

Epidemiologie van *Clostridium difficile* infecties in België

Rapport 2014

Surveillance gegevens ziekenhuizen 2007 - 2013
Minimale Ziekenhuis Gegevens 1999 - 2011
Overlijdensregister 1998 - 2010

Fiona Neely, Boudewijn Catry, Marie-Laurence Lambert

Operationele directive: Volksgezondheid & Surveillance

Contact : mlambert@wiv-isp.be

Juliette Wytsmanstraat 14

1050 Brussel | België

www.wiv-isp.be / www.nsih.be

Voor het nationaal referentielaboratorium:

M. Delmée, V. Avesani, E. Ngyuvula, L. Muytjens, J. Van Broeck.

Cliniques Universitaires Saint Luc

1200 Brussel | België



Volkgezondheid & Surveillance | 2014 | Brussel | België

Intern referentienr : 2014 - 25

N° ISSN – Online versie: 2034-4635



Samenvatting

Clostridium difficile infecties (CDI) zijn een belangrijke oorzaak van diarree en pseudomembraneuze colitis in acute en chronische zorginstellingen. Tijdens het laatste decennium werd wereldwijd een toename van de incidentie gemeld. Dit was toe te schrijven aan meerdere factoren waaronder een kwetsbaardere en oudere patiëntenpopulatie, toegenomen gebruik van antibiotica die de infectie uitlokken en de opkomst van virulente stammen.

Dit rapport geeft een overzicht van verschillende bronnen die de epidemiologie van CDI beschrijven in België: de gegevens van de verplichte nationale surveillance in ziekenhuizen inclusief de referentielaboratorium data (2007-2013), de Minimale Ziekenhuis Gegevens (MZG) met een diagnose van CDI (1999-2011) en het algemene overlijdensregister (1998-2010). De verschillende bronnen van gegevens bevestigen een belangrijke toename van de CDI-gerelateerde incidentie en mortaliteit vanaf 2002-2003. De sterfte bereikte een piek in 2004 (in het bijzonder gekenmerkt door een enorme toename in Brussel). In 2010 bedroeg het ruwe specifieke sterftecijfer voor CDI in België 0,9 / 100 000 inwoners, met de hoogste waarde in Brussel en de laagste in Wallonië.

De incidentie van CDI piekte rond 2008 en is, na een periode van afname, gestabiliseerd in 2010-2011. In 2013 was de gemiddelde incidentie van CDI 1,65 episodes / 1000 opnames (gegevens van 105 ziekenhuizen die gegevens leverden voor het hele jaar). Dit is de hoogste incidentie sinds 2009. De gemiddelde incidentie van ziekenhuisverworven CDI (begin van de symptomen ≥ 2 dagen na opname in het declarerende ziekenhuis) was 1,0 / 1000 opnames (ter vergelijking, de incidentie van ziekenhuisverworven MRSA vastgesteld via klinische monsters was 1.1/1000 opnames in 2012). De meest recente gegevens suggereren een lichte stijging van het aandeel van gemeenschap-geassocieerde gevallen, zoals ook beschreven in andere landen. Een vergelijking tussen de regio's toont dat de incidentie van ziekenhuisverworven CDI in 2013 het hoogst was in Brussel en het laagst in Vlaanderen.

Andere kenmerken van de gevallen zijn vergelijkbaar met de voorgaande jaren - leeftijd, geslacht, het aandeel van recidieven, het aandeel dat een vermoedelijke oorsprong heeft in een chronische zorginstelling.

De incidentie is seizoensgebonden met een piek in maart-april, en zeer variabel tussen ziekenhuizen onderling, wat wijst op een belangrijke mogelijkheid tot verbetering.

Ribotypering van 585 CDI stammen uit 103 verschillende ziekenhuizen resulteerde in 133 verschillende ribotypes, 72 van hen werd slechts één keer geïdentificeerd, en 60 nooit eerder in België. Dit illustreert ook een diversiteit in transmissie oorsprongen. De meest geïsoleerde ribotypes waren O14 (8% van het totaal aantal getypeerde stammen) en O20 (7%). Het aandeel van de ziekenhuizen waarin de hypervirulent ribotype O27 werd aangetroffen daalde van 34% in 2009 naar 15% in 2013. Een daling van de prevalentie van dit ribotype O27 werd ook gemeld in het Verenigd Koninkrijk en Nederland.

Internationale vergelijkingen tonen aan dat België een incidentie van CDI heeft in de mid-range van andere Europese landen en lager dan die in de Verenigde Staten. Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van CDI weer stijgt in Europa, net zoals in België.

**Afkortingen**

CDI	<i>Clostridium difficile</i> infectie
HA-CDI	Ziekenhuisverworven (Hospital-acquired) <i>Clostridium difficile</i> infectien (begin van diarree 2 dagen of meer na opname in het declarerende ziekenhuis)
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th Revision
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification
NRC-CD	Nationaal referentie centrum (laboratorium) – <i>Clostridium difficile</i>
MZG	Minimale ziekenhuis gegevens
EU	Europese Unie
VK	Verenigd Koninkrijk
VS	Verenigde Staten

**Epidemiologie van *Clostridium difficile* infecties in België - Rapport 2014****Inhoudstafel**

1	Inleiding	7
1.1	<i>Algemene achtergrond</i>	7
1.2	<i>Doelstellingen van dit rapport</i>	8
2	Methodologie	9
2.1	<i>Epidemiologisch bewakingsprogramma in ziekenhuizen, gecoördineerd door het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV-ISP)</i>	9
2.2	<i>Minimale Ziekenhuis Gegevens (MZG)</i>	9
2.3	<i>Gegevens referentielaboratoria</i>	10
2.4	<i>Overlijdensregister</i>	10
3	Resultaten	11
3.1	<i>Surveillancegegevens ziekenhuizen</i>	11
3.1.1	<i>Deelname ziekenhuizen, studieperiode en patiëntenpopulatie</i>	11
3.1.2	<i>Jaarlijkse incidenties</i>	13
3.1.3	<i>Seizoensgebonden schommelingen</i>	17
3.1.4	<i>Verdere beschrijvende epidemiologie van gevallen, 2013</i>	18
3.2	<i>Minimale Ziekenhuis Gegevens (MZG)</i>	19
3.3	<i>Microbiologische surveillance – Referentie Laboratorium gegevens</i>	21
3.3.1	<i>Evolutie van ribotypes</i>	21
3.3.2	<i>Epidemiologische koppeling</i>	22
3.4	<i>Overlijdensregisters</i>	23
3.5	<i>Internationale vergelijkingen</i>	25
4	Discussie en conclusies	28
4.1	<i>Discussie</i>	28
4.2	<i>Conclusies</i>	29
5	Annex: rapport van het referentielaboratorium (NRC-CD)	30
5.1	<i>Ribotypering</i>	30
5.2	<i>MLVA techniek</i>	31
5.3	<i>Resultaten</i>	32
5.4	<i>Conclusies</i>	37
6	Referenties	38



Tabellen

<i>Tabel 1 : Epidemiologische surveillance van het verplichte Clostridium difficile programma: ziekenhuisdeelname, aantal gevallen. België, 2007-2013.....</i>	<i>11</i>
<i>Tabel 2 : Epidemiologische surveillance van Clostridium difficile infecties: kenmerken van de gevallen. België, 2007-2013.</i>	<i>12</i>
<i>Tabel 3 : Incidentie van infectie met Clostridium difficile, Belgische ziekenhuizen, 2007-2013.....</i>	<i>13</i>
<i>Tabel 4 : Ziekenhuis verworven Clostridium difficile infecties (HA-CDI) per 10 000 ligdagen in acute ziekenhuizen; per regio; België, 2007-2013.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabel 5 : Voorkomen van Clostridium difficile episodes per afdeling van opname, 2013.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabel 6 : Leeftijdsverdeling van de patiënten, 2013.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabel 7 : Hospitalisatiedagen met een intestinale infectie veroorzaakt door Clostridium difficile (code ICD-9_CM 008.45), België 1999-2010.....</i>	<i>19</i>
<i>Tabel 8 : Gemiddelde incidentie* van Clostridium difficile infecties (CDI) per 1000 opnames in ziekenhuizen, België, 2008-2010, naargelang de gegevensbron.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabel 9 : Gegevens van het Referentie Laboratorium - percentage van ziekenhuizen met specifieke ribotypes van Clostridium difficile, België 2009-2013.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabel 10 : Gegevens van het Referentie Laboratorium - percentage van stalen dat positief testte voor de respectievelijke ribotypes van Clostridium difficile, België 2009-2013.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabel 11 : Verdeling van Clostridium difficile ribotypes volgens leeftijdsgroep, 2013.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabel 12 : Overlijdens ten gevolge van enterocolitis door Clostridium difficile per regio, België 1998-2010.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabel 13: Internationale vergelijking van incidenties van Clostridium difficile infecties (CDI).....</i>	<i>25</i>
<i>Tabel 14 : Internationale vergelijking van Clostridium difficile infecties (CDI); mortaliteit en graad van ernst.....</i>	<i>27</i>

Figures

<i>Figuur 1 : Verdeling van incidenties van ziekenhuis verworven Clostridium difficile infecties (HA-CDI) in België, per 10 000 ligdagen. Acute en chronische zorginstellingen, 2007-2013.....</i>	<i>14</i>
<i>Figuur 2 : Incidentie van ziekenhuisverworven Clostridium difficile infecties in acute Belgische ziekenhuizen, per 10 000 ligdagen, 2007-2013.....</i>	<i>15</i>
<i>Figuur 3 : Verdeling van incidenties van ziekenhuisverworven Clostridium difficile infecties (HA-CDI) in acute Belgische ziekenhuizen, per 10 000 ligdagen – vergelijking van regio's voor 2007-2013.....</i>	<i>16</i>
<i>Figuur 4 : Maandelijke incidenties van Clostridium difficile infecties (CDI) in Belgische ziekenhuizen per 1000 opnames 2007-2013.....</i>	<i>17</i>
<i>Figuur 5 : Hospitalisaties met een intestinale infectie veroorzaakt door Clostridium difficile (code ICD-9_CM 008.45), België 1999-2010.....</i>	<i>20</i>
<i>Figuur 6 : Clostridium difficile mortaliteit gestandaardiseerd voor leeftijd, per regio, België 1998-2010.....</i>	<i>24</i>



1 Inleiding

1.1 Algemene achtergrond

Volgens de grootste ooit uitgevoerde pan-Europese prevalentiestudie (uitgevoerd in 2013)¹, wordt de incidentie van *Clostridium difficile* infecties (CDI), na vergelijking met eerdere Europese prevalentieonderzoeken, steeds groter. Uit het onderzoek blijkt dat gastro-intestinale infecties goed zijn voor 7,7% van alle ziekenhuisinfecties en dat *Clostridium difficile* infecties (CDI) in 48% daarvan het infectieus agens is². De cijfers van België werden gepositioneerd in het midden-tot lagere gedeelte van de bestudeerde landen. Dit is te vergelijken met de situatie in de Verenigde Staten, waar 17% van alle zorginfecties gastro-intestinaal waren in 2011 (derde grootste categorie na longontsteking en postoperatieve wondinfectie) en van deze waren 71% te wijten aan CDI. *C. difficile* was dé belangrijkste pathogeen voor zorginfecties (12% van alle infecties) in de VS³. De eerder genoemde prevalentiestudie toonde aan dat in België, *C. difficile* zich op de achtste plaats bevond in de volgorde van belangrijkste bacteriële zorginfecties (4,2% van alle infecties).

Historisch gezien was er een wereldwijde toename van incidentie, ernst en sterfte van CDI begin 2000.⁴⁻⁶ In de Verenigde Staten en Canada werd deze stijging gekenmerkt door de opkomst van een epidemische stam, PCR ribotype 027.⁷ Deze stam verspreidde zich snel over Europa⁸ en werd in België voor de eerste keer in september 2005 beschreven.⁹ Deze soort is gekenmerkt door de toegenomen ernst, hoge kans op recidief en significante mortaliteit.^{10,11} Het was in deze context dat de nationale surveillance programma voor CDI in Belgische ziekenhuizen werd ingesteld vanaf 2007.

Hoewel over gans Europa de prevalentie van ribotype 027 blijkbaar blijft toenemen, toonden eerdere epidemiologische verslagen over CDI in België een duidelijke afname van het voorkomen van het ribotype 027¹² en het VK.¹³ Ribotype 078 komt steeds meer op de voorgrond en, althans in Nederland en het Verenigd Koninkrijk, lijkt geassocieerd te zijn met een hoger percentage complicaties in vergelijking met andere ribotypes.^{14,15}

Goed erkende risicofactoren voor CDI omvatten voorafgaand antibioticagebruik (met name cefalosporines, fluoroquinolonen¹⁶⁻¹⁸), hospitalisatie,^{18,19} hoge leeftijd,^{10,18} immunosuppressie en proton pomp inhibitoren.¹⁰ Degenen die meer dan één antibioticum kregen, vertonen het hoogste risico.²⁰ Het gebruik van antibiotica verhoogt niet alleen het risico voor CDI tijdens de behandeling, maar ook in de periode tot 3 maanden na beëindiging van de behandeling met antibiotica, met het grootste risico op CDI tijdens de eerste maand na antibioticumgebruik.¹⁰

Cijfers tot 80%¹⁸ en 94%¹⁹ werden geciteerd als het deel van de gevallen van CDI dat verband houdt met de gezondheidszorg (zorginfecties). Echter, de incidentie van en de alertheid voor CDI buiten de ziekenhuissector (de gemeenschap-geassocieerde CDI) is toegenomen.^{21,22} Een *case-control* studie uitgevoerd in het VK in 2008 suggereerde dat gemeenschap-geassocieerde CDI goed is voor 55% van gevallen²⁰ en Britse nationale surveillance gegevens bevestigen een stijgende trend in het aandeel van de gemeenschap-geassocieerde CDI.²³

Recente ontwikkelingen in het typeren en de verbeterde DNA-fingerprinting technieken zijn nuttig om CDI clusters te bevestigen of te weerleggen, en de transmissie dynamiek te bepalen, tussen gemeenschap, zorginstellingen, en andere bronnen. Een zeer grote verscheidenheid van genetische stammen werden geïdentificeerd, en de traditionele theorie dat de meeste nieuwe gevallen het



gevolg zijn van overdracht van een symptomatische patiënt binnen de zorginstelling naar een andere patiënt wordt ter discussie gesteld.^{24, 25} Dit wordt ondersteund door populaties studies in Oxfordshire in het VK waaruit bleek dat niet meer dan 25% van de gevallen kan worden gekoppeld aan bewezen overdracht binnen het ziekenhuis.²⁵ Gedurende die periode bleek 45% van *C. difficile* gevallen in Oxfordshire genetisch verschillend te zijn van alle voorgaande gevallen. Ook toonde een Amerikaanse studie aan dat infecties even vaak geassocieerd kunnen worden met asymptomatische dragerschap als met overdracht vanuit een symptomatische patients.²⁶

Andere bronnen van infectie zijn voedsel en dieren^{24, 27} (met name de opkomst van ribotype O78, die de overheersende stam is bij varkens en witvleeskalveren¹⁰). Gezien het feit dat steeds minder vaak gemeenschap-geassocieerde gevallen zijn blootgesteld aan antibiotica^{10, 20} en de hoge frequentie van asymptomatische dragerschap van *C. difficile* bij zuigelingen,^{20, 27} kunnen ook gekoloniseerde zuigelingen een potentiële risicofactoren zijn.

Technologische vooruitgang in het testen wordt nog verwacht, en de nieuwste ontwikkelingen moeten nog toepassing vinden in de dagelijkse praktijk. Methodes verschillen aanzienlijk tussen en binnen landen als gevolg van variatie in de selectie van patiënten voor het testen, de lage gevoeligheid van toxine enzymimmunoassays (MER), de lage specificiteit van PCR testen (Naats), en een lange doorlooptijd van celcytotoxiciteit-analyses voor toxigene *C. difficile*. Uit het laatste Europese prevalentieonderzoek is gebleken dat 50% van de ziekenhuizen niet werken met de meest nauwkeurige testprocedures¹. Europese richtlijnen²⁸ gebaseerd op een grote multi-center studie naar verschillende diagnostische algoritmes²⁹ beveelt een twee-of drietraps testproces aan, maar consistentie tussen landen en binnen België kan nog enige tijd duren.

1.2 Doelstellingen van dit rapport

Het doel van dit rapport is om de epidemiologie van *Clostridium difficile* infecties (CDI) in België te beschrijven. Voor dit rapport van 2014, werden volgende meest recent beschikbare gegevens geanalyseerd:

- Ziekenhuis surveillance gegevens (inclusief referentielaboratorium gegevens) voor de jaren 2007 - 2013
- Minimale Ziekenhuis Gegevens (MZG) voor de jaren 1999 - 2011
- Overlijdensregistraties voor de jaren 1998 - 2010



2 Methodologie

2.1 Epidemiologisch bewakingsprogramma in ziekenhuizen, gecoördineerd door het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV-ISP)

De surveillance van *Clostridium difficile*-infecties (CDI) in de Belgische ziekenhuizen is in juli 2006 ingevoerd. Zij is sinds juli 2007 ten minste één semester per jaar verplicht voor alle algemene ziekenhuizen, met uitzondering van de ziekenhuizen en geïsoleerde Sp en G-diensten met minder dan 150 bedden.

Een website module verzamelt de surveillance gegevens voor *C. difficile* (NSIH Web 1). De methode wordt in detail beschreven in het protocol, online beschikbaar in het Frans en Nederlands:

https://www.wiv-isp.be/nsih/surv_cdif/download_nl.asp

De voor dit rapport geanalyseerde gegevens beslagen de periode 1 januari 2007 - 31 december 2013

Een episode van *Clostridium difficile* infectie (CDI) wordt gedefinieerd als een opname waarbij een patiënt voldoet aan één of meer van de volgende criteria:

1. Diarree* of toxisch megacolon, en een laboratorium bevestigde *C. difficile* toxine A en / of B in de ontlasting of een stam die toxines produceert in de ontlasting via cultuur of een andere methode
2. Pseudomembraneuze colitis waargenomen door proctocolonoscopy van de lagere delen van het maagdarmkanaal
3. Histopathologische kenmerken van *C. difficile* in het colon (met of zonder diarree), verkregen door een biopsie tijdens endoscopie, colectomie of autopsie

* Ten minste drie vloeibare of niet-gevormde ontlasting (de ontlasting neemt de vorm aan van het recipiënt) gedurende 24 uur of minder.

Ziekenhuisverworven (hospital-acquired CDI; HA-CDI) wordt gedefinieerd als CDI waarbij de aanvang van de diarree 2 dagen of meer na opname in het declarerende ziekenhuis (datum aanvang – datum opname ≥ 2)

2.2 Minimale Ziekenhuis Gegevens (MZG)

Elk verblijf in het ziekenhuis geeft aanleiding tot een officiële registratie (MZG - minimale ziekenhuisgegevens set). Een diagnose wordt hierbij toegewezen aan elk verblijf in een ziekenhuis met behulp van de ICD-9-CM methode (International Classification of Diseases, 9 Revision, Clinical Modification).³⁰ Hier werden de ziekenhuisverblijven gecodeerd als 008.45 (Intestinale infecties als gevolg van *C. difficile*) opgenomen, en voor de periode 1999-2011 (laatste beschikbare jaar) geanalyseerd. De diagnoses omvatten zowel de "primaire diagnose" - de pathologie kan het overgrote deel van de ziekenhuisopname verklaren (meestal, maar niet noodzakelijk, de reden van opname), en "secondaire diagnose".



De informatie voor dit rapport werd verstrekt door de Federale Overheidsdienst Economie, en bestrijkt alle ziekenhuisverblijven in België, met uitzondering van de spoed- en psychiatrische opnames en daghospitalisaties (dagopnames). In vorige verslagen werden dagopnames opgenomen in de berekeningen. Voor dit rapport werden de analyses heruitgevoerd voor alle beschikbare jaren zonder de dagopnames zodat een betere vergelijking met de gegevens van de verplichte ziekenhuissurveillance mogelijk is.

2.3 Gegevens referentielaboratoria

Het Nationaal Referentielaboratorium voor *C. difficile* (NRC-CD) werd officieel opgericht in 2011 door het WIV-ISP maar streeft al sinds 2006 een nationale surveillance na. Het wordt gehuisvest aan de *Université Catholique de Louvain* op de site van Sint-Lambrechts-Woluwe, Brussel.

Sinds 2007 omvat het surveillance programma een verplichte bacteriologische component voor elk Belgisch klinisch laboratorium verbonden aan een ziekenhuis. Het vereist dat elk ziekenhuis laboratorium tot vijf *C. difficile*-stammen, verschillend van elkaar geïsoleerd, verzendt tijdens minimum één semester van het jaar, aangevuld met begeleidende informatie zoals vermeld op de website van het WIV-ISP (https://www.wiv-isp.be/Nsihweb/App_GUI/COMMON/Login.aspx). Optioneel kan elk laboratorium een tweede reeks van vijf stammen indienen in de tweede helft van dat jaar.

Daarnaast kan een plaatselijk ziekenhuis geïsoleerde stammen naar het referentie-laboratorium sturen voor typering om een lokale toename van het aantal types of vermoedelijke uitbraken te bevestigen. Elke ontvangen monster wordt bevestigd en getypeerd. De momenteel toegepaste methode van ribotypering is diegene die wordt gebruikt in de meeste Europese referentiecentra. De details van de technieken worden ingesloten als bijlage.

Gedurende de afgelopen jaren is het mogelijk geweest om gegevens van het referentielaboratorium te koppelen met de epidemiologische gegevens van de ziekenhuissurveillance.

2.4 Overlijdensregister

Overlijdensaktes worden in België gecodeerd volgens het ICD-1030 systeem. De sterfgevallen met code A04.7, zijnde "dood als gevolg van een *Clostridium difficile* gerelateerde enterocolitis" werden hier voor de jaren 1998-2010 (laatst beschikbare) geanalyseerd. Volgens deze nomenclatuur, wordt aangenomen dat de onderliggende doodsoorzaak de oorspronkelijke ziekte is die aanleiding gaf tot de keten van gebeurtenissen die direct leidde tot de dood.

Gegevens van het overlijdensregister werden geëxtraheerd uit de database van doodsoorzaken in België, die door ADSEI wordt beheerd ("Statistiek België").³¹

Het voor leeftijd gecorrigeerde sterftecijfer is gebaseerd op directe standaardisatie met behulp van de halfjaarlijkse bevolkingscijfers voor 2005,³² verdeeld in drie leeftijdscategorieën: 0-64, 65-79, > 80 jaar.

Overledenen worden geteld naar regio van het overlijden, niet naar regio van de woonplaats van de overledenen. De noemer voor elke regio blijft evenwel de bevolking van de regio.



3 Resultaten

3.1 Surveillancegegevens ziekenhuizen

3.1.1 Deelname ziekenhuizen, studieperiode en patiëntenpopulatie

De gegevens voor dit rapport werden voor het laatst bijgewerkt op 1 april 2014.

Tabel 1 : Epidemiologische surveillance van het verplichte *Clostridium difficile* programma: ziekenhuisdeelname, aantal gevallen. België, 2007-2013.

	Jaar	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Ziekenhuizen								
N ziekenhuizen met deelname van minimum 1 semester/jr		131	148	149	147	145	144	141
N ziekenhuizen met deelname van 2 semesters/jr		91	110	113	117	117	108	112
Totaal ziekenhuizen-semester		222	258	262	264	262	252	253
% ziekenhuizen-semester zonder gevallen*		32%	13%	10%	8%	7%	10%	10%
<i>Clostridium difficile</i> infecties: episodes gerapporteerd per ziekenhuis-semester								
P25		0	3	3	3	3	3	3
P50		5	8	8	7	7	7	7
P75		12	15	14	13	12	14	15
max		117	89	113	68	94	96	83

Jr: jaar

*Vóór 2008 was het niet mogelijk om het verschil te maken tussen "geen gevallen" en "geen rapportage". Dit verklaart waarschijnlijk het hoge aandeel van ziekenhuizen die geen gevallen rapporteerde in 2007, in tegenstelling tot de volgende jaren. Zo worden voor het jaar 2007 de incidentieberekeningen verondersteld onderschattingen te zijn (aangezien bepaalde ziekenhuizen die geen gevallen hebben gemeld, beschouwd worden als geen gevallen gehad maar wel in de noemer worden opgenomen).

De deelname van de ziekenhuizen is hoog en het merendeel van de ziekenhuizen participeert in het toezicht voor het gehele jaar, ondanks de wettelijke verplichting voor deelname van slechts één semester.

Er wordt in de rapportage door de ziekenhuizen een grote variatie gezien in het aantal episodes per semester.


Tabel 2 : Epidemiologische surveillance van *Clostridium difficile* infecties: kenmerken van de gevallen. België, 2007-2013.

	Jaar	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Episodes								
Totaal N episodes gerapporteerd		1,886	2,992	2,947	2,461	2,515	2,507	2,658
HA-CDI* (%)		65%	64%	61%	61%	63%	61%	59%
Recidiverende episodes** (%)								
	Nee	75%	71%	72%	74%	76%	74%	73%
	Ja	11%	11%	10%	9%	8%	9%	9%
	Niet gekend	14%	17%	18%	17%	16%	17%	17%
Vermoedelijke oorsprong van infectie (% infecties anders dan HA-CDI)								
	Gemeenschap	57%	56%	57%	59%	60%	63%	62%
	Chronische zorginstelling	12%	16%	14%	12%	10%	10%	11%
	Ander ziekenhuis§	22%	19%	16%	17%	18%	15%	15%
	Niet gekend/ontbrekend	8%	10%	12%	11%	12%	12%	13%
Patiënten								
Aantal patiënten met CDI gerapporteerd		1,811	2,831	2,787	2343	2414	2,401	2,528
Geslacht: vrouwelijk (%)		58%	59%	59%	60%	59%	57%	57%
Mediane leeftijd (jaar)								
	HA-CDI	78	80	80	79	80	79	80
	Andere gevallen	74	75	74	74	74	74	74
Overlijden binnen 30 dagen – CDI indirect of directe oorzaak (%)		11%	10%	5%	4%	3%	3%	4%

* *Gedefinieerd als de aanvang van de diarree 2 dagen of meer na opname in het declarerende ziekenhuis.*

** *Geeft de verhouding aan van recidiverende infecties, en niet de incidentie van recidieven bij patiënten met een nieuwe episode van CDI*

De verhoogde sterfte zoals waargenomen in 2007-2008 is waarschijnlijk deels een artefact. Vóór 2008, was het niet mogelijk om een dood te onderscheiden die niet het gevolg was van een CDI. De ziekenhuissurveillance erkent sinds 2008 'een dood geassocieerd met CDI' door subjectieve klinische besluitvorming. Er is een zeer lichte stijging van het aandeel gemeenschap-geassocieerde gevallen in de loop der jaren, aangevuld met een licht dalende aandeel van HA-CDI sinds 2011, in het bijzonder wanneer wordt rekening gehouden met de meer subjectieve verdeling van gevallen die worden geassocieerd met een "andere ziekenhuis".

De gemiddelde leeftijd van patiënten met een HA-CDI ligt hoger dan die van andere patiënten. Het aandeel van recidiverende gevallen is stabiel gebleven.


 3.1.2 Jaarlijkse incidenties
Tabel 3 : Incidentie van infectie met *Clostridium difficile*, Belgische ziekenhuizen, 2007-2013

	Jaar	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Noemergegevens								
N ziekenhuizen ingesloten voor de incidentieberekening (12 maanden van beschikbare noemergegevens)								
		73	103	108	111	113	104	105
N met gemiddelde LOS < 14 dagen		69	94	96	102	102	94	92
N met LOS ≥ 14 dagen		4	9	12	9	11	10	13
Ziekenhuisverworven episodes* (HA-CDI)								
/ 10,000 ligdagen:								
Gemiddelde incidentie **		1.11	1.57	1.44	1.23	1.20	1.18	1.29
Mediaan		0.75	1.42	1.11	1.00	1.02	0.95	1.08
/ 1000 opnames								
Gemiddelde incidentie **		0.89	1.24	1.12	0.92	0.90	0.89	0.96
Mediaan		0.60	1.14	1.01	0.80	0.78	0.76	0.87
Overige episodes								
/ 1000 opnames								
Gemiddelde Incidentie **		0.49	0.73	0.71	0.56	0.54	0.61	0.70
Mediaan		0.44	0.69	0.58	0.55	0.51	0.52	0.56
Totaal aantal episodes								
/1000 opnames								
Gemiddelde Incidentie**		1.38	1.97	1.83	1.48	1.44	1.50	1.65
Mediaan		1.16	1.94	1.63	1.28	1.41	1.31	1.54

* begin van de diarree 2 dagen of meer na opname in declarerende ziekenhuis.

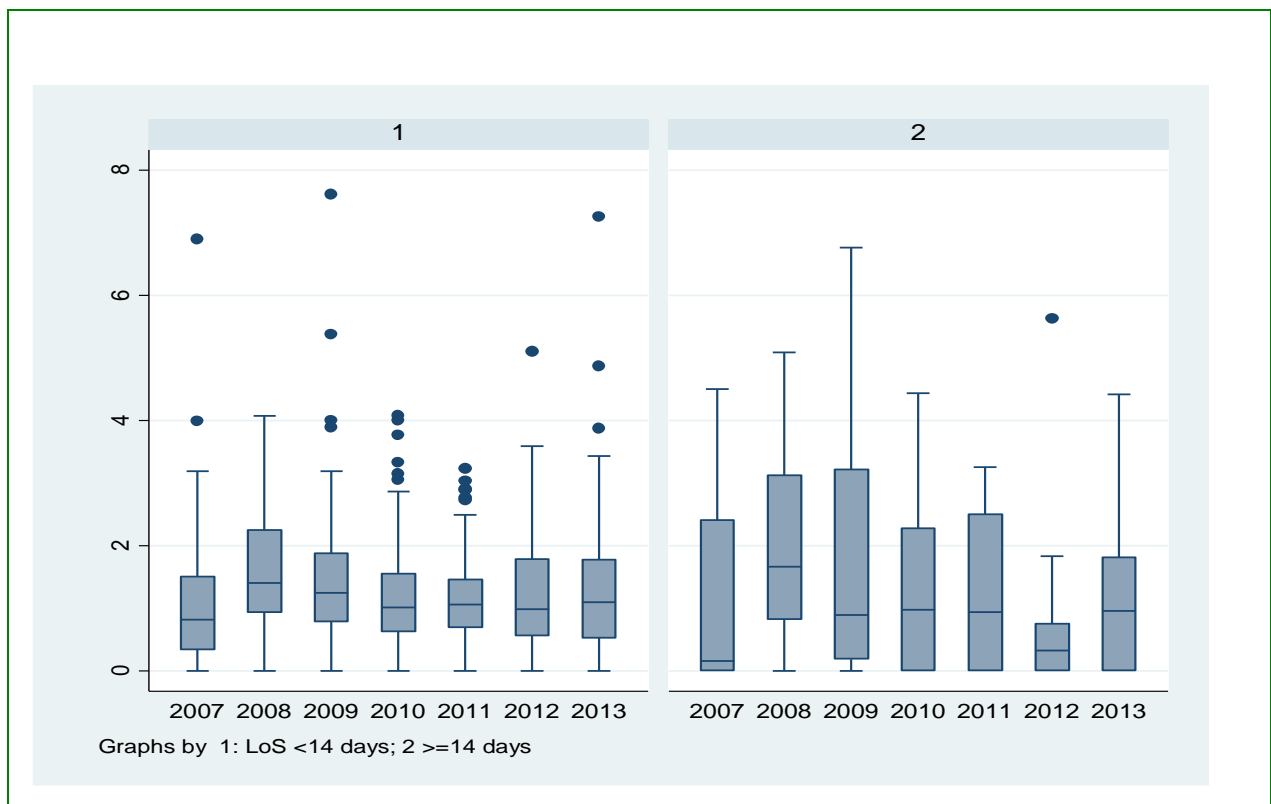
** Gemiddelde incidentie : totaal n episodes/totaal noemer, LOS: ligduur (length of stay)

Ter vergelijking, de gemiddelde incidenties van zorggerelateerde methicilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) infecties (stalen van klinische patiënten) bedroeg 1,1/1000 opnames en 1,6/10 000 ligdagen in acute ziekenhuizen voor het jaar 2012.³³

In tabel 3 kan worden opgemerkt dat de incidenties daalde van 2008 tot 2011/2012. Er is echter gedurende 3 opeenvolgende jaren een toename van het totaal aantal CDI gevallen (ziekenhuisverworven en overige), met de hoogste waarden sinds 2009. Zoals eerder opgemerkt kunnen berekeningen voor 2007 onderschattingen zijn. Figuur 1 illustreert dat een grote variabiliteit in ziekenhuisverworven CDI wordt waargenomen tussen de verschillende ziekenhuizen.



Figuur 1 : Verdeling van incidenties van ziekenhuis verworven *Clostridium difficile* infecties (HA-CDI) in België, per 10 000 ligdagen. Acute en chronische zorginstellingen, 2007-2013



Enkel ziekenhuizen met gegevens voor het ganse jaar werden ingesloten – gemiddeld aantal deelnemende ziekenhuizen over de zeven jaren: Vlaanderen 49, Wallonië 29, Brussel 15. LOS: ligduur (length of stay) Hospital acquired: (HA-CDI) : ziekenhuisverworven CDI (begin van de diarree 2 dagen of meer na de opname in het declarerende ziekenhuis)

Acute ziekenhuizen gedefinieerd volgens ligduur: acuut <14 dagen, chronisch >= 14 dagen

Tabel 4 toont de gemiddelde incidentie van ziekenhuisverworven CDI in acute zorginstellingen, met vergelijking tussen de drie gewesten in België 2007-2013. De incidenties zijn afgebeeld in figuur 2. Sinds 2010 is de gemiddelde incidentie in Vlaanderen steeds lager geweest dan in Brussel en Wallonië.

Figuur 3 toont een grote variatie in incidentie tussen ziekenhuizen van de drie regio's, met de grootste variatie aangetroffen in Wallonië.



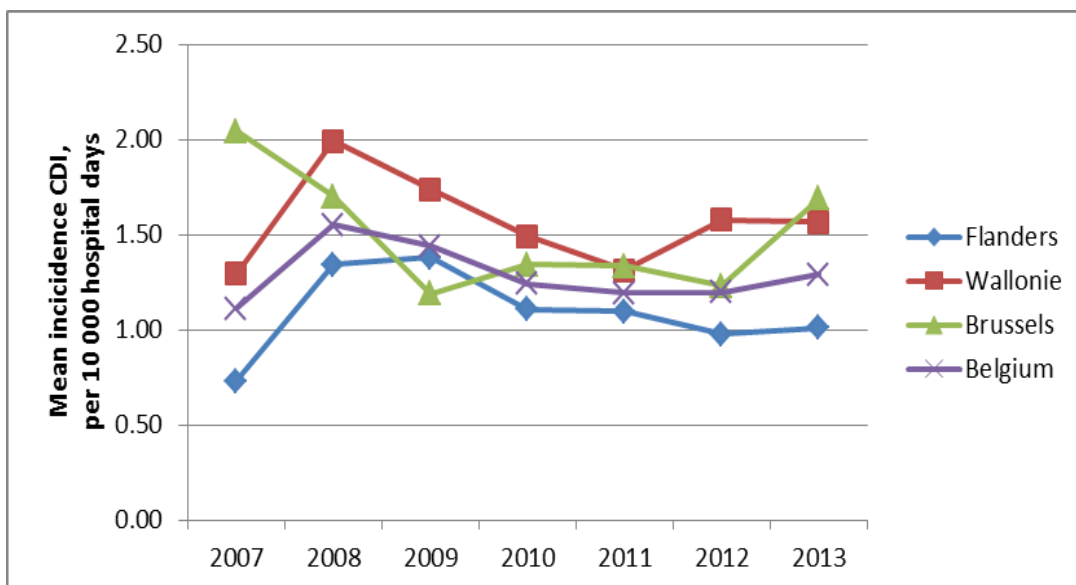
Tabel 4 : Ziekenhuis verworven *Clostridium difficile* infecties (HA-CDI) per 10 000 ligdagen in acute ziekenhuizen; per regio; België, 2007-2013

	Jaar	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Vlaanderen								
N ziekenhuizen		38	52	54	56	54	43	45
Gemiddelde incidentie		0.73	1.34	1.38	1.11	1.10	0.98	1.01
Wallonië								
N ziekenhuizen		18	28	28	30	32	34	34
Gemiddelde incidentie		1.29	1.99	1.74	1.49	1.31	1.58	1.57
Brussel								
N ziekenhuizen		13	14	14	16	16	17	13
Gemiddelde incidentie		2.04	1.70	1.19	1.34	1.33	1.23	1.69

Enkel ziekenhuizen met gegevens voor het ganse jaar werden ingesloten. Acute ziekenhuizen gedefinieerd volgens ligduur: acuut <14 dagen, chronisch >= 14 dagen

N ziekenhuizen: aantal ziekenhuizen met gegevens voor het ganse jaar en met volledige noemergegevens. Gemiddelde incidentie: totaal N episodes/totaal noemer.

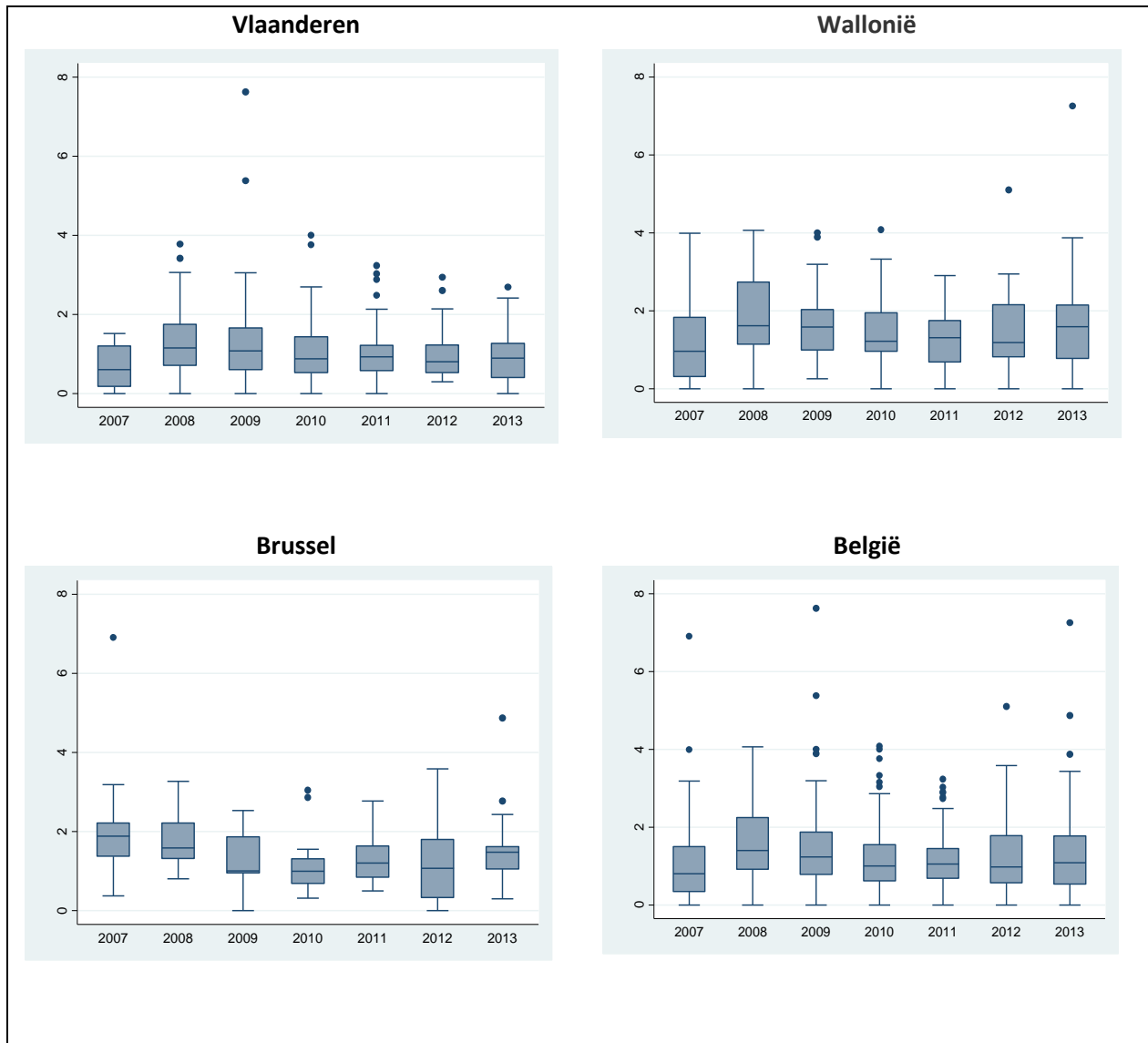
Figuur 2 : Incidentie van ziekenhuisverworven *Clostridium difficile* infecties in acute Belgische ziekenhuizen, per 10 000 ligdagen, 2007-2013



Enkel ziekenhuizen met gegevens voor het ganse jaar werden ingesloten. Acute ziekenhuizen gedefinieerd volgens ligduur: acuut <14 dagen, chronisch >= 14 dagen



Figuur 3 : Verdeling van incidenties van ziekenhuisverworven *Clostridium difficile* infecties (HA-CDI) in acute Belgische ziekenhuizen, per 10 000 ligdagen – vergelijking van regio's voor 2007-2013



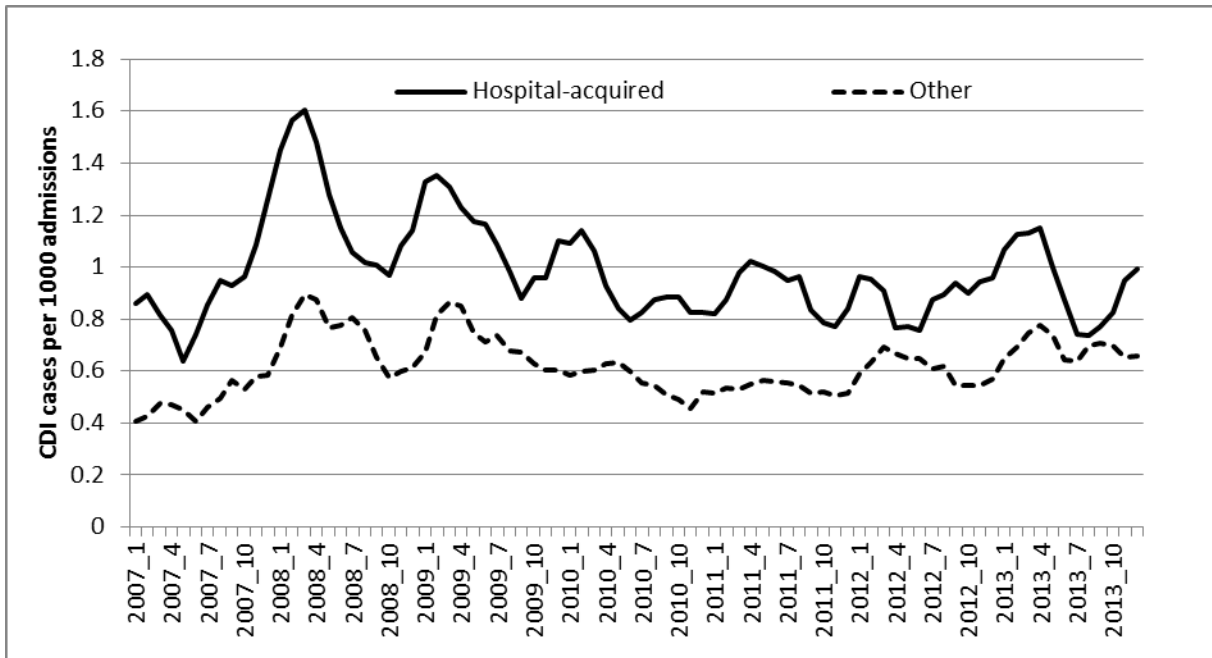
Enkel ziekenhuizen met gegevens voor het ganze jaar werden ingesloten. Acute ziekenhuizen gedefinieerd volgens ligduur: acuut <14 dagen, chronisch >= 14 dagen



3.1.3 Seizoensgebonden schommelingen

Figuur 4 toont een seizoensgebonden piek in maart-april. Ziekenhuis verworven gevallen volgen eenzelfde patroon als de overige gevallen

Figuur 4 : Maandelijks incidenties van *Clostridium difficile* infecties (CDI) in Belgische ziekenhuizen per 1000 opnames 2007-2013



Enkel ziekenhuizen met gegevens voor het hele jaar werden ingesloten. HA-CDI begin van de diarree 2 dagen of meer na de opname in het declarerende ziekenhuis

NB: moving average (verschuivend gemiddelde): elke maandelijkse incidentie is het gemiddelde van de maand, de vorige maand, en de volgende maand.



3.1.4 Verdere beschrijvende epidemiologie van gevallen, 2013

Tabel 5 laat zien dat de overgrote meerderheid van *Clostridium difficile* gevallen in ziekenhuizen werd opgenomen in een afdeling geriatrie en dat bijna 70% van de gevallen voorkomen in zes op een totaal van 29 afdelingensoorten.

Tabel 5 : Voorkomen van *Clostridium difficile* episodes per afdeling van opname, 2013

<i>Afdeling</i>	<i>Frekwentie</i>	<i>%</i>
Geriatricie	812	31
Gastroenterologie	304	11
Algemene geneeskunde	250	9
Haemato-oncologie	199	7
Intensieve zorgen	152	6
Pneumologie	126	5
Overige	815	31
Totaal	2658	100

De leeftijdsverdeling van de gevallen varieerde weinig tussen 2007 en 2013 en is in overeenstemming met die weergegeven hieronder in Tabel 6 voor het jaar 2013.

Tabel 6 : Leeftijdsverdeling van de patiënten, 2013

<i>Leeftijdsgroep</i>	<i>N patiënten</i>	<i>%</i>
0-2	43	1.6%
3-64	638	24.4%
65-79	698	27.6%
80-max	1 149	45.5%
Totaal	2 528	100%



3.2 Minimale Ziekenhuis Gegevens (MZG)

Ziekenhuisontslagen met een primaire of een secundaire diagnose code van "Intestinale infectie als gevolg van *Clostridium difficile*" zijn bijna verdrievoudigd sinds 1999, met een piek in 2008 die nadien blijkt te zijn verdwenen (2011 biedt de laatste beschikbare gegevens).

Het aandeel van verblijven met een primaire diagnose code van CDI - veronderstelt in dergelijke gevallen de reden van opname te zijn - blijft stabiel. Dit kan fungeren als een benadering van in de gemeenschap-verworven gevallen (ernstig genoeg om een ziekenhuisopname te rechtvaardigen), hoewel voor sommige van deze patiënten de aanvang van de symptomen kan hebben plaatsgevonden in een chronische zorginstelling of een ander ziekenhuis.

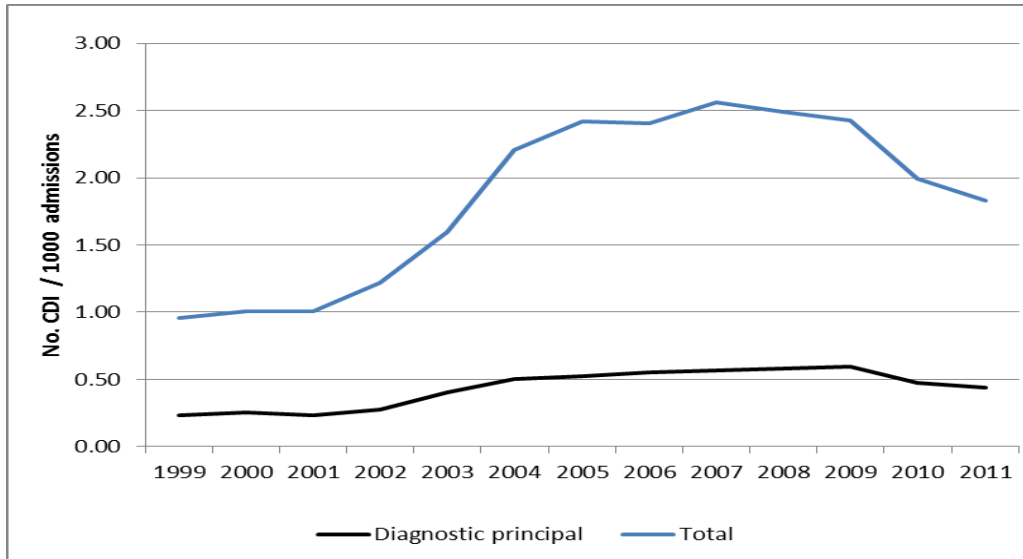
Tabel 7 : Hospitalisatiedagen met een intestinale infectie veroorzaakt door *Clostridium difficile* (code ICD-9_CM 008.45), België 1999-2010

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
CDI als primaire diagnostische code (no.)	415	467	423	501	723	907	959	1007	1040	1116	1148	920	866
% van het total	25%	26%	23%	23%	25%	23%	22%	23%	22%	23%	25%	24%	24%
CDI als secundaire diagnostische code (no.)	1270	1356	1404	1698	2155	3086	3456	3383	3646	3633	3514	2947	2715
Tot.	1685	1823	1827	2199	2878	3993	4415	4390	4686	4749	4662	3867	3581

*ICD9-CM International classification of diseases, CDI: *Clostridium difficile* infectie. Tot.; totaal



Figuur 5 : Hospitalisaties met een intestinale infectie veroorzaakt door *Clostridium difficile* (code ICD-9_CM 008.45), België 1999-2010



* CDI : *Clostridium difficile* infectie. **ICD9-CM International classification of diseases

Tabel 8 laat zien dat de berekende incidentie aanzienlijk verhoogt (25-35%) via het meten van de incidentie met behulp van MKG in vergelijking met gegevens van de verplichte ziekenhuissurveillance. Dit is vooral het gevolg van de verschillende noemers die gebruikt worden om de incidentie te berekenen - ontslaggegevens worden uitgezet over alle ziekenhuisontslagen van het hele land (met uitzonderingen waaronder bv psychiatrische ontslagen) terwijl surveillancedata enkel worden uitgezet over ziekenhuizen die deelnemen aan dit systeem voor een heel jaar en een iets andere subgroep van patiënten omvat. Het belangrijkste punt is dat het verschil tussen de twee maatregelen ongeveer constant blijft, wat aangeeft dat de surveillancedata een geldige metingen vormen van trends van CDI (met uitzondering van het eerste jaar van uitvoering van het ziekenhuis bewakingsstelsel).

Tabel 8 : Gemiddelde incidentie* van *Clostridium difficile* infecties (CDI) per 1000 opnames in ziekenhuizen, België, 2008-2010, naargelang de gegevensbron

	2007	2008	2009	2010	2011
Minimale Ziekenhuis Gegevens)(a)	2.56	2.49	2.43	1.99	1.83
Verplichte ziekenhuis surveillance data (b)	1.38	1.97	1.83	1.48	1.44
a/b	186%	126%	132%	135%	127%



3.3 Microbiologische surveillance – Referentie Laboratorium gegevens

3.3.1 Evolutie van ribotypes

Een grote variëteit werd geïdentificeerd. Jaarlijkse tendensen wijzen op een constante vermindering van ribotype 027 (zie volledige referentie laboratorium rapport, bijlage).

Tabel 9 : Gegevens van het Referentie Laboratorium - percentage van ziekenhuizen met specifieke ribotypes van *Clostridium difficile*, België 2009-2013

Jaar van de surveillance	2009	2010	2011	2012	2013
N ziekenhuizen (sites) dat stamen opstuurde voor typering	104	103	84	111	103
N ziekenhuizen met ribo27	35	34	17	19	15
% ziekenhuizen met ribo 27	34%	33%	20%	17%	15%
N ziekenhuizen met ribo 014 (type UCL 16)	35	34	32	45	38
% ziekenhuizen met ribo 014	34%	33%	38%	41%	37%
N ziekenhuizen met ribo 078 (type UCL 03)	11	26	20	35	37%
% ziekenhuizen met ribo 078	11%	26%	24%	32%	24%

Tabel 10 : Gegevens van het Referentie Laboratorium - percentage van stalen dat positief testte voor de respectievelijke ribotypes van *Clostridium difficile*, België 2009-2013

	2009	2010	2011	2012	2013
N typeerbare stalen ontvangen in het kader van surveillance	389	505	462	648	585
N 027	72	62	36	32	22
% stalen 027	19%	12%	8%	5%	4%
N 014 (UCL 16)	44	51	56	67	50
% stalen 014 (UCL 16)	11%	10%	12%	10%	9%
N 078 (UCL 3)	13	33	35	48	30
% stalen 078 (UCL 3)	3%	7%	8%	7%	5%



3.3.2 Epidemiologische koppeling

Het was mogelijk om 621 (82%) van de stalen van het referentielaboratorium te koppelen met epidemiologische ziekenhuis surveillance gegevens voor het jaar 2013.

Er werd weinig verschil aangetroffen tussen de verdeling van ribotypes volgens leeftijdsgroep (weergegeven in Tabel 9) of geslacht (data niet getoond).

Er werd een licht overwicht vastgesteld van ribotype 014/020 onder de ziekenhuis-verworven gevallen in vergelijking met gemeenschap-geassocieerde gevallen (27% versus 22%). Er was geen duidelijk verschil in het optreden van enige andere ribotypes tussen gemeenschaps- en het ziekenhuis-verworven gevallen.

Van de 512 gevallen voor dewelke informatie beschikbaar was, aangaande of de infectie al dan niet recidiverend was, waren 36 infecties recidiverend. Hieronder werden er 18 verschillende ribotypen aangetroffen en geen enkel ribotype overheerste.

Tabel 11 : Verdeling van *Clostridium difficile* ribotypes volgens leeftijdsgroep, 2013

<i>Leeftijd</i>	<i>N gevallen</i>	<i>Ribotype (% van het totaal)</i>
0-64	137	014/020 (28%), 015/001 (12%), 078 (7%) 027 (1%)
65-79	171	014/020 (16%), 015/001 (11%), 002 (6%), 078 (6%), 027 (2%)
80+	312	014/020 (22%), 002 (9%), 015/001 (8%), 027 (5%), 078 (3%)

(Enkel die ribotypes met een prevalentie > 5%, en ribotypes 027 en 078 werden getoond in de figuur)



3.4 Overlijdensregisters

De volgende gegevens zijn afkomstig uit overlijdensakten met als onderliggende doodsoorzaak enterocolitis als gevolg van *Clostridium difficile* (Code ICD-10 A04.7)

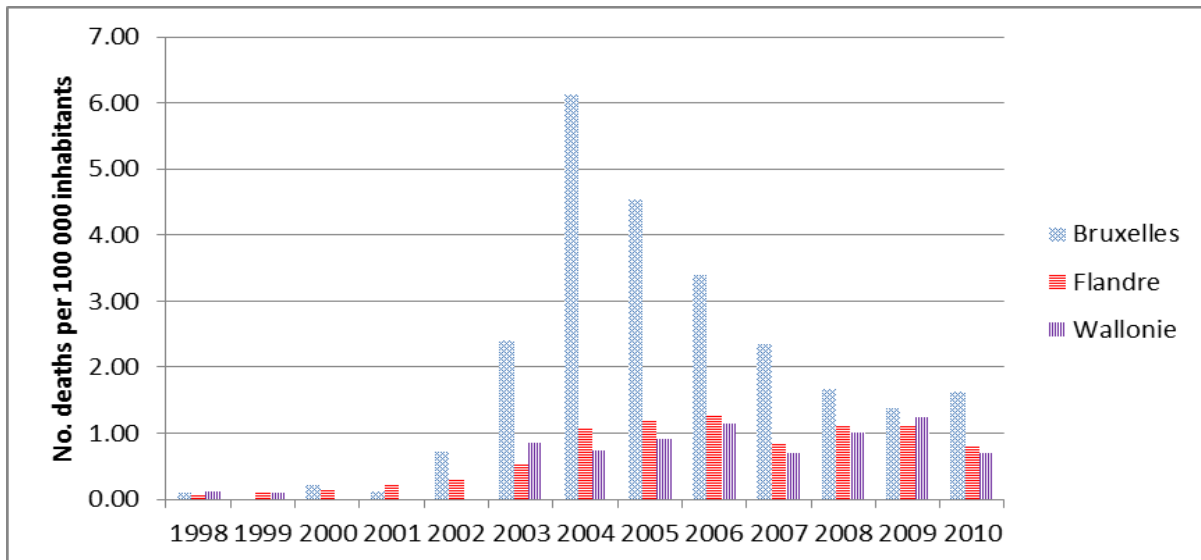
Tabel 12 : Overlijdens ten gevolge van enterocolitis door *Clostridium difficile* per regio, België 1998-2010

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
N overlijdens met certificaat ICD-10 code A04.7 als onderliggende oorzaak van overlijden													
Brussel	1	0	2	1	7	24	61	47	36	24	16	14	17
Vlaanderen	4	6	7	11	17	30	63	72	80	54	75	76	55
Wallonië	3	3	NA	NA	NA	17	24	31	40	25	36	45	26
België	8	9	NA	NA	NA	71	148	150	156	103	127	135	98
Ruwe specifieke mortaliteit per 100 000 inwoners													
Brussel	0.10	0.00	0.21	0.10	0.71	2.41	6.08	4.64	3.51	2.31	1.51	1.30	1.54
Vlaanderen	0.07	0.10	0.12	0.18	0.28	0.50	1.04	1.19	1.31	0.88	1.21	1.22	0.88
Wallonië	0.09	0.09	NA	NA	NA	NA	0.71	0.91	1.17	0.73	1.04	1.29	0.74
België	0.08	0.09	NA	NA	NA	0.68	1.42	1.43	1.48	0.97	1.19	1.25	0.90

De sterfte door enterocolitis als gevolg van *Clostridium difficile* is snel toegenomen van 1998 tot 2004. Sinds 2006 kan men een belangrijke daling van de sterfgevallen als gevolg van *Clostridium difficile* waarnemen. De jaren 2008 - 2010 blijken stabiel voor de drie regio's. Brussel heeft de hoogste gestandaardiseerde sterftcijfer, gevolgd door respectievelijk Vlaanderen en Wallonië.



Figuur 6 : Clostridium difficile mortaliteit gestandaardiseerd voor leeftijd, per regio, België 1998-2010



Directe standardisatie aan de hand van Belgische mid-jaar 2005 bevolking als referentiewaarde, volgens 3 leeftijdsgroepen (0-64, 65-79, 80+)

Enterocolitis door *Clostridium difficile* (Code ICD-10 A04.7) als onderliggende oorzaak van overlijden



3.5 Internationale vergelijkingen

Tabel 13: Internationale vergelijking van incidenties van *Clostridium difficile* infecties (CDI)

	Frankrijk ^{34,35}	VS ³⁶	Australië ³⁷	Engeland ^{13,38}	Schotland ^{39,40}	Duitsland ⁴¹	Nederland ¹⁴	België*
	2009	2010	2011-2012	2012/13	2012	2012	2012-13	1 jr
	6 mnd	1 jr	1 jr	1 jr	1 jr	1 jr	1 jr	Verpl surv 2013
	Vrijwillig studie	ZH ontslag	Vrijwillig surveillance	Verplicht surveillance	Verplicht surveillance	Vrijwillig surveillance	Vrijwillig surveillance	MZG 2011
N hospitals	105	92% van alle	450	161	alle – leeftijd 15+	163	19	105
Trend of incidence		↑ 2001-2010	↑ 2011-2012	↓ 2007 - 2013	↓ 2007-2012	Stabiel 2007-2012	Stabiel 2010-2013	Stabiel of ↑
totaal gevallen /								
10 000 ligdagen	2.3		3.7		3.8	7.2	2.9	
1 000 opnames	11.5				2.1	1.5	1.7	
100 000 inwoners				27.7				34.2
Ziekenhuisverworven infecties /								
10 000 ligdagen	1.3		3.0	1.73		4.2		1.3
1 000 opnames	0.6							1.0
100 000 inwoners		26.0						
%				41		59		59
Ziekenhuisverworven								

Definities van noemers verschillen van studie tot studie; soms worden enkel gevallen > 2 jr ingesloten, soms alle leeftijden, soms enkel gehospitaliseerde patiënten, soms ook niet gehospitaliseerde. VK sluit ook niet-gehospitaliseerde patiënten in, andere enkel gehospitaliseerde.

*Cijfers van de verplichte surveillance data 2013 (105 ziekenhuizen) en ziekenhuis minimum data set 2011 (alle Belgische ziekenhuizen) gebruikt om dit rapport te maken

^β Cijfers van VS onderzoek gedurende 5 maanden (vrijwillige deelname) van 183 ziekenhuizen, gehospitaliseerde patiënten in 2011^{3,42}

ZH: ziekenhuis, Verpl: verplicht



Tabel 13 toont dat de gerapporteerde nationale gemiddelde incidentie in België voor 2013 valt tussen die van Duitsland (hoger) en Nederland (lager), hoger is dan in Frankrijk (in 2009) en lager dan die in Engeland. Het Amerikaans gerapporteerde aantal ziekenhuisverworven gevallen is hoger dan die van het totaal aantal gerapporteerde percentage van België. Het aandeel van ziekenhuisverworven gevallen in België in 2013 was vergelijkbaar met die gemeld in Frankrijk in 2009 en minder dan de proporties gemeld in Duitsland, Australië en Engeland over de jaren 2011-2013. Dit zijn de meest recente gegevens voor elk land, maar er dient te worden opgemerkt dat de incidentie varieert ook binnen landen doorheen de tijd varieert.

Al deze vergelijkingen tussen verschillende landen moeten met een zeer grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De volledigheid van surveillancegegevens varieert sterk; met alleen België en Engeland die gebruik maken van een verplichte bewaking, terwijl andere een continue vrijwillige surveillance en nog anderen met behulp van enquêtes infecties kwantificeren in een subset van ziekenhuizen over slechts een beperktere periode; de testfrequentie varieert (een afwijking van maximaal 47 keer zoals gemeten door de Europese enquête 1998); testalgoritmen variëren doordat verschillende gevoeligheidstesten werden gebruikt; definities verschillen van een CDI infectie, ziekenhuis-geassocieerde (verbonden) versus verworven gevallen, noemers verschillen tussen landen onderling; en ook gevallen na ontslag die toch kunnen worden toegeschreven aan de ziekenhuiszorg kunnen vollediger worden opgenomen in sommige andere landen.

Ondanks deze kanttekeningen geloven we dat het kan worden gesteld dat België wordt gekenmerkt door een incidentie van CDI in de mid-range van Europese landen, en iets lager dan de Verenigde Staten.

Enkele gegevens uit Europa tonen aan dat de snelle opkomst van CDI in de vroege jaren 2000 begon af te vlakken rond 2007-2009.^{43,44} Evenwel, terwijl de incidentie in sommige landen drastisch gedaald is (bv. in Engeland en Schotland),^{13,38-40} is de incidentie in de VS en Australië blijven stijgen.^{36, 37} Europese prevalentie studies wijzen op een aanhoudende stijgende trend in Europa als geheel. De Europese studie berekende een gemiddelde van 2,5; 4,1 en 7,9 episoden per 10 000 ligdagen in het ziekenhuis voor respectievelijk 2005¹¹, 2008-2009¹⁸ en 2012-2013¹. Het valt nog af te wachten of de zeer recente stijgende trend in België zich doorzet. De Europese prevalentiestudie merkte ook een stijging in de prevalentie van ribotype O27 in heel Europa als een geheel¹, in schril contrast met de dalende trend in UK¹³ en België (zie Tabel 8).

De sterftcijfers (getoond in Tabel 12), lijken evenwel dalende te zijn in Europa en de VS sinds 2007 of 2008.^{41,45-47} Directe absolute vergelijkingen van cijfers tussen landen moeten opnieuw worden vermeden. België telt sterfgevallen certificaten gecodeerd als ICD-10 A04.7. De Britse definitie van toewijsbaar overlijden door CDI is ruimer.



Tabel 14 : Internationale vergelijking van *Clostridium difficile* infecties (CDI); mortaliteit en graad van ernst

	Northern Ireland ⁴⁶	England & Wales ⁴⁷	Germany ⁴¹	Europe ¹¹	Belgium*
	2012	2012	2012	2005	2010
Deaths /1m popn*	26.5	15.3			9.4
Trend	↓ Since peak 2008	↓ Since peak 2007			↓ Since peak 2006
% of all hospital deaths	0.7	0.8			
Severe CDI			↓ Since 2007		

*berekend gebruikmakend van de Europese standaard als referentiepopulatie



4 Discussie en conclusies

4.1 Discussie

Dit rapport geeft een overzicht van de verschillende bronnen van de beschikbare gegevens over de epidemiologie van *Clostridium difficile* infecties (CDI) in België. Een groot aantal ziekenhuizen nemen deel aan de verplichte surveillance en de meeste van hen leveren de gegevens voor het ganse jaar, ondanks de wettelijke verplichting om gegevens te verstrekken voor slechts zes maanden. Verschillende bronnen bevestigen een belangrijke toename van de incidentie van CDI en CDI gerelateerde sterfte, met een piek tussen 2007-2008. De incidentie daalde vervolgens tot 2011, maar de meest recente gegevens wijzen terug op een stijgende trend in de incidentie, met 2013 de hoogste incidentie vertonend sinds 2009. De meest recente surveillance gegevens vanuit ziekenhuizen suggereren een lichte stijging van het aandeel van gemeenschap-geassocieerde gevallen, zoals beschreven in andere landen, maar de toename is niet erg groot. Er zijn meer gegevens voor de komende jaren nodig, alsmede MKG van na 2011, om deze trend te bevestigen.

In 2013 bedroeg de algemene incidentie van zCDI 1,65 per 1000 opnames. De gemiddelde incidentie van ziekenhuisverworven CDI was 1,29 episodes per 10 000 ligdagen, iets meer dan het voorgaande jaar. De incidentie is consequent het laagste geweest in Vlaanderen.

Sterftecijfers voor CDI daalde sterk na de piek in 2005-2006 en nu zijn stabiel of dalende in alle regio's. Het CDI sterftecijfer voor België was 0,90 sterfgevallen per 100 000 inwoners in 2010 (het laatste jaar waarvoor gegevens beschikbaar zijn). Sterftecijfers (ruwe of leeftijd gestandaardiseerde) zijn het hoogst in Brussel en voor de meeste jaren sinds de piek, het laagst geweest in Wallonië.

Er is een consistente seizoensgebonden variatie in de incidentie van CDI met een piek in maart-april van elk jaar. Ziekenhuisverworven gevallen volgen hetzelfde seizoenspatroon als andere gevallen. Onderzoek is nodig om aan te tonen of samenvallende factoren zoals antibioticatherapie voor luchtwegaandoeningen de seizoensgebonden variatie kunnen verklaren.

Er bestaat een grote variatie in de incidentie van ziekenhuisinfecties CDI tussen ziekenhuizen en tussen regio's. Zelfs met de nodige voorzichtigheid in interpretatie (verschillende populaties van patiënten, verschillende diagnostische tests met verschillende testkarakteristieken), blijft er niettemin een belangrijk potentieel voor de preventie van CDI.

In 2013 werden geen duidelijke verschillen waargenomen ten opzichte van voorgaande jaren, met betrekking tot kenmerken van de patiënten - leeftijd, geslacht, aantal patiënten dat aan CDI gerelateerde oorzaak stierf binnen 30 dagen na diagnose van CDI, het aandeel van de recidiverende gevallen of het deel van de gevallen voorkomende vanuit chronische zorginstellingen.

De incidentie van CDI berekend op basis van ontslaggegevens uit het ziekenhuis (terugbetalingen) was groter dan die berekend op basis van de ziekenhuis surveillance gegevens (verplicht ziekenhuisprogramma). Het verschil tussen de twee berekeningsmethoden blijft constant (2008-2011), hetgeen de waarde van de surveillance gegevens bekrachtigt.

Andere landen maken gebruik van iets andere definities en omvatten iets andere gevallen binnen hun surveillance. Voor zover mogelijk hebben we geprobeerd de gangbare praktijk en richtlijnen in de hele EU en de wereld te volgen. Voorbeelden van dergelijke verschillen zijn het opnemen van 0-2 jarigen in



het Belgische systeem van surveillance en een verschil in de definitie van ziekenhuisverworven gevallen. In 2013 slechts 43 (1,6%) van de gevallen 0-2 jaar oud waren (tabel 6), en de exclusie ervan maakte weinig verschil voor het resultaat van onze analyses. Er was ook weinig verschil in de resultaten wanneer we de definitie van ziekenhuisverworven herformuleerde met een aanvang van infectie van ≥ 3 dagen na opname.

In dit rapport wordt ook aangetoond dat er een grote verscheidenheid aan ribotypen circuleert in België, wat aangeeft dat de transmissie niet wordt veroorzaakt door één bepaalde stam en dat er meerdere transmissieroutes zijn. De prevalentie van ribotype 027 blijft afnemen. Hierop volgend werd een stijging in de prevalentie van ribotype 078 aangetoond, maar dit werd snel genivelleerd tot ongeveer 7%. De belangrijkste soort is nu 014 (26% van de stalen). We zijn nu in staat om referentielaboratoriumgegevens te koppelen met de epidemiologische surveillancegegevens van de ziekenhuizen. De koppeling verbetert jaar na jaar en het is mogelijk meer relevante analyses te maken van de klinische zorg en relevante preventie.

Internationale vergelijkingen tonen aan dat België een incidentie van CDI heeft in de mid-range van andere Europese landen en lager dan die in de Verenigde Staten.

Samenvattend kan worden gesteld dat de incidentie van CDI stabiel is geweest gedurende de afgelopen jaren, maar opnieuw begint te stijgen in België en in Europa. Mortaliteit in België blijft stabiel, maar varieert tussen de regio's. Er is een grote verscheidenheid van circulerende ribotypen. De stam die verantwoordelijk was voor de epidemie van 2003-2004 is s op de terugkeer in België, en momenteel overheerst geen enkele ribotype.

4.2 Conclusies

- Er was een piek in incidentie van CDI in 2008. Na een hierop volgende daling bleef de incidentie stabiel op een hoog niveau gedurende meerdere jaren. Sinds 2011 vertoont de incidentie opnieuw tekenen van een toename
- Sterftcijfers van CDI namen af na de piek in 2004-2005, en de afgelopen jaren wordt er geen erge toename van sterfgevallen gesignaleerd
- De incidentie van ziekenhuisverworven CDI is zeer variabel tussen ziekenhuizen en regio's, en toont aan dat er een belangrijk potentieel blijft voor preventie
- De incidentie van CDI infecties is seizoensgebonden
- Hoewel het te vroeg is om definitieve trends te bevestigen, wijzen de gegevens op een toename van het aandeel van de gemeenschap-verworven gevallen sinds 2011
- Referentielaboratoriumgegevens bewijzen een grote verscheidenheid van stammen. De meest stabiele trend is de daling sinds 2009 van de hypervirulente stam die verantwoordelijk is voor uitbraken in 2003-2004 (ribotype 027). De overheersende stam in België is nu 014/020.

5 Annex: rapport van het referentielaboratorium (NRC-CD)

M. Delmée, V. Avesani, E. Ngyuvula, L. Muyltjens, J. Van Broeck.

Sinds 2007 omvat het surveillanceprogramma voor elk erkend medisch ziekenhuislaboratorium in België ook een verplicht bacteriologisch onderdeel. Aan elke eenheid wordt gevraagd om 5 stammen van *C. difficile* te bezorgen. Deze moeten binnen één semester van het jaar opeenvolgend worden geïsoleerd, en samen met de nodige informatie opgestuurd, zoals beschreven op de website van het WIV-ISP (https://www.wiv-isp.be/Nsihweb/App_GUI/COMMON/Login.aspx). De laboratoria mogen ook in het tweede semester van het jaar een reeks van 5 stammen opsturen.

In geval van een epidemisch probleem in een ziekenhuis of op een afdeling ervan, kunnen de geïsoleerde stammen ook voor typering naar het referentiecentrum worden doorgestuurd.

De identificatie van elke stam die in dit kader wordt ontvangen, wordt bevestigd en elke stam wordt getypeerd. De methode die hiertoe wordt gebruikt, en tegenwoordig in de meerderheid van de Europese referentiecentra wordt toegepast, is de ribotypering.

5.1 Ribotypering

De techniek van de ribotypering is gebaseerd op het bestaan van meerdere operons van het ribosomaal RNA in de bacteriën. Deze coderen de genen 16S-23S-5S. De genen 16S en 23S worden gescheiden door een intergenische regio (die niet codeert) met verschillende afmetingen. De ribotyperingstechniek bestaat er in die intergenische regio's die in aantal en lengte variëren via PCR te amplificeren. De gekozen primers bieden de gelegenheid om te amplificeren, vertrekkende van een segment van het gen van 16S tot een ander van gen 23S. De verkregen ampliconen worden door capillaire elektroforese met een sequencer geanalyseerd. Figuur 1 geeft een voorbeeld van een profiel dat op die manier is verkregen. Om de stammen in te delen, wordt gebruik gemaakt van software voor de analyse het tracé en voor de interpretatie (GeneMapper).

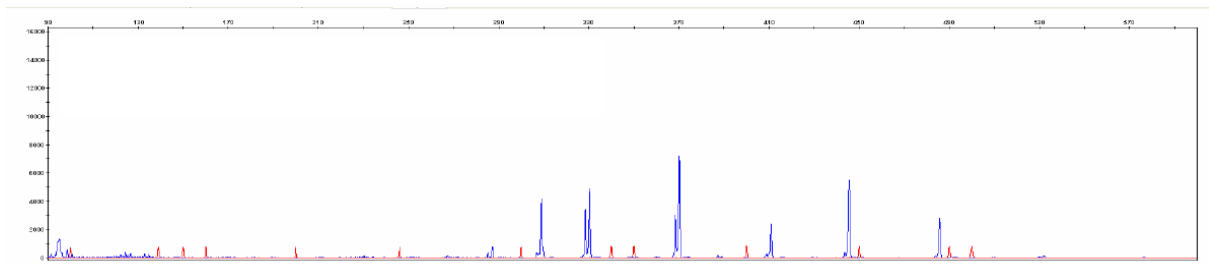


Figure 1. Voorbeeld van een plot verkregen met capillaire elektroforese voor de ribotypering.

Er bestaat een collectie van Europese referentiestammen die het mogelijk maakt om 21 ribotypes te benoemen. Deze worden specifiek vermeld in de rapporten. In tabel 1 staat de overeenstemming tussen de 21 referentie-ribotypes en de interne nomenclatuur die wij op nationale schaal gebruiken. Uit onze ervaring blijkt echter dat al bijna vijfhonderd verschillende profielen (n=485) kunnen worden geïdentificeerd.

Als gebruik wordt gemaakt van de Europese nomenclatuur, dan wordt het ribotype met de prefix 'BR' aangeduid terwijl de andere ribotypes de prefix 'UCL' krijgen.

**Tabel 1** Corresponderende Europese nomenclatuur van de ribotypes met die van het Belgische NRC-CD

Ribotype Europese nomenclatuur (Brazier)	Ribotype Nomenclatuur UCL
001	23e
002	32*
003	49
012	44
014	16
015	23
017	14
020	16a*
023	4
027	027
029	28
053	395
056	55a
070	47
075	141
078	3
081	33
087	24
095	21d
106	48d
131	48c

5.2 MLVA techniek

De typering techniek genaamd MLVA (Multilocus Variabel number tandem repeat Analysis) maakt het mogelijk verschillende klonen binnen hetzelfde ribotype te onderscheiden.

De techniek is gebaseerd op het bestaan, op de chromosoom van *C. difficile*, van een reeks herhaalde DNA-tandemsequenties ter hoogte van veel verschillende locaties in het bacterieel genoom. Die locaties worden loci genoemd. Meerdere van deze loci, gekozen om hun discriminerende eigenschappen, worden geamplificeerd en de afmetingen van de amplimeren worden met behulp van capillaire elektroforese gemeten.

Wanneer de lengte van een repetitief element bekend is, kan het aantal herhalingen worden geteld. Dit kan via software (BioNumerics) die het ook mogelijk maakt om de gegevens te analyseren en te visualiseren onder de vorm van een dendrogram of een Minimum Spanning Tree (MST).

Deze techniek wordt toegepast bij een ziekenhuisepidemie en om de meest voorkomende ribotypen in België op te volgen.



5.3 Resultaten

In 2013 namen 103 ziekenhuissites deel aan het jaarlijkse surveillanceprogramma, vergelijkbaar qua participatiegraad met deze waargenomen in 2009 en 2010 maar een daling in vergelijking met 2012 (n=111). Tweeënnegentig laboratoriumstammen werden opgestuurd in de eerste helft van 2013, 57 in de tweede helft en 46 laboratoria hebben deelgenomen voor beide semesters. Sinds 2011 worden de stammen ingedeeld op basis van de datum van isolatie in plaats van de datum van ontvangst op het referentielaboratorium.

Tabel 2 geeft de verdeling van de deelnemende laboratoria van het aantal stammen (1-10) verzonden in het kader van de jaarlijkse monitoring. Een kwart van de laboratoria zonden vijf stammen van één semester, en een ander kwart stuurde tien stammen over twee semesters.

Tabel 2. Aantal stammen ingesloten in 2013 per deelnemend klinisch laboratorium

N stammen verstuurd	N laboratoria
1	8
2	8
3	9
4	14
5	23
6	4
7	5
8	7
9	2
10	23
Totaal	103

Een totaal van 846 stammen geïsoleerd in 2013 werd ontvangen bij de NRC-CD. Onder hen werden 33 stammen niet bevestigd (ander bacterieel species of niet cultiveerbaar). Sommige laboratoria hebben het quotum van vijf stammen per semester overschreden, en alleen de eerste vijf kwam dan in aanmerking voor de berekeningen, die een totaal van 585 stammen omvatte. Dit aantal is vergelijkbaar met die van het voorgaande jaar, hoewel enigszins gedaald (Tabel 3).



Tabel 3. Aantal stammen ingesloten din het surveillance programma en overzicht van de voornaamste ribotypes.

STALEN	2009	2010	2011	2012	2013
N stammen ontvangen en typeerbaar in het kader van de surveillance	389	505	462	648	585
N stamen BR027 (UCL027)	72	62	36	32	22
%	18,5	12,3	7,8	4,9	3,76
N stammen BR014 (UCL 16)	44	51	56	67	50
%	11,3	10,1	12,1	10,3	8,55
N stammen BR078 (UCL 3)	13	33	35	48	30
%	3,3	6,5	7,6	7,4	5,13
N stammen BR020 (UCL16a)	20	31	31	56	42
%	5,14	6,14	6,71	8,64	7,18
N stammen BR002(UCL32)	15	21	37	52	36
%	3,86	4,16	8,01	8,02	6,15
N stamen BR070 (UCL 47)				10	29
%				1,54	4,96
N stammen BR106 (UCL 48d)				7	18
%				1,08	3,08

Ribotypering 585 van deze stammen werden uitgevoerd en 133 verschillende ribotypen waarvan 72 slechts éénmaal werden aangetroffen, 19 maal in tweevoud en 10 maal in drievoud. Hierbij waren 60 nieuwe ribotypen die niet eerder werden vastgesteld in België. .

Zoals weergegeven in Tabel 2 en Tabel 4 blijft het voorkomen van ribotype BR027 verder dalen in 2013 (22 versus 32 in 2012), alsook het aantal getroffen ziekenhuizen (15 versus 19).

Ribotype BR014 (UCL16) blijft, zoals in 2011 en 2012, het meest geïsoleerde ribotype maar de frequentie kent een lichte daling ten opzichte van 2012 (8,8% versus 10,3%) en het aantal getroffen sites is ook lichtjes gedaald (52 versus 67).

De ribotypen BR020 (UCL16a), BR002 (UCL32) en BR078 (UCL3) bekleden posities 2 tot 4 en kenden allen een daling in voorkomen ten opzichte van het voorgaande jaar.

Evenwel zijn verschillende nieuwe ribotypes uitzonderlijk gestegen. Ribotype BR070 werd 29 maal geïsoleerd in 2013 (4,96%) terwijl slechts 10 keer in 2012 (1,54%) en werd gevonden in 24 verschillende ziekenhuizen (tegenover 10 in 2012). Het voorkomen van ribotype BR106 is ook aanzienlijk toegenomen met 18 stammen geïsoleerd uit 13 verschillende ziekenhuizen.



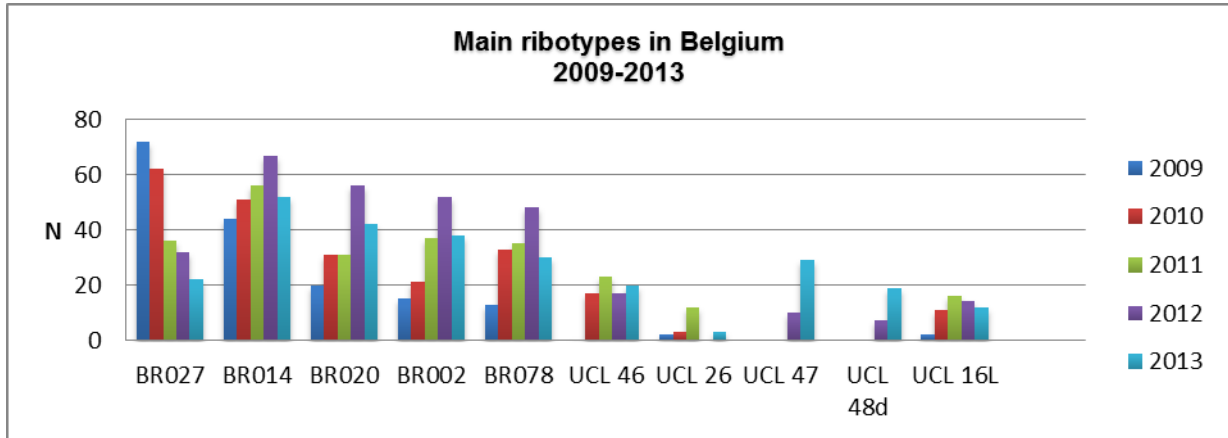
Tabel 4. Deelname aan de surveillance (per site) en evolutie van de voornaamste ribotypes.

DEELNAME aan de SURVEILLANCE	2009	2010	2011	2012	2013
N ziekenhuizen (sites) dat stalen inzond voor typering	104	103	84	111	103
N ziekenhuizen met BR027 (UCL027)	35	34	17	19	15
%	33,6	33	20,2	17,12	14,56%
N ziekenhuizen met BR014 (UCL16)	35	34	32	45	38
%	33,6	33	38	40,54	36,89%
N ziekenhuizen met BR078 (UCL 3)	11	26	20	35	25
%	10,6	25,3	23,8	31,53	24,27%
N ziekenhuizen met BR020 (UCL16a)				42	29
%				37,84	28,16%
N ziekenhuizen met BR002 (UCL32)				39	28
%				35,14	27,18%
N ziekenhuizen met BR070 (UCL47)				10	24
%				9,01	23,30%
N ziekenhuizen met BR106 (UCL48d)				6	13
%				5,41	12,62%

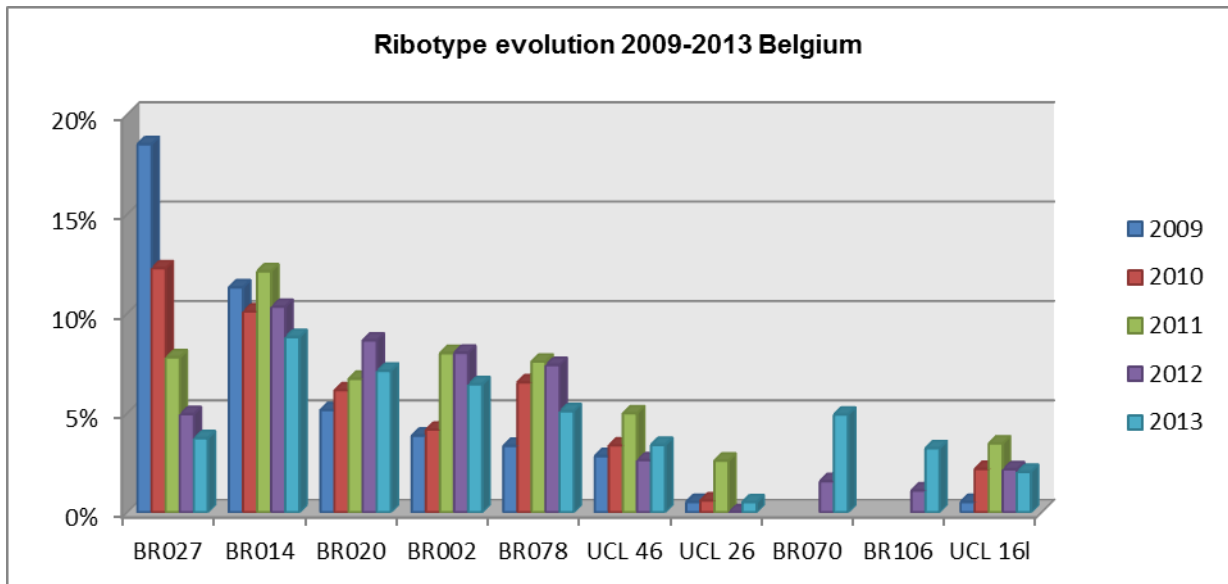


Figuren 2 en 3 tonen grafisch de evoluties van de belangrijkste ribotypes in aantal en percentage.

Figuur 2. Evolutie van het aantal stammen behorende tot de voornaamste ribotypes tussen 2009 en 2013.



Figuur 3. Evolutie van het percentage van de stammen behorende tot de voornaamste ribotypes tussen 2009 en 2013.





Tabel 5. Evolutie van de voornaamste ribotypes voor de periode 2010 tot 2013.

		2010			2011			2012			2013			
		N=505			N=462			N=648			N=590			
	Ribotype	Nbr strains	% strains		Ribotype	Nbr strains	% strains		Ribotype	Nbr strains	% strains	Ribotype	Nbr strains	% strains
0	BR027	62	12,2	1	BR014	56	12,1	0	BR014	67	10,5%	BR014	50	8,47%
0	BR014	51	10,1	4	BR002	37	8	3	BR020	56	8,8%	BR020	42	7,12%
4	BR078	33	6,5	-2	BR027	36	7,8	-1	BR002	52	8,2%	BR002	36	6,10%
-1	BR020	31	6,1	-1	BR078	35	7,6	0	BR078	48	7,5%	BR078	30	5,08%
-1	BR001	24	4,7	-1	BR020	31	6,7	-2	BR027	32	5,0%	BR070	29	4,92%
-2	BR002	21	4,1	1	UCL 46	23	4,7	0	UCL 46	17	2,7%	BR027	22	3,73%
1	UCL 46	17	3,36	4	UCL 16L	16	3,3	6	UCL 16b	15	2,4%	BR001	20	3,39%
6	BR023	16	3,10	8	UCL 26	12	2,6	2	BR023	15	2,4%	UCL 46	20	3,39%
0	UCL 16b	12	2,40	-4	BR001	10	2,1	-2	UCL 16L	14	2,2%	BR106	18	3,05%
3	BR012	12	2,40	-1	BR023	10	2,1	0	BR001	14	2,2%	UCL 23f	15	2,54%
4	UCL 16L	11	2,10	6	UCL 23f	9	2	0	UCL 33	13	2,0%	BR023	15	2,54%
0	UCL 5a	10	2,00	-2	BR012	9	2	-1	UCL 23f	12	1,9%	UCL 5a	15	2,54%
-7	BR015	9	1,80	-4	UCL 16b	8	1,7	4	UCL 44	11	1,7%	UCL 49	13	2,20%
-3	UCL 20a	6	1,10	-1	BR015	4	0,87	1	UCL 5a	11	1,7%	UCL 16L	12	2,03%
-6	UCL 49	5	0,90	-2	UCL 5a	4	0,87	0	UCL 47	10	1,6%	UCL 36a	12	2,03%
-1	UCL 26	3	0,60	0	UCL 20a	4	0,87	0	UCL 32*	8	1,3%	UCL 44	10	1,69%
0	UCL 23f	0	0,00	-2	UCL 49	2	0,43	-3	UCL 16r	7	1,1%	UCL 16b	8	1,36%
								-3	UCL 20a	7	1,1%	BR015	8	1,36%
								-3	BR015	7	1,10%	UCL 24	7	1,19%
								0	UCL 48d	7	1,1%	UCL 36	7	1,19%
								0	UCL 49	7	1,1%	UCL 22	6	1,02%
								0	UCL 118	6	0,9%	UCL 237	6	1,02%
								0	UCL 22	6	0,9%	UCL 33	6	1,02%
								0	UCL 36	6	0,9%			

In tabel 5 wordt aangegeven d.m.v. pijlen of er een stijging of daling werd vastgesteld met betrekking tot verschillende serogroepen (rangschikking van de frequentie).

Ook opmerkelijk is dat de meest voorkomende ribotypes gevonden in de meeste delen van het land (Tabel 6)

Tabel 6. Verdeling van de voornaamste *C. difficile* ribotypes per provincie, België 2013.

Ribotypes	BR027	BR014	BR070	BR106
Antwerpen	4	9	1	1
Vlaams-Brabant		2	2	1
Waals-Brabant		2	1	
Brussel	1	14	8	8
West-Vlaanderen	5	4	3	2
Oost-Vlaanderen	3	4	5	
Henegouwen	2	3		
Luik	7	5	7	9
Limburg		4		
Luxemburg		0		
Namen		2	2	



5.4 Conclusies

Het jaar 2013 bevestigde een stabilisatie in het proces van het verzenden van stammen door verschillende laboratoria. Dit dient benadrukt te worden en alle deelnemende laboratoria worden hiervoor gefeliciteerd.

De daling van ribotype 027 wordt bevestigd en het is een observatie die ook wordt gemaakt in andere landen zoals Nederland en Groot-Brittannië. Volgens een Europese studie gepresenteerd op het ECCMID congress van 2014 (K. Davies et al.), blijft ribotype BR027 echter het meest voorkomend in Europa, met een voorkomen van 18,4% in een reeks van 1211 stammen verzameld op dezelfde dag in 20 Europese landen. Waar hij voorheen dominant was in België en de buurlanden, is deze nu geworden dominant in Duitsland, Hongarije, Polen en Roemenië.

Het ribotype BR106, waarvan de frequentie toeneemt dit jaar in België, is een ribotype dat in Groot-Brittannië in 2007 en 2008 de tweede meest voorkomende was, maar sindsdien is afgenomen ([http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile / HPAweb_C/1317140658750](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140658750)). De binaire toxine niet in deze stammen.

Uit de nationale surveillance blijkt dat verschillende ribotypen verspreid voorkomen over het hele grondgebied, zonder een specifieke voorkeur van een aantal voor een bepaalde stad of regio.



6 Referenties

- (1) Wilcox M. C. *difficile* Infection: EUCLID Study Reveals >39K Cases May Be Missed Yearly. presented in Barcelona 2014.
- (2) European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012. 2013 Jul. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> Date accessed 3-4-2014
- (3) Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014 Mar 27;370(13):1198-208.PM:24670166
- (4) Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005 Oct 25;173(9):1037-42.PM:16179431
- (5) Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008 Jun;14(6):929-31.PM:18507904
- (6) Lyytikäinen O, Turunen H, Sund R, Räsänen M, Kononen E, Ruutu P, et al. Hospitalizations and deaths associated with *Clostridium difficile* infection, Finland, 1996-2004. *Emerg Infect Dis* 2009 May;15(5):761-5.PM:19402963
- (7) Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005 Sep 24;366(9491):1079-84.PM:16182895
- (8) Kuijper EJ, Coignard B, Brazier JS, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007 Jun;12(6):E1-E2.PM:17991399
- (9) Joseph R, Demeyer D, Vanrenterghem D, van den BR, Kuijper E, Delmee M. First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, toxinotype III in Belgium. *Euro Surveill* 2005 Oct;10(10):E051020.PM:16790888
- (10) Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: a European perspective. *J Infect* 2013 Feb;66(2):115-28.PM:23103666
- (11) Barbut F, Mastrantonio P, Delmee M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I. Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin Microbiol Infect* 2007 Nov;13(11):1048-57.PM:17850341
- (12) Viseur N, Lambert M. Epidemiologie des infections à *Clostridium difficile* en Belgique: Rapport 2012. Institute Scientifique de Santé Publique (WIV-ISP), Bruxelles; 2012. https://www.wiv-isp.be/nsih/surv_cdif/results_fr.asp Date accessed 3-6-2014



- (13) Public Health England. Clostridium difficile Ribotyping Network (CDRN) for England and Northern Ireland. 2014 Jan. Report No.: PHE publications gateway number: 2013396.
http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140658750 Date accessed 4-4-2014
- (14) Leiden University Medical Center DoMM, Center for Infectious Diseases Control (CIb) RB. Seventh Annual Report of the National Reference Laboratory for Clostridium difficile and results of the national surveillance May 2012 to May 2013. Date accessed 4-4-2014
http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:211067&type=org&disposition=inline&ns_nc=1
- (15) Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, Dingle KE, Griffiths D, Shine B, et al. Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2013 Jun;56(11):1589-600.PM:23463640
- (16) Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to Prevent Clostridium difficile Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014 Jun;35(6):628-45.PM:24799639
- (17) Nationales Referenzzentrum fuer Surveillance von Nosocomialen Infektionen. CDAD-KISS: Surveillance-Protokoll. Robert Koch Institute, Germany; 2012 Jan. <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdad-kiss/> Date accessed 18-5-2014
- (18) Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011 Jan 1;377(9759):63-73.PM:21084111
- (19) Vital signs: preventing Clostridium difficile infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012 Mar 9;61(9):157-62.PM:22398844
- (20) Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother 2008 Aug;62(2):388-96.PM:18434341
- (21) CDC. Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk -four states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005 Dec 2;54(47):1201-5.PM:16319813
- (22) Surveillance for community-associated Clostridium difficile--Connecticut, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008 Apr 4;57(13):340-3.PM:18385641
- (23) Settle C, Kerr KG. Diarrhoea after broad spectrum antimicrobials. BMJ 2011;342:d3798.PM:21708921
- (24) Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, Griffiths D, Vaughan A, O'Connor L, et al. Diverse sources of C. difficile infection identified on whole-genome sequencing. N Engl J Med 2013 Sep 26;369(13):1195-205.PM:24066741



- (25) Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, Dingle KE, Harding RM, O'Connor L, et al. Characterisation of *Clostridium difficile* hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. *PLoS Med* 2012 Feb;9(2):e1001172.PM:22346738
- (26) Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, Pasculle AW, Shutt KA, Marsh JW, et al. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. *Clin Infect Dis* 2013 Oct;57(8): 1094-102. PM:23881150
- (27) Donskey CJ. *Clostridium difficile*--beyond the usual suspects. *N Engl J Med* 2013 Sep 26; 369(13):1263-4.PM:24066748
- (28) European Centre for Disease Prevention and Control. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014 Mar;20(Suppl 2).
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12418/full> Date accessed 3-4-2014
- (29) Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection. *Lancet Infect Dis* 2013 Nov;13(11):936-45.PM:24007915
- (30) World Health Organisation. International Classification of diseases (ICD). <http://www.who.int/classifications/icd/en> 2011 Accessed 2014 May 28
- (31) Belgian Federal Government. Direction générale Statistique et Information économique (DGSIE). http://statbel.fgov.be/en/statistics/organisation/statistics_belgium/ 2013; Accessed 2014 Jun 12
- (32) Institut Scientifique de Santé Publique. SPMA : Standardized Procedures for Mortality Analysis - Belgium/Population. <https://www.wiv-isp.be/epidemie/spma/index.htm> 2014 <https://www.wiv-isp.be/epidemie/spma/index.htm> Last update 2014
- (33) Jans B, Glupczynski Y, Denis O. Surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les hôpitaux belges: Rapport annuel 2012. 2013 Dec.
http://www.nsih.be/surv_mrea/download_fr.asp Date accessed 18-5-2014
- (34) Institut de Veille Sanitaire. Epidémiologie des infections à *Clostridium difficile* en France: Résultats de l'étude ICD-Raisin. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/icd/> 2009 <http://www.invs.sante.fr/surveillance/icd/> Last update 2009
- (35) Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, et al. Clinical and microbiological features of *Clostridium difficile* infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. *Med Mal Infect* 2013 Feb;43(2):67-74.PM:23498135
- (36) US Dept of Health and Human Sciences. *Clostridium Difficile* Infection 2011 to 2012. 2012 Sep 7. Report No.: 2012-01. Date accessed 29-5-2014



http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/projections/CDI_Regional_projections_Final.pdf

- (37) Slimings C, Armstrong P, Beckingham WD, Bull AL, Hall L, Kennedy KJ, et al. Increasing incidence of *Clostridium difficile* infection, Australia, 2011-2012. *Med J Aust* 2014 Mar 17;200(5):272-6.PM:24641152
- (38) Health Protection Agency. Results from the mandatory *Clostridium difficile* reporting scheme. http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733750761 2013 September [cited 2014 Apr 4]; Last update 2013 September Accessed 2014 Apr 4
- (39) Health Protection Scotland, NHS National Services Scotland. Healthcare Associated Infection Annual Report 2012. 2013 May. <http://www.documents.hps.scot.nhs.uk/hai/annual-report/healthcare-associated-infection-annual-report-2012.pdf> Date accessed 3-6-2014
- (40) Health Protection Scotland. Quarterly Surveillance Report on the Surveillance of *Clostridium difficile* infection (CDI) in Scotland/revised CDI incidence rates October 2006 up to December 2013. 2014 Apr 2. <http://www.hps.scot.nhs.uk/haic/sshaip/publicationsdetail.aspx?id=50174> Date accessed 3-6-2014
- (41) Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Nosokomialen Infektionen. KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System Modul CDAD-KISS Referenzdaten. 2013 Apr 16. Report No.: Berechnungszeitraum: 1 Januar 2012 bis 31 Dezember 2012. <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss/cdad-kiss/> Date accessed 4-4-2014
- (42) United States Census Bureau. State and County Quick Facts. 2014 Mar 27. <http://quickfacts.census.gov/qfd/states/00000.html> Date accessed 18-5-2014
- (43) Depestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract* 2013 Oct;26(5):464-75.PM:24064435
- (44) Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis* 2012 Aug;55 Suppl 2:S65-S70.PM:22752867
- (45) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007 Jan 15;44(2):159-77.PM:17173212
- (46) Northern Ireland Statistics and Research Agency. Deaths Registered with *Clostridium Difficile* Mentioned on the Death Certificate, 2002-2012; Accessed 2014 May 29 <http://www.nisra.gov.uk/demography/default.asp29.htm> Last update 2013
- (47) Office for National Statistics. Deaths Involving *Clostridium difficile*, England and Wales, 2012. <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/subnational-health2/deaths-involving-clostridium-difficile/2012/stb-deaths-involving-clostridium-difficile-2012.html> 2013 August 22; Accessed 2014 May 29