

# CLOSTRIDIoidES DIFFICILE og NOROVIRUS

Mai 2022

Torunn Nygård

Smittevernlege OUS Ullevål

# Diaré – hva er det?

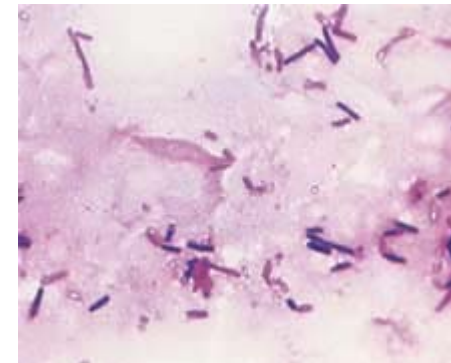
- WHO:  $\geq 3$  løse avføringer per dag.
- 3 typer diaré:
  - Vandig diaré
  - Blodig diaré
  - Langvarig diaré

# CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE

- Isolert første gang i 1935 fra faeces til friske nyfødte barn, Hall & O`Toole
- Pseudomembranøs kolitt beskrevet på 1880-tallet
- C. d. identifisert som toksinproduserende årsak til pseudomembranøs kolitt i 1978, Tedesco og Bartlett
  
- Gram positiv, anaerob stav
- Sporedanner
- Sporene overlever flere måneder
- Finnes i jord og hos dyr

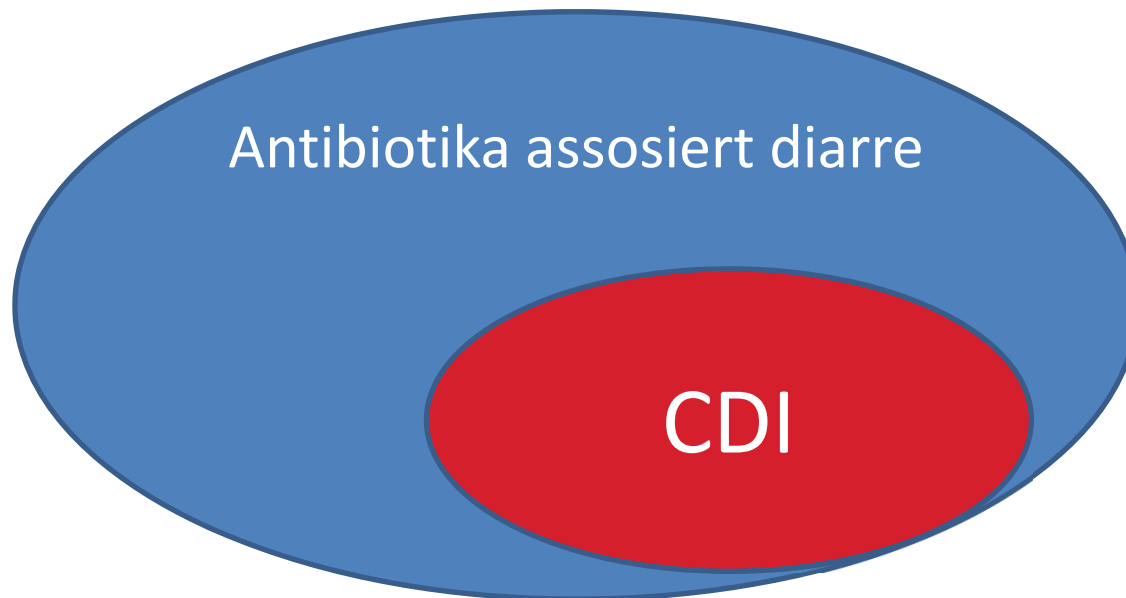
# *Clostridioides Difficile* TOXIN

- Toksin A og toksin B  
Enzymer som fungerer som glucosyltransferaser
- Binært toksin (to-komponent-t)  
Ribotype 027
- Ødelegger actin-cytoskjelettet i tarmveggenes epitelceller



# CLOSTRIDIROIDES DIFFICILE

- Antibiotikaassosiert diaré ho 10 % av de som får antibiotika
- Ved ab assosiert diaré skyldes 20 % *C. diff*



# CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE

- 3% av friske voksne er asymptomatiske bærere av *C. difficile* (store variasjoner)
- 10% av de over 65 år er kolonisert
- 13% - 20% er kolonisert etter en uke på sykehus
- 50% er kolonisert etter 4 uker på sykehus

Chandrabali Ghose, 2013



# CLOSTRIDIoidES DIFFICILE

Meldepliktig til MSIS:

