins), eru þolnari gagnvart sýklalyfjum, eða hvort tveggja.¹ Samhliða þessu hefur þörf á skurðaðgerðum aukist.⁵ Þannig má nefna að tíðni sýkinga í Bandaríkjunum þrefaldaðist á árunum 2000-2005. Þessari aukningu fylgdi fjölgun dauðsfalla, sérstaklega á meðal aldraðra.⁶

Sýklalyfjameðferð er aðaláhættuþáttur sýkingar af völdum *C. difficile*. Sýklalyf raska örveruflóru ristilsins og gefa þannig *C. difficile* tækifæri til yfirvaxtar. Klindamýcín, þriðja kynslóð kefalósporína, nýrri flúórókinólónar og amoxicillín með klavúlansýru ýta mest undir sýkingar en nánast hvaða sýklalyf sem er getur stuðlað að sýkingu.⁷

Einkenni geta komið fram frá upphafi sýklalyfjameðferðar og allt að þremur mánuðum eftir að henni er hætt.⁴ Dæmigerð einkenni eru vatnskennur niðurgangur og kviðverkir. Við skoðun er líkamshiti gjarnan hækkaður og eymsli finnast yfir neðanverðum kvíð.⁹ Fjöldi hvítra blóðkorna getur ýmist verið eðlilegur eða gríðarlega hækkaður (>50 þúsund hvít blóðkorn/mm³) og alvarlegri sýkingum getur fylgt hækking á CRP.⁸⁻¹⁰ Í alvarlegustu tilfellum er hætta á blóðsýkingu sem getur próast yfir í sýklasóttarlost og kallað á gjörgæslumeðferð.^{4,10} Meðferð *C. difficile* sýkingar fer eftir alvarleika og er fyrst beitt sýklalyfjameðferð, oftast metrónidazóli eða vankómýcín. Einnig er mikilvægt að hætta gjöf annarra sýklalyfja ef þess er kostur. Sýkingar af völdum hinna nýju meinvirkari stofna virðast svara hefðbundinni meðferð verr en sýkingar af eldri stofnum og hefur tíðni bakslaga (e. relapse) aukist hjá þeim sem fá meðferð með metrónidazóli. Enn hefur þó ekki verið sýnt fram á þol meinvirkari stofna gegn metrónidazóli.⁴

Gjöf gersveppsins *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) minnkar líkur á bakslagi hjá þeim sem fá endurteknar *C. difficile* sýkingar ef hann er gefinn ásamt viðeigandi sýklalyfjum.¹¹ Ýmis meðferðarúrræði hafa verið reynd hjá þeim sjúklingum sem fá endurteknar *C. difficile* sýkingar. Vankómýcín er hugsanlega besta lausnin og samsetning stórra skammta vankómýcíns og

Lykilorð: *Clostridium difficile*, sýklalyf, ristilbólga, faraldsfræði, spítalasýkingar.

¹Læknadeild HÍ, ²skurðeild, ³smitsjúkdómadeild Landspítala.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Elsa Björk Valsdóttir,
skurðeild Landspítala.
Sími: 824-5636.
elsava@landspitali.is

S. boulardii er eina samsetta meðferðin sem sýnt hefur verið fram á að dragi úr endurteknum sýkingum.⁴ Nýlegar rannsóknir benda til þess að í erfiðum tilvikum megi lækna og ná jafnvægi í þarmaflóru sjúklunga með því að gefa þeim hægðainnihald í meltingarveg og þá helst frá maka eða nákomnum ættingja.¹²

Síðasta meðferðarúrræði við alvarlegri *C. difficile* ristilbólgu er að nema brott ristil, að fullu eða að hluta. Sjúklingar með svæsna ristilbólgu og merki um lífhimnubólgu eða rof á ristli þurfa oft algjört ristilnám.¹³ Lykillinn að bættri meðferð er að greina sjúkdóminn snemma og framkvæma skurðaðgerð sem fyrst. Ein rannsókn sýndi að lífslíkur sjúklunga eru töluvert betri eftir skurðaðgerð ef hún er gerð áður en þeir þurfa á æðaherpandi lyfjum, aðstoð öndunarvélar eða hvoru tveggja að halda.¹⁴

Faraldsfræði *C. difficile* sýkinga á Íslandi hefur ekki verið rannsökuð en í ljósi slæmrar þróunar víða erlendis er mikilvægt að kanna hana á Landspítala, stærstu heilbrigðisstofnun landsins. Markmið rannsóknarinnar var að rannsaka faraldsfræði og alvarleika *C. difficile* sýkinga árin 1998-2008.

