



Folkhälsomyndigheten

Clostridium difficile årsrapport 2011



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.

Folkhälsomyndigheten

Thomas Åkerlund
Enhetschef

Antalet fall av *Clostridium difficile* ökar i Sverige

Samtliga 26 laboratorier deltar i den frivilliga laboratorierapporteringen av *Clostridium difficile*. Under 2011 registrerades totalt 7661 nya fall. Enligt rapporteringarna till Smittskyddsinstitutets ökade antalet fall av infektioner med *C. difficile* med cirka sex procent mellan 2010 och 2011. Provtagningsfrekvensen varierar mellan länen men har totalt sett ökat i landet jämfört med en mätning gjord 2007. Utbrott har identifierats i Jönköpings län där flera åtgärder har vidtagits för att försöka bromsa smittspridningen.

Andelen isolat som uppvisar resistens mot undersökta antibiotika har minskat något mellan 2010 och 2011. Fortfarande finns dock regionala anhopningar av moxifloxacinresistenta isolat. Användning av moxifloxacin varierar signifikant över landet och en hög förbrukning korrelerar med den geografiska anhopningen av moxifloxacinresistenta isolat. Smittskyddsinstitutet rekommenderar därför landets laboratorier, Smittskydd och lokala Strama-enheter att följa upp användningen av moxifloxacin i samband med anhopning av resistenta *C. difficile*-isolat.

Inledning

Clostridium difficile är en tarmbakterie som kan orsaka livshotande tarminfektion, framför allt hos äldre som fått antibiotikabehandling. År 2004 upptäcktes en mer aggressiv typ av *C. difficile* (moxifloxacin-resistent PCR ribotyp 027/PFGE NAP1) i Nordamerika. Denna typ har orsakat flera svåra utbrott i världen, inklusive i vårt närområde Finland och Danmark. Det finns även beskrivningar av utbrott orsakade av andra *C. difficile*-typer i Europa, exempelvis 017, 046, 078 och 106. Spridning av aggressiva *C. difficile*-typer blir en allt viktigare patientsäkerhetsfråga i stora delar av världen.¹

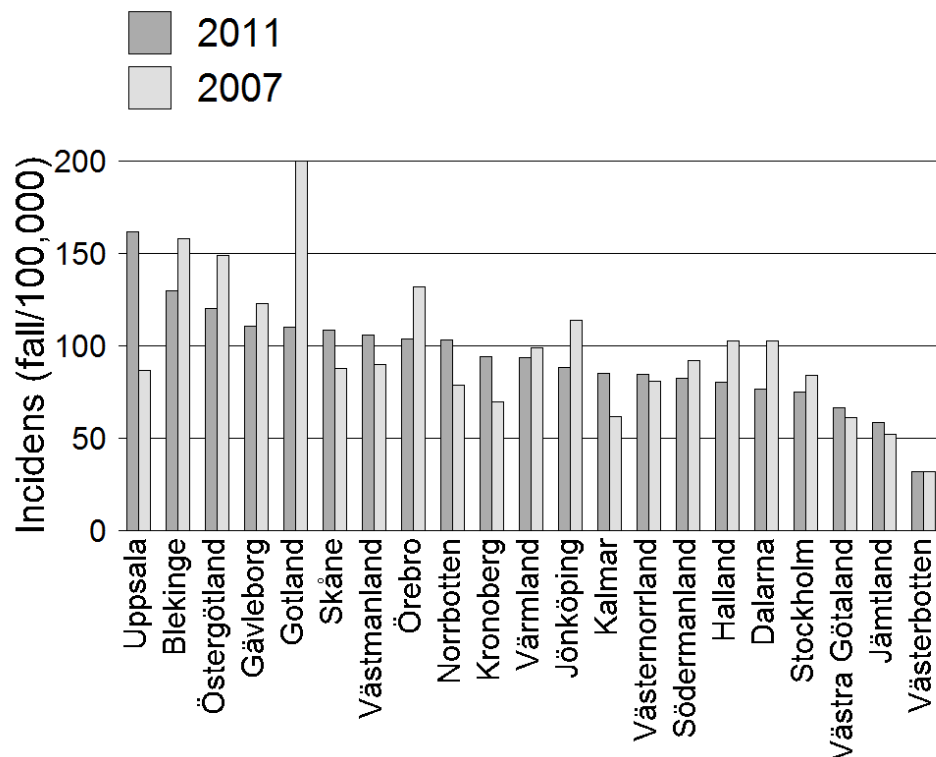
För att kunna följa det epidemiologiska läget finns sedan oktober 2009 ett system för laboratoriebaserad rapportering av nydiagnostiserade fall i SmiNet. Då provtagningsfrekvens och metodik skiljer sig i landet ska informationen från den frivilliga rapporteringen främst användas till att lokalt detektera ökning eller minskning av antalet fall utifrån en baslinje för respektive laboratoriums upptagningsområde.

Den frivilliga laboratorierapporteringen

Under 2011 har antalet medverkande laboratorier ökat från 20 till samtliga 26 som bedriver diagnostik för *C. difficile*. I detta system används den europeiska falldefinitionen för infektion med *C. difficile* vilket innebär att minst 8 veckor ska ha förflutit sedan föregående positivt prov för att det ska betraktas som ett nytt fall.

Av 10 061 rapporterade positiva prover under 2011 var 6808 nydiagnostiserade fall. För 853 fall (åtta procent) saknas information om huruvida patienten lämnat ytterligare positivt prov de senaste åtta veckorna. I denna sammanställning betraktas även dessa som nydiagnostiserade fall. Detta innebär att sammanlagt 7661 nya fall rapporterades under året. En beräkning där laboratoriernas upptagningsområden antas motsvara det län där de är lokaliserade resulterade i en incidens av 81/100 000 invånare och år. Incidensen var ojämn över landet och varierade från 32 till 162 per 100 000 invånare och år (Figur 1). Det är dock svårt att göra en detaljerad jämförelse. Det beror på att upptagningsområdena för laboratorierna inte fullständigt stämmer överens med det län där de är lokaliserade. Provtagningsfrekvens och metodik skiljer sig också åt mellan laboratorierna. Dessutom har inte alla laboratorier rapporterat fall över hela året.

Ett exempel på en felkälla är att rapporteringen från Jönköping från och med juni 2011 inte inkluderar Högländssjukhuset. Anledningen till detta är att man ändrat de lokala diagnostikrutinerna på grund av utbrott av *C. difficile*.



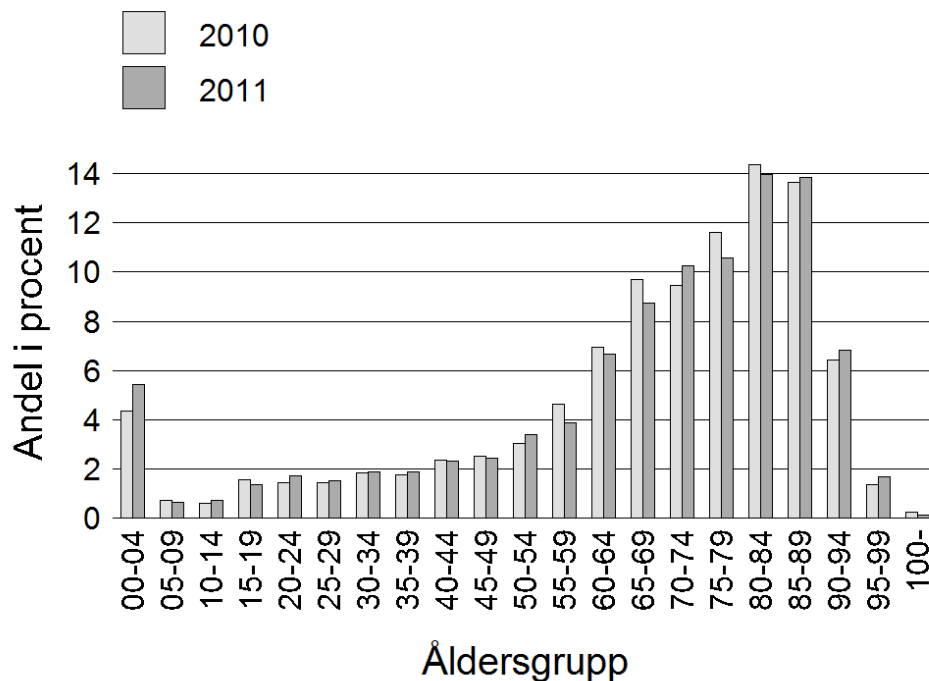
Figur 1. Uppskattad incidens av *C. difficile* per län i Sverige 2011 med jämförande siffror från enkätstudien 2007.

Ökning av antalet fall med sex procent

Vid en jämförelse av laboratorier som rapporterat under hela 2010 och 2011 (n=16) så ökade antal fall med sex procent. Den största bidraget till den ökningen kom från Stockholms län. De flesta laboratorier, undantaget Kalmar, Falun, Jönköping, Göteborg/Sahlgrenska, Uppsala och Västerås, uppvisar en jämn fallfrekvens under året (Bilaga). Orsakerna till variationen kan i ett par fall bero på att man infört odling i rutindiagnostiken (Kalmar län) samt förändrat rutiner för rapportering (Jönköpings län, se ovan).

Äldre främst drabbade

Av de nydiagnosticerade fallen var 55 procent kvinnor och 45 procent män. Medianåldern för kvinnor var 74 år och för män 72 år. *C. difficile* påvisades i alla åldersgrupper men i högre utsträckning hos patienter över 60 år, vilka utgjorde 73 procent av samtliga fall. Flest fall sågs bland patienter mellan 80-89 år (28 procent av samtliga fall). Barn i åldrarna 0-2 år utgjorde 5 procent. Liknande fördelning av fall per åldersgrupp noterades under 2010 (Figur 2).



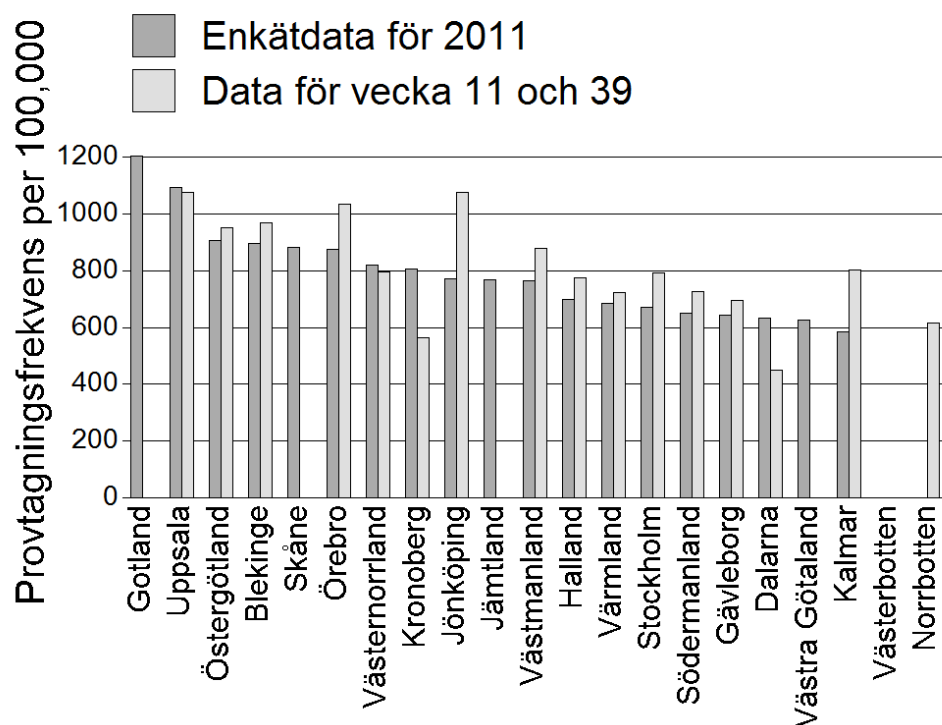
Figur 2. Åldersfördelning av *C. difficile*-fall 2010 och 2011.

Ökat antal provtagningar

Medianvärdet för provtagningsfrekvens var 768 prov per 100 000 invånare och år. Detta beräknades utifrån den årliga nämndataenkäten till laboratorierna som innehåller data för antal prov med frågeställningen *C. difficile*. De allra flesta laboratorier rapporterade även antalet prov med frågeställningen *C. difficile* under odlingsveckorna vecka 11 och 39. Utifrån detta stickprov beräknades medianvärdet för provtagningsfrekvensen till 794 prov per 100 000 invånare och år. Det förelåg en god korrelation mellan detta stickprov och enkätdata ($r = 0,66$). Jämförelsevis var median- och medelvärden för provtagningen 530 respektive 488 personer per 100 000 invånare och år 2007.² Dessa siffror är dock inte direkt jämförbara med siffrorna för 2011, bland annat för att man i undersökningen 2007 räknade antalet provtagna personer och inte antal prov per 100 000 invånare och år.

I Uppsala län har provtagningsfrekvensen ökat markant. Under 2011 togs cirka 1100 prov per 100 000 invånare 2011 (Figur 3). Detta kan jämföras med att prov togs för 542 personer per 100 000 invånare 2007. Skillnaden är så stor att den inte enbart kan förklaras med en ökning av antal dubbelprovtagna patienter. Den högre provtagningsfrekvensen är sannolikt en bidragande orsak till incidensökningen (se Figur 1).

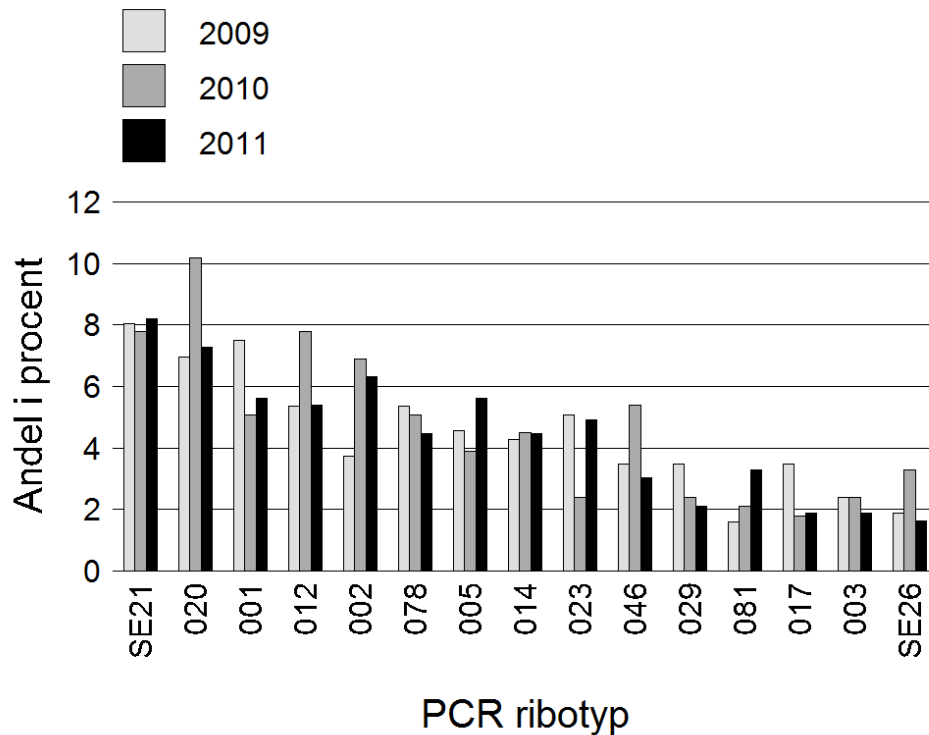
Provtagningsfrekvensen i Jönköpings län avvek mest mellan data för enkät och stickprov (773 respektive 1077 prov per 100 000). Orsaken till detta är inte känt men vi uppskattar trots detta att provtagningsfrekvensen ökat även i Jönköpings län under 2011 jämfört med 2007 (527 personer per 100 000 invånare).



Figur 3. Provtagningsfrekvens utifrån enkät för 2011 samt beräknad utifrån antal prov med frågeställningen *C. difficile* under vecka 11 och 39 angiven per 100 000 invånare och år i respektive län. För vecka 11 och 39 saknas data för fem län (Gotland, Jämtland, Västerbotten, Västra Götaland och Skåne). Norrbotten och Västerbotten saknar för närvarande data från enkäten 2011.

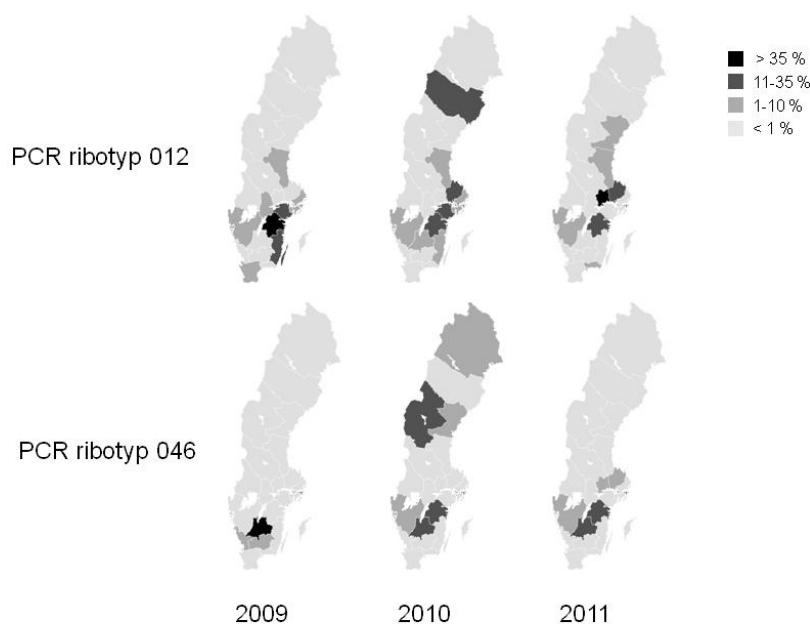
Epidemiologisk typning och resistensbestämning av *Clostridium difficile*

Från och med 2009 insamlas samtliga *C. difficile*-isolat framodlade under vecka 11 samt vecka 39 och undersöks med resistensbestämning och PCR ribotypning. För 2011 skickade alla laboratorier utom Gotland in totalt 426 *C. difficile*-isolat för typning och resistensbestämning vilket är en ökning av antal isolat jämfört med 2010. Totalt identifierades 73 olika typer och av dessa utgjorde de 15 vanligaste typerna totalt 66 procent (Figur 4). Typerna 002 och 081 har ökat sin andel från 2009 medan typerna 001, 017, 029 och 078 har minskat något.



Figur 4. Relativ förekomst av de 15 vanligaste ribotyperna 2009-2011 i Sverige (2011: n=282/426). Typ SE21 och SE26 saknar idag exakt internationell typbenämning men typ SE21 är snarlik typ 014 och 020.

De flesta typer var jämnt geografiskt fördelade över landet. Typerna 012 och 046 var dock signifikant mer förekommande i vissa regioner än vad som är förväntat om de skulle varit slumpmässigt geografiskt spridda över landet (Figur 5; $P < 0,001$ respektive $P < 0,01$). Detta indikerar en smittspridning och en utredning genomförd av Jönköpings Smittskydd och Vårdhygien tillsammans med det mikrobiologiska laboratoriet vid Örebro universitetssjukhus har visat att typ 046 orsakat utbrott på Höglandssjukhuset. Det finns därför anledning att noggrannare undersöka smittspridning av typ 012 som i tidigare svenska studier visat sig benägen att orsaka utbrott.^{3,4}

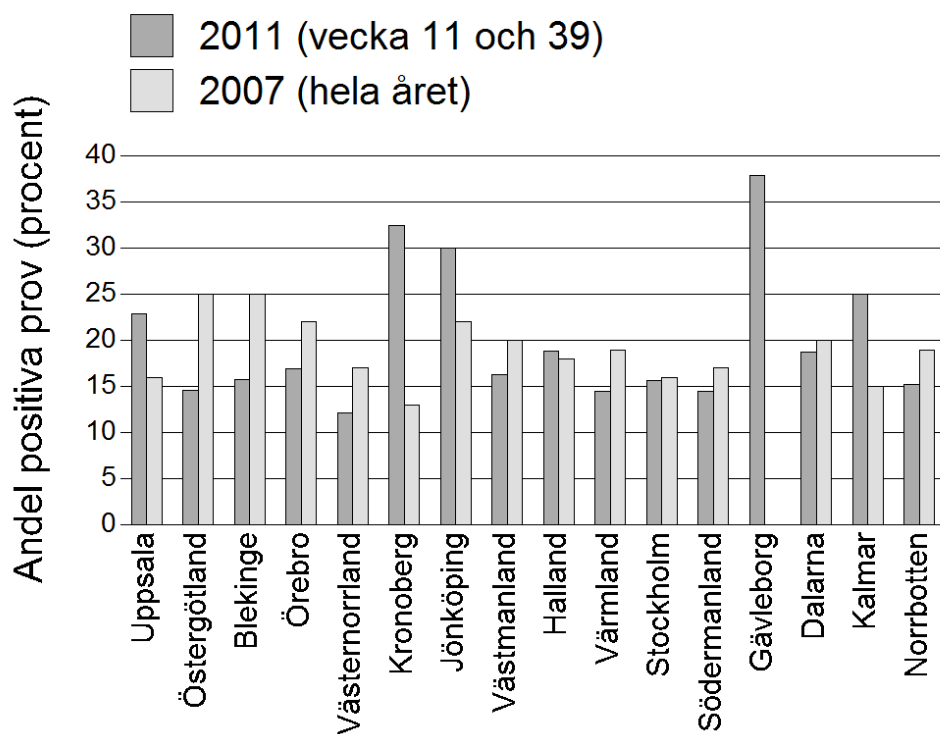


Figur 5. Geografisk fördelning av typerna 012 och 046 under 2009-2011. Fördelningen är angiven som procent isolat av typ 012 eller 046 i respektive län.

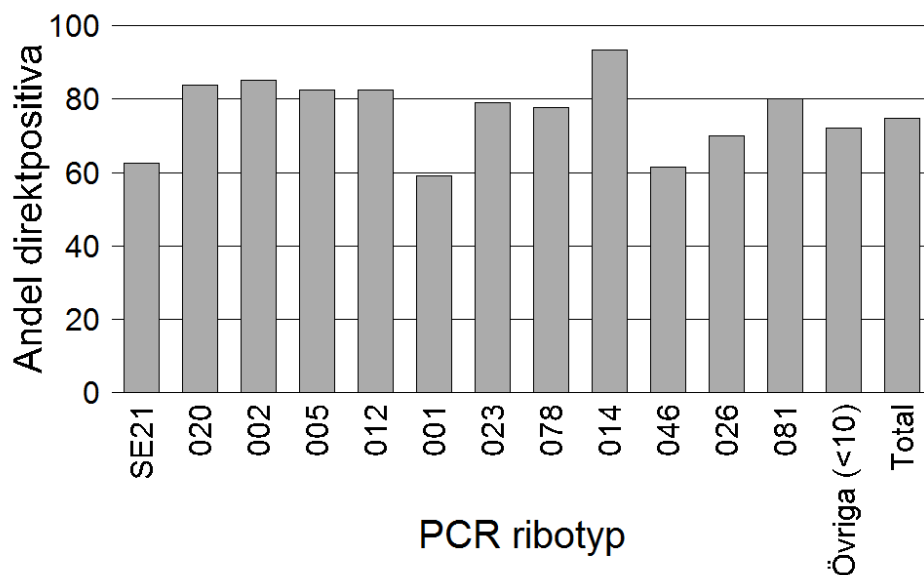
Diagnostik

Kvaliteten på diagnostiken samt förutsättningarna för provtagning är viktiga parametrar för att kunna följa det epidemiologiska läget i landet avseende *C. difficile*. Känsligheten hos ELISA-baserad metodik har visat sig vara lägre än till exempel odling och eftersom många laboratorier har infört odling i diagnostiken sedan 2007 så kan det vara en del i förklaringen till ett ökat antal fall. Dessutom kan en generellt ökad provtagning av patienter med diarré leda till en lägre andel positiva *C. difficile*-prov. I ett stickprov för 2011 var andelen positiva prov i genomsnitt 20 procent vilket stämmer väl med siffran för 2007 (18 procent).² Trots att känsligheten totalt sett inte förändrats nämnvärt finns det lokala skillnader. Till exempel ökade känsligheten i Uppsala från ca 15 till 23 procent (Figur 6) samtidigt som antalet provtagningar ökade mellan 2007 och 2011 (se ovan). Sammantaget finns flera samverkande faktorer som kan förklara förändringar i incidens. Det förelåg ingen korrelation mellan provtagningsfrekvens och andelen positiva prov.

Laboratorierna har också under 2011 angivit vilken primär diagnostisk metod de i dag använder. Den dominerande metoden bygger på detektion av toxin med immunologisk reaktion (ELISA, Vidas, Immunocard, med flera; 208/337 prov, 62 procent). Övriga två metoder består av cytotoxin-test som mäter aktivitet av toxin (58/337, 17 procent) samt PCR-baserad detektion av toxingener (71/337, 21 procent). Med ELISA och cytotoxin-test var känsligheten likvärdig: 74 procent av de positiva proven var positiva direkt på fecesprovet och 26 procent var toxinpositiva på framodlad stam. Med PCR var känsligheten högre (93 procent) vilket stämmer med aktuell litteratur på området. Några få isolat som var negativa i direkttest på feces och negativa för toxintest kunde härledas till typer som är klassiskt toxinnegativa (exempelvis typ 010). Dessa stod för en liten andel och orsakar inte den högre sensitiviteten som kunde konstateras för PCR. I Figur 7 redovisas känsligheten uppdelat på vilken PCR ribotyp som identifierats.



Figur 6. Andelen prov som var positiva i den diagnostiska analysen i respektive län vecka 11 och 39 2011. Länen är placerade i ordning efter provtagningsfrekvens (fallande ordning, se även Figur 6). Jämförande siffror för 2007 finns med i grafen utom för Gävleborg (data saknas).



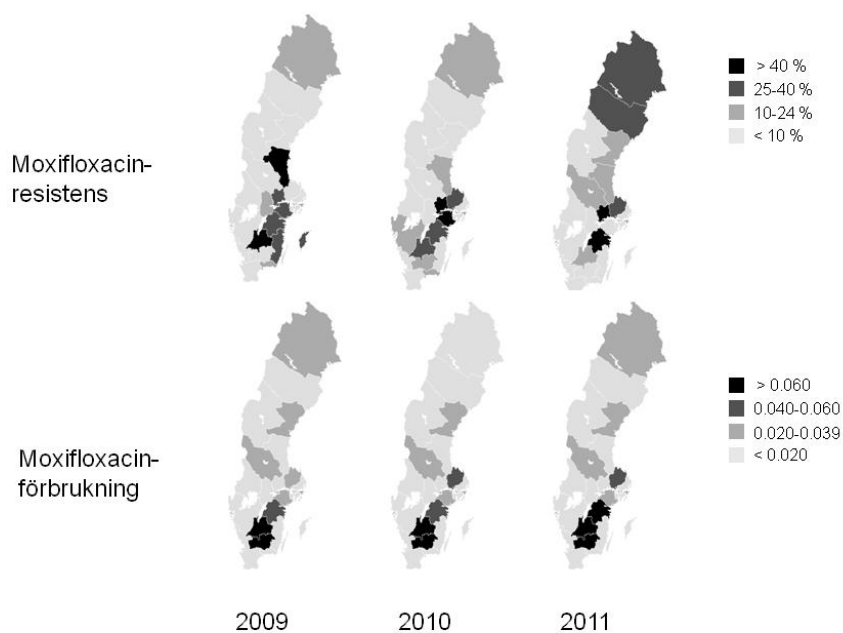
Figur 7. Andel av de vanligaste typerna som var positiva direkt på fecesprovet 2011 oavsett metod.

Resistensläget hos *C. difficile* 2011

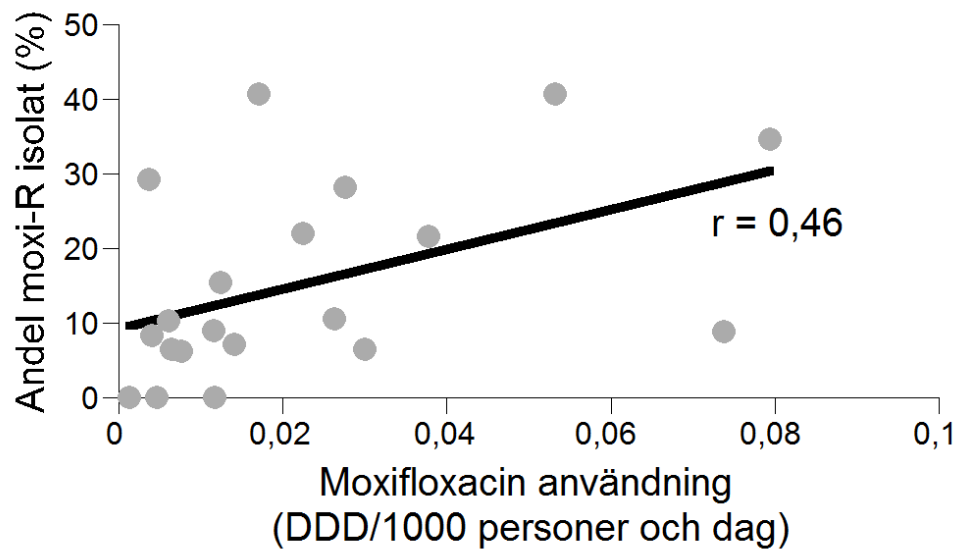
Under 2011 liksom 2009-2010 var resistensen mot indikatorsubstanserna moxifloxacin, klindamycin och erytromycin till största del associerad med *C. difficile*-typerna 012, 017, 046 och SE37/231 (Tabell 1). Den totala andelen resistenta isolat har sjunkit något jämfört med 2010 vilket är en positiv utveckling. Trots detta kvarstår den geografiska snedfördelningen av resistenta isolat i landet ($P < 0,001$; moxifloxacinresistens visad i Figur 8).⁴ Inget isolat var resistent mot metronidazol eller vankomycin. Den totala förbrukningen av moxifloxacin var fortsatt ojämn över landet under 2011 (Figur 9). Förbrukningen 2009-2011 korrelerade positivt med andelen moxifloxacinresistenta isolat insamlade under samma period ($r = 0,46$, $P < 0,05$; Figur 8). Detta tyder på att ökad användning av moxifloxacin kan ha bidragit till selektion och lokal spridning av framför allt av typerna 012 och 046. Två län avviker dock från detta mönster: Kronobergs län har en relativt hög förbrukning av moxifloxacin men en låg andel resistenta isolat och Västmanlands län har en låg förbrukning men relativt hög andel resistenta isolat. Smittskyddsinstitutet rekommenderar landets laboratorier, Smittskydd och lokala Strama-enheter att följa upp användningen av moxifloxacin i samband med anhopning av resistenta *C. difficile*-isolat.

Tabell 1. *Clostridium difficile*-typer resistent mot indikatorsubstanserna erytromycin, klindamycin och moxifloxacin i Sverige vecka 11 2011 (n=207). Brytpunkter har valts enligt 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	23	19 (83)	19 (83)	17 (74)
017	8	6 (75)	6 (75)	5 (63)
046	13	9 (69)	8 (62)	8 (62)
231/SE37	8	8 (100)	7 (88)	7 (88)
Övriga typer	374	16 (4,3)	22 (5,9)	27 (7,2)
Totalt	426	58 (13,6) (2010: 15,9)	62 (14,6) (2010: 17,4)	64 (15,0) (2010: 19,8)



Figur 8. Andel *C. difficile*-isolat resistent mot moxifloxacin samt förbrukning av moxifloxacin (DDD/1000 personer och dag) mellan 2009-2011.



Figur 9. Korrelation mellan andel moxifloxacin-resistent *C. difficile*-isolat och medelförbrukningen av moxifloxacin under 2009-2011. Varje punkt motsvarar data för ett län utom Gotland där data saknades (n = 20).

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 2012.

