



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ
ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ CLOSTRIDIUM DIFFICILE
ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Μ. ΝΤΙΩΝΙΑΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2015**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ CLOSTRIDIUM DIFFICILE ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Μ. ΝΤΙΩΝΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ: **ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΥΨΑΣ**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας,
Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α

ΜΙΧΑΗΛ ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ, Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ, Ομ. Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή
Ε.Κ.Π.Α.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αυτήν τη διπλωματική εργασία παρουσιάζεται η ενδονοσοκομειακή λοίμωξη από *Clostridium difficile* (CDI) και αναλύονται τα επιδημιολογικά της χαρακτηριστικά, σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο 713 κλινών.

Συγκεκριμένα, αναζητείται η επίπτωση του συνδρόμου στο σύνολο των νοσηλευομένων του Γ.Ν. Νίκαιας, σε διάστημα ενός έτους, όπως αυτή διαπιστώνεται από την απομόνωση του υπεύθυνου μικροοργανισμού και των παραγόμενων τοξινών Α και Β, σε δείγματα κοπράνων ασθενών με ενδονοσοκομειακή διάρροια.

Παράλληλα, διερευνάται η στατιστική συσχέτιση της νόσου με γνωστούς από τη βιβλιογραφία προδιαθεσικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών, χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, προηγούμενα νοσήλια, παραμονή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων, συννοσηρότητα) όπως αυτή προκύπτει από την ανάλυση των φακέλων νοσηλείας ασθενών με τεκμηριωμένη CDI, καθώς και η συσχέτιση με άλλους δείκτες επίπτωσης νοσοκομειακών λοιμώξεων.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: *Clostridium Difficile*, Αντιβιοτικά, Διάρροια, Κολίτιδα, Επιδημιολογία

ABSTRACT

Nosocomial infection from *Clostridium difficile* (CDI) as well as an epidemiological analysis in a tertiary 713 bed hospital are herein presented.

In particular, the incidence of the syndrome is investigated for the entirety of admitted patients in Nikaia General Hospital for one year, as it was established by the pathogen and its A and B toxins presence in fecal samples of patients with nosocomial diarrhea.

The statistical correlation of the syndrome with well-established risk factors is also investigated. Such factors include age, sex, recent use of antibiotics, widespread use of proton pump inhibitors, prolonged hospitalization or previous residence in healthcare facilities and severe comorbidities. This was evaluated by the analysis of medical records of patients with CDI and also included correlation with other nosocomial infection incidence indices.

SUBJECT AREA: Nosocomial infection

KEYWORDS: *Clostridium Difficile*, Antibiotics, Diarrhea, Colitis, Epidemiology

Στους γονείς μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους καθηγητές κ. Νικόλαο Σύψα, κ. Μιχαήλ Κουτσιλιέρη και κ. Γεώργιο Βαϊόπουλο για την επίβλεψη της καθώς και για την δοθείσα ευκαιρία μελέτης, κατάρτισης και εμβάθυνσης του γνωστικού αντικείμενου της μοριακής φυσιολογίας. Ιδιαίτερος, ευχαριστώ τον κ. Νικόλαο Σύψα για τη συνεχή επιστημονική καθοδήγηση, τη διαρκή διαθεσιμότητα για την επίλυση των αποριών και των πρακτικών δυσκολιών.

Στη συνέχεια, ευχαριστώ θερμά την επιτροπή λοιμώξεων του νοσοκομείου Νίκαιας, με την άδεια της οποίας αντλήθηκαν τα στοιχεία της παρούσας μελέτης. Νιώθω την ανάγκη ξεχωριστής αναφοράς σε δύο μέλη της, τον κ. Νικόλαο Ζάχο και την κ. Ευδοκία Καρυδάκη, που χωρίς την πολύτιμη παρουσία τους, η εκπόνηση της παρούσας εργασίας θα ήταν αδύνατη.

Είναι πραγματικά ελάχιστος ο διαθέσιμος χώρος για να ευχαριστήσω τον Πρόεδρο της επιτροπής λοιμώξεων, λοιμωξιολόγο και διευθυντή της Γ' Παθολογικής κλινικής του νοσοκομείου Νίκαιας, κ. Θεόδωρο Πέππα. Αποτελεί από κάθε άποψη μοναδικό είδος δασκάλου, εξόχως καταρτισμένου επιστήμονα, θαυμαστού και ακούραστου κλινικού παθολόγου, ανθρωποκεντρικού θεραπευτή, πολύπλευρα καλλιεργημένου ανθρώπου, ευφύεστατου συνομιλητή και τολμηρού στοχαστή. Η συμβολή του, όχι μόνο στην εκπόνηση της παρούσας μελέτης αλλά και στη διαμόρφωση της ιατρικής και ανθρώπινης ιδιοσυγκρασίας μου, είναι τέτοια που να θεωρώ τον εαυτό μου τυχερό που συνεργάζεται μαζί του.

Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους μου της Γ' Παθολογικής κλινικής του νοσοκομείου Νίκαιας, για το διαρκή έπαινο και τον στοχαστικό έλεγχο των προσπαθειών μου, την αξιοζήλευτη συντροφικότητα και το ήθος τους, που αποτελούν πραγματική και σπάνια δικαίωση του ιατρικού λειτουργήματος.

Τέλος, από βάθους καρδιάς, ευχαριστώ τους γονείς μου Μόσχο και Δέσποινα, για τη συνεχή υλική και ηθική τους στήριξη σε κάθε μου προσπάθεια. Αναλογιζόμενος την τόση τους προσήλωση στο να είμαι ευτυχισμένος, μορφωμένος και χρήσιμος, τους αφιερώνω με συγκίνηση το παρόν πόνημα, ως ένα φαινομενικά ελάχιστο, αλλά συναισθηματικά γιγάντιο ευχαριστώ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή – Θεωρητικό μέρος	8
ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ CLOSTRIDIUM DIFFICILE	8
ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	8
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	9
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	11
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	14
ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	16
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	17
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	18
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	19
ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ	27
2. Επιδημιολογική μελέτη	31
ΣΚΟΠΟΣ	31
ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ	32
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	33
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	37
3. Βιβλιογραφία	41

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Το *Clostridium difficile*, αποτελεί έναν Gram θετικό, τοξινοπαραγωγό, σπορογόνο, υποχρεωτικά αναερόβιο βάκιλο με διαστάσεις 3-5 μm. Οι σπόροι του μικροοργανισμού υπό την εξέταση σε οπτικό μικροσκόπιο μπορεί και να εμφανίζονται ως επιμήκεις, Gram αρνητικοί ραβδίσκοι. Η ονομασία του μικροοργανισμού προέρχεται από την ελληνική λέξη «κλωστήρ» (αδράχτι) και τη λατινική *difficile* (δύσκολος) λόγω της εμφανούς δυσκολίας απομόνωσης και καλλιέργειας σε συμβατικά καλλιεργητικά μέσα.

Πρόκειται για έναν πανταχού παρόν στη φύση μικροοργανισμό με κύρια εντόπιση το έδαφος, αλλά συγχρόνως ανευρίσκεται στο νερό, τον αέρα, σε περιττώματα ζωικής και ανθρώπινης προέλευσης.

Στη βλαστική μορφή το *Clostridium difficile* επιβιώνει για μερικές μόνο ώρες στις επιφάνειες του περιβάλλοντος, ιδιαίτερα σε συνθήκες υψηλής υγρασίας, ενώ είναι ευάλωτο στα κοινά αντισηπτικά διαλύματα, στο γαστρικό οξύ και την αλκοόλη.

Αντίθετα, σε μορφή σπορίων, έξω από το παχύ έντερο των ζωικών οργανισμών, ο μικροοργανισμός επιβιώνει για διάστημα αρκετών μηνών, εμφανίζοντας υψηλότερη αντοχή στα αντισηπτικά, στην αλκοόλη, στη θερμότητα, σε όξινα διαλύματα και στα αντιβιοτικά. Μόλις οι σπόροι βρεθούν στο παχύ έντερο μετατρέπονται στην πλήρως λειτουργική (βλαστική) τους μορφή, που παράγει τις τοξίνες και μπορεί να γίνει ευπαθής στη δράση των αντιβιοτικών.

Το *Clostridium difficile* αποτελεί το μοναδικό νοσοκομειακό παθογόνο που είναι ταυτόχρονα υποχρεωτικά αναερόβιο και σποροπαραγωγό.

Στις μέρες μας ο μικροοργανισμός έχει επαρκώς αναγνωριστεί ως ο αιτιολογικός παράγοντας της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και άλλων παραλλαγών διάρροιας και κολίτιδας σε ασθενείς που εκτέθηκαν προηγουμένως σε αντιβιοτικά και αποτελεί το συχνότερο αίτιο ενδοноσοκομειακής διάρροιας.

2. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το *Clostridium difficile*, για πρώτη φορά, αναγνωρίζεται ως λοιμογόνο στον άνθρωπο, το 1935 από αναφορές των Hall και O' Toole. Οι δύο ερευνητές απομονώνουν τον μικροοργανισμό στο μηκόνιο και τα περιττώματα νεογνών και προτείνουν την ονομασία *Bacillus difficilis* (βάκιλος ο δύσκολος), καθιστώντας τον υπεύθυνο για τη δημιουργία εντερικών μικροαιμορραγιών και πιθανολογούν πως διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εκδήλωση πυρετικών σπασμών σε νεογνά.

Το 1953 με μια ανώνυμη δημοσίευση, στο κορυφαίο ιατρικό περιοδικό *New England Journal of Medicine*, έγινε αποδεκτή η άποψη πως στελέχη *Staphylococcus aureus* ή *Candida albicans* αποτελούσαν τους ενεχόμενους μικροοργανισμούς στην πλέον σοβαρή μορφή διάρροιας από αντιβιοτικά, την ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα.

Εν συνεχεία, το 1969, ο Hammarstrom και οι συνεργάτες του, περιγράφουν την εκδήλωση ενίοτε θανατηφόρου διαρροϊκού συνδρόμου σε ποντικούς απαλλαγμένους από μικροοργανισμούς που επιμολύνθηκαν τεχνητά από *Clostridium difficile*. Με αυτόν τον τρόπο τονίζεται η λοιμογόνος δράση του μικροοργανισμού στο έντερο απουσία ανταγωνιστικών μικροοργανισμών.

Κατόπιν το 1974 τεκμηριώνεται από τρεις ανεξάρτητες μελέτες ο τρόπος με τον οποίο το *Clostridium difficile* αποτελεί σημαντικό αιτιοπαθογόνο εντερικής νόσου στον άνθρωπο. Ο Green στις ΗΠΑ περιγράφει μια κυτταροτοξίνη που απομονώθηκε από το έντερο ινδικών χοιριδίων που ανέπτυξαν κολίτιδα μετά από λήψη πενικιλίνης. Ο Tedesco και οι συνεργάτες του, επίσης στις ΗΠΑ, ανακοινώνουν τη σημαντική συσχέτιση στην ανάπτυξη ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως

κλινδαμυκίνη. Παράλληλα ο Hafiz στην Αγγλία αναλύει ολοκληρώνοντας τη διδακτορική του διατριβή, τα μικροβιολογικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του *Clostridium difficile* περιγράφοντας την παραγωγή μιας δυνητικά θανατηφόρου τοξίνης, δίχως να γνωρίζει τη συσχέτισή της με τα κλινικά σύνδρομα που γνωστοποιήθηκαν από τους παραπάνω ερευνητές.

Οι ανωτέρω δημοσιεύσεις παίζουν καταλυτικό ρόλο στις εργασίες του Bartlett και των συνεργατών του, οι οποίοι ανακοινώνουν το 1977 μετά από πειράματα σε ποντικούς την επαγόμενη από κλινδαμυκίνη κολίτιδα μέσω ανάπτυξης ενός στελέχους κλωστηριδίου που αργότερα αναγνωρίζεται ως το *Clostridium difficile*. Την ίδια χρονιά ο Larson και οι συνεργάτες του δείχνουν πως είναι δυνατή η ανίχνευση μιας μικροβιακής κυτταροτοξίνης στην πλειοψηφία ασθενών με ιστολογικά τεκμηριωμένη ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Ακολουθούν διάφορες δημοσιεύσεις όπως του Bartlett και του George το 1978, που επιβεβαιώνουν την αιτιολογική συσχέτιση του *Clostridium difficile* με την εκδήλωση εντεροκολίτιδας στον άνθρωπο.

Την ίδια χρονιά οι Tedesco, Gurwith και Bartlett αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της βανκομυκίνης για την αντιμετώπιση της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, χωρίς ακόμη να είναι επαρκώς τεκμηριωμένη η αιτιολογική της σχέση με το *Clostridium difficile*. Ακολούθως το 1983 η μετρονιδαζόλη, μέσα από τις εργασίες των Teasley, Gerding και Olson εμφανίζεται ως εξίσου αποτελεσματική, σε σχέση με τη βανκομυκίνη, θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, υπερέχοντας σημαντικά ως προς το κόστος θεραπείας. Έκτοτε οι δυο παραπάνω αντιμικροβιακοί παράγοντες παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της λοίμωξης από *Clostridium difficile*.

Το 1995 το κέντρο ελέγχου και πρόληψης λοιμωδών νοσημάτων (CDC) στις ΗΠΑ συστήνει τον περιορισμό χρήσης της βανκομυκίνης λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών σταφυλόκοκκου στη βανκομυκίνη, οπότε και ακολουθούν αρκετές δημοσιεύσεις που επιβεβαιώνουν την παραπάνω σύσταση.

Μεταγενέστερα, μέσα από τις εργασίες ερευνητών σε διάφορα σημεία του πλανήτη, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, οι θεραπευτικές επιλογές, καθώς και τα μέτρα πρόληψης της νόσου μελετώνται ολοένα και εκτενέστερα και θα συζητηθούν παρακάτω.

3.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Όπως προαναφέρθηκε η διάρροια και η κολίτιδα που σχετίζονται με τη λήψη αντιβιοτικών, εδραιώθηκαν σύντομα μετά από την ευρεία χρήση των τελευταίων και αρχικά αποδόθηκαν σε μεγάλο βαθμό στη χρήση της κλινδαμυκίνης. Η αύξηση της χρήσης των πενικιλινών και των κεφαλοσπορινών οδήγησε στη συνέχεια στην εμπλοκή και αυτών των ομάδων αντιμικροβιακών. Μεταξύ του 1989 και του 1992 ένα στέλεχος του *Clostridium difficile*, ιδιαίτερα ανθεκτικό στην κλινδαμυκίνη, γνωστό ως “J strain” είχε εμπλακεί σε μεγάλες επιδημικές εξάρσεις σε τέσσερα νοσοκομεία των ΗΠΑ. Η χρήση της κλινδαμυκίνης αποτελεί ειδικό παράγοντα κινδύνου για το παραπάνω στέλεχος και ο αποικισμός με στελέχη ανθεκτικά στην κλινδαμυκίνη αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου.

Από το 2003 ως και το 2006, οι λοιμώξεις από *Clostridium difficile* φαίνεται να γίνονται ολοένα και συχνότερες, σοβαρότερες, ανθεκτικές στη συνήθη θεραπεία και με μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έλαβαν χώρα στη βόρειο Αμερική και την Ευρώπη και έχουν αποδοθεί σε ένα νέο στέλεχος γνωστό ως BI, NAP1, ή ριβότυπος 027 (οι ονομασίες βασίζονται στις διαφορετικές μεθόδους για τον προσδιορισμό των στελεχών και αναφέρονται όλες στο ίδιο στέλεχος *Clostridium difficile* γνωστό ως NAP1/BI/027). Αυτό το στέλεχος εμφανίζεται περισσότερο τοξικό από τα υπόλοιπα, ενδεχομένως λόγω της αυξημένης παραγωγής τοξινών σε σύγκριση με τα συμβατικά στελέχη. Φαίνεται πως η εκτεταμένη χρήση των φθοριοκινολονών, συσχετίζεται έντονα με την εμφάνιση του στελέχους, και η απόκτηση αντοχής στα αντιβιοτικά συμβάλλει καθοριστικά στην αύξηση της συχνότητας των επιδημικών εξάρσεων της νόσου.

Στο Κεμπέκ του Καναδά η αύξηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των κρουσμάτων παρατηρήθηκε από τις αρχές της δεκαετίας του 2000. Μια αναδρομική ανασκόπηση 1771 περιπτώσεων κατέδειξε πως η επίπτωση της νόσου ανά 100.000 τετραπλασιάστηκε από το 1991 και η συχνότητα εμφάνισης δεκαπλασιάστηκε για τα άτομα άνω των 65 ετών. Σε νοσηλεύομενους ασθενείς η συχνότητα αυξήθηκε από 3 ως 12 ανά 1000 άτομα (1991 – 2002) σε 25 ως 43 ανά 1000 άτομα (2003 – 2004). Οι παραπάνω περιπτώσεις

εμφανίστηκαν σοβαρότερες και ανθεκτικές στη θεραπεία, με σημαντικότερη συχνότητα ανάπτυξης τοξικού megacolon και νόσου που χρήζει κολεκτομής. Στο 10% των περιπτώσεων απαιτήθηκε εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας και στο 2,5% διενεργήθηκε επείγουσα κολεκτομή. Η συνολική θνησιμότητα ανήλθε στο 16%.

Παράλληλα με την επιδημική έξαρση στον Καναδά, στις ΗΠΑ σημειώνονται αναφορές για αύξηση της συχνότητας και της βαρύτητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των επιδημικών εξάρσεων οκτώ νοσοκομείων σε έξι πολιτείες των ΗΠΑ. Ανάμεσα στα έτη 1999 με 2007 η λοίμωξη από *Clostridium difficile* ήταν ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για τους θανάτους οφειλόμενους σε γαστρεντερίτιδα. Μετά τις ανωτέρω εκθέσεις για κορύφωση των εξάρσεων σε Καναδά και ΗΠΑ ακολουθεί η ανάδυση τους και στην Ευρώπη.

Από το 2005 η λοίμωξη από τον ριβότυπο 078 του *Clostridium difficile* αναδεικνύεται στην Ολλανδία. Ασθενείς με νόσο οφειλόμενη σε αυτό το στέλεχος εμφανίζονται με νόσο παρόμοιας βαρύτητας με το στέλεχος 027 αν και ο τύπος 078 φαίνεται να προσβάλλει συχνότερα νεαρότερους ασθενείς, προερχόμενους από την κοινότητα και είναι γενετικά παρόμοιος με χοίρεια στελέχη.

Οι στρατηγικές ελέγχου της νόσου εξαρτώνται από την κατά το δυνατόν καλύτερη κατανόηση της μοριακής επιδημιολογίας σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης, η οποία φαίνεται να είναι δυναμική και πολύπλευρη. Σε μια διαχρονική ανάλυση (1982 – 1991) στελεχών του *Clostridium difficile* σε τεταρτοβάθμιο νοσοκομείο 900 κλινών στην Κορέα, διαπιστώθηκε πως οι επιδημιολογικές διακυμάνσεις της νόσου δε θα μπορούσαν να αποδοθούν στην εμφάνιση επιδημιών από το στέλεχος BI, δεδομένου ότι η αποτυχία της θεραπείας και η πιθανή υποτροπή σχετίζονται επίσης με μη- BI στελέχη. Οι κυρίαρχες επιδημιολογικές διακυμάνσεις στη διάρκεια της μελέτης συνοδευόταν από την εμφάνιση διαφορετικών στελεχών *Clostridium difficile*, μια αλλαγή μικροβιακού πληθυσμού που ήταν πιθανώς το αποτέλεσμα εισαγωγής νέων στελεχών από ασθενείς που εισήχθησαν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους στο νοσοκομείο.

Δραματική αύξηση της συχνότητας και σοβαρότητας της λοίμωξης από *Clostridium difficile* λαμβάνει χώρα από το 2000 στη Βόρειο Αμερική σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Για παράδειγμα, το ποσοστό των νοσοκομειακών λοιμώξεων από *Clostridium difficile* στις ΗΠΑ διπλασιάστηκε από 31 ανά 100000 σε 61 ανά 100000 μεταξύ 1996 και 2003. Το ποσοστό ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς άνω των 65 ετών (228 ανά 100000). Στον Καναδά το αναλογούν ποσοστό θνησιμότητας σε νοσοκομειακούς ασθενείς τετραπλασιάστηκε μεταξύ 1997 και 2005 (1,5% και 5,7% αντίστοιχα).

