

Jakelu: Tartuntatautivastuulääkärit ja -terveydenhoitajat, PSHP, TAYS ja Coxa Oy

ODOTETTU MUTTA EPÄTOIVOTTU BAKTEERI, *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* 027 RANTAUTUI SUOMEEN

yl Risto Vuento ja oyl Jukka Lumio, TAYS

Mitä on tapahtunut?

Uusi *Clostridium difficile* (CD) ribotyypin 027 alkoi levitä vuonna 2003 Kanadassa. Myöhemmin on todettu, että kyseinen kanta oli aiheuttanut jo joitakin vuosia aikaisemmin epidemian Pittsburgissa. Euroopassa CD027 todettiin ensimmäisenä Englannissa ja Hollannissa vuonna 2003. Nyt syksyllä 2007 ensimmäiset sen aiheuttamat sairaustapaukset todettiin Etelä-Suomessa. Bakterin tuloa on odotettu hieman hermostuneena, koska muualla tämä bakteeri on näyttänyt aiheuttavan muita CD-kantoja vakavamman taudin.

Tätä kirjoitettaessa CD027-kantoja on löytynyt Suomessa yhteensä 11, kun aiemmin taltioituja bakteereita on tutkittu takautuvasti. Järjestelmällistä keruuta ei vielä ole tehty, joten tämän bakteerin yleisyyttä väestössä tai CD-kantojen joukossa ei vielä tiedetä. Aikaa tulee kulumaan parisen kuukautta, kunnes riittävä otos satunnaisia (peräkkäisiä) DC-kantoja saadaan tyypitettyä.

Pirkanmaalla eristettyjä CD-kantoja on lähetetty 13.11. pieni erä tyypitykseen HUSLABiin. Alustavat tulokset saadaan viikon kuluessa. Laajemmasta selvityksestä päätetään myöhemmin.

Millainen bakteeri on *C. difficile*?

CD on itiöllinen, anaerobinen, grampositiivinen sauvabakteeri. Se on yleisin mikrobilääkehoitoon liittyvän ripulin aiheuttajamikrobi. CD:n tärkeimmät virulenssitekijät ovat sytotoksiinit A ja B. Epideeminen kanta 027 eroaa muista kannoista mm. siinä, että se tuottaa näitä toksineita jopa 20-kertaa enemmän tavanomaiseen kantaan verrattuna. Kannalla on myös ns. binaarinen Toksiini. 027-kannat ovat aikaisemmista kannoista poiketen resistenttejä uusille, laajakirjoisille fluorokinoloneille.

CD-taudin kriteereitä on kolme: ripuli, paksusuolen täyhystyksessä havaitut pseudomembraanit tai positiivinen Toksiini A:n tai B:n osoitus ulosteesta tai positiivinen CD-viljely (toksiinia tuottava) eikä ripuliin löydy muuta etiologista syytä. Mikäli koliitti on rajoittunut vain oikealle, ripuli saattaa puuttua. Mikrobiologiassa diagnostiikassa käytetään sekä ulosteen CD-viljelytutkimusta (ei enää ulosteviljely II-tutkimusta) että CD-toksiinitutkimusta. Nykyiset Toksiinitestit toteavat sekä A- että B-toksiinin. Viljelyssä eristetyt kannat voidaan tarvittaessa tyypata tarkemmin esim. 027-ribotyypin osalta.

CD –taudin hoidossa metronidatsolia pidetään edelleen ensisijaisena lääkkeenä. Vankomysiini po. on toissijainen. Hyvin sairailta potilailla, joilla on riskitekijöitä kuten korkea ikä, voimakas leukosytoosi tai munuaisten vajaatoiminta, vankomysiinin käyttöä ensisijaislääkkeenä voi harkita. Molemmilla lääkkeillä relapseja todetaan jopa 25 %:lla potilaista. 027-kannan aiheuttamassa epidemiassa Kanadassa relapseja oli yli 50 %:lla yli 65-vuotiaista. Kuolleisuus 027-kannan aiheuttamaan tautiin on lisääntynyt Kanadan epidemiassa. CD -taudin provosoinut mikrobilääke tulee lopettaa, mikäli mahdollista.

Miten C. difficile leviää?

CD tarttuu henkilöstä toiseen pääsääntöisesti kosketustartuntana joko suoraan potilaasta tai ympäristön välityksellä. Ripuloiva potilas erittää ulosteeseensa paljon bakteereita. Eläviä bakteereita ja ympäristössä pitkään säilyviä bakteeri-itiöitä löytyy runsaasti potilaan vuoteen läheisyydestä erilaisilta pinnoilta sekä potilaan käyttämistä WC-tiloista. CD tartuntaketjun katkaisuun tähtäävät toimet ovat seuraavat.

- 1) Potilasta hoidetaan mahdollisuuksien mukaan omissa huoneissa, jossa on WC ja pesutilat.
- 2) Saman mikrobin aiheuttamaa infektiota sairastavat potilaat voidaan kohortoida samaa/samoihin huoneisiin.
- 3) Potilaan eritteitä tai niillä tahraantuneita liinavaatteita käsiteltäessä pidetään suojakäsineitä ja työvaatteet suojataan kertakäyttöisellä esiliinalla.
- 4) Käsineiden ja esiliinan poistamisen jälkeen kädet desinfioidaan.

