

med en stor bevågenhed fra hospitalets direktion kunne dette tænkes at have stor betydning for det positive forløb, som ser ud til at blive fastholdt. Der er skabt en kultur, hvor indsatsen er blevet en del af hverdagen.

I rapporteringerne til de kliniske afdelinger er der ikke taget stilling til, om CD er erhvervet på hospitalet, eller om patienten er blevet koloniseret/inficeret et andet sted. Hensynet til hurtige og ensartede tilbagemeldinger er skønnet at veje tungere for indsatsen, og tallene kan forstås af alle. Det kan være forbundet med stor usikkerhed og stort tidsforbrug at forsøge at rubricere smittevejen.

Mulige negative sideeffekter af indsatsen skal følges. I forhold til *antibiotic stewardship* skal det sikres, at den enkelte patient får bedst mulig behandling. Øget brug af klodesinfektion og rumdesinfektion med hydrogenperoxid er potentielt arbejdsmiljømæssige udfordringer, men efter en kort indkørfase har vi ikke oplevet problemer i den retning. Isolation af patienter skal af hensyn til den enkelte patient begrænses mest muligt. CDI vil altid eksistere i sundhedsvæsenet og skal vedvarende overvåges.

Herlev Hospitals fastsatte mål forventes nået ultimo 2013. Der er vedvarende fokus på forbedringer,

herunder nedsættelse af recidivraten, således at yderligere nedgang i CDI efterfølgende forventes.

**KORRESPONDANCE:** Jens Otto Jarløv, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: jens.otto.jarloev@regionh.dk

**ANTAGET:** 27. marts 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 17. juni 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Jones AM, Kuiper EJ, Wilcox MH. Clostridium difficile: a European perspective. J Infect 2013;66:115-28.
2. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile – more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359:1932-40.
3. Debast SB, Vaessen N, Choudry A et al. Successful combat of an outbreak due to Clostridium difficile PCR ribotype 027 and recognition of specific risk factors. Clin Microbiol Infect 2009;15:427-34.
4. Stevens V, Dumyati G, Fine LS et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2011;53:42-8.
5. Sjøes L, Mølbak K, Strøbæk S et al. The emergence of Clostridium difficile PCR ribotype 027 in Denmark – a possible link with the increased consumption of fluoroquinolones and cephalosporins? Euro Surveill 2009;14:pii 19176.
6. Olesen B. Erfaringer med udbrud af Clostridium difficile 027. Ugeskr Læger 2010;172:952.
7. Arpi M, Gjørup I, Boel JB et al. Antibiotic stewardship er etableret på Herlev Hospital. Ugeskr Læger 2014;176:V11120660.
8. Barbut F, Menuet D, Verachten M et al. Comparison of the efficacy of a hydrogen peroxide drymist disinfection system and sodium hypochlorite solution for eradication of Clostridium difficile spores. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:507-14.
9. Boyce JM, Nancy L, Havill MT et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on Clostridium difficile environmental contamination and transmission in a healthcare setting. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:723-9.
10. Wilcox MH, Shetty N, Fawley WN et al. Changing epidemiology of Clostridium difficile infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. Clin Infect Dis 2012;55:1056-63.

## Clostridium difficile-ribotype 027 er en udfordring

Trine Nyboe Sommer<sup>1</sup>, Pernille Ravn<sup>2</sup> & Ida Gjørup<sup>3</sup>

*Clostridium difficile* er en anaerob, sporedannende bakterie, der findes som en normal del af tarmfloraen hos husdyr i landbruget og hos en del af befolkningen. *C. difficile* kan i sporeform overleve i støv og på overflader i op til 40 dage. Behandling med bredspektret antibiotika kan ødelægge tarmfloraen i colon, hvorefter *C. difficile* kan sprede sig og producere toksiner. Dette er ofte årsagen til antibiotikaassocieret diarré, kolitis og pseudomembranøs kolitis og kan i sjældne tilfælde medføre toksisk megacolon. *C. difficile* er især en komplikation i forbindelse med antibiotikabehandling af ældre, hospitaliserede patienter.

Den virulente type af *C. difficile*-ribotype 027 (CD027) har en højere produktion af toksin A og B, binært toksin end almindelig *C. difficile* og er fluor-

quinolonresistent [1, 2]. Dermed øges sværhedsgraden, recidivfrekvensen og komplikationsraten ved *C. difficile*-infektion. I Danmark er CD027 tiltaget i hyppighed [2], og Statens Serum Institut (SSI) har skærpet overvågningen.