Η φορεία του *Clostridium difficile* εμφανίζεται σε 20% – 50% των ενηλίκων νοσηλευόμενων σε νοσοκομεία, οίκους ευγηρίας και κλινικές μακράς φροντίδας (αντίστοιχα η φορεία του μικροοργανισμού σε υγιείς ενήλικες δεν ξεπερνά το 2%). Περίπου το 20% των ασθενών με αρνητικές καλλιέργειες κοπράνων κατά την εισαγωγή τους σε νοσοκομείο, επιμολύνονται στη διάρκεια της νοσηλείας τους. Αν και ασυμπτωματικά, τα άτομα αυτά είναι ικανά να διασπείρουν τον μικροοργανισμό και αποτελούν τη δεξαμενή περιβαλλοντικής μόλυνσης σε άλλους νοσηλευόμενους. Το *Clostridium difficile* καθίσταται εξαιρετικά μεταδοτικό ενδονοσοκομειακά μέσω «οχημάτων μεταφοράς» και μπορεί να καλλιεργηθεί εύκολα από οιαδήποτε επιφάνεια, όπως τα αντικείμενα από το δωμάτιο των ασθενών, τα χέρια, τα είδη ένδυσης, τα στηθοσκόπια, τις περιχειρίδες των πιεσόμετρων του ιατρικού και παραϊατρικού προσωπικού του νοσοκομείου. Παρομοίως είναι εύκολη η μετάδοση μεταξύ ασθενών σε γειτονικές κλίνες ή σε γειτονικούς θαλάμους.

Νέα έκθεση στο *Clostridium difficile* είναι πιθανότερο να οδηγήσει σε νόσο, ενώ ασθενείς που έχουν προηγουμένως αποικιστεί με *Clostridium difficile* είναι πιθανότερο να παραμείνουν ασυμπτωματικοί στη διάρκεια νοσηλείας τους. Η παραπάνω διαφορά φάνηκε σε μια προοπτική μελέτη επανεξέτασης 810 περιπτώσεων ασθενών με 618 ασθενείς με νέα έκθεση στο *Clostridium difficile* και 192 ασθενείς με προηγηθέντα αποικισμό από τον μικροοργανισμό. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας ανέπτυξαν πολύ συχνότερα λοίμωξη από *Clostridium difficile* συγκριτικά με αυτούς της δεύτερης (4,5% έναντι 1,1%). Το παραπάνω φαινόμενο παρατηρήθηκε ακόμα κι όταν οι φορείς και οι συμπτωματικοί ασθενείς, ήταν επιμολυσμένοι με τα ίδια στελέχη. Επιπλέον οι επιδημικές εξάρσεις της νόσου, συχνά προκαλούνται από ένα μόνο στέλεχος του *Clostridium difficile* αν και πολλά στελέχη μπορεί να υπάρχουν στο δεδομένο περιβάλλον του νοσοκομείου. Για παράδειγμα δυο εξάρσεις στο ίδιο νοσοκομείο αποδόθηκαν σε ένα μόνο στέλεχος, αν και 31 διακριτά

στελέχη απομονώθηκαν από 98 ασθενείς στο ίδρυμα. Ορισμένες πιθανές εξηγήσεις για τις παραπάνω επιδημιολογικές παρατηρήσεις θα συζητηθούν παρακάτω.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* εμφανίζει αρκετή διακύμανση και εμφανίζεται με αυξανούσα βαρύτητα ως:

- 1) Ασυμπτωματική φορεία του μικροοργανισμού
- 2) Διάρροια άνευ και με εκδηλώσεις κολίτιδας χωρίς σχηματισμό ψευδομεμβρανών
- 3) Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα
- 4) Κεραυνοβόλος κολίτιδα

Τα επιμέρους κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά εμφανίζονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα.

Τύπος λοίμωξης	Διάρροια	Συμπτώματα Εργ. ευρήματα	Φυσική εξέταση	Ενδοσκοπικά ευρήματα
Ασυμπτωματική φορεία	Απουσιάζει	Απουσιάζουν	Φυσιολογική	Φυσιολογικά
Διάρροια με ή χωρίς κολίτιδα	Πολλαπλές διαρροϊκές κενώσεις Παρουσία πυοσφαιρίων στα κόπρανα Ερυθρά αιμοσφαίρια στα κόπρανα Σπάνια αιματοχесία	Ναυτία, ανορεξία, πυρετός, κακουχία, αφυδάτωση, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνική υπεροχή	Διάταση κοιλίας με ευαισθησία στην ψηλάφηση. Σημεία αφυδάτωσης	Εστιακή ή διάχυτη εικόνα μη ειδικής κολίτιδας
Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα	Αφθονες διαρροϊκές κενώσεις Παρουσία πυοσφαιρίων στα κόπρανα Ερυθρά αιμοσφαίρια στα κόπρανα Σπάνια αιματοχесία	Ναυτία, ανορεξία, πυρετός, κακουχία, αφυδάτωση, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνική υπεροχή. Σοβαρότερη συμπτωματολογία	Εκσεσημασμένη διάταση κοιλίας με ευαισθησία στην ψηλάφηση. Σημεία σοβαρής αφυδάτωσης	Χαρακτηριστικές κιτρινόχρες εγερμένες πλάκες με προσκόλληση στον εντερικό βλεννογόνο του ορθοσιγμοειδούς (10%) Μπορεί να μη γίνουν ορατές αν δε διενεργηθεί κολοσκόπηση
Κεραυνοβόλος κολίτιδα	Οι διαρροϊκές κενώσεις μπορεί να είναι σοβαρότατες ή και να απουσιάζουν λόγω διάτασης του παχέος εντέρου και εμφάνισης παραλυτικού ειλεού. Συχνά απαιτείται χειρουργική παρέμβαση και κολεκτομή διάσωσης	Λήθαργος, πυρετός, ταχυκαρδία, κοιλιακό άλγος. Διάταση παχέος εντέρου και εικόνα παραλυτικού ειλεού σε ακτινογραφία κοιλίας	Εικόνα οξείας κοιλίας. Παρουσία περιτοναϊσμού υποδηλώνει διάτρηση	Ορθοσκόπηση και κολοσκόπηση αντενδείκνυνται. Πρωκτοσκόπηση με ελάχιστη εμφύσηση αέρα μπορεί να είναι διαγνωστική.

Περίπου 20% των νοσηλευόμενων ενηλίκων είναι φορείς του *Clostridium difficile* που δεν εμφανίζουν διάρροια. Το ποσοστό αυτό φτάνει το 50% σε οίκους μακράς φροντίδας (οίκοι ευγηρίας, ιδρύματα χρονίως πασχόντων, κλινικές αποκατάστασης). Μολονότι ασυμπτωματικά, τα άτομα αυτά χρησιμεύουν ως δεξαμενή συνεχούς μόλυνσης από τον μικροοργανισμό. Φαίνεται πως η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή παίζει

ιδιαίτερο ρόλο στον καθορισμό της κατάστασης «φορείας» από την πλευρά του. Τα βιβλιογραφικά στοιχεία για τη σκοπιμότητα θεραπείας ασυμπτωματικών φορέων, είναι ελλιπή και γενικά δε συστήνεται πλην ειδικών περιπτώσεων.

Οι εκδηλώσεις της διάρροιας από *Clostridium difficile* (με ή χωρίς κολίτιδα) περιλαμβάνουν την ύπαρξη ως και 10 με 15 διαρροϊκών κενώσεων ημερησίως, με κοιλιακές κράμπες και ήπιο κοιλιακό άλγος, πυρέτιο και λευκοκυττάρωση. Πυρετός άνω των 38,5° C είναι ενδεικτικός σοβαρής λοίμωξης και επισυμβαίνει στο 15% περίπου των περιπτώσεων. Η λευκοκυττάρωση αποτελεί κοινό εύρημα κατά την έναρξη της νόσου, με μέσο όρο τα 15000 λευκά αιμοσφαίρια. Γενικά, η συμπτωματολογία κάνει την έναρξη της σχεδόν παράλληλα με την έναρξη χορήγησης των αντιβιοτικών ως και πέντε με δέκα ημέρες αργότερα. Σπανιότατα τα συμπτώματα εμφανίζονται ως και πέντε μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τα συχνότερα εμπλεκόμενα αντιβιοτικά στην εκδήλωση λοίμωξης από *Clostridium difficile* είναι οι φθοριοκινολόνες, η κλινδαμυκίνη, οι κεφαλοσπορίνες και οι πενικιλίνες αν και ουσιαστικά όλα τα αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων της μετρονιδαζόλης και της βανκομυκίνης, μπορούν να προδιαθέσουν σε λοίμωξη από *Clostridium difficile*.

Τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση αποκαλύπτουν γενικά σημεία αφυδάτωσης με ήπια διάταση της κοιλίας και ευαισθησία στην ψηλάφηση του υπογαστρίου. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος αναδεικνύει ένα φάσμα ευρημάτων όπως τμηματικές και διάχυτες περιοχές ερυθρήματος και ευθρυπτότητας του εντερικού βλεννογόνου.

Ανεξήγητη λευκοκυττάρωση σε νοσηλευόμενους ασθενείς, ακόμη και απουσία διαρροϊκών κενώσεων μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση λοίμωξης από *Clostridium difficile*. Σε μια προοπτική μελέτη το 2003, ασθενών με ανεξήγητη λευκοκυττάρωση, παρατηρήθηκε απομόνωση τοξινών του *Clostridium difficile* στο 58% των ασθενών, συγκριτικά με την απομόνωση στο 12% στην ομάδα ελέγχου. Όταν η λευκοκυττάρωση οφείλεται σε *Clostridium difficile* συχνά οι διαρροϊκές κενώσεις εμφανίζονται στις επόμενες μία η δύο ημέρες.

Οι ασθενείς με ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα συνήθως εμφανίζουν ολόκληρο το φάσμα κλινικών εκδηλώσεων από *Clostridium difficile*. Επιπλέον στην ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου οι ασθενείς αυτοί αναδεικνύουν τις ψευδομεμβράνες, ένα παθολογικό εύρημα της νόσου. Η τοξίνη του μικροοργανισμού προκαλεί βλάβη στον επιθηλιακό κυτταροσκελετό που εκδηλώνεται ως διάσπαρτες, διαφορετικού μεγέθους εξελκώσεις. Ο σχηματισμός ελκών επιτρέπει την απελευθέρωση πρωτεϊνών του ορού, βλέννης και φλεγμονωδών κυττάρων τα οποία συλλήβδην φέρονται άνωθεν της βλεννογονικής επιφάνειας ως ψευδομεμβράνες. Υπάρχουν σπάνιες αναφορές πως στελέχη της *Klebsiella* και άλλων μικροοργανισμών είναι ίσως ικανά να προκαλέσουν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Οι ψευδομεμβράνες συχνότερα εμφανίζονται ως κιτρινόχρες ή υπόλευκες διάσπαρτες πλάκες εντός του εντερικού βλεννογόνου και είναι τμηματικές σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, ενώ σε άλλους συρρέουν καλύπτοντας ολόκληρη την επιφάνεια του βλεννογόνου. Άλλα ενδοσκοπικά ευρήματα περιλαμβάνουν οίδημα του εντερικού τοιχώματος με ερύθημα, ευθρυπτότητα και φλεγμονή. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ψευδομεμβράνες μπορεί να απουσιάζουν πλήρως από το ορθοσιγμοειδές και να αποκαλυφθούν μόνο με κολοσκόπηση σε εγγύτερες περιοχές του παχέος εντέρου, αν και γενικά η κολοσκόπηση δεν ενδείκνυται για τη διάγνωση της λοίμωξης από *Clostridium difficile*.

Τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας έχουν ταξινομηθεί σε τρεις διακριτούς τύπους. Στον τύπο 1, οι κύριες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις περιορίζονται στη βλεννογονική στιβάδα και φτάνουν μέχρι τη θεμέλια ουσία. Η παρουσία μικροαποστημάτων στις κρύπτες είναι σποραδική. Στον τύπο 2 εμφανίζονται σημαντικότερες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, έκδηλη απελευθέρωση γλυκοπρωτεϊνών (μυκίνης) και εντονότερη φλεγμονή του βασικού πετάλου (*lamina propria*). Τέλος ο τύπος 3 χαρακτηρίζεται από έντονη νέκρωση στο σύνολο του πάχους του βλεννογόνου με συρροή ψευδομεμβράνης.

Στον απεικονιστικό έλεγχο της κοιλίας με αξονική τομογραφία καταδεικνύεται έντονη πάχυνση του τοιχώματος του κόλου.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της κεραυνοβόλου κολίτιδας περιλαμβάνουν σοβαρό διάχυτο κοιλιακό άλγος ανεξέλεγκτες διαρροϊκές κενώσεις, σημαντική κοιλιακή διάταση, υψηλό πυρετό, υποογκαιμία, γαλακτική οξέωση, υπολευκωματιναιμία και εκσεσημασμένη λευκοκυττάρωση με τιμές που προσεγγίζουν συχνά τις 40000 ανά μL . Η διάρροια μπορεί να είναι λιγότερο εμφανής ή και να απουσιάζει πλήρως σε ασθενείς με

παραλυτικό ειλεό εξαιτίας της παραμονής των εκκρίσεων στο διατεταμένο και χωρίς κινητικότητα έντερο. Πιθανές επιπλοκές της κεραυνοβόλου κολίτιδας αποτελούν το τοξικό megacolon και η εντερική διάτρηση.

Το τοξικό megacolon είναι μια κλινική διάγνωση που βασίζεται στην ανάπτυξη διάτασης του παχέος εντέρου μεγαλύτερη των 7cm και συνοδεύεται από σοβαρές συστηματικές εκδηλώσεις τοξικότητας. Σε απλές ακτινογραφίες κοιλίας είναι δυνατόν να εμφανίζεται διάταση και του λεπτού εντέρου, πολλαπλά υδραερικά επίπεδα, και το σημείο του εντυπώματος του αντίχειρα (thumbprinting) λόγω υποβλεννογόνιου οιδήματος του εντέρου.

Η εντερική διάτρηση παρουσιάζεται με εντερική σιγή, λόγω κατάργησης της εντερικής κινητικότητας, σύσπαση των κοιλιακών τοιχωμάτων, αναπηδώσα ευαισθησία και σοβαρή ψηλαφητική ευαισθησία. Σε απλές ακτινογραφίες κοιλίας ενδεχομένως εμφανίζεται ελεύθερος αέρας ενδοκοιλιακά (πνευμοπεριτόναιο).

Με βάση τα παραπάνω, είναι εμφανέστερες οι επιθετικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις σε υποψία κεραυνοβόλου κολίτιδας. Πέραν των υποστηρικτικών μέτρων, απαιτείται επείγουσα ορθοσιγμοειδοσκόπηση για μια προκαταρκτική διάγνωση. Λαμβάνοντας υπόψιν τον κίνδυνο διάτρησης, θα πρέπει να ληφθεί μέριμνα ώστε να εισαχθούν ελάχιστες ποσότητες αέρα για να αποφευχθεί η επιδείνωση της ενυπάρχουσας διάτασης και του ειλεού. Η άμεση χειρουργική εκτίμηση με το ερώτημα της επείγουσας κολεκτομής είναι επίσης επιβεβλημένη.

Ασυνήθιστες εμφανίσεις της λοίμωξης από *Clostridium difficile* περιλαμβάνουν τη διάχυτη εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών και ασκίτη, τη λοίμωξη από *Clostridium difficile* στα πλαίσια φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και τις εξωεντερικές εκδηλώσεις.

Μερικοί ασθενείς με λοίμωξη από *Clostridium difficile* αναπτύσσουν εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών και υπολευκωματιναιμία και μερικοί μπορεί να αναπτύξουν ασκίτη και περιφερικό οίδημα. Η φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος επιτρέπει τη διαρροή αλβουμίνης εντός του εντερικού αυλού προκαλώντας σημαντική απώλεια λευκώματος με ανεπαρκή ατιρροπιστική ηπατική σύνθεση. Συνεπώς τα επίπεδα αλβουμίνης του ορού είναι χαμηλότερα των 2g/dl, με επακόλουθο την ανάπτυξη ασκίτικης συλλογής και περιφερικού οιδήματος. Η εντεροπάθεια απώλειας λευκωμάτων από *Clostridium difficile* ανταποκρίνεται επαρκώς στην επαρκή θεραπεία της λοίμωξης.

Η λοίμωξη με *Clostridium difficile* και άλλα εντεροπαθογόνα μπορεί να επιπλέξει σημαντικά την πορεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Οι εντερικές λοιμώξεις αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% των συμπτωματικών υποτροπών σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, με το *Clostridium difficile* να ευθύνεται για το 50% αυτών. Η συσχέτιση μεταξύ φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και του *Clostridium difficile* φαίνεται να οφείλεται σε μια ποικιλία παραγόντων όπως η χρήση αντιμικροβιακών για τη θεραπεία άλλων γαστρεντερικών λοιμώξεων, η χρήση ανοσοκατασταλτικών, οι διαταραχές στην εντερική κινητικότητα, οι συχνές νοσηλείες για τη θεραπεία των εξάρσεων της φλεγμονώδους νόσου. Σε σπάνιες περιπτώσεις η λοίμωξη από *Clostridium difficile* μπορεί να αποτελεί το ερέθισμα πυροδότησης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, απαιτεί την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση, δεδομένου ότι η μη διάγνωση της λοίμωξης μπορεί να οδηγήσει σε ακατάλληλη θεραπεία με κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά. Επιπλέον η λοίμωξη από *Clostridium difficile* διακρίνεται δύσκολα από μια υποτροπή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου λόγω παρόμοιας συμπτωματολογίας, όπως διάρροια, κοιλιακό άλγος και πυρέτιο. Απαιτείται λοιπόν υψηλός δείκτης υποψίας σε άτομα με έξαρση της φλεγμονώδους νόσου, ιδιαίτερα όταν αυτά έχουν πρόσφατα νοσηλευτεί ή λάβει αντιβιοτικά. Η διάγνωση απαιτεί τη χρήση κυρίως εργαστηριακών εργαλείων, παρά την αξιολόγηση ενδοσκοπικών ευρημάτων, δεδομένου ότι οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου γενικά δεν αναπτύσσουν ψευδομεμβράνες. Με ενυπάρχουσα παθολογία στο έντερο, οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου απαιτούν συχνότερα κολεκτομή, ως και 20% όπως φάνηκε από μια μελέτη παρατήρησης το 2007. Επιπρόσθετα, υπάρχει υψηλό ποσοστό φορείας του *Clostridium difficile* σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Από μία μελέτη του 2009 φάνηκε περίπου οκταπλάσια συχνότητα ασυμπτωματικής φορείας του μικροοργανισμού χωρίς προηγηθείσα νοσηλεία ή λήψη αντιβιοτικών, σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Παρά την παραπάνω παρατήρηση, κανείς ασθενής δεν ανέπτυξε συμπτωματική λοίμωξη τους επόμενους έξι μήνες. Η εξήγηση της παραπάνω παρατήρησης δεν είναι καταληκτική. Πιθανώς

περιλαμβάνονται παράγοντες που αφορούν τη μεταβολή της μικροβιακής χλωρίδας και ικανότητα ανοσολογικής και φλεγμονώδους απάντησης των βλεννογόνων.

Τέλος, έχουν περιγραφεί σπάνιες περιπτώσεις σκωληκοειδίτιδας, εντερίτιδας λεπτού εντέρου καθώς και εξωεντερικής νόσου από *Clostridium difficile*.

Η σκωληκοειδίτιδα από *Clostridium difficile* είναι εξαιρετικά ασυνήθιστη. Έχουν καταγραφεί ως τώρα τρεις περιπτώσεις παγκοσμίως, αν και η νόσος μπορεί να υποδιαγιγνώσκεται επειδή ηπιότερες μορφές της μπορεί να απαντούν στη συντηρητική θεραπεία με αντιβιοτικά.

Συμμετοχή του λεπτού εντέρου με κολίτιδα από *Clostridium difficile* είναι επίσης ασυνήθιστη. Απαντά συχνότερα σε ασθενείς με προηγηθείσα κολεκτομή και ειλεοστομία και εκδηλώνεται πρωταρχικά με αύξηση των εκκρίσεων της ειλεοστομίας που επιτρέπουν την άμεση επισκόπηση των ψευδομεμβρανών. Οι ασθενείς με εντερίτιδα λεπτού εντέρου από *Clostridium difficile* τείνουν να είναι ηλικιωμένοι με βαρεία συννοσηρότητα και συνεπώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για κεραυνοβόλο κολίτιδα με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας.

Εξαιρετικά σπάνιες είναι και οι βιβλιογραφικές αναφορές για βακτηραιμία, ενδοκοιλιακό και ηπατικό απόστημα, εμπύημα, κυτταρίτιδα, οστεομυελίτιδα, λοίμωξη μαλακών μορίων, αντιδραστική και σηπτική αρθρίτιδα.

ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ: Η επανεμφάνιση της συμπτωματολογίας μετά από μια αρχική επιτυχή θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, λόγω υποτροπής του αρχικού στελέχους ή λόγω επαναμόλυνσης από νέο στέλεχος αναπτύσσεται σε ποσοστό που φτάνει το 25% των περιπτώσεων, ενώ στους ασθενείς που εμφανίζεται υποτροπή 45% ως 65% από αυτούς θα εμφανίσει πολλαπλά επεισόδια υποτροπής. Συνήθως επισυμβαίνει εντός ημερών ή εβδομάδων από την αρχική ολοκλήρωση της θεραπείας με την κλινική εικόνα να παραμένει ίδια ή ακόμη σοβαρότερη από την αρχική εμφάνιση.

Οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις από *Clostridium difficile* αντιπροσωπεύουν μάλλον προσβολή από το ίδιο στέλεχος *Clostridium difficile*, παρά επαναμόλυνση από κάποιο διαφορετικό. Σε μία έρευνα του 2011 σε 102 ασθενείς με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από *Clostridium difficile*, φάνηκε πως τα ανευρισκόμενα στελέχη *Clostridium difficile*, στη διάρκεια των αρχικών επεισοδίων και των επεισοδίων υποτροπής, ήταν πανόμοια μεταξύ τους, στο 88% των ασθενών όταν οι υποτροπές εμφανίζονταν σε διάστημα δύο ως οκτώ εβδομάδων, ενώ το ποσοστό έφτανε το 65% των περιπτώσεων για διάστημα οκτώ εβδομάδων ως 11 μηνών από την αρχική νόσηση.

Μερικοί ασθενείς με υποτροπιάζουσα διάρροια, κοιλιακές κράμπες, μετεωρισμό μετά τη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, μπορεί να πάσχουν από μεταλοιμώδες σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή από άλλες μορφές φλεγμονώδους κολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής και της κολλαγονώδους κολίτιδας ή να συνυπάρχει ταυτόχρονα ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn ή κοιλιοκάκη.

5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* μεταδίδεται με την κοπρανοστοματική οδό, δηλαδή μικροοργανισμοί σε μορφή σπορίων από το παχύ έντερο ασυμπτωματικών φορέων και ασθενών από τη νόσο, υφίστανται κατάποση διαφεύγοντας της μικροβιοκτόνου δράσης του γαστρικού οξέος και των πεπτικών ενζύμων, και φτάνουν στο παχύ έντερο όπου μετατρέπονται στην πλήρως λειτουργική (βλαστητική) τους μορφή προκαλώντας νόσο. Αξίζει να τονιστεί η εξαιρετικά λοιμογόνος δύναμη του μικροοργανισμού, δεδομένου ότι απαιτείται η κατάποση ελάχιστων σπορίων (κάτω από 10) για την πρόκληση νόσου.

Το *Clostridium difficile* απελευθερώνει δύο ισχυρές εξωτοξίνες που προκαλούν διάρροια και κολίτιδα: την τοξίνη A (εντεροτοξίνη) και την τοξίνη B (κυτταροτοξίνη). Αυτές περιέχουν μια σειρά επαναλαμβανόμενων μονάδων στο καρβοξυτελικό τους άκρο. Για την τοξίνη A η περιοχή αυτή είναι σημαντική για τη δέσμευση της στον υποδοχέα της ώστε να διευκολυνθεί η μεταφορά της ενδοκυττάρια και αποτελεί το σημείο ενζυμικής

δέσμευσης στην ανίχνευση με τη μέθοδο ELISA. Ο υποδοχέας της τοξίνης B δεν έχει ακόμη επαρκώς ταυτοποιηθεί.

Μόλις βρεθούν ενδοκυττάρια, οι τοξίνες A και B αδρανοποιούν ρυθμιστικά μονοπάτια μεσολαβούμενα από την οικογένεια των G-πρωτεϊνών Rho (μια υποομάδα της ομάδας Ras) που εμπλέκονται στη δομή και λειτουργία του κυτταρικού σκελετού. Αυτό οδηγεί σε αποδιοργάνωση του κυτταροσκελετού, σε αναστολή της εύρυθμης κυτταρικής λειτουργίας και τελικά σε ενεργοποίηση της κυτταρικής απόπτωσης που γίνεται ορατή ως στρογγυλοποίηση του βλεννογόνου σε ιστοκαλλιέργειες υπό τη δράση των τοξινών και μακροσκοπικά εμφανής ως ρηχή εξέλκωση του βλεννογόνου σε ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου. Επιπρόσθετα και οι δύο τοξίνες διαταράσσουν τη δομή των στενών (αποφρακτικών) διακυτταρικών συνάψεων.

Σε κλινικό επίπεδο, τα επίπεδα των τοξινών στο έντερο νοσούντων, συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου.

Η τοξίνη A προκαλεί φλεγμονή που οδηγεί σε εντερική έκκριση υγρού και βλάβη του εντερικού βλεννογόνου. Μεσολαβητές στο παραπάνω μονοπάτι περιλαμβάνουν τους μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, την ουσία P, τον TNF, και τις ιντερλευκίνες 1, 6 και 8. Η τοξίνη A ενεργοποιεί άμεσα τα ουδετερόφιλα, ενώ τόσο η τοξίνη A όσο και η τοξίνη B προωθούν τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων, ώστε να συγκεντρώνονται στα υποκείμενα στρώματα του εντερικού βλεννογόνου και να εντοπίζονται στις ψευδομεμβράνες.

Η τοξίνη B είναι ουσιώδης για τη μολυσματικότητα του *Clostridium difficile* και είναι σε μοριακή βάση περίπου 10 φορές ισχυρότερη από την τοξίνη A στην πρόκληση βλεννογονικής βλάβης. Τα στελέχη *Clostridium difficile* που δεν παράγουν τοξίνη A μπορεί να είναι εξίσου λοιμογόνα με αυτά που παράγουν αμφότερες τις τοξίνες.

Μια μικρή μειονότητα στελεχών *Clostridium difficile* είναι μη-τοξινογόνα *in vivo* και *in vitro* και μπορούν μεν να αποικίζουν το γαστρεντερικό σωλήνα, αλλά δεν έχουν αναγνωριστεί ως παθογόνα.

Αντίθετα ορισμένα στελέχη *Clostridium difficile* και κυρίως τα 027/BI/NAP1 και 078/BK/NAP7,8 έχει βρεθεί πως παράγουν επιπρόσθετα τη δυαδική τοξίνη (binary toxin), που σχετίζεται δομικά με την τοξίνη γιώτα του *Clostridium perfringens*, την C2 τοξίνη του *Clostridium botulinum*, τη VIP τοξίνη του *Bacillus cereus/thuringiensis* και την τοξίνη του *Clostridium spiroforme*. Ο ρόλος της καθώς και η ικανότητα των ανωτέρω στελεχών να σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά ίασης και υψηλότερα ποσοστά υποτροπών, ερευνώνται συνεχώς στις μέρες μας.

Η δυαδική τοξίνη (CDT) αποτελείται από δύο υπομονάδες, την CDTa και την CDTb. Η πρώτη αποτελεί την ενζυμική υπομονάδα ADP-ριβοζυλτρανσφεράσης που ευθύνεται για τον αποπολυμερισμό της ακτίνης, ενώ η δεύτερη προσδένεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων και μεταφέρει μέσω υποδοχέα την CDTa εντός του κυτταροπλάσματος. Ο αποπολυμερισμός της ακτίνης εκτός από την αποδόμηση του κυτταροσκελετού έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία προεξοχών στην κυτταρική μεμβράνη με την οποία αυξάνεται η ικανότητα προσκόλλησης του *Clostridium difficile*.

Παράλληλα, τα παραπάνω στελέχη παράγουν αρκετά μεγαλύτερες ποσότητες των τοξινών A και B. Μέσα από ανάλυση του γονιδιώματος του στελέχους 027/BI/NAP1, φάνηκε να υπάρχει μια τμηματική διαγραφή του γονιδίου *tcdC*, μιας περιοχής που ευθύνεται για τη χαμηλότερη έκφραση (down regulation) των γονιδίων *tcdA* και *tcdB* που κωδικοποιούν τις τοξίνες A και B. Επιπλέον το υπερλοιμογόνο στέλεχος 027/BI/NAP1 εμφανίζει υψηλή *in vitro* αντοχή στις φθοριοκινολόνες, μια σπάνια παρατήρηση για απομονωθέντα στελέχη 027/BI/NAP1 πριν το 2001.

6.ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η προηγηθείσα της λοίμωξης χρήση αντιβιοτικών, αποτελεί τον πιο αναγνωρισμένο και εν δυνάμει τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου. Άλλοι καθορισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την επί μακρόν νοσηλεία, την προχωρημένη ηλικία και τη σοβαρή συννοσηρότητα. Λιγότερο καλά περιεγραμμένοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν, η χρήση φαρμάκων καταστολής της έκκρισης γαστρικού οξέος, η εντερική σίτιση, προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό σύστημα, η χρήση αντινεοπλασματικών φαρμάκων και η μεταμόσχευση πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων. Η συσχέτιση μεταξύ της χημειοθεραπείας του καρκίνου και της λοίμωξης από *Clostridium difficile* πιθανώς αποτελεί εκδήλωση της αντιμικροβιακής δράσης των χημειοθεραπευτικών ή/και της ανοσοκατασταλτικής τους δράσης.

Σε ότι αφορά στα αντιβιοτικά, έχουν αναγνωριστεί ως τώρα δύο παράμετροι στον παθογενετικό τους ρόλο. Πρωταρχικά, τα αντιβιοτικά διαταράσσουν την φυσιολογική χλωρίδα του παχέος εντέρου, παρέχοντας χώρο ανάπτυξης στο *Clostridium difficile* ώστε να πολλαπλασιαστεί, απουσία ανταγωνιστικών μικροοργανισμών και να απελευθερώσει εντεροτοξίνες. Για παράδειγμα σε ένα μικρό δείγμα ασθενών η απουσία των ειδών *Bacteroides* (ένα κυρίαρχο μικροβιακό στέλεχος στη φυσιολογική εντερική χλωρίδα) παρατηρήθηκε στη διάρκεια της νόσου από *Clostridium difficile*, ενώ επέστρεψε μετά την αποδρομή της συμπτωματολογίας. Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη αντοχής από το *Clostridium difficile* στην κλινδαμυκίνη ή τις φθοριοκινολόνες φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη νόσο από τοξινογόνα στελέχη υψηλής μολυσματικότητας. Τα αντιβιοτικά που προδιαθέτουν περισσότερο συχνά στην εκδήλωση της νόσου περιλαμβάνουν τις φθοριοκινολόνες, την κλινδαμυκίνη, τις ευρέος φάσματος πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες. Ωστόσο, οποιοδήποτε αντιβιοτικό μπορεί να προδιαθέτει στον αποικισμό και την εκδήλωση νόσου από *Clostridium difficile*, συμπεριλαμβανόμενης και της βανκομυκίνης και της μετρονιδαζόλης, των δυο κύριων αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου. Η χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, η χρήση πολλαπλών αντιβιοτικών ταυτόχρονα, συμβάλλουν στην εκδήλωση της νόσου. Όπως προαναφέρθηκε, οι πρώτες περιπτώσεις λοίμωξης από *Clostridium difficile* αποδόθηκαν στην κλινδαμυκίνη, η οποία παραμένει σημαντικός ενοχοποιητικός παράγοντας. Ένα στέλεχος του *Clostridium difficile*, ιδιαίτερα ανθεκτικό στην κλινδαμυκίνη (J strain) είχε εμπλακεί σε μεγάλο αριθμό επιδημικών εξάρσεων στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Η χρήση της κλινδαμυκίνης, αποτελεί ειδικό παράγοντα κινδύνου για αυτό το στέλεχος και ο αποικισμός με στέλεχος ανθεκτικό στην κλινδαμυκίνη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου από *Clostridium difficile*. Η ολοένα αυξανόμενη χρήση των φθοριοκινολονών έχει επίσης συσχετιστεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Επιπλέον, η αντίσταση στις φθοριοκινολόνες του υπερλοιμογόνου στελέχους NAP1/BI/027 μπορεί να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την αυξημένη λοιμογόνο ισχύ του μικροοργανισμού. Ο βαθμός και η διάρκεια του κινδύνου ανάπτυξης νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας με αντιβιοτικά δεν είναι ακόμη επαρκώς τεκμηριωμένοι. Σε μια μελέτη ελέγχου ασθενών με 337 νοσούντες από *Clostridium difficile* δείχθηκε πως ο κίνδυνος είναι υψηλός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιβιοτικά και παραμένει ως και τρεις μήνες μετά τη διακοπή τους. Ιδιαίτερα υψηλός εμφανίζεται τον πρώτο μήνα μετά τη χρήση τους. Η περιεγχειρητική προφύλαξη με αντιβιοτικά αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εκδήλωσης διάρροιας από *Clostridium difficile*, ειδικά σε νοσοκομεία που αντιμετωπίζουν επιδημικές εξάρσεις. Όταν ο μοναδικός σκοπός χορήγησης αντιβιοτικών είναι η περιεγχειρητική προφύλαξη για την αποτροπή σπάνιων ή καλοηθών λοιμώξεων, ο κίνδυνος από τη χρήση τους φαίνεται να ξεπερνά τα αναμενόμενα οφέλη, σε ορισμένους ηλικιωμένους ασθενείς. Η δοξυκυκλίνη ενδεχομένως σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο λοίμωξης από *Clostridium difficile*, όταν συγχρησιμοποιείται με κεφτριαξόνη για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας, όπως φάνηκε από μια πενταετή μελέτη κούρτης στο San Francisco με απαραίτητη την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της.

Η προχωρημένη ηλικία φαίνεται να αυξάνει τόσο τη συχνότητα, όσο και τη σοβαρότητα της λοίμωξης από *Clostridium difficile*. Στην επιδημική έξαρση του Κεμπέκ το 2002, η συχνότητα της νόσου μεταξύ ασθενών άνω των 65 ετών ήταν 10 φορές υψηλότερη από την αντίστοιχη σε νεότερους ενήλικες. Η παραπάνω συσχέτιση επίσης παρατηρήθηκε νωρίς στη δεκαετία το 1980, πριν την εμφάνιση εξάρσεων από υπερλοιμογόνα στελέχη. Οι αιτίες του φαινομένου παραμένουν αβέβαιες και πιθανότατα είναι

πολυπαραγοντικές. Τα άτομα μεγάλης ηλικίας εμφανίζουν μειωμένη ανοσοαπόκριση στη λοίμωξη από *Clostridium difficile* και πάσχουν από πλειάδα συνοδών νοσημάτων που απαιτούν συχνότερη χρήση αντιβιοτικών και νοσηλεία.

Η καταστολή της έκκρισης γαστρικού οξέος με κύριο εκπρόσωπο τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI's) έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο νόσου από *Clostridium difficile*. Στις ΗΠΑ ο οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (FDA) εξέδωσε το 2012 μια ανακοίνωση για την ασφάλεια των PPI's μετά από ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας. Στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν διαπιστώθηκε πως ο κίνδυνος εκδήλωσης νόσου από *Clostridium difficile*, ήταν υψηλότερος από 1,4 ως 2,75 φορές στους ασθενείς με έκθεση στους αναστολείς πρωτονίων, συγκριτικά με εκείνους που δεν λάμβαναν αυτή την ομάδα φαρμάκων. Η σχέση μεταξύ του κινδύνου λοίμωξης από *Clostridium difficile* και της δόσης ή της διάρκειας χρήσης των PPI's παραμένει αβέβαιη.

Η συχνότητα λοίμωξης από *Clostridium difficile* σε ασθενείς της κοινότητας, δηλαδή σε όσους δεν έχουν νοσηλευτεί τουλάχιστον ένα χρόνο πριν τη διάγνωση εμφανίζει επίσης αυξητικές τάσεις. Σε μια μελέτη όλων των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων στην πολιτεία της Μινεσότα στις ΗΠΑ από το 1991 ως το 2005, η επίπτωση στις δυο ομάδες (ασθενείς της κοινότητας και νοσηλευόμενοι) αυξήθηκε δραματικά στη διάρκεια της μελέτης. Από το σύνολο των 385 περιπτώσεων, το 41% αφορούσε σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Οι ασθενείς με εξωνοσοκομειακή νόσο ήταν νεότεροι (μέσος όρος ηλικίας 50 έτη έναντι 72), υγιέστεροι, κατά προτίμηση γυναίκες (76% έναντι 60%), με χαμηλότερη έκθεση σε αντιβιοτικά (78% έναντι 94%) και PPI's (22% έναντι 47%), με μικρότερη πιθανότητα για ενυπάρχουσα κακοήθεια (17% έναντι 32%) ή σοβαρή λοίμωξη από *Clostridium difficile* (20% έναντι 31%). Ο κίνδυνος υποτροπής δε διέφερε μεταξύ των δυο ομάδων (28% έναντι 30%). Ασυνήθιστα βαριές λοιμώξεις από *Clostridium difficile* έχουν αναφερθεί σε πληθυσμούς που παλαιότερα θεωρούνταν χαμηλότερου κινδύνου, όπως σε εγκύους περιγεννητικά και άτομα της κοινότητας χωρίς προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών ή πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο. Μη επεξεργασμένα προϊόντα διατροφής καθώς και η συνύπαρξη με οικόσιτα ζώα έχουν προταθεί ως αναδυόμενες πηγές λοίμωξης από *Clostridium difficile*.

7.ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αν και το *Clostridium difficile* είναι ο κυριότερος παράγοντας που σχετίζεται με διάρροια από αντιβιοτικά, πρέπει να διακρίνεται από άλλα λοιμώδη και μη λοιμώδη αίτια διάρροιας. Ο *Staphylococcus aureus* είχε αναγνωριστεί στο παρελθόν ως μια σημαντική αιτία διάρροιας επαγόμενης από αντιβιοτικά. Άλλα πιθανά παθογόνα περιλαμβάνουν την *Klebsiella oxytoca*, το *Clostridium perfringens*, την *Candida*, και τη *Salmonella newport*.

Αναφορικά στα μη λοιμώδη αίτια, η διάρροια από αντιβιοτικά θα μπορούσε να αποτελεί εκδήλωση της άμεσης δράσης του αντιβιοτικού στον εντερικό βλεννογόνο ή αποτέλεσμα της διαταραχής της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας, με αποτέλεσμα το μειωμένο μεταβολισμό υδατανθράκων ή χολικών αλάτων και ωσμωτική ή εκκριτική διάρροια αντίστοιχα. Τέλος ορισμένα αντιβιοτικά, όπως οι μακρολίδες και το κλαβουλανικό οξύ αυξάνουν άμεσα την κινητικότητα του εντέρου.

8.ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση λοίμωξης από *Clostridium difficile* απαιτεί την παρουσία κλινικά σημαντικής διάρροιας ή ειλεού και είτε 1)ένα τεστ κοπράνων θετικό για τοξινογόνο *Clostridium difficile* ή για τοξίνες του μικροοργανισμού 2)ενδοσκοπικά ή ιστολογικά ευρήματα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας (ειδικότητα που φτάνει το 100%). Ως κλινικά σημαντική διάρροια ορίζεται η παρουσία τριών ή περισσότερων υδαρών κενώσεων την ημέρα, για διάστημα τουλάχιστον δύο ημερών.

Σε γενικές γραμμές, μόνο μαλακές, υδαρείς ή ημισχηματισμένες κενώσεις θα πρέπει να ελέγχονται για *Clostridium difficile*. Η διάγνωση μέσω λήψης υλικού με στυλέο μπορεί να δικαιολογηθεί για τους ασθενείς με υποψία λοίμωξης από *Clostridium difficile* που εμφανίζουν ειλεό. Η τοξίνες του *Clostridium difficile* αποδομούνται σε θερμοκρασία δωματίου εντός δύο ωρών από τη λήψη του δείγματος και μπορεί να μην ανιχνεύονται. Τα δείγματα πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο, στους 4° C εάν πρόκειται να εξετασθούν εντός διαστήματος 24 ως 48 ωρών. Για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ημερών πρέπει να καταψύχονται στους -20° C. Η χρήση αυτή αφορά κυρίως σε ερευνητικούς σκοπούς. Σωστή ποσότητα δείγματος θεωρείται από 2 ως 10g ή 5ml ή ποσότητα «ενός καρδιού».

Η εργαστηριακή διάγνωση της λοίμωξης από *Clostridium difficile* απαιτεί την ανάδειξη είτε της τοξίνης, είτε των τοξινογόνων στελεχών του *Clostridium difficile*. Διάφορα είδη εργαστηριακών τεστ είναι διαθέσιμα και περιλαμβάνουν την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), την ισοθερμική ενίσχυση διαμέσου αγκύλης (loop mediated isothermal amplification ή LAMP test), τη μέθοδο ELISA, την ανοσοενζυμική μέθοδο (EIA) ανίχνευσης της αφυδρογονάσης του γλουταμικού οξέος (GDH) και των τοξινών A και B του *Clostridium difficile*, την δοκιμασία κυτταροτοξικότητας κυτταρικής καλλιέργειας (cell culture cytotoxicity assay), την καλλιέργεια σε υλικό ανάπτυξης αναερόβιων μικροοργανισμών. Οι σημαντικότερες μέθοδοι εξ' αυτών συζητούνται εκτενέστερα παρακάτω.

Η εξέταση με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real time PCR) που ανιχνεύει τα γονίδια των τοξινών A και B, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη και ειδική με τιμές που αγγίζουν το 92% - 97% και σχεδόν 100% αντίστοιχα. Η ευαισθησία της PCR είναι σαφώς μεγαλύτερη της EIA και συγκρίσιμη της δοκιμασίας κυτταροτοξικότητας. Επιπλέον τα αποτελέσματα της PCR μπορούν να είναι άμεσα διαθέσιμα (εντός μίας ώρας).

Η ανοσοενζυμική μέθοδος βασίζεται στην ανίχνευση της αφυδρογονάσης του γλουταμικού οξέος, ενός απαραίτητου ενζύμου που παράγεται αυθόρμητα από όλα τα στελέχη του *Clostridium difficile*. Η δοκιμασία εμφανίζει υψηλή ευαισθησία με τιμές που ξεπερνούν το 90% και με αξιοσημείωτη αμεσότητα (εντός μιας ώρας). Ωστόσο, η ανίχνευση του παραπάνω αντιγόνου δεν μπορεί να διακρίνει τα τοξινογόνα από τα μη τοξινογόνα στελέχη. Συνεπώς η μέθοδος ανίχνευσης του αντιγόνου GDH είναι χρήσιμη ως ένα αρχικό βήμα διαλογής ώστε να ακολουθήσουν περισσότερο συγκεκριμένες δοκιμασίες. Συνήθης νοσοκομειακή πρακτική, είναι η χρήση έτοιμων διαγνωστικών κιτ με τη μέθοδο EIA που ανιχνεύουν το αντιγόνο GDH και παράλληλα και τις τοξίνες A και B του *Clostridium difficile*. Τα περισσότερα εντεροπαθογόνα στελέχη του *Clostridium difficile* παράγουν αμφότερες τις τοξίνες αν και μερικά μπορεί να παράγουν την τοξίνη A ή την τοξίνη B μόνο, οπότε τα διαγνωστικά κιτ είναι συχνότατα κατασκευασμένα ώστε να ανιχνεύουν τις δύο τοξίνες σε μία μόνο ζώνη θετικού αποτελέσματος. Η ειδικότητα της μεθόδου είναι υψηλότερη, ως και 99%, υπάρχει όμως ένα σχετικά υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων που αγγίζει το 10%, δεδομένου ότι απαιτούνται από 100 pg ως 1000 pg των τοξινών στο δείγμα κοπράνων ώστε να αποβεί θετική.

Η δοκιμασία κυτταροτοξικότητας κυτταρικής καλλιέργειας αποτελεί την πρότυπη μέθοδο για την εργαστηριακή διάγνωση του *Clostridium difficile* και είναι η μέθοδος βάσει της οποίας θα πρέπει να συγκρίνονται οι υπόλοιπες δοκιμές. Διενεργείται προσθέτοντας ένα κατάλληλα προετοιμασμένο δείγμα κοπράνων σε μια μονοστιβάδα κυτταροκαλλιέργειας ινοβλαστών. Εάν στο δείγμα είναι παρούσες οι τοξίνες του *Clostridium difficile*, παρατηρείται κυτταροτοξικό αποτέλεσμα με στρωγγυλοποίηση των ινοβλαστών. Η δοκιμασία είναι σαφώς πιο ευαίσθητη (πάνω από 95%) και ειδική (σχεδόν 100%) συγκριτικά με την EIA. Βασικό της μειονέκτημα αποτελεί η καθυστέρηση των αποτελεσμάτων (περίπου δυο ημέρες).

Η καλλιέργεια σε επιλεκτικό μέσο ανάπτυξης αναερόβιων μικροοργανισμών αποτελεί την πλέον ευαίσθητη διαγνωστική μέθοδο, αν και γενικά δε μπορεί να διακρίνει τα τοξινογόνα από τα μη τοξινογόνα στελέχη. Πρόκειται όμως για μία πολύ αργή μέθοδο που απαιτεί εργασία από εξειδικευμένο προσωπικό και η χρήση της είναι περιορισμένη σε επιδημιολογικές μελέτες.

Προκειμένου να αυξηθεί η ακρίβεια των διαγνωστικών δοκιμών για το *Clostridium difficile*, έχουν αναπτυχθεί στη βιβλιογραφία πολλαπλοί διαγνωστικοί αλγόριθμοι, συνεχώς εξελισσόμενοι και αναθεωρούμενοι, με βάση την ολοένα και αυξανόμενη ευαισθησία και ειδικότητα των παραγόμενων διαγνωστικών εργαλείων.

9.ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχει προς το παρόν στη βιβλιογραφία συναινετικός ορισμός από τους συγγραφείς ως προς τα κλινικά σημεία καθορισμού και διαφοροποίησης της βαρύτητας της νόσου.

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες (2010) της αμερικανικής κοινότητας για τις λοιμώξεις (IDSA) και της αμερικανικής κοινότητας επιδημιολογίας στην υγεία (SHEA), το βαρύ επεισόδιο της λοίμωξης από *Clostridium difficile* περιλαμβάνει την άνοδο των λευκών αιμοσφαιρίων σε τιμή πάνω από 15000 ανά μλ ή την άνοδο της κρεατινίνης ορού σε τιμή μεγαλύτερη κατά 1,5 φορά της τιμής προ της λοίμωξης.

Παράλληλα, με τις συστάσεις του αμερικανικού κολλεγίου γαστρεντερολογίας, η ταξινόμηση της βαρύτητας της λοίμωξης από *Clostridium difficile* υπολογίζεται με βάση περισσότερες κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους και εμφανίζεται μαζί με τις προτεινόμενες θεραπευτικές επιλογές στον παρακάτω πίνακα.

Ταξινόμηση βαρύτητας και συνοπτική θεραπεία της λοίμωξης από <i>Clostridium difficile</i>			
Βαρύτητα	Κριτήρια	Θεραπεία	Σχόλια
Ήπια προς σοβαρή νόσος	Διάρροια και οποιοδήποτε άλλο σημείο ή σύμπτωμα που δεν ανήκει στα κριτήρια σοβαρής ή επιτελεγμένης νόσου.	Μετρονιδαζόλη 500mg από του στόματος, τρεις φορές τη μέρα για 10 ημέρες. Εάν η χορήγηση μετρονιδαζόλης είναι αδύνατη, χορηγείται βανκομυκίνη από του στόματος, 125mg τέσσερις φορές τη μέρα για 10 ημέρες.	Εάν δεν εμφανιστεί κλινική βελτίωση εντός 5 με 7 ημερών αλλαγή του σχήματος από μετρονιδαζόλη σε βανκομυκίνη
Σοβαρή νόσος	Αλβουμίνη ορού <3g/dl ΚΑΙ τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: Λευκά αιμοσφαίρια >15000 Κοιλιακή ευαισθησία	Βανκομυκίνη από του στόματος, 125mg τέσσερις φορές τη μέρα για 10 ημέρες.	
Σοβαρή νόσος με επιπλοκές	Οποιοδήποτε εκ των παρακάτω: Εισαγωγή σε ΜΕΘ Υπόταση με και χωρίς ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά Πυρετός $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ Είλεός ή σημαντική κοιλιακή διάταση Συμπτώματα από το ΚΝΣ WBC $\geq 35000/\mu\text{l}$ ή $< 2000/\mu\text{l}$ Γαλακτικό οξύ $> 2.2\text{mmol/l}$ Βλάβη τελικού οργάνου	Βανκομυκίνη από του στόματος 500mg τέσσερις φορές τη μέρα ΚΑΙ μετρονιδαζόλη ενδοφλεβίως 500mg τέσσερις φορές τη μέρα ΚΑΙ βανκομυκίνη διορθικά (υποκλυσμός τέσσερις φορές τη μέρα διαλύματος βανκομυκίνης 500mg σε 500ml φυσιολογικού ορού)	Εκτίμηση από χειρουργό
Υποτροπιάζουσα νόσος	Επανεμφάνιση της νόσου μέσα σε 8 εβδομάδες από την ολοκλήρωση της θεραπείας	Επανάληψη της αγωγής με μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη	Μεταμόσχευση κοπράνων μετά από τρία επεισόδια υποτροπής

Για τη λήψη επομένως θεραπευτικών αποφάσεων, ο καθορισμός της βαρύτητας της νόσου πρέπει να αφήνεται στη γνώμη του κλινικού ιατρού και να περιλαμβάνει οιαδήποτε από τις παραπάνω ταξινομήσεις.

Το πρώτο σημαντικό βήμα στη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile* αφορά στη διακοπή της χορήγησης αντιβιοτικών, το συντομότερο δυνατό. Η ταυτόχρονη θεραπεία με αντιβιοτικά (εκτός από εκείνα που δίδονται για τη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*) έχει συνδεθεί με σημαντική εμμόνη της

συμπτωματολογίας, παράταση της νοσηλείας και μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών. Εάν η θεραπεία με αντιβιοτικά είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση οιασδήποτε άλλης πρωτογενούς λοίμωξης, φαίνεται λογικότερη η επιλογή αντιβιοτικών που σχετίζονται σπανιότερα με τη λοίμωξη από *Clostridium difficile*, όπως οι αμινογλυκοσίδες, οι σουλφοναμίδες, τα μακρολίδια ή η τετρακυκλίνη.

Για την επαρκή ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση της νόσου απαιτείται η εφαρμογή στρατηγικών ελέγχου της λοίμωξης. Οι ασθενείς με υποψία ή αποδεδειγμένη λοίμωξη από *Clostridium difficile*, πρέπει να νοσηλεύονται με διαρκείς προφυλάξεις επαφής, και οι επαγγελματίες υγείας οφείλουν να πλένουν σχολαστικά τα χέρια τους, πριν και μετά από κάθε επαφή με τον ασθενή. Η αντισηψία των χεριών με σαπούνι και νερό είναι σαφώς αποτελεσματικότερη από τη χρήση αλκοολούχων διαλυμάτων, στον καθαρισμό από τους σπόρους του *Clostridium difficile*, δεδομένης της αντοχής των σπόρων του μικροοργανισμού στις αλκοόλες, όπως προαναφέρθηκε.

Επιπλέον, φάρμακα που μειώνουν την εντερική κινητικότητα, όπως η λοπεραμίδη και τα οπιοειδή, πρέπει να αποφεύγονται στη λοίμωξη από *Clostridium difficile*, αν και τα στοιχεία που τεκμηριώνουν τη ζημιογόνο δράση τους είναι προς το παρόν διφορούμενα.

Σημαντικότερο βήμα στη θεραπεία της νόσου, αποτελεί η υποστηρικτική αγωγή αποκατάστασης της απώλειας υγρών και διόρθωσης των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Οι ασθενείς μπορούν να σιτίζονται φυσιολογικά από το στόματος, εφόσον το ανέχονται, εκτός αν στη θεραπεία της νόσου περιλαμβάνεται χειρουργική παρέμβαση.

Οι ασθενείς με τυπικά συμπτώματα λοίμωξης από *Clostridium difficile* και μια θετική διαγνωστική δοκιμασία, θα πρέπει να λαμβάνουν αντιβιοτικά ως θεραπεία. Εμπειρική θεραπεία, εν αναμονή των εργαστηριακών αποτελεσμάτων θα πρέπει να δίνεται εάν η κλινική υποψία είναι υψηλή. Θεραπεία με αντιβιοτικά, δεν ενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι θετικοποιούν μία εργαστηριακή δοκιμασία ανεύρεσης τοξίνης του *Clostridium difficile*, αλλά είναι ασυμπτωματικοί.

Ήπιο προς σοβαρό επεισόδιο

Η θεραπεία για ένα ήπιο επεισόδιο λοίμωξης από *Clostridium difficile* περιλαμβάνει την από του στόματος χορήγηση μετρονιδαζόλης ή βανκομυκίνης. Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν καταδείξει ισοδύναμη αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο φαρμάκων και υπεροχή της βανκομυκίνης σε σοβαρά επεισόδια της νόσου. Κατά συνέπεια η βανκομυκίνη πρέπει να φυλάσσεται μόνο για τη θεραπεία σοβαρότερων επεισοδίων, δεδομένου του κινδύνου ενδονοσοκομειακής ανάπτυξης εντεροκόκκων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη (VRE), μολονότι μεταγενέστερα στοιχεία έδειξαν πως ο κίνδυνος αποικισμού του εντέρου από VRE είναι περίπου ισοδύναμος με τα παραπάνω φάρμακα. Περιορισμούς στη χρήση της μετρονιδαζόλης αποτελούν, η δοσοεξαρτώμενη περιφερική νευροπάθεια και οι κλασικές της παρενέργειες, όπως η ναυτία και η μεταλλική γεύση. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι 500mg τρεις φορές τη μέρα ή 250mg τέσσερις φορές τη μέρα για 10 ως 14 ημέρες. Όπως θα συζητηθεί και παρακάτω, η μετρονιδαζόλη χορηγούμενη ενδοφλεβίως, 500mg τρεις φορές τη μέρα, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, σε ασθενείς στους οποίους η από του στόματος θεραπεία δεν είναι εφικτή. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου εντός του εντερικού αυλού παραμένουν σε θεραπευτικά επίπεδα, λόγω της χολικής του απέκκρισης και λόγω της αυξημένης έκκρισης του σε όλο το μήκος του εντερικού βλεννογόνου στη διάρκεια της νόσου. Οι αιτίες για τη θεραπευτική αποτυχία της μετρονιδαζόλης δεν είναι πλήρως κατανοητές αν και είναι επαρκώς τεκμηριωμένο πως οι συγκεντρώσεις της στα κόπρανα είναι σαφώς υψηλότερες σε υδαρείς κενώσεις κατά την έναρξη της λοίμωξης παρά σε ημισχηματισμένα κόπρανα λίγες ημέρες αργότερα. Έτσι τα επίπεδα της μετρονιδαζόλης στα κόπρανα μειώνονται καθώς υποχωρεί η εντερική φλεγμονή. Αντίθετα η από του στόματος χορηγούμενη βανκομυκίνη διατηρεί συνεχώς υψηλές συγκεντρώσεις (1000 έως 3000 mcg/ml) σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, ακόμη και μια μέτρια αύξηση της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης, του *Clostridium difficile*, για τη μετρονιδαζόλη, μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα κόπρανα μετά από μερικές ημέρες θεραπείας. Αν και έχουν περιγραφεί στελέχη *Clostridium difficile* ανθεκτικά στη μετρονιδαζόλη, τα ποσοστά αντοχής είναι χαμηλά και δεν φαίνεται να αυξάνουν παράλληλα με τα διαρκώς αυξανόμενα ποσοστά θεραπευτικής

αποτυχίας της μετρονιδαζόλης. Οι παράγοντες θεραπευτικής αποτυχίας της μετρονιδαζόλης περιλαμβάνουν την πρόσφατη χρήση κεφαλοσπορινών, την παρουσία του *Clostridium difficile* ήδη από την εισαγωγή του ασθενούς καθώς και τη μεταφορά του ασθενούς από άλλο νοσοκομείο.

Εάν χρησιμοποιείται από του στόματος βανκομυκίνη, η συνιστώμενη δόση είναι 125mg τέσσερις φορές τη μέρα. Η βανκομυκίνη χορηγούμενη από το στόμα δεν απορροφάται συστηματικά, με συνέπεια να επιτυγχάνονται υψηλώς θεραπευτικά επίπεδα στον εντερικό αυλό. Ήδη από το 1989 φάνηκε πως τα δοσολογικά σχήματα των 125mg τέσσερις φορές τη μέρα και 500mg τέσσερις φορές τη μέρα είναι εξίσου αποτελεσματικά για τη θεραπεία ηπίων επεισοδίων της νόσου. Η βανκομυκίνη χορηγούμενη ενδοφλεβίως δεν έχει καμία θεραπευτική δράση στη λοίμωξη από *Clostridium difficile*, αφού το αντιβιοτικό δεν απεκκρίνεται στον εντερικό αυλό.

Η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας ενός ηπίου επεισοδίου είναι 10 με 14 ημέρες. Στους ασθενείς με υποκείμενη λοίμωξη που απαιτεί ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται σε όλο το διάστημα χορήγησής τους και για μια ακόμη εβδομάδα μετά τη διακοπή τους. Επαναλαμβανόμενες εργαστηριακές εξετάσεις κοπράνων για την ανεύρεση του *Clostridium difficile*, είναι αδικαιολόγητες στη διάρκεια της θεραπείας ή μετά τη θεραπεία, σε ασθενείς με κλινική ίαση που κατέστησαν ασυμπτωματικοί, δεδομένου ότι ως και πενήντα τοις εκατό των ασθενών αυτών διατηρούν θετικές δοκιμασίες ανεύρεσης του *Clostridium difficile*, ως και έξι βδομάδες από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Υποτροπή της νόσου

Η υποτροπή της νόσου ορίζεται ως η πλήρης υποχώρηση της συμπτωματολογίας της λοίμωξης από *Clostridium difficile* μετά από χορήγηση κατάλληλης θεραπείας που ακολουθείται από επανεμφάνιση της διάρροιας και των υπόλοιπων συμπτωμάτων, μετά τη διακοπή της θεραπείας. Πρέπει να διακρίνεται από την εμμονή της διάρροιας χωρίς αποδρομή, κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, η οποία θέτει κλινική υποψία για αξιολόγηση άλλων αιτιών διάρροιας. Επί τη απουσία εναλλακτικής διάγνωσης, οι παραπάνω ασθενείς θα πρέπει να θεωρούνται πως έχουν ανθεκτική νόσο. Όπως ήδη αναφέρθηκε τα επεισόδια υποτροπών μπορεί να προκύπτουν από επαναμόλυνση με το ίδιο ή διαφορετικό στέλεχος. Δυο τουλάχιστον μελέτες το 2000 και το 2004 έδειξαν ότι ως και το πενήντα τοις εκατό των υποτροπών είναι επαναλοιμώξεις από διαφορετικό στέλεχος παρά υποτροπή της νόσου από το αρχικό στέλεχος.

Τα επεισόδια υποτροπής εμφανίζονται περίπου στο 25 τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με βανκομυκίνη ή μετρονιδαζόλη για το πρώτο επεισόδιο και αρκετοί από αυτούς (45% – 65%) θα εκδηλώσουν πολλαπλά επεισόδια υποτροπής. Οι περισσότερες υποτροπές λαμβάνουν χώρα μέσα σε μια ως τρεις βδομάδες από τη διακοπή της θεραπείας, αν και σπανιότερα παρατηρούνται ως και τρεις μήνες αργότερα.

Οι παράγοντες κινδύνου για υποτροπή εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα. Η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά δε φαίνεται να προδιαθέτει σε υποτροπές. Ωστόσο, η θεραπεία με μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη για το πρώτο επεισόδιο, μπορεί να μεταβάλλει το μικροπεριβάλλον της χλωρίδας του παχέος εντέρου, αυξάνοντας ενδεχομένως την ευαισθησία σε επαναμόλυνση.

Παράγοντες κινδύνου υποτροπής της λοίμωξης από *Clostridium difficile*

1. Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς
2. Συνεχής έκθεση σε άλλα αντιβιοτικά
3. Προηγούμενο επεισόδιο λοίμωξης από *Clostridium difficile*
4. Νεφρική ανεπάρκεια
5. Ηλικία 65 ετών και άνω
6. Ανεπαρκής ανοσολογική ανταπόκριση στην τοξίνη A του *C. difficile*
7. Σοβαρή υποκείμενη νόσος
8. Παρατεταμένη νοσηλεία
9. Παραμονή σε ΜΕΘ

Για τη θεραπεία του πρώτου επεισοδίου λοίμωξης από *Clostridium difficile* η φιδαξομυκίνη έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη συχνότητα υποτροπών συγκριτικά με τη βανκομυκίνη (15 έναντι 25 τοις εκατό). Στη θεραπεία του πρώτου επεισοδίου υποτροπής της νόσου, η αποτελεσματικότητα της φιδαξομυκίνης φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με αυτήν της βανκομυκίνης, αν και η πιθανότητα υποτροπής τέσσερις εβδομάδες αργότερα είναι σημαντικά χαμηλότερη με τη φιδαξομυκίνη (20 έναντι 36 τοις εκατό). Ασθενείς με επεισόδιο υποτροπής και ήπια συμπτωματολογία μπορούν να αντιμετωπιστούν συντηρητικά, χωρίς θεραπεία με αντιβιοτικά. Σε μη σοβαρά επεισόδια μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου μετρονιδαζόλη. Η απόφαση για τη χορήγηση βανκομυκίνης ως θεραπείας της πρώτης υποτροπής θα πρέπει να βασίζεται στην παρουσία σημείων σοβαρής νόσου, παρά στην προηγούμενη έκθεση στη βανκομυκίνη.

Η φιδαξομυκίνη αποτελεί έναν εναλλακτικό παράγοντα για τη θεραπεία ενός επεισοδίου υποτροπής. Σε μια μελέτη με 128 ασθενείς με πρώτο επεισόδιο υποτροπής το 2012, το ποσοστό της εκ νέου υποτροπής ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φιδαξομυκίνη συγκριτικά με τη βανκομυκίνη (19% και 35% αντίστοιχα).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ασθενείς με ένα επεισόδιο υποτροπής, έχουν σημαντικό κίνδυνο εκδήλωσης πολλαπλών υποτροπών, ενώ δεν υπάρχουν αυστηρές συστάσεις για τη διαχείριση πολλαπλών υποτροπών της νόσου. Οι ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές της νόσου μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση της βανκομυκίνης σε δοσολογία σταδιακά μικρότερων ώσεων, της φιδαξομυκίνης ή της ριφαξιμίνης, με ή χωρίς τη χρήση προβιοτικών.

Η χορήγηση της βανκομυκίνης σε πολλαπλά επεισόδια της νόσου κατά ώσεις βασίζεται στην υπόθεση ότι η υποτροπή μπορεί να οφείλεται στην επίμονη παρουσία σπορίων που διαφεύγουν της δράσης των αντιβιοτικών. Συνεπώς, η διαλείπουσα χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να επιτρέπει στους σπόρους να αναπτυχθούν στη βλαστητική μορφή στο διάστημα που δεν χορηγούνται αντιβιοτικά, καθιστώντας τα ευπαθή στη δράση τους.

Ένα σταδιακά μειούμενο (tapered) δοσολογικό σχήμα βανκομυκίνης, αποτελείται από μια τμηματική μείωση της δόσης στη διάρκεια μιας καθορισμένης χρονικής περιόδου. Η θεραπεία με διαλείπουσα χορήγηση περιλαμβάνει τη χορήγηση του φαρμάκου κάθε λίγες ημέρες. Η παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου με τρόπο σταδιακά μειούμενο ή κατά ώσεις, μπορεί επίσης να είναι σημαντική για την οριστική θεραπεία. Τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Θεραπεία υποτροπιάζουσας λοίμωξης από Clostridium difficile (μη σοβαρό επεισόδιο)

Πρώτο επεισόδιο υποτροπής

Σε ήπια συμπτωματολογία, ενδεχομένως χρήση μόνο υποστηρικτικών μέτρων
Εάν απαιτούνται αντιβιοτικά, επανάληψη αγωγής όπως και στο αρχικό επεισόδιο
Εναλλακτικά φιδαξομυκίνη 200 mg από του στόματος δύο φορές τη μέρα για 10 ημέρες

Δεύτερο επεισόδιο υποτροπής

Σταδιακά μειούμενη και κατά ώσεις βανκομυκίνη (βλ. παρακάτω) με ή χωρίς προβιοτικά (για παράδειγμα Saccharomyces boulardii 500 mg από του στόματος δύο φορές τη μέρα). Τα προβιοτικά συγχωρηγούνται κατά προτίμηση την τελευταία βδομάδα της αντιβιοτικής θεραπείας και συνεχίζονται για δύο εβδομάδες μετά τη λήξη της.

125 mg από του στόματος τέσσερις φορές τη μέρα για 7 με 14 ημέρες

125 mg από του στόματος δυο φορές τη μέρα για 7 ημέρες

125 mg από του στόματος μία φορά τη μέρα για 7 ημέρες

125 mg από του στόματος κάθε τρεις ημέρες για 14 ημέρες

Εναλλακτικά φιδαξομυκίνη 200 mg από του στόματος δύο φορές τη μέρα για 10 ημέρες

Μεταγενέστερα επεισόδια υποτροπής

Φιδαξομυκίνη 200 mg από του στόματος δύο φορές τη μέρα για 10 ημέρες

Ενδεχομένως μεταμόσχευση κοπράνων σε ειδικά κέντρα

Τα παραπάνω σχήματα, έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες παρατήρησης. Σε μια μελέτη 163 ασθενών με υποτροπιάζουσα λοίμωξη από Clostridium difficile το 2002, ασθενείς που υποβλήθηκαν σε σταδιακά μειούμενη αγωγή με βανκομυκίνη ή αγωγή με βανκομυκίνη κατά ώσεις, εμφάνισαν υποτροπή σε ποσοστό 31% και 14% αντίστοιχα, συγκριτικά με το υψηλό ποσοστό υποτροπής (45%) άλλων δοσολογικών σχημάτων.

Μικρές μελέτες έχουν προτείνει ότι η θεραπεία με βανκομυκίνη ακολουθούμενη από ριφαξιμίνη μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας λοίμωξης από Clostridium difficile. Η προηγηθείσα όμως έκθεση σε ριφαμυκίνες πριν την έλευση της νόσου φαίνεται να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη στελεχών Clostridium difficile, ανθεκτικών σε αυτή την οικογένεια αντιβιοτικών. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χρήση της ριφαξιμίνης πρέπει να αποφεύγεται.

Η φιδαξομυκίνη αποτελεί ένα νεότερο μακροκυκλικό αντιβιοτικό με δράση έναντι της κλωστηριδιακής RNA πολυμεράσης. Σε αντίθεση με τη μετρονιδαζόλη και τη βανκομυκίνη που είναι βακτηριοστατικές έναντι του Clostridium difficile, η φιδαξομυκίνη είναι βακτηριοκτόνος. Διατηρεί στενότατο αντιμικροβιακό φάσμα συγκριτικά με τη μετρονιδαζόλη και τη βανκομυκίνη, οδηγώντας σε σημαντικά μικρότερη διαταραχή της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη 629 ασθενών με μη σοβαρή λοίμωξη από Clostridium difficile το 2011, τα ποσοστά κλινικής ίασης με τη χρήση της φιδαξομυκίνης και της βανκομυκίνης ήταν παρόμοια, αλλά τα ποσοστά υποτροπών ήταν σημαντικά λιγότερα στην ομάδα της φιδαξομυκίνης έναντι της βανκομυκίνης στους ασθενείς με λοίμωξη από non-NAP1 στέλεχος Clostridium difficile (8,4% έναντι 25,3% αντίστοιχα). Χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής δεν παρατηρήθηκαν στην ομάδα της φιδαξομυκίνης, σε ασθενείς με λοίμωξη από NAP1 στέλεχος, γεγονός που αντικατοπτρίζει την εξαιρετικά λοιμογόνο δράση του παραπάνω στελέχους. Συμπερασματικά η φιδαξομυκίνη φαίνεται να αποτελεί έναν κατάλληλο αντιμικροβιακό παράγοντα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα λοίμωξη από Clostridium difficile και ίσως μια λογική θεραπευτική επιλογή του πρώτου επεισοδίου λοίμωξης, σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης υποτροπών.

Η θεραπεία των υποτροπών με προβιοτικά χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, μιας και οι ως τώρα μελέτες της αποτελεσματικότητάς τους είναι ασαφείς. Τα προβιοτικά αποτελούνται από ζώντες, μη παθογόνους μικροοργανισμούς με ικανότητα αποικισμού του βλεννογόνου του εντέρου. Η αλλαγή της μικροχλωρίδας του

εντέρου κατά την εισβολή της λοίμωξης από *Clostridium difficile* αύξησε το ενδιαφέρον των ερευνητών για τον ενδεχόμενο ρόλο τους στη θεραπεία της νόσου και των υποτροπών της. Ο μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει την επαναφορά μιας μη παθογόνου γλωρίδας, την ενδεχόμενη αντιμικροβιακή τους δράση έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, την ανοσοτροποποιητική τους δράση στον ξενιστή και την παροχή ενός επαρκούς εντερικού φραγμού στη διείσδυση παθογόνων μικροοργανισμών. Ένας μικρός αριθμός δημοσιευμένων κλινικών περιπτώσεων δίνει έμφαση στο προφίλ ασφάλειας των προβιοτικών, με αναφορές για βακτηριαμία ή μυκηταιμία, σε ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα ή ανοσοκαταστολή. Προς το παρόν, η χρήση τους ως θεραπεία ρουτίνας της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, δεν συνιστάται. Αντίθετα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης υποτροπών ή πολλαπλά επεισόδια υποτροπών, η χρήση τους φαίνεται ως μια λογική επιλογή.

Τα τελευταία χρόνια κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος η θεραπεία των υποτροπών της λοίμωξης από *Clostridium difficile* διαμέσου μεταμόσχευσης κοπράνων. Η αποκατάσταση της φυσιολογικής εντερικής μικρογλωρίδας μπορεί να είναι σημαντική για την αποδρομή της ανθεκτικής στη θεραπεία με αντιβιοτικά λοίμωξης από *Clostridium difficile*. Έχουν δοκιμαστεί διάφορες τεχνικές επανααποικισμού με φυσιολογική εντερική γλωρίδα από κόπρανα υγιών δότη με σημαντική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο είναι ακόμη ασαφής η ακριβής σύσταση και ποσότητα του μικροβιακού συμπληρώματος που πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Γενικά, πρόκειται για μια ασφαλή θεραπεία με κινδύνους που σχετίζονται άμεσα με την τεχνική αποικισμού (κολοσκόπηση, χρήση ρινογαστρικών ή ρινοδωδεκαδακτυλικών σωλήνων) ή την πιθανότητα μετάδοσης μολυσματικών παραγόντων από το δείγμα κοπράνων του δότη. Συνεπώς, η θεραπεία μεταμόσχευσης κοπράνων πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα και να φυλάσσεται για ασθενείς με πολλαπλώς υποτροπιάζουσα λοίμωξη από *Clostridium difficile* στους οποίους έχουν αποτύχει πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συμπληρωματική χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των τοξινών A και B (επιπρόσθετα της θεραπείας με αντιβιοτικά) φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα υποτροπής της λοίμωξης από *Clostridium difficile*. Σε μια μελέτη του 2010, 200 ασθενών με τεκμηριωμένη νόσο που ελάμβαναν αντιβιοτικά ως θεραπεία (μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη) και στους οποίους χορηγήθηκαν μονοκλωνικά αντισώματα ή placebo, παρατηρήθηκε σημαντικότερη μείωση του ποσοστού υποτροπών (7% έναντι 25% αντίστοιχα). Ωστόσο δεν υφίστανται ως τώρα διαθέσιμα σκευάσματα μονοκλωνικών αντισωμάτων για κλινική χρήση και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητά τους έναντι των επεισοδίων υποτροπών καθώς και για να καθοριστεί εάν είναι χρήσιμα στην αντιμετώπιση σοβαρών επεισοδίων ή εάν έχουν αξία στην παθητική ανοσοποίηση ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης από *Clostridium difficile*.

Σοβαρό επεισόδιο

Οι ασθενείς με οξεία λοίμωξη από *Clostridium difficile* μπορεί να αναπτύξουν σημεία συστηματικής τοξικότητας με ή χωρίς ακατάσχετη διάρροια που να δικαιολογούν την εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή την επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση.

Συνεπώς, οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη από *Clostridium difficile* πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αντιβιοτικά, υποστηρικτική αγωγή και να βρίσκονται σε στενή ιατρική παρακολούθηση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χειρουργικής παρέμβασης, αν η κλινική εικόνα του ασθενούς δε βελτιώνεται ή τα επίπεδα γαλακτικού οξέος ξεπερνούν τα 2.2 mmol/l. Κλινική υποψία για τοξικό megacolon τίθεται όταν ο ασθενής αναπτύξει κοιλιακή διάταση με παράλληλη μείωση των διαρροϊκών κενώσεων. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζει την ανάπτυξη παραλυτικού ειλεού που προκύπτει από την απώλεια του μυϊκού τόνου του παχέος εντέρου.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται η χρήση της βανκομυκίνης από του στόματος ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη θεραπεία ενός σοβαρού επεισοδίου λοίμωξης από *Clostridium*

difficile. Η παραπάνω σύσταση έρχεται σε αντίθεση με παλαιότερες συστάσεις από τη δεκαετία του 1990, όπου προτεινόταν η χρήση της μετρονιδαζόλης ως θεραπεία τόσο του ήπιου όσο και του σοβαρού επεισοδίου. Αυτή η αλλαγή φανερώνει αφενός τη διαρκώς αυξανόμενη θεραπευτική αποτυχία της μετρονιδαζόλης και αφετέρου την ανωτερότητα της βανκομυκίνης σε σοβαρή νόσο. Το κύριο φαρμακολογικό πλεονέκτημα της βανκομυκίνης, είναι ότι δεν απορροφάται, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται υψηλά θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο σημείο της λοίμωξης.

Ενδοκολική χορήγηση βανκομυκίνης μέσω υποκλυσμών προτιμάται σε ασθενείς που δεν ανέχονται την από του στόματος αγωγή και συστήνεται στη θεραπεία του σοβαρού επεισοδίου με επιπλοκές, αλλά στη βιβλιογραφία τονίζεται ο κίνδυνος διάτρησης του εντέρου. Ως εκ τούτου, η χρήση της βανκομυκίνης με υποκλυσμούς θα πρέπει να γίνεται από έμπειρο και εξειδικευμένο προσωπικό.

Η από του στόματος χορήγηση βανκομυκίνης σε δόση 125 mg τέσσερις φορές τη μέρα, πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό σε όλους τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Για τους ασθενείς με εμμένουσα κλινική εικόνα παρά τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση με βανκομυκίνη, η χρήση της φιδαξομυκίνης φαίνεται να αποτελεί μια λογική επιλογή, αν και απαιτούνται συμπληρωματικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της φιδαξομυκίνης στην αντιμετώπιση ενός σοβαρού επεισοδίου. Σε περιπτώσεις που ούτε η βανκομυκίνη, ούτε η φιδαξομυκίνη, είναι διαθέσιμες, μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος μετρονιδαζόλη σε δόση 500 mg τρεις φορές τη μέρα ή 250 mg τέσσερις φορές τη μέρα για 14 ημέρες, αν και το θεραπευτικό αυτό σχήμα είναι σαφώς κατώτερο της βανκομυκίνης.

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με επιπλοκές μπορεί να εμφανίζουν διαταραγμένη κινητικότητα στον γαστρεντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση προώθησης των χορηγούμενων αντιβιοτικών στο σημείο της λοίμωξης ή την προώθησή τους σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις. Σε αυτούς τους ασθενείς προτείνεται η προσθήκη ενδοφλέβιας μετρονιδαζόλης σε δόση 500 mg κάθε 8 ώρες και η αύξηση της δοσολογίας της χορηγούμενης από του στόματος βανκομυκίνης σε 500 mg τέσσερις φορές τη μέρα. Όπως ήδη αναφέρθηκε η χορήγηση ενδοφλέβιας βανκομυκίνης δεν έχει καμία θεραπευτική αξία στη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, αφού το φάρμακο δεν απεκκρίνεται στο γαστρεντερικό σωλήνα. Παράλληλα συστήνεται η ενδοκολική έγχυση βανκομυκίνης μέσω υποκλυσμών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παραλυτικό ειλεό. Αν και η βέλτιστη δοσολογία και ο όγκος του διαλύματος που πρέπει να χρησιμοποιηθούν δεν είναι ακόμη επαρκώς τεκμηριωμένος με κλινικές μελέτες, συστήνεται η χρήση διαλύματος υποκλυσμού που αποτελείται από 100 ml φυσιολογικού ορού και περιέχει 500 mg βανκομυκίνης, κάθε 6 ώρες. Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές για την εικοσιτετράωρη έγχυση 2 lt διαλύματος βανκομυκίνης 1 mg/ml ενδοκολικά μέσω σωλήνα που τοποθετήθηκε ενδοσκοπικά στο δεξιό κόλον, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω κλινική επιβεβαίωση για την ενδεχόμενη αποτελεσματικότητα του παραπάνω σχήματος. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η βανκομυκίνη μπορεί να απορροφάται στον ιδιαίτερος φλεγμαίνοντα εντερικό βλεννογόνο και να προκαλέσει τοξικότητα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Η διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη από *Clostridium difficile* πρέπει να είναι 10 με 14 ημέρες αν και θα πρέπει να προσαρμόζεται στις εκάστοτε κλινικές συνθήκες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Σε περιπτώσεις ανεξάρτητης υποκείμενης λοίμωξης που απαιτεί συγχορήγηση άλλων αντιβιοτικών, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για μια επιπλέον εβδομάδα μετά τη διακοπή τους, όπως προαναφέρθηκε.

Από μια μέτα-ανάλυση 12 μελετών με συνολικά 1157 ασθενείς το 2007, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα οκτώ συνολικά αντιβιοτικών για τη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*: της βανκομυκίνης, της μετρονιδαζόλης, του φουσιδικού οξέος, της νιταζοξανίδης, της τεϊκοπλανίνης, της ριφαμπικίνης, της ριφαξιμίνης και της βακιτρακίνης. Συγκρινόμενα σε ζεύγη, κανένα από τα εξεταζόμενα αντιβιοτικά δεν κατέδειξε σαφή υπεροχή έναντι των υπολοίπων, πλην της τεϊκοπλανίνης έναντι της βανκομυκίνης και του φουσιδικού οξέος.

Η νιταζοξανίδα μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη βανκομυκίνη, όπως προτείνεται από μια τυχαιοποιημένη μελέτη του 2009, πενήντα ασθενών με λοίμωξη από *Clostridium difficile*, αν και το μικρό δείγμα της μελέτης αποκλείει την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τη μη κατωτερότητα της νιταζοξανίδης έναντι της βανκομυκίνης.

Ενδοφλέβια τιγκεκυκλίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με σοβαρή λοίμωξη από *Clostridium difficile* που ήταν ανθεκτική στη θεραπεία πρώτης γραμμής, το 2009, χωρίς ωστόσο να μπορούν να εξαχθούν σαφή κλινικά συμπεράσματα, όπως παραπάνω.

Η σημασία της παραγωγής τοξινών στην παθοφυσιολογία της νόσου οδήγησε στην εξέταση του ενδεχομένου χρήσης ιοντοανταλλακτικών ρητινών, ως πιθανή εναλλακτική επιλογή στην αντιμικροβιακή αγωγή. Ένα σημαντικό τους πλεονέκτημα είναι ότι δεν μεταβάλλουν την εντερική χλωρίδα, όπως συμβαίνει με τη χρήση αντιβιοτικών, γεγονός που ίσως επιτρέπει την ταχύτερη αποκατάσταση της φυσιολογικής χλωρίδας. Οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη δεν είναι αποτελεσματικές ως κύρια θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*. Σε μία μικρή μελέτη 11 ασθενών με υποτροπιάζουσα νόσο, η χορήγηση κολεστιπόλης σε συνδυασμό με τη διαλείπουσα χορήγηση βανκομυκίνης οδήγησε σε παρατεταμένη ύφεση σε όλους τους ασθενείς. Οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες δεσμεύουν τη βανκομυκίνη και θα πρέπει να χορηγούνται δύο ή τρεις ώρες πριν ή μετά τη χορήγηση της τελευταίας. Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα είναι η χορήγηση 5g κολεστιπόλης κάθε 12 ώρες ή 4g χολεστυραμίνης τρεις ή τέσσερις φορές τη μέρα για μία ή δύο βδομάδες μαζί με βανκομυκίνη.

Η τολεβαμέρη είναι μια ιοντοανταλλακτική ρητίνη που αναπτύχθηκε ειδικά για τη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*. Οι προκαταρκτικές μελέτες του φαρμάκου κατέδειξαν αρκετά ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Ωστόσο σε δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες διαπιστώθηκε σαφής κατωτερότητα της έναντι της μετρονιδαζόλης και της βανκομυκίνης ως κύρια θεραπεία της νόσου.

Μερικοί βαρέως πάσχοντες ασθενείς απαιτούν χειρουργική θεραπεία ιδιαίτερα σε εμφάνιση τοξικού megacolon, διάτρησης ή επικείμενης διάτρησης, νεκρωτικής κολίτιδας, ταχέως εξελισσόμενης ή ανθεκτικής στη θεραπεία νόσου, που οδηγεί σε σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης και πολυοργανική ανεπάρκεια. Παραμένει ωστόσο ασαφής ο χρονικός προσδιορισμός της χειρουργικής παρέμβασης. Βιβλιογραφικά δεδομένα πριν την εμφάνιση του υπερλοιμογόνου στελέχους NAP1/BI/027 προτείνουν τη χειρουργική παρέμβαση σε ασθενείς με σοβαρή νόσο που δεν ανταποκρίνονταν στη φαρμακευτική αγωγή εντός 48 ωρών ή εμφάνιζαν διάτρηση ή πολυοργανική ανεπάρκεια. Ωστόσο μετά την εμφάνιση του υπερλοιμογόνου στελέχους, αρκετοί ασθενείς κατέληγαν σε λιγότερο από 48 ώρες και επιπλέον μερικοί ασθενείς με σοβαρή νόσο δεν μπορούσαν να λάβουν από του στόματος αγωγή λόγω ανάπτυξης ειλεού με συνοδό ναυτία και έμετο. Δεδομένα από τη μεγάλη επιδημική έξαρση στον Καναδά με το υπερλοιμογόνο στέλεχος χρησιμοποιήθηκαν ώστε να τυποποιηθούν τα κριτήρια χειρουργικής επέμβασης. Σε μία αναδρομική μελέτη, η κολεκτομή ήταν περισσότερο επωφελής για ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, για ασθενείς άνω των 65 ετών, για ασθενείς με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων μεγαλύτερο από 20000 ανά μl και για ασθενείς με επίπεδα γαλακτικού οξέος ορού μεταξύ 2,2 και 4,9 meq/l. Επιπλέον, βιβλιογραφικά ενθαρρύνεται η πρώιμη χειρουργική παρέμβαση επί σημείων περιτοναϊσμού, ανάπτυξης σοβαρού ειλεού ή τοξικού megacolon.

Η χειρουργική αντιμετώπιση της επιπλακείσας λοίμωξης από *Clostridium difficile* περιλαμβάνει δύο χειρουργικές προσεγγίσεις: την υφολική κολεκτομή με διατήρηση του ορθού και ειλεοστομία και την ειλεοστομία με έκπλυση του παχέος εντέρου διεγχειρητικά με πολυαιθυλενογλυκόλη και μετεγχειρητικά με βανκομυκίνη.

10. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Όπως ήδη προαναφέρθηκε το *Clostridium difficile* αποτελεί τη συχνότερη αιτία ενδονοσοκομειακής διάρροιας και αποτελεί σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Επιδημιολογικές μελέτες τονίζουν τη συνεχή αύξηση τόσο της συχνότητας, όσο και της σοβαρότητας της λοίμωξης από *Clostridium difficile* και δείχνουν ότι οι χώροι υγειονομικής περίθαλψης όπως νοσοκομεία, κλινικές αποκατάστασης και γηροκομεία αποτελούν τις κύριες περιοχές μετάδοσης της νόσου. Γίνεται επομένως αντιληπτή η σπουδαιότητα εφαρμογής μέτρων πρόληψης για τον περιορισμό της ενδονοσοκομειακής διασποράς της νόσου με τεχνικές που θα περιγραφούν παρακάτω.

Το *Clostridium difficile* αποικίζει το παχύ έντερο περίπου 2% των υγιών ενηλίκων και διασπείρεται στο περιβάλλον εκ νέου από άτομα τα οποία είχαν προηγουμένως αποικισθεί ή μολυνθεί με τον μικροοργανισμό. Οι αποικισθέντες βρίσκονται σε μετέπειτα κίνδυνο για την ανάπτυξη λοίμωξης, ιδιαίτερα μετά από λήψη αντιβιοτικών. Συνεπώς οι προσπάθειες για την πρόληψη και τον έλεγχο της λοίμωξης μπορεί να συνοψιστεί σε δύο στόχους: την πρόληψη του αποικισμού με το μικροοργανισμό και την πρόληψη της εκδήλωσης νόσου σε ήδη αποικισμένους ασθενείς.

Στις υγειονομικές εγκαταστάσεις και ιδιαίτερα στα μεγάλα νοσοκομεία θα πρέπει να παρακολουθείται το ποσοστό της νόσου. Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* θα πρέπει να ομαδοποιηθεί σε τρεις κατηγορίες:

- 1) Τη λοίμωξη με εισβολή σε υγειονομική μονάδα, σχετιζόμενη με μετάδοση εντός της υγειονομικής μονάδας
- 2) Τη λοίμωξη με εισβολή στην κοινότητα με μετάδοση εντός υγειονομικής μονάδας

- 3) Τη λοίμωξη με εισβολή και μετάδοση στην κοινότητα. Αυτά τα δεδομένα παρακολούθησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να συγκρίνονται με εκείνα άλλων νοσοκομείων ή με παλαιότερα δεδομένα της ίδιας υγειονομικής μονάδας. Οιαδήποτε αύξηση της συχνότητας της νόσου θα πρέπει να οδηγεί σε περαιτέρω ερευνητικές και παρεμβατικές προσπάθειες.

Όλοι οι ασθενείς με υποψία ή αποδεδειγμένη λοίμωξη από *Clostridium difficile* θα πρέπει να νοσηλεύονται σε καθεστώς προφυλάξεων επαφής επιπρόσθετα των συνηθισμένων προφυλάξεων νοσηλείας, όπως εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Τύπος προφυλάξεων	Κατηγορία ασθενών	Οδηγίες
Συνήθειες προφυλάξεις	Σε όλους τους ασθενείς	<p>Πλύσιμο χεριών πριν και μετά από κάθε επαφή με τον ασθενή με αλκοολούχα αντισηπτικά και με σαπούνι σε υποψία παρουσίας <i>Clostridium difficile</i></p> <p>Χρήση γαντιών, ειδικής ποδιάς και γυαλιών όταν απαιτείται</p> <p>Ασφαλής αποκομιδή και καθαρισμός των σκευών και των σεντονιών του ασθενούς</p> <p>Οι ασθενείς και οι συνοδοί τους θα πρέπει να καλύπτουν τη μύτη και το στόμα τους όταν βήχουν, να πετούν αμέσως τα χρησιμοποιημένα χαρτομάντηλα/χειροπετσέτες και να πλένουν τα χέρια τους μετά την επαφή με αναπνευστικές εκκρίσεις</p>
Προφυλάξεις επαφής	<p>Ασθενείς με αποικισμό ή λοίμωξη σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος με πολυανθεκτικά βακτήρια (MRSA, VRE)</p> <p>Εντερικές λοιμώξεις (<i>C. difficile</i>, <i>E. coli</i> O157:H7, RSV, HSV, enterovirus, parainfluenza)</p> <p>Ψώρα</p> <p>Μολυσματικό κηρίο</p> <p>Παροχτευθέντα αποστήματα ή έλκη κατάκλισης (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου και στρεπτόκοκκου ομάδας Α)</p>	<p>Επιπρόσθετα των συνηθισμένων προφυλάξεων:</p> <p>Πλύσιμο χεριών με νερό και σαπούνι πριν και μετά την επίσκεψη στο θάλαμο του ασθενούς</p> <p>Απομόνωση του ασθενούς σε μονόκλινο θάλαμο ή νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο ασθενών με το ίδιο νόσημα</p> <p>Χρήση γαντιών μίας χρήσης κατά την είσοδο στο θάλαμο νοσηλείας. Αλλαγή των γαντιών μετά από κάθε επαφή με μολυσματικές εκκρίσεις</p> <p>Χρήση ειδικής στολής (ποδιάς) εάν ο ρουχισμός πρόκειται να έρθει σε επαφή με τον ασθενή ή τις επιφάνειες του περιβάλλοντος του ή αν ο ασθενής εμφανίζει διάρροια</p> <p>Ελαχιστοποίηση της διασποράς στο περιβάλλον κατά τη μεταφορά του ασθενούς (για παράδειγμα ο ασθενής να φορά ειδική στολή)</p> <p>Αντικείμενα μη καθοριστικής σημασίας (όπως πιεσόμετρα, θερμόμετρα κλπ) να χρησιμοποιούνται σε έναν ασθενή εάν αυτό είναι δυνατό</p>

Οι προφυλάξεις πρέπει να συνεχίζονται σε όλη τη διάρκεια της διάρροιας. Ορισμένα στοιχεία δείχνουν πως η φορεία του μικροοργανισμού στο δέρμα των ασθενών επιμένει και μετά την υποχώρηση της διάρροιας και φαίνεται λογική επιλογή η τήρηση προφυλάξεων επαφής μέχρι και την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο.

Σε μία μελέτη του 2010, σε 50 ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *Clostridium difficile*, η δειγματοληψία αέρα για μία ώρα από τους θαλάμους νοσηλείας τους απέδωσε το *Clostridium difficile* στο 12% των περιπτώσεων. Το αποτέλεσμα αυτό, σύμφωνα με τους συγγραφείς της μελέτης, πιθανώς εξηγεί την ευρύτατη και ταχεία διασπορά του μικροοργανισμού, την εμφάνιση της νόσου σε επιδημικές εξάρσεις και τονίζει τη σημασία της απομόνωσης σε μονόκλινο θάλαμο νοσηλείας των πασχόντων ασθενών.

Το αμερικανικό κέντρο ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (CDC) συνιστά σαφέστατα το πλύσιμο με σαπούνι και νερό στην υγιεινή των χεριών για την περίθαλψη ασθενών με λοίμωξη από *Clostridium difficile*.

Ο καθαρισμός των χεριών με αλκοολούχα διαλύματα συνιστάται γενικά στον έλεγχο των περισσότερων μικροοργανισμών με επιδημιολογική σημασία. Ωστόσο η παραπάνω τεχνική δεν μπορεί να εξαλείψει τους σπόρους του *Clostridium difficile* από τα χέρια των επαγγελματιών υγείας με αποτέλεσμα να υπάρχει η ανησυχία στην επιστημονική κοινότητα ότι η χρήση αλκοολούχων διαλυμάτων έχει παίξει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση επιδημικών εξάρσεων της νόσου. Επιπλέον, επειδή ο καθαρισμός των χεριών με σαπούνι και νερό απαιτεί περισσότερο χρόνο, πιθανότατα μειώνεται η συνολική συμμόρφωση στις συστάσεις υγιεινής των χεριών.

Τα χρησιμοποιούμενα από το ιατρικό κυρίως προσωπικό, στηθοσκόπια μπορεί να επιμολυνθούν με σπόρους του *Clostridium difficile* μετά από έκθεση σε μολυσμένες επιφάνειες. Μετά την εξέταση των ασθενών, τα στηθοσκόπια θα πρέπει να απολυμαίνονται με αλκοολούχα μαντήλια ή αποστειρωμένες γάζες εμποτισμένες με καθαρό νερό ή αλκοόλη.

Το *Clostridium difficile* προκαλεί βαρεία επιμόλυνση του περιβάλλοντος του ασθενή. Η οριζόντια μετάδοση της νόσου διευκολύνεται εξαιρετικά από την από κοινού νοσηλεία ασθενών σε θάλαμο που υπάρχει ασθενής με λοίμωξη από *Clostridium difficile*. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς με λοίμωξη από *Clostridium*

difficile θα πρέπει να απομονώνονται σε μονόκλινο θάλαμο με ατομική τουαλέτα. Όταν η από κοινού νοσηλεία είναι αναπόφευκτη, κάθε ασθενής σε ένα κοινόχρηστο δωμάτιο θα πρέπει να διαθέτει ατομικό κομοδίνο και η τουαλέτα να καθαρίζεται με διαλύματα χλωρίνης μετά από κάθε χρήση.

Αναφέρθηκε ήδη πως οι σπόροι του *Clostridium difficile* μπορούν να επιβιώσουν σε στεγνές επιφάνειες για αρκετούς μήνες. Συνεπώς απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στις πρακτικές καθαρισμού των επιφανειών του θαλάμου νοσηλείας και των νοσοκομειακών σκευών που χρησιμοποιήθηκαν για την περίθαλψη ασθενούς με λοίμωξη από *Clostridium difficile*. Τα υποχλωριώδη διαλύματα (χλωρίνη) εμφανίζονται αποτελεσματικότερα από άλλες ουσίες (χλωρεξιδίνη) για την εξάλειψη του *Clostridium difficile* από το νοσοκομειακό περιβάλλον. Προϊόντα που απολυμαίνουν αξιόπιστα τους σπόρους του μικροοργανισμού, περιέχουν τουλάχιστον 5000 μέρη ανά εκατομμύριο υποχλωριώδους νατρίου. Αν και μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στο νοσοκομειακό εξοπλισμό μέσω οξειδωσης της επιφάνειάς του, θα πρέπει σύμφωνα με το CDC να χρησιμοποιούνται για τον καθαρισμό των θαλάμων και της τουαλέτας ασθενών με λοίμωξη από *Clostridium difficile*, ιδιαίτερα κατά τις επιδημικές εξάρσεις της νόσου. Ο νοσοκομειακός εξοπλισμός πολλαπλών χρήσεων, όπως οι περιχειρίδες των πιεσόμετρων και τα θερμόμετρα, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την οριζόντια μετάδοση της νόσου και θα πρέπει να απολυμαίνονται με ένα σποροκτόνο παράγοντα. Όπου είναι δυνατό, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται υλικά μίας χρήσης.

Η χορήγηση αντιβιοτικών έχει οριστικά συνδεθεί τόσο με τον αποικισμό, όσο και με την εκδήλωση νόσου από *Clostridium difficile*. Οι μέχρι σήμερα μελέτες δείχνουν πως ο στοχευμένος περιορισμός ενός συγκεκριμένου αντιβιοτικού ή μιας κατηγορίας αντιβιοτικών οδήγησε σε έλεγχο τόσο των ενδονοσοκομειακών επιδημικών εξάρσεων, όσο και σε μείωση της συχνότητας της νόσου στην κοινότητα.

Σε αρκετές εξάρσεις λοίμωξης από *Clostridium difficile* τη δεκαετία του 1990, ο περιορισμός της χρήσης της κλινδαμυκίνης ακολουθήθηκε από μία σαφή μείωση του ποσοστού νέων κρουσμάτων. Αυτό φάνηκε και κατά την επιδημική έξαρση του *J* στελέχους με αντίσταση στην κλινδαμυκίνη. Σε μία πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη του 1998, όπου η χορήγηση κλινδαμυκίνης από τον θεράποντα ιατρό απαιτούσε πρώτα την έγκριση από λοιμωξιολόγο παρατηρήθηκε σημαντική και παρατεταμένη μείωση της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, από 11,5 σε 3,3 περιπτώσεις ανά μήνα.

Η χρήση των φθοριοκινολονών φαίνεται να ενοχοποιείται για την εμφάνιση των επιδημικών εξάρσεων με το στέλεχος NAP1/BI/027, ανεξάρτητα από το μόριο φθοριοκινολόνης που χρησιμοποιούνταν ανά περίπτωση (class effect). Συνεπώς μπορεί να απαιτείται περιορισμός της χρήσης όλων των φθοριοκινολονών για τον αποτελεσματικό έλεγχο της νόσου. Παρομοίως ο περιορισμός των κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς φάνηκε σε ορισμένες μελέτες να προκαλεί σημαντική μείωση των επεισοδίων της νόσου. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη του 1998 ο κίνδυνος για ανάπτυξη λοίμωξης από *Clostridium difficile* ήταν σημαντικά χαμηλότερος μετά από εμπειρική θεραπεία λοιμώξεων με πιπερακιλλίνη - ταζομπακτάμη έναντι της κεφτριαξόνης.

Το *Clostridium difficile* μπορεί να εξαπλώνεται και στις οικιακές επιφάνειες, αν και είναι πολύ σπάνιο να νοσήσουν υγιείς συγγενείς του πάσχοντα απουσία χρήσης αντιβιοτικών. Για την πρόληψη της εξάπλωσης του μικροοργανισμού στο σπίτι, οι ασθενείς με φορεία ή λοίμωξη από *Clostridium difficile* οφείλουν να πλένουν τα χέρια τους με σαπούνι, ειδικά μετά τη χρήση της τουαλέτας και πριν την επαφή με τρόφιμα. Οι ασθενείς με ενεργό διάρροια θα πρέπει να αποφεύγουν να χρησιμοποιούν την ίδια τουαλέτα με άλλα μέλη της οικογένειάς τους, ενώ οι επιφάνειες της κουζίνας και του μπάνιου θα πρέπει να καθαρίζονται επιμελώς με διάλυμα χλωρίνης (1 μέρος χλωρίνης σε 10 μέρη νερό).

Η χρήση προβιοτικών σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, διαδραματίζει ενδεχομένως κάποιο ρόλο στην πρόληψη της νόσου και συζητήθηκε παραπάνω.

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει πως η χυμική ανοσολογική απόκριση του ξενιστή προς τις τοξίνες A και B του *Clostridium difficile* επηρεάζουν την κλινική πορεία της λοίμωξης καθώς και τον κίνδυνο υποτροπής. Επομένως, ο εμβολιασμός με παρασκευάσματα αδρανοποιημένων τοξινών A και B μπορεί να αποτελεί μια επαρκή στρατηγική ενεργητικής ανοσοποίησης. Ένα εμβόλιο που περιέχει αδρανοποιημένες τοξίνες χρησιμοποιήθηκε σε μία ανοιχτή μελέτη μικρού αριθμού ασθενών με υποτροπιάζουσα κολίτιδα από *Clostridium difficile* το 2005. Μετά από τέσσερις ενδομυϊκούς εμβολιασμούς σε διάστημα οκτώ εβδομάδων, οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με αντιβιοτικά χωρίς περαιτέρω υποτροπές στο διάστημα της εξάμηνης

παρακολούθησης. Φυσικά η αποτελεσματικότητα της ενεργητικής ανοσοποίησης θα πρέπει να επικυρωθεί με μεγαλύτερες, ελεγχόμενες και τυχαιοποιημένες μελέτες.

Έχει ήδη αναφερθεί πως οι ασυμπτωματικοί φορείς του *Clostridium difficile* λειτουργούν ως μικροβιακή δεξαμενή στη μετάδοση της νόσου. Τα δεδομένα από μελέτες είναι περιορισμένα για το εάν η θεραπεία των ασυμπτωματικών φορέων θα οδηγούσε σε μείωση της νοσοκομειακής μετάδοσης του μικροοργανισμού. Σε μια μικρή μελέτη του 1992, 30 ασυμπτωματικοί φορείς του *Clostridium difficile* χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες θεραπείας με χορήγηση βανκομυκίνης 125 mg τέσσερις φορές τη μέρα, μετρονιδαζόλης 500 mg δύο φορές τη μέρα και εικονικού φαρμάκου. Εννέα από τους δέκα ασθενείς στην ομάδα της βανκομυκίνης αρνητικοποίησαν τις καλλιέργειες κοπράνων στη διάρκεια και μετά το πέρας της θεραπείας, συγκριτικά με τους τρεις στους δέκα στην ομάδα της μετρονιδαζόλης και τους δύο στους δέκα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο οι περισσότεροι ασθενείς επαναποικίσθηκαν μέσα σε λίγες εβδομάδες. Συνεπώς η μετρονιδαζόλη δε φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην εξάλειψη της ασυμπτωματικής φορείας. Η βανκομυκίνη μπορεί να είναι χρήσιμη για την παροδική εξάλειψη της φορείας από *Clostridium difficile* αν και η θεραπεία των ασυμπτωματικών φορέων συλλήβδην δεν συνιστάται και επιφυλάσσεται για ειδικές περιπτώσεις. Σε περιόδους επιδημικών εξάρσεων σε νοσηλευτικά ιδρύματα, όπου κρίνεται αναγκαίος ο περιορισμός της οριζόντιας μετάδοσης, με έστω και προσωρινή εξάλειψη του μικροοργανισμού, η βανκομυκίνη μπορεί να αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΣΚΟΠΟΣ

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile*, αποτελεί τις τελευταίες δεκαετίες, ένα διαρκώς ανερχόμενο πρόβλημα των συστημάτων υγείας του αναπτυγμένου κόσμου που απασχολεί ολοένα και περισσότερο την ιατρική κοινότητα και δυσχεραίνει την παροχή επαρκούς νοσηλείας, αυξάνοντας τις επιπλοκές της, επιδεινώνοντας την έκβαση της, μεγιστοποιώντας το κόστος περίθαλψης και ανελίσσεται συνεχώς ως παράγοντας ενδονοσοκομειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Η ακριβής γνώση της επιδημιολογίας της νόσου, αποτελεί αναμφίβολα, ένα πολύτιμο ερευνητικό και κλινικό εργαλείο με τη χρήση του οποίου θα μπορέσουν ενδεχομένως, να καθοριστούν επαρκέστερα τα παθοφυσιολογικά της στοιχεία, να αναζητηθούν νέες θεραπείες και να δοθούν στον κλινικό ιατρό τα εφόδια για μια πιο έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία.

Στη χώρα μας, ως μια ιδιαίτερη υγειονομική οντότητα, σε μία εποχή κατάχρησης των αντιβιοτικών, με πολλαπλές, παράλληλες και συχνά άγνωστες στον ιατρικό κόσμο δυσκολίες, στον αγώνα εξασφάλισης ποιοτικής νοσηλείας και περίθαλψης, ο καθορισμός των εγχώριων ιδιαιτεροτήτων της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, συγκριτικά με τις αντίστοιχες των υπολοίπων αναπτυγμένων χωρών θα μπορούσε να αποτελέσει ένα ακόμη θεραπευτικό όπλο, προσαρμοσμένο στην ελληνική πραγματικότητα και να συμβάλλει στην παγκόσμια αναζήτηση επιστημονικής γνώσης και αποτελεσματικής πρόληψης και θεραπείας.

Στην προσπάθεια αυτή, παρουσιάζεται στην παρούσα μελέτη κοόρτης η επίπτωση της λοίμωξης από *Clostridium difficile* σε τριτοβάθμιο γενικό νοσοκομείο, καθώς και η ανάλυση των επιμέρους επιδημιολογικών της χαρακτηριστικών.

Ειδικότερα, διερευνώνται, η ακριβής επίπτωση της νόσου μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών στο γενικό νοσοκομείο Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» και η στατιστική συσχέτιση της νόσου με γνωστούς από τη βιβλιογραφία προδιαθεσικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών, χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, σακχαρώδης διαβήτης, προηγηθείσα νοσηλεία, παραμονή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων, συννοσηρότητα).

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Τα στοιχεία της μελέτης αφορούν νοσηλευόμενους ασθενείς στο γενικό νοσοκομείο Νίκαιας και αντλούνται από την ανάλυση των φακέλων νοσηλείας τους. Πρόκειται για 83 ασθενείς που από την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή στη διάρκεια της νοσηλείας, παρουσίασαν διάρροιες ή ειλέο και από τους οποίους σε δείγμα κοπράνων ανεδείχθη η παρουσία του κλωστηριδιακού αντιγόνου δηλαδή της αφυδρογονάσης του γλουταμικού οξέος (GDH) και των τοξινών A και B. Σε έναν ασθενή η διάγνωση τέθηκε ενδοσκοπικά με ανεύρεση ψευδομεμβρανών.

Τα δείγματα κοπράνων συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν άμεσα χωρίς την ανάγκη συντήρησης ή κατάψυξης από το μικροβιολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου Νίκαιας. Η εργαστηριακή μέθοδος ανάλυσης που προτιμήθηκε ήταν η ανοσοενζυμική μέθοδος (EIA) ανεύρεσης της αφυδρογονάσης του γλουταμικού οξέος και των τοξινών A και B με τη χρήση του διαγνωστικού kit C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE των εταιρειών Alere και Techlab (<http://www.alere.com/us/en/product-details/c-diff-quick-check-complete.html>). Το συγκεκριμένο kit διαθέτει ευαισθησία 98,7% στην ανίχνευση του κλωστηριδιακού αντιγόνου και 87,8% στην ανίχνευση των τοξινών A και B, ειδικότητα στην ανίχνευση των τοξινών A και B που φτάνει το 99,4%, θετική διαγνωστική αξία στην ανίχνευση τοξινών A και B 95,8%, αρνητική διαγνωστική αξία στην ανίχνευση κλωστηριδιακού αντιγόνου 99,8% και τοξινών A και B 98,1%, συντελεστή συσχέτισης στην ανίχνευση τοξινών A και B 97,8% (οι τιμές εκφράζονται συγκριτικά με τη δοκιμασία κυτταροτοξικότητας κυτταρικής καλλιέργειας).

Από την αρχή της μελέτης αποκλείστηκε το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ασθενών για ενδεχόμενες υποτροπές, δεδομένης της συνεχούς διακίνησης τους σε άλλα μεγάλα νοσοκομεία και οίκους ευγηρίας με νοσηλείες για άλλα νοσήματα, της προέλευσης τους από περιοχές της επαρχίας και της έλλειψης ενός εθνικού μητρώου ασθενών, ώστε να αναζητηθούν στοιχεία ασθενών μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο Νίκαιας.

Εν συνεχεία, στα πλαίσια της συνεχούς επιτήρησης και παρέμβασης της επιτροπής λοιμώξεων του νοσοκομείου Νίκαιας και σε διαρκή συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό του κάθε ασθενή αντλήθηκαν οι απαραίτητες κλινικές πληροφορίες (ηλικία, φύλο, πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών, χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, σακχαρώδης διαβήτης, προηγηθείσα νοσηλεία, παραμονή σε ιδρύματα χρονίως πασχόντων, συννοσηρότητα, θεραπευτική αγωγή για τη λοίμωξη και έκβαση νοσηλείας) και καταγράφηκαν με τη χρήση προτυποποιημένης φόρμας.

Κατόπιν οι συλλεχθείσες φόρμες οργανώθηκαν σε ειδικό φάκελο της επιτροπής λοιμώξεων, αναλύθηκαν και επεξεργάστηκαν στατιστικά με τη χρήση του προγράμματος Excel 2013 της εταιρείας Microsoft, ώστε τα αποτελέσματα της μελέτης να μπορούν να συγκριθούν με ανάλογα αποτελέσματα άλλων μελετών από τη βιβλιογραφία.

Η διάρκεια της μελέτης αφορούσε διάστημα ενός έτους (1^η Ιουλίου 2014 – 31^η Ιουνίου 2015).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη διάρκεια της μελέτης, συνολικά λοίμωξη από *Clostridium difficile* εμφάνισαν 83 ασθενείς, ηλικίας από 17 ως 101 ετών εκ των οποίων 34 (40,97%) ήταν άνδρες και 49 (59,03%) ήταν γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 72,94 έτη.

Η απομόνωση του *Clostridium difficile* ανά μήνα ήταν 2,5,4,4,2,5,12,13,11,8,8,9 κατά σειρά από τον Ιούλιο του 2014 μέχρι τον Ιούνιο του 2015.

Στο διάστημα από την εισαγωγή μέχρι την εργαστηριακή απομόνωση ήδη ελάμβαναν αντιβιοτικά 70 (84,34%) και δεν ελάμβαναν 13 (15,64%). Στο διάστημα από 3 μήνες προ της εισαγωγής μέχρι και την προσέλευση στο νοσοκομείο, είχαν λάβει αντιβιοτικά 39 ασθενείς (46,99%) και δεν είχαν λάβει 44 (53,01%) ασθενείς. Συνολικά, στο διάστημα από 3 μήνες προ της εισαγωγής μέχρι και την εργαστηριακή θετικοποίηση για *Clostridium difficile* αντιβιοτικά ελάμβαναν 76 ασθενείς (91,57%) και δεν ελάμβαναν 7 ασθενείς (8,43%).

Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή στη διάρκεια της νοσηλείας PPI's ελάμβαναν 71 ασθενείς (85,54%) και δεν ελάμβαναν 12 (14,46%).

Πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη ήταν 23 ασθενείς (27,71%) και 60 ασθενείς (72,29%) δεν έπασχαν από διαβήτη.

Για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *Clostridium difficile* έλαβαν θεραπεία 81 ασθενείς (97,6%) ενώ δεν έλαβαν καμία αγωγή 2 ασθενείς (2,4%). Η θεραπευτική αγωγή που χρησιμοποιήθηκε αφορούσε: από του στόματος μετρονιδαζόλη σε 33 ασθενείς (39,76%), από του στόματος βανκομυκίνη σε 26 ασθενείς (31,33%), συνδυασμό με από του στόματος βανκομυκίνη και ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη σε 14 ασθενείς (16,87%), από του στόματος φιδαξομυκίνη σε 4 ασθενείς (4,82%), από του στόματος βανκομυκίνη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη και εν συνεχεία φιδαξομυκίνη σε 1 ασθενή (1,2%), από του στόματος βανκομυκίνη και εν συνεχεία φιδαξομυκίνη σε 2 ασθενείς (2,4%), από του στόματος μετρονιδαζόλη και κατόπιν φιδαξομυκίνη σε 1 ασθενή (1,2%).

Η βαρύτητα των επεισοδίων διαμορφώθηκε ως εξής: ήπιο επεισόδιο λοίμωξης εμφάνισαν 40 ασθενείς (48,19%), σοβαρό επεισόδιο 28 (33,73%) και σοβαρό επεισόδιο με επιπλοκές 15 ασθενείς (18,07%). Σημειώνεται πως 2 ασθενείς (2,4%) εμφάνισαν ενδοσκοπικά επιβεβαιωμένη ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα και ένας ασθενής (1,2%) κεραυνοβόλο κολίτιδα.

Σημαντική συννοσηρότητα εμφάνιζαν 76 ασθενείς (91,57%), ενώ ελεύθεροι σημαντικής υποκείμενης νόσου ήταν 7 ασθενείς (8,43%).

Προηγηθείσα νοσηλεία σε νοσοκομείο ως και τρεις μήνες προ της εισαγωγής υπήρχε σε 47 ασθενείς (56,63%) ενώ δεν είχαν νοσηλευτεί το τελευταίο τρίμηνο 36 ασθενείς (43,37%).

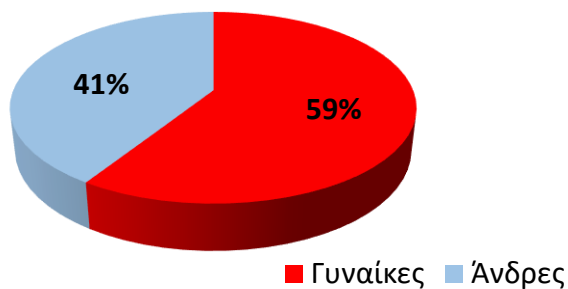
Η προέλευση των ασθενών περιελάμβανε 75 ασθενείς από την κοινότητα (90,36%) και 8 ασθενείς από οικους ευγηρίας και ιδρύματα χρονίως πασχόντων (9,64%).

Σύμφωνα με την κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού, παράταση της νοσηλείας απαιτούνταν σε 62 ασθενείς (74,7%) ενώ η νόσος δεν απαιτούσε παράταση νοσηλείας στους 21 ασθενείς (25,3%).

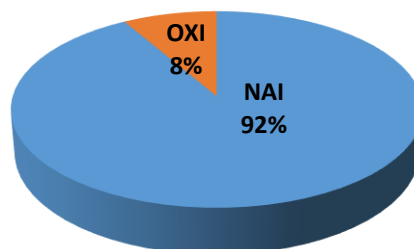
Η έκβαση της νοσηλείας απέβη σε ίαση της νόσου στους 64 ασθενείς (77,11%), ενώ 7 ασθενείς (8,43%) παρουσίασαν ανθεκτική ή ατελώς θεραπευθείσα νόσο, ενώ 12 ασθενείς (14,46%) κατέληξαν. Το συνολικό ποσοστό θανάτων στο νοσοκομείο Νίκαιας για το διάστημα της μελέτης ήταν 169 περιπτώσεις σε σύνολο 28218 εισαγωγών (0,6%), συνεπώς η νόσος εμφανίζεται ως σημαντικότατος παράγοντας συμβολής στη νοσοκομειακή θνητότητα.

Σχηματικά τα αποτελέσματα της μελέτης εμφανίζονται στα παρακάτω διαγράμματα.

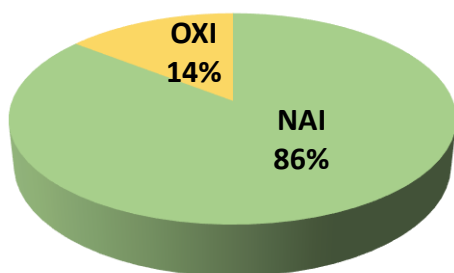
Φύλο



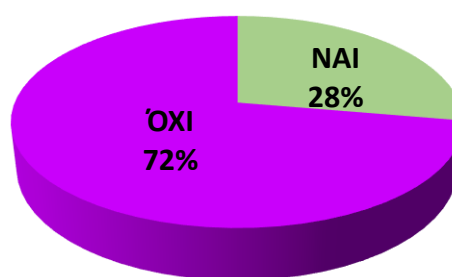
Λήψη αντιβιοτικών



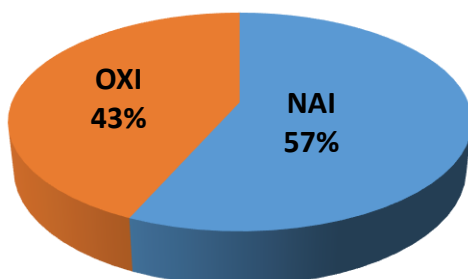
Λήψη PPI's



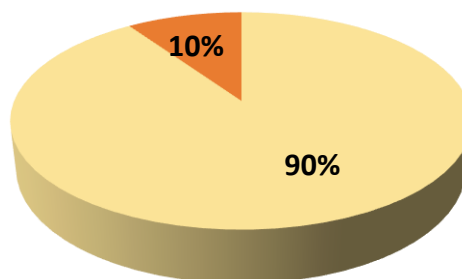
Σακχαρώδης διαβήτης



Προηγούμενη νοσηλεία

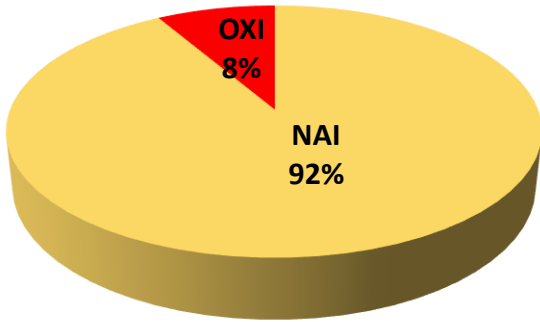


Προέλευση ασθενών

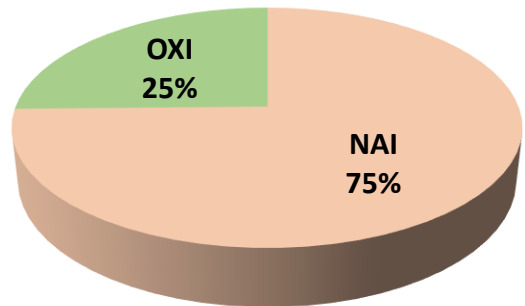


■ Εκ της κοινότητας
■ Από ιδρύματα

Συννοσηρότητα

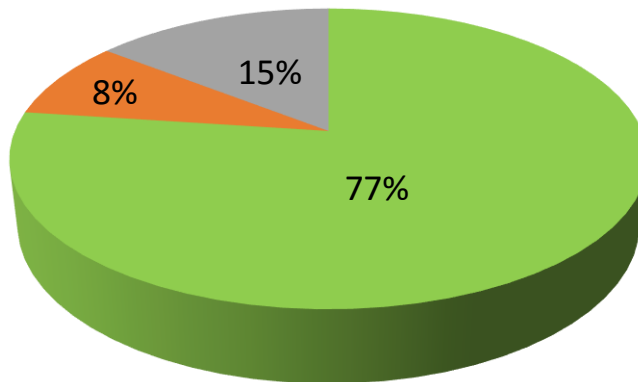


Παράταση νοσηλείας

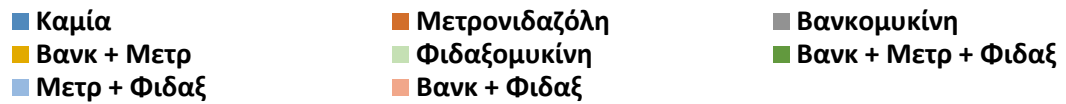
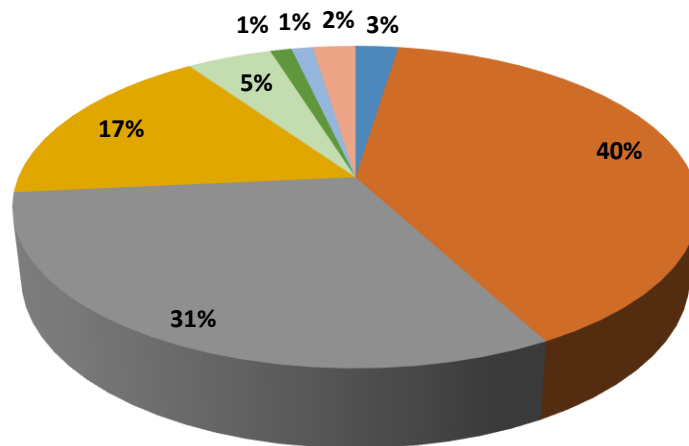


