



Folkhälsomyndigheten

Clostridium difficile årsrapport 2016

Fortsatt minskning av den totala incidensen och kraftig minskning av andelen multiresistens



Clostridium difficile årsrapport 2016

Fortsatt minskning av den totala incidensen och kraftig minskning av andelen multiresistens

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav lämnat en deklARATION av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan beställas från: Folkhälsomyndighetens publikationsservice,
e-post: publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se.

Den kan även laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2017.

Artikelnummer: 01207-2017

Förord

Denna lägesrapport är en årlig sammanfattning om den nationella övervakningen av 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 diagnostisk prestanda. Målgrupperna är framförallt landets kliniska laboratorier, vårdhygienenheter och Smittskyddsenheter. Produktionen är ett samarbete mellan landets laboratorier och Folkhälsomyndigheten. Ansvariga för sammanställningen är Barbro Mäkitalo vid enheten för Övervakning och samordning samt Kristina Rizzardi, enheten för Laborativ bakterieövervakning. De som deltagit i framtagandet av denna rapport är utöver de ansvariga, Thomas Åkerlund och Ingela Alefjord vid enheten för Laborativ bakterieövervakning samt Olov Aspevall vid enheten för Övervakning och samordning.

Folkhälsomyndigheten

Karin Tegmark Wisell

Avdelningschef för avdelningen för mikrobiologi

Innehåll

Förkortningar	8
Sammanfattning	9
Summary	10
Bakgrund och syfte	11
Resultat	12
Den frivilliga laboratorierapporteringen	12
Skillnader mellan län	13
Minskat antal provtagningar	13
Diagnostik	15
Typning och resistensbestämning av <i>C. difficile</i>	16
Referenser	21

Förkortningar

C. difficile:	Clostridium difficile
CDI:	Clostridium difficile infektion
MIC:	Minimal inhibitory concentration
SNP:	Single nucleotide polymorphism
PCR:	Polymerase chain reaction
NAAT:	Nucleic acid amplification test
MDR	Multiresistens (i detta sammanhang resistens mot klindamycin, erytromycin och moxifloxacin)

Sammanfattning

Enligt rapporteringarna från de kliniskt mikrobiologiska laboratorierna minskade incidensen av Clostridium difficile-infektion med nio procent 2016 jämfört med 2015, vilket innebär att incidensen sjunkit med 27 procent sedan 2007. Antalet fall fortsätter att sjunka även i början på 2017 vilket visar att sjukdomsbördan kan reduceras ytterligare. En trolig anledning till den minskning som vi observerat årligen sedan 2012 kan vara lyckade vårdhygieniska insatser och rationell antibiotikaanvändning som har lett till en tydlig minskning av framförallt resistenta och utbrottsbenägna isolat. Vidare noterades, under 2016, en halvering av multiresistenta isolat jämfört med 2015.

I den frivilliga laborierapporteringen av C. difficile registrerades totalt 6613 nya fall under 2016 jämfört med 7112 fall 2015. Incidens var 66 fall per 100 000 invånare och flertalet län uppvisade kraftiga incidensminskningar. Skåne och Norrbottens län uppvisade däremot en incidensökning mellan 2015 och 2016.

Inga större utbrott rapporterades under 2016. Utöver en kraftig minskning av multiresistenta isolat kunde färre isolat resistenta mot moxifloxacin, erytromycin eller klindamycin konstateras i den nationella stickprovsövervakningen.

En genomisk släktskapsanalys av historiska isolat av den utbrottsbenägna PCR ribotypen 017 tyder på att två olika kluster har etablerats i Sverige. De flesta isolaten av ribotyp 017 är nära genetiskt besläktade vilket talar för en i tid relativt närliggande gemensam smittkälla.

Summary

Clostridium difficile yearly report 2016

According to reports collected by the clinical microbiology laboratories, the incidence of *C. difficile* in Sweden decreased by 9% between 2015 and 2016. Between 2007 and 2016, the total incidence has dropped by 27%, and the numbers have continued to fall through the beginning of 2017. These results demonstrate the success of current interventions and suggest that rational antibiotic prescriptions and improved infection control should continue to be the focus of future efforts. Such interventions have probably lead to the dramatic decrease in multi drug resistant isolates observed in 2016, which have diminished by 58% compared to 2015.

In the voluntary surveillance program of *C. difficile* in Sweden, a total of 6,613 new cases were reported in 2016 compared to 7,112 cases in 2015. Most counties showed a decreased incidence, only two counties, Skåne and Norrbotten showed an increase in incidence.

No major outbreaks were reported during 2016. Fewer isolates resistant against moxifloxacin, erythromycin or clindamycin were characterized in 2016.

A genomic analysis of national isolates belonging to ribotype 017 show that two clusters have been established in Sweden. Most isolates of ribotype 017 are genetically closely related which suggest a single common ancestral source.

Bakgrund och syfte

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. En del patienter får en svårare infektion med kraftig inflammation i tjocktarmen (pseudomembranös kolit) vilket är förknippat med en högre dödlighet. De senaste 10 åren har rapporterade incidensen och allvarlighetsgraden av CDI ökat i världen.

Ökningen orsakas sannolikt av flera faktorer, exempelvis en spridning av mer aggressiva typer av *C. difficile*, ökad användning av antibiotika och större riskgrupper. En förbättrad övervakning förväntas i allmänhet leda till förbättrade förebyggande åtgärder och därmed minskade förekomst, men den kan även leda till ökande incidens genom att fler fall upptäcks. CDI-problematiken kan dock i stor omfattning förebyggas, vilket visat sig i England och Wales där incidensen och antalet avlidna har minskat kraftigt mellan 2007 och 2012 (1, 2).

För att kunna följa det epidemiologiska läget i Sverige 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, till att definiera baslinjen för respektive upptagningsområdes förekomst av *C. difficile* och för att upptäcka trender och utbrott, som underlag för interventioner och preventivt arbete på lokal och nationell nivå. Övervakningssystemet kompletteras med stickprovsinsamlingar av *C. difficile*-isolat vilka karakteriseras med PCR ribotyping och resistensbestämning mot ett antal indikatorantibiotika och de två behandlingsalternativen metronidazol och vankomycin.

Resultat

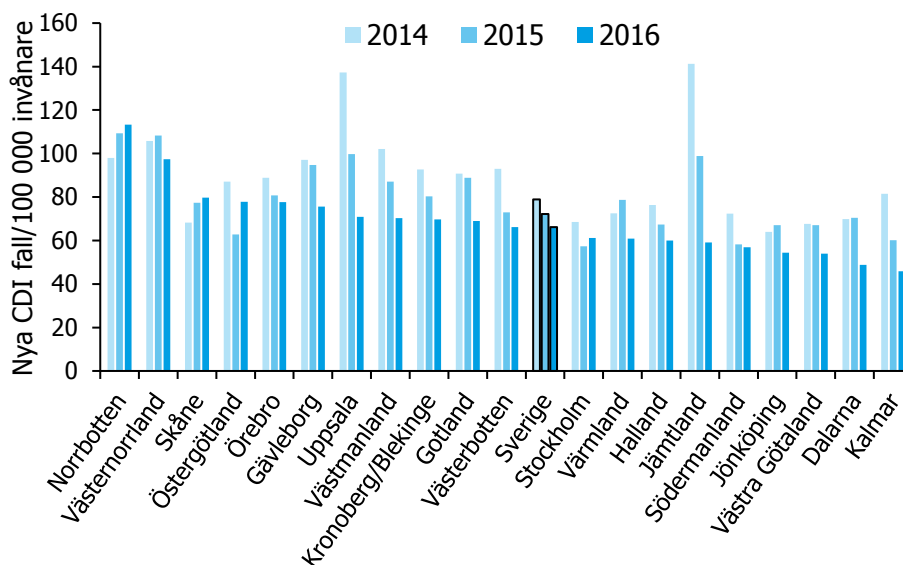
Den frivilliga laboratorierapporteringen

Sedan 2012 deltar samtliga 26 kliniska mikrobiologiska laboratorier som utför primärdiagnostik för *Clostridium difficile* i den frivilliga rapporteringen. Under 2016 anmäldes totalt 8907 positiva prov för *C. difficile*. Av dessa betraktas 6613 som nydiagnostiserade fall. Det är en minskning av antalet fall jämfört med 2015 då 7112 nya fall rapporterades. Siffran 6613 baseras på antalet isolat som uppfyller falldefinitionen för CDI (se fotnot i Fig.1) och består av 6210 prov som rapporterats som nydiagnostiserade fall summerat med 403 prov där sådan information saknats.

Figur 1. Incidens av nya CDI fall¹ per 100 000 invånare 2014-2016 uppdelat per län.

Invånarantalet i länet har använts som nämnardata i incidensberäkningen. Där information om i vilket län provet har tagits saknades, har det län som vanligen rapporterats av laboratoriet använts i beräkningarna. För Jönköpings län används siffror från Jönköpings läns landstings hemsida då rapporteringen visat felaktiga siffror.

¹Ett fall betraktas som nytt om minst åtta veckor har förflutit sedan föregående positivt prov, i annat fall räknas det som pågående sjukdomsperiod eller recidiv. Det överensstämmer med den europeiska falldefinitionen av CDI.



Den nationella incidensen 2016 var 66 fall per 100 000 invånare, vilket är en minskning jämfört med 72 och 79 fall per 100 000 invånare under 2015 respektive 2014 (Fig. 1). Observera 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 försiktighet. Nationellt låg antalet nydiagnostiserade fall av *C. difficile* under 2016, på 10,1 fall per 10 000 slutenvårdsdagar, vilket visar att incidensen har sjunkit något sedan 2014 (Fig. 2). Under 2016 låg 11 län över genomsnittet för riket (10,1 fall/10 000 vård dagar). Två län, Norrbotten och Skåne,

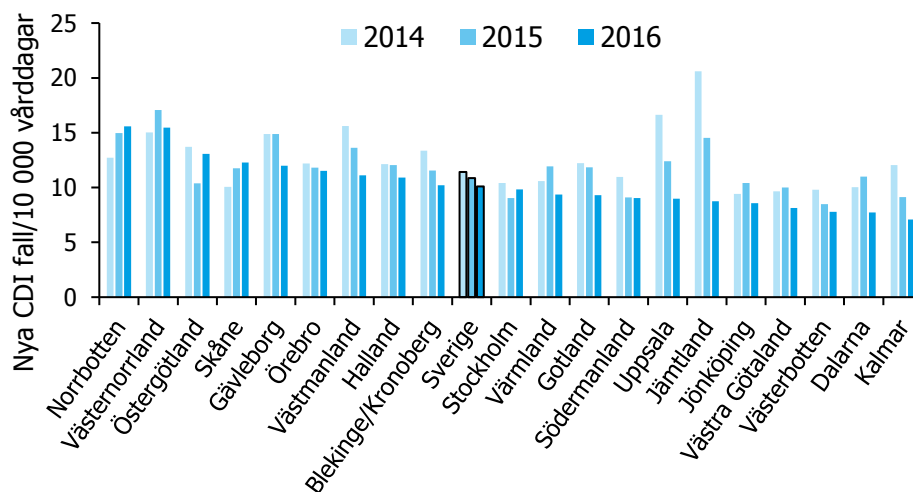
uppvisar en fortsatt ökning av incidensen sedan 2014, ökningen noteras sett både till incidens per 10 000 vård dagar och incidens per 100 000 invånare. Två län, Uppsala och Jämtland uppvisar en synnerlig kraftig incidensminskning sedan 2014.

Skillnader mellan län

Skillnaderna i incidens mellan länen ökade under 2016 jämfört med föregående år (spridning 46-113 per 100 000 jämfört med 59-109 invånare 2015). Trots det har incidensen under 2016 minskat på bred front, 16 av 21 regioner uppvisar en minskning i incidens jämfört med 2015, men flertalet län/regioner uppvisar även en konstant minskning sedan 2014 (Fig. 1 och 2). Incidensminskningen under 2016 indikerar att ytterligare minskningar för hela riket bör vara möjliga, speciellt i Norrbotten och Skåne där vi, i motsatt till övriga landet, ser en ökning av incidensen från 2014. Även om majoriteten av länen har en trend av minskad incidens finns det fortfarande län där incidensen varierar både upp och ner över tid. Avvikelserna kan bero på förändringar i rapporteringen, provtagningsalgoritmen eller diagnostiken, på att prov tillfälligt har skickats till ett annat laboratorium, eller på utbrott av *C. difficile*.

Figur 2. Incidens av nya CDI fall per 10 000 vård dagar 2014-2016 uppdelat per län.

Incidensen för 2016 är beräknad på 2015 års vård dagar. Där information om i vilket län provet har tagits saknades, har det län som vanligen rapporteras av laboratoriet använts i beräkningarna. För Jönköpings län används siffror från Jönköpings läns landstings hemsida då rapporteringen visat felaktiga siffror.



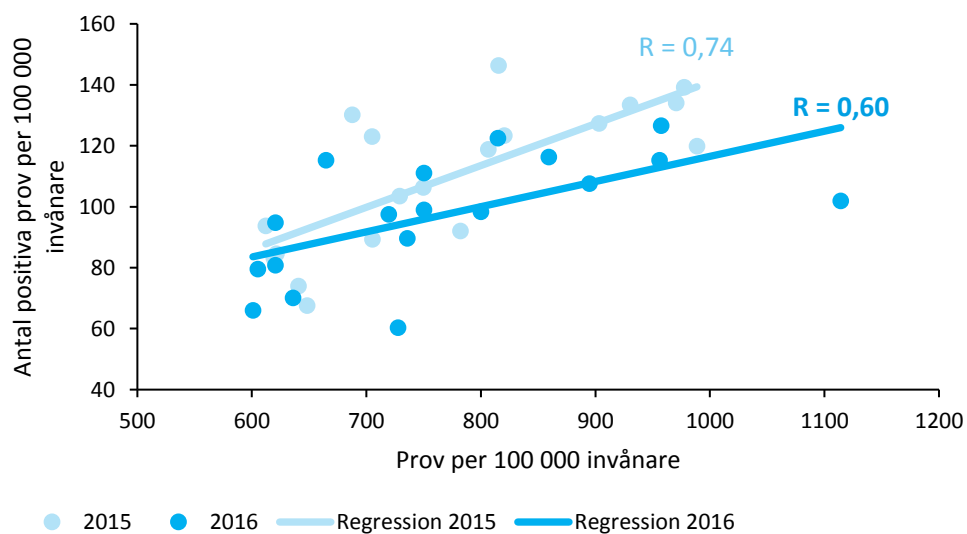
Oförändrat antal provtagningar

Provtagningsfrekvensen för prov med frågeställningen ”*C. difficile*” var 744 prov per 100 000 invånare 2016 (2015: 739 prov/100 000 invånare). Data från Norrbotten, Västernorrland, Göteborg och Borås saknas i nämnardataenkäten och de är därför inte medräknade i analysen.

Jämfört med tidigare år så har andelen analyser för *C. difficile* varit relativt oförändrad och som tidigare varierar provtagningsfrekvensen mellan länen (601-1114 prov per 100 000 invånare). Kronoberg, Jämtland och Örebro län rapporterar de högsta provtagningsfrekvenserna. Orsaken till att dessa län ligger högt är delvis okänt, men möjliga orsaker är att fler prov tas i samband med utbrott/smittspridning alternativt att en provtagningsalgoritm/indikation som hittar fler patienter används.

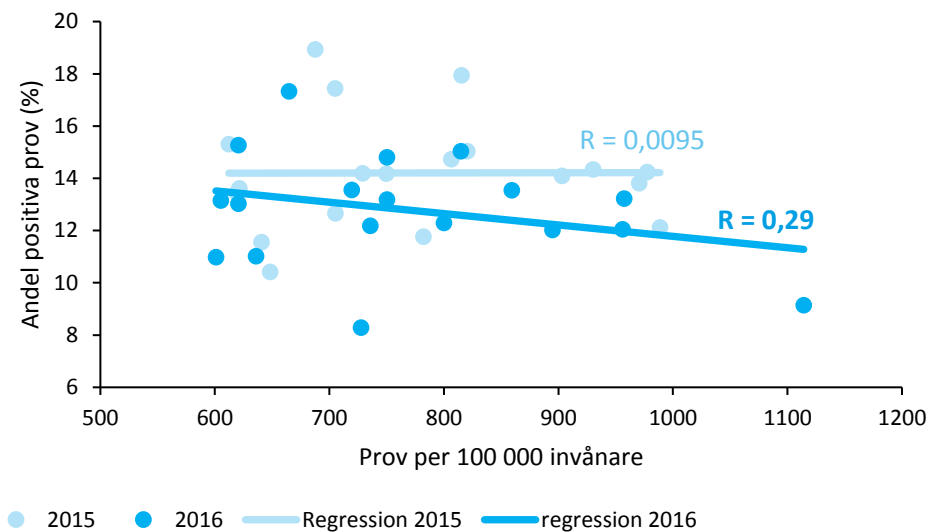
Det föreligger fortsatt en positiv korrelation mellan incidensen och provtagningsfrekvensen ($R=0,60$), vilket betyder att län med högre incidens även har en ökad provtagningsfrekvens (Fig. 3). R-värdet har dock sjunkit från 0,74 2015 och analysen av positivitetsfrekvensen i förhållande till provtagningsfrekvensen indikerar att en viss mättnad i nivån på provtagning har skett 2016 jämfört med 2015. Positivitetsfrekvens i förhållande till provtagningsfrekvensen 2016, har en svag negativ korrelation ($R= 0,29$ Fig. 4), jämfört med en avsaknad av korrelation 2015 ($R= 0,0095$). En del län med högre provtagningsfrekvenser har till viss del varit associerade med en lägre positivitetsfrekvens 2016, och indikerar att det har skett en viss mättnad i nivån på provtagning eller screening av patienter i vissa län.

Figur 3. Relation mellan provtagningsfrekvens och andelen positiva patientprov för 2014 och 2015.



I medel är andelen positiva prov 2015 12,7 procent. Medelvärdet av andelen positiva prov har sjunkit jämfört med 2015 (14,1 procent), dessutom har spridningen ökat något under 2016 (spridning 2016 8,3-17,3 procent, spridning 2015 10,4-17,9 procent).

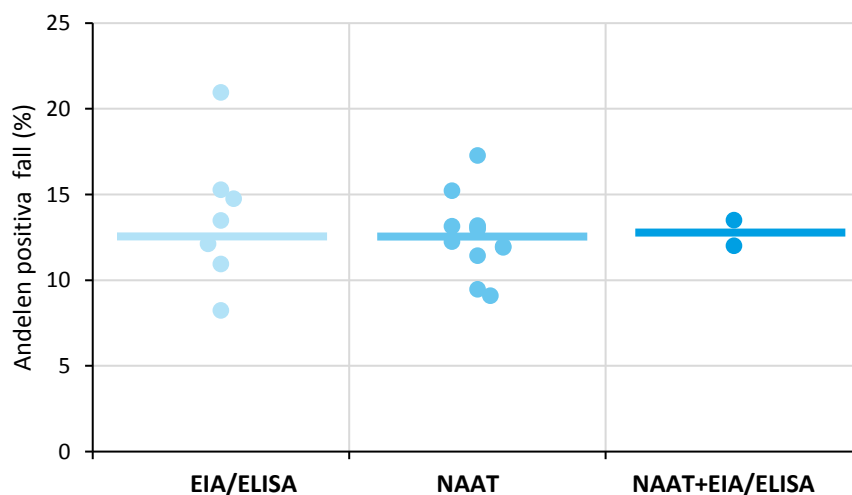
Figur 4. Relation mellan provtagningsfrekvens och frekvens positiva patientprov per 100 000 invånare för 2014 och 2015.



Diagnostik

Sensitiviteten och specificiteten på de diagnostiska metoderna och provtagningsindikationerna påverkar den epidemiologiska övervakningen av CDI. Vid slutet av 2016 utförde 16 av 26 laboratorier diagnostik med PCR/NAAT metod (varav två utför en kombinerad diagnostiskt algoritm med PCR/NAAT plus EIA/ELISA för toxin detektion) och 10 av 26 laboratorier utförde EIA/ELISA baserad diagnostik (ofta kompletterad med odling). Känsligheten hos ELISA-baserad metodik har i flera studier visat sig vara lägre än till exempel odling.

Figur 5. Relation mellan diagnostisk metod och frekvens av positiva patientprov.



Analysen av relationen mellan diagnostisk metodik och andel positiva patientprov visar att EIA/ELISA metodik har även 2016 den största spridningen i andel

positiva fall. Alla tre metoder har likande medelvärde för andel positiva prov (12,1 procent för EIA/ELISA, 12,6 procent för NAAT respektive 12,8 procent för NAAT+EIA/ELISA), vilket indikerar att de diagnostiska algoritmer som används har jämförbar prestanda. Spridningen av andelen positiva fall är lägst i för de laboratorier som använder PCR+EIA/ELISA metodik, men då endast två laboratorier ingår i gruppen ska data tolkas med försiktighet.

Liksom rapporterat i årsrapporten 2015 ses en generellt lägre känslighet av EIA/ELISA för vissa PCR ribotyper, resultaten varierar dock mellan laboratorier och typ av EIA/ELISA-metod som används. Under 2016 var ribotyp 005 följt av ribotyp 002 och 001 de vanligaste typerna som inte detekterades som positiva direkt i faeces, trots toxinproduktion vid odling.

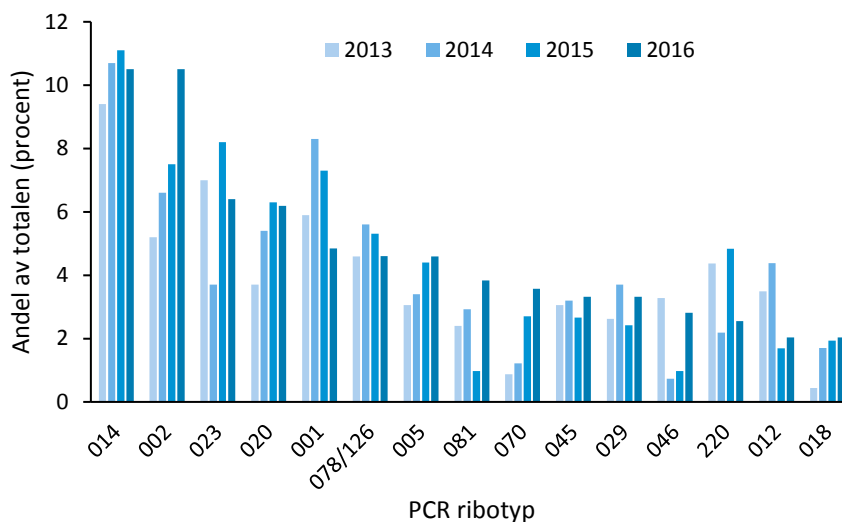
Typning och resistensbestämning av *C. difficile*

Från och med 2009 insamlas samtliga *C. difficile*-isolat framodlade under vecka 11 samt vecka 39 och undersöks med resistensbestämning och PCR ribotypning. Under 2016 skickade laboratorierna in totalt 392 *C. difficile*-isolat och 2015 var motsvarande antal 413. Insamlingen är ett stickprov, som motsvarar cirka 4 procent av det totala antalet fall i Sverige.

Av de typer som förekommer i landet är typ 014 fortsatt den dominerade, dock har typ 002 blivit lika vanlig som typ 014 under 2016 (Fig. 6). Typ 002 och 005 har ökat kontinuerligt sedan 2013, båda typerna missas ofta av ELISA-baserad diagnostik, en förklaring till ökningen kan vara att flertalet laboratorier har övergått till NAAT-baserad diagnostik under perioden 2013-2016. Under 2016 stod de 15 vanligaste typerna för 69 procent av alla insamlade typer, motsvarande siffra för de 15 vanligaste typerna 2015 och 2014 var 73 respektive 66 procent. Ingen större variation har noterats i det totala antalet olika PCR ribotyper som typades under 2016 (84), jämfört med 2015 (82) och 2014 (83).