I 2008-2009 var der udbrud af CD027 i fortrinsvis Region Hovedstaden og Region Sjælland med 591 rapporterede tilfælde ud af 598 i hele Danmark [2]. Dette tal steg yderligere på landsplan til 866 i 2010 og 1.158 i 2011. I 2012 sås et fald til 813 tilfælde [3] (Figur 1). CD027 er nu blevet endemisk på Sjælland primært pga. spredning ved overflytning mellem hospitaler og smitte på plejehjem. Der gøres en stor indsats for at minimere yderligere spredning og smitte.

Vi beskriver et udbrud af CD027 på Medicinsk

#### UDVIKLINGS-ARTIKEL

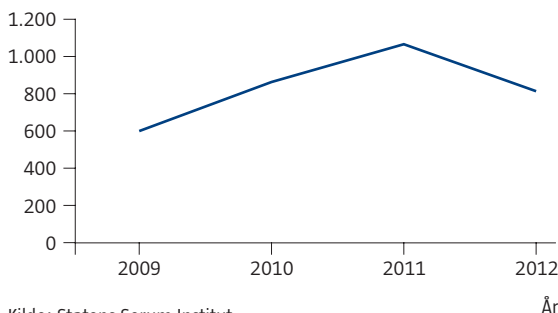
- 1) Anæstesiologisk Afdeling Z, Bispebjerg Hospital
- 2) Lunge- og infektionsmedicinsk Afdeling, Hillerød Hospital
- 3) Infektionsmedicinsk Enhed, Medicinsk Afdeling O, Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V03130162

**FIGUR 1**

*Clostridium difficile*-ribotype 027-forekomsten i Danmark.

Antal rapporterede tilfælde



Kilde: Statens Serum Institut.

Afdeling O, Herlev Hospital. Formålet med studiet er at beskrive sygdomsforløb og risikofaktorer hos patienter, som har *C. difficile*-infektion og recidiv af *C. difficile*-infektion.

## METODER

Vi foretog et retrospektivt studie af patienter, der var indlagt på Medicinsk Afdeling O, Herlev Hospital, fra den 1. januar 2009 til den 31. december 2009, og hvis fæcesprøver var positive for toksinproducerende *C. difficile*. *C. difficile*-infektion blev defineret som tre eller flere løse afføringer dagligt og en afføringsprøve, som var positiv for toksinproducerende *C. difficile*.

Recidiv af *C. difficile*-infektion blev defineret som recidiv af diarré og en ny afføringsprøve, som var positiv for toksinproducerende *C. difficile* efter normal afføring i minimum 48 timer. Reinfektion blev defineret som nyt udbrud af *C. difficile*-infektion efter 60 dages symptomfrihed. Via opslag i OPUS og på Klinisk Mikrobiologisk Afdeling blev der kontrolleret for genindlæggelse og recidiv eller reinfektion.

Afføringen blev ved polymerasekædereaktions-teknik testet for de gener, som koder for toksin A og B, og dyrket for *C. difficile*, og isolaterne blev følsomhedstestet over for erythromycin, clindamycin, moxifloxacin og rifampicin. Prøverne blev indsendt til SSI, hvor de blev testet for toksin A og B, binært toksin og ribotype CD027.

Patienterne blev kategoriseret efter alvorligheden af *C. difficile*-infektionen ud fra et leukocytniveau  $> 15 \times 10^9/l$ , en temperatur  $> 38,5^\circ C$  eller et serumkreatininniveau 50% over patientens *baseline* [4].

Komorbiditet blev beregnet vha. Charlson Comorbidity Score [5].

Data blev fundet ved journalgennemgang. Demografiske data som alder, køn, indlæggelsesdiag-

noser, indlæggelsestid og evt. genindlæggelse blev registreret.

Patienterne blev stratificeret efter, om de blev indlagt med samfundserhvervet *C. difficile*-infektion (defineret som ingen forudgående indlæggelse på hospital eller plejehjem i op til fire uger før indlæggelsen) eller nosokomial *C. difficile*-infektion (*C. difficile*-infektion opstået under hospitalsindlæggelse eller plejehjemsophold).

Type og dosis af antibiotikabehandling fire uger før og under *C. difficile*-infektionen blev noteret, ligesom behandlingen af *C. difficile*-infektion primært og ved recidiv, antal dage, patienten havde været indlagt før debut af *C. difficile*-infektion, antal dødsfald for indlagte patienter og dødsårsager. Det var ikke muligt at følge udskrevne patienter mhp. mortalitet.

