



Folkhälsomyndigheten

Clostridium difficile årsrapport 2012



Förord

Denna rapport utgör en årlig sammanfattning avseende *Clostridium difficile*-infektion i Sverige. Den används av laboratorier och smittskyddsenheter för att kunna jämföra den lokala lägesbilden med den i landet. Statistiken innefattar bland annat fallfrekvens, incidens, typningsinformation och diagnostiska prestanda. Målgrupperna är framförallt landets kliniska laboratorier och Smittskyddsenheter.

Denna årsrapport producerades av Smittskyddsinstitutet och förvaltas av Folkhälsomyndigheten.

Thomas Åkerlund
Enhetschef, Folkhälsomyndigheten

Antal infektioner av *Clostridium difficile* stabilt i Sverige

Enligt rapporteringarna till Smittskyddsinstitutets är antalet fall av *C. difficile*-infektioner i stort sett oförändrat mellan 2011 och 2012 (en procents minskning).

Samtliga 26 laboratorier deltar nu i den frivilliga laboratorierapporteringen av *C. difficile* och under 2012 registrerades totalt 8104 nya fall. Ingen resistens mot de antibiotika som används för behandling av *C. difficile* har hittills upptäckts men den andelen isolat som uppvisar resistens mot andra antibiotika ökade under 2012. En minskning av resistent *C. difficile* typ 046 observerades i Jönköpings län, sannolikt tack vare de särskilda insatserna av vårdhygien och antibiotikaförskrivning. Dock kvarstår geografiska ansamlingar av vissa andra resistent typer i Sverige, vilket belyser vikten av en nationell övervakning av *C. difficile*.

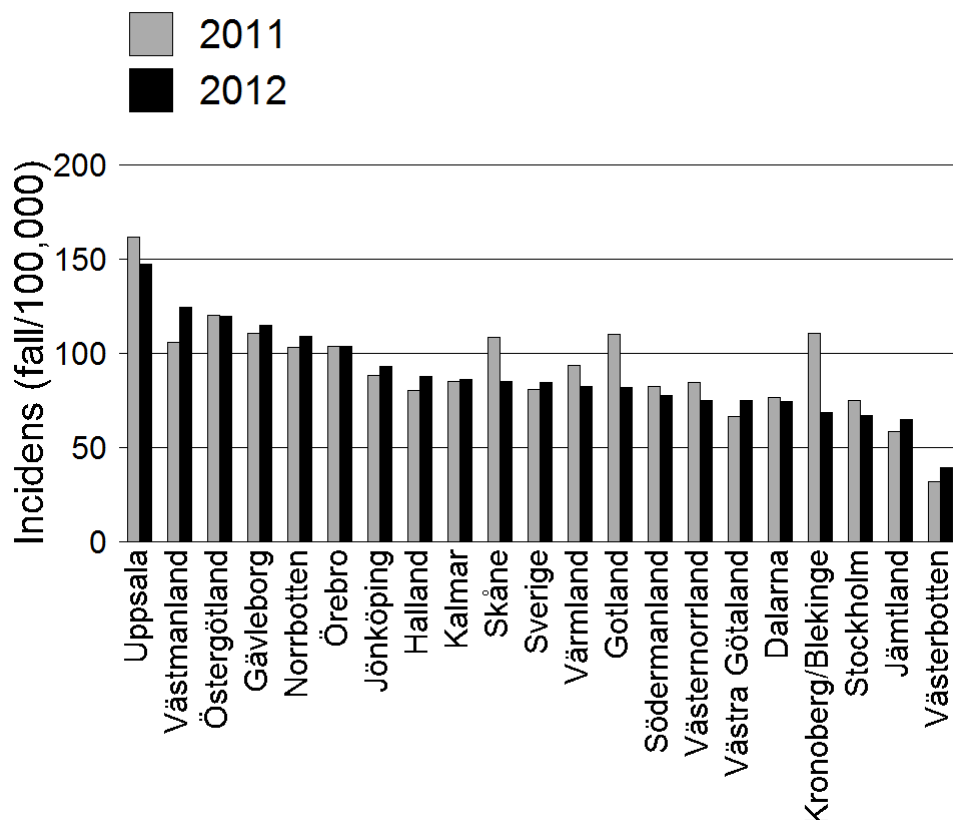
Inledning

Clostridium difficile-infektion (CDI) är en vanlig vårdrelaterad infektion som orsakar diarré hos framförallt äldre patienter som fått antibiotika eller andra medel som påverkar den normala tarmfloran. De senaste 20 åren har incidensen och allvarlighetsgraden av CDI ökat i världen. Ökningen beror dels av en ökad spridning av mer aggressiva typer av *C. difficile*, dels av ökad användning av antibiotika men även en ökning av mottagliga riskgrupper. Under senare år har det även rapporterats fler fall av samhällsförvärd CDI från personer som inte varit i kontakt med vården eller behandlats med antibiotika.

För att kunna följa det epidemiologiska läget finns sedan oktober 2009 ett frivilligt nationellt övervakningssystem baserat på laboratorierapportering av nydiagnostiserade fall. Informationen används till att följa utvecklingen av *C. difficile* i hela landet, att definiera baslinjen för respektive upptagningsområdes förekomst av *C. difficile* och för att upptäcka trender och utbrott. Samtliga av landets laboratorier som bedriver diagnostik för *C. difficile* medverkade i rapporteringen under 2012. Övervakningssystemet kompletteras med särskilda insamlingar av *C. difficile*-isolat som karaktäriseras med PCR ribotypning och resistenstester.

Den frivilliga laboratorierapporteringen

Samtliga 26 laboratorier som diagnostiserar CDI deltar från och med 2012 i den frivilliga rapporteringen och totalt anmäldes 10 820 positiva prov varav 8 104 betraktas som nydiagnostiserade fall. Siffran 8 104 baseras på falldefinitionen för CDI (se figurtext till Fig. 1) och består av 7 740 prov som rapporterats som nydiagnostiserade fall summerat med 364 prov där sådan information saknats. Incidensen i landet var i genomsnitt 85 per 100 000 invånare och varierade från 40 till 148 mellan länen (Figur 1). Observera dock att analysen har brister som exempelvis skillnader i provtagningsindikationer samt algoritmer för påvisande av *C. difficile* och att upptagningsområdet kan var större eller mindre än invånarantalet för länet. Därför måste data tolkas med stor försiktighet.



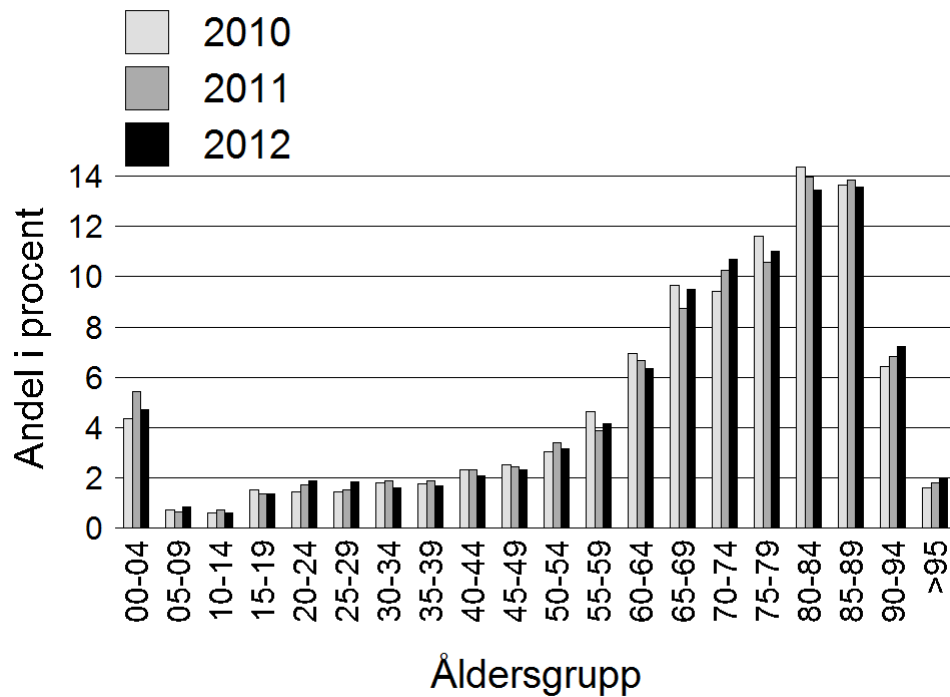
Figur 1. Beräknad incidens av CDI per län i Sverige 2012 jämfört med 2011. I rapporteringen används den europeiska falldefinitionen för CDI vilket innebär att minst åtta veckor ska ha förflutit sedan föregående positivt prov för att det ska betraktas som ett nydiagnostiserat fall. Invånarantalet i länet har använts som nämnardata i incidensberäkningen. Där information om vilket län provet tagits saknats, har det län som vanligen rapporterats av laboratoriet använts. Blekinge, Kronoberg, Skåne, Stockholm (Stockholm/Unilabs) och Västra Götaland (Skövde/Unilabs) har inte rapporterat fall under hela året 2011. För dessa har incidensen beräknats genom att multiplicera veckomedelvärdet för de inrapporterade fallen med 52. Jönköping saknar data från Höglandssjukhuset under delar av 2011 och uppvisar därför en lägre incidens för 2011 än den verkliga.

Ingen ökning av antalet fall

Vid en jämförelse av laboratorier som rapporterat under hela 2012 samt 2011 (n = 20) sågs ingen ökning av antalet fall (5839 respektive 5892). Flertalet laboratorier uppvisar en stabil fallfrekvens sedan övervakningsprogrammet initierades. Åtta laboratorier uppvisar dock variationer över tid (Kalmar, Jönköping, Göteborg/Sahlgrenska, Uppsala, Karolinska, Malmö, Unilabs/Sthlm och Trollhättan, se Bilaga). Avvikelse kan bero på förändringar i rapportering, att prov tillfälligt har skickats till ett annat laboratorium, eller utbrott av *C. difficile*. Exempelvis så drabbades Höglandssjukhuset i Jönköping av ett utbrott i slutet av 2010, vilket bland annat resulterade i införandet av ett nytt snabbdiagnostiskt system på sjukhuset under 2011. Detta medförde en underrapportering för Jönköpings län då siffrorna för Höglandssjukhuset inte automatiskt inkluderades. För 2012 är dock data fullständiga som visar på en lägre och stabilare fallfrekvens än under utbrottet.

Äldre främst drabbade

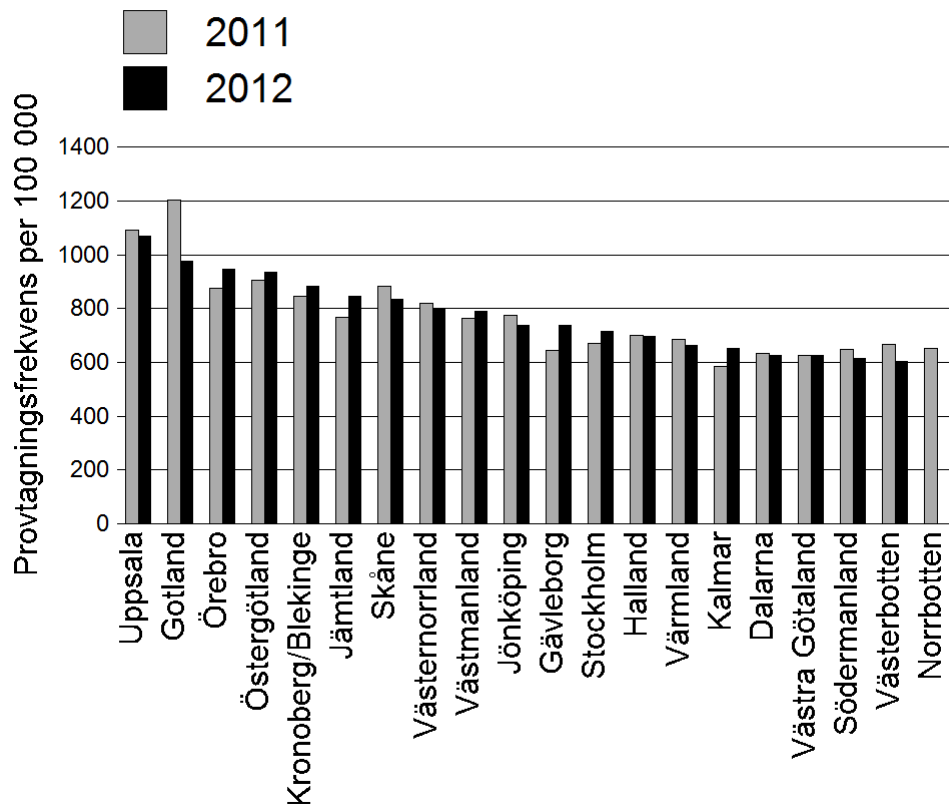
Av de nydiagnostiserade fallen var mer än hälften kvinnor (54 %). Medianåldern för kvinnor var 74 år och för män 73 år. CDI påvisades i alla åldersgrupper men i högre utsträckning hos patienter över 60 år, vilka utgjorde 74 procent av samtliga fall. Flest fall sågs bland patienter mellan 80-89 år (27 procent av samtliga fall). Barn i åldrarna 0-2 år utgjorde 4 procent. Liknande fördelning av fall per åldersgrupp noterades under 2010 och 2011 (Figur 2).



Figur 2. Åldersfördelning för patienter med CDI.

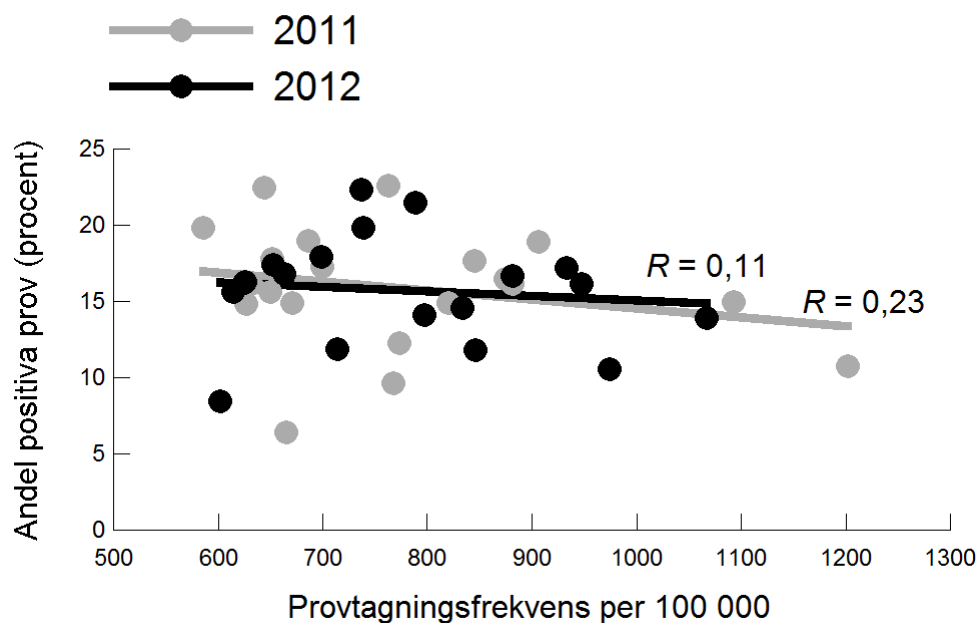
Stabilt antal provtagningar

Provtagningsfrekvensen för 2012 var 739 prov per 100 000 invånare och år jämfört med 768 för 2011. Siffran är ett medianvärde beräknad utifrån den årliga nämndataenkäten till laboratorierna som innehåller data för antal prov med frågeställningen *C. difficile*. Provtagningsfrekvensen varierade liksom incidensen mellan länen och siffrorna för 2012 var i samma storleksordning som för 2011 (Fig. 3).

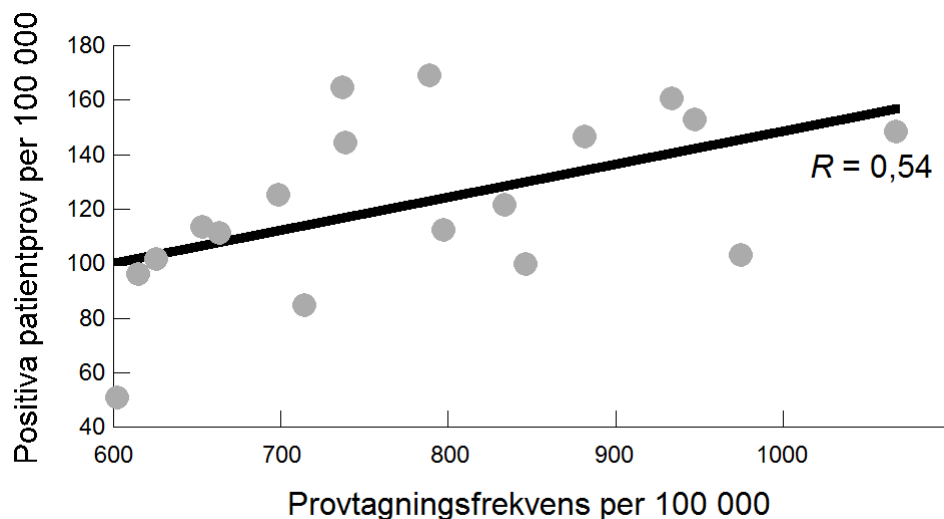


Figur 3. Provtagningsfrekvens per län för *C. difficile* för 2012 jämfört med 2011. Siffrorna baseras på den årliga nämnardataenkäten.

Eftersom CDI utgör endast en del av den totala antibiotikautlösta diarrén i vården så skulle en låg andel positiva prov av totala antalet provtagningar kunna betyda att det föreligger en överprovtagning och tvärtom. Liksom 2011 fanns en svag negativ korrelation mellan provtagningsfrekvens och andelen positiva prov (Fig. 4), indikerar att det inte finns tecken på någon signifikant under- eller överprovtagning. Det förelåg en positiv korrelation mellan provtagningsfrekvens och incidens (Fig. 5), vilket även stämmer med siffrorna för 2011.



Figur 4. Relation mellan provtagningsfrekvens och andelen positiva patientprov för 2011 och 2012.

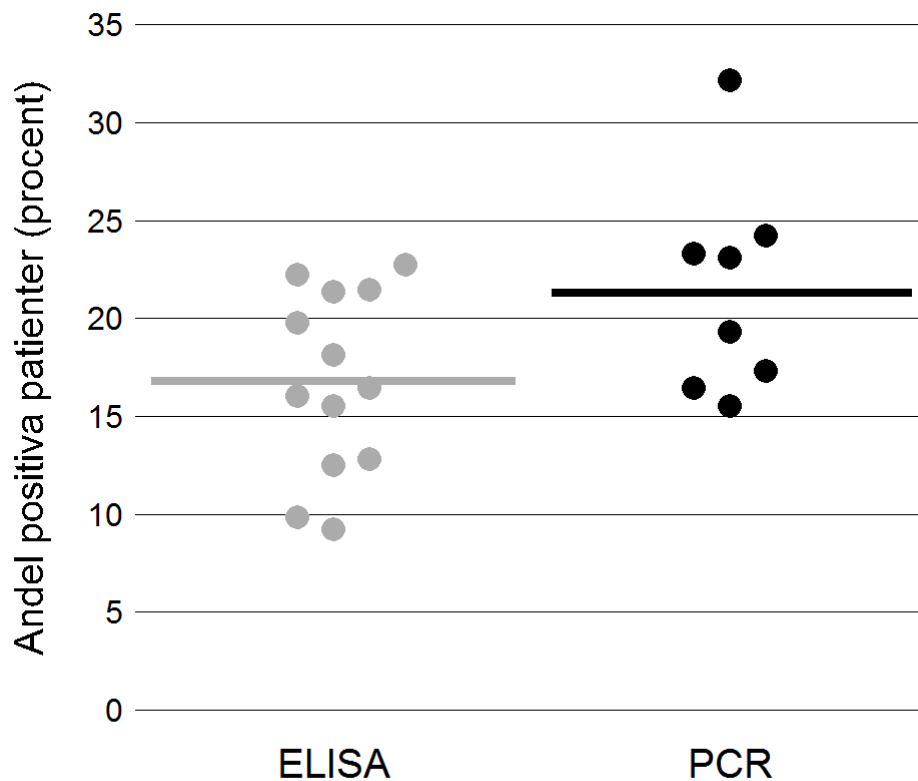


Figur 5. Relation mellan provtagningsfrekvens och frekvens positiva patientprov per 100 000 för 2012.

Diagnostik

Kvaliteten på diagnostiken samt förutsättningarna för provtagning är viktiga parametrar för att kunna följa det epidemiologiska läget av CDI. Känsligheten hos ELISA-baserad metodik har visat sig vara lägre än till exempel odling. I stickprovsundersökningen där isolat insamlas (nedan) var andelen positiva prov i genomsnitt 18 procent vilket stämmer väl med siffran för 2011 (20 procent). Laboratorierna har liksom 2011 angivit vilken primär diagnostisk metod de i dag använder. Den fortsatt dominerande metoden bygger på detektion av toxin med immunologisk reaktion (ELISA, Vidas, Immunocard, med flera; 15/28 laboratorier). Övriga två metoder består av cytotoxin-test som mäter aktivitet av toxin (4/28 laboratorier) samt PCR-baserad detektion av toxingener (9/28 laboratorier). Andelen positiva patienter tenderar vara högre för PCR-metodik jämfört med ELISA,

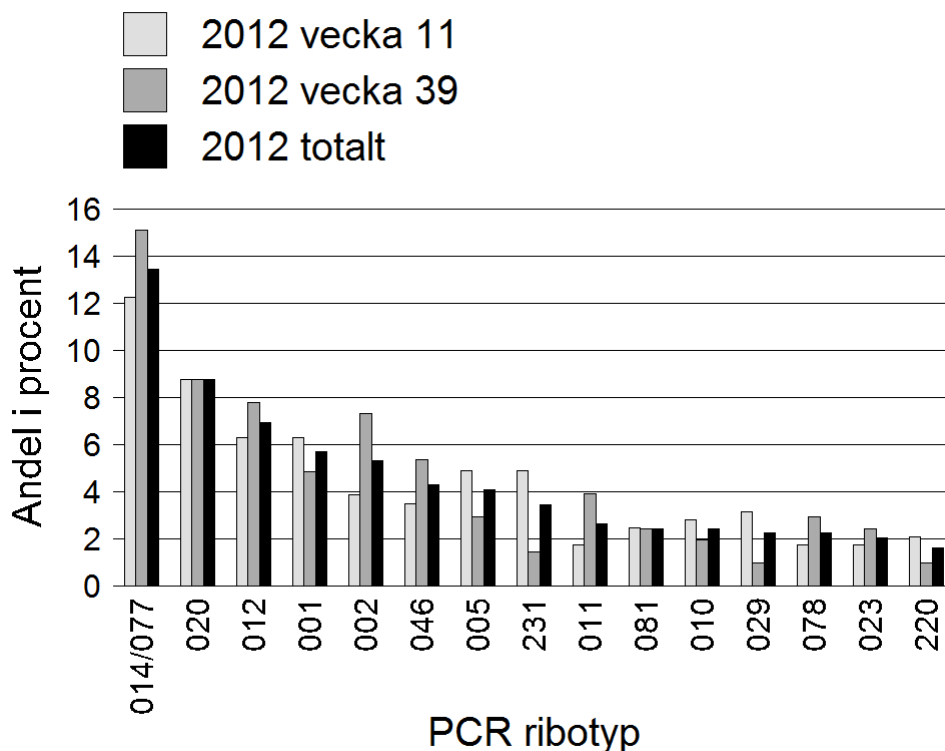
vilket också rapporterats från internationella studier. Det är dock en liten datamängd vilket gör att skillnaden inte är statistiskt säkerställd ($P = 0,051$; Fig. 6).



Figur 6. Andelen positiva prov/patienter med frågeställning *C.difficile* (CDI) beroende på diagnostisk metod. Streck anger medelvärde.