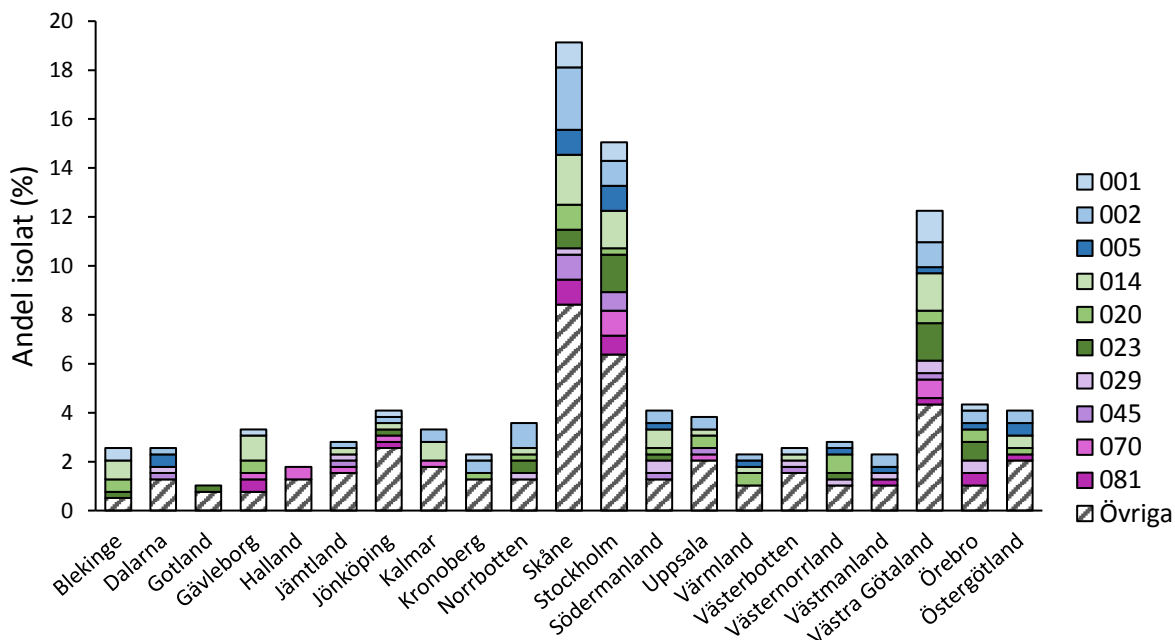
Figur 6. Relativ förekomst av de 15 vanligaste ribotyperna i Sverige 2013-2016.

Data är sorterade efter 2016 års resultat.



Den geografiska fördelningen av typer i förhållande till län presenteras i figur 7, under 2016 identifierades ingen typ som var geografiskt snedfördelat i ett specifikt län.

Figur 7. Geografisk fördelning av de vanligaste C. difficile ribotyper per län 2016.

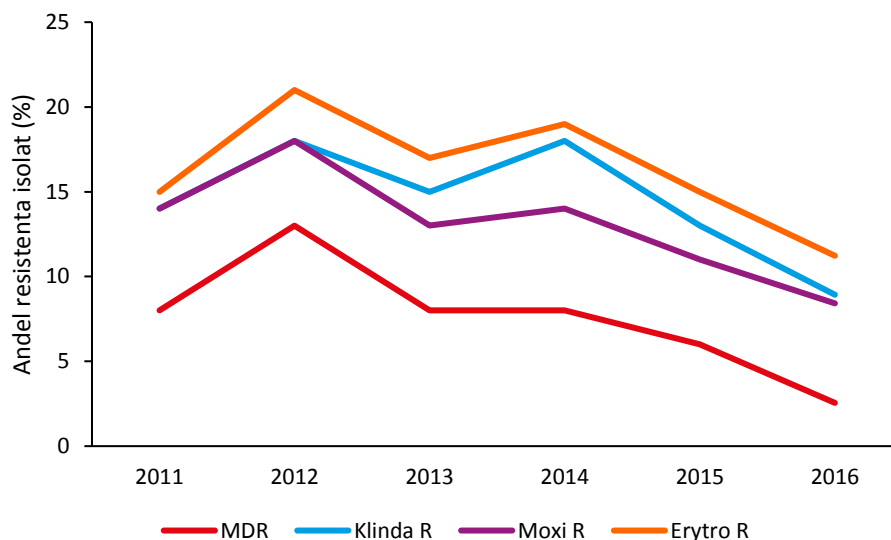


Typ 001 och 012, som i hög grad har varit multiresistent (MDR), det vill säga resistent mot erytromycin, klindamycin och moxifloxacin, har minskat under 2015 och 2016; dessutom har en mindre andel isolat av 001 och 012 burit på MDR jämfört med 2015. Typ 078 har varit konstant sedan 2013, dock så har vi sett en

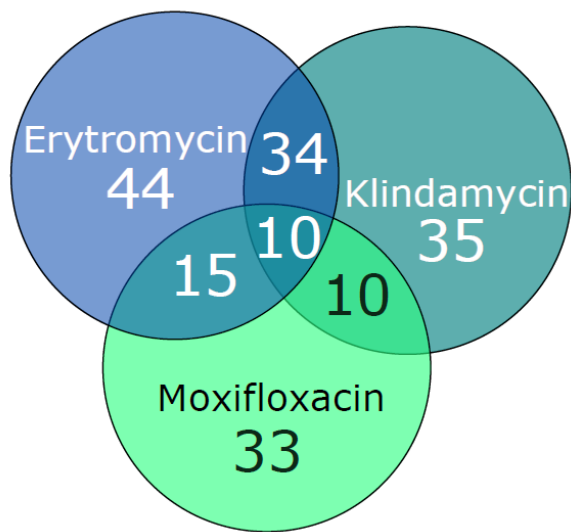
ökning av moxifloxacinresistens hos de isolat som karakteriserades 2016 (40 procent) jämfört med 2015 (14 procent).