Efniviður og aðferðir

Skilgreining tilfella

Rannsóknarþýðið voru sjúklingar á Landspítala með jákvæð eiturefnapróf í hægðum samkvæmt gagnagrunni sýklafræðideildar spítalans árin 1998-2008. Jafnframt var aflað upplýsinga um heildarfjölda hægðasýna sem send voru inn til *C. difficile* leitar á sama tíma. Greining sýklafræðideildar á eiturefnum *C. difficile* var gerð með þremur mismunandi prófum á tímabilinu.

Árin 1998-2000 var notað Premier *C. difficile* Toxin A (Meridian Diagnostics, Inc.). Frá árinu 2001 fram í febrúar 2005 var notað *C. difficile* Tox-A Test (Techlab, Inc.) og frá febrúar árið 2005 hefur verið notað *C. difficile* Tox A/B II TM (Techlab, Inc.) sem sker sig frá hinum að því leyti að það greinir bæði eiturefni A og B.

Ef tvö eða fleiri jákvæð sýni voru frá sama sjúklingi voru þau talin endurspegla sömu sýkingu eða bakslag hennar ef tímabil milli þeirra var styttra en 28 dagar og þá var sýking talin stök. Ef 28 eða fleiri dagar skildu að jákvæð sýni var talið að um endurteknar sýkingar væri að ræða. Í sumum tilfellum voru niðurstöður eiturefnaprófs taldar falskt jákvæðar til að mynda vegna blóðs í hægðum og voru þau tilfelli útilokuð. Allar sýkingar voru því á endanum annaðhvort flokkaðar stakar eða endurteknar eftir að falskt jákvæð próf höfðu verið útilokuð. Spítalasýkingar voru skilgreindar sem sýkingar sem greindust eftir tveggja sólarhringa dvöl eða lengri á sjúkrahúsinu. Sýkingar tengdar heilbrigðisþjónustu voru skilgreindar sem sýkingar hjá einstaklingum sem legið höfðu á spítala einhvern tímann innan þriggja mánaða fyrir sýkingu. Rannsóknin var framkvæmd að fenginni heimild Persónuverndar, siðanefndar Landspítala og framkvæmdastjóra lækninga spítalans.

Faraldsfræði

Athugað var hvernig fjöldi jákvæðra sýna þróaðist árin 1998-2008 og hvernig sýkingar dreifðust yfir mánuði ársins, hversu margir fengu staka sýkingu, hversu margir fengu endurteknar sýkingar og kynjahlutfall. Einnig var athugað innan hvaða sviða flestar sýkingar höfðu greinst árin 1998-2008 og hvernig þær dreifðust milli

Tafla I. Tölur yfir sýkingar á Landspítala í samhengi við innlagnir og legudaga ásamt meðaltölum. Upplýsingar um innlagnir og legudaga voru fengnar úr starfsemisupplýsingum spítalans og ársskýrslum Sjúkrahúss Reykjavíkur og Ríkisspítala.¹⁶⁻¹⁹

Ár	Sýkingar	Innlagnir	Sýkingar á 1000 innlagnir	Legudagar	Sýkingar á 10.000 legudaga
1998	92	33.030	2,8	342.422	2,7
1999	98	34.897	2,8	332.718	2,9
2000	96	35.643	2,7	321.322	3,0
2001	163	32.709	5,0	301.874	5,4
2002	179	32.477	5,5	298.559	6,0
2003	177	31.687	5,6	282.258	6,3
2004	157	31.583	5,0	260.532	6,0
2005	176	31.060	5,7	258.764	6,8
2006	85	27.943	3,0	255.259	3,3
2007	132	27.241	4,8	245.155	5,4
2008	137	28.607	4,8	232.570	5,9
Meðaltal (staðalfrávik)	136 (±37)	31.534 (±2699)	4,3 (±1,2)	284.676 (±37.251)	4,9 (±1,6)

sjúkrahúsanna í Fossvogi, við Hringbraut og á Landakoti árin 1998-2005. Auk þessa var reiknað út nýgengi fyrir hvert ár og aldursbundið nýgengi fyrir tímabilið í heild byggt á mannfjöldatölum frá Hagstofu Íslands. Meðaltöl og staðalfrávik voru reiknuð út í Excel.

