

# Lömskt och omfattande utbrott av *Clostridium difficile*

## Ändrade städrutiner och täta utvärderingar halverade infektionerna

**MICHAEL TOEPFER**, leg läkare, fd hygienläkare, Landstinget i Jönköpings län  
mike.toepfer@gmail.com  
**CECILIA MAGNUSSON**, leg läkare, överläkare, infektionskliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping  
**TORBJÖRN NORÉN**, med dr, överläkare, Hygien och smittskydd, Universitetssjukhuset,

Örebro  
**INGER HANSEN**, leg sjuksköterska, vårdutvecklare, Höglandssjukhuset, Eksjö  
**PETER IVEROTH**, leg läkare, smittskyddsläkare, Landstinget i Jönköpings län  
**KARSTEN OFFENBARTL**, docent, fd chefläkare, Höglandssjukhuset, Eksjö

Infektion med *Clostridium difficile* (*C difficile*) kan uppstå efter kolonisering av tarmen med *C difficile*-sporer, som växer till och producerar toxiner. Dessa anaeroba grampositiva stavar kan orsaka symtom av varierande allvarlighetsgrad: alltifrån lindrig diarré till pseudomembranös kolit [1].

I en europeisk studie från 2008 noterades en tremånadersmortalitet på 22 procent, där *C difficile*-infektion bidrog till 40 procent av dödsfallen [2]. I samma studie var frekvensen av sjukhusassocierade *C difficile*-infektioner vid de tre deltagande svenska sjukhusen (9,8/10 000 vård dagar) den tredje högsta bland de 29 deltagande länderna. I en systematisk genomgång av studier av *C difficile*-infektionernas kliniska och ekonomiska påverkan på europeisk sjukvård noterades stora variationer vad gäller mortalitet, recidiv, förlängd vårdtid och merkostnader relaterade till infektionerna, som varierade mellan 50 000 och 100 000 kr per fall år 2010 [3].

Riskfaktorer för *C difficile*-infektion inkluderar föregående antibiotikabehandling, framför allt med cefalosporiner, kinoloner och klindamycin, hög ålder samt behandling med protonpumpshämmare eller kortikosteroider [4-7]. Att vårdas i ett rum där en patient med *C difficile*-infektion tidigare vårdats ökar också risken för sporsmitta från omgivningen [8]. Även asymtomatiska koloniserade patienter kan sprida smitta [9], och kvarvarande *C difficile*-sporer på sjukhus kan utgöra en smittkälla i månader till år [10].

Under tidigt 2000-tal noterades en ökande incidens av *C difficile*-infektioner på flera nordamerikanska och europeiska sjukhus [11]. Ökningen sattes i samband med utbredningen av framför allt en stam, ribotyp 027/BI/NAP1 [12]. Stammen var unik och mer virulent än andra och har undersökts intensivt [13]. Senare undersökningar har dock funnit att förmågan att orsaka svår sjukdom inte är en ribotypspecifik egenskap [14, 15].

### *C difficile*-infektion inte anmälningspliktig i Sverige

I Sverige är *C difficile*-infektion inte en anmälningspliktig sjukdom enligt smittskyddslagen, men antalet fall övervakas av Smittskyddsinstitutet. Antalet fall på enskilda sjukhus kan inte urskiljas, bl a därför att redovisningen endast sker på laboratorienivå. Ett par svenska arbeten för att belysa de nosokomiala *C difficile*-infektionernas epidemiologi gjordes övergripande nationellt och i Örebro län i slutet av 1990-talet och början av 2000-talet [16, 17]. Sedan dess kan situationen ha ändrats med tanke på den heterogena bild som *C difficile*-

infektioner uppvisar på europeiska sjukhus [2]. På 1990-talet har flera pekat på det hot som *C difficile*-infektion utgör mot svensk patientsäkerhet [18-20].

Riktlinjerna för vårdhygien i Nordamerika och Europa rekommenderar att man följer eventuella ökningar av sjukhusassocierad *C difficile*-infektion (insjuknande >48 timmar efter inläggning fram till fyra veckor efter utskrivning) som tecken på ett nosokomialt utbrott [10, 21]. Några europeiska länder har obligatoriska rapporteringssystem för nosokomial *C difficile*-infektion [22, 23], och i tex Ontario i Kanada (befolkningsmängd 13,5 miljoner) publiceras frekvensen av *C difficile*-infektioner på regionens sjukhus på internet varje månad sedan 2008 [24].

### Lokala problem utkristalliseras

I avsaknad av svenska riktlinjer för vad som ska betraktas som en oacceptabel lokal förekomst av *C difficile*-infektion, eller vad som ska klassas som ett utbrott, blev följande faktorer vägledande för att definiera problemet inom Höglandets sjukvårdsområde 2011.

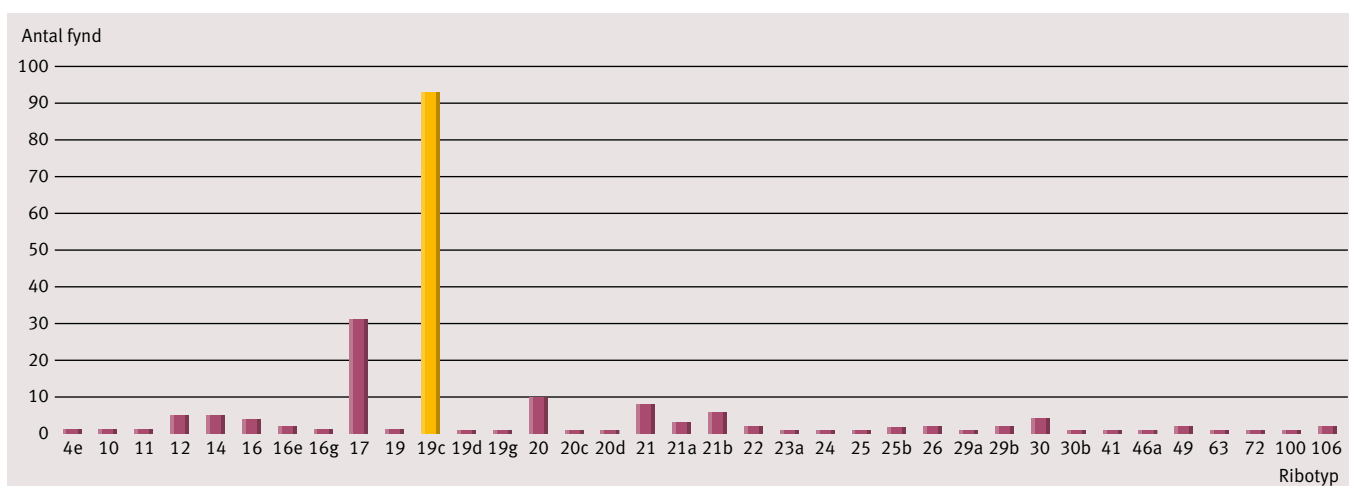
- Smittskyddsinstitutets ribotypningsstudier (insamlingar under en vecka vår och höst) från och med år 2008 noterade inte mer än enstaka fynd av ribotyp 027 i landet [25]. Lokala och regionala anhopningar av andra dominanta ribotyper upptäcktes dock åren 2008-2009. I landstinget i Jönköpings län var det framför allt ribotyp 046 (svensk beteckning 19c) som uppmärksammades. Lokal eftergranskning av studiematerialet visade att länets fynd av ribotyp 046 uteslutande kom från Höglandets sjukvårdsområde.
- Avvikelsen rörande ribotyp 046 föranledde utökad ribotypning av kliniska isolat åren 2010-2011. Ribotyp 046 visade sig ha en särställning bland de lokala stammarna (Figur 1).
- Analysresultaten från 2010 visade stor skevhet i positivitet för *C difficile*-proven i länet. Unika provtagna personer från sjukvårdsområdet var positiva i 34 procent, jämfört med i 21 procent från resterande länet (230 positiva, n = 681, jämfört med 273, n = 1 270).
- Sammanställningar av resultat från både den halvårsvisa nationella punktprevalensmätningen av vårdrelaterade infektioner, mätningar sammanställda av Sveriges Kommuner och landsting och extra insatta lokala månatliga preva-