Överlag har andelen resistent isolat som karakteriserats 2016 minskat kraftigt. Jämfört med 2015 har andelen isolat resistent mot klindamycin, erytromycin eller moxifloxacin minskat med 31, 25 respektive 24 procent (Fig 8). Endast 10 MDR isolat karakteriserades 2016, en minskning med 58 procent jämfört med 2015 (n=24) (Fig. 9). MDR isolaten tillhörde PCR ribotyp 001, 009, 012 (n=2), 017, 027, 046, 078/126 (n=2) och 084 (Fig. 10). Värt att notera är att tre av dessa isolat (001, 009 och 084) bedömdes som toxinnegativa direkt på feces men de uppodlade stammarna var toxinpositiva. Sedan 2012 noteras inte bara en minskning av MDR isolat men även en ökad typdiversitet (Fig. 10), denna förändring kan vara kopplad både till lyckade vårdhygieniska åtgärder samt rationell antibiotikaanvändning (3, 4). De utbrottsbenägna typerna 012, 046, 017 och 231 (5, 6) är de som minskat mest över åren, att dessa typer minskat kraftigt från 2012 kan även vara en förklaring till den kontinuerliga incidensminskning vi har uppmätt sedan 2012.

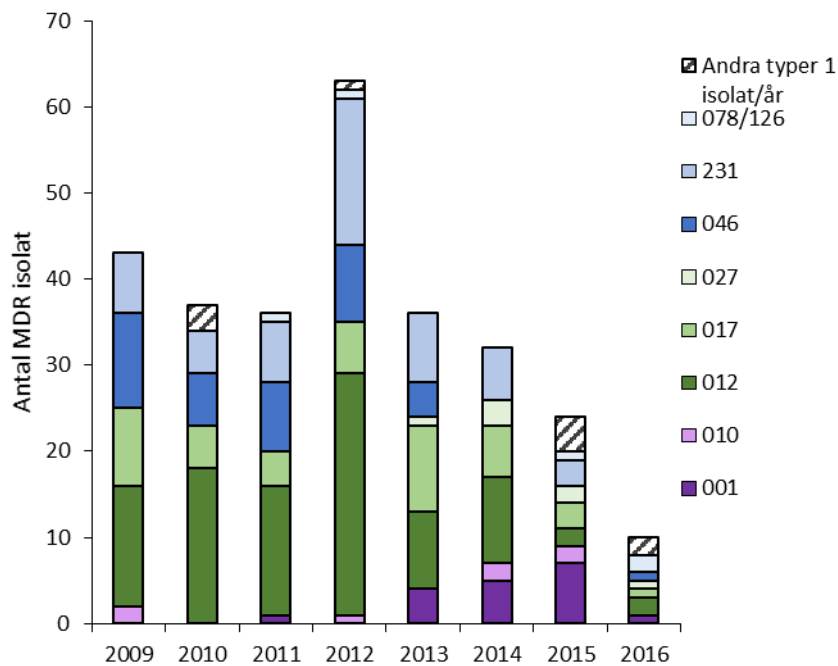
Figur 8. Andel isolat som uppvisar resistens mot indikatorantibiotika och MDR 2011-2016.



Figur 9. Antal isolat som uppvisade resistens mot indikatorantibiotika erytromycin, klindamycin och moxifloxacin 2016. n=392



