



Folkhälsomyndigheten

Clostridium difficile halvårsrapport
2011



Förord

Denna rapport utgör en halvårssammanfattning 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

Övervakning av *Clostridium difficile*-infektioner i Sverige – resultat för första halvåret 2011

Infektioner med bakterien *Clostridium difficile* (CDI) är vanligt förekommande inom vården, framför allt hos äldre personer och efter antibiotikabehandling. Spridning av aggressiva stammar blir en allt viktigare fråga i stora delar av världen. För att kunna följa det epidemiologiska läget har SMI tillsammans med laboratorierna sedan 2009 ett övervakningsprogram. Övervakningen visar att CDI fortsatt är vår vanligast förekommande inhemska tarmsmitta. En positiv trend är dock att andelen resistenta *C. difficile*-typer som spridit sig i vissa län snarast minskat.

Introduktion

Sedan oktober 2009 finns ett system för laboratoriebaserad rapportering av nydiagnostiserade fall av *Clostridium difficile* i SMI-net 2. I laboratorierapporteringen registreras samtliga prov där *C. difficile*-toxin påvisats tillsammans med uppgifter om födelseår, kön och ankomstdatum för provet till laboratoriet. Syftet med övervakningen är att skapa en baslinje för antal fall över tid så att utbrott kan identifieras.

SMI har parallellt organiserat en mikrobiologisk övervakning med punkt-prevalensundersökning av i landet förekommande typer. Den innebär att laboratorier som odlar *C. difficile* under en vecka vår respektive höst inbjuds att skicka in isolat till SMI för vidare undersökning. Typningen ger värdefull information om nya aggressiva och resistenta typer etableras i landet. Ett mål med denna övervakning är att ingen typ av *C. difficile*-stam ska utgöra mer än 10 procent av stammarna på nationell eller lokal nivå. Tidigare studier har indikerat att en sådan fördelning motsvarar endemiska förhållanden i Sverige, det vill säga att smittspridningen är låg eller måttlig och att ingen stam har börjat dominera och spridas fortare än andra.¹ Om fördelningen av typer avviker kraftigt på lokal geografisk nivå kan det vara tecken på smittspridning, vilket var fallet för typerna 012, 017 och 046 under 2008-2010 samt för typ 231/SE37 under 2008.² En förändrad lokal fördelning kan även detekteras inom exempelvis ett sjukhus, men detta kräver ett större material.³

Resultat från den frivilliga laboratorierapporteringen

Under 2011 har antalet medverkande laboratorier ökat från 20 till 25 av totalt 26 som bedriver diagnostik för *C. difficile*. Första halvåret rapporterades 4826 positiva prov. Positiva prov från samma person där minst åtta veckor förflutit mellan provtagningarna anses som nydiagnostiserade och 3322/4826 uppfyllde denna falldefinition. För 343 prov saknades uppgift om patienten lämnat positiva prov tidigare, och även dessa betraktas som nydiagnostiserade i följande sammanställning. Det innebär att sammanlagt 3665 nya fall rapporterades första halvåret. Restrerande prov (n=1504) kan antingen vara dubbelprov från en och samma patient eller återfall, som vanligen sker i cirka 25 procent av alla

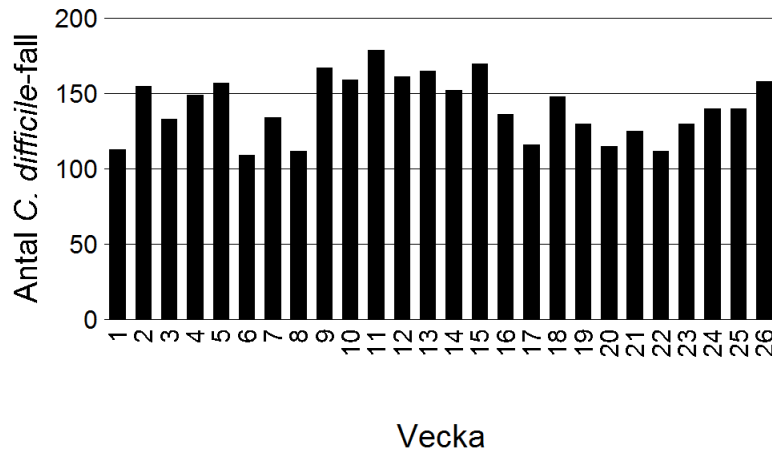
¹Svenungsson B, Burman LG, Jalakas-Pörnnull K, Lagergren A, Struwe J, Akerlund T. Epidemiology and molecular characterization of *Clostridium difficile* strains from patients with diarrhea: low disease incidence and evidence of limited cross-infection in a Swedish teaching hospital. *J Clin Microbiol.* 2003 Sep;41(9):4031-7. PubMed PMID: 12958221; PubMed Central PMCID: PMC193849.