Skráning klínískra upplýsinga

Til þess að kanna einkenni nánar var afráðið að skoða upplýsingar um úrtak sjúklinga sem greindust tvo mánuði hvert ár tímabilið 1998-2008, það er í janúar og júní öll árin. Skráðar voru upplýsingar um aldur, kyn og einkenni sýkingar. Dagsetning sýnatöku jákvæðs sýnis var skráð en ef hún fannst ekki var skráður dagurinn sem sýnið var móttakið á sýklafræðideild Landspítala. Upplýsingar um helstu lyfjaflokka sem sjúklingur notaði reglulega og sérstaklega mánuð fyrir sýkingu voru skráðar. Einnig voru skráðar upplýsingar um sýklalyfjanotkun, tegund, skammta og meðferðartíma, allt að þremur mánuðum fyrir sýkingu. Sjúkdómar sem sjúklingur hafði voru flokkaðir eftir líffærakerfum. Spítalalega allt að þremur mánuðum fyrir sýkingu, í tengslum við sýkingu og lega á gjörgæslu voru skráðar. Kannað var hvort sjúklingur væri búsettur á stofnun þar sem samgangur væri milli vistmanna. Ef kviðskoðun var framkvæmd á sjúklingi eftir að einkenni sýkingar hófust var lýsing á henni skráð. Aðferðir til greiningar *C. difficile* sýkingu voru skráðar. Niðurstöður blóðrannsóknna voru skráðar ef þær voru framkvæmdar á meðan sjúklingur hafði einkenni. Loks var athugað hvort og hvers konar meðferð sjúklingur fékk við *C. difficile* sýkingu og hvort hann þurfti á endurtekinni meðferð að halda.

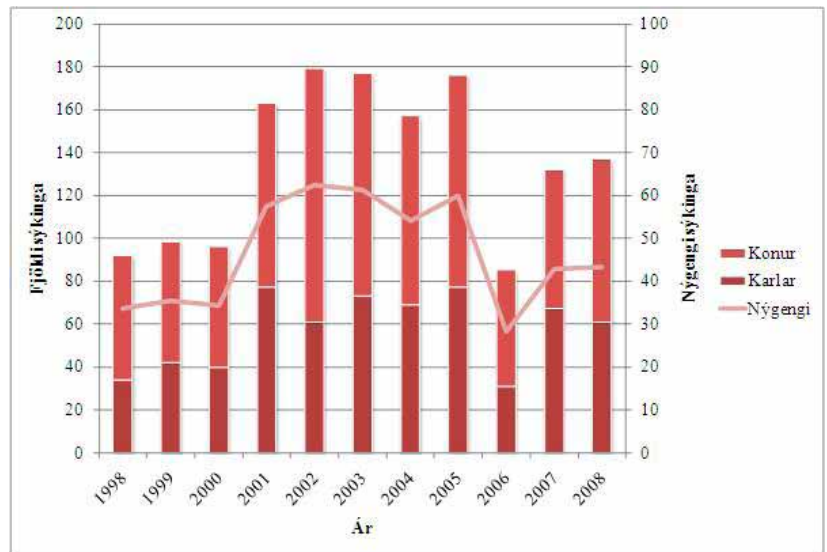
Tölfræði

Notast var við einfalda lýsandi tölfræði. Nýgengi sýkingar var reiknað út frá mannfjöldatölum Hagstofu Íslands¹⁵ en tölur um innlagna- og legudagafjölda fengnar úr ársskýrslum spítalans og forvera hans.¹⁶⁻¹⁹

Niðurstöður

Heildartak

Alls bárust sýklafræðideild Landspítala 11.968 hægðasýni frá sjúklingum árin 1998-2008 þar sem óskað var eftir leit að eiturefnum *C. difficile*. Fjöldi innsendra sýna jókst jafnt og þétt yfir tímabilið og fór úr 794 árið 1998 í 1341 árið 2008 og fjölgaði sýnum því um 69% á tímabilinu.

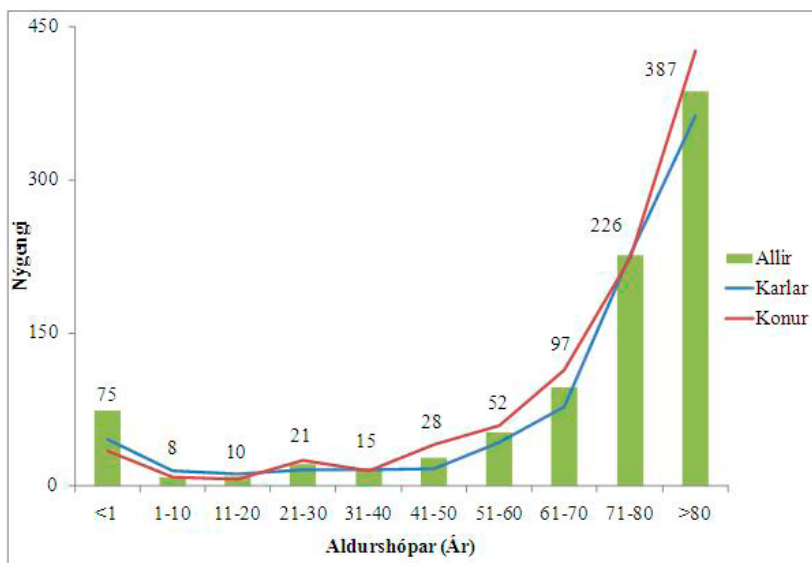


Sýni frá sjúklingum spítalans voru 63% af heildarfjölda innsendra sýna til sýklafræðideildar en önnur sýni komu frá heilbrigðisstofnunum og -fyrirtækjum ásamt hjúkrunarheimilum á landinu. Af hægðasýnum frá sjúklingum spítalans reyndist 1861 (16%) sýni jákvætt fyrir *C. difficile*. Af jákvæðum sýnum reyndust 1492 (80%) endurspeglar stakar sýkingar en 369 (20%) voru staðfesting á áðurgreindri sýkingu og/eða þjónuðu ekki augljósum tilgangi.

Ef aðeins er miðað við jákvæð sýni frá Landspítala reiknast meðalnýgengi á fyrrgreindu 11 ára tímabili vera 47 ± 13 tilfelli á hverja 100.000 íbúa Íslands ár hvert. Nýgengið var nokkuð breytilegt eftir árum (bil 28,3-62,5), lægst árið 2006 en hæst árið 2002 eins og sjá má betur á mynd 1.

Sýkingarnar 1492 greindust hjá 1374 sjúklingum. Af þeim fengu langflestar eða 1268 (92%) staka sýkingu, en 106 (8%) fengu endursýkingar og af þeim fengu 94 sjúklingar tvær og 12 fengu þrjár aðskildar sýkingar. Meirihluti sýkinganna greindist hjá konum eða 860 (58%) og er skipting milli kynja sýnd á mynd 1. Aldursbundið nýgengi *C. difficile* sýkinga er hæst í eldra fólki og nýgengi meðal kvenna er hærra en karla eins og sjá má á mynd 2. Fjöldi sýkinga var einnig reiknaður sem hlutfall af fjölda innlagna og legudaga á Landspítala. Niðurstöðurnar má sjá í töflu I og sést þar að á sama tíma og innlögnum og legudögum hefur fækkað hefur heildarfjöldi sýkinga aukist. Ef borin eru saman fyrstu tvö ár tímabilsins við tvö þau síðustu hefur fjöldi sýkinga á hverjar 1000 innlagnir aukist um 71% og fjöldi sýkinga á hverja 10.000 legudaga hefur aukist um 102%. Spítalasýkingar voru 112 eða 47% af heildarfjölda sýkinganna og langflestar sýkinganna voru tengdar heilbrigðisþjónustu (219/237, 92%).

Mynd 1. Fjöldi og kynjaskipting ásamt nýgengi *C. difficile* sýkinga á Landspítala á hverja 100.000 íbúa Íslands árin 1998-2008. Íbúafjöldi var fenginn frá Hagstofu Íslands.¹⁵



Mynd 2. Aldursbundið nýgengi *C. difficile* sýkinga á Landspítala á hverja 100.000 karla, konur og íbúa Íslands árin 1998-2008. Íbúafjöldi var fenginn frá Hagstofu Íslands.¹⁵

Kerfisbundið úrtak

Á mynd 3 kemur fram fjöldi tilfella eftir mánuðum auk fjölda tilfella miðað við innlagnir. Þegar rýnt er í myndina má sjá að breytileiki í fjölda tilfella milli mánaða útskýrist að einhverju leyti af umsvifum í starfsemi spítalans. Hún sýnir talsverðan breytileika milli ára en með hana til hliðsjónar var af ráðið að taka kerfisbundið úrtak úr heildarþýðinu þannig að farið var yfir sjúkkraskrár allra þeirra sem greindust tvo mánuði, janúar og júní, innan hvers árs en það reyndust vera alls 249 sýkingar. Af þessum hópi reyndust 12 (5%) sýkingar vera byggðar á falskt jákvæðum eiturefnaprófum. Því voru 237 *C. difficile* sýkingar rannsakaðar nákvæmlega með tilliti til áhættuþátta, birtingarforms, meðferðar og afdrifa sjúklinga, með það fyrir augum að kanna hvort einhver þessara þátta hefði breyst á tímabilinu.

Að minnsta kosti 72% þeirra sem sýktust höfðu tekið sýklalyf innan þriggja mánaða fyrir greiningu sýkingar. Langflestar þeirra höfðu tekið sýklalyf af penicillín-flokki (90%) og innan þess flokks höfðu flestir tekið amoxicillín með klavúlansýru (44%) en næst kom cloxacillín (16%). 42% höfðu tekið lyf úr flokki annarrar og þriðju kynslóðar kefalósporína og 25% flúórókinólóna. Tæpur þriðjungur (30%) sjúklinga tók einhvers konar ónæmisbælandi lyf. Flestir (78%) voru greindir í spítalalegu og voru 88% sjúklinga með niðurgang. Önnur einkenni, líkt og kviðverkir, ógleði, slappleiki og uppköst, komu fram í aðeins um fjórðungi tilfella. Um 28% sjúklinga höfðu hita yfir 38,3°C og var hæsti hiti 41,1°C en 40% allra sjúklinga höfðu hækkuð hvít blóðkorn.

Upplýsingar um meðferð við *C. difficile* sýkingu fundust í sjúkkraskrár fyrir 187 (79%) sjúklinga af þeim 237 sýkingum sem voru rannsakaðar. Langflestar (173/187, 93%) þeirra sem unnt var að leggja mat á voru upprættar með sýklalyfjameðferð. Í 84% þeirra tilfella var veitt meðferð með metrónídazólí, 5% með vankómýcíní og 10% með báðum lyfjum. Einn fékk meðferð með vankómýcíní og rifampícíní og einn fékk ónafngreint sýklalyf. 25 (13%) fengu viðbótarmeðferð með lifandi bakteríum (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus*) og allir nema einn þeirra fengu hana ásamt sýklalyfjum. 23 (13%) þeirra sem fengu meðferð með lyfjum þurftu á endurtekinni sýklalyfjameðferð að halda vegna bakslaga. Þar af fengu 13 fullan bata eftir tvær sýklalyfjameðferðir, fimm þeirra eftir þrjár en fimm þurftu á fjórum sýklalyfjameðferðum að halda til þess að ná fullum bata. Enginn þeirra, sem rannsakaðir voru, þurfti að gangast undir aðgerð vegna *C. difficile* sýkingar og enginn lést af völdum hennar. Af þeim sjúklingum, sem voru í úrtaki, létust 21/237 í sömu legu eða 9%. Sýkingin var ekki talin aðaldánarorsök í neinu tilviki.

Umræða

Innsendum hægðasýnum til leitar að eiturefnum *C. difficile* fjölgaði árin 1998-2008. Nýgengi *C. difficile* sýkinga á Landspítala hækkaði frá árinu 1998 til ársins 2008 hvort sem miðað er við íbúafjölda Íslands, innlagnir eða legudaga. Mesta athygli vekur toppur í nýgengi árin 2001-2005 og svo lægðin sem fylgir á eftir árið 2006. Það veikir rannsóknina og skekkir niðurstöður hennar að notuð voru þrjú ólík greiningarpróf á tímabilinu sem var rannsakað. Sveiflur í nýgengi sýkinga verða um svipað leyti og skipt er um greiningarpróf. Greiningarpróf fyrir *C. difficile* sem notuð voru fram að janúar árið 2005 gáfu falskt jákvætt svar ef blóð var í hægðum sjúklinga. Prófið sem tekið var í notkun þá gerir það hins vegar ekki. Á móti þessu kemur að nýja prófið greinir toxin A og B en það gamla greindi aðeins toxin A. Nýja prófið greinir því fleiri réttilega jákvæða en engan falskt jákvætt vegna blóðs í sýni. Því er ekki augljóst hvernig greiningarprófin skekkja niðurstöðurnar. Toppurinn nær hins vegar út árið 2005 svo nýtt greiningarpróf er ekki nægjanleg útskýring á þeim sviptingum sem verða á mótum árána 2005 og 2006. Einnig má benda á að fjöldi sýkinga er ekki mikill og geta lítil frávik breytt honum mikið og breytileiki milli ára getur verið töluverður án þess að ákveðin skýring liggi að baki. Hugsanlegt er að þættir líkt og

tímabundin aukin árvekni heilbrigðisstarfsfólks eða faraldrar innan stakra deilda myndi hluta toppsins. Frekari rannsókna er þörf ef útskýra á breytilegt nýgengi til fulls.

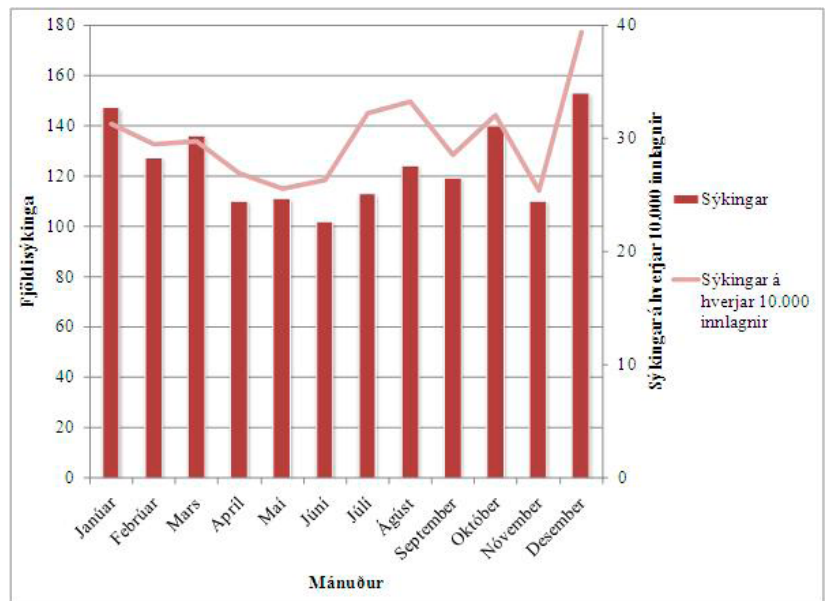
Aukning í innsendum sýnum undanfarin 11 ár vekur einnig athygli. Hún stafar mögulega af aukinni árvekni heilbrigðisstarfsfólks gagnvart *C. difficile* sýkingum vegna fregna af aukinni tíðni og alvarleika sjúkdómsins í löndunum í kringum Ísland.

Ekki kemur á óvart að nýgengi er hæst í fólki yfir áttræðu. Með vaxandi aldri aukast líkur á ýmsum öðrum sjúkdómum, spítalalegu, dvöl á stofnunum og lyfjagjöf sem auka sýkingarhættu.

Alls voru 369 jákvæðu sýnanna árin 1998-2008 flokkuð sem óþörf aukasýni. Ýmsar ástæður liggja að baki því að þessi sýni eru tekin. Stundum eru tekin þrjú hægðasýni í röð og þau send á sama tíma til sýklafræðideildar. Það er gert til þess að minnka líkur á að missa af sýkingu vegna falsks neikvæðs eiturefnaprófs. Til þess að draga úr kostnaði sem þessu fylgir væri skynsamlegra að senda eitt sýni í einu þar sem ekki er þörf á fleiri sýnum eftir að eitt hefur reynst jákvætt. Einnig er nokkuð um að hægðasýni séu send til sýklafræðideildar til þess að athuga árangur meðferðar við *C. difficile* sýkingu. Niðurstöður eiturefnaprófa á slíkum sýnum eru ekki gagnlegar. Þær geta verið afvegaleiðandi þar sem þriðjungur þeirra, sem hafa náð fullum bata með sýklalyfjum, skilur eiturefni *C. difficile* út í hægðum í einhvern tíma eftir meðferð.²⁰ Aukin fræðsla til lækna um rétta notkun prófsins er því við hæfi.

Rannsókn á sýkingum í janúar og júní var afturskyggn og var erfitt að finna þau gögn sem ætlunin var að safna. Flestir höfðu tekið sýklalyf fyrir *C. difficile* sýkingu. Notkun penicillína, kefalosporína og flúórókínólóna var áberandi hjá þessum einstaklingum en það er svipað því sem þekkt er annars staðar í heiminum.⁷ Ekki kemur heldur á óvart að flestir voru greindir í spítalalegu en rétt tæplega helmingur sýkinganna (47%) voru spítalasýkingar eða 112/237. Einnig vekur sérstaka athygli hversu mikil aukning er á tíðni sýkinganna ef miðað er við legudagafjölda á sjúkrahúsinu. Þær niðurstöður endurspeglar þá þróun sem átt hefur sér stað á undanförunum árum í rekstri sjúkrahúsa á Vesturlöndum, að legudögum fækkar, en sjúklingar eru veikari meðan á dvöl þeirra stendur og hætta á spítalasýkingum því meiri. Nýlegar rannsóknir benda til þess að aukakostnaður vegna frumsýkingar með *C. difficile* sé 5.243 - 8.570 Bandaríkjadalir en 13.655 dalir fyrir þá sem fengu bakslög.²¹ Því er ljóst að til mikils er að vinna við að halda tíðninni í lágmarki.

Vert er að veita því athygli að langalgengasta



Mynd 3. Fjöldi *C. difficile* sýkinga á Landspítala eftir mánuðum og á hverjar 10.000 innlagnir í tilteknum mánuði árin 1998-2008.

einkenni sýkingar er niðurgangur og í sumum tilfellum er hann eina einkenni sýkingar. Þó er líklegt að vanskráning annarra einkenna geri minna úr hlut þeirra en hann í raun og veru er. Þá ber einnig að hafa í huga hversu lágt hlutfall sjúklinga hefur hita og hækkuð hvít blóðkorn þrátt fyrir sýkingu. Hins vegar er líkamshiti ekki alltaf færður samviskusamlega inn í sjúkraskrá og í nokkrum tilfellum voru upplýsingar um blóðrannsóknir ekki til staðar.

