



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Epidemiology of Clostridium difficile infections in the Netherlands and Europe: implications for surveillance and control

Dorp, S.M. van

Citation

Dorp, S. M. van. (2018, October 10). *Epidemiology of Clostridium difficile infections in the Netherlands and Europe: implications for surveillance and control*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68027>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68027>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/68027> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Dorp, S.M. van

Title: Epidemiology of Clostridium difficile infections in the Netherlands and Europe: implications for surveillance and control

Issue Date: 2018-10-10

Dutch summary

Clostridium difficile infectie (CDI) is sinds het veelvuldig gebruik van antibiotica in de gezondheidszorg uitgegroeid tot de meest voorkomende zorg-gerelateerde infectie in Noord-Amerika en Europa. Bij patiënten met een verstoorde darmflora (hoofdzakelijk door antibiotica) kan de bacterie hevige diarree en soms een levensbedreigende darmondsteking veroorzaken door de vorming van ‘toxines’ (gifstoffen). In Nederlandse ziekenhuizen treden 3 CDI gevallen per 10.000 verpleegdagen op. Bij mensen met gezonde darmflora en afweer geeft de darmbacterie geen klachten. Circa 14% van de patiënten met een CDI sterft binnen 30 dagen na het stellen van de diagnose, waarvan 4% (deels) door de directe gevolgen van de darminfectie (**HOOFDSTUK 4 EN 5**). *C. difficile* is een bekende oorzaak van diarree-uitbraken in ziekenhuizen en verpleeghuizen, maar ook buiten zorginstellingen is *C. difficile* alom in onze leefomgeving aanwezig. Uit recente studies blijkt dat meer dan de helft van de ziekenhuispatiënten met CDI de bacterie waarschijnlijk elders heeft opgelopen, maar het brononderzoek is zeer complex.

Sinds 2005 zijn een groot aantal Nederlandse zorginstellingen getroffen door CDI uitbraken van een meer antibioticaresistent *C. difficile* subtype dat zich vanuit Canada en de Verenigde Staten naar Europa heeft verspreid. Patiënten met CDI bleken ernstiger ziek te worden en vaker aan de infectie te overlijden dan voorheen bekend. Middels moleculaire typering werd dit subtype aangeduid als ‘PCR ribotype 027’. In Nederland werd, net als in andere Europese landen, een nationaal referentielaboratorium opgezet ter ondersteuning van de infectiebestrijding middels moleculaire typering en surveillance onderzoek. In de loop van 2006 werd er een grote afname van PCR ribotype 027 waargenomen, alhoewel uitbraken bleven voorkomen. In 2009 voerde het referentielaboratorium een doorlopend nationaal surveillanceprogramma in een deel van de Nederlandse ziekenhuizen in (‘Sentinel surveillance’). Hiermee werd beoogd het voorkomen van CDI in Nederland beter te monitoren en uitbraken sneller te kunnen opmerken en bestrijden.

Sinds de verspreiding van PCR ribotype 027 in Europa roept het ‘European Centre for Disease Prevention and Control’ (ECDC) op tot nationale surveillance in alle Europese landen. In 2011 bleken slechts 14 van de 31 Europese landen (45%) surveillance toe te passen en met beperkt gebruik van moleculaire typering. Berekeningen van de incidentie en ziektelast van CDI in Europa waren niet goed mogelijk door het gebruik van uiteenlopende en vaak suboptimale laboratoriumdiagnostiek-, typerings- en surveillancemethoden. Signalen van internationale uitbraken of verspreiding van subtypes met een toegenomen ziektelast waren hierdoor lastig te herkennen. In 2010 initieerde ECDC een vierjarig project genaamd ‘European CDI Surveillance network (ECDIS-Net)’ om de diagnostiek en

surveillance op Europese schaal te verbeteren. Het eerste deel van dit proefschrift omvat twee studies van ECDIS-Net om de (mogelijkheden tot) standaardisatie van laboratoriumdiagnostiek, typerings- en surveillancemethoden voor *C. difficile* te onderzoeken.

De laboratoriumdiagnostiek van CDI dient te bestaan uit het uitvoeren van meerdere testen in een 'algoritme'. Door één enkele test te gebruiken of een incorrecte combinatie van testen kan CDI worden gemist of juist onterecht worden vastgesteld. **HOOFDSTUK 2** van dit proefschrift beschrijft dat slechts 46% van de ECDIS-Net laboratoria in 2014 een optimaal algoritme gebruikte om CDI te diagnosticeren. In 2011 was dit percentage 19%. De studie gaf meer inzicht in de barrières voor het implementeren van optimale laboratoriumdiagnostiek in Europese laboratoria, welke werd gebruikt bij de totstandkoming van een nieuwe Europese richtlijn voor de diagnostiek van CDI in 2016. Surveillanceprogramma's kunnen het gebruik van optimale laboratoriumdiagnostiek stimuleren en statistische methoden toepassen om vertekening (bias) door diagnostische variabiliteit zo goed mogelijk te corrigeren.

Met moleculaire typering kunnen thans ongeveer 600 verschillende PCR ribotypen van *C. difficile* onderscheiden worden. Door het genetisch materiaal van *C. difficile* bij verschillende ziektegevallen te vergelijken, krijgt men inzicht in de verspreiding van de bacterie binnen een zorginstelling, tussen zorginstellingen of op grotere schaal. **HOOFDSTUK 2** laat zien dat de Europese capaciteit voor PCR ribotypering tussen 2011 en 2014 toenam van 65 tot 72%. De capaciteit voor een internationaal gestandaardiseerde vorm van PCR ribotypering met een verbeterd onderscheidend vermogen ('capillaire' PCR ribotypering) steeg van 23 tot 50%. Optimale toepassing van bestaande en verbeterde moleculaire typeringsmethoden is belangrijk, maar niet vanzelfsprekend door de beperkte middelen en bezuinigingen in verschillende Europese landen. De ontwikkeling en toepassing van nieuwe typeringsmethoden, zoals bijvoorbeeld 'whole-genome sequencing' met gebruik van nagenoeg het complete bacteriële genoom, vindt slechts in enkele laboratoria plaats.

ECDIS-Net leidde tot de realisatie van een gestandaardiseerd Europees surveillanceprotocol met ondersteuning van moleculaire typering, om de infectiebestrijding van CDI op grotere schaal te kunnen verbeteren. In **HOOFDSTUK 3** van dit proefschrift werd dit surveillanceprotocol getest in 14 Europese landen in 2013. Implementatie van het protocol was haalbaar in alle deelnemende landen met een acceptabele en bruikbare hoeveelheid data. Opvallend was het hoge aantal patiënten met symptomen van CDI bij ziekenhuisopname (49%) en de hoge prevalentie van PCR ribotype 027 (30%). Ook een andere studie toonde aan dat er nog steeds grote uitbraken van PCR ribotype 027 plaats vinden, met name in Oost-Europa. Na afronding van deze studie heeft het ECDC het Europese surveillanceprogramma van CDI verder geoptimaliseerd en toegankelijk ge-

maakt voor alle Europese landen. In 2017 namen ziekenhuizen in minstens 21 landen deel. Verdere aandacht is nodig voor verbetering van gebruikte surveillance definities, het verkrijgen van een representatieve populatie en het valideren van verkregen data.

In het tweede deel van dit proefschrift werden gegevens van het Sentinel surveillanceprogramma in Nederlandse ziekenhuizen en een patiënt-controle onderzoek in de huisartsenpraktijk gebruikt om veranderingen in de epidemiologie van CDI in Nederland te bestuderen. Hierbij lag de nadruk op recente ontwikkelingen, zoals de prevalentie van CDI bij kinderen, de verspreiding van *C. difficile* vanuit de vee/varkenshouderij of andere mogelijke bronnen van CDI buiten het ziekenhuis.

De afgelopen jaren werd er een toename van CDI bij kinderen in de Verenigde Staten gerapporteerd. Het Sentinel surveillanceprogramma registreert kinderen vanaf 2 jaar met CDI, omdat de betekenis van *C. difficile* bij kinderen jonger dan 2 jaar onduidelijk is. **HOOFDSTUK 4** van dit proefschrift beschrijft de analyse van klinische en microbiologische surveillancegegevens van kinderen met CDI in Nederlandse ziekenhuizen. Er bleek geen toename van het aantal CDI meldingen bij kinderen (3% van alle CDI) in 26 Nederlandse ziekenhuizen in 2009-2015. Ongeveer een derde van de kinderen had een ernstige infectie, maar slechts 3% had complicaties en geen van de kinderen stierf aan de gevolgen van CDI. Kinderen waren relatief vaak besmet met PCR ribotype 265 vergeleken met volwassenen (15 versus 1%). Een specifieke moleculaire analyse middels Multiple-locus variabele-number tandem-repeat analyse (MLVA) toonde aan dat driekwart van de ribotype 265-stammen van kinderen genetisch gerelateerd waren aan die van volwassenen. Ribotype 265 bleek bij navraag zeer zeldzaam of afwezig in verschillende landen ter wereld behalve in het naburige België (ook bij jonge kinderen). Het bleef onduidelijk hoe dit type zich kan hebben verspreid. Het uitbraak-geassocieerde PCR ribotype 027 werd niet gevonden bij kinderen. Deze verschillen behoeven verdere opheldering.