Patienterne blev opdelt i to grupper: 1) ingen recidiv af *C. difficile*-infektion og 2) recidiv enten under indlæggelse eller ved ny indlæggelse inden 60 dage efter seneste episode.

## Statistik

Data blev analyseret ved hjælp af programmet SPSS, og p-værdier, *middelværdi* og spændvidde blev udregnet.

## RESULTATER

På Medicinsk Afdeling O, Herlev Hospital, modtog man i 2009 patienter inden for infektionsmedicin, geriatri, reumatologi, cancer og forgiftninger. Der var i 2009 indlagt 1.552 patienter, og kønsfordelingen var ligelig. Alderen var i gennemsnit 76 år (spændvidde: 23-94 år), Charlson Comorbidity Score 4 (spændvidde: 0-10), der var gennemsnitligt 12 indlæggelsesdage (spændvidde: 1-123 dage). Halvfjerds af patienterne havde diarré og fæcesprøver, som var positive for toksinproducerende *C. difficile*. En patient blev ekskluderet pga. manglende oplysninger. Alle patienterne var ældre end 55 år, gennemsnitsalderen blandt de inficerede var 83 år med ligelig kønsfordeling og med betydelig komorbiditet (**Tabel 1**). I alt ti patienter var smittede allerede ved indlæggelsen på afdelingen. Af disse var to diagnosticeret med *C. difficile*-infektion på en anden afdeling på Herlev Hospital, tre kom fra andre hospitaler i Region Hovedstaden, tre kom fra plejehjem, og to kom fra eget hjem. Tiden fra indlæggelse til debut af *C. difficile*-infektion var i gennemsnit 14 dage (spændvidde: 0-45 dage). Den samlede indlæggelsestid var i gennemsnit 40 dage (spændvidde: 2-130 dage). Sygdomsgraden af *C. difficile*-infektion blev scoret som alvorlig hos 71% af alle inficerede.

Behandlingen fulgte de daværende retningslinjer med metronidazol som førstevalg og tillæg af van-

comycin i svære tilfælde. Behandlingsvarigheden var i gennemsnit ti dage. Hos otte patienter blev behandling undladt pga. milde, selvlimiterende symptomer og lav komorbiditet.

Af 69 patienter var 46 positive for *C. difficile*-ribotype 027, 12 blev ikke ribotypetestet, og 11 var *C. difficile*-027 ribotype-negative.

Man fandt 23 patienter, der havde recidiv, og 46, der ikke havde recidiv. Der var ingen forskel på de to grupper mht. alder, køn, behandling af *C. difficile*-infektion og omfang af antibiotisk behandling inden og under *C. difficile*-infektionen (Tabel 1). Recidiv opstod hos 37% af patienterne med nosokomial *C. difficile*-infektion, mens kun 10% af de forud inficerede fik recidiv ( $p = 0,09$ ). Vurderet ud fra *C. difficile*-infektionens sværhedsgrad sås der recidiv hos 39% af de alvorlige tilfælde og hos 20% af de milde ( $p = 0,17$ ). Der var intet recidiv hos de otte patienter, hvor behandling ikke skønnedes at være indiceret. Der var forskel på indlæggelsestiden, efter at *C. difficile*-infektion var diagnosticeret. Recidivgruppen var indlagt i gennemsnitligt 65 dage (spændvidde: 4-130 dage), mens ikkerecidivgruppen var indlagt gennemsnitligt i 27 dage (spændvidde: 2-68 dage) ( $p = 0,002$ ). Der var ikke højere recidivrisiko hos patienter med *C. difficile*-ribotype 027 end hos patienter med non-*C. difficile*-ribotype 027 og hos patienter, der ikke var blevet ribotypebestemt (Tabel 1).

Dødeligheden var høj for de patienter, der havde *C. difficile*-infektion. Fireogtyve af 69 patienter døde under indlæggelsen. Dødeligheden var dobbelt så stor i gruppen med recidiv som i gruppen, der ikke fik recidiv (52% versus 26%,  $p = 0,032$ ). Dødsårsagerne var multifaktorielle med sepsis, respirationsinsufficiens og elektrolyt-dearangement som de hyppigst anførte.

## DISKUSSION

*C. difficile*-infektion forekommer med stigende hyppighed i det danske samfund. Et studie af Fenger *et al* viste, at eksposition for *C. difficile*, målt ved antistof-forekomst, steg fra 19% til 27% i årene 1990-1998 [6], og at 30% af de diagnosticerede sygdomstilfælde var samfundserhvervede [7]. Imidlertid er det *C. difficile*-027-udbruddet på hospitaler og plejehjem på Sjælland, der især har skabt problemer siden 2008 [1]. Forekomsten af denne type anses for delvist for at være betinget af den tiltagende anvendelse af cefalosporiner og quinoloner [8], og det er velbelyst, at infektion med *C. difficile*-027 medfører øget sværhedsgrad, dødelighed og recidivfrekvens [2, 9].

Dette studie viste, at *C. difficile*-infektion primært ramte ældre, svækkede patienter med længerevarende indlæggelse, høj komorbiditet og stort antibio-

tikabehov. Således var gennemsnitsalderen hos patienterne, som havde *C. difficile*-infektion, 83 år vs. 76 år hos gennemsnitspatienterne ( $p < 0,0001$ ), og den gennemsnitlige indlæggelsestid for patienterne, som havde *C. difficile*-infektion, var 40 dage vs. 12 dage for gennemsnitspatienterne ( $p < 0,0001$ ). Da studiet er retrospektivt, var det ikke muligt at få præcise oplysninger om antibiotikabehandling inden hospitalisering, men langt de fleste patienter var i behandling

TABEL 1

Karakteristika for patienter med *Clostridium difficile*-infektion.

	Alle	Recidiv	Ikkerecidiv	p-værdi <sup>a</sup>
Total, n (%)	69 (100)	23 (33)	46 (67)	0,76
Alder, år, middelværdi (spændvidde)	83 (57-96)	82 (57-95)	84 (59-96)	0,79
Køn, n (%)				0,31
Kvinder	34 (49)	14 (61)	20 (43)	
Mænd	35 (51)	9 (39)	26 (57)	
Charlson Comorbidity Score [5], maks. 40, middelværdi (spændvidde)	5 (2-12)	5 (3-12)	5 (2-6)	0,59
CDI, n (%)				
Noskomial	59 (86)	22 (96)	37 (80)	0,09
Indlagt med CDI	10 (14)	1 (4)	9 (20)	
Indlæggelsestid, dage, inden CDI, middelværdi (spændvidde)	14 (0-45)	16 (1-42)	14 (0-45)	0,27
Behandling med antal antibiotika inden CDI, n				0,91
0	9	2	7	
1	22	6	16	
2	14	6	8	
≥ 3	24	9	15	
Antal dages antibiotikabehandling under CDI, middelværdi (spændvidde)	4 (1-4)	5 (3-14)	3 (1-11)	0,27
Initialbehandling af CDI, n				
Metronidazol	39	11	28	0,11
Vancomycin	3	2	1	
Begge	19	10	9	
Ingen	8	0	8	
Antal dages behandling for 1. CDI-episode, middelværdi (spændvidde)	11 (3-18)	11 (10-13)	11 (3-18)	0,24
Alvorlighed af 1. CDI-episode, n (%)				
Alvorlig	49 (71)	19 (83)	30 (65)	0,17
Mild	20 (29)	4 (17)	16 (35)	
CD-typer, n (%)				0,28
CD027	46 (67)	17 (74)	29 (63)	
Non-CD027	11 (16)	6 (26)	5 (11)	
Ikke ribotypetestet	12 (17)	0 (0)	12 (26)	
Indlæggelsestid i alt, dage, middelværdi (spændvidde)	40 (2-130)	65 (10-130)	27 (2-68)	0,001
Døde, n (%)	24 (35)	12 (52)	12 (26)	0,032
Døde antal dage efter CDI, middelværdi (spændvidde)	29 (0-83)	44 (13-83)	13 (0-40)	0,003

CDI = *Clostridium difficile*-infektion

a) Udregnes som Pearsons  $\chi^2$ -test og udregnes mellem grupperne recidiv og ikkerecidiv.

*Clostridium difficile* er en udfordring for afdeling og patienter.



med antibiotika før *C. difficile*-infektionen (Tabel 1). Kun to af 69 patienter havde samfundserhvervet *C. difficile*-infektion, hvilket tyder på, at sygehuse og plejehjem spiller en stor rolle i spredningen af *C. difficile*. Dette bestyrkes af, at patienterne, som havde *C. difficile*-infektion, havde symptomdebut efter 14 dages indlæggelse, hvor gennemsnitspatientens indlæggelsestid var 12 dage.