Niðurstöður okkar sýna að metrónidazól er fyrsti meðferðarkostur við *C. difficile* sýkingum á Íslandi og virðist duga til lækningar í flestum tilvikum. Fjöldi þeirra sem fengu aðra meðferð en metrónidazól var ekki nægilega mikill til þess að hægt væri að bera saman við árangur annarrar meðferðar. Metrónidazól er víðast hvar talið kjörlyf við vægari *C. difficile* sýkingum auk þess að samkvæmt leiðbeinandi lyfjaverði Lyfjastofnunar Íslands er meðferð með metrónidazóli meira en fimmfalt ódýrari en meðferð með vankómýcín.^{22,23}

Markmið rannsóknarinnar var að skýra frá þróun *C. difficile* sýkinga árin 1998-2008 á Landspítala og athuga hvort alvarlegri sýkingar hafi greinst hér á síðari árum. Ekki voru tekin með sýni sem send voru sýklafræðideild frá öðrum stöðum. Gagnagrunnur sýklafræðideildar reyndist innihalda mun áreiðanlegri upplýsingar um umfang þessara sýkinga en útskriftargreiningar, því *C. difficile* sýking var aðeins skráð í útskriftargreiningu 37 (20%) þeirra einstaklinga í okkar úrtaki sem greindir voru með sýkinguna í spítalalegu. Sýkingin er því mjög vantalin í sjúklingabókhalda spítalans. Með því að fara eftir gagnagrunni sýklafræðideildar er unnt að missa af tilfellum sem einungis eru greind

út frá einkennum, holspeglun, myndgreiningu eða öðrum aðferðum. Fjöldi slíkra tilfella er þó hverfandi því þótt aðrar aðferðir geti vakið grun um sýkingu er sá grunur yfirleitt staðfestur með eiturefnaprófi í hægdasýni.

Vegna hins mikla fjölda sýkinga var of viðamiklidi að fara yfir sjúkragögn allra sem greindust með *C. difficile* niðurgang árin 1998-2008 og takmarkar það rannsóknina nokkuð. Á hinn bóginn gefur þessi rannsókn sterkar vísbendingar um að alvarleiki þessara sýkinga hafi ekki aukist hér á landi, gagnstætt því sem gerst hefur í nágrannalöndum okkar. Mánuðirnir janúar og júní voru valdir þar sem langt er á milli mánaðanna, annar endurspeglar sýkingar að sumarlagi og hinn að vetrarlagi. Fæstar sýkingar voru greindar í júní en næstflestar í janúar. Með þessu vali er því talið að þversnið hafi fengist af heildarþýðinu. Það má hins vegar velta því upp hvort betra hefði verið að slembivelja úrtakið.

Eins og áður segir eru tíðnitölur fyrir sjúkdóminn ekki til á Íslandi. Niðurstöður þessarar rannsóknar veita því nýjar og ágætar upplýsingar um þróun *C. difficile* sýkinga á Landspítala og vísbendingu um stöðuna á landsvísu. Enda þótt nýgengi sýkinga hafi aukist er ljóst að við búum enn við mun lægri sýkingatíðni en til að mynda í Bandaríkjunum og Kanada þar sem nýgengið hefur margfaldast síðastliðinn áratug vegna tilkomu meinvirkari stofna.^{24,25}

Enginn sjúklingur í okkar rannsókn þurfti að gangast undir aðgerð vegna *C. difficile* sýkingar og langflestir náðu bata eftir staka sýklalyfjameðferð með metrónidazóli. Í þeim tilfellum er sjúklingar létust í sömu legu og *C. difficile* sýking greindist var sýkingin ekki aðaldánarorsökin. Þessar niðurstöður benda því ekki til þess að meinvirkari stofnar *C. difficile* hafi náð útbreiðslu á Íslandi enn sem komið er en hætta er á að þeir berist hingað á næstu árum. Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með faraldsfræði þessa sjúkdóms innan veggja spítalans og æskilegt að aðstaða sé fyrir hendi til þess að stofngreina bakteríur sem valda alvarlegum sýkingum. Hvort tveggja er forsenda þess að unnt sé að bregðast tímanlega við er meinvirkari stofnar hefja innreið sína hér á landi.