### ■ SAMMANFATTAT

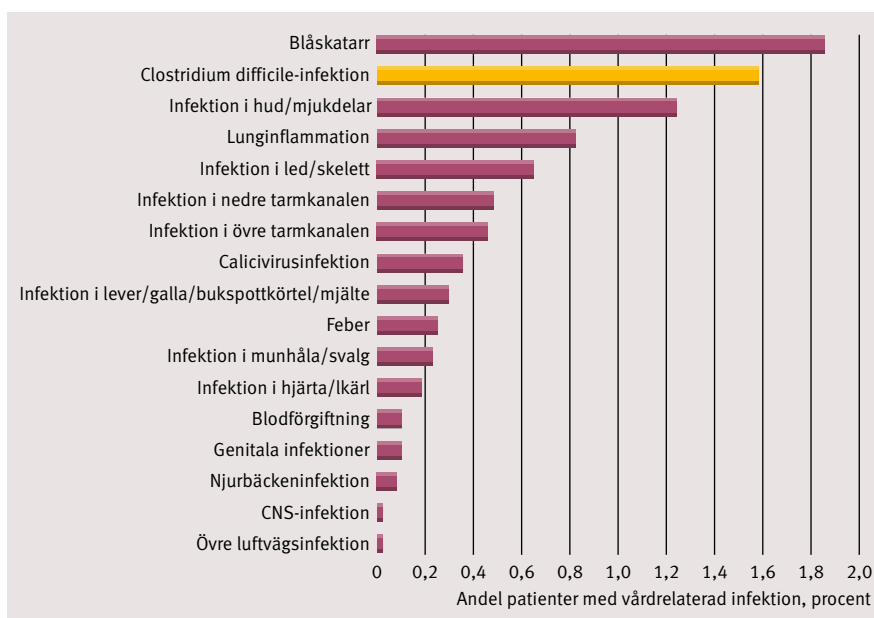
Inom Höglandets sjukvårdsområde upptäcktes 2011 en avsevärt högre frekvens av *Clostridium difficile*-infektion än i de två andra sjukvårdsområdena i landstinget i Jönköpings län. Åtgärder från juni 2011 fokuserade på städning, snabbare diagnostik och fallrapportering, men ingen förbättring sågs vid utvärdering efter ett halvår. En ny satsning från april 2012 med storstädning av sjukhusets

avdelningar med spordödande medel resulterade i 50 procents minskning av infektionerna jämfört med motsvarande månader 2011.

Övervakning av *Clostridium difficile*-infektioner på sjukhusnivå och städning med spordödande medel har inte varit praxis inom svensk sjukvård. Dessa verktyg liksom rationell antibiotikaanvändning kunde effektivt bekämpa och förhindra infektionerna.



**Figur 1.** Ribotypfördelning bland kliniska C difficile-isolat från 195 personer testade i Höglandssjukhusets upptagningsområde åren 2010–2011 (n = 202). Ribotyp enligt svensk beteckning.



**Figur 2.** Diagnosgrupper vid punktprevalensmätning av vårdrelaterade infektioner på Höglandssjukhuset hösten 2008–våren 2011 (24 mätningar, 4,750 patientobservationer).

lensmätningar visade en iögonfallande stor mängd C difficile-infektioner på Höglandet (Figur 2).

- Förutom objektiva datainsamlingar inhämtades information från olika personalgrupper på Höglandssjukhuset. De gav en samlad bild av gradvis ökade kliniska C difficile-infektionbekymmer sedan flera år tillbaka.

### Åtgärder

Höglandssjukhusets ledning bildade med stöd av Smittskydd och vårdhygien våren 2011 en C difficile-infektionsutbrotsgrupp som utarbetade en handlingsplan eftersom vägledning från svenska utbrott av infektionen saknas.

Utländska studier och riktlinjer betonar vikten av dels återhållsamhet i användningen av antibiotika (framför allt cefo-