År	Norge	Kvinner	Menn	Oslo
2013	351	202	149	1
2014	1378	784	590	66
2015	1674	987	684	69
2016	2365	1340	1080	146
2017	2222	1225	990	269
2018	3088	1670	1497	348
2019	2711	1488	1223	257
2020	2874	1608	1266	276
2021	2999	1663	1337	287

# CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE

**Alders-  
fordeling**

År	2013	2014	2015
0 – 9	22	71	68
10 – 19	5	32	32
20 – 29	18	67	102
30 – 39	17	79	83
40 – 49	20	86	90
50 – 59	38	120	152
60 – 69	64	228	295
70 – 79	62	253	314
80 +	105	442	535



# FOREKOMST

## USA:

- **1996:** 31 CDI per 100 000 innlagte pasienter
- **2005:** 84 CDI per 100 000 innlagte pasienter
- Antall tilfeller per år doblet fra 2000 til 2009
- **2007:** 14 000 dødsfall
- **2011:** 500 000 tilfeller, 29 000 dødsfall (Fernanda C. Lessa, The N.E.J. Febr. 2015)
- Dødelighet endret seg fra 1,5% av tilfellene i 1997 til 6,9% av tilfellene i 2004.
- 12 % av alle HAI

# FOREKOMST

- **USA 2011**
- Populasjon på 11,2 millioner
- 15 461 tilfeller av CDI hos 14 453 pasienter
- 65,8 % var HAI
- 24,2 % startet på sykehus
- Samfunnservivet: 51,9 per 100 000
- HAI: 95,3 per 100 000
- Kvinner/Menn: 1,26
- Hvite/Ikke hvite: 1,72
- >65 år/<65 år: 8,65
- Samfunnservede: 13,5 % minst ett residiv, 1,3 % døde innen 30 d
- HAI: 20,9 % minst ett residiv, 9,3 % døde innen 30 dager
- PCR ribotyper flest 027, 020 og 106. Ved HAI var 027 vanligst
- Fernanda C. Lessa et al.

# RIBOTYPER

- Utbrudd og alvorlige forløp:
- **RT BI/NAP1/027** (USA, Canada, Mexico og Europa)
- RT 018 (Italia, Sør-Korea, Japan, 0,3 % i Norge)
- RT 106 (UK, Irland, Spania, Canada, sjelden i Norge)

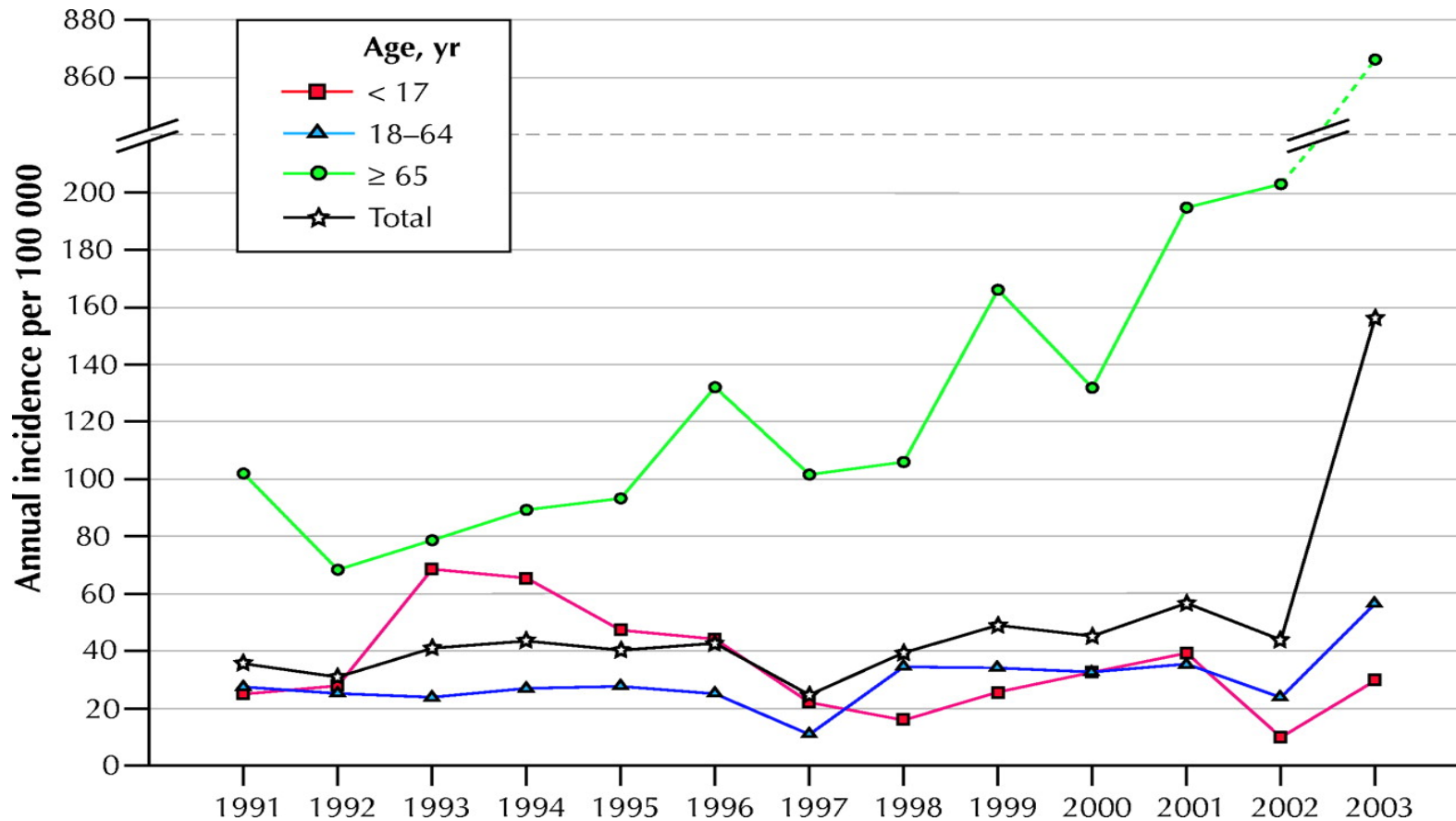
# RIBOTYPE 027

- Uttrykker toxA, toxB og i tillegg binært toksin (to-komponent toksin)
  - Identifisert på 1980-tallet
  - Utbrudd i Quebec 2002. 16,7% mortalitet
  - Fra 2003 økende forekomst i Nord-Amerika, Japan og flere europeiske land
  - 25-35% av CDI-tilfellene i USA
  - Danmark har flere hundre per år
  - Norge 2015: 4 totalt, OUS: 2
  - Norge 2016: 13 totalt, OUS: 3
  - Norge 2021: 2 totalt, OUS: 0
- 
- Forbundet med betydelig høyere produksjon av toksin, alvorligere klinisk forløp og høyere dødelighet
  - Alvorlige utbrudd i sykehus i utlandet
  - Utbrudd og sporadiske utbrudd utenfor sykehus
  - Risikofaktorer: fluorokinoloner og alder >65 år

# QUEBEC, CANADA

- Utbrudd CDI, ribotype 027 fra 2005-2005
- 1991: 35,6 tilfeller pr 100 000 innb.
- 2004: 156,3 tilfeller per 100 000 innb.
- Økning i komplikasjoner: 7,1 % til 18,2 %
- Økning i mortalitet: 4,5 % til 22 %

# CDI insidens 1991 - 2003

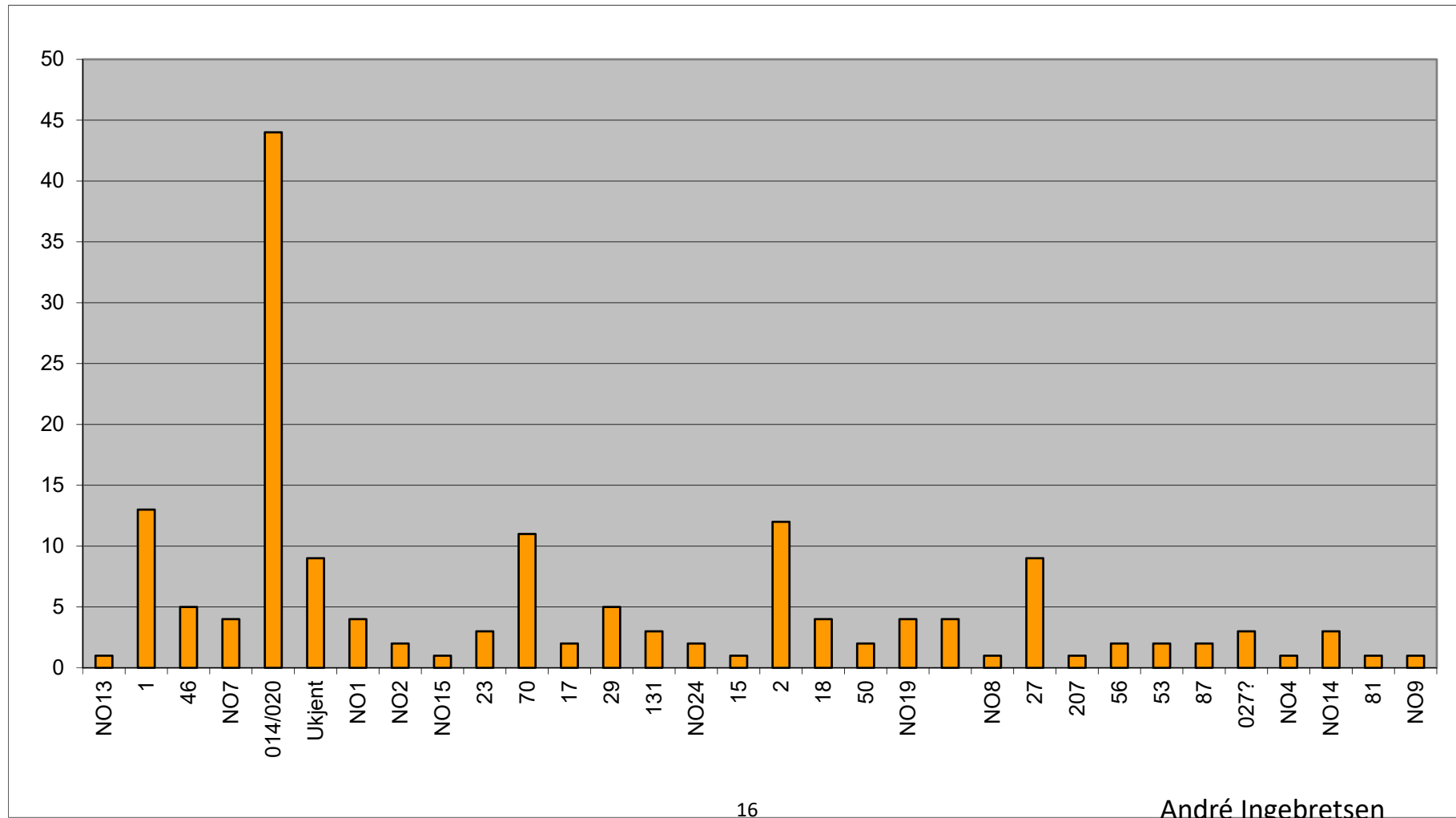


Årlig insidens (pr. 100 000 innbyggere) av CDI i Sherbrooke, Que., 1991-2003. (Pepin et al. CMAJ 2004; 171:466-72.)

# 027 i Danmark

År	Hovedstaden	Danmark
2009	492	598
2010	703	866
2011	657	1158
2012	429	813
2013	722	912
2014	564	628
2015	325	375
2016	381	422
2017	404	472
2018	372	422
2019	285	324

# Ribotyper ved OUS 2013

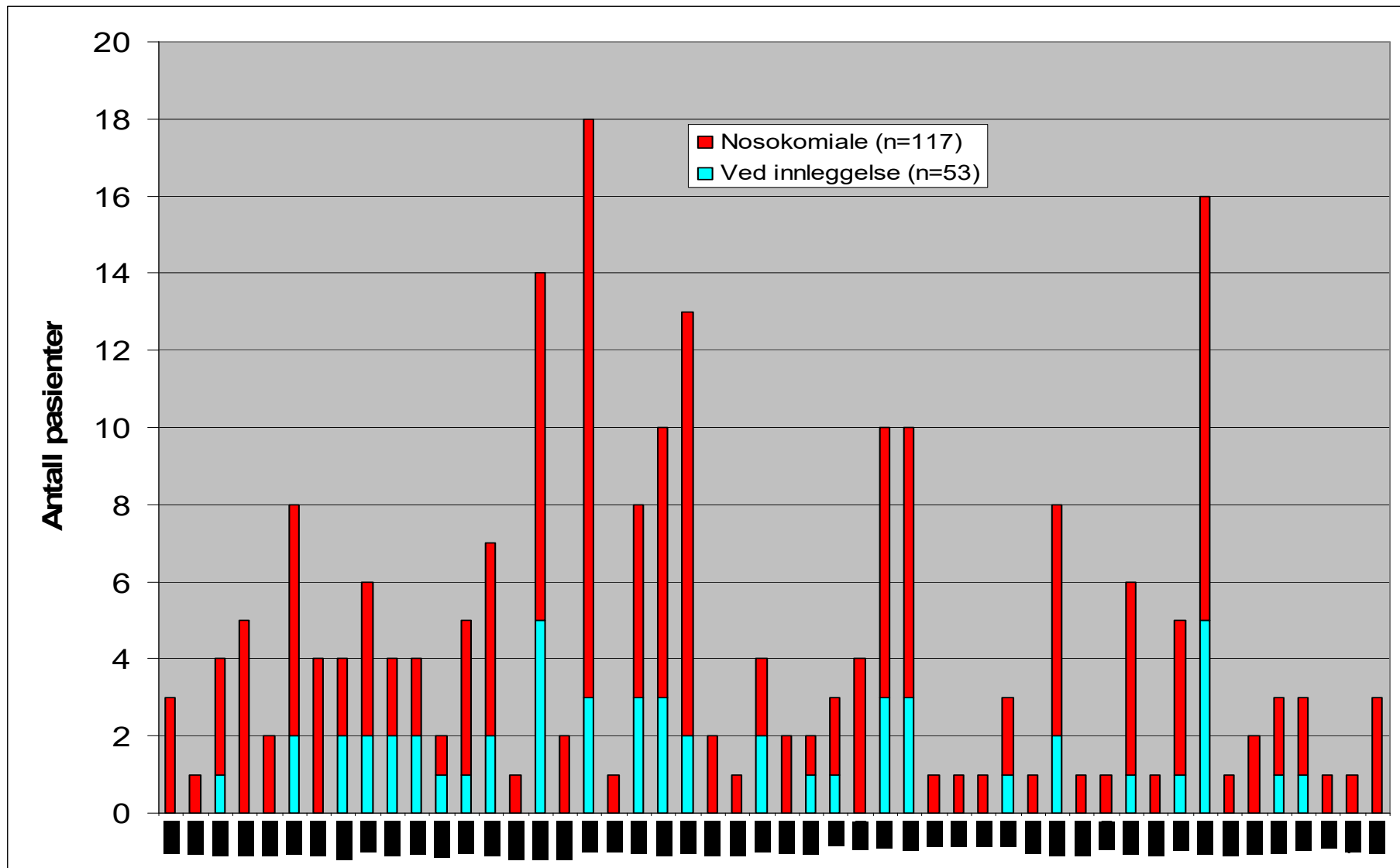




# *Clostridioides Difficile*

- Konklusjon:
  - Av 957 stammer var 45% genetisk forskjellige fra hverandre
  - Av 957 stammer var 35% lik en annen stamme
    - 38% av disse hadde hatt nærkontakt med en annen pasient
    - 36% hadde ikke hatt noen kontakt med andre pasienter verken på sykehus eller ute i samfunnet ellers.

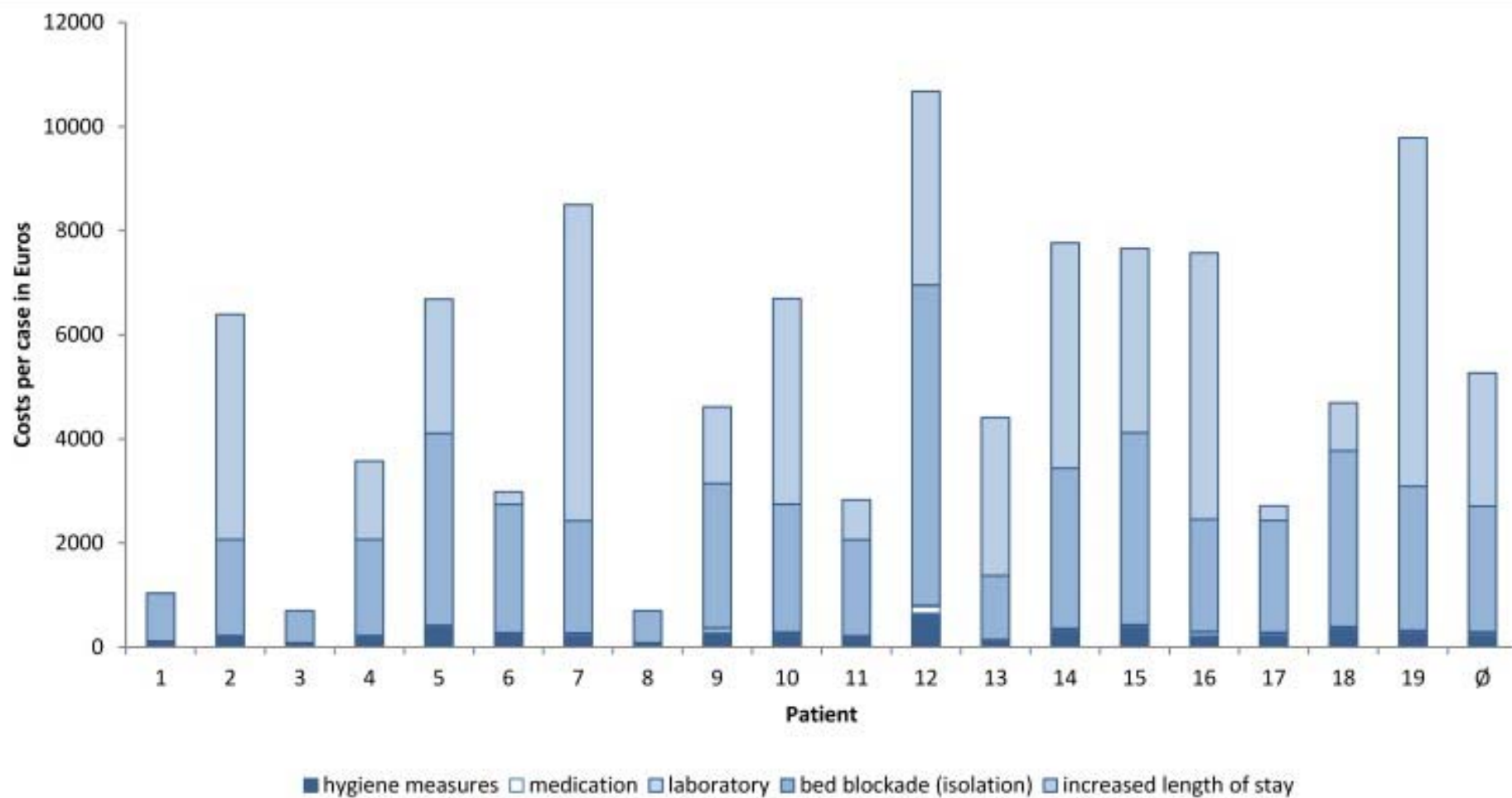
# *Clostridioides difficile* ved OUS i 2014



# CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE

- Forlenger sykehusopphold med 2,8 – 5,5 dager
- Dobler risikoen for overflytting til langtidsavdeling
- USA: 796 mill. \$ per år  
(McGlone SM et al. 2012)
- EU: 300 mill. € per år  
(JonesAM et al. 2013)

# Kostnader knyttet til CDI i sykehus



Hübner et al. 2015 GMS Hyg. Infect.Control

# DISPONERENDE FAKTORER

- **Antibiotika**

Nesten alle, men særlig:

Klindamycin

Cephalosporiner

Quinoloner

Ampicillin

- **Høy alder**

- **Nylig hospitalisert**

- **Kvinne**

- **Kjemoterapi**

- **Immunsupprimerende behandling**

- **Protonpumpehemmere**

- **D-vitaminmangel, Crohns sykdom m.m.**

Tarmfloraen fungerer som en koloniseringsbarriere. Denne barrieren svekkes når floraen er forstyrret

Endogen og eksogen kontaminering



# KLINIKK og RESIDIV

- Kolitt med diaré debuterer vanligvis 4–8 dager etter påbegynt antibiotika
- Kan debutere så sent som 6 – 8 uker etter avsluttet behandling
- 15 – 35 % får minst én episode til
- 60% med minst to episoder får flere
- 50% er tilbakefall og 50% er reinfeksjon med en annen stamme

# PRØVETAKING

- Ta kun prøve av pasienter med diaré
- Toksintest A+B
- (Dyrkningsprøve)
- Kontrollprøve er ikke indisert. De fleste har positiv prøve i flere uker etter at symptomene har gitt seg.
- Vanligvis ikke indisert hos barn under 1 år



# BEHANDLING

1. Seponer antibiotika hvis mulig
2. Medikamentell behandling
3. Fæces-installasjon

Middel	Residiv	Effekt på sporer
Metronidazole p.o.	25 %	Nei
Vancomycin p.o.	25 %	Nei
Fidaxomicin (dyrt)	15 %	Delvis
Bezlotoxumab	Lav	Nei
Fæces-installasjon	Lav	Ja



# SMITTEVERNTILTAK

- **Håndvask med såpe og vann**
- **Kontaktsmitteregime**
- Daglig desinfeksjon av alle kontaktpunkter, dvs. dørhåndtak, kraner, sengegjerder, lysbrytere, m.m.
- Daglig desinfeksjon og renhold av flater
- Flekkdesinfeksjon ved synlig forurensning
- Desinfeksjonsmiddel: PeraSafe
- Desinfiser kontaminert utstyr
- **REDUSERE ANTIBIOTIKABRUKEN**
- Smittevask med PeraSafe når pasienten reiser eller når kontaktsmitteregimet oppheves

# KONTAKTSMITTE – OG HVOR LENGE ?

- Etter at symptomene har gitt seg, fortsetter pasienten å skille ut *C. difficile*
- Risikoen for residiv er høy
- Asymptomatiske pasienter som ikke har hatt CDI kan skille ut *C. difficile* sporer, men mengden sporer er lavere og graden av kontaminering er mindre enn for de som har hatt CDI
- **Kontaktsmitte ved diaré**
- **Kontaktsmitte i to uker (ous)/to dager(fhi) etter at diaréen har gitt seg**

# NOROVIRUS

- Calicivirus
- Enkeltrådet RNA-virus

INFLUENSA 2012/2013

**Aftenposten**

## **Magevirus tvinger Ahus til å bruke «gymsalen»**

Magevirus skaper trøbbel for Ahus fredag. Sykehuset har sett seg nødt til å bruke «gymsalen», som egentlig er et krisemottak for influensapasienter.