²Akerlund T, Alefjord I, Dohnhammar U, Struwe J, Noren T, Tegmark-Wisell K; Swedish *C. difficile* Study Group. Geographical clustering of cases of infection with moxifloxacin-resistant *Clostridium difficile* PCR-ribotypes 012, 017 and 046 in Sweden, 2008 and 2009. *Euro Surveill.* 2011 Mar 10;16(10). pii: 19813. PubMed PMID: 21435322.

³Norén T, Akerlund T, Bäck E, Sjöberg L, Persson I, Alriksson I, Burman LG. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol.* 2004 Aug;42(8):3635-43. PubMed PMID: 15297509; PubMed Central PMCID: PMC497655.

primärfall. Från ett medverkande laboratorium (Malmö) kunde ingen rapportering ske under vecka 20-24 2011. Detta innebär att ytterligare ca 119 fall saknas.

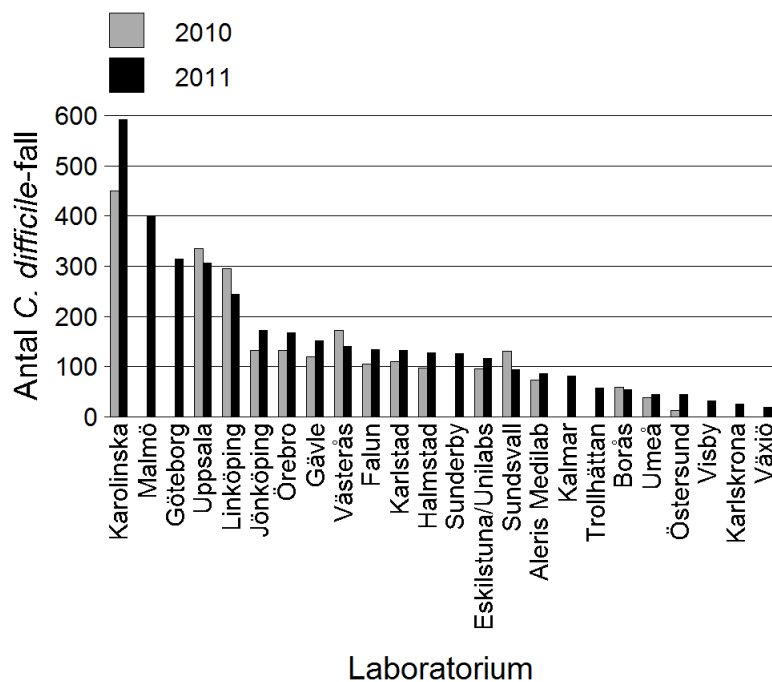
I Figur 1 visas antal nydiagnostiserade fall. I genomsnitt rapporterades 141 fall per vecka under det första halvåret 2011, som mest 179 fall under vecka 11.



Figur 1. Antal nydiagnostiserade fall av *C. difficile* per vecka 2010.

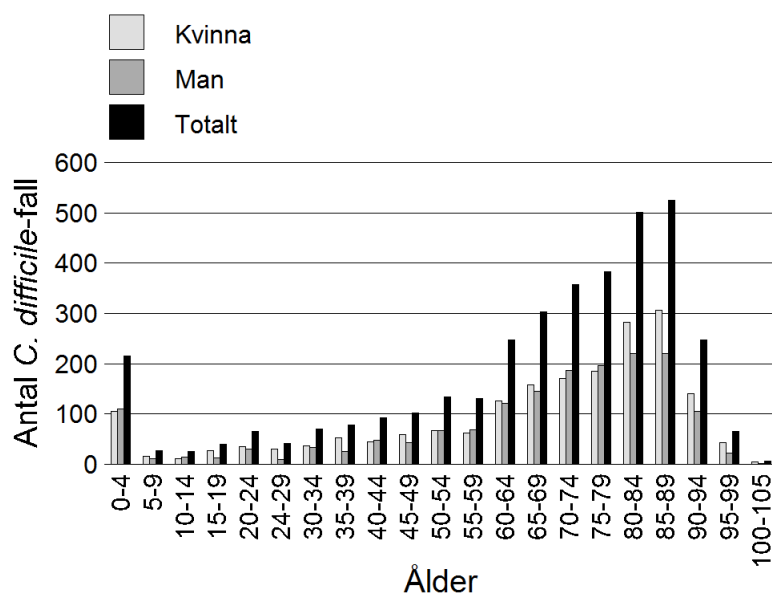
Vid en jämförelse av de laboratorier som också medverkade första halvåret 2010 (n=15) observerades en 10-procentig ökning av antalet fall (från 2293 till 2524 fall). Ökningen sågs hos en majoritet av laboratorierna (11/15, se bilaga samt Figur 2). I bilagan visas en jämförelse av antal fall för 2010 och 2011 över tid. Analysen visar att vissa laboratorier har ett relativt konstant antal fall, medan andra laboratorier uppvisar påtaliga fluktuationer.

Karolinska Universitetslaboratoriet har rapporterat flest antal fall (592), följt av Malmö (399), Göteborg (314) och Uppsala (306) (Figur 2). Eftersom laboratoriernas upptagningsområden inte är väldefinierade kan incidensen inte beräknas.



Figur 2. Antal rapporterade nydiagnostiserade *C. difficile*-fall per laboratorium vecka 1-26 2010 och 2011.

Av 3665 nydiagnostiserade fall var 54 procent kvinnor och 46 procent män (medianålder 74 respektive 72 år). *C. difficile* påvisades i alla åldersgrupper men i högre utsträckning hos patienter över 65 år med 65 procent av samtliga *C. difficile*-fall. Flest fall sågs bland patienter mellan 80-89 år (28 procent av samtliga). Barn i åldrarna 0-2 år utgjorde 5 procent (Figur 3).

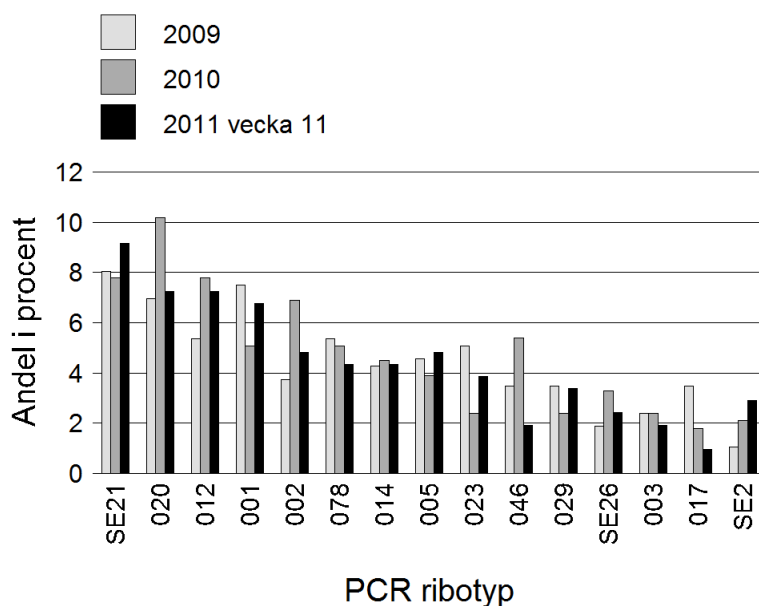


Figur 3. Åldersfördelning för nydiagnostiserade fall av *C. difficile* vecka 1-26 2011.

Resultat från punktprevalensundersökning vecka 11 (*C. difficile*-PPU)

Under vecka 11 2011 bidrog 23/28⁴ laboratorier med 218 prov varav 207 (95 procent) konfirmerades innehålla *C. difficile*. Isolaten typades med PCR ribotypning och resistensbestämdes med avseende på fem olika antibiotika varav två är behandlingsalternativen metronidazol och vankomycin. Ingen typ utgjorde mer än 10 procent av det totala antalet stammar, vilket uppfyller målet på nationell nivå (Figur 4). *C. difficile* av typ 017, resistenta mot moxifloxacin, erytromycin och klindamycin som under 2008-2010 var anhopade i Gävleborgs län har successivt minskat i antal. Även antalet resistenta isolat av typ 046 som var vanliga i Jönköpings län 2008-2010, var lägre under vecka 11 2011. Endast enstaka fall av resistenta 231/SE37 detekterades i Uppsala och Stockholm. Den minskade geografiska anhopningen av dessa typer tyder på att den misstänkta smittspridningen bromsats upp, men data bör tolkas försiktigt. Resistent typ 012 utgör dock fortfarande en relativt stor andel samtidigt som den är fortsatt geografiskt anhopad i framför allt Östergötlands län.

⁴ På grund av att några sjukhus/regioner har flera laboratorier som skickar isolat, till exempel laboratorierna på KS och Huddinge, är antalet laboratorier som något fler än de 26 som anges i den frivilliga rapporteringen ovan.



Figur 4. Relativ förekomst av de 15 vanligaste PCR ribotyperna i Sverige 2009-2010 samt vecka 11 2011. Typerna SE21, 014 och 020 uppvisar snarlika bandmönster och har i vissa studier samgrupperats (014/020-gruppen).

Den internationellt spridningsbenägna och aggressiva *C. difficile*-typen 027 identifierades i ett prov från laboratoriet i Jönköping. Fyndet kan vara ett resultat av spridning där indexfallet smittats utomlands och en närmare kartläggning pågår i Jönköping.

I och med att färre fall av typ 017 och 046 hittades minskade även den totala andelen resistenta isolat under vecka 11 2011. Det är en positiv trend, även om dessa data måste tolkas försiktigt (Tabell). Inget isolat uppvisade resistens mot behandlingsalternativen metronidazol eller vankomycin.

Tabell. *Clostridium difficile*-typer resistenta mot indikatorsubstanserna erytromycin, klindamycin och moxifloxacin i Sverige vecka 11 2011 (n=207). Brytpunkter har valts enligt gällande förslag från EUCAST: moxifloxacin MIC > 4, klindamycin MIC > 16 and erytromycin MIC > 2. MIC = Minimum inhibitory concentration.

PCR ribotyp	Totalt antal testade isolat	Antal moxifloxacin-resistenta isolat	Antal klindamycin-resistenta isolat	Antal erytromycin-resistenta isolat
012	15	12	10	8
017	2	1	2	2
046	4	2	2	2
231/SE37	4	4	3	3
Övriga	182	13	14	16
Totalt	207	32 (15%) (2010: 16 %)	31 (15 %) (2010: 17 %)	31 (15 %) (2010: 20 %)

Typer associerade med högre dödlighet

Två nyligen publicerade studier, bland annat en från Danmark, har visat att patienter som bär på isolat som kodar för det binära toxinet löper en hög risk att avlida (1.6-3 gånger förhöjd risk att avlida inom 30 dagar jämfört med isolat som saknar detta toxin).^{5,6} Detta verifierades dock inte i den stora Europeiska studien (ECDIS 2011)⁷. Där var risken för att avlida var lika stor oberoende om isolaten kodade för detta toxin eller inte. De typer som bär på det binära toxinet är bland annat 023, 027, 066 och 078. Typerna 023 och 078 utgör tillsammans cirka 10 procent av de svenska isolaten.

En annan nyligen publicerad studie av ett utbrott i Holland visade att det orsakades av multiresistent typ 017 och 027.⁸ Typ 027 har tidigare visats ha en högre virulens i studier från Nordamerika och förekommer frekvent i våra grannländer Finland och Danmark. I studien var båda typerna associerad med en högre dödlighet jämfört med andra typer. I nuläget vet vi inte om typ 017, som varit frekvent i vissa delar av Sverige (se ovan), också har varit associerad med högre dödlighet.

Sammanfattning

Sedan införandet av det frivilliga anmälningssystemet 2009 har samtliga svenska laboratorier med ett undantag anslutit sig. När systemet är igång är det viktigt att fortsatt följa baslinjen för respektive laboratorium och utvärdera förändringar som tecken på pågående/minskad smittspridning på grund av utbrott/hygieninterventioner. Övervakningen visar CDI är ett fortsatt mycket vanlig infektion som bidrar till lidande för patienter och stora kostnader för vården vilket motiverar preventiva insatser för att i möjligaste mån arbeta för en minskad förekomst.

⁵ Goldenberg SD, French GL. Lack of association of tcdC type and binary toxinstatus with disease severity and outcome in toxigenic *Clostridium difficile*. J Infect. 2011 May;62(5):355-62. Epub 2011 Mar 21. PubMed PMID: 21396957

⁶ Bacci S, Mølbak K, Kjeldsen MK, Olsen KEP. Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2011 Jun [110621]. <http://www.cdc.gov/EID/content/17/6/976.htm>

⁷ Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Disssel JT, Kuijper EJ; ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):63-73. PubMed PMID: 21084111.

⁸ Goorhuis A, Debast SB, Dutilh JC, van Kinschot CM, Harmanus C, Cannegieter SC, Hagen EC, Kuijper EJ. Type-Specific Risk Factors and Outcome in an Outbreak With 2 Different *Clostridium difficile* Types Simultaneously in 1 Hospital. Clin Infect Dis. 2011 Sep 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21914851.

Bilaga