Thomas Åkerlund, mikrobiolog, SMI

Barbro Mäkitalo, mikrobiolog och handläggare, SMI

Maria Lysén, epidemiolog, SMI

Ingela Alefjord, biomedicinsk analytiker, SMI

Johan Struwe, överläkare, SMI

Jenny Hellman, apotekare, SMI

Karin Tegmark-Wisell, överläkare och enhetschef, SMI

Referenser

1. Bauer, M.P., et al., *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet, 2011. **377**(9759): p. 63-73.
2. Statistik för *C. difficile* infektion, Smittskyddsinstitutets hemsida.
<http://www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/clostridium-difficile-infektion/?t=com&p=19441#statistics-nav>
3. Noren, T., et al., *Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired Clostridium difficile* infection in a Swedish county. J Clin Microbiol, 2004. **42**(8): p. 3635-43.
4. Akerlund, T., et al., *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. **16**(10)

Bilaga till *Clostridium difficile* årsrapport 2011

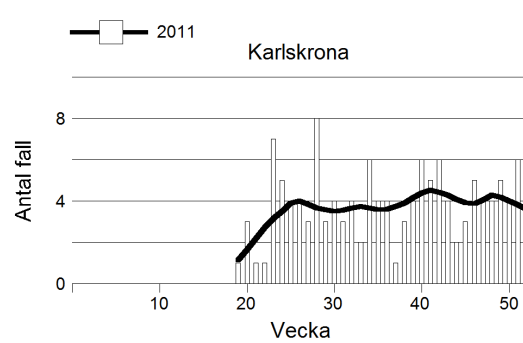
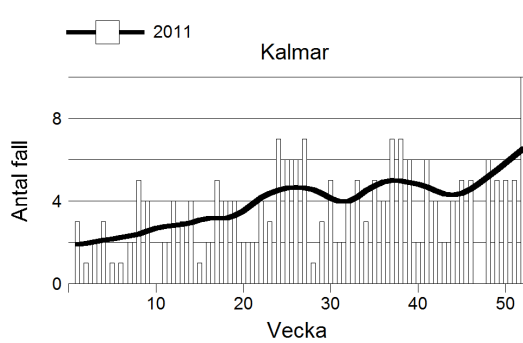
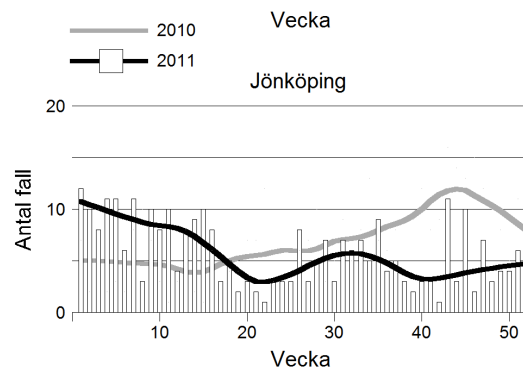
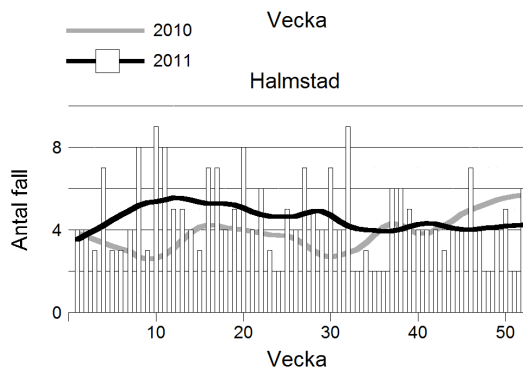
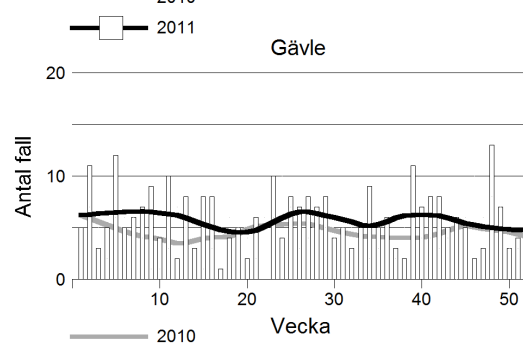
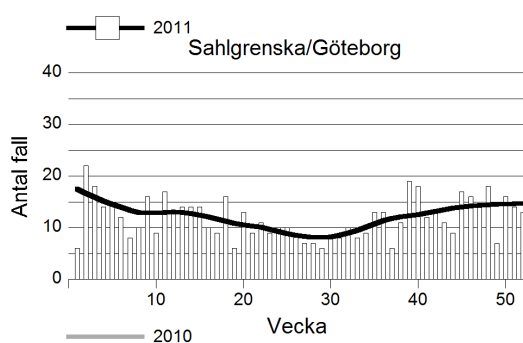
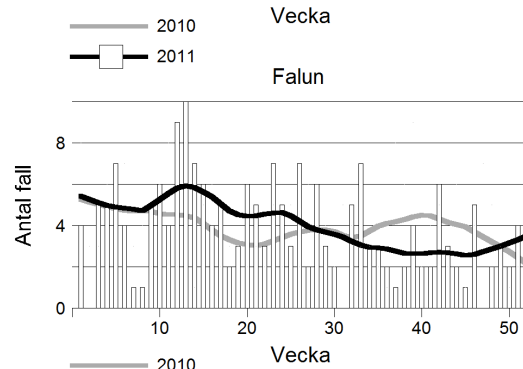
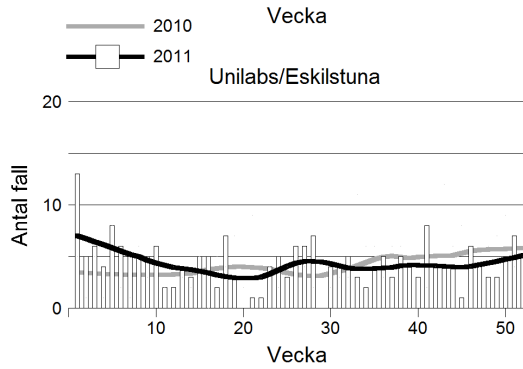
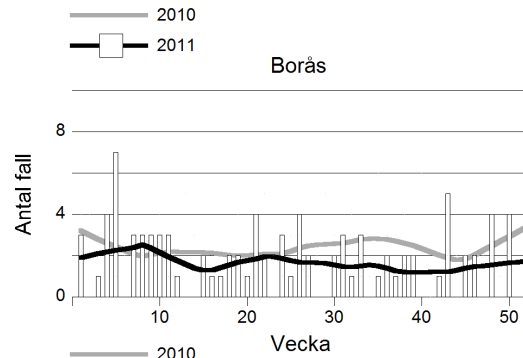
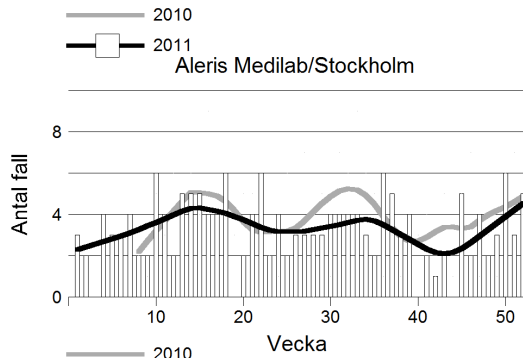
I denna bilaga redovisas figurer och analyser av laboratorierapporteringen för *Clostridium difficile* 2011. I första delen visas trendkurvor för fallrapporteringen per laboratorium. Ett laboratorium som påbörjat sin rapportering sent under 2011 är exkluderat. Trendkurvorna visas för 2011 och i de fall data finns även för 2010. Trendkurvan kalkylerades med metoden LOWESS (locally weighted least squares) med vägning 0,3 för uteliggare ("outliers").