# NOROVIRUS

- Norovirus deles inn i:
- GI (Norwalk, Desert Sheild),
- GII (Bristol, Lordsdale, Snow Mountain, Hawaii, Toronto, Mexico),
- GIV
- GIII gir diaré hos griser og kuer.
- GV infiserer mus.
  
- GI, GII og GIV infiserer mennesker. GI og GII er vanligst.
  
- Hver av dem er igjen delt inn i >25 genetiske clusterer.

# EPIDEMIOLOGI

**Globalt** (oppdatert 2017 cdc):

- 1 av 5 gastroenteritter er norovirus
- 685 millioner tilfeller per år
- 200 mill. av tilfellene hos barn under 5 år

# Norovirus

- Noroviruses are thought to be responsible for close to 90% of epidemic, non-bacterial outbreaks of gastroenteritis around the world. In the United States alone, noroviruses are estimated to cause 21 million illnesses each year and contribute to some 70,000 hospitalizations and 800 deaths.
- [Baylor College of Medicine](#)
- [Departments](#)
- [Molecular Virology and Microbiology](#)
- [Emerging Infections and Biodefense](#)

# EPIDEMIOLOGI

USA (cdc):

- 19 – 21 millioner tilfeller med gastroenteritt per år
- 56 000 – 71 000 sykehusinnleggelseser
- 570 – 800 dødsfall (små barn og eldre)
- 16 % av alle gastroenteritter er norovirus
- 1 million vurderinger hos pediater
- 1 per 278 amerikanske barn legges inn, 1 per 14 vurderes i akuttavdeling og 1 av 6 vurderes av primærlege



# Norovirus i helseinstitusjoner (FHI)

- 2015: 75 meldte utbrudd, 1252 enkelttilfeller
- Norovirus var den klart vanligste årsaken til utbrudd av smittsom sykdom i helseinstitusjoner før covid-19.
- I 2020 ble det varslet om halvparten så mange utbrudd av norovirus sammenliknet med de to forutgående årene (43 mot henholdsvis 82 og 98 i 2018 og 2019).

# SMITTE

## **Smitte skjer hele året.**

- Høyere insidens i vintermånedene i temperert klima.
- 10 viruspartikler er nok.

## **Smittemåte**

- Fekal-oral
- Oppkast
- aerosol.
- Person til person.
- Drikkevann.
- Kontaminert mat.
- Svømmebasseng.

# MATBÅREN SMITTE

- 50 % av matbårne utbrudd (cdc)
- Nesten alle typer mat som har vært i kontakt med kontaminert vann, kan overføre norovirus.
- Salat og østers (sjømat) hyppigst involvert.
- Kontaminering av mat er sporet både til presymptomatiske og postsymptomatiske matvareforhandlere.
- Flere utbrudd er sporet til mat som er håndtert av en person

# SYKDOMSFORLØP

Symptomer:

Diaré, uvelfølelse, kvalme,  
oppkast, magesmerter,  
muskelfverk, feber.

Sykdommen varer vanligvis  
1-2(3) døgn.

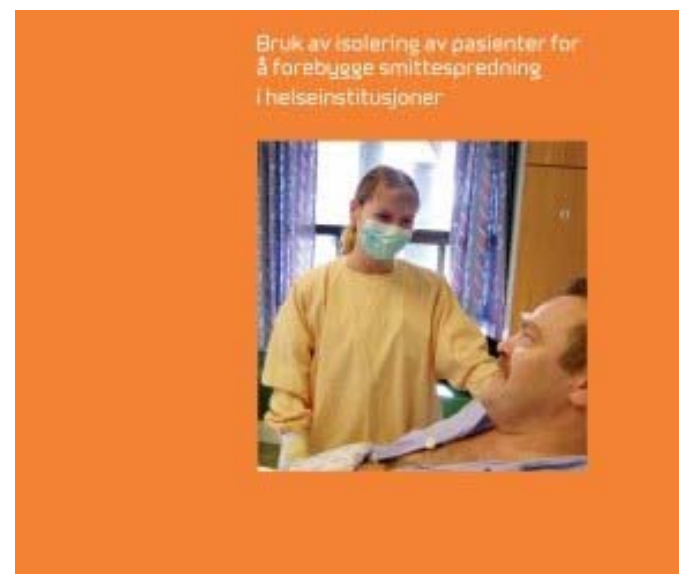
Opp til 30% er  
asymptomatiske.

