



Surveillance van *Clostridium difficile* infecties

Protocol

Versie 2
Februari 2007

Surveillance van *Clostridium difficile* infecties: Protocol

Inhoudsopgave

1	Rationale voor de surveillance van Clostridium difficile infecties.....	3
2	Doelstellingen	4
3	Duur van de registratieperiode	4
4	Indicatoren die berekend worden in de surveillance.....	4
5	Definities.....	5
5.a	Gevalsdefinities voor CDAD.....	5
5.b	Definitie van epidemiologische termen	6
6	Voorwaarden voor deelname aan de surveillance	7
7	Gegevensverzameling.....	7
7.a	Studiepopulatie	7
7.b	Te verzamelen informatie.....	7
8	Het invoeren en versturen van de gegevens	10
8.a	Epidemiologisch luik.....	10
8.b	Microbiologisch luik	10
9	Vertrouwelijkheid.....	11
9.a	Confidentialiteit van patiëntgegevens	11
9.b	Anonimiteit van de instelling en de afdeling.....	11
10	Datatoegankelijkheid en - bewaring	11
11	Contactpersonen	12
12	Referenties	13
13	Appendices	14
	Appendix 1. Leden van de werkgroep die dit protocol heeft opgesteld	14
	Appendix 2. Registratieformulier.....	14

1 Rationale voor de surveillance van *Clostridium difficile* infecties

Fysiopathologie van *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree

Clostridium difficile is een gram-positieve anaërobe sporenvormende bacil en is de belangrijkste oorzaak van nosocomiale diarree in gezondheidsinstellingen.

3% van de volwassen populatie is een gezonde, asymptomatische drager van *C. difficile*.

De belangrijkste uitlokkende factor voor het ontwikkelen van symptomen is de toediening van antibiotica [1]. Deze verstoren de intestinale flora. De infectie kan zich dus ontwikkelen bij dragers onder antibiotische therapie of bij personen die tijdens de antibiotische therapie besmet worden met de bacterie. Het is immers aangetoond dat een patiënt die diarree ontwikkelt in het ziekenhuis gemakkelijk zijn omgeving besmet. Bovendien kunnen de sporen van *C. difficile* zeer lang overleven in de buitenwereld en zijn ze zeer moeilijk uit te roeien. De verspreiding van de sporen en hun voortbestaan in de omgeving liggen aan de basis van ziekenhuisepidemieën.

Epidemiologie

In 2004 werd in verschillende Canadese publicaties melding gemaakt van een zeer belangrijke en significante verhoging van de incidentie van *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) in ziekenhuizen tijdens de voorgaande twee jaren [2;3]. Bovendien was de ernst van de gevallen in belangrijke mate toegenomen, met een verhoogde mortaliteit tot gevolg, vooral bij bejaarde patiënten [4]. De stammen die geïsoleerd werden tijdens de epidemieën in Canada behoorden voornamelijk tot het toxinotype III (of ribotype 027). Zij produceerden hogere hoeveelheden toxines dan gewoonlijk. Bovendien produceerden zij een derde toxine (het binaire toxine) en waren ze resistent aan talrijke antibiotica, waaronder de fluoroquinolones [5].

Tijdens de zomer van 2005 werd een hypervirulente stam van *C. difficile* geïsoleerd tijdens een epidemie in Engeland en daarna ook in Nederland [6;7]. Deze stam was gelijkend aan deze gevonden in Canada. In september 2005 werd deze stam voor de eerste maal beschreven in België [8] en begin 2006 ook in Frankrijk [9].

Tot september 2006 werden in België 168 CDAD-gevallen met ribotype 027 vastgesteld uit stalen afkomstig van 23 gezondheidsinstellingen [10].

Het bestaan van deze epidemische stam, alsook het groeiend aantal personen dat risicofactoren vertoont (hoge leeftijd, immunodepressie,...), dragen bij tot de verhoging van de incidentie van CDAD.

Belgische surveillance

In het kader van de toenemende incidentie en oprukkende hypervirulente stammen organiseert de Belgian Infection Control Society (BICS) i.s.m. het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) een nationale surveillance om de basisincidentie van CDAD in ons land te bepalen. Dit protocol is een praktische handleiding voor de deelnemende ziekenhuizen.

De eerste versie van het protocol verscheen in juli 2006. De belangrijkste wijzigingen in het huidige protocol zijn de volgende:

- Toevoeging van enkele bijkomende te verzamelen gegevens voor elk CDAD-geval
- Registratie van de noemergegevens per maand
- Uitbreiding van de lijst van gevalideerde testen voor *C. difficile* toxinebepaling (zie hoofdstuk 6)
- Update van hoofdstuk 8 'Invoeren en versturen van de gegevens' voor online registratie van de surveillancegegevens
- Update van de literatuurreferentielijst

2 Doelstellingen

De doelstelling van dit protocol is het verzekeren van standaarden bij het definiëren van termen en het verzamelen van gegevens, voor de verschillende ziekenhuizen die deelnemen aan de Belgische surveillance van CDAD.

De doelstellingen van de surveillance zijn:

a. Op het niveau van het ziekenhuis:

- De incidentie meten en volgen in de tijd (bijv. voor het opvolgen van het effect van geïmplementeerde guidelines)
- Risicofactoren voor CDAD opvolgen
- Vergelijken van de incidentiecijfers van de verschillende ziekenhuizen
- Opstellen van een baseline incidentie om de detectie van epidemieën te vergemakkelijken
- Microbiologisch luik: identificeren van de genotypische karakteristieken van de geïsoleerde *C. difficile* stammen door de samenwerking met het nationaal referentielaboratorium (binair toxine, deletie van tcdC, toxine typering en genotypering (PFGE))

b. Op nationaal niveau:

- Opstellen van referentietabellen voor incidentievergelijkingen tussen ziekenhuizen (percentielverdeling)
- Opvolgen van de nationale incidentie van CDAD
- Opvolgen van de risicofactoren en de klinische ernst van CDAD
- Microbiologisch luik: identificeren van *C. difficile* stammen in Belgische ziekenhuizen en beschrijven van de epidemiologie op nationaal niveau

3 Duur van de registratieperiode

De minimale participatieperiode voor deze surveillance bedraagt 6 maanden. Deze periode werd vastgelegd op 6 maanden omdat de verwachte incidentie voor een gemiddeld ziekenhuis slechts 5 gevallen bedraagt per 6 maanden, als men een basisincidentie vooropstelt van 10/10.000 opnames. De surveillance gebeurt per semester (1 jan. t.e.m. 30 juni en 1 juli t.e.m. 31 dec.).