Epidemiologisk typning och resistensbestämning av *C. difficile*

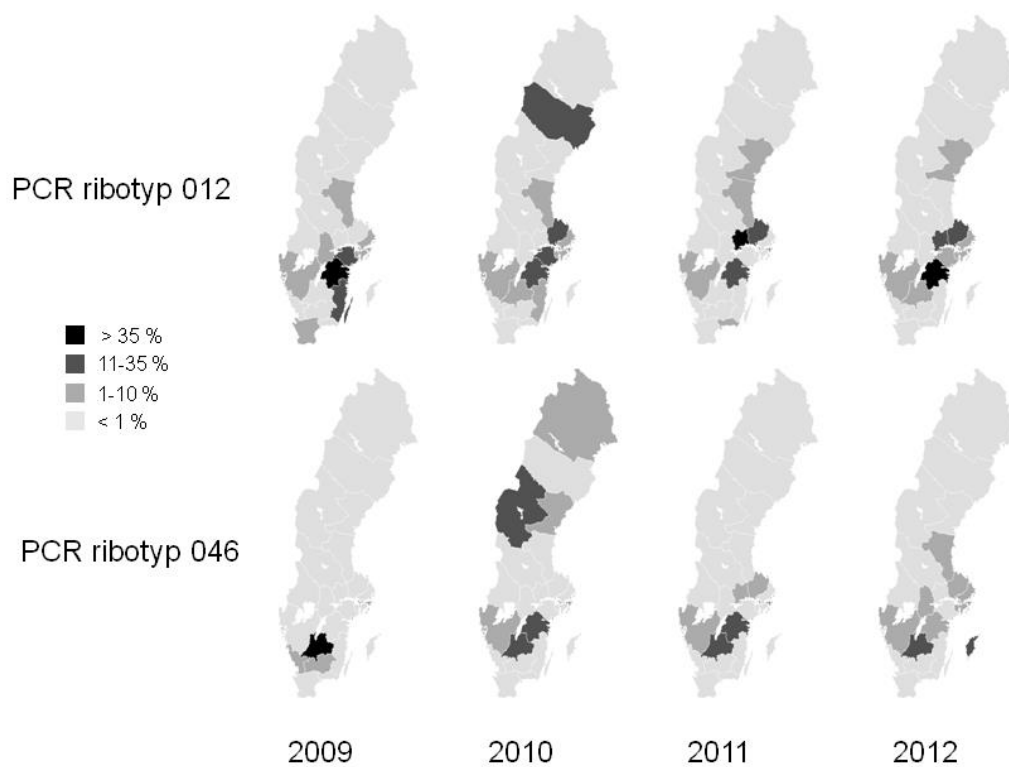
Från och med 2009 insamlas samtliga *C. difficile*-isolat framodlade under vecka 11 samt vecka 39 och undersöks med resistensbestämning och PCR ribotypning. För 2012 skickade alla laboratorier in totalt 491 *C. difficile*-isolat för typning och resistensbestämning vilket är en ökning av antal isolat jämfört med 2011. För 2012 användes en förfinad metod av PCR ribotypning med kapillärgelelektrofores som analys. På grund av vissa skillnader som uppstår mellan den nya och den gamla metoden har en jämförelse med tidigare års fördelning inte gjorts (Fig. 7). Med undantag för snarlika typer som 014/020/077/SE21 har de flesta typer med enstaka undantag varit direkt överensstämmande med den tidigare metoden. De snarlika typerna inom 014/020/077-klustret som ofta samgrupperas internationellt har inom gruppen fått en intern omfördelning. Typ 078 som utgjorde ca fem procent under 2009-2011 har minskat i mängd på grund av att den delats upp i fler typer.



Figur 7. Relativ förekomst av de 15 vanligaste ribotyperna 2012 i Sverige. Ny typningsmetodik har inneburit att vissa snarlika typer har grupperats annorlunda, exempelvis grupp 014/020/077/ SE21.

I relation till antalet insamlade isolat av *C. difficile* under de två veckorna var de flesta typer jämnt geografiskt fördelade över landet. Typ 012 var dock ojämnt fördelad och proportionerligt mer förekommande i framför allt Östergötlands län ($P < 0,001$; Fig. 8). Även typ 231, vanlig 2008-2009 i Stockholms län visade en stark geografisk anhopning till Västmanlands, Södermanlands och Uppsala län ($P < 0,001$; ej visad på karta). Moxifloxacinresistent typ 046, som varit associerad till framför allt Jönköpings län, var under 2012 inte längre signifikant geografiskt anhopad ($P = 0,19$). De vårdhygieniska åtgärder som successivt genomförts under 2011 och 2012 efter upptäckten av utbrottet på Höglandssjukhuset i Jönköpings län har sannolikt bidragit till denna förändring. Även aktiva insatser för ändrad antibiotikaförskrivning kan ha del i denna nedgång (se [länk](#)). Endast ett isolat av den internationellt kända och utbrottsbenägna typ 027 identifierades.

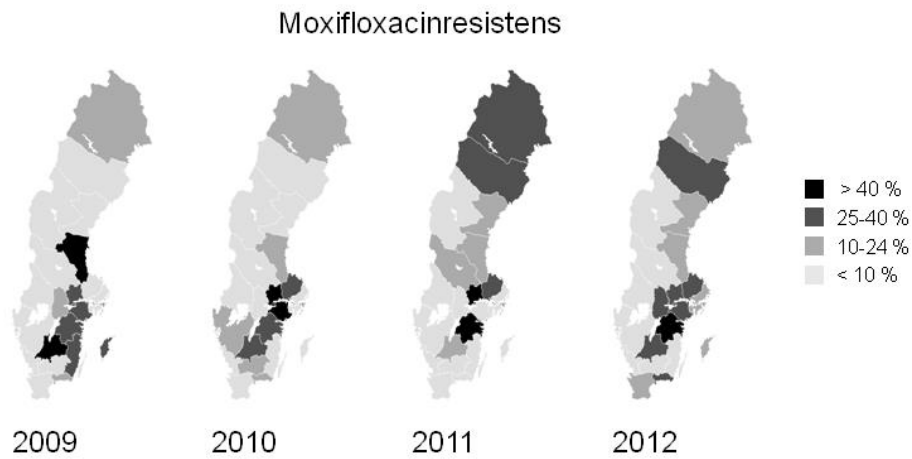
Under 2012 liksom 2009-2011 var resistensen mot indikatorsubstanserna moxifloxacin, klindamycin och erytromycin till största del associerad med *C. difficile*-typerna 012, 017, 046 och 231 (Tabell 1). Den totala andelen resistenta isolat har ökat jämfört med 2011 och den geografiska snedfördelningen av resistenta isolat kvarstår i landet ($P < 0,001$; moxifloxacinresistens visad i Figur 9). Inget isolat var resistent mot behandlingsalternativen metronidazol eller vankomycin.



Figur 8. Geografisk fördelning av typerna 012 och 046 under 2009-2012. Fördelningen är angiven som procent isolat av typ 012 eller 046 i respektive län.

Tabell 1. *Clostridium difficile*-typer resistenta mot indikatorsubstanserna klindamycin, erytromycin, och moxifloxacin i Sverige 2012 (n=491). Brytpunkter har valts enligt förslag från EUCAST: moxifloxacin MIC > 4, klindamycin MIC > 16 and erytromycin MIC > 2. MIC = Minimum inhibitory concentration.

Antibiotika		% R 2012 (2011)	Distribution (n) av MICs (mg/L)															
	Typ		<0,008	0,016	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Klindamycin	012	94							1				1	1			31	
	017	88										1					7	
	046	76					1				1	2	1				16	
	231	94											1				16	
	Övriga	5						8	37	59	136	102	44	6		1		18
	Totalt	18 (15)				1	8	37	60	137	105	46	7	1	1		88	
Erytromycin	012	91						1	1	1		1	2		4	5	1	18
	017	100													2		6	
	046	76							1	3	1						16	
	231	94									1				3	1	12	
	Övriga	7			1	1	7	73	123	138	38							30
	Totalt	21 (15)			1	1	7	74	125	142	40	1	2		7	8	1	82
Moxifloxacin	012	91								3							31	
	017	75								2							6	
	046	43							5	6	1						9	
	231	94								1							16	
	Övriga	6						2	67	243	59	5	2	1	22			
	Totalt	18 (14)						2	72	255	60	5	2	1	84			



Figur 9. Andel *C. difficile*-isolat resistent mot moxifloxacin mellan 2009-2012.

Barbro Mäkitalo, mikrobiolog och handläggare, SMI

Ingela Alefjord, biomedicinsk analytiker, SMI

Thomas Åkerlund, mikrobiolog och biträdande enhetschef, SMI

Gruppen som arbetat med och bidragit till denna *C. difficile*-rapport vill tacka för landets laboratorier för deltagandet och hoppas på en fortsatt bra samarbete.

Bilaga till *Clostridium difficile* årsrapport 2012

I denna bilaga redovisas figurer och analyser av laboratorierapporteringen för *Clostridium difficile* 2012. I denna del visas trendkurvor för fallrapporteringen per laboratorium från 2010-2012 per vecka. Trendkurvan kalkylerades med metoden LOWESS (locally weighted least squares) med vägning 0,3 för uteliggare ("outliers").

I samband med varje fallkurva visas även en trendanalys. Där har antalet fall per vecka plottats mot antal fall som rapporterats under föregående vecka. Om det föreligger en korrelation mellan antalet fall i närliggande veckor så erhålls en positiv korrelation. Detta betyder att variationen som observeras över tid inte sannolikt beror på slumpen, utan beror på andra faktorer. Korrelationens styrka, R, har jämförts med ett uträknat värde ($R_{0.05}$). Ligger R-värdet under $R_{0.05}$ anses data vara slumpässiga, d v s det föreligger en stabil baslinje. Om R-värdet tvärtom är högre än $R_{0.05}$ anses data signifikant variera över tid. Orsakerna kan vara utbrott, förändrad diagnostik eller andra förklaringar.

$R_{0.05}$ beräknas med approximationen $R_{0.05} = 2/\text{SQR}(N)$, där N är antalet observationer.

Thomas Åkerlund, Mikrobiolog, Smittskyddsinstitutet