Na bestrijding van PCR ribotype 027 in Nederland ontstond er een hoge ziektelast van *C. difficile* PCR ribotype 078 (13% van alle CDI), wat mogelijk van dier op mens overdraagbaar is. Uit eerdere studies bleek dat een kwart van de geteste Nederlandse varkensboeren positief testte op ribotype 078 en dat varkens en hun omgeving vaak verontreinigd zijn met dit type. Er werden genetisch identieke bacteriën in varkens en mensen aangetroffen middels whole-genome sequencing. In **HOOFDSTUK 5** van dit proefschrift onderzochten we of een verhoogde dichtheid aan varkens leidt tot een hogere incidentie van ribotype 078 CDI in de daar gelegen ziekenhuizen. Er bleek echter geen verband tussen de ziekenhuis-incidentie van ribotype 078 en de provinciale varkensdichtheid. Tevens zochten we naar geografische clustering van CDI ziektegevallen die opgenomen werden in het ziekenhuis maar voor opname klachten hadden gekregen. Er werden geen

geografische clusters gevonden. Patiënten met PCR ribotype 078 hadden wel een verhoogd sterfterisico in vergelijking met andere CDI patiënten (relatief risico 1.35) zoals eerder vastgesteld. Om verspreiding van CDI verder te onderzoeken zal dus nog breder moeten worden gekeken. Momenteel worden infecties in toenemende mate onderzocht in de context van een ecologisch systeem tussen mens, dier en omgeving; het zogenaamde 'One Health'-concept.

HOOFDSTUK 6 van dit proefschrift beschrijft onderzoek naar geografische clustering en omgevingsrisicofactoren (met name blootstelling aan vee) van CDI buiten het ziekenhuis. Hierbij hebben we gebruikgemaakt van data van een eerder afgerond patiënt-controle onderzoek in de huisartsenpraktijk. De hypothese was dat clustering van CDI buiten het ziekenhuis zou kunnen wijzen op nog niet eerder gedetecteerde omgevingsbronnen van *C. difficile*, zoals veehouderijen. Er werden echter geen geografische clusters gevonden en blootstelling aan vee verhoogde de kans op CDI niet (Odds Ratio 0.99). Mogelijk wordt vindt verspreiding van CDI dus plaats via wijdverspreide bronnen (zoals dragers van *C. difficile* zonder klachten) en niet door plaatselijke omgevingsbronnen. Momenteel loopt een nieuw onderzoek naar de risicofactoren en besmettelijkheid van dragers van *C. difficile* bij ziekenhuisopname.

CDI blijft voornamelijk de meest voorkomende zorg-gerelateerde infectie in Europa met een aanzienlijke sterfte. Hoewel de incidentie van CDI in Nederland al jaren stabiel is, blijven uitbraken voorkomen. Er zijn aanvullende maatregelen nodig om CDI verder te bestrijden, waarbij de belangrijkste aanbevelingen vanuit dit proefschrift zijn: i) verbetering van op onderzoek berustende infectiepreventie in ziekenhuizen, ii) het realiseren van optimale laboratoriumdiagnostiek voor CDI in alle ziekenhuizen, iii) meer aandacht voor de rol van dragers bij de verspreiding van *C. difficile*, iii) continue monitoring van de ziekenhuisincidentie van CDI in alle ziekenhuizen als indicator voor patiëntveiligheid, iv) toepassing van hoog-onderscheidende moleculair typeringsmethoden in een 'One Health' context om het brononderzoek van CDI te laten slagen.

Concluderend biedt dit proefschrift verschillende opties voor verbetering van surveillance en infectiebestrijding van CDI.