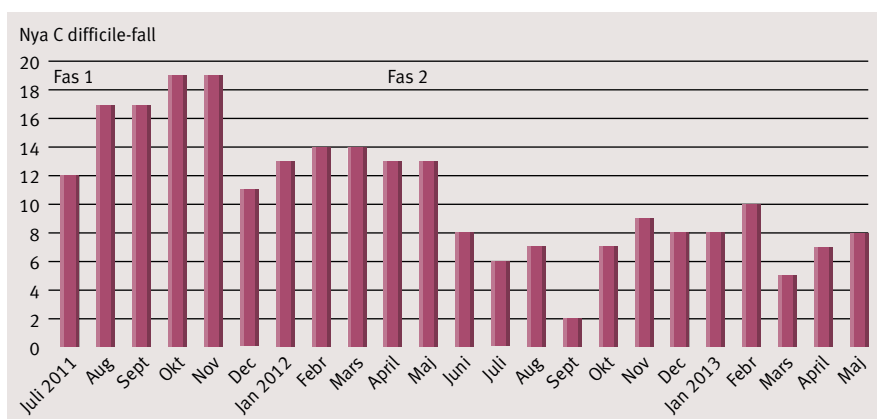
»Unika provtagna personer från sjukvårdsområdet var positiva i 34 procent, jämfört med i 21 procent från resterande länet ...«

taxim och fluorokinoloner), dels att hygienåtgärder implementeras för att hindra spridning av C difficile-sporer i sjukhusmiljön. Riktlinjerna förordar också monitorering av laboratorieanalyser avseende C difficile-infektion med efterföljande klassificering av fallens samband med föregående slutenvård samt uppskattning av antalet nya fall av C difficile per totala vård dagar på sjukhus i utbrottsområdet [7, 10, 21, 26].

**Fas 1.** I inledningsfasen (27 april 2011 till 14 februari 2012) fokuserade insatserna på städning och hygienrutiner. Redan etablerade rutiner var enkelrum för patienter med C difficile-infektion och för personalen handhygien med tvål och vatten före desinfektion med handsprit efter vårdkontakt. Städningarna baserades på användning av enbart Virkon, ett icke-sporödande desinfektionsmedel, som har varit den vanligaste rutinen vid C difficile-infektioner.

Därutöver beslöt smittskyddsläkaren och sjukhusets chefläkare att alla nya fall av C difficile-infektion skulle vara anmälningspliktiga från och med juni 2011. Individer med positivt provresultat räknades som nytt fall maximalt en gång under en åttaveckorsperiod. En blankett för anmälan av nya fall utformades för att stärka uppmärksamheten på hygienåtgärder, allmänna principer om antibiotikaanvändning och individuell infektionsbehandling. De lokala Stramarutinerna för antibiotika behölls oförändrade, och länets infektionsklinik ordnade undervisning om Stramariktlinjerna för läkare. Anmälningsplikten synliggjorde även bakomliggande antibiotika för forskrivaren. En dygnet runt-service för diagnostik av C difficile-infektion med tre timmars svarstid startades på Höglandssjukhuset.

**Resultat.** Under hösten 2011 uppgick andelen nyinsjuknade i C difficile-infektion på Höglandet (sjukhusassocierade och icke-sjukhusassocierade fall) till ca 2,25 fall/1000 vård dagar. Majoriteten, ca 75 procent, klassades som sjukhusassocierade, och Höglandets totala antal nya fall av C difficile-infektion var månadsvis nära nog dubbelt så stort som i Jönköpings sjukvårdsområde (där befolkningen är 30 procent större och



Figur 3. Nya fall av C difficile-infektion i Högländssjukhusets upptagningsområde åren 2011–2013.

## »Nya åtgärdsförslag övervägdes, och framför allt städrutiner kom i fokus ...«

Länssjukhuset Ryhov omfattar flera länsövergripande kliniker. Läget betraktades fortfarande som allvarligt.

Trots ett halvårs åtgärder kunde utbrottet inte begränsas. Detta tillsammans med fallgranskningar, där man tex noterade att minst 30 procent av patienterna avled inom sex månader efter sin C difficile-infektion, gav incitament till att överväga extraordinära insatser. Socialstyrelsen informerades om infektionsläget. Nya åtgärdsförslag övervägdes, och framför allt städrutiner kom i fokus efter konsultation med en hygienläkarkollega (Michael Gardam, University Health Network, Ontario, Kanada) med bred erfarenhet av utbrott av C difficile-infektion. Det visade sig att vår fas 1-strategi, att inte använda de spordödande rengöringsmedel som rekommenderas i både europeiska och amerikanska riktlinjer, var det som skilde sig mest från andras lyckade insatser [10, 21].