Έκβαση

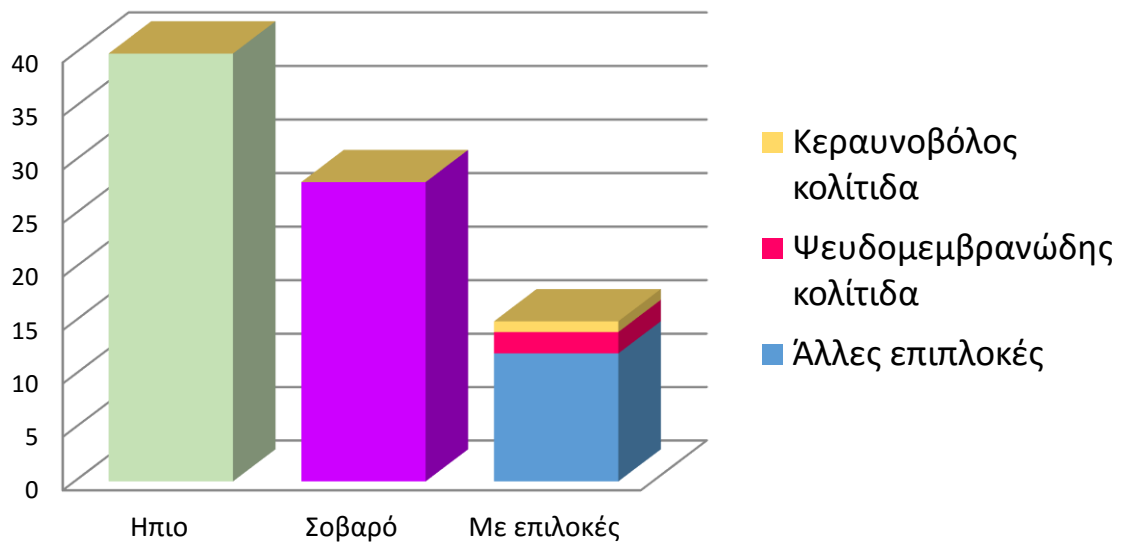
■ Ίαση ■ Ανθεκτική νόσος ■ Θάνατος



Θεραπεία

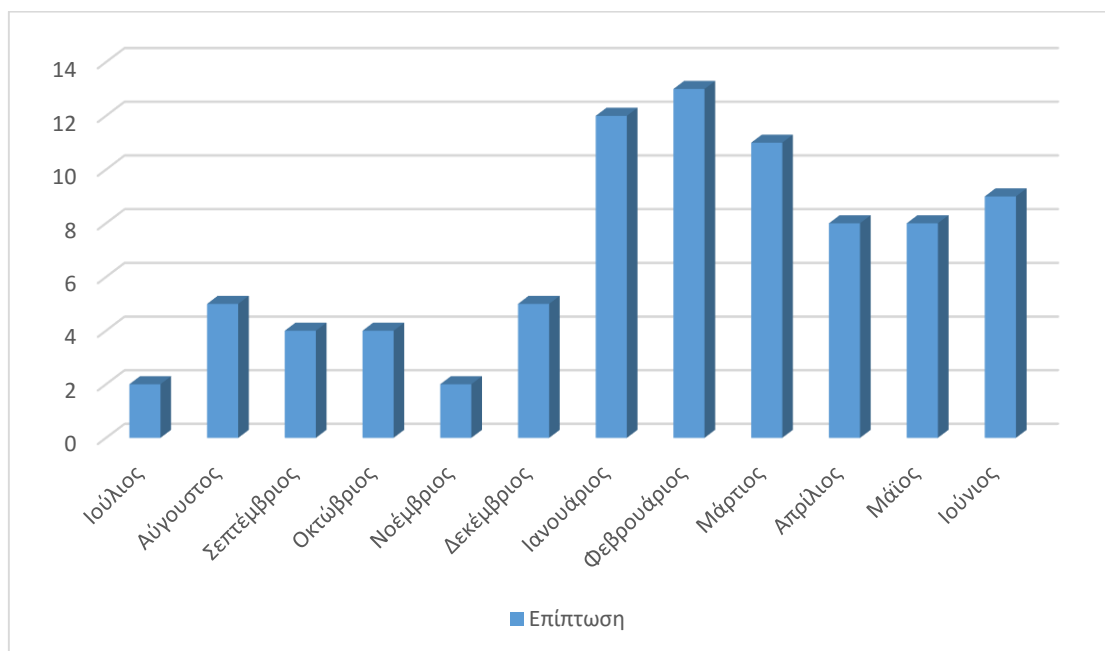


Σοβαρότητα επεισοδίων



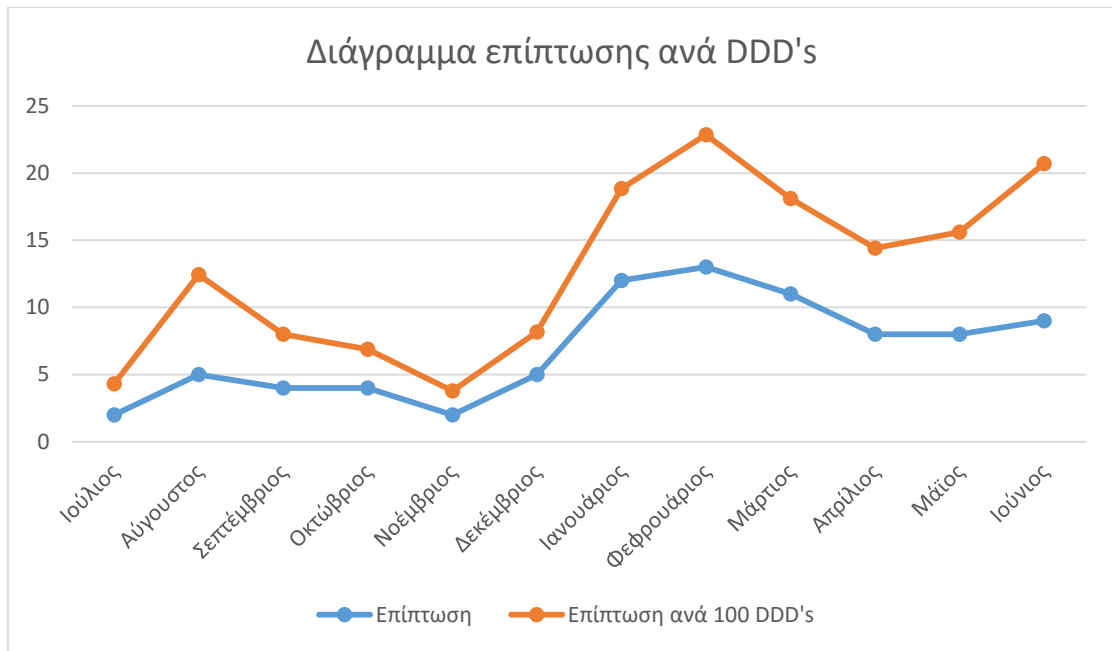
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία στο Γ.Ν.Νίκαιας εμφανίζεται κατά τους χειμερινούς μήνες (Ιανουάριο, Φεβρουάριο και Μάρτιο) στο εξετασθέν διάστημα, μία επιδημική έξαρση της λοίμωξης από *Clostridium difficile* με αργή απόσβεση ως και τους θερινούς μήνες, όπως απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα.

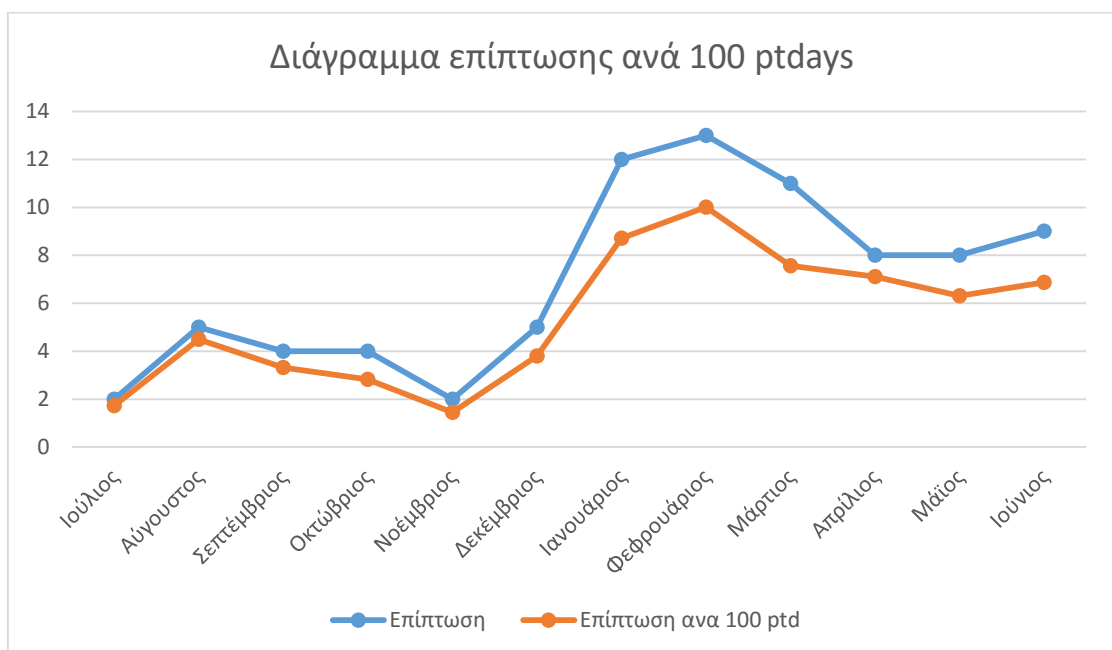


Το γεγονός αυτό πιθανώς σχετίζεται αφενός με τη μεγαλύτερη προσέλευση ασθενών, τους χειμερινούς μήνες, σε τμήματα του νοσοκομείου, όπου η χρήση αντιβιοτικών είναι υψηλότερη. Επιπλέον στα τμήματα αυτά, ο συνωστισμός ασθενών το χειμώνα καθιστά πλημμελέστερη τη συμμόρφωση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού στις διαρκείς παρεμβάσεις της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων στην τήρηση προφυλάξεων επαφής και την επαρκή απολύμανση των νοσηλευτικών θαλάμων. Αναμφίβολα απαιτούνται περαιτέρω μελέτες στη χώρα μας για την τεκμηρίωση εποχιακής κατανομής στις επιδημικές εξάρσεις της νόσου.

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* φαίνεται να ακολουθεί τις διακυμάνσεις της ενδονοσοκομειακής χρήσης αντιβιοτικών. Ο θεσπισμένος από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, δείκτης καθορισμένης ημερήσιας δόσης DDD (Defined Daily Dose) χρησιμοποιείται για να τυποποιήσει τη χρήση μιας ομάδας φαρμάκων σε διαφορετικά νοσηλευτικά ιδρύματα. Στο διάγραμμα που ακολουθεί η επίπτωση της λοίμωξης από *Clostridium difficile* εμφανίζει παράλληλη διακύμανση με την ενδονοσοκομειακή καθορισμένη ημερήσια δόση αντιβιοτικών, γεγονός που επιβεβαιώνει τη χρήση αντιβιοτικών ως τον σπουδαιότερο προδιαθετικό παράγοντα πρόκλησης της νόσου.

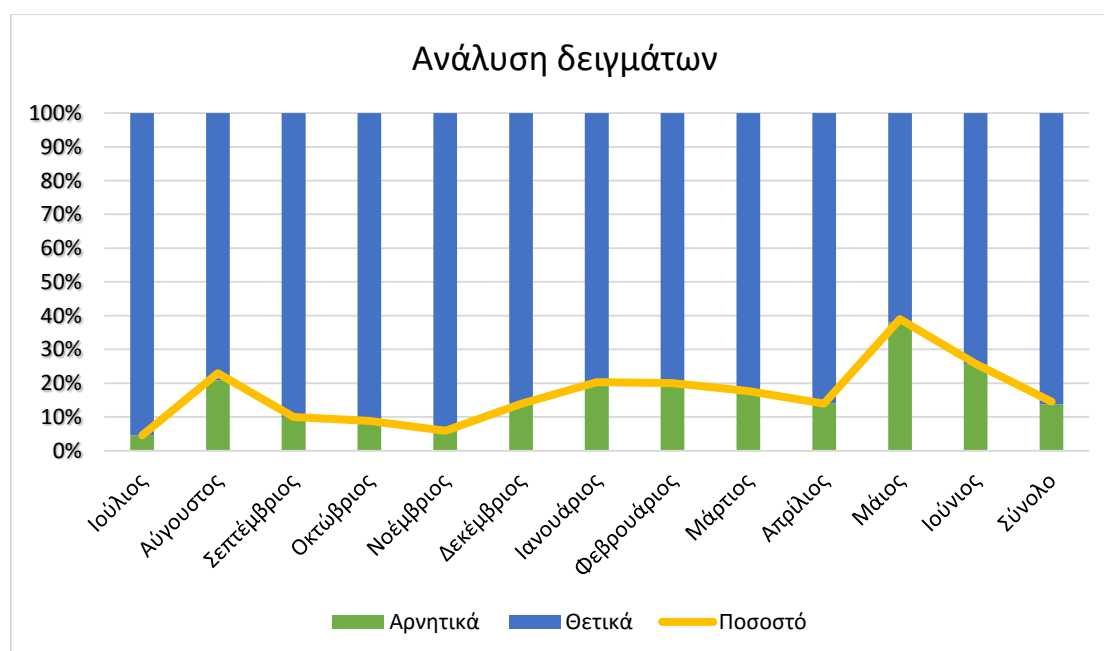


Επιπρόσθετα, η λοίμωξη από *Clostridium difficile* εμφανίζεται ως σημαντικός παράγοντας αύξησης της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και επομένως και του κόστους. Η βασική μονάδα καταμέτρησης της διάρκειας και του κόστους νοσηλείας στα νοσοκομεία αναφέρεται στη βιβλιογραφία με τον όρο patient days (ασθενοημέρες) ή ptd's και αντιστοιχεί στο γινόμενο του αριθμού των νοσηλευομένων ασθενών επί το χρονικό διάστημα νοσηλείας τους. Στο διάγραμμα που ακολουθεί παρατηρείται μια παράλληλη διακύμανση της επίπτωσης της λοίμωξης από *Clostridium difficile* με το δείκτη ptd's, γεγονός που τονίζει τη σημασία του αποτελεσματικού ελέγχου της νόσου.



Βάσει των συστάσεων της επιτροπής λοιμώξεων του Γ.Ν.Νίκαιας, παρατηρήθηκε υψηλός δείκτης κλινικής υποψίας για λοίμωξη από *Clostridium difficile*, σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς με διάρροιες, προ και κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους. Το παραπάνω γεγονός γίνεται έκδηλο από τα υψηλά ποσοστά αποσταλέντων δειγμάτων κοπράνων, προς ανάλυση αντιγόνου και τοξινών του *Clostridium difficile*, ιδιαίτερα στην περίοδο της επιδημικής έξαρσης, όπως φαίνεται στα παρακάτω σχήματα. Η συνολική πιθανότητα ενός ασθενούς που εμφανίζει διάρροιες κατά την εισαγωγή του και στη διάρκεια νοσηλείας του, να πάσχει από λοίμωξη που οφείλεται στο *Clostridium difficile* ανήλθε συγκεντρωτικά στο 16%.

Δείγματα κοπράνων			
Μήνας	Αποσταλθέντα	Θετικά	Ποσοστό
Ιούλιος 2014	44	2	4,6%
Αύγουστος 2014	24	5	20,8%
Σεπτέμβριος 2014	40	4	10%
Οκτώβριος 2014	45	4	8,9%
Νοέμβριος 2014	34	2	5,9%
Δεκέμβριος 2014	36	5	13,9%
Ιανουάριος 2015	59	12	20,3%
Φεβρουάριος 2015	63	13	18,8%
Μάρτιος 2015	62	11	17,7%
Απρίλιος 2015	57	8	14%
Μάιος 2015	21	8	38,1%
Ιούνιος 2015	35	9	25,7%
Σύνολο	520	83	16%



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aktories K, Wilkins TC. Clostridium difficile. Springer Topics in Microbiology and Immunology 2000
2. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010
3. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. N Engl J Med 2008
4. Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection. Gastroenterology 2009
5. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 2011
6. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by Clostridium difficile: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. J Antimicrob Chemother 1995
7. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Antimotility agents for the treatment of Clostridium difficile diarrhea and colitis. Clin Infect Dis 2009
8. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, et al. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. Ann Intern Med 2011
9. Leffler DA, Lamont JT. Treatment of Clostridium difficile-associated disease. Gastroenterology 2009
10. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007
11. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüdl M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996
12. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile-associated diarrhoea and colitis. Lancet 1983
13. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Am J Infect Control 1995
14. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995

15. ASHP therapeutic position statement on the preferential use of metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated disease. Am J Health Syst Pharm 1998
16. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 1997
17. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant Enterococcus. Emerg Infect Dis 2002
18. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, et al. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of Clostridium difficile-associated disease. Antimicrob Agents Chemother 2008
19. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of Clostridium difficile colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005
20. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004
21. Pépin J, Valiquette L, Gagnon S, et al. Outcomes of Clostridium difficile-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. Am J Gastroenterol 2007
22. Pepin J. Vancomycin for the treatment of Clostridium difficile Infection: for whom is this expensive bullet really magic? Clin Infect Dis 2008
23. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. J Clin Gastroenterol 2004
24. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to Clostridium difficile. Gut 1986
25. Kleinfeld DI, Sharpe RJ, Donta ST. Parenteral therapy for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. J Infect Dis 1988
26. Friedenberf F, Fernandez A, Kaul V, et al. Intravenous metronidazole for the treatment of Clostridium difficile colitis. Dis Colon Rectum 2001
27. Fekety R, Silva J, Kauffman C, et al. Treatment of antibiotic-associated Clostridium difficile colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. Am J Med 1989
28. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2002
29. Walters BA, Roberts R, Stafford R, Seneviratne E. Relapse of antibiotic associated colitis: endogenous persistence of Clostridium difficile during vancomycin therapy. Gut 1983
30. Young G, McDonald M. Antibiotic-associated colitis: why do patients relapse? Gastroenterology 1986

31. Wilcox MH, Fawley WN, Settle CD, Davidson A. Recurrence of symptoms in *Clostridium difficile* infection--relapse or reinfection? *J Hosp Infect* 1998
32. Barbut F, Richard A, Hamadi K, et al. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000
33. Norén T, Akerlund T, Bäck E, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol* 2004
34. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994
35. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985
36. Bartlett JG, Tedesco FJ, Shull S, et al. Symptomatic relapse after oral vancomycin therapy of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1980
37. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994
38. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001
39. Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006
40. McFarland LV. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really works? *J Med Microbiol* 2005
41. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000
42. Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, et al. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr* 1991
43. Aboudola S, Kotloff KL, Kyne L, et al. *Clostridium difficile* vaccine and serum immunoglobulin G antibody response to toxin A. *Infect Immun* 2003
44. Kelly CP. Immune response to *Clostridium difficile* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996
45. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, et al. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997
46. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011
47. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012

48. Johnson S, Schriever C, Galang M, et al. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007
49. Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011
50. Curry SR, Marsh JW, Shutt KA, et al. High frequency of rifampin resistance identified in an epidemic *Clostridium difficile* clone from a large teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2009
51. Venugopal AA, Johnson S. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012
52. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, et al. In vitro activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007
53. Ackermann G, Löffler B, Adler D, Rodloff AC. In vitro activity of OPT-80 against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004
54. Finegold SM, Molitoris D, Vaisanen ML, et al. In vitro activities of OPT-80 and comparator drugs against intestinal bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2004
55. Credito KL, Appelbaum PC. Activity of OPT-80, a novel macrocycle, compared with those of eight other agents against selected anaerobic species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004
56. Tannock GW, Munro K, Taylor C, et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. *Microbiology* 2010
57. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010
58. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 1995
59. Louie T, Gerson M, Grimard D, et al. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) [abstract K-425a]. In: Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago, IL). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2007
60. Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007
61. Bartlett JG. The case for vancomycin as the preferred drug for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008

62. Gerding DN. Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 1997
63. Bartlett JG, Perl TM. The new *Clostridium difficile*--what does it mean? *N Engl J Med* 2005
64. Nielsen ND, Layton BA, McDonald LC, et al. Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Dis Clin Pract* 2006
65. Institut National de Santé du Québec. Prévention et contrôle de la diarrhée nosocomiale associée au *Clostridium difficile* au Québec [in French]. 3rd ed. Quebec City, Quebec, Canada: Institut National de Santé du Québec, 2005
66. Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, et al. A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection. *Infection* 2012
67. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2009
68. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002
69. Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren SM, Triadafilopoulos G. Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis. *Surg Endosc* 2001
70. Nathanson DR, Sheahan M, Chao L, Wallack MK. Intracolonic use of vancomycin for treatment of *clostridium difficile* colitis in a patient with a diverted colon: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001
71. Halsey J. Current and future treatment modalities for *Clostridium difficile*-associated disease. *Am J Health Syst Pharm* 2008
72. Apisarnthanarak A, Khoury H, Reinus WR, et al. Severe *Clostridium difficile* colitis: the role of intracolonic vancomycin? *Am J Med* 2002
73. Goodpasture HC, Dolan PJ Jr, Jacobs ER, Meredith WT. Pseudomembranous colitis & antibiotics. *Kans Med* 1986
74. Silva J Jr. Update on pseudomembranous colitis. *West J Med* 1989
75. McMaster-Baxter NL, Musher DM. *Clostridium difficile*: recent epidemiologic findings and advances in therapy. *Pharmacotherapy* 2007
76. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009
77. Miller MA. Clinical management of *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis* 2007
78. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002

79. Koss K, Clark MA, Sanders DS, et al. The outcome of surgery in fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Colorectal Dis* 2006
80. Morris JB, Zollinger RM Jr, Stellato TA. Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. *Am J Surg* 1990
81. Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, et al. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 2004
82. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg* 2011
83. Gerding DN. Metronidazole for *Clostridium difficile*-associated disease: is it okay for Mom? *Clin Infect Dis* 2005
84. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992
85. Olsson-Liljequist B, Nord CE. In vitro susceptibility of anaerobic bacteria to nitroimidazoles. *Scand J Infect Dis Suppl* 1981
86. Brazier JS, Fawley W, Freeman J, Wilcox MH. Reduced susceptibility of *Clostridium difficile* to metronidazole. *J Antimicrob Chemother* 2001
87. Wong SS, Woo PC, Luk WK, Yuen KY. Susceptibility testing of *Clostridium difficile* against metronidazole and vancomycin by disk diffusion and Etest. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999
88. Barbut F, Decré D, Burghoffer B, et al. Antimicrobial susceptibilities and serogroups of clinical strains of *Clostridium difficile* isolated in France in 1991 and 1997. *Antimicrob Agents Chemother* 1999
89. Baines SD, O'Connor R, Freeman J, et al. Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008
90. Peláez T, Alcalá L, Alonso R, et al. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002
91. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005
92. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005
93. Hu MY, Maroo S, Kyne L, et al. A prospective study of risk factors and historical trends in metronidazole failure for *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008
94. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD). *Med Lett Drugs Ther* 2006

95. Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, et al. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006
96. Musher DM, Logan N, Bressler AM, et al. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009
97. de Lalla F, Nicolini R, Rinaldi E, et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 1992
98. Taylor NS, Bartlett JG. Binding of *Clostridium difficile* cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins. *J Infect Dis* 1980
99. Mogg GA, Arabi Y, Youngs D, et al. Therapeutic trials of antibiotic associated colitis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1980
100. Kreutzer EW, Milligan FD. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis with cholestyramine resin. *Johns Hopkins Med J* 1978
101. Tedesco FJ. Treatment of recurrent antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1982
102. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006
103. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997
104. Warny M, Denie C, Delmée M, Lefebvre C. Gamma globulin administration in relapsing *Clostridium difficile*-induced pseudomembranous colitis with a defective antibody response to toxin A. *Acta Clin Belg* 1995
105. Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 2007