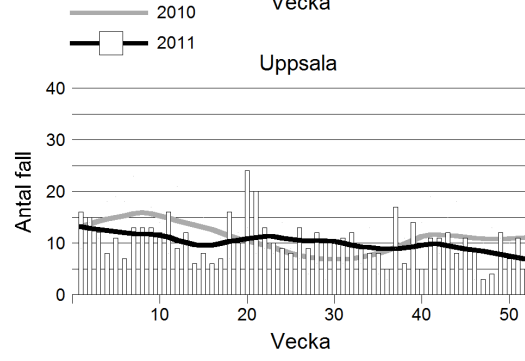
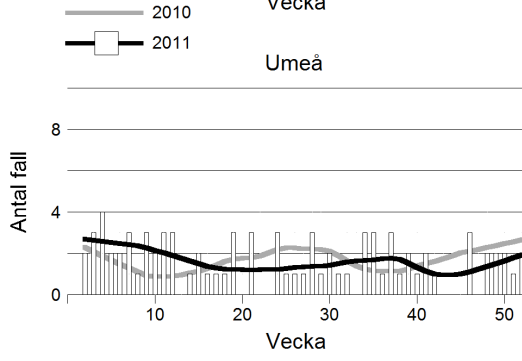
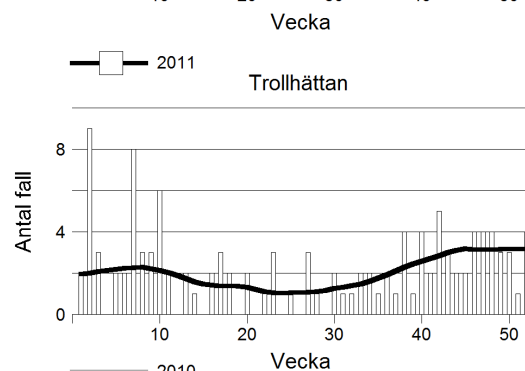
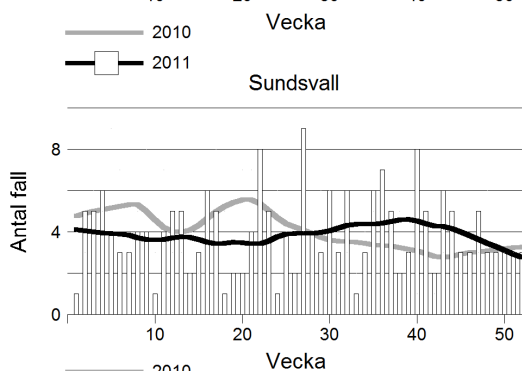
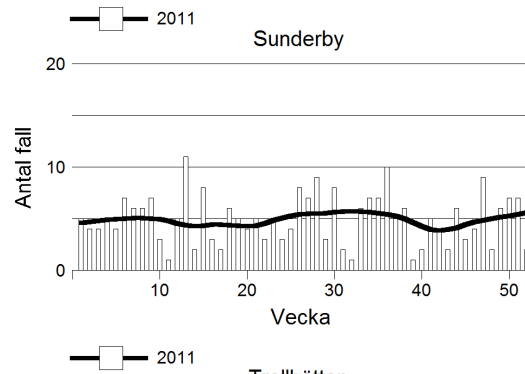
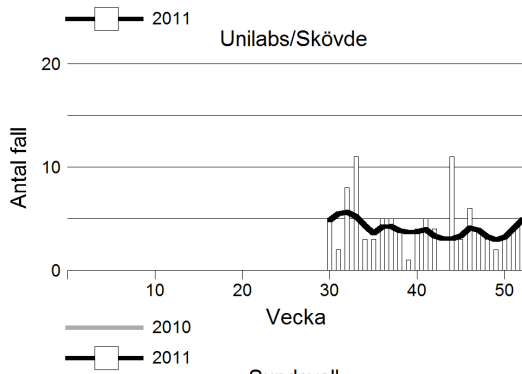
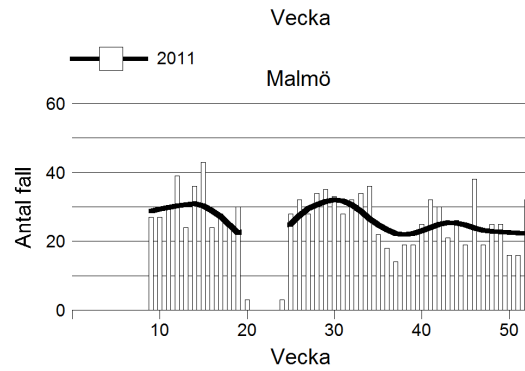
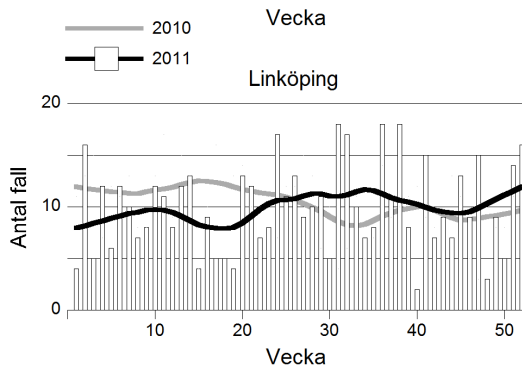
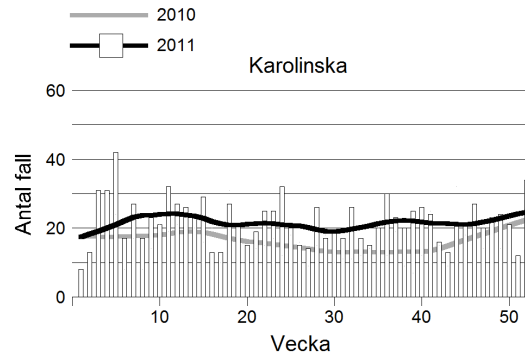
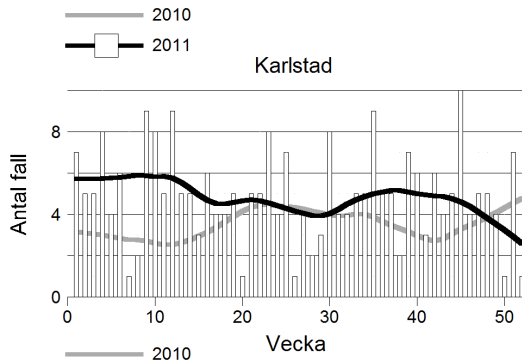
Därefter visas en trendanalys av utvalda laboratorier som avviker från en stabil trend. Där har antalet fall per vecka plottats mot antal fall som rapporterats under föregående vecka. Om det föreligger en korrelation mellan antalet fall i närliggande veckor så erhålls en positiv korrelation. Detta betyder att variationen som observeras över tid inte sannolikt beror på slumpen, utan beror på andra faktorer.