Alvorlig sykdom er sjelden.

# SMITTE

Inkubasjonstid 24-48 timer (18-72).  
Maks virusutskillelse de første 24-48 timene med sykdom.  
Sjelden mer enn 72 timer etter sykdomsdebut.

Virus påvist i mange uker.  
Det er uklart i hvilken grad virusutskillelse utover 72 timer etter symptomfrihet har betydning.  
Men smitte er påvist i flere tilfeller ved langvarig utskillelse fra immunsupprimerte pasienter.



# DESINFEKSJON

Relativt motstandsdyktig mot oppvarming. Tåler 60°C.

Tåler frysing.

Relativt motstandsdyktig mot klor.

Begrenset følsomhet for alkohol fordi viruset mangler lipid envelope. Etanol er bedre enn metanol.

**Virkon** er effektivt

**PeraSafe** er effektivt

**Håndvask** med såpe og vann er bedre enn sprit.

# Immunrespons

- Kortvarig og ufullstendig immunrespons.
- Kortvarig IgA- og IgM-respons.
- IgG persisterer i måneder.
- De fleste er resistente mot reinfeksjon i 4-6 mndr.
- Gjentatt eksposisjon øker denne resistensen.
- Serum as-nivåer korrelerer dårlig med beskyttelse.
- Eksisterende Norwalk-spesifikke IgA i tarm var i undersøkelse ikke beskyttende mot infeksjon.

# Immunitet

- Personer som genetisk koder for enzymet FUT2 (en fucosyltransferase) og er sekretor-positive (dvs. de uttrykker HBGAs) er mottagelige for Norwalk virus.
- Histoblood group antigens (HBAGs) er en heterogen gruppe karbohydrater på mucosa-overflaten.
- Bindingsmønstre er avdekket for flere GI og GII virus
- Personer med blodtype O er mest utsatt for alvorlig forløp.
- Blodtype B og AB gir delvis beskyttelse mot symptomatisk infeksjon.



# Utbrudd

- Skjer oftest i lukkede eller delvis lukkede samfunn.
- Eks.: langtids pleieavdelinger, overnattingsleirer, sykehus, fengsler, sovesaler, cruiseskip

# Utbrudd med norovirus

- **Utbrudd = 2 eller flere tilfeller**

Ved mistanke om utbrudd:

- Ta avføringsprøver fra 4 – 5 personer med symptomer.
- Ta prøvene så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, og innen tre døgn etter sykdomsdebut.
- Hvis norovirus er fastslått som årsak til lokalt utbrudd, ta prøver av ytterligere pasienter kun ved differensialdiagnostiske problemer.
- Det er ikke nødvendig med kontrollprøver.

# Varsling om utbrudd

- Enkeltilfeller er ikke meldingspliktige til MSIS.
- Utbrudd i sykehus varsles til Fylkesmannen og til Folkehelseinstituttet med kopi til det regionale helseforetakets kompetansesenter for sykehushygiene.
- Utbrudd i kommunal helseinstitusjon varsles til kommunelegen og Fylkesmannen. Kommunelegen varsler så Folkehelseinstituttet.
- Mistanke om utbrudd knyttet til næringsmidler må spesifiseres. Varsling til kommunelegen som skal varsle Mattilsynet, Folkehelseinstituttet og Fylkesmannen.

# Varsling om utbrudd

- Utbrudd av norovirus ved en helseinstitusjon skal varsles kommunelegen og FHI gjennom CIM-VESUV (vevsbasert system for utbruddsvarsling).
- Hvis det har gått mer enn fire dager fra siste syke pasient eller ansatt ble symptomfri til neste sykdomstilfelle, varsles det som to separate utbrudd.
- Utbrudd på flere avdelinger på samme helseinstitusjon, der man regner det som lite sannsynlig at smitte har skjedd mellom avdelingene, varsles som separate utbrudd.

# Vaksine

- Utfordringer:
- Kortvarig immunitet.
- Stor antigenvariasjon.
- Kan foreløpig ikke dyrkes i cellekultur, begrenser tilgang på viten.

# TILTAK

- Beskyttelse mot kontaktsmitte og dråpesmitte
- Rask identifisering av smittede tilfeller. Pasienter og personale.
- Håndhygiene.
- Rask flekkdesinfeksjon.
- Enerom og eget toalett.
- Kun akutte undersøkelser, behandlinger og operasjoner
- Unngå bufféserving

TAKK FOR OPPMERKSOMHETEN!