CD:n itiöt eivät kuole alkoholilla. Tämän vuoksi alkoholihuuhteen vaikutus yksinään on melko vähäinen. Käsidesinfektiota voidaan tehostaa pesemällä ja hankaamalla käsiä saippualla ja huuhtomalla ne hyvin. Sen jälkeen kädet kuivataan. Alkoholihuuhte laitetaan käsiin mekaaniset pesun jälkeen. Varsinkin CD-epidemian yhteydessä on välttämätöntä toteuttaa tämä kaksivaiheinen käsidesinfektio potilaskontaktien välissä. Alkoholin lisäksi monet muutkin desinfectioaineet tehoavat heikosti CD:n itiöihin. Potilashuoneen siivouksessa tulee tavallisten pesuaineiden sijaan käyttää kloori 1000 ppm ja

eritetahroille kloori 5000 ppm. Lattian lisäksi tulee desinfioida potilaan lähellä olevat taso- ja kosketuspinnat (esim. soittokello, valokatkaisin, ovenkahvat).

Hollannin kokemukset CD027:stä

Jo ennen kuin tarkkaa tietoa Suomesta saadaan voi olla hyödyllistä katsoa mitä Suomessa voi tapahtua. Esimerkkinä voi käyttää sitä mitä Hollannissa on tapahtunut, koska kumpaakin maata luonnehtii varsin kriittinen antibioottien käyttö ja hyvä yleinen ja sairaalahygienia. Hollanti on näissä suhteissa ehkä vielä "parempi" kuin Suomi.

Hollannissa CD027 löydettiin ensimmäisen kerran pienestä sairaalainfektioepidemiasta vuonna 2005. Kun laajempi kantojen keräys ja tyyppitys seuraavana vuonna saatiin tehtyä, todettiin että jo neljännes CD-kannoista oli tyyppiä 027 [Goorhuis, Clin Infect Dis 2007;45:695]. Sen esiintymisessä oli selviä alueellisia eroja ja vaikka maa on pieni. Puolet maakunnista näytti vielä olevan puhtaita. Harvemmalta kuin 10 %:lle niistä, jotka olivat sairastuneet CD027-infektioon, ei rekisteritietojen perusteella löytynyt käynnissä olevaa tai hiljan edeltävää sairaalatai laitoshoidon altistavaksi tekijäksi. Antibioottia oli CD027 kannan infektoimista saanut 84 % kolmen kuukauden kuluessa ennen infektion toteutumista (muun DC-kannan saaneista 88 %). Näissä suhteissa se käyttäytyi kuin muut CD-kannat.

Ne, joilla *difficile*-ripulin aiheutti 027-kanta, olivat vanhempia kuin muiden CD-kantojen infektoimat. Taudeissa oli trendi, mutta ei tilastollisesti merkittävä eroa, siihen suuntaan, että 027 aiheutti pahemman ripulin, suuremman kuolleisuuden ja tauti uusi herkemmin hoidon jälkeen. Samanlaisia havaintoja olivat Kanadalaiset tehneet aiemmin omasta epidemiastaan. Antibiooteista monimuuttuja-analyysissä aiempi hoito fluorokinoloneilla tuli esiin riskitekijänä, OR 2,88 (95 %:n luottamusväli 1,01 – 8,20). Muiden CD-kantojen aiheuttamille ripuleille taas kuuria kohti laskettuna suurimman riskin ovat tuoneet klindamysiini, kefalosporiinit ja amoksisilliini ja fluorokinolonit ovat olleet turvallisimmassa päässä [Rao ym, Antimicrob Agents Chemother 2003;51:697].

Epidemian hallinta – kokemuksia Kanadassa

Kanadalaiset ovat saaneet useassa sairaalassa ja usealla paikkakunnalla CD027-epidemiaansa kuriin siten että CD-infektioiden kokonaismäärissä on päästy lähes epidemiaa edeltäneelle tasolle. Toisaalta ansio tästä on laskettu sairaalahygienia (pääasiassa käsienpesun ja desinfektion) tehostumisen tiliin ja toisaalta antibioottien vähäisempään käyttöön [Valiquette ym, Clin Infect Dis 2007;45:S112]. Tuoreessa raportissa Quebeckiläisestä opetussairaalasta pelkkä tiedottaminen ja ohjaus ilman käyttörajoituksia vähensi antibioottien kokonaiskulutusta 23%:lla. Samaan aikaan CD-infektioiden määrä väheni 60%. Eniten väheni kampanjan kohteena olleiden lääkkeiden kuten kefalosporiinien ja siprofloksasiinin käyttö (54%). Koska samaan aikaan tehostettiin sairaalahygieniaa ja vähennettiin tai muutettiin antibioottien käyttöä, on vaikea päätellä, mikä painoarvo kullakin muutoksella oli onnistumiseen.

CD027 näyttää olevan herkkä sekä metronidatsolille että vankomysiinille. On ollut viitteitä siitä, että jos *difficile*-ripuli oli vakava, vankomysiini olisi hieman tehokkaampi hoidossa. Tuore vertaileva tutkimus Kanadassa totesi kuitenkin, että CD027 kannan vallitessa (vuosina 2003 – 2006) hoitotulokset olivat yhtä hyviä metronidatsolilla ja vankomysiinillä [Pépin ym. Am J Gastroenterol 2007;epub].

Pitäisikö Suomessa nyt jotain muuttaa?

Suomessa on annettu kaikki ne suositukset, joiden olettaisi vaikuttavan sekä bakteerien resistenssin lisääntymistä estävästi että erityisesti *C. difficile*027 -kannan leviämistä estäväksi:

- Antibioottiripulin ja *difficile*-ripulin todennäköisin aiheuttaja Suomessa on edelleen muu kuin 027-kannan CD
- Suojakäsineet, käsien pesu ja vielä lopuksi käsien desinfiointi ripuloivaa potilasta tutkittaessa ja hoidettaessa.
- Sairaaloissa ja laitoksissa ripuloiva potilas kuuluu 1-hengen huoneeseen jos siihen on mahdollisuus.
- Antibiootteja tulisi määrätä vain niille, jotka niistä todennäköisesti hyötyvät (ei varmuuden vuoksi).
- Antibiootin valinnassa on syytä noudattaa nykyisiä suomalaisia hoitosuosituksia, Käypä hoito –suosituksia ja muita asiantuntijasuosituksia.
- Hyvin sujuvia käytäntöjä ei ole tällä hetkellä syytä esimerkiksi pelkoreaktion vuoksi muuttaa, koska niin voidaan luoda uusia riskejä infektioiden hoidossa

Kunhan Suomessa meneillään oleva epidemiologinen selvittely lähikuukausina saadaan tehdyksi, tiedämme CD027-ongelman laajuuden ja sen mitä ihmisryhmää tämä eniten koskee (sairaala ja laitospotilaita kuten muissa maissa?). Silloin voidaan ehkä yksilöidympiäkin ohjeita antaa. Nyt siis kuten ennenkin, mutta vielä huolellisemmin.

First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Finland

O Lyytikäinen (outi.lyytikainen@ktl.fi)¹, S Mentula¹, E Könönen¹, S Kotila¹, E Tarkka³, V-J Anttila², E Mattila², M Kanerva², M Vaara³, V Valtonen²

1. National Public Health Institute, Helsinki, Finland
2. Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland
3. Helsinki Universital Hospital Laboratory, Helsinki, Finland

On 18 October 2007, the first case of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027-associated disease was detected in Finland. The strain was isolated from a middle-aged male patient who died from a severe pseudomembranous colitis. The patient had received antibiotics for a urinary tract infection. Epidemics of *C. difficile*-associated disease (CDAD) due to this new, highly virulent strain have been recognised first in Canada and the United States, and thereafter in Europe [1], including in England and Wales, Ireland, the Netherlands, Belgium, Luxembourg and France, and has been detected in Austria, Scotland, Switzerland, Poland and Denmark [2].

Two additional cases caused by this new PCR ribotype were detected in a retrospective survey performed in the Helsinki and Uusimaa healthcare district in southern Finland between 2 May and 23 June 2007. In this survey, 85 consecutive isolates were further characterised by the Helsinki Universital Hospital Laboratory (HUSLAB) and the National Public Health Institute. These two additional strains had been isolated in May 2007 from two elderly patients with severe underlying conditions who both died from CDAD. All three strains were resistant to moxifloxacin; toxin production and toxinotype were not investigated. None of the three cases of *C. difficile* PCR ribotype 027-associated disease had connections with foreign countries and no connections between the cases could be identified. The attending physicians have been informed and further investigations are ongoing to identify potential additional cases.

The National Public Health Institute intensifies surveillance and control of CDAD. A proposal for revising the decree on communicable diseases is under preparation to include toxin-producing *C. difficile* in the National Infectious Disease Register which is based on the clinical microbiology laboratory notifications. The Finnish Hospital Infection Program (SIRO) has prepared a common protocol for CDAD surveillance in order to detect severe cases and epidemics caused by *C. difficile*. The SIRO program also provides training in surveillance methodology and control of CDAD. In addition, both the HUSLAB and National Public Health Institute are setting up molecular methods for rapid detection of *C. difficile* PCR ribotype 027.

References:

1. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in Canada, the United States of America and Europe. Background document prepared by Dr Ed. J. Kuijper and Dr Peet Tüll on behalf of the European Study Group for *Clostridium difficile* and the European Centre for Disease Prevention and Control. 3 March 2006. Available from: http://www.ecdc.eu.int/documents/pdf/CI_dif_v2.pdf
2. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, and al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007;12(6)[Epub ahead of print]. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n06/1206-221.asp>

[Eurosurveillance, November 2007]