Recidivforekomsten syntes i denne undersøgelse at være associeret med høj dødelighed (52% i gruppen, der fik recidiv, versus 26% i gruppen, der ikke fik recidiv) og lang indlæggelsestid (65 versus 27 dage) sammenlignet med patienter uden recidiv, selv om begge grupper havde samme alder og grad af komorbiditet. En samlet dødelighed på 35% og en gennemsnitlig indlæggelsestid på 40 dage er alarmende, men det er ikke muligt i denne ikkekontrollerede undersøgelse at klarlægge den præcise betydning af *C. difficile*-infektion for død eller behov for forlænget indlæggelse.

For at minimere *C. difficile*-udbrud på Herlev Hospital er der indført *antibiotic stewardship* [10]. Projektet har medført, at en gruppe antibiotikaspécialister har revideret antibiotikainstruksen og overvåger antibiotikaforbruget vha. audit. Endvidere afholdes der møder med hver afdelings antibiotikakontaktgruppe, personalet undervises, og samtlige nyansatte skal fra efteråret 2013 deltage i caseundervisning og derigennem gennemgå hele instruksen. Yderligere undervises der i hygiejne, der registreres dagligt antallet af diarrétilfælde og -årsag, alle patienter, som bliver indlagt på akutmodtageafdelingen med diarré, isoleres og diagnosticeres akut, og antallet af isolationsdage registreres. Månedlige opgørelser præsenteres i søljudiagrammer for at bibeholde fokus og følge udviklingen. Endvidere er rengøring med chlorholdige rengøringsmidler (minimum 1.000 ppm) og hydrogenperoxidforstøvning med robot (sterinis) taget i brug [2].

Førstevalg til behandling af *C. difficile*-infektion på Herlev Hospital har siden 2010 været vancomycin, og der er ikke andre dokumenterede effektive midler til behandling.

Af mulige fremtidige behandlinger kan nævnes, at installation af naturlige tarmbakterier (fæcestransplantation) har været brugt med succes [11], og der afventes resultater af et dansk studie fra Hvidovre Hospital. Endvidere forskes der i brug af rifaximin, fidaxomicin og monoklonale antistoffer. Der er behov for yderligere forskning i *C. difficile*, hvis fremtidige udbrud skal forebygges.

**KORRESPONDANCE:** Trine Nyboe Sommer, Anæstesiologisk Afdeling Z, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg bakke 23, 2400 København NV. E-mail: trinenyboe@gmail.com

**ANTAGET:** 29. august 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 4. november 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSER:** Peter Skinhøj takkes for gennemlæsning og korrektur. Magnus Arpi takkes for hjælp til at finde patienterne og dobbelttjekke mikrobiologiske svar.

#### LITTERATUR

- Bacci S, St-Martin G, Olesen B et al. Outbreak of *Clostridium difficile* O27 in North Zealand, Denmark, 2008-2009. *Euro Surveill* 2009;14: 19183.
- Olsen KEP, Jensen JN, Torpdahl M et al. *Clostridium difficile* 2009-2011. *EPI-NYT* uge 7/8, 2012.
- Statens Serum Institut. Tema om *Clostridium difficile*. [www.ssi.dk/aktuelt/tema/clostridium%20difficile.aspx](http://www.ssi.dk/aktuelt/tema/clostridium%20difficile.aspx) (25. apr 2013).
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15: 1067-79.
- Quan H, Li B, Couris CM et al. Updating and validating the Charlson Comorbidity Index and Score for risk adjustment in hospital discharge. *Am J Epidemiol* 2001;173:676-82.
- Fenger RV, Linneberg A, Tvede M et al. Increasing seroprevalence of *Clostridium difficile* in an adult Danish general population. *Epidemiol Infect* 2009;137:278-83.7.
- Søes LM, Persson S, Simonsen J et al. Clinical features of *Clostridium difficile* and molecular characterization of the isolated strains in a cohort of Danish hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:185-92.
- Søes L, Mølbak K, Strøbæk S et al. The emergence of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Denmark – a possible link with the increased consumption of fluoroquinolones and cephalosporins? *Euro Surveill* 2009;16:19176.
- Marsh JW, Arora R, Schlackman JL et al. Recurrent *Clostridium difficile* disease: association of relapse with BI/NAP1/027. *J Clin Microbiol* 2012;50:4078-82.
- Arpi M, Gjørup I, Boel JB et al. Antibiotic stewardship er etableret på Herlev Hospital. *Ugeskr Læger* 15. jul 2013 (epub ahead of print).
- Nood E, Vriee A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Eng J Med* 2013;368:407-15.