Þakkir

Gunnhildur Jóhannsdóttir, skrifstofustjóri á skurðlækningasviði Landspítala, fær þakkir fyrir ýmsa hjálp þann tíma sem á rannsókninni stóð. Starfsfólki sýklafræðideildar eru færðar þakkir

fyrir hjálp við öflun gagna fyrir rannsóknina. Einnig fær starfsfólk skjalasafns Landspítala í Vesturhlíð þakkir fyrir hjálp við öflun sjúkraskráa.

Heimildir

- Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium Difficile*-Associated Disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 Suppl 6: 2-18.
- Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al. Emergence of *Clostridium Difficile* Infection due to a New Hypervirulent Strain, Polymerase Chain Reaction Ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1162-70.
- Warny M, Pepin J, Fang A, 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.
- Hookman P, Barkin JS. *Clostridium Difficile* Associated Infection, Diarrhea and Colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1554-80.
- Miller MA. Clinical Management of *Clostridium Difficile*-Associated Disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45 Suppl 2: S122-8.
- Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Measures to Control and Prevent *Clostridium Difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S43-9.
- Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium Difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S19-31.
- Hardt C, Berns T, Treder W, Dumoulin FL. Univariate and Multivariate Analysis of Risk Factors for Severe *Clostridium Difficile*-Associated Diarrhoea: Importance of Co-Morbidity and Serum C-Reactive Protein. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4338-41.
- Bartlett JG, Gerding DN. Clinical Recognition and Diagnosis of *Clostridium Difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S12-8.
- Bartlett JG. Historical Perspectives on Studies of *Clostridium Difficile* and *C. Difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S4-11.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of *Saccharomyces Boulardii* in Combination with Standard Antibiotics for *Clostridium Difficile* Disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-8.
- Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* Colitis: Case Series Involving 18 Patients Treated with Donor Stools Administered via a Nasogastric Tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 580-5.
- Koss K, Clark MA, Sanders DS, Morton D, Keighley MR, Goh J. The Outcome of Surgery in Fulminant *Clostridium Difficile* Colitis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 149-54.
- Hall JF, Berger D. Outcome of Colectomy for *Clostridium Difficile* Colitis: A Plea for Early Surgical Management. *Am J Surg* 2008; 196: 384-8.
- www.hagstofan.is - Mannfjöldatölur
- www.landspitali.is - Starfsemisupplýsingar 2006
- www.landspitali.is - Starfsemisupplýsingar 2008
- www.landspitali.is - Ársskýrslur Ríkisspítala 1999
- www.landspitali.is - Ársskýrslur Sjúkrahúss Reykjavíkur 1999
- Bartlett JG. Clinical Practice. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.
- Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, Dupont HL, Garey KW. Economic Healthcare Cost of *Clostridium Difficile* Infection: A Systematic Review. *J Hosp Infect* 2009; rafræn útgáfa fyrir prentun.
- Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S32-42.
- www.lyfjastofnun.is - Lyfjaupplýsingar
- Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea in a Region of Quebec from 1991 to 2003: A Changing Pattern of Disease Severity. *CMAJ* 2004; 171: 466-72.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in Adult *Clostridium Difficile*-Related Hospitalizations and Case-Fatality Rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 929-31.

Clostridium difficile infections at Landspítali – 1998-2008

Objective: To study the epidemiology and severity of *C. difficile* infections (CDI) at Landspítali over 11 year period, 1998-2008.

Material and methods: CDI were identified by a positive toxin assay in stools from the database of the Department of Microbiology. Chart review was conducted on patients diagnosed in January and June each year during the study period, a total of 237 infections.

Results: Overall, 1,861 of 11,968 submitted stool samples were positive for *C. difficile* toxin, representing 1,492 infections. The population-based incidence was 29% higher in the end than in the beginning of the period and was highest in the age group >80 years where it was 387 cases per 100,000 person-years. The incidence per

1,000 admissions and 10,000 hospital days increased by 71% and 102%, respectively. 47% of the infections were nosocomial. Most patients had history of antibiotic exposure prior to the infection and the most common symptom was diarrhea. Response to a single antibiotics course was good (93%). No patient required surgery due to colitis.

Conclusion: The incidence of CDI was higher in 2008 than 11 years before. Most patients had well characterized risk factors for CDI. For most patients a single course of metronidazole treatment resolved the infection. Based on these data, the severity of CDI does not seem to be increasing in Iceland.

Kvaran RB, Valsdóttir EB, Sigurdsson HK, Gottfredsson M.

Clostridium difficile infections in Landspítali 1998-2008 *Icel Med J* 2010; 96: 523-9

Key words: *Clostridium difficile*, antibiotics, colitis, epidemiology, nosocomial infections.

Correspondence: Elsa Björk Valsdóttir elsava@landspitali.is

Barst: 29. mars 2010, - samþykkt til birtingar: 9. ágúst 2010
Hagsmunatengsl: Engin