4 Indicatoren die berekend worden in de surveillance

- Cumulatieve Incidentie van CDAD
= incidentie per 100 opgenomen patiënten over een periode van 6 maanden
- Incidentie-densiteit van CDAD
= incidentie per 1000 ligdagen over een periode van 6 maanden

De noemergegevens van de surveillance zijn dus enerzijds het aantal opnames per 6 maanden, en anderzijds het aantal ligdagen per 6 maanden.

5 Definities

5.a Gevalsdefinities voor CDAD

De gebruikte definities zijn deze die werden vastgelegd op Europees niveau door een intense samenwerking tussen verschillende experts in de CDAD-werkgroep van het European Center for Disease prevention and Control (ECDC) in Stockholm [11].

Tabel 1 – Gevalsdefinities van CDAD

CDAD GEVAL

Een patiënt die aan één of meerdere van de volgende criteria voldoet:

1. Diarree (*) of toxisch megacolon, en een positieve laboratoriumanalyse voor *C. difficile* toxine A en/of B in stoelgang of een toxineproducerende *C. difficile* stam gedetecteerd in stoelgang door cultuur of een andere methode;
2. Pseudomembraneuze colitis geobserveerd tijdens rectocolonoscopie van het lagere gastrointestinaal kanaal;
3. Histopathologische kenmerken van *C. difficile* infectie in het colon (met of zonder diarree), op een biopsie verkregen gedurende endoscopie, colectomie of autopsie.

(*) ten minste drie vloeibare of ongevormde ontlastingen (stoelgang die de vorm van de recipiënt aanneemt) gedurende ten minste 24 uur.

Deze definitie sluit uit:

- Elke diarree met andere gekende oorzaken (zoals gediagnosticeerd door de behandelende arts)
- Asymptomatische patiënten
 - o met een positieve cultuur op stoelgang van toxineproducerende *C. difficile*
 - o met een positieve analyse voor *C. difficile* toxine A en/of B

RECURRENT GEVAL

Een episode van CDAD die optreedt binnen de 8 weken na het begin van een vorige episode.

Een recurrent geval kan te wijten zijn aan:

- ofwel een herval door dezelfde stam
- ofwel een herinfectie met een andere stam

In de klinische praktijk is het niet mogelijk om het verschil te maken tussen herval en herinfectie: de term "recurrent geval" wordt dus gebruikt voor beiden.

ERNSTIG GEVAL

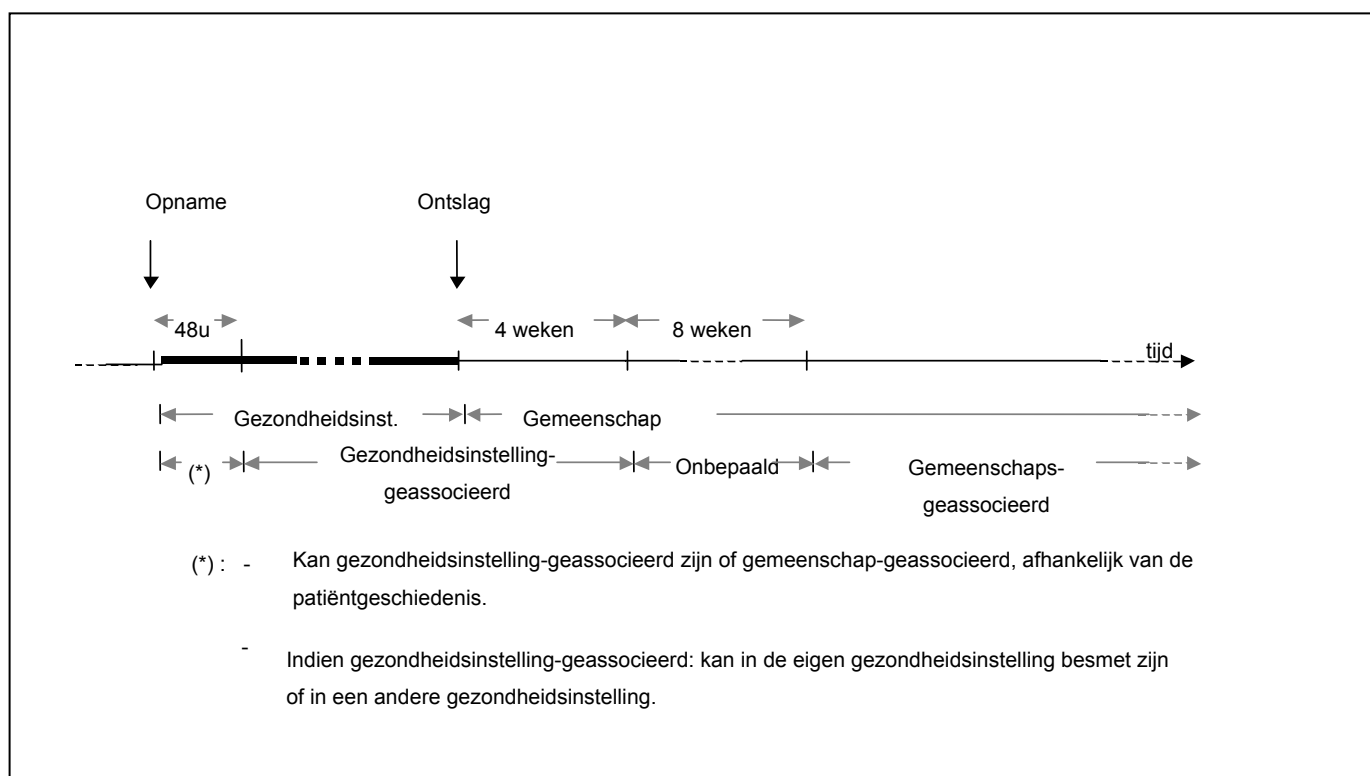
Een patiënt die aan één of meerdere van de volgende criteria voldoet:

1. Ambulante patiënt die opname nodig heeft in het ziekenhuis voor behandeling van CDAD;
2. Hospitalisatie in een Eenheid Intensieve Zorgen voor de behandeling van CDAD of complicaties ervan;
3. Chirurgische interventie (colectomie) voor megacolon, perforatie of refractaire colitis;
4. Overlijden binnen de 30 dagen na diagnose, als CDAD ofwel de primaire oorzaak ofwel de indirecte oorzaak is van het overlijden.

5.b Definitie van epidemiologische termen

- **Gezondheidsinstelling-geassocieerd geval:**
Begin van de symptomen (diarree) vanaf 48 uur na opname in een gezondheidsinstelling tot 4 weken na het ontslag (gedialyseerde patiënten of patiënten die regelmatig contact hebben met een gezondheidsinstelling behoren tot deze categorie).
- **Gemeenschaps-geassocieerd geval:**
Begin van de symptomen buiten een gezondheidsinstelling of binnen de 48 uur na opname, en geen verblijf in een gezondheidsinstelling in de voorafgaande 12 weken.
- **Onbepaald geval:**
Begin van de symptomen meer dan 4 weken maar minder dan 12 weken na het laatste verblijf in een gezondheidsinstelling.

De relatie tussen deze epidemiologische termen kan als volgt geïllustreerd worden:



6 Voorwaarden voor deelname aan de surveillance

Een instelling die wenst deel te nemen aan de surveillance moet toegang hebben tot een laboratorium dat in staat is de volgende analyses uit te voeren:

- Toxinedetectie op stoelgangstalen
- Cultuur van stoelgang voor detectie van *C. difficile*
- Toxinedetectie op kolonies, na 48 h groei, in het geval van tegenstrijdige resultaten

Opmerkingen:

- Het aantonen van toxine in de stoelgang kan uitgevoerd worden hetzij door immunoassay waar toxine A en B (bij voorkeur) of toxine A alleen opgespoord worden, of door middel van bepaling van cytotoxisch effect op cellijnen (Verocellen, HeLa,...).
- Het bepalen van de toxines op geïsoleerde kolonies kan ook via dezelfde immunoassay gebeuren zoals de analyses rechtstreeks op de stoelgang. Verschillende kits zijn hiervoor gevalideerd:
 - OXOID *C. difficile* toxin A test
 - Meridian ICTAB tox A & B
 - TECHLAB Tox A/B Quik chek

De protocollen hiervoor kunnen bekomen worden op het referentielabo (voor contactgegevens: zie hoofdstuk 8.b).

7 Gegevensverzameling

7.a Studiepopulatie

Alle patiënten opgenomen in het ziekenhuis gedurende de periode van surveillance (6 maanden).

Patiënten in dagopname of ambulante patiënten (bv. voor dialyse) waarbij CDAD wordt vastgesteld, mogen ook in de surveillance worden opgenomen voor wat de infectiegegevens betreft. Deze patiënten mogen echter niet in de noemergegevens opgenomen worden (zie 7.b). Evenmin zullen ze meegenomen worden in de analyses voor de bepaling van de CDAD-incidenties.

7.b Te verzamelen informatie

De volgende gegevens dienen verzameld te worden in het kader van deze surveillance:

1. Epidemiologisch luik:
 - geaggregeerde *noemergegevens* voor het ganse ziekenhuis, d.w.z. alle acute ziekenhuisdiensten (inclusief acute psychiatrie, Sp-diensten van het eigen ziekenhuis en geriatrie): aantal opnames en aantal ligdagen, geaggregeerd per maand. De noemergegevens moeten betrekking hebben op dezelfde patiënten als de tellergegevens.
 - *infectiegegevens*: 1 formulier per geval van CDAD (zie datatabel hieronder). Voor een recurrent geval (voor definitie: zie tabel 1) zal een nieuw formulier worden ingevuld.
2. Microbiologisch luik: geïsoleerde stammen van maximum 5 opeenvolgende patiënten, verzameld gedurende de surveillanceperiode, worden opgestuurd naar het referentielaboratorium, vergezeld van een kopie van het registratieformulier.

Datatablel

Label Variabele	Naam Variabele	Formaat	Lengte
ZIEKENHUISGEGEVENS			
Ziekenhuiscode ¹	Hosp_code	text	4
PATIENTGEGEVENS			
Unieke patiëntcode ²	Pt_code	text	10
Geslacht ³	Pt_sex	text	1
Geboortejaar ⁴	Pt_birth	yyyy	4
Opnamedatum in het ziekenhuis ⁵	Hosp_dt	dd/mm/yyyy	10
Ziekenhuisafdeling ⁶	Dept_name	text	15
Eenheid ⁷	Unit_code	text	4
Opnamedatum op de afdeling ⁸	Dept_dt	dd/mm/yyyy	10
Ontslagdatum of datum van overlijden of van einde follow-up ⁹	Disch_dt	dd/mm/yyyy	10
Status van de patiënt ¹⁰	Disch_st	number	1
LABORATORIUMRESULTATEN			
Datum staalname ¹¹	Stool_dt	dd/mm/yyyy	10
Toxine op stoelgang ¹²	Tox_stool	text	1
Cultuur ¹³	Culture	text	1
Toxine op kolonie ¹⁴	Tox_col	text	1
KLINISCHE GEGEVENS			
Begindatum diarree/symptomen ¹⁵	CDAD_dt	dd/mm/yyyy	10
Oorsprong diarree/symptomen ¹⁶	CDAD_orig	number	1
Opname voor de behandeling van CDAD ¹⁷	CDAD_adm	text	1
Recurrent geval ¹⁸	CDAD_rec	text	1
Klinisch verloop ¹⁹	CDAD_clin	number	1
RISICOFACTOREN [12-16]			
CDAD in voorgeschiedenis ²⁰	Risk_CDAD	text	1
Antibiotica voorafgaand aan CDAD ²¹	Risk_antibio	text	1
Naam antibioticum 1,2,3,... ²²	Name_ab 1,2,3,...	text	20
Begindatum antibioticum 1,2,3,... ²³	Start_ab 1,2,3,...	dd/mm/yyyy	10
Einddatum antibioticum 1,2,3,... ²⁴	End_ab 1,2,3,...	dd/mm/yyyy	10
Initiële AB-behandeling voor CDAD (dag 1) ²⁵	Risk_treatm	number	1
Ernst onderliggende ziekte ²⁶	Risk_dis	number	1
Piek leukocytose $\geq 20 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ ²⁷	Risk_leuko	text	1
Sondevoeding in de 2 weken vóór CDAD ²⁸	Risk_tube	text	1
Protonpompinhibitoren in de 2 weken vóór CDAD ²⁹	Risk_PPI	text	1
OPVOLGING			
Dossier volledig ³⁰	Dos_compl	text	1
Gegevens bevestigd door clinicus ³¹	Clinician	text	1
Stam verstuurd naar referentielabo UCL ³²	Reflab	text	1

¹ **Ziekenhuiscode:** NSIH-code van de instelling

² **Unieke patiëntcode:** unieke code voor elke patiënt; bij heropname behoudt de patiënt dezelfde code

³ **Geslacht:** geslacht van de patiënt: F=vrouwelijk; M=mannelijk; 9=onbekend

⁴ **Geboortejaar:** geboortejaar van de patiënt (yyyy)

⁵ **Opnamedatum in het ziekenhuis:** datum van opname in de instelling of van consultatie bij ambulante patiënt (dd/mm/yyyy)

⁶ **Ziekenhuisafdeling:** specialiteit van de afdeling waar de patiënt is opgenomen op het ogenblik van de vaststelling van CDAD

⁷ **Eenheid:** interne code van de eenheid, toegekend door de instelling (*optioneel*); niet optioneel bij ambulante patiënt of dagopname: gebruik respectievelijk AMB (ambulant) of DAY (dagopname)

⁸ **Opnamedatum op de afdeling:** datum van opname op de afdeling waar CDAD werd vastgesteld (dd/mm/yyyy)

⁹ **Ontslagdatum of datum van overlijden of van einde follow-up:** datum van ontslag uit de instelling, overlijden of einde van de opvolging van de patiënt (bv. bij transfer naar een andere afdeling of bij

- afsluiten surveillance wanneer patiënt nog steeds gehospitaliseerd is, 30 dagen na het einde van de surveillanceperiode)(dd/mm/yyyy)
- ¹⁰ **Status:** status van de patiënt op deze datum: 1=levend ontslagen uit het ziekenhuis; 2=overleden; 3=opvolging beëindigd; 9=onbekend
- ¹¹ **Datum staalname:** datum van afname van het eerste positieve stoelgangstaal (positief voor toxine en/of cultuur) (dd/mm/yyyy)
- ¹² **Toxine op stoelgang:** resultaat van de test voor de detectie van *C. difficile* toxines op het stoelgangstaal: P=positief; N=negatief; O=niet uitgevoerd; 9=onbekend. Eén resultaat (het meest positieve) per CDAD-geval
- ¹³ **Cultuur:** resultaat van de cultuur van het stoelgangstaal voor de detectie van *C. difficile*: P=positief; N=negatief; O=niet uitgevoerd; 9=onbekend. Eén resultaat (het meest positieve) per CDAD-geval
- ¹⁴ **Toxine op kolonie:** resultaat van de test voor de detectie van toxines op kolonies van *C. difficile*: P=positief; N=negatief; O=niet uitgevoerd; 9=onbekend. Eén resultaat (het meest positieve) per CDAD-geval
- ¹⁵ **Begindatum diarree/symptomen:** datum van het begin van de diarree of symptomen (dd/mm/yyyy)
- ¹⁶ **Oorsprong diarree/symptomen:** plaats waar de patiënt de infectie vermoedelijk heeft opgelopen: 1=thuis; 2=in het eigen ziekenhuis; 3=in een ander ziekenhuis; 4=in een andere instelling of rust- en/of verzorgingstehuis; 5=onbepaald; 9=onbekend. Zie 5.b 'Definitie van epidemiologische termen' en Appendix 2 'Verklaring van termen' voor definities (al/niet verband met verblijf in gezondheidsinstelling)
- ¹⁷ **Opname voor de behandeling van CDAD:** werd de patiënt in de instelling opgenomen om behandeld te worden voor CDAD? N=nee; Y=ja; 9=onbekend
- ¹⁸ **Recurrent geval:** gaat het om een recurrent geval van CDAD: een episode van CDAD die optreedt binnen de 8 weken na het begin van een vorige episode? N=nee; Y=ja; 9=onbekend
- ¹⁹ **Klinisch verloop:** het klinisch verloop van de CDAD: 1=ongecompliceerd verloop; 2=opname op Intensieve Zorgen voor de behandeling van CDAD of de complicaties ervan (bv. voor shock waarvoor vasopressortherapie nodig is); 3=chirurgische interventie nodig (colectomie) voor megacolon, perforatie of refractaire colitis; 4=pseudomembraneuze colitis geobserveerd tijdens endoscopie; 5=overlijden van de patiënt binnen de 30 dagen na de diagnose waarbij CDAD de primaire doodsoorzaak is; 6=overlijden van de patiënt binnen de 30 dagen na de diagnose waarbij CDAD de indirecte doodsoorzaak is; 9=onbekend. Combinatie van codes mogelijk.
- ²⁰ **CDAD in voorgeschiedenis > 8 w:** heeft de patiënt > 8 weken geleden een episode van CDAD gehad? N=nee; Y=ja; 9=onbekend
- ²¹ **Antibiotica voorafgaand aan CDAD:** heeft de patiënt antibiotica (AB) gebruikt in de 2 weken voorafgaand aan de CDAD of sinds het begin van de hospitalisatie indien de patiënt langer dan 2 weken gehospitaliseerd is/was? Ook *profylactisch* gebruik van AB (bv. bij chirurgie, 1 dosis) valt hieronder. N=nee; Y=ja; 9=onbekend
- ²² **Naam antibioticum (optioneel):** indien de patiënt AB heeft gebruikt vóór het begin van de CDAD, wat is de (generische) naam van de molecule(s)? Maak voor elk AB een nieuwe variabele aan.
- ²³ **Begindatum antibioticum (optioneel):** wat is de begindatum van het gebruik van dit AB? (dd/mm/yyyy). Maak voor elk AB een nieuwe variabele aan.
- ²⁴ **Einddatum antibioticum (optioneel):** wat is de einddatum van het gebruik van dit AB? (dd/mm/yyyy). Maak voor elk AB een nieuwe variabele aan.
- ²⁵ **Initiële AB-behandeling voor CDAD (dag 1):** welk(e) AB werd(en) op de eerste dag van de huidige episode van CDAD toegediend? 1=geen; 2=metronidazol; 3=vancomycine; 4=beide (metronidazol en vancomycine); 9=onbekend
- ²⁶ **Ernst onderliggende ziekte:** volgens de (aangepaste) classificatie van McCabe: 1=zeer snel fataal: verwacht overlijden binnen 1 maand; 2=snel fataal: verwacht overlijden binnen 1 jaar; 3=uiteindelijk fataal: verwacht overlijden binnen 5 jaar; 4=niet fataal: overlijden niet verwacht binnen de 5 jaar; 9=onbekend
- ²⁷ **Piek leukocytose $\geq 20 \cdot 10^3/\text{mm}^3$:** is de hoogste leukocytosewaarde gemeten voor de patiënt hoger dan $20 \cdot 10^3/\text{mm}^3$? N=nee; Y=ja; 9=onbekend
- ²⁸ **Sondevoeding in de 2 weken vóór CDAD:** werd de patiënt gevoed via een nasogastrische sonde of een gastrostomiesonde in de 2 weken voorafgaand aan de CDAD of sinds het begin van de hospitalisatie? N=nee; Y=ja; 9=onbekend
- ²⁹ **Protonpompinhibitoren in de 2 weken vóór CDAD:** nam de patiënt protonpompinhibitoren in de 2 weken voorafgaand aan de CDAD of sinds het begin van de hospitalisatie? N=nee; Y=ja; 9=onbekend
- ³⁰ **Dossier volledig:** werden alle beschikbare gegevens voor dit dossier ingevuld? Y=ja; N=nee
- ³¹ **Gegevens bevestigd door clinicus:** werden de klinische gegevens verstrekt/bevestigd door een clinicus? Y=ja; N=nee
- ³² **Stam verstuurd naar referentielabo UCL:** werd voor dit CDAD-geval de geïsoleerde stam (geen faeces) opgestuurd naar het UCL referentielaboratorium (samen met een kopie van het eventueel nog onvolledige dossier)? Y=ja; N=nee

8 Het invoeren en versturen van de gegevens

8.a Epidemiologisch luik

Per CDAD-geval wordt een registratieformulier ingevuld (zie appendix 2).

Deze gegevens, alsook de noemergegevens, worden 'online' ingevoerd in een hiertoe ontwikkelde, beveiligde applicatie op de website www.nsih.be/cdif.

Om toegang te krijgen tot deze applicatie en gegevens te kunnen inbrengen, is een gebruikersnaam en paswoord nodig. Als gebruikersnaam wordt het e-mailadres ingegeven, het paswoord wordt gegeven door het WIV. Personen die bij het WIV als contactpersoon voor de *C.difficile*-surveillance binnen hun ziekenhuis geregistreerd zijn, ontvangen hun paswoord automatisch via e-mail. Dit paswoord is gekoppeld aan het e-mailadres en kan door de gebruiker niet gewijzigd worden.

Per ziekenhuis (NSIH-code) kunnen meerdere personen toegang krijgen tot de applicatie. Voor personen die niet als *C. difficile*-contactpersoon geregistreerd zijn maar ook toegang wensen, stuurt de huidige contactpersoon een e-mail naar nsih@iph.fgov.be met de naam en het e-mailadres van de nieuwe gebruiker, en als onderwerp "Nieuw paswoord CDAD". Hierop zal de nieuwe gebruiker zijn persoonlijk paswoord ontvangen.

Het is niet nodig te wachten tot de gegevens van een bepaalde CDAD-patiënt volledig zijn, vooraleer met het ingeven ervan te beginnen. Alle ingebrachte gegevens worden, na klikken op de knop 'Opslaan', automatisch opgeslagen en bewaard in een centrale *C. difficile*-databank. Bij het in een later stadium opnieuw openen van het formulier van de betreffende patiënt, zullen de eerder ingebrachte gegevens weer op het scherm verschijnen en kunnen de ontbrekende gegevens verder aangevuld worden. Door voor 'Dossier volledig' 'ja' te selecteren, wordt aangegeven dat alle beschikbare gegevens voor deze patiënt (en deze CDAD-episode) werden ingevoerd en dit dossier dus als afgesloten kan beschouwd worden.

De noemergegevens (aantal opnames en aantal ligdagen voor elke maand, zie 7.b) worden maandelijks ingebracht, zo vlug mogelijk na het einde van elke maand. De noemergegevens worden per maand opgevraagd om preciezere incidentieberekeningen toe te laten.

Alle online ingebrachte en opgeslagen gegevens zijn ook onmiddellijk beschikbaar voor de betrokken medewerkers van het WIV. Dit heeft als belangrijk voordeel dat het WIV op elk ogenblik een overzicht heeft van de CDAD-situatie op basis van de tot dan toe ingevoerde gegevens, wat toelaat clusters/epidemische verheffingen vroegtijdig vast te stellen.

8.b Microbiologisch luik

Stammen (culturen, geen faecesstalen) van maximum 5 opeenvolgende CDAD-gevallen worden samen met een kopie van het registratieformulier opgestuurd naar het referentielaboratorium (UCL, Prof. M. Delmée: zie kader). De datum van de staalafname wordt steeds duidelijk vermeld.

De stam moet zuiver zijn. Hij moet vers uitgeënt zijn op een gepaste voedingsbodem type *Anaerogen compact* (Oxoid), *Anaerocult p* (Merck) of gelijkaardige systemen, aangerijkte media, thioglycolaat buizen of andere transportsystemen.

Indien de aanvrager het resultaat van de analyse wenst te kennen, dient hij/zij de volledige gegevens (naam en adres) van het aanvragend laboratorium én van de site waarvan het staal afkomstig is te vermelden, zodat het referentielaboratorium de resultaten kan opsturen.

Contactgegevens Referentielaboratorium voor *C. difficile*:

Prof. M. DELMEE
U.Z. St-Luc 5490 - Microbiologie
Hippocrateslaan 54
1200 Brussel
Tel. : 02/764 54 90
Fax : 02/764 94 40
E-mail : Delmee@mblg.ucl.ac.be

9 Vertrouwelijkheid

9.a Confidentialiteit van patiëntgegevens

Het zal onmogelijk zijn om individuele patiënten te identificeren in de database van de CDAD-surveillance voor buitenstaanders én voor de personen van het WIV die instaan voor de gegevensverwerking.

9.b Anonimiteit van de instelling en de afdeling

Het zal onmogelijk zijn voor buitenstaanders om de instelling en de afdeling te identificeren in de database en de resultaten van de gegevensanalyse. De individuele resultaten van elke instelling zullen door de wetenschappelijk medewerkers van het WIV en het referentielaboratorium confidentieel worden behandeld en enkel meegedeeld worden aan de instelling zelf.

10 Datatoegankelijkheid en -bewaring

De gegevens zullen bewaard worden in de database van de *C. difficile*-surveillance voor onbeperkte tijd. Zij zullen veilig bewaard worden, zodat verlies van gegevens door brand, overstroming, enz. quasi onmogelijk is.

De toegang tot de gegevens is strikt beperkt tot de personen van het WIV die instaan voor de verwerking en de veiligheid van de gegevens.

11 Contactpersonen

Dr. C. SUETENS
Dr. I. RAMBOER
Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid – Afdeling Epidemiologie
Juliette Wytsmanstraat 16
1050 Brussel
Tel. : 02/642 57 33 (Carl Suetens) of 02/642 57 42 (Ilse Ramboer)
Fax: 02/642 54 10
E-mail: carl.suetens@iph.fgov.be of iramboer@iph.fgov.be

Voor het microbiologisch luik:

Prof. M. DELMEE
M. J. VAN BROECK
U.Z. St-Luc – Microbiologie
Hippocrateslaan 54
1200 Brussel
Tel. : 02/764 54 90
Fax : 02/764 94 40
E-mail: Delmee@mblg.ucl.ac.be

12 Referenties

1. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S et al. Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for Clostridium difficile -Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41(9):1254-60.
2. Valiquette L, Low DE, Pepin J, McGeer A. Clostridium difficile infection in hospitals: a brewing storm. CMAJ 2004; 171(1):27-9.
3. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171(5):466-72.
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; 173(9):1037-42.
5. 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; 366(9491):1079-84.
6. Smith A. Outbreak of Clostridium difficile infection in an English hospital linked to hypertoxin-producing strains in Canada and the US. Euro Surveill 2005; 10(6):E050630.
<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050630.asp#2>
7. Van den Hof S, van der KT, van den Berg R, Kuijper EJ, Notermans DW. Clostridium difficile PCR ribotype 027 outbreaks in the Netherlands: recent surveillance data indicate that outbreaks are not easily controlled but interhospital transmission is limited. Euro Surveill 2006; 11(1):E060126.
<http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060126.asp#2>
8. Joseph R, Demeyer D, Vanrenterghem D, van den Berg R, Kuijper E, Delmee M. First isolation of Clostridium difficile PCR ribotype 027, toxinotype III in Belgium. Euro Surveill 2005; 10(10):E051020.
<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051020.asp#4>
9. Coignard B, Barbut F, Blanckaert K, Thiolet JM, Pujol I, Carbonne A et al. Emergence of Clostridium difficile toxinotype III, PCR-ribotype 027-associated disease, France, 2006. Euro Surveill 2006; 11(9):E060914. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060914.asp#1>
10. Delmee M, Ramboer I, Van Broeck J, Suetens C. Epidemiology of Clostridium difficile toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in Belgium, 2006. Euro Surveill 2006; 11(9):E060914.
<http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060914.asp#2>
11. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl 6:2-18.
12. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ 2004; 171(1):33-8.
13. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA 2005; 294(23):2989-95.
14. Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. CMAJ 2006; 175(7):745-8.
15. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infect Dis 1990; 162(3):678-84.
16. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. Clin Microbiol Infect 2001; 7(8):405-10.

13 Appendices

Appendix 1. Leden van de werkgroep die dit protocol heeft opgesteld

Naam	Instelling	Dienst	Contactgegevens
Dr. Baudouin Byl	Erasme ziekenhuis – ULB	Ziekenhuishygiëne	Route de Lennik 808 1070 Brussel Tel. 02/555 45 41 baudouin.byl@ulb.ac.be
Prof. Michel Delmée	U.Z. St-Luc	Microbiologie	Hippocrateslaan 54 1200 Brussel Tel. 02/764.54.90 Delmee@mblg.ucl.ac.be
Dr. Olivier Denis	Erasme ziekenhuis – ULB	Microbiologie	Route de Lennik 808 1070 Brussel Tel. 02/524 85 75 odenis@ulb.ac.be
Prof. Youri Glupczynski	Universitair Ziekenhuis (UCL)	Microbiologie	Av. Dr. G. Thérassé 1 5530 Yvoir (Mont-Godinne) Tel. 081/42 32 12 youri.glupczynski@skynet.be
Dr. Bart Gordts	AZ Sint-Jan	Microbiologie	Ruddershove 10 8000 Brugge Tel. 050/45 26 03 bart.gordts@azbrugge.be
Dr. Georges Mascart	CHU Brugmann – Site de Schaerbeek	Bacteriologie	Place Arthur Van Gehuchten 1030 Brussel Tel. 02/477 25 00 georges.mascart@chu-brugmann.be
Dr. Ilse Ramboer	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid	Epidemiologie	Juliette Wytsmanstraat 16 1050 Brussel Tel. 02/642 57 42 iramboer@iph.fgov.be
Dr. Anne Simon	U.Z. St-Luc	Ziekenhuishygiëne	Hippocrateslaan 54 1200 Brussel Tel. 02/764 17 59 simon@hosp.ucl.ac.be
Dr. Carl Suetens	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid	Epidemiologie	Juliette Wytsmanstraat 16 1050 Brussel Tel. : 02/642.57.33 carl.suetens@iph.fgov.be

Appendix 2. Registratieformulier

Nationale surveillance van Clostridium difficile: Registratieformulier



Ziekenhuiscode: _____
 Unieke patiëntcode: _____



PATIENTGEGEVENS

Geslacht: mannelijk vrouwelijk onbekend
 Geboortjaar: _____ (yyyy)
 Opnamedatum in *het ziekenhuis*: __ / __ / ____ (dd/mm/yyyy)
 Ziekenhuisafdeling: _____ Eenheid (interne code): _____
 Opnamedatum op *de afdeling*: __ / __ / ____ (dd/mm/yyyy)
 Ontslagdatum: __ / __ / ____ (dd/mm/yyyy) Status: levend einde follow-up
 of datum van overlijden of van einde follow-up overleden onbekend

LABORATORIUMRESULTATEN

Datum staalname: __ / __ / ____ (dd/mm/yyyy)
 Toxine op stoelgang: positief negatief nt uitgevoerd onbekend
 Cultuur: positief negatief nt uitgevoerd onbekend
 Toxine op kolonie: positief negatief nt uitgevoerd onbekend

KLINISCHE GEGEVENS

Begindatum diarree/symptomen: __ / __ / ____ (dd/mm/yyyy)
 Oorsprong diarree/symptomen: thuis (geen verblijf in een gezondheidsinstelling in voorafgaande 12 w)
 in het eigen ziekenhuis
 in een ander ziekenhuis
 in een andere instelling of rust- en/of verzorgingstehuis
 onbepaald
 onbekend
 Opname voor behandeling CDAD: nee ja onbekend
 Recurrent geval (< 8 w): nee ja onbekend
 Klinisch verloop (meerdere keuzes mogelijk):
 ongecompliceerd verloop
 opname op Intensieve Zorgen voor de behandeling van CDAD of de complicaties ervan
 chirurgische interventie nodig
 pseudomembraneuze colitis geobserveerd tijdens endoscopie
 overlijden van de patiënt binnen de 30 dagen na de diagnose met CDAD als primaire doodsoorzaak
 overlijden van de patiënt binnen de 30 dagen na de diagnose met CDAD als indirecte doodsoorzaak
 onbekend

RISICOFACTOREN voor CDAD en gecompliceerde CDAD

CDAD in voorgeschiedenis > 8 w: nee ja onbekend
 Antibiotica in de 2 weken voorafgaand aan diarree: nee ja onbekend
 of sinds begin hospitalisatie indien patiënt langer dan 2 w gehospitaliseerd is/was

Indien ja: Naam Molecule(s): _____ Begindatum: __ / __ / ____ Einddatum: __ / __ / ____ (dd/mm/yyyy)
 _____ Begindatum: __ / __ / ____ Einddatum: __ / __ / ____ (dd/mm/yyyy)
 _____ Begindatum: __ / __ / ____ Einddatum: __ / __ / ____ (dd/mm/yyyy)

Initiële AB-behandeling voor CDAD (dag 1): geen metronidazol vancomycine beide onbekend
 Ernst onderliggende ziekte: zeer snel fataal snel fataal uiteindelijk fataal niet fataal onbekend
 Pie leukocytose $\geq 20 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$: nee ja onbekend
 Sondevoeding (in de 2w vóór CDAD): nee ja onbekend
 Protonpompinhibitoren (in de 2w vóór CDAD): nee ja onbekend

Dossier volledig: ja nee Stam verstuurd naar Referentielabo UCL: ja nee
 Gegevens bevestigd door clinicus: ja nee (cultuur, geen faeces)

Verklaring van termen

- **Ziekenhuiscode:** NSIH-code van de instelling
- **Unieke patiëntcode:** unieke code voor deze patiënt; bij heropname behoudt de patiënt dezelfde code
- **Geslacht:** geslacht van de patiënt
- **Geboortejaar:** geboortejaar van de patiënt
- **Opnamedatum in het ziekenhuis:** datum van opname in de instelling (of van consultatie bij ambulante patiënt)
- **Ziekenhuisafdeling:** specialiteit van de afdeling waar de patiënt is opgenomen op het ogenblik van de vaststelling van CDAD
- **Eenheid:** interne code van de eenheid, toegekend door de instelling (optioneel); niet optioneel bij ambulante patiënt of dagopname: gebruik respectievelijk AMB (ambulant) of DAY (dagopname)
- **Opnamedatum op de afdeling:** datum van opname op de afdeling waar CDAD werd vastgesteld
- **Ontslagdatum of datum van overlijden of van einde follow-up:** datum van ontslag uit de instelling, overlijden, of einde van de opvolging van de patiënt (bv. bij transfer naar andere afdeling of bij afsluiten surveillance wanneer patiënt nog steeds gehospitaliseerd is, 30 dagen na het einde van de surveillanceperiode)
- **Status:** status van de patiënt op deze datum: levend ontslagen uit het ziekenhuis, overleden, opvolging beëindigd, onbekend
- **Datum staalname:** datum van afname van het eerste positieve stoelgangstaal (positief voor toxine en/of cultuur)
- **Toxine op stoelgang:** resultaat van de test voor de detectie van *C. difficile* toxines op het stoelgangstaal. Eén resultaat (het meest positieve) per geval
- **Cultuur:** resultaat van de cultuur van het stoelgangstaal voor de detectie van *C. difficile*. Eén resultaat (het meest positieve) per geval
- **Toxine op kolonie:** resultaat van de test voor de detectie van toxines op kolonies van *C. difficile*. Eén resultaat (het meest positieve) per geval
- **Begindatum diarree/symptomen:** datum van het begin van de diarree of symptomen
- **Oorsprong diarree/symptomen:** plaats waar de patiënt de infectie vermoedelijk heeft opgelopen:
 - *Thuis:*
De symptomen zijn ontstaan buiten een gezondheidsinstelling of binnen de 48 uur na opname, en de patiënt heeft in de 12 weken voorafgaand aan de symptomen niet in een gezondheidsinstelling verbleven.
 - *In het eigen/een ander ziekenhuis of een andere instelling of een rust- en/of verzorgingstehuis:*
Begin van de symptomen meer dan 48 uur na opname in de gezondheidsinstelling tot 4 weken na het ontslag. Bij begin van de symptomen *binnen* de 48 uur na opname bij een patiënt die ≤ 4 weken geleden in een gezondheidsinstelling was opgenomen, wordt deze laatste instelling dus beschouwd als de vermoedelijke plaats van oorsprong.
 - *Onbepaald:*
Begin van de symptomen meer dan 4 weken maar minder dan 12 weken na ontslag uit een gezondheidsinstelling.
- **Opname voor behandeling CDAD:** werd de patiënt in de instelling opgenomen om behandeld te worden voor CDAD?
- **Recurrent geval:** een episode van CDAD die optreedt < 8 weken na het begin van een vorige episode
- **Klinisch verloop:** het klinisch verloop van de CDAD (meerdere keuzes mogelijk):
 - ongecompliceerd verloop
 - opname op Intensieve Zorgen voor de behandeling van CDAD of de complicaties ervan (bv. voor shock waarvoor vasopressortherapie nodig is)
 - chirurgische interventie nodig (colectomie) voor megacolon, perforatie of refractaire colitis
 - pseudomembraneuze colitis geobserveerd tijdens endoscopie
 - overlijden van de patiënt binnen de 30 dagen na de diagnose met CDAD als *primaire* doodsoorzaak
 - overlijden van de patiënt binnen de 30 dagen na de diagnose met CDAD als *indirecte* doodsoorzaak
- **CDAD in voorgeschiedenis > 8 w:** heeft de patiënt > 8 weken geleden een episode van CDAD gehad?
- **Antibiotica voorafgaand aan CDAD:** heeft de patiënt antibiotica (AB) gebruikt in de 2 weken voorafgaand aan de CDAD of sinds het begin van de hospitalisatie indien de patiënt langer dan 2 weken gehospitaliseerd is/was? Ook *profylactisch* gebruik van AB (bv. bij chirurgie, 1 dosis) valt hieronder.
- **Info antibioticagebruik** (optioneel): indien de patiënt AB heeft gebruikt in de 2 weken vóór het begin van de CDAD, welke molecuule(s) werd(en) gebruikt (generische naam) en welke zijn voor elk hiervan de begin- en einddatum van gebruik? Begin een nieuw formulier indien > 3 AB.
- **Initiële AB-behandeling voor CDAD (dag 1):** welk(e) AB werd(en) op de eerste dag van de huidige episode van CDAD toegediend? Beide: metronidazol en vancomycine.
- **Ernst onderliggende ziekte:** volgens de (aangepaste) classificatie van McCabe: zeer snel fataal: verwacht overlijden binnen 1 maand; snel fataal: verwacht overlijden binnen 1 jaar; uiteindelijk fataal: verwacht overlijden binnen 5 jaar; niet fataal: overlijden niet verwacht binnen de 5 jaar.
- **Piek leukocytose $\geq 20 \cdot 10^3/\text{mm}^3$:** is de hoogste leukocytosewaarde gemeten voor de patiënt hoger dan $20 \cdot 10^3/\text{mm}^3$?
- **Sondevoeding (in de 2w vóór CDAD):** werd de patiënt gevoed via een nasogastrische sonde of een gastrostomiesonde in de 2 weken voorafgaand aan de CDAD of sinds het begin van de hospitalisatie?
- **Behandeling met protonpompinhibitoren (in de 2w vóór CDAD):** nam de patiënt protonpompinhibitoren in de 2 weken voorafgaand aan de CDAD of sinds het begin van de hospitalisatie?
- **Dossier volledig:** werden alle beschikbare gegevens voor dit dossier ingevuld?
- **Gegevens bevestigd door clinicus:** werden de klinische gegevens verstrekt/bevestigd door een clinicus?
- **Stam verstuurd naar referentielabo:** werd voor dit CDAD-geval de gïsoleerde stam (geen faeces) opgestuurd naar het UCL referentielaboratorium (samen met een kopie van het eventueel nog onvolledige dossier)?