**Fas 2** startade den 14 februari 2012. Under första halvåret 2012 inhämtades kunskap om hypoklorits spordödande egenskaper och hur det skulle hanteras som rengöringsmedel. Man bestämde sig för att använda hypoklorit (Klorin) i spädningen 1:10. Städpersonal anställdes, riktade PM utarbetades för städning av hela vårdavdelningar i form av engångsstorstädning och därefter i anslutning till nya fall. Logistiken för patientevakueringar planerades. Storstädningen pågick i etapper april–augusti 2012 under pågående verksamhet. Till stor hjälp under städningen var att vi av en tillfällighet kunde utnyttja nybyggda avdelningar för de evakuerade patienterna. Efter storstädningen ingick hypoklorit i städrutinerna kring patienter med C difficile-infektion, enligt de nya rekommendationerna [27]. Dessutom utökades den ordinarie sjukhusstädningen (av ordinarie städpersonal) från fem till sju dagar i veckan.

**Resultat.** Från det att storstädning genomfördes sommaren 2012 noterades en mer än 50-procentig minskning av antalet nya fall jämfört med motsvarande månader under sommaren–hösten 2011 (Figur 3).

### Diskussion

På Högländssjukhuset upptäcktes 2011 ett utbrott av C difficile-infektion, där en moxifloxacinresistent C difficile-stam av ribotypen 046 (19c) dominerade. Denna typ är sällsynt i övriga Sverige (prevalens <5 procent) [25], och anhopningen gav misstankar om klonal spridning. Det ingick inte i projektet att fastställa en startpunkt för den allvarliga infektionsproble-

matiken på Högländet; sannolikt har problemet funnits i flera år, och det uppfattar vi som bekymmersamt. Projektets fokus var att beräkna den aktuella frekvensen av C difficile-infektioner och vidta åtgärder för att sänka denna snarast, åtminstone till samma nivå som i länets andra sjukvårdsområden.

Då resultatet efter fas 1 (utan spordödande rengöringsmedel) var nedslående insåg vi behovet av drastiska åtgärder och bedömde användning av hypoklorit som helt nödvändig. Det är möjligt att fas 1-aktiviteterna ledde till en marginell minskning av C difficile-infektionerna under vintern och våren 2011. Våren 2012 startades också ett projekt för att begränsa användningen av cefotaxim på

Högländssjukhusets medicinklinik. Det pågick förmodligen för kort tid före sommaren 2012 för att ha hunnit påverka infektionsnivån, men det kan ha haft viss effekt efter fas 2-åtgärderna.

Det har varit svårt att identifiera vilka interventioner som ger starkast påverkan på nosokomiala C difficile-infektioner. I en studie från två sjukhus i England (fem och åtta års data) kunde man koppla minskning av C difficile-infektioner till användning av hypoklorit i förstärkt städning och storstädning [28].

Eftersom C difficile-infektion inte är anmälningspliktig i Sverige och eftersom det saknas lokala övervakningsrutiner föreslår vi övervakning av nya fall per 1000 vård dagar på sjukhusnivå varje månad som rutin. Ett nytt fall definieras som en person med positivt prov (i fall med tidigare positiva prov ska det ha gått mer än åtta veckor). Detta görs nu på de tre sjukhusen i landstinget i Jönköpings län [29].

### Slutsats

Redan på 1990-talet uppmärksammades C difficile-infektion som ett hot mot patientsäkerheten på svenska sjukhus. Vi visar ett praktiskt exempel på hur man lyckats halvera antalet nya fall av C difficile-infektion på ett hårt drabbat sjukhus under 1–2 år genom ett tvåfasprogram. Projektet genomfördes i en miljö där man provade för Sverige nya sätt både att klassificera C difficile-infektion och att kemiskt bekämpa C difficile-sporeer.

C difficile-infektion som vårdrelaterad infektion orsakas delvis av nosokomial smittspridning till en patienttarm som redan är störd av alltför bred eller onödig antibiotikaanvändning. Regelbunden bevakning av incidensen på sjukhus är ett användbart patientsäkerhetsmått. Möjligheten finns att vid behov bekämpa C difficile på sjukhus med hypokloritpreparat.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(12):1067-79.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377(9759):63-73.
- Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, et al. Clinical and economic burden of Clostridium difficile infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect.* 2012;81(1):1-14.
- Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect.* 1998;40(1):1-15.
- Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1693-703.
- Bloomfield MG, Sherwin JC, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in Clostridium difficile infection in the general hospital population: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2012;82(1):1-12.
- Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, et al. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S19-31.
- Shaughnessy MK, Micielli RL, DePestel DD, et al. Evaluation of hospital room assignment and acquisition of Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(3):201-6.
- Lanzas C, Dubberke ER, Lu Z, et al. Epidemiological model for Clostridium difficile transmission in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(6):553-61.
- Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 5:2-20.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 6:2-18.
- Barbut F, Jones G, Eckert C. Epidemiology and control of Clostridium difficile infections in healthcare settings: an update. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(4):370-6.
- Merrigan M, Venugopal A, Mallozzi M, et al. Human hypervirulent Clostridium difficile strains exhibit increased sporulation as well as robust toxin production. *J Bacteriol.* 2010;192(19):4904-11.
- Walk ST, Micic D, Jain R, et al. Clostridium difficile ribotype does not predict severe infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(12):1661-8.
- Carlson PE Jr, Walk ST, Bourgis AE, et al. The relationship between phenotype, ribotype, and clinical disease in human Clostridium difficile isolates. *Anaerobe.* Epub 20 april 2013.
- Norén T, Åkerlund T, Back E, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired Clostridium difficile infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol.* 2004;42(8):3635-43.
- Karlström O, Fryklund B, Tullus K, et al. A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden. The Swedish C difficile Study Group. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):141-5.
- Karlström O, Fryklund B, Tullus K, et al. Samhällsförvärd C difficile-associerad diarré en realitet. Färre recept och mera tvål. *Läkartidningen.* 1997;94(23):2187-92.
- Svenungsson B. Clostridium difficile-associerad diarré – ett ökande problem. Ge mindre antibiotika och förbättra hygien! *Läkartidningen.* 1996;93(35):2931-4.
- Svenungsson B, Norén T. Clostridium difficile-associerad diarré hotar patientsäkerheten! *Läkartidningen.* 2008(28):2001-2.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431-55.
- Viseur N, Lambert M, Delmee M, et al. Nosocomial and non-nosocomial Clostridium difficile infections in hospitalised patients in Belgium: compulsory surveillance data from 2008 to 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(43).
- Duerden BI. Contribution of a government target to controlling Clostridium difficile in the NHS in England. *Anaerobe.* 2011;17(4):175-9.
- Daneman N, Stukel TA, Ma X, et al. Reduction in Clostridium difficile infection rates after mandatory hospital public reporting: findings from a longitudinal cohort study in Canada. *PLoS medicine.* 2012;9(7):e1001268.
- Åkerlund T, Alefjord I, Dohnhammar U, 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).
- Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of Clostridium difficile infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2988-96.
- Landstinget i Jönköpings län. Vårdhygieniska riktlinjer – Clostridium difficile infektion (CDI), misstänkt eller konstaterad. 2 okt 2013 [citerad 15 okt 2013]. <http://www.lj.se/infopage.jsf?childId=16503&nodeId=31555>
- Hughes GJ, Nickerson E, Enoch DA, et al. Impact of cleaning and other interventions on the reduction of hospital-acquired Clostridium difficile infections in two hospitals in England assessed using a breakpoint model. *J Hosp Infect.* 2013;84(3):227-34.
- Landstinget i Jönköpings län. Clostridium difficile-infektion (CDD). Statistik över nya fall. 30 maj 2013 [citerad 15 okt 2013]. <http://www.lj.se/infopage.jsf?nodeId=41413>

## SUMMARY

Höglandssjukhuset, a hospital in Jönköping County, serves 110,000 people. By 2011, local laboratory data and health care associated infection data indicated that the hospital had a significant CDI problem compared to the county's other two hospitals. Standards for monitoring CDI levels at the hospital level have not previously been established in Sweden. This local outbreak affected most hospital wards. Initiatives focused on room cleaning, diagnosis, and case-reporting started in June 2011 but failed to improve levels after 6 months. Further countermeasures were implemented starting in May 2012, with use of hypochlorite in a one-time hospital »deep clean« and its subsequent use as standard CD cleaning agent. Thereafter, a more than 50% sustained reduction of CDI levels (~10 cases/month) was noted as compared to corresponding monthly levels in 2011. Careful surveillance, cleaning with hypochlorite, and antibiotic stewardship initiatives comprise the continuing anti-CDI program.