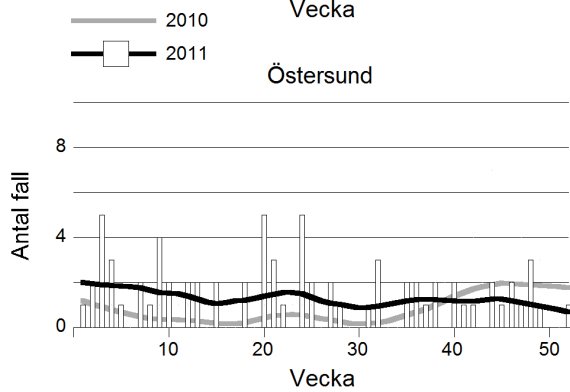
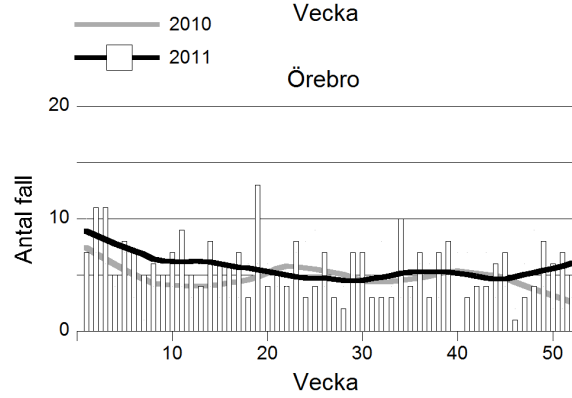
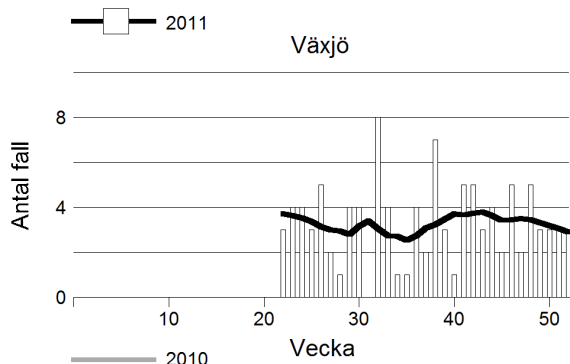
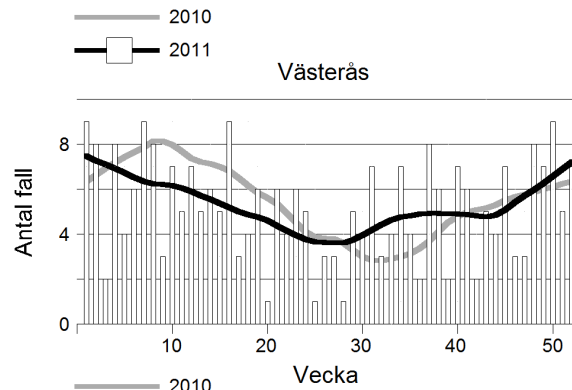
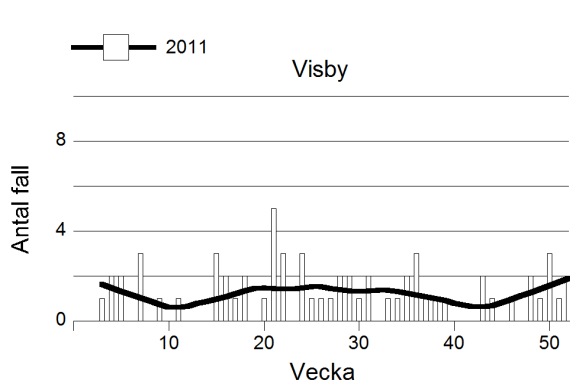
Korrelationens styrka (Pearson correlation, r), har sedan testats med t-test enligt:

$$t = r / (\text{SQR}((1-r^2)/(n-2)))$$

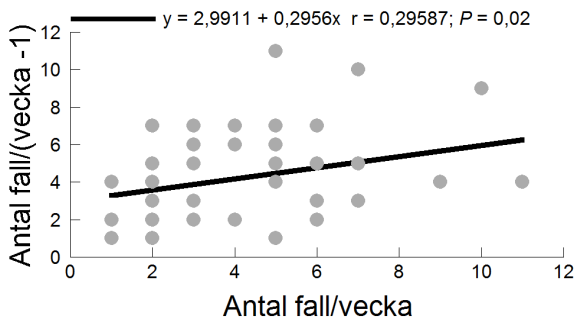
Thomas Åkerlund, Mikrobiolog, Smittskyddsinstitutet



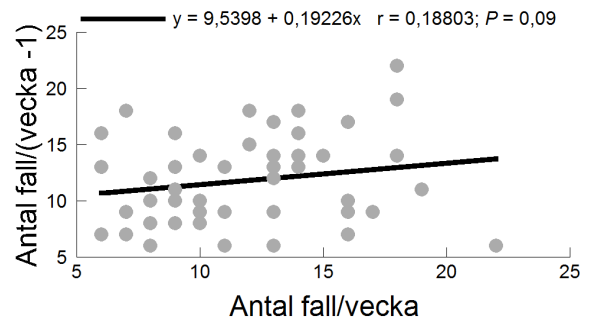




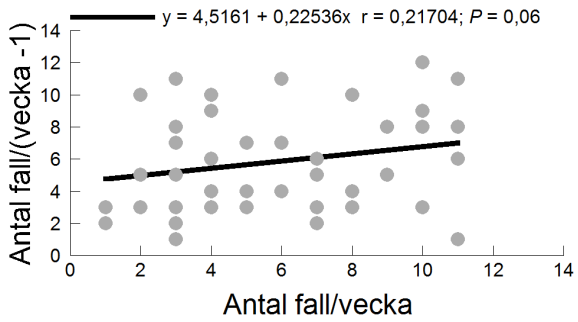
Falun



Göteborg



Jönköping



Kalmar