Figur 10. Typfördelning av MDR isolat 2009-2016



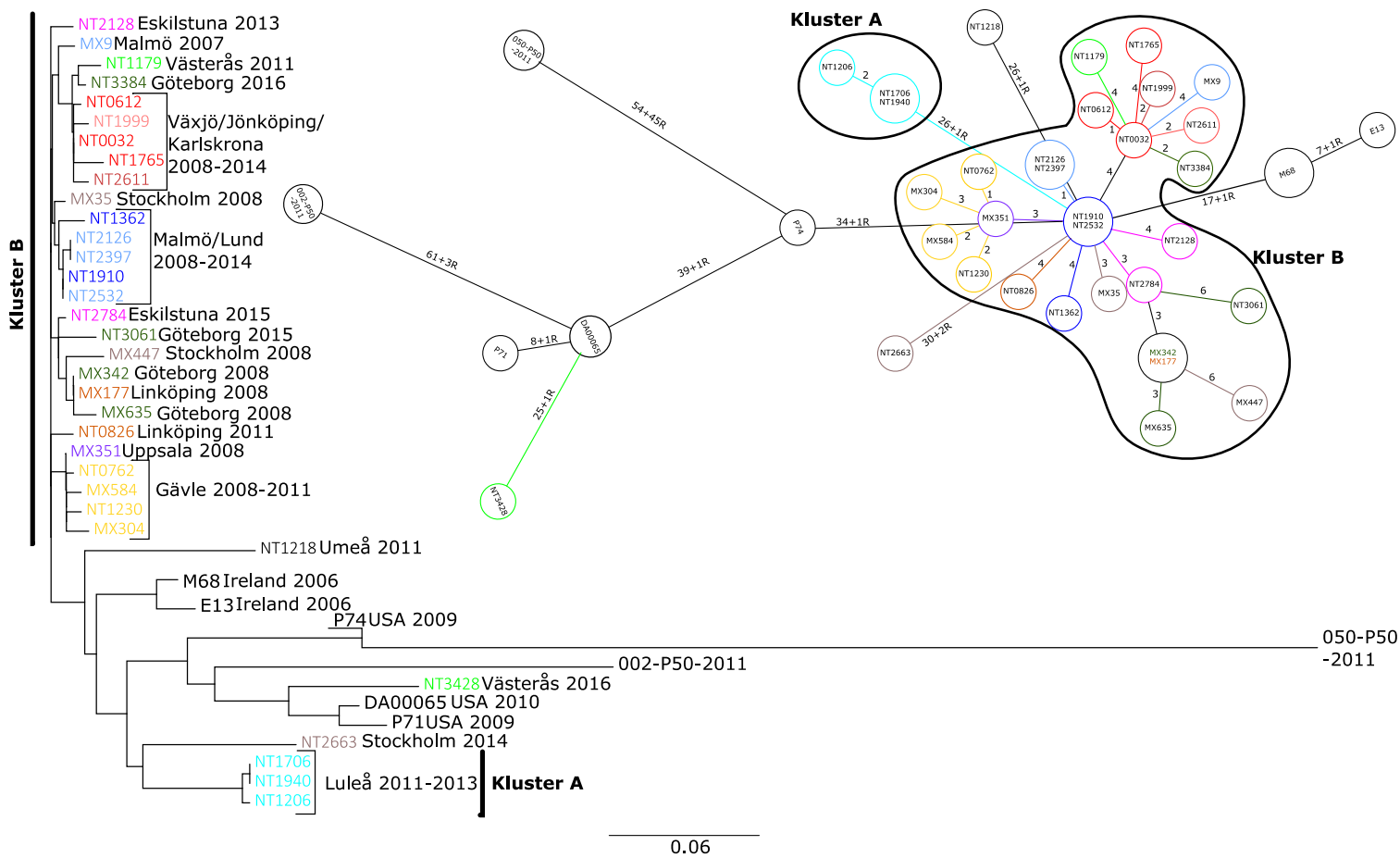
Under 2016 utfördes en släktskapsanalys av PCR ribotyp 017 med helgenomssekvensering. Resultaten visade att de svenska isolaten från den mikrobiella stickprovsovervakningen bildar två tydliga kluster med genetiskt nära relaterade isolat inom respektive kluster, ett litet (n=3) som är lokaliserat till Norrbotten (Luleå) och som benämns kluster A och ett stort (n=27) som har en bred förekomst över landet (Fig. 11) och benämns kluster B. Tre isolat (Västerås, Stockholm och Umeå) uppvisar ingen nära släktskapsrelation med övriga isolat, liksom de internationella isolaten som inkluderats i analysen. Eftersom det skiljer få

(0-5) SNPs mellan isolaten inom kluster B bedöms de, trots att de är spridda över stora delar av landet, i tiden ha ett relativt nära gemensamt ursprung.

Sammanfattningsvis visar analysen med helgenomsekvensering att PCR ribotyp 017 antagligen har etablerats i Sverige vid olika tillfällen men att ett kluster av genetiskt nära besläktade isolat under en 10-års-period spridits både inom och mellan län i ett område från Malmö/Lund i söder till Gävle i norr.

Figur 11. Släktskapsrelation mellan isolat av PCR ribotyp 017 insamlade mellan 2007 och 2016 redovisat som neighbor joining tree (vänster) samt minimal spanning tree (höger).

Skalan längst ner i bilden visar mutationsfrekvensen i neighbor joining tree. Skillnaderna i SNPs mellan isolaten i minimal spanning tree visas som heltal i figuren. R representerar antal större rekombinationsevent.



Referenser

1. Cole A. MRSA and C difficile deaths continue to fall in England and Wales. *BMJ*. 2013;347:f5278. PubMed PMID: 23982414.
2. Wilcox MH, Shetty N, Fawley WN, Shemko M, Coen P, Birtles A, et al. Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct;55(8):1056-63. PubMed PMID: 22784871.
3. Akpan M, Ahmad R, Shebl N, Ashiru-Oredope D. A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. *Antibiotics*. 2016;5(1):5.
4. Pitiriga V, Vrioni G, Saroglou G, Tsakris A. The Impact of Antibiotic Stewardship Programs in Combating Quinolone Resistance: A Systematic Review and Recommendations for More Efficient Interventions. *Advances in Therapy*. 2017;34(4):854-65.
5. Harvala H, Alm E, Åkerlund T, Rizzardi K. Emergence and spread of moxifloxacin-resistant *Clostridium difficile* ribotype 231 in Sweden between 2006 and 2015. *New Microbes New Infect*. 2016 Sep 16;14:58-66.
6. Toepfer M, Magnusson C, Norén T, Hansen I, Iveroth P and Offenbartl K. Lömsk och omfattande utbrott av *Clostridium difficile*. *Läkartidningen* 2014;111:CIIL

Denna rapport är en årlig lägesrapport om 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.

Rapporten visar att incidensen av Clostridium difficile-infektion minskade med 9 procent mellan åren 2014 och 2015. Från år 2007 till 2015 har incidensen minskat med 20 procent och sjunkande siffror i början på 2016 visar att sjukdomsördan kan reduceras ytterligare. Resultaten belyser vikten av ett fortsatt aktivt arbete kring rationell antibiotika-förskrivning och förbättrad vårdhygien.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, SE-171 82 Solna **Östersund** Forskarens väg 3, SE-831 40 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se