



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ

ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»

MSc: “Environment and Health. Capacity building for decision making”

Clostridium Difficile:

Αποικισμός νοσοκομειακών χώρων και οι επιπτώσεις στη δημόσια υγεία

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
της Βασιλικής-Κωνσταντίνας Γκογκοζώτου

Φαρμακοποιός, MBA

A.M.:2010674

Επιβλέπουσα: Πολυξένη Νικολοπούλου-Σταμάτη

Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Διευθύντρια και Επιστημονική Υπεύθυνη του
ΠΜΣ: «Περιβάλλον και Υγεία: Διαχείριση Περιβαλλοντικών θεμάτων με επιπτώσεις στην
Υγεία», Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α

2013

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ

ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»

MSc: “Environment and Health. Capacity building for decision making”

Clostridium Difficile:

Αποικισμός νοσοκομειακών χώρων και οι επιπτώσεις στη δημόσια υγεία

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
της Βασιλικής-Κωνσταντίνας Γκογκοζώτου
Φαρμακοποιός, MBA
Α.Μ.:2010674

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

- Πρόεδρος: Ε. Πρωτόπαπα, Καθηγήτρια Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, ΤΕΙ Αθηνών
- Επιβλέπουσα: Π. Νικολοπούλου-Σταμάτη, Αν. Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α
- Μέλος: Α. Λάζαρης, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

2013

Περιεχόμενα:

	Σελίδα
1. Περίληψη	5
2. Abstract	6
3. Εισαγωγή	7
4. Μέθοδος	9
5. Αποτελέσματα έρευνας	
5.1. Τι είναι το Clostridium Difficile	10
5.2. Παράγοντες κινδύνου	13
5.3. Πηγές	15
5.4. Κλινική εικόνα	16
5.5. Συνέπειες	17
5.6. Πώς δημιουργείται μια λοίμωξη από Clostridium Difficile	19
5.7. Πώς μεταδίδεται το Clostridium Difficile	23
5.8. Διάγνωση	28
5.9. Τρόποι αντιμετώπισης	30
5.10. Πρόληψη	35
6. Συζήτηση	
6.1. Η παγκόσμια κλιματική αλλαγή και η ανθρώπινη υγεία	40
6.2. Συσχέτιση Clostridium Difficile με τις κλιματικές αλλαγές	43
6.3. Αντίκτυπος στη δημόσια υγεία	49
7. Συμπεράσματα	56
8. Βιβλιογραφία	57

Ευρετήριο εικόνων και πινάκων:

Σελίδα

Εικόνα 1: Η παθογένεση της CDAD (Clostridium difficile-associated diarrhea) και της κολίτιδας	17
Εικόνα 2: Η πορεία της διάδοσης του Cdf	20
Εικόνα 3: Μεμονωμένοι, ραβδοειδείς βάκιλλοι Cdf όπως φαίνονται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	23
Εικόνα 4: Ο παθογενετικός τύπος του Clostridium difficile	25
Πίνακας 1: Στοιχεία για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ οσμωτικής διάρροιας και CDAD	29
Πίνακας 2: Κατηγοριοποίηση σοβαρότητας και προτεινόμενη θεραπεία της λοίμωξης από Clostridium difficile	31
Πίνακας 3: Προοδευτικά ελαττούμενη και κατά ώσεις αντιβιοτική θεραπεία	32
Πίνακας 4: Νοσοκομειακές παρεμβάσεις για τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας εξαιτίας ενδονοσοκομειακών CDIs	37
Εικόνα 5: Η ποσοστιαία κατανομή για 11 βασικές κλιματικές αιτίες που οδήγησαν σε θάνατο 20.000 άτομα από το 1970-2004	40
Εικόνα 6: Η συχνότητα επαναλοίμωξης ασθενών από Clostridium Difficile	50

Συντμήσεις:

Cdf: Clostridium Difficile

Cdad: Clostridium Difficile Associated Diarrhea

Cdc: Clostridium Difficile Colonization

Cdi: Clostridium Difficile Infection

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

IBD: Inflammatory Bowel Disease

MRSA: Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus

PPIs: Proton Pump Inhibitors

PMC: Pseudomembranous colitis

VRE: Vancomycin-Resistant Enterococcus

ΔΣΑ: Διάρροια Σχετιζόμενη με τη λήψη Αντιβιοτικών

ΙΦΝΕ: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι Εντέρου

1. Περίληψη

Το *Clostridium Difficile* (Cdf) είναι ένας βάκιλλος που η παρουσία του έχει εκτιναχθεί τα τελευταία χρόνια και τα κρούσματά του που έχουν αναφερθεί για την ίδια περίοδο έχουν υπερτριπλασιαστεί.

Η παγκόσμια κλιματική αλλαγή έχει οδηγήσει σε διαφοροποίηση των λοιμογόνων παραγόντων και συντελεί στην αύξηση της χρήσης αντιβιοτικών. Η ανάπτυξη του Cdf εμφανίζει εποχικότητα και σχετίζεται σε ποσοστό έως και 95% με τη χρήση αντιβιοτικών. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες παίζουν επίσης ρόλο, ενώ και η παρατεταμένη χρήση (> 6 μήνες) αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου ακόμη και σε ασθενείς που δεν είχαν εισαχθεί σε νοσοκομείο τον τελευταίο χρόνο.

Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας, και ιδιαίτερα τα χέρια τους αποτελούν εστία μόλυνσης κι επιπλέον το Cdf μπορεί να μεταδοθεί από ασθενή σε ασθενή μέσω μολυσμένων οργάνων όπως τα στηθοσκόπια ή τα θερμόμετρα. Η αλλαγή σε νεότερα και απλούστερης χρήσης αντισηπτικά που δεν χρειάζονται νερό φαίνεται ότι παίζει έναν ιδιαίτερο ρόλο στην περιβαλλοντική αντοχή του Cdf καθώς δεν εξολοθρεύονται τα σπόριά του και παραμένουν έτοιμα προς βλάστηση στο περιβάλλον. Επίσης ενοχοποιείται η μεγάλη διαμονή σε νοσοκομεία λόγω της εσωτερικής ρύπανσης των υγειονομικών χώρων (τοίχοι, πατώματα, πόμολα, κρεβάτια, τουαλέτες κτλ). Επιπλέον, σε συνδυασμό όλοι οι παραπάνω παράγοντες ενισχύουν τη μετάδοση του Cdf από ασθενή με λοίμωξη από Cdf σε ασθενή χωρίς λοίμωξη από Cdf, αλλά και τη μεταφορά της λοίμωξης και εκτός νοσοκομειακών χώρων, σε άτομα που δεν νοσηλεύονται και τους μεταφέρεται ο βάκιλλος είτε από συγγενή νοσηλευόμενου είτε από μέλος του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Τέλος, εκτός νοσοκομείου, παράγοντες που ενισχύουν την εξάπλωση του κλωστηριδίου είναι το ανεπαρκές πλύσιμο διαφόρων τροφίμων, τα κατοικίδια ζώα και η ύπαρξη του Cdf στο έδαφος.

Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά κάνουν το Cdf έναν περιβαλλοντικό κίνδυνο που επιβάλλει την κινητοποίηση της ιατρικής κοινότητας. Ο έλεγχος και ο περιορισμός της διαρκώς αυξανόμενης εξάπλωσης του Cdf αποτελεί μια πρόκληση για τη διασφάλιση της παγκόσμιας δημόσιας υγείας.

2. Abstract

Clostridium Difficile (Cdf) is a bacillus whose presence has exploded in the recent years and the incidence of reported events has tripled over the same period.

Global climate change has led to diversification of infectious factors and increase of the antibiotics' use. The growth of Cdf shows variations during the seasons of the year and up to 95% of its presence is associated with the use of antibiotics. Chemotherapeutic agents also play a negative role, while prolonged use (> 6 months) of proton pump inhibitors (PPIs) is an important risk factor even in patients who had not been admitted to hospital in the last year.

Healthcare personnel, and especially their hands, are great sources of Cdf infections and additionally Cdf can be transmitted from patient to patient via contaminated materials such as stethoscopes and thermometers. The switch to newer antiseptics, whose use is simpler and do not need rinse with water, leads to the survival of Cdf spores, as they are not killed and remain ready to germinate in the environment. Also long hospitalization is implicated due to internal contamination of sanitary spaces (walls, floors, doorknobs, beds, toilets etc). Furthermore, all these factors combined reinforce the transmission of Cdf infection from patient with Cdf infection to patient without Cdf infection, but also the transfer of the infection to persons outside the hospital premises either by the relatives of hospitalized persons or by members of the healthcare staff. Also, outer factors of the hospital that enhance the spread of Clostridium are either the insufficient washing of various foods, or through the contact with different pets and the presence of Cdf in the soil.

All these features make Cdf an environmental risk which requires the mobilization of the medical community. The control and limitation of the increasing spread of Cdf is a challenge to ensure global public health.

3. Εισαγωγή

Το *Clostridium Difficile* (Cdf) είναι η κύρια αιτία της μολυσματικής νοσοκομειακής διάρροιας στις ανεπτυγμένες χώρες, με μια συχνότητα που στην Ευρώπη υπολογίζεται σε περίπου πέντε κρούσματα ανά 10.000 ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο. Η ακριβής διάγνωση της λοίμωξης από Cdf (CDI) αποτελεί προϋπόθεση για τη λήψη αξιόπιστων επιδημιολογικών δεδομένων, αλλά σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες η διάγνωση δεν είναι καν υποτυπώδης. Ένα σημαντικό ποσοστό περιστατικών CDI δεν καταγράφεται επειδή οι κλινικοί γιατροί συχνά δεν μπαίνουν στη διαδικασία να ζητήσουν εξετάσεις για τοξίνες του Cdf σε περιπτώσεις ανεξήγητης διάρροιας. Μια πρόσφατη πανευρωπαϊκή έρευνα αποκάλυψε τεράστιες διαφορές στα αποτελέσματα των δοκιμών για CDI σε ολόκληρη την Ευρώπη, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι επιδημιολογικές εκθέσεις υποτιμούν την πραγματική επίπτωση των CDIs σε πολλά μέρη της Ευρώπης. Αυτό είναι σημαντικό διότι, όπως δείχνει η ανασκόπηση για την κλινική και οικονομική επίπτωση λόγω CDI, η λοίμωξη με Cdf επιφέρει μια σημαντική επιβάρυνση, όχι μόνο στους ασθενείς, λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας, αλλά και στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και της κοινωνίας γενικότερα (Bouza, 2012).

Με βάση τα σημερινά ποσοστά, το ετήσιο κόστος για τη διαχείριση των CDIs ανέρχεται σε περίπου 3,2 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ και 3 δισεκατομμύρια ευρώ στην Ευρώπη. Επιπλέον, οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι οι δαπάνες που σχετίζονται με επαναλαμβανόμενες CDIs μπορούν να υπερβαίνουν αυτές της πρωτογενούς CDI (McGlone et al, 2012). Μέτρα για την πιο αποτελεσματική πρόληψη και τη μείωση των CDIs και των υποτροπών τους μπορεί να βοηθήσουν ώστε να μειωθούν οι συνέπειες αυτές.

Το Cdf είναι ένας Gram-θετικός, σπορογόνος, αναερόβιος βάκκιλος και ένα σημαντικό εντεροπαθογόνο. Είναι υπεύθυνο για ενδονοσοκομειακές και εξωνοσοκομειακές διάρροιες. Σήμερα αναγνωρίζεται ως η κύρια αιτία της λοιμώδους νοσοκομειακής διάρροιας μεταξύ των ενηλίκων στις βιομηχανικές χώρες, καθώς και για τα κρούσματα μολυσματικής διάρροιας στα νοσοκομεία σε όλο τον κόσμο. Ο αποικισμός του γαστρεντερικού συστήματος γίνεται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού μετά από έκθεση του περιβάλλοντος σε σπόρια του Cdf ή από την επαφή με ένα μολυσμένο άτομο ή μέσω του νοσηλευτικού προσωπικού, το οποίο ενεργεί ως φορέας. Η λοίμωξη διευκολύνεται μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά, και ιδιαίτερα ευρέος φάσματος παράγοντες, οι οποίοι διαταράσσουν την κανονική εντερική μικροχλωρίδα, επιτρέποντας στα τοξικά στελέχη του Cdf να αναπτυχθούν στο κόλον. Αν οι ασθενείς δεν είναι σε θέση να αναπτύξουν μια προστατευτική απόκριση αντισώματος, η λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε εμφανή κλινικά συμπτώματα, τα οποία κυμαίνονται από ήπια διάρροια σε ψευδομεμβρανώδη

κολίτιδα έως και τοξικό megάκολο στις σοβαρότερες εκβάσεις της λοίμωξης (Mayo Clinic Clostridium difficile).

Μέχρι πρόσφατα, οι περισσότεροι ασθενείς με λοίμωξη Cdf απαντούσαν άμεσα στη θεραπεία και για αυτό οι CDIs (Cfd infections) δεν ήταν ιδιαίτερης σημασίας για τους περισσότερους κλινικούς και νοσοκομειακούς επιδημιολόγους. Η παγκόσμια επιδημιολογία των CDIs είναι περίπλοκη και υπάρχουν αρκετά αναπάντητα ερωτήματα. Πολλά φράγματα όμως παρεμποδίζουν την έρευνα σε αυτήν τη σημαντική περιοχή: 1) Δεν υπάρχει προκαθορισμένη τακτική παρακολούθησης των CDIs, 2) Δεν υπάρχει ομόφωνος ορισμός για τα περιστατικά CDIs που μπορούν να χρησιμοποιούνται στις αναφορές, και 3) πολλές χώρες δεν συλλέγουν περιοδικά στοιχεία για τις CDIs. Τα αναφερόμενα ποσοστά επιπολασμού στην Ευρώπη συχνά αντικατοπτρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τους κανονισμούς παρακολούθησης και αναφοράς σε μια συγκεκριμένη χώρα παρά τον αληθή επιπολασμό της ίδιας της νόσου.

4. Μέθοδος

Η μέθοδος που ακολουθήθηκε στη συγκεκριμένη μεταπτυχιακή διατριβή ήταν μια συστηματική ανασκόπηση στις μελέτες που έγιναν τα τελευταία χρόνια σχετικά με το *Clostridium Difficile*. Μέσα από μια πληθώρα δημοσιευμένων μελετών, αναζητήθηκε ο ορισμός του κλωστηριδίου και ποιες είναι οι πηγές του, τι προκαλεί και ποιες οι συνέπειες του στην υγεία, πώς μπορεί να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί, καθώς και αν υπάρχουν τρόποι πρόληψης.

Ανάλογα με τη μηχανή αναζήτησης και τη δυνατότητα μερικής ή ολικής ανάγνωσης των διάφορων άρθρων, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω όροι χωριστά ή σε συνδυασμό για την εύρεση της κατάλληλης βιβλιογραφίας: *Clostridium difficile*, infection, toxins, clinical burden, effect on public health, review, hospitals, risk factors, prevention, therapy, epidemiology, economical burden, environment, seasonality, global climate changes, antibiotics, humidity.

Τα κείμενα που συλλέχθηκαν και αξιολογήθηκαν ανάλογα με την σχετικότητά τους με το θέμα της εργασίας καθώς και τη χρονολογία δημοσίευσής τους. Στη συνέχεια ελέγχθηκε η βιβλιογραφία του κάθε άρθρου για επιπλέον πιθανές πηγές πληροφοριών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν.

5. Αποτελέσματα έρευνας

5.1. Τι είναι το Clostridium Difficile

Το Clostridium Difficile (Cdf) είναι ένα σπορογόνο, gram θετικό, αναερόβιο βακτήριο το οποίο παράγει κυτταροτοξικές ουσίες. Αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου του 3% των υγιών ενηλίκων (Badger et al, 2012) και του 24% των νοσηλευόμενων ασθενών. Είναι ιδιαίτερα μεταδοτικό και παρουσιάζει δυσκολίες στην εκρίζωσή του ενώ αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας σε νοσηλευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς (Forster et al, 2012).

Το Cdf περιγράφηκε πρώτη φορά το 1935 όταν οι ερευνητές Ivan Hall και Elizabeth O'Toole το ανακάλυψαν καθώς μελετούσαν το βακτηριακό αποικισμό των εντερικών οδών φυσιολογικών νεογνών εντός των πρώτων 10 ημερών από τη γέννησή τους. Ο όρος «difficile» δόθηκε από τους ερευνητές στο κλωστηρίδιο γιατί ήταν ανθεκτικό στις πρώτες προσπάθειες απομόνωσής του και η ανάπτυξή του στις καλλιέργειες ήταν πολύ αργή. Οι Hall και O'Toole βρήκαν ότι το Cdf ήταν τοξικό στα ζώα και παρήγε εκκριτικούς τοξικούς παράγοντες. Ωστόσο, τα βακτήρια είχαν απομονωθεί από φυσιολογικά βρέφη και δεν υπήρχε καμία ένδειξη ότι η παρουσία των βακτηρίων είχε οποιαδήποτε δηλητηριώδη αποτελέσματα στα νεογνίδια. Έτσι, για τις επόμενες τέσσερις δεκαετίες το Cdf παρέμεινε ένα μικρό γνωστό βακτήριο που θεωρήθηκε μέρος της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας των βρεφών (Kelly and LaMont, 2008).

Το ενδιαφέρον για το Cdf ξεκίνησε τη δεκαετία του 1970 όταν βρέθηκε να είναι η κύρια αιτία της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας (PMC). Η PMC είναι μια σοβαρή φλεγμονή του παχέος εντέρου που εμφανίζεται με το σχηματισμό πλακών ή ψευδομεμβρανών, που αποτελούνται από ινώδη κύτταρα, βλεννίνη, νεκρά επιθηλιακά κύτταρα και ουδετερόφιλα (Lyerly et al, 1988 - Kelly et al, 1994). Κρούσματα PMC είχαν περιγραφεί ήδη από το 1893, αλλά ο αιτιολογικός παράγοντας ήταν απροσδιόριστος για δεκαετίες. Με την ανάπτυξη και τη χρήση των αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, ο αριθμός των περιστατικών PMC αυξήθηκε δραματικά κι έγινε ακόμα πιο μεγάλος με τη χρήση κλινδαμυκίνης το 1970. Η αναζήτηση για την αιτία της PMC έγινε πλέον επιτακτική, και στα τέλη της δεκαετίας του 1970 υπήρχαν πλέον ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία από διάφορες ομάδες ότι το Cdf ήταν ο αιτιολογικός παράγοντας. Οι εκκριτικές τοξίνες που είχαν εντοπίσει οι Hall και O'Toole φαινόταν ότι προκαλούσαν την PMC (Pruitt and Lacy, 2012).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 χρόνων, η συχνότητα και η σοβαρότητα των λοιμώξεων από Cdf έχει διαφοροποιηθεί αρκετά (Kelly and LaMont, 2008). Αυτό το νοσοκομειακό παθογόνο συνδέεται τώρα με μια πολύ υψηλότερη συχνότητα εισαγωγής σε

νοσοκομείο από ότι ο ευρύτερα ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος. Το ποσοστό των εισαγωγών των ΗΠΑ στο νοσοκομείο με διάγνωση CDI διπλασιάστηκε από 31/100.000 κατοίκους το 1996 σε 61/100.000 το 2003. Το ποσοστό ήταν επτά φορές υψηλότερο σε άτομα >65 ετών σε σύγκριση με την ηλικιακή ομάδα 45-64 ετών. Τα ποσοστά θνησιμότητας που συνδέονται με CDI επίσης, αυξήθηκαν κατά την ίδια χρονική περίοδο, σημειώνοντας αύξηση από 5,7 θανάτους ανά εκατομμύριο πληθυσμού το 1999 με 23,7 θανάτους ανά εκατομμύριο πληθυσμού το 2004, μια αύξηση της τάξης του 35% ανά έτος. Από το 1999 έως το 2004, η CDI αναφέρθηκε ως αιτία θανάτου σε 20.642 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες, ποσοστό σχεδόν 7πλάσιο έναντι αυτού από όλες τις άλλες εντερικές λοιμώξεις. Στην Αγγλία, η Στατιστική Αρχή του Ηνωμένου Βασιλείου αποδίδει σε CDI το θάνατο 499 ατόμων το 1999, έναν αριθμό που υπερτριπλασιάστηκε από το 1998 έως το 2005 και στη συνέχεια αυξήθηκε ακόμα περισσότερο σε 3.393 θανάτους το 2006. Τα αίτια αυτών των δραματικών αυξήσεων της CDI σε συχνότητα και θνησιμότητα φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικά, όπως είναι η νοσηλεία ηλικιωμένων στα νοσοκομεία με συνοδά νοσήματα, η συνεχώς αυξανόμενη χρήση των αντιβιοτικών, καθώς και η εμφάνιση πιο λοιμογόνων στελεχών συμπεριλαμβανομένου και του στελέχους BI/NAP1/027/toxinotype III – που πλέον χαρακτηρίζεται ως NAP1 (Martinez et al, 2012).

Το κύριο χαρακτηριστικό του υπερλοιμογόνου στελέχους Cdf 027 είναι η σημαντικά αυξημένη παραγωγή σπορίων που παρουσιάζεται γρηγορότερα στον κύκλο ανάπτυξης συγκριτικά με τα μη λοιμογόνα στελέχη (Merrigan et al, 2010). Επιπλέον, το στέλεχος αυτό παράγει σε μεγαλύτερες ποσότητες τις τοξίνες A και B καθώς και τη δυαδική τοξίνη. Παρόμοια χαρακτηριστικά εμφανίζει και το Cdf 078 (Kuijper et al, 2008). Τέλος, παρατηρείται σε αυτά τα στελέχη αυξημένη αντοχή στις φθοριοκινολόνες (Pepin et al, 2005).

Ιστορικά, τα ποσοστά της CDI στην Ευρώπη ήταν σε μεγάλο βαθμό παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν στις ΗΠΑ, αν και η καταγραφή και παρακολούθηση των περιστατικών με CDI γινόταν διαφορετικά, λόγω και των διαφορετικών κανονισμών αναφοράς που υφίστανται σε κάθε κράτος-μέλος της Ευρώπης. Για παράδειγμα, η Ισπανία δεν απαιτεί από τα νοσοκομεία να αναφέρουν περιπτώσεις CDI στην κυβέρνηση, ενώ το Ηνωμένο Βασίλειο έχει πολύ αυστηρούς κανονισμούς που απαιτούν να αναφέρονται όλες οι περιπτώσεις. Για να αποκτήσουν μία ολοκληρωμένη εικόνα για τις CDIs σε όλη την Ευρώπη, πραγματοποιήθηκε το Νοέμβριο του 2008 πανευρωπαϊκή νοσοκομειακή έρευνα για τις CDIs ώστε να ορισθεί ο ιδανικός τρόπος εντοπισμού και ελέγχου των λοιμώξεων. Η έρευνα ήταν αρκετά εκτενής και περιελάμβανε στοιχεία από 34 χώρες και 395 απομονωμένα στελέχη Cdf και έδειξε ότι η CDI παραμένει η κύρια νοσοκομειακή λοίμωξη στην Ευρώπη, καθώς το 80% αφορά σε μόλυνση ασθενών κατά τη νοσηλεία τους, το 14% σε μη νοσηλευόμενους, και το 6% είναι απροσδιόριστης προέλευσης. Η

συχνότητα εμφάνισης της CDI ποικίλει ευρέως σε όλη την Ευρώπη, με μία μέση συχνότητα των νοσοκομειακών κρουσμάτων 4,1 περιπτώσεων ανά 10.000 ημέρες νοσηλείας (εύρος: 0,0 έως 36,3). Η μετρούμενη συχνότητα των CDIs ήταν σχετικά χαμηλή στην Ισπανία, τη Γαλλία και την Ιταλία, αλλά πολύ υψηλότερη στη Σκανδιναβία, την Ιρλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο (Bouza, 2012).

Το Cdf ευθύνεται για το 15-25% των διαρροιών που σχετίζονται με χορήγηση αντιβιοτικών και αποτελεί την πιο κοινή αιτία νοσοκομειακής διάρροιας (Sunenshine et al, 2006). Υπάρχουν στελέχη του Cdf ανθεκτικά στην κλινδαμυκίνη, τα οποία προκαλούν αυξημένη νοσηρότητα στα νοσοκομεία ενώ πρόσφατες μελέτες ενοχοποιούν και τις κινολόνες όταν αυτές χορηγούνται ως μονοθεραπεία ή και σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά. Αναδρομική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει αύξηση της επίπτωσης στις ΗΠΑ, από 102 περιπτώσεις ανά 100.000 το 1991 σε 866 περιπτώσεις ανά 100.000 το 2003, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε κινολόνες καθώς επίσης και υψηλότερη θνητότητα κατά 13,8%. Οι σχετιζόμενες με την υγειονομική περίθαλψη περιπτώσεις με Διάρροια οφειλόμενη σε CD (CDAD) παρουσίασαν επίσης αύξηση κατά 26% την περίοδο 2000-2001. Οι παράγοντες κινδύνου πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε περίπτωση ενώ σύμφωνα με προοπτικές μελέτες η πλειοψηφία των ασθενών αυτών είχαν νοσηλευτεί σε νοσοκομείο τους τελευταίους 12 μήνες (Chico and Chico, 2005).

5.2. Παράγοντες κινδύνου

Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για CDI είναι η προχωρημένη ηλικία (≥ 65 ετών). Αυτό γενικά θεωρείται ότι οφείλεται σε βλάβη του ανοσοποιητικού συστήματος, γνωστή και ως γήρανση της ανοσολογικής απόκρισης, που προκύπτει από συνδυασμό συννοσηρότητας, ανοσοσχετικών αλλαγών στη χλωρίδα των κοπράνων και τις φυσιολογικές αλλαγές που προκαλούνται με το γήρας. Επιπλέον, είναι γενικά αποδεκτό ότι οι αλλοιώσεις της εντερικής μικροχλωρίδας επιτρέπουν την υπερανάπτυξη του Cdf ενώ είναι πλέον αναγνωρισμένο ότι ο κύριος παράγοντας κινδύνου είναι η κατανάλωση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος (Sunenshine et al, 2006).

Άλλοι παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση CDI είναι: η γαστρεντερική χειρουργική, κάποιοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες για τον καρκίνο όπως η μεθοτρεξάτη ή η ιντερλευκίνη, και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, καθώς όλοι επηρεάζουν τη γαστρεντερική μικροχλωρίδα επιτρέποντας στο Cdf να πολλαπλασιάζεται και στη συνέχεια να παράγει υψηλά επίπεδα τοξινών (Hookman and Barkin, 2007 - Gifford and Kirkland, 2006). Η διαθεσιμότητα των αντικαρκινικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων έχει ταυτοχρόνως οδηγήσει σε ένα μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών που είναι επιρρεπείς σε CDI (Palmore et al, 2005), ενώ πρόσφατα στοιχεία δείχνουν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας σε καρκινοπαθείς λόγω CDI (Khan et al, 2012).

Το Cdf σχετίζεται συνήθως με τη χρήση αντιβιοτικών σε ποσοστό έως και 95%. Οι πιο κοινές κατηγορίες αντιβιοτικών που σχετίζονται είναι οι κεφαλοσπορίνες (75-84%), οι μακρολίδες, η κλινδαμυκίνη και οι κινολόνες, ενώ σε ελάχιστες περιπτώσεις έχουν ενοχοποιηθεί ακόμη και η μετρονιδαζόλη και η βανκομυκίνη. Από καλά σχεδιασμένες μελέτες φαίνεται ότι η παρατεταμένη χρήση (>6 μήνες) αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου ακόμη και σε ασθενείς που δεν είχαν εισαχθεί σε νοσοκομείο τον τελευταίο χρόνο (Deshpande et al, 2012). Πιθανά οι PPIs, μειώνοντας δραστικά τη γαστρική οξύτητα, βοηθούν το Cdf και τις τοξίνες του να επιβιώσουν. Αντίθετα οι αναστολείς H2 δεν βρέθηκε να αποτελούν σοβαρό παράγοντα κινδύνου (Chico and Chico, 2005).

Τα άτομα με ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας, κακοήθεια, ΙΦΝΕ, θετική καλλιέργεια για MRSA και ασθενείς με σοβαρά υποκείμενα νοσήματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν CDAD. Παρόλο που η έκθεση σε αντιβακτηριακή θεραπεία αποτελεί την κύρια αιτία προδιάθεσης αποικισμού από το Cdf, η διάρκεια αυτής της θεραπείας και η χρήση πολλαπλών αντιβακτηριακών παραγόντων αποτελούν πρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες (Bartlett, 2008). Η παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία (για περισσότερο από 20 ημέρες) διευκολύνει την εμφάνιση CDI. Συμπληρωματικός με τη χρήση αντιβιοτικών παράγοντας

κινδύνου είναι και το νοσοκομειακό περιβάλλον. Η συνύπαρξη σε δωμάτιο νοσοκομείου με ασθενή με θετική καλλιέργεια θέτει τον συνοσηλεύόμενο σε υψηλότερο κίνδυνο ακόμη και αν είναι ασυμπτωματικός. Στις περιπτώσεις αυτές, ο κίνδυνος απόκτησης του Cdf είναι 6 φορές μεγαλύτερος σε νοσηλεύόμενους ασθενείς σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν εκτεθεί σε συνοσηλεύόμενους.

Στο νοσοκομειακό περιβάλλον, άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η σίτιση μέσω καθετήρα και η εισαγωγή σε ΜΕΘ (Forster et al, 2012). Οι εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας είναι δυνατό να συμβάλουν στην εξάπλωση της νόσου. Μια εστία μόλυνσης αποτελούν τα χέρια του προσωπικού των νοσοκομείων. Το 59% των εργαζομένων βρέθηκε θετικό για Cdf σε καλλιέργειες από τα χέρια μετά από επαφή με ασθενείς με θετικές καλλιέργειες για Cdf ακόμη και αν ήταν ασυμπτωματικοί. Το Cdf μπορεί να μεταδοθεί από ασθενή σε ασθενή μέσω μολυσμένων οργάνων όπως τα στηθοσκόπια ή τα θερμόμετρα. Επιπλέον παραμένει στις διάφορες επιφάνειες μετά από μόλυνση σε δωμάτια που νοσηλεύονται συμπτωματικοί ασθενείς ή ασυμπτωματικοί φορείς (Gerding et al 2008). Οι καλλιέργειες από τις διάφορες επιφάνειες βρέθηκαν θετικές σε ποσοστό 8%, ακόμη και αν δεν υπήρχαν στο χώρο ασθενείς με θετικές καλλιέργειες για περισσότερες από 48 ώρες (Mc Farland et al, 1989).

Η κλινική επιβάρυνση για ανάπτυξη CDI είναι δυσανάλογα αυξημένη στους ηλικιωμένους, καθώς βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να κολλήσουν το Cdf, αλλά επίσης και σε εκείνους που έχουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD), στους οροθετικούς του ιού ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), καθώς και σε εκείνους που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση οργάνων, ιδίως αν έχουν υπογαμμασφαιριναιμία. Επίσης προδιαθεσικοί παράγοντες είναι και η ανοσοκαταστολή, η λευκοκυττάρωση και η αυξημένη τιμή κρεατινίνης (Sunenshine et al, 2006 - Tacconelli et al, 2009).

Η υποτροπή της CDI και η επαναλοίμωξη είναι συχνές και παρουσιάζονται σε ποσοστό έως και 25% των περιπτώσεων εντός 30 ημερών μετά τη θεραπεία. Ασθενείς με υποτροπιάζον επεισόδιο CDI σε ποσοστό έως και 45% διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επόμενων υποτροπών (McFarland et al, 2002). Η ESCMID έχει αναγνωρίσει την υποτροπή ως το σημαντικότερο πρόβλημα στη θεραπεία της CDI. Στις ομάδες ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής ή ασθενών για τους οποίους η επίπτωση της υποτροπής θα ήταν πιο δραματική, συγκαταλέγονται όσοι είναι ανοσοκατεσταλμένοι, λαμβάνουν συγχορηγούμενα αντιβιοτικά, παρουσιάζουν νεφρική δυσλειτουργία και είναι ηλικίας άνω των 65 ετών (Hu et al, 2009). Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη υποτροπιάζουσας CDI είναι η παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, κάποιο προηγούμενο επεισόδιο CDI, η μειωμένη ανοσιακή απόκριση στην τοξίνη A του Cdf και η νοσηλεία στη ΜΕΘ.

5.3. Πηγές

Η CDI θεωρείται μια νοσοκομειακή λοίμωξη η οποία σχετίζεται με διαμονή σε νοσοκομεία, εγκαταστάσεις μακροχρόνιας φροντίδας, κέντρα ημερήσιας φροντίδας και εξωτερικά ιατρεία (Muto et al, 2005). Το ερώτημα όμως κατά πόσον ο οργανισμός μολύνθηκε μες στο νοσοκομείο, ή το κλωστηρίδιο ήταν ήδη εγκατεστημένο σε αυτόν ως μέρος της εντερικής μικροχλωρίδας του ασθενούς δεν έχει απαντηθεί πλήρως. Οι ασθενείς σπάνια ελέγχονται για Cdf κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο ενώ ίσως να ελεγχθούν αργότερα κατά την περίοδο νοσηλείας τους. Ασυμπτωματικοί φορείς του Cdf μπορεί να γίνουν συμπτωματικοί μετά από έκθεση σε συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου μέσα στο νοσοκομείο και να εμφανίσουν συμπτώματα διάρροιας. Η μετάδοση του Cdf γίνεται μέσω επιφανειών μολυσμένων με σπόρια ή από τα χέρια του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού ή από μολυσμένο συνοσηλευόμενο.

Άλλες πηγές που δεν σχετίζονται με υγειονομικές εστίες είναι η έκθεση σε σπόρια εδάφους, η μετάδοση από κατοικίδια ζώα (σκύλους, γάτες, άλογα), ή άλλα ζώα (χοίρους, βοοειδή, κοτόπουλα, ποντίκια), ή από μολυσμένα τρόφιμα (κρέας, κιμά), ή έκθεση επιφανειών της οικίας στο μολυσματικό κλωστηρίδιο μετά από κρούσματα διάρροιας (Mayo Clinic Cdf prevention).

5.4. Κλινική εικόνα

Η κλινική παρουσίαση της λοίμωξης από Cdf (CDI) ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου κυμαίνεται από ασυμπτωματική ή ήπια διάρροια, σε κολίτιδα ή ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα και σπάνια σε απειλητική για τη ζωή με ειλεό και τοξικό megacolon όπου απαιτείται χειρουργική επέμβαση (Mayo Clinic Cdf prevention). Επιπλοκές της CDI μπορεί να περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενα επεισόδια CDI, σηψαιμία ή οξεία κοιλία. Επαναλοίμωξη συμβαίνει σε ποσοστό μέχρι και 25% μετά το πρώτο επεισόδιο της CDI και 50% μετά το δεύτερο επεισόδιο, ακόμη και μετά τη θεραπεία.

Στα τυπικά χαρακτηριστικά της CDI περιλαμβάνονται: Υδαρής διάρροια (15-30 ημερησίως με αίμα, βλέννη και πύον), κοιλιακό άλγος ή κολικός, με ευαισθησία στην ψηλάφηση και κράμπες, πυρετό, ναυτία, λευκοκυττάρωση και υπολευκωματιναιμία. Σε κεραυνοβόλο κολίτιδα παρουσιάζονται συμπτώματα παραλυτικού ειλεού, με διάρροια, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ταχυκαρδία, υπόταση, περιφερικό οίδημα, τοξικό megacolon (Sunenshine et al, 2006).

Μολονότι τα κλινικά χαρακτηριστικά της CDAD είναι ευκρινή, είναι σχετικά μη ειδικά. Μια χαμηλή πυρετική κίνηση (28%) μπορεί να συνοδεύει την ύπαρξη πόνου στο υπογάστριο ή κράμπες (22%) και υδαρείς ή μαλακές διαρροϊκές κενώσεις με πιθανή πρόσμιξη βλέννας ως και 20 φορές ημερησίως. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίζουν κακουχία, ναυτία ή εμέτους. Λευκοκυττάρωση παρατηρείται στο 50% των περιπτώσεων. Τα συμπτώματα συνήθως ξεκινούν 5-10 μέρες μετά την έναρξη χορήγησης των αντιβιοτικών αλλά μπορεί να διακυμαίνονται από 1 ημέρα ως 10 εβδομάδες κατά την πορεία της θεραπείας. Οι σοβαρές περιπτώσεις CDAD είναι δυνατό να εμφανιστούν χωρίς διάρροιες αλλά με τοξικό megacolon, μαζί με ασκίτη και χαμηλή αλβουμίνη. Η CDAD μπορεί να εκδηλωθεί και εκτός παχέος εντέρου, συνήθως σε ασθενείς με συνοσηρότητα, εμφανιζόμενη με πυρετό και τοπικά πόνο χωρίς διάρροια. Τέτοιες περιπτώσεις περιλαμβάνουν την βακτηριαιμία, τα ενδοκοιλιακά αποστήματα και τα εξωκοιλιακά αποστήματα (π.χ. μολύνσεις ποδός, εγκεφαλικό απόστημα).

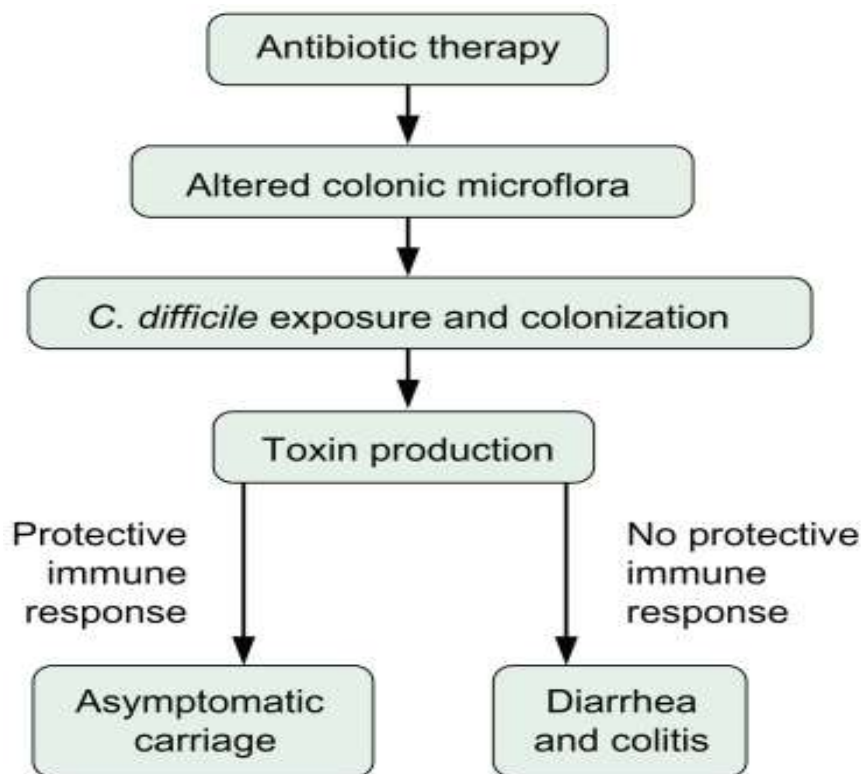
Ο ορισμός της νοσοκομειακής CDAD περιλαμβάνει: διάρροια (5 ή περισσότερες σε διάστημα 36 ωρών) καθώς και χρήση αντιβιοτικών τις προηγούμενες 8 εβδομάδες, ανίχνευση της τοξίνης του Cdf και ανταπόκριση στη θεραπεία. Καθυστερημένη εμφάνιση της CDAD ορίζεται ως έναρξη των συμπτωμάτων 2 εβδομάδες μετά την έκθεση. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι η συχνότητα των κενώσεων ήταν μικρότερη για τη νοσοκομειακή CDAD ή τους νοσηλευόμενους ασθενείς σε σχέση με αυτή της εξωνοσοκομειακής CDAD (Sunenshine et al, 2006).

5.6. Συνέπειες

Οι συνέπειες των λοιμώξεων με Cdf περιλαμβάνουν παράταση της νοσηλείας στο νοσοκομείο, υψηλότερο ποσοστό επανεισαγωγών και αυξημένα ιατροφαρμακευτικά κόστη, καθώς και την ανάπτυξη επαναλαμβανόμενων κρουσμάτων CDI (Ghantaji et al, 2010). Οι επιπλοκές της CDI εμφανίζονται ως σοκ, βακτηραιμία, τοξικό megacolon, εντερική διάτρηση και κολεκτομή (Forster et al, 2012). Δεν είναι ανησυχητική πλέον μόνο η έξαρση εμφάνισης κρουσμάτων CDI που αναφέρονται, αλλά και ότι το Cdf πλήττει πληθυσμούς που ιστορικά πιστευόταν ότι δεν ήταν σε ομάδες υψηλού κινδύνου μόλυνσης (εγκυμονούσες γυναίκες, νέες μητέρες κατά τους πρώτους μήνες μετά από τον τοκετό και παιδιά) (Lessa et al, 2012). Βέβαια δεν είναι όλα τα νέα απογοητευτικά, καθώς υπάρχουν νέες θεραπείες και δοκιμάζονται πλέον πιο αποτελεσματικά προγράμματα ελέγχου της μόλυνσης.

Η συχνότερη παρενέργεια της αντιβιοτικής θεραπείας είναι η σχετιζόμενη με τη λήψη αντιβιοτικών διάρροια (ΔΣΑ). Η επίπτωσή της ποικίλει, όμως, μπορεί να συμβεί έως και στο 39% των νοσηλευόμενων ασθενών. Τα αντιβιοτικά που εμπλέκονται είναι κυρίως ευρέως φάσματος, ίσως επειδή προκαλούν μεγαλύτερες μεταβολές στη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου (Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Η παθογένεση της CDAD (Clostridium difficile-associated diarrhea) και της κολίτιδας.



Πηγή: Elsevier. Reproduced with permission from Kyne L, Farrell R, Kelly CP. Clostridium difficile (Gastroenterol Clin North Am. 2001;30(3):753–777)

Σε κάποιους ανθρώπους το παθογόνο Cdf που φυσιολογικά υπάρχει στο έντερο σε χαμηλά επίπεδα, αναπτύσσεται σε μεγάλο αριθμό και παράγει τοξίνες που προκαλούν βλάβες στο έντερο. Γι' αυτούς τους λόγους έχουν γίνει έρευνες για την προληπτική επίδραση των προβιοτικών (*S. boulardii* και *Lactobacillus*) στην επανεμφάνιση της λοίμωξης από Cdf (Na and Kelly, 2011 - Mc Farland, 2006). Η δράση των προβιοτικών στην πρόληψη της ΔΣΑ ποικίλει από πολύ καλή έως μέτρια.

Το 2005 οι Dendukuri et al ανασκόπησαν τις έρευνες των οποίων κύριο εύρημα ήταν η πρόληψη ή η θεραπεία της διάρροιας της σχετιζόμενης με το Cdf. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι έως τότε έρευνες παρείχαν ανεπαρκή στοιχεία για την καθημερινή χρήση των προβιοτικών στην πρόληψη ή θεραπεία της διάρροιας αυτής της μορφής.

5.7. Πώς δημιουργείται μια λοίμωξη από το Clostridium Difficile

Η λοίμωξη συμβαίνει με την κατάποση σπορίων Cdf από έναν ευαίσθητο ξενιστή. Τα σπόρια αυτά είναι εξαιρετικά ανθεκτικά και αποβάλλονται από τα κόπρανα μολυσμένων ασθενών (Lessa et al, 2012). Μεταφέρονται εύκολα μέσω ατόμων (συνήθως από τα χέρια του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού), φοιτητών και του αέρα, και θεωρούνται οι κύριοι φορείς της περιβαλλοντικής αντοχής και της μετάδοσης μέσω των ξενιστών (Martinez et al, 2012). Το Cdf είναι ένα σημαντικό νοσοκομειακό παθογόνο που το νοσοκομειακό περιβάλλον και οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτική θεραπεία αποτελούν ιδανικό οικοσύστημα για την ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό και τη διατήρησή του (Mayo Clinic Cdf prevention).

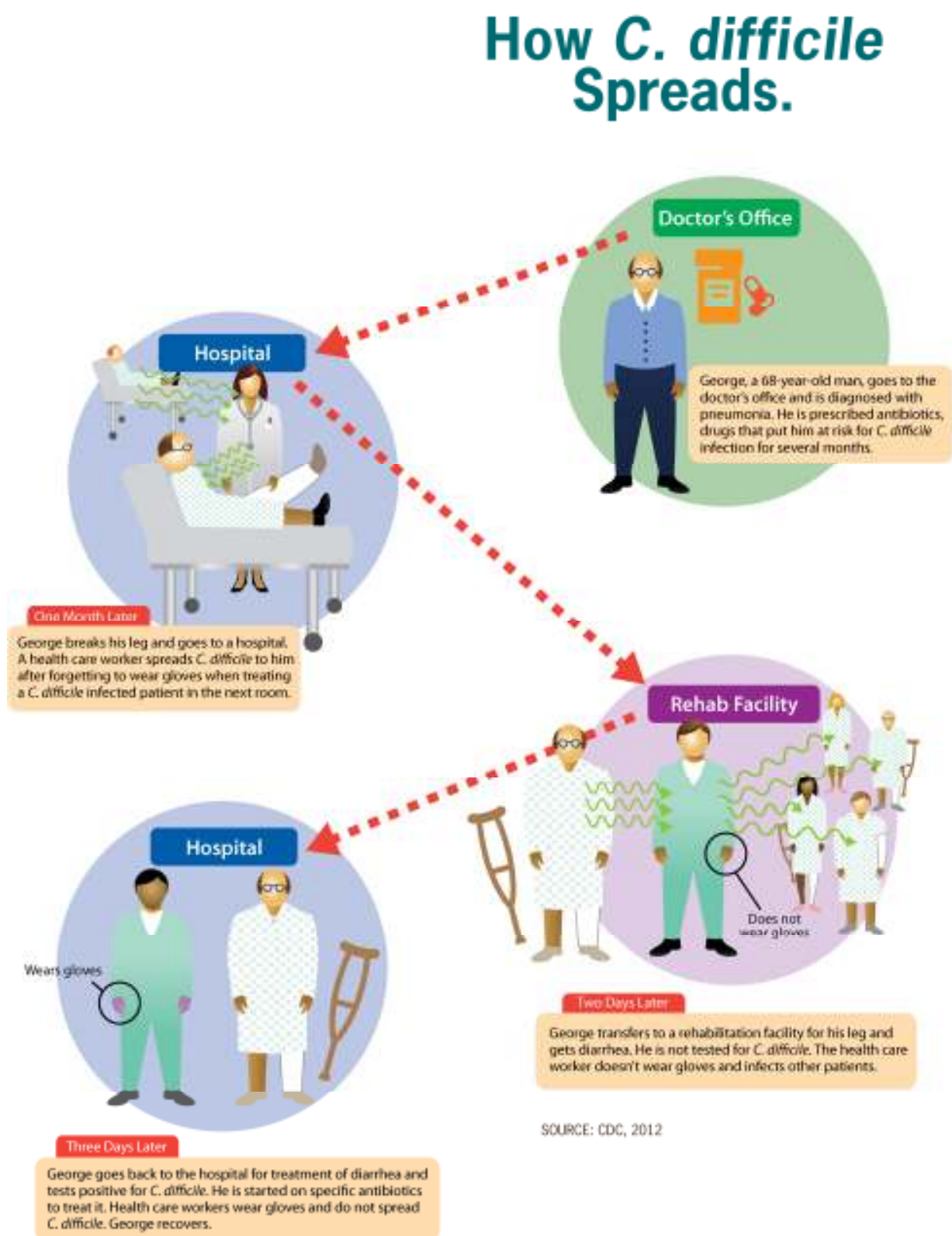
Καθώς οι φθοριοκινολόνες χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο, η ανάπτυξη αντιβιοτικής αντοχής των στελεχών Cdf και η δημιουργία υπερλοιμογόνων στελεχών του κλωστηριδίου αποτελεί βασική ανησυχία της ιατρικής κοινότητας (He et al, 2012).

Το Cdf μεταδίδεται από άτομο σε άτομο μέσω της κοπρανοστοματικής οδού, όπου τα σπόρια που αποβάλλονται από τα κόπρανα επιβιώνουν για χρόνια στο περιβάλλον. Ωστόσο, ο οργανισμός σχηματίζει μεγάλο αριθμό θερμοανθεκτικών σπορίων, τα οποία δεν θανατώνονται από τα αλκοολούχα καθαριστικά χεριών ή με τα συνηθισμένα καθαριστικά επιφανειών. Έτσι, αυτά τα σπόρια παραμένουν ζωντανά στο νοσοκομείο ή άλλη ιατρονοσηλευτική μονάδα για μεγάλες χρονικές περιόδους, και εξαιτίας αυτού του γεγονότος, τα βακτήρια αυτά είναι δυνατόν να καλλιεργηθούν σε σχεδόν οποιαδήποτε επιφάνεια στους χώρους του νοσοκομείου. Μόλις αυτά τα σπόρια προσληφθούν από έναν ασθενή, περνούν μέσα από το στομάχι αλώβητα λόγω της αντοχής τους στα οξέα, και μπορεί να βλαστήσουν στο κόλον κατά την έκθεση σε χολικά οξέα, και να πολλαπλασιαστούν (Εικόνα 2).

Αρκετά αντισηπτικά που χρησιμοποιούνται στα νοσοκομεία είναι αναποτελεσματικά στα σπόρια του Cdf και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί και να προάγουν τη δημιουργία σπόρων. Απολυμαντικά που περιέχουν χλωρίνη είναι αποτελεσματικά στη θανάτωση αυτών των βακτηρίων και των σπορίων τους (Roehr, 2007). Συχνά η γρήγορη εναλλαγή ασθενών στους θαλάμους σε συνδυασμό με το ελλιπές προσωπικό καθαρισμού, δεν επιτρέπει την ενδελεχή απορρύπανση όλων των επιφανειών συντηρώντας τον αποικισμό του Cdf.

Η CDI εμφανίζεται όλο και συχνότερα ως αιτία διάρροιας σε περιπατητικούς ασθενείς και άτομα που δεν έχουν νοσηλευτεί σε υγειονομικές μονάδες περίθαλψης. Κι ενώ οι αιτίες για τη νοσοκομειακή CDI έχουν σχεδόν πλήρως διερευνηθεί, ελάχιστα έχουν εξακριβωθεί για τους παράγοντες κινδύνους της εξωνοσοκομειακής CDI.

Εικόνα 2: Η πορεία της διάδοσης του Cdf



Πηγή: Wikipedia (File: How Clostridium Difficile spreads.png)

Η μετάδοση του κλωστηριδίου μέσω της διατροφής είναι κάτι που πιθανολογείται αλλά προς το παρόν τα αποδεικτικά στοιχεία ούτε το επιβεβαιώνουν, ούτε το αναιρούν. Σε πρόσφατες μελέτες απομονώθηκαν στελέχη του Cdf σε τρόφιμα στις Ηνωμένες Πολιτείες, τον Καναδά και την Ευρώπη σε προϊόντα με βάση το κρέας που προορίζονται για ζωοτροφές, γεγονός που εγείρει ερωτήματα για τη μετάδοση του παθογόνου αυτού στον άνθρωπο μέσω κατανάλωσης μολυσμένων προϊόντων.

Σαφώς, το Cdf αποτελεί ένα καθιερωμένο ανθρώπινο και ζωικό παθογόνο στο οποίο φαίνεται να υπάρχει μεταξύ ορισμένων ζωικών και ανθρώπινων στελεχών σημαντική αλληλεπικάλυψη της αλληλουχίας γονιδίων τους. Δεν είναι ξεκάθαρο ωστόσο τι συνεπάγεται αυτό για την επιδημιολογία της CDI, και αν και πώς επηρεάζει τη μετάδοση ζωνοσογόνων. Καμία μελέτη δεν έχει απόλυτα αποδείξει τη μετάδοση CDI σε άνθρωπο ως αποτέλεσμα επαφής με ζώο, αν και έχει προταθεί από κάποιες μελέτες. Ακόμη και εάν η μετάδοση του Cdf από τα ζώα στους ανθρώπους εμφανίζεται σπάνια, μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική πηγή νέων στελεχών του Cdf, συμπεριλαμβανομένων και ανθεκτικών στελεχών στα αντιβιοτικά (τα λεγόμενα υπερλοιμογόνα στελέχη, όπως αυτά με αντοχή στις φθοριοκινολόνες). Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν ή πόσο συχνά το Cdf μεταδίδεται από τα ζώα στον άνθρωπο, ή αντιστρόφως, ή έστω αν η παρουσία των κοινών στελεχών στα ζώα και τον άνθρωπο αντικατοπτρίζει την έκθεση σε μια κοινή περιβαλλοντική δεξαμενή μόλυνσης.

Εξακολουθούν να υφίστανται ερωτήματα σχετικά με το μηχανισμό μέσω του οποίου το Cdf εισάγεται εντός ή επί των τροφίμων. Παρόλο που η πηγή μόλυνσης φαίνεται να είναι άγνωστη, πιθανώς το Cdf στο μολυσμένο κρέας προέρχεται από το δέρμα των ζώων που προορίζονται για τροφή, με αρχική δεξαμενή μόλυνσης το εντερικό περιεχόμενο. Εσωτερική μόλυνση του κρέατος είναι επίσης πιθανή, διότι σπόρια του Cdf έχουν βρεθεί στο σκελετικό μυ αλόγων. Έτσι, η μετάδοση είναι δυνατή μέσω των σπορίων που μπορεί να ενυπάρχουν στο κρέας και δεν μπορεί να αποφευχθεί με προσεκτική επεξεργασία κατά τη διακίνησή του ή σχολαστικό καθαρισμό των επιφανειών που τοποθετήθηκε. Σε αντίθεση με άλλες βακτηριακές μολύνσεις του κρέατος, το μαγείρεμα πιθανόν να μη σκοτώνει τα σπόρια του Cdf, τα οποία μπορούν να επιβιώσουν στο βόειο κρέας παρά το σωστό χειρισμό και τις ενδεδειγμένες θερμοκρασίες μαγειρέματος.

Αν η μετάδοση πράγματι συμβαίνει από τα ζώα στον άνθρωπο, είναι απαραίτητο να χαρακτηριστεί η δυναμική αυτής της μετάδοσης, συμπεριλαμβανομένου του κατά πόσον πραγματοποιείται άμεσα από την επαφή ζώου με τον άνθρωπο ή έμμεσα, όπως μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων τροφίμων. Σε πολλά από τα κρούσματα που έχουν εντοπιστεί, φαίνεται να ενοχοποιείται το μολυσμένο περιβάλλον (π.χ. χώμα ή νερό για άρδευση) για την

μεταφορά των βακτηρίων στα βρώσιμα φυτά. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα παθογόνα έχουν ενσωματωθεί κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των φυτών, περιορίζοντας την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελέγχου που βασίζονται στους κανόνες υγιεινής και καθαρισμού των εγκαταστάσεων. Το Cdf έχει απομονωθεί σε διάφορες περιβαλλοντικές πηγές, όπως το έδαφος, το νερό της θάλασσας και το γλυκό νερό. Το σίγουρο είναι ότι άνθρωποι και ζώα εκτίθενται σε πολλαπλές πηγές σπορίων Cdf αλλά το αν η έκθεση αυτή θα οδηγήσει σε λοίμωξη ή όχι είναι ένα κρίσιμο ζήτημα για τη βελτίωση του ελέγχου της CDI (Gould and Limbago, 2010).

5.8. Πώς μεταδίδεται το Clostridium Difficile

Τα κλωστρίδια είναι ευκίνητα βακτήρια, τα οποία βρίσκονται παντού στη φύση, και ιδιαίτερα στο έδαφος. Κάτω από το μικροσκόπιο, εμφανίζονται ως μακριά, ακανόνιστα (ραβδοειδή ή ατρακτοειδή) κύτταρα με ένα εξόγκωμα στο κάθε άκρο τους (Εικόνα 3). Δείχνουν βέλτιστη ανάπτυξη σε άγαρ ανθρώπινου αίματος σε θερμοκρασίες σώματος απουσία οξυγόνου (Ryan and Ray, 2004).

Εικόνα 3: Μεμονωμένοι, ραβδοειδείς βάκιλλοι Cdf όπως φαίνονται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο



Πηγή: Wikipedia (File: Clostridium Difficile EM.png)

Ο κύκλος ζωής του Cdf αρχίζει με τη μορφή σπορίων. Αυτά τα σπόρια μεταδίδονται εύκολα και είναι ανθεκτικά στη θερμότητα, τα οξέα, τα αντιβιοτικά και τα βιοκτόνα προϊόντα καθαρισμού. Οι σπόροι μπορούν να παραμείνουν βιώσιμοι ακόμα και για μήνες εκτός του ανθρώπινου σώματος. Στο νοσοκομείο μπορούν να βρεθούν στο κρεβάτι, τα έπιπλα, τον ιατρικό εξοπλισμό καθώς και το δέρμα και τα κοσμήματα όσων έρχονται σε επαφή με το μολυσμένο ασθενή (προσωπικό και συγγενείς).

Μετά την κατάποση, τα βλαστικά κύτταρα καταστρέφονται από τα γαστρικά οξέα ενώ τα ανθεκτικά σπόρια διέρχονται από το στομάχι και μπορούν να βλαστήσουν στο λεπτό έντερο σε βλαστικά κύτταρα μετά από έκθεσή τους στα χολικά άλατα, και στη συνέχεια να αποικίσουν το κόλον (Routanen and Simor, 2004).

Τα υγιή άτομα συνήθως προστατεύονται από CDI λόγω της φυσιολογικής βακτηριακής εντερικής χλωρίδας, η οποία αποτρέπει τον αποικισμό και την ανάπτυξη του Cdf (αντίσταση στον αποικισμό). Διατάραξη της κανονικής μικροχλωρίδας μετά από λήψη αντιβιοτικών επιτρέπει στο Cdf να πολλαπλασιάζεται και να παράγει τοξίνες, προκαλώντας τη CDI συνοδευόμενη από διάρροια και κολίτιδα. Χαμηλή συγκέντρωση ή απουσία στον ορό

αντισωμάτων IgG κατά των τοξινών του Cdf έχει αποδειχθεί ότι προσδίδει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης CDI μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών που έχουν αποικιστεί από αυτό το βακτήριο. Το τοξινογόνο Cdf μπορεί να ταυτοποιηθεί σε περισσότερο από το 95% των περιπτώσεων ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και στο 15-25% των κρουσμάτων διάρροιας που σχετίζεται με αντιβιοτικά (Giesemann et al, 2008).

Οι σπόροι του Cdf βρίσκονται ευρέως στο περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων των μπάνιων, των πτερύγων των νοσοκομείων και των παιδικών σταθμών. Σε κάποιους ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτικά, μεταβάλλεται η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου τους, κυρίως τα βακτηριοειδή (>90%), με αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη του Cdf (όπως φαίνεται και στην εικόνα 1). Το Cdf είναι ένα gram θετικό αναερόβιο σπορογόνο παθογόνο που προκαλεί τις εντερικές αλλοιώσεις μέσω των τοξινών απελευθερώνει:

- την Τοξίνη A ή εντεροτοξίνη, που προκαλεί έκκριση ύδατος και φλεγμονή βλεννογόνου.
- την Τοξίνη B ή κυτοτοξίνη, που έχει κυτταροτοξική δράση.

Ωστόσο δεν παράγουν όλα τα στελέχη τοξίνες, ούτε είναι όλα παθογόνα. Επίσης, δεν αναπτύσσουν CDI όλοι οι ασθενείς που έχουν αποικιστεί από Cdf γεγονός που υποδηλώνει ότι εκτός από την παρουσία του, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες σημαντικοί στην παθογένεια της νόσου. Μόνο τα τοξινογόνα στελέχη του Cdf φαίνονται να σχετίζονται με τη CDI. Τα στελέχη αυτά απελευθερώνουν στο έντερο την τοξίνη B, η οποία καταστρέφει τον εντερικό βλεννογόνο προκαλώντας νέκρωση και κυτταρική βλάβη (Giesemann et al, 2008) και επιπλέον σχηματίζει ψευδομεμβράνες, ενώ η τοξίνη A ευθύνεται για τις υδαρείς διάρροιες. Το παθογόνο στέλεχος του Cdf παράγει 16 φορές περισσότερη A τοξίνη και 23 φορές περισσότερη B τοξίνη και σε ταχύτερο ρυθμό σε σχέση με τα λοιπά στελέχη.

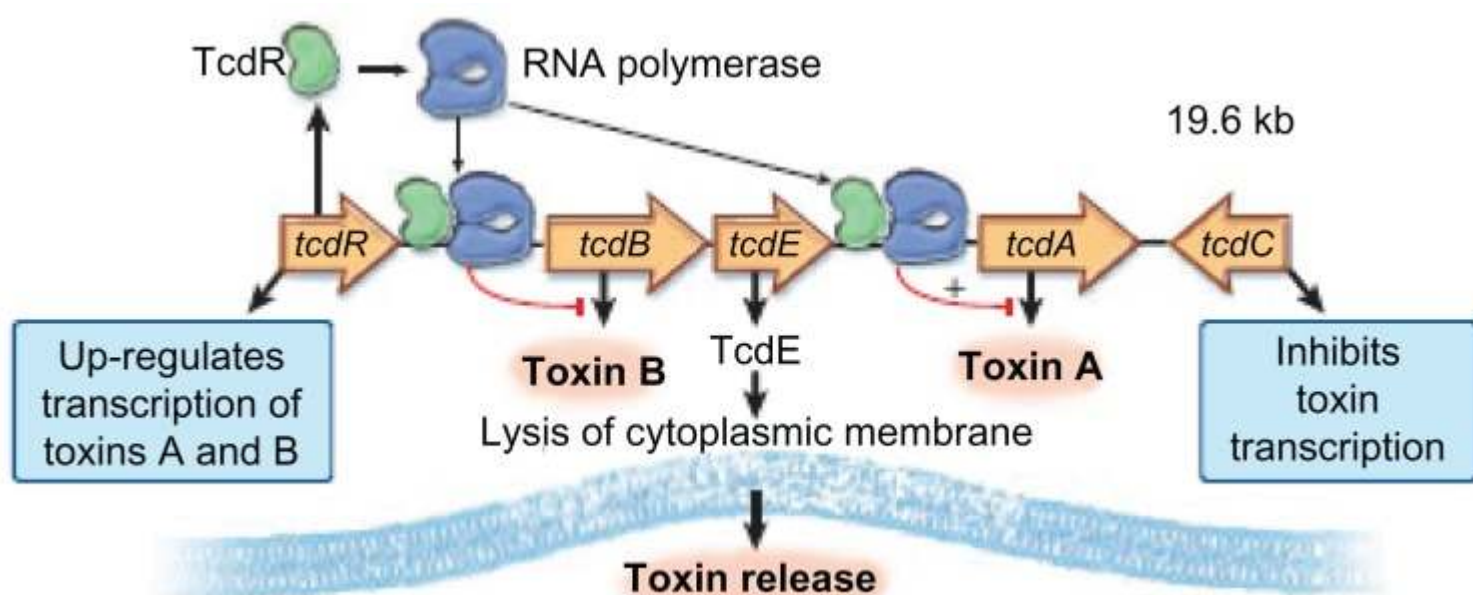
Η εμφάνιση και η βαρύτητα της λοίμωξης εξαρτάται από την ανοσολογική απάντηση του κάθε ατόμου και την ικανότητα παραγωγής αντισωμάτων εναντίον των τοξινών. Τα άτομα που παράγουν αντισώματα εναντίον της A τοξίνης είναι καλύτερα προστατευμένα από αυτά με χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων τα οποία είναι περισσότερα ευπαθή σε παρατεταμένες ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις CDAD. Οι ασυμπτωματικοί φορείς του Cdf διαχέουν συνεχώς οργανισμούς ικανούς να παράγουν τοξίνη μολύνοντας το περιβάλλον. Το 3-5% του γενικού ενήλικου πληθυσμού και ως τα 2/3 των νοσηλευόμενων ασθενών είναι αποικισμένοι από το Cdf.

Το Cdf μπορεί να παράγει μέχρι και 6 διαφορετικούς τύπους τοξινών όπως μαστίγια, τριχίδια και πρωτεολυτικά ένζυμα, πρωτεΐνες επιφανειακού στρώματος και παράγωγα παρακρεοζόλης, αλλά οι κύριοι επιμολυντικοί παράγοντες του Cdf είναι οι 2 κυτοτοξίνες, η τοξίνη A (TcdA) και η τοξίνη B (TcdB) (Holger et al, 2004). Τα γονίδια των TcdA και TcdB χρωμοσωμικά εντοπίζονται μαζί με τρία βοηθητικά γονίδια σχηματίζοντας τον 19.6-kb

παθογενετικό τόπο (Εικόνα 4). Τα βοηθητικά αυτά γονίδια είναι:

- το TcdR, το οποίο κωδικοποιεί μια εναλλακτική RNA πολυμεράση παράγοντα σίγμα που είναι ένας θετικός ρυθμιστής της παραγωγής τοξίνης,
- το TcdC, ένας αρνητικός ρυθμιστής της παραγόμενης τοξίνης που παρεμβαίνει με την RNA πολυμεράση που σχηματίζονται με το TcdR,
- και το TcdE, ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που μοιάζει με χολίνη.

Εικόνα 4: Ο παθογενετικός τόπος του *Clostridium difficile*. Ο 19.6-kb παθογενετικός τόπος κωδικοποιεί την τοξίνη A (*tcdA*), την τοξίνη B (*tcdB*), ένα θετικό ρυθμιστή της αντιγραφής των τοξινών (*tcdR*), και έναν υποτιθέμενο αρνητικό ρυθμιστή της αντιγραφής (*tcdC*). Η δράση του προϊόντος του γονιδίου *tcdE* είναι ασαφής αλλά μάλλον περιλαμβάνει τη διευκόλυνση της απελευθέρωσης των τοξινών από τη λύση της βακτηριακής μεμβράνης. Το στέλεχος NAP-1/027 φέρει μεταλλάξεις στο *tcdC* που εμποδίζει την έκφραση της πρωτεΐνης TcdC.



Πηγή: Massachusetts Medical Society. Modified with permission from Kelly CP, Lamont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008; 359 (18):1932–1940.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το TcdC συνδέεται με σοβαρή λοίμωξη αν και υπάρχουν αντικρουόμενες ενδείξεις για αυτό. Επιπλέον, υπάρχουν στελέχη που δεν παράγουν τοξίνες A και B και συνήθως δεν είναι παθογόνα, αν και η πλειονότητα των παθογόνων στελεχών παράγουν και τις δύο τοξίνες (Giesemann et al, 2008). Επίσης έχουν αναφερθεί στελέχη που παράγουν μια άσχετη τοξίνη δυαδική (CDT) η οποία πιθανώς να έχει ένα ρόλο στην πρόσφυση και τον

αποικισμό των Cdf διεγείροντας τις προεξοχές των μικροσωληνίσκων των κυττάρων των ξενιστών (Just et al, 1995).

Η πλέον προφανής επίδραση των TcdA ή TcdB στα κύτταρα είναι η απώλεια της κυτταροσκελετικής δομής. Αμφότερες οι τοξίνες προκαλούν τη στρογγυλοποίηση ενός ευρέος φάσματος κυτταρικών τύπων. Αν και η TcdA με την TcdB έχουν γενικά τον ίδιο μηχανισμό δράσης, εμφανίζουν πολλές φαινοτυπικές διαφορές (Holger et al, 1995). Κλωνοποιώντας και αναλύοντας την αλληλουχία των τοξινών αυτών, βρήκαν ότι το μοριακό βάρος είναι 308 και 270 kDa αντίστοιχα, ενώ η αμινοξική ανάλυση αποκάλυψε σημαντική ομολογία μεταξύ των δύο τοξινών, η οποία εξηγεί πιθανώς τις παρόμοιες βιολογικές δράσεις αυτών των τοξινών τόσο στα εντερικά όσο και τα μη εντερικά κύτταρα (Pothoulakis, 2000).

Σε καλλιέργεια εντερικών και μη εντερικών κυττάρων, η τοξίνη A δρα κυτταροτοξικά προκαλώντας στρογγυλοποίηση, *in vitro* διαθέτει διεγερτική δράση σε υποβλεννογόνιους εκκριματογωγούς νευρώνες, ενώ σε πειράματα πάνω σε ερυθροκύτταρα κουνελιών εμφανίζει αιματοσυσσωματική δραστηριότητα. Όταν η τοξίνη A χορηγείται στο έντερο των ζώων διεγείρει την έκκριση υγρών και την εντερική φλεγμονή, ενώ παρεντερική έγχυση της νευροτοξίνης σε ζώα εργαστηρίου προκαλεί παράλυση και θάνατο. Αντίθετα, η τοξίνη B δεν προκαλεί εντερικές επιδράσεις σε ζώα, πιθανώς λόγω της απουσίας των υποδοχέων για αυτήν την τοξίνη στο έντερο των ζώων. Η τοξίνη B ωστόσο είναι μία ισχυρή κυτταροτοξίνη που προκαλεί στρογγυλοποίηση των κυττάρων σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, και όπως και η τοξίνη A είναι θανατηφόρος όταν εγχύεται σε ζώα. Μολονότι η τοξίνη B είναι ανενεργή στο έντερο των ζώων, είναι κυτταροτοξική στις ανθρώπινες εντερικές κυτταρικές γραμμές (Pothoulakis, 2000).

Στην πρόκληση στρογγυλών κυττάρων, η TcdB είναι 100-10.000 φορές ισχυρότερη από την TcdA σε πολλούς τύπους κυττάρων. Η TcdA και η TcdB μπορούν επίσης να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο, διαφορετικό από τη στρογγυλοποίηση των κυττάρων, με την μεν πρώτη να εμφανίζει κυτταροτοξική δράση ενώ η δεύτερη κυτταροπαθητική. Ο κυτταρικός θάνατος προκύπτει μέσα από μηχανισμούς απόπτωσης (εξαρτώμενη ή μη από το p-53 ή από την κασπάση) ή νέκρωσης.

Η TcdA και η TcdB προκαλούν μια σειρά αλλαγών στα κύτταρα που μπορεί να μην έχουν όλες ως αποτέλεσμα τη στρογγυλοποίηση ή τον θάνατο, αλλά συμβάλλουν στην παθογένεια. Η αδρανοποίηση των Rho GTPασών από την TcdA και την TcdB οδηγεί σε διάρρηξη των κυτταρικών δεσμών, κάτι που συντελεί στη συσχέτιση της αύξησης της επιθηλιακής διαπερατότητας και της συσσώρευσης υγρού στον εντερικό σωλήνα με CDAD (Just et al, 1995). Και οι δύο τοξίνες επίσης προάγουν την έκκριση κυτοκινών στα επιθηλιακά και ανοσοποιητικά κύτταρα. Οι δύο τοξίνες μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν άμεσα την απελευθέρωση από τα

ανθρώπινα μονοκύτταρα προφλεγμονώδων κυτοκινών (πχ IL-1β, TNF-α και IL-6), ενώ η τοξίνη A διεγείρει τα ανθρώπινα ουδετερόφιλα, όπως αποδεικνύεται από την αύξηση των επιπέδων ασβεστίου και τη χημειοταξία (Pothoulakis, 2000). Ο IL-8 ιδιαίτερα παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια του Cdf καθώς σχετίζεται με την επιστράτευση και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων, τα οποία βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στις περιοχές φλεγμονής από Cdf. Τέλος, ένας πολυμορφισμός του γονιδίου του IL-8 έχει συσχετισθεί με ευαισθησία σε υποτροπιάζουσα CDAD.

5.9. Διάγνωση

Το ενδεχόμενο ελέγχου για το Cdf θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου. Η δοκιμασία Cytotoxin Assay σε κυτταροκαλλιέργεια (CCA) για το Cdf ελέγχει την ύπαρξη της B τοξίνης, έχοντας ευαισθησία 67-100% και ειδικότητα 85-100% και δίνει αποτελέσματα εντός 48-72 ωρών. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα έχουν βρεθεί στο 17-55% των περιπτώσεων, ακόμα και σε περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας (Chico and Chico, 2005). Η δοκιμασία στα κόπρανα είναι πιθανότερο να είναι θετική σε συμπτωματικούς ασθενείς παρά σε ασυμπτωματικούς φορείς (Lessa et al, 2012). Η ανοσοενζυμική μέθοδος είναι ειδική σε ποσοστό 70-95% και ταχεία αλλά έχει ευαισθησία 50-90% (δεν μπορεί να ανιχνεύσει χαμηλά επίπεδα τοξίνης). Σε περίπτωση που η αρχική δοκιμασία είναι αρνητική, είναι σχεδόν απίθανο η επανάληψή της να βγάλει θετικό αποτέλεσμα και για το λόγο αυτό δεν συστήνεται. Η σιγμοειδοσκόπηση βοηθάει στη διάγνωση της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας στην ομάδα των ασθενών με συνεχιζόμενη διάρροια παρά το αρνητικό τεστ κυτταροτοξινών. Η καλλιέργεια κοπράνων συνήθως δεν εφαρμόζεται στην κλινική πρακτική. Έκδηλη είναι η λευκοκυττάρωση ιδιαίτερα σε σοβαρές περιπτώσεις. Η CDAD θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών με λευκοκυττάρωση αγνώστου αιτιολογίας (Périn et al, 2004).

Οι απεικονιστικές τεχνικές, όπως η ακτινογραφία, η αξονική τομογραφία και η ενδοσκόπηση χρησιμοποιούνται μερικές φορές, ενώ τα στοιχεία ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας κατά την κολονοσκόπηση αποτελούν διαγνωστικά στοιχεία για τη CDI. Παρόλο που οι απεικονιστικές τεχνικές μπορούν να αναγνωρίσουν μόνο την κολίτιδα και όχι την αιτία της, παραμένουν όμως σημαντικές σε περιπτώσεις στις οποίες δεν υπάρχει δείγμα κοπράνων για εργαστηριακή ανάλυση, δηλαδή στις περιπτώσεις ασθενών με ειλεό, τοξικό megacolon και PMC οι οποίοι δεν έχουν διάρροια (Bartlett, 2002). Η εξέταση κοπράνων από ασυμπτωματικούς ασθενείς δεν έχει ιδιαίτερη αξία εκτός από την περίπτωση που γίνεται διερεύνηση κάποιας επιδημίας της CDI (Routanem and Simor, 2004).

Η λήψη αντιβιοτικών είναι πιθανό να προκαλέσει διάρροια χωρίς απαραίτητα την ύπαρξη λοίμωξης από το Cdf. Αυτό συμβαίνει γιατί τα αντιβιοτικά μεταβάλλουν τη φυσιολογική λειτουργικότητα του εντέρου όσον αφορά στη διάσπαση των υδατανθράκων, προκαλώντας οσμωτική διάρροια. Στις τυπικές περιπτώσεις η διάρροια αυτή δεν είναι τόσο έντονη όσο στην CDAD και ρυθμίζεται με τη διακοπή των αντιβιοτικών.

Είναι σημαντικό να γίνει διαφορική διάγνωση από πιθανή μολυσματική γαστρεντερίτιδα, διάρροια αγνώστου αιτιολογίας, δυσκοιλιότητα με διάρροια από υπερπλήρωση, λοίμωξη από

Campylobacter, ΙΦΝΕ, λοίμωξη από Salmonella, ισχαιμική κολίτιδα και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Αν τα συμπτώματα εμφανίζονται μετά από μια κολεκτομή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο εμφράκτου του μεσεντερίου και η διαφυγή από την αναστόμωση (Bartlett, 2006).

Πίνακας 1: Στοιχεία για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ οσμωτικής διάρροιας και CDAD

	Οσμωτική διάρροια	CDAD
Λευκοκύτταρα κοπράνων	Αρνητικά	50% θετικά
Ανταπόκριση στη σίτιση	Σταματά	Συνεχίζεται

Πηγή: <http://www.sosiatroi.gr/el/medical-information/journals/177---clostridium-difficile.html>

Η ESCMID, μέσα από τις κατευθυντήριες οδηγίες της, συνιστά μια προσέγγιση δύο διαδικασιών για την ακριβή μικροβιολογική διάγνωση της CDI. Συγκεκριμένα οι δοκιμασίες αυτές θα πρέπει να αποδεικνύουν την παρουσία του Cdf στα δείγματα κοπράνων και ότι οι τοξίνες του Cdf μπορούν να ανιχνευθούν απευθείας στα δείγματα κοπράνων ή να καλλιεργηθούν από βακτήρια Cdf. Έτσι βελτιώνεται η διαγνωστική ακρίβεια στα μικροβιολογικά εργαστήρια που χρησιμοποιούν διαγνωστικές δοκιμασίες με χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα από τη CCA (τυπική δοκιμασία αναφοράς) (Crobach et al, 2009).

5.10. Τρόποι αντιμετώπισης

Ο άμεσος στόχος της θεραπείας της CDI είναι να ανακουφιστούν τα δραστικά συμπτώματα της διάρροιας και της κολίτιδας. Ο απώτερος στόχος της θεραπείας είναι η επανάκτηση της φυσιολογικής βακτηριακής εντερικής χλωρίδας και την εξάλειψη της CDI. Η ιδανική θεραπεία δεν θα απαιτούσε τη λήψη αντιβιοτικών. Ασθενείς με οξεία CDI θα πρέπει να σταματήσουν να λαμβάνουν οποιοδήποτε αχρείαστο αντιβιοτικό, αλλά πολλοί από αυτούς χρειάζονται αντιβίωση για να θεραπεύσουν εκτός από τη CDI και άλλες συνυπάρχουσες λοιμώξεις (Martinez et al, 2012).

Οι υγιείς φορείς χωρίς συμπτώματα δεν χρειάζονται θεραπεία. Σε διαφορετική περίπτωση, η συντηρητική θεραπεία ξεκινά με τη διακοπή των αντιβιοτικών εφόσον είναι δυνατό και την χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής και υγρών (Πίνακας 2). Στην περίπτωση που ο ασθενής έχει άλλες πιο σοβαρές λοιμώξεις που απαιτούν τη χρήση αντιβιοτικών όπως η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, ενδεχομένως να χρειαστεί η συνέχιση της αγωγής. Τα αντιπερισταλτικά φάρμακα δεν συστήνονται καθώς μπορεί να προκαλέσουν έξαρση ή παράταση της νόσου. Οι ασθενείς με διάρροια, πυρετό και λευκοκυττάρωση μπορεί να ξεκινήσουν τη θεραπεία με τη λήψη μετρονιδαζόλης από το στόμα. Τόσο η μετρονιδαζόλη όσο και η βανκομυκίνη είναι αποτελεσματικές με ποσοστό ανταπόκρισης 90-97%. Επειδή η μετρονιδαζόλη είναι πιο φθηνή από τη βανκομυκίνη συνήθως επιλέγεται για ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη εντεροκόκκους, ενώ αποτελεί το φάρμακο εκλογής για πρώτης γραμμής θεραπεία της CDAD. Η χρήση της βανκομυκίνης ενδείκνυται σε ασθενείς με αλλεργία ή δυσανεξία στη μετρονιδαζόλη, την εγκυμοσύνη, το θηλασμό και σε παιδιά νεότερα των 10 ετών.

Στις εγκυμονούσες γυναίκες, η μετρονιδαζόλη διαπερνά τον πλακούντα και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η χορήγησή της είναι ασφαλής για αυτές ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο. Αντοχή στη μετρονιδαζόλη παρατηρείται σπάνια και τυπικά δεν υπάρχει αποτυχία της θεραπείας.

Στην περίπτωση που η CDAD υποτροπιάζει συνίσταται η χορήγηση του ίδιου αντιβιοτικού σχήματος. Τόσο η χρήση της μετρονιδαζόλης όσο και της βανκομυκίνης ενέχουν παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής. Ωστόσο σε περίπτωση μίας δεύτερης ή μεγαλύτερης υποτροπής είναι δυνατό να χορηγηθούν και άλλα θεραπευτικά σχήματα. Κάποια από αυτά είναι ο συνδυασμός μετρονιδαζόλης ή βανκομυκίνης με τον *Saccharomyces boulardii*, από του στόματος. Έτερο σχήμα για πολλαπλές υποτροπές αποτελεί η βανκομυκίνη σε συνδυασμό με ριφαμπίνη για χορήγηση per os.

Πίνακας 2: Κατηγοριοποίηση σοβαρότητας και προτεινόμενη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*

Σοβαρότητα	Κλινικά συμπτώματα	Θεραπεία
Φορέας	Μη εμφανή κλινικά συμπτώματα	Δεν ενδείκνυται θεραπεία
Ήπια έως Μέτρια	Ήπια διάρροια < 12 επεισόδια/ημέρα Χωρίς πυρετό Ήπια έως μέτρια κοιλιακή ενόχληση ή ευαισθησία στην ψηλάφηση Ναυτία με σπάνια ή μηδενικά επεισόδια εμέτου Λευκοκυττάρωση < 20.000	Διακοπή χορηγούμενων αντιβιοτικών Ενυδάτωση Καταγραφή κλινικής εικόνας Απομόνωση Πόσιμη μετρονιδαζόλη 500mg 3 φορές την ημέρα ή ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη 500mg 3 φορές την ημέρα αν δεν είναι ανεκτή η λήψη από του στόματος Πόσιμη βανκομυκίνη 125mg 4 φορές ημερησίως αν δεν είναι ανεκτή η μετρονιδαζόλη
Οξεία	Οξεία > 12 επεισόδια/ημέρα Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα Οξύς κοιλιακός πόνος Ναυτία ή έμετος Ειλεός Σε μονάδα εντατικής θεραπείας Λευκοκυττάρωση > 20.000 Νεφρική ανεπάρκεια	Όπως παραπάνω Πόσιμη βανκομυκίνη 125mg 4 φορές την ημέρα στη θέση της πόσιμης μετρονιδαζόλης Πιθανή προσθήκη ενδοφλέβια μετρονιδαζόλης 500mg 3 φορές ημερησίως Ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη 500mg 3 φορές την ημέρα αν δεν είναι ανεκτή η λήψη από του στόματος
Κεραυνοβόλος	Τοξικό megacolon Περιτονίτιδα Νεφρική ανεπάρκεια Αναπνευστική δυσχέρεια Αιμοδυναμική αστάθεια	Όπως παραπάνω Πιθανή χειρουργική επέμβαση Πόσιμη βανκομυκίνη 125mg 3 φορές ημερησίως και ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη 500mg 3 φορές ημερησίως Πιθανή χρήση ανοσοσφαιρινών

Πηγή: Elsevier. Modified with permission from Leffler DA, Lamont JT. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1899–1912.

Η προοδευτικά ελαττούμενη και κατά ώσεις αντιβιοτική θεραπεία χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανθεκτικών σπόρων που παράγουν τοξίνη αφού η θεραπεία με τα αντιβιοτικά διακοπεί ή ολοκληρωθεί (Πίνακας 3). Κατά τις μέρες εκτός αντιβιοτικής αγωγής, οι σπόροι εκβλαστάνουν και στη συνέχεια τα αντιβιοτικά σκοτώνουν τους σπόρους. Οι ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε από του στόματος σχήμα βανκομυκίνης δεν υποτροπίασαν κατά τους επόμενους 6 μήνες παρακολούθησης.

Πίνακας 3: Προοδευτικά ελαττούμενη και κατά ώσεις αντιβιοτική θεραπεία

Εβδομάδες	Δοσολογία βανκομυκίνης per os
1	125 mg 4 φορές/ημέρα
2	125 mg 2 φορές/ημέρα
3	125 mg /ημέρα
4	125 mg ημέρα παρά ημέρα
5 και 6	125 mg κάθε 3 ημέρες

Πηγή: <http://www.sosiatroi.gr/el/medical-information/journals/177---clostridium-difficile.html>

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί, μη παθογόνοι μικροοργανισμοί οι οποίοι, αφού καταποθούν, είναι δυνατό να παράγουν θεραπευτικά ή προφυλακτικά οφέλη για την υγεία μέσω της βελτίωσης της ισορροπίας της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας. Ο *Saccharomyces boulardii* ο οποίος προαναφέρθηκε μειώνει τον κίνδυνο από περαιτέρω υποτροπές της CDAD κατά 30%. Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την χρήση του είναι η ξηροστομία και η δυσκοιλιότητα. Μυκητισισαιμία έχει αναφερθεί επίσης κατά τη χρήση του σε ασθενείς με βαριά υποκείμενα νοσήματα και για το λόγο αυτό σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή. Σε περιπτώσεις επιπλεγμένες με ειλεΐτιδα ή τοξικό megacolon, η επιπλοκή από μόνη της μπορεί να εμποδίσει τα αντιβιοτικά να επιτύχουν θεραπευτικά επίπεδα. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερες δόσεις βανκομυκίνης από το στόμα, καθώς και βανκομυκίνη με υποκλυσμό ή μέσω ρινογαστρικού καθετήρα, ή και ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη. Αν οι θεραπείες αυτές αποτύχουν, καθώς και σε σοβαρή νόσηση ή διάτρηση του εντέρου είναι δυνατό να χρειαστεί κολοστομία (Dendukuri et al, 200%).

Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να επιχειρηθεί θεραπεία με ανοσοσφαιρίνες ή και βακτηριοθεραπεία. Η χορήγηση ανοσφαιρινών έχει σαν στόχο να προκαλέσει εντονότερη ανοσολογική απάντηση έναντι της CDAD (Stroehlein, 2004). Σε περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας ή πολλαπλών υποτροπών CDAD ανθεκτικών στη θεραπεία, η

βακτηριοθεραπεία έχει επιδείξει κάποια οφέλη. Η τακτική αυτή περιλαμβάνει την έγχυση φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας, για παράδειγμα μέσω ρινογαστρικού καθετήρα, με σκοπό την επαναφορά της φυσιολογικής χλωρίδας, όπως των βακτηριοειδών, τα οποία επιδεικνύουν ανταγωνιστική δράση απέναντι στο Cdf. Αυτή η μέθοδος είναι φθηνή, αποτρέπει τον περαιτέρω αποικισμό και προσφέρει μακράς διάρκειας ύφεση.

Η αντιβιοτική θεραπεία κατά των CDIs μπορεί να μην αποδώσει εξαιτίας αντιβιοτικής αντοχής καθώς και λόγω φυσιολογικών παραγόντων, όπως ο σχηματισμός σπορίων και η προστατευτική δράση της ψευδομεμβράνης.

Η βανκομυκίνη, και σε μικρότερη έκταση η μετρονιδαζόλη, έχουν μη εκλεκτική αντιβακτηριακή δράση, καθώς καταστέλλουν πολλά από τα βακτήρια του εντέρου, συμπεριλαμβανομένης της συμβιωτικής μικροχλωρίδας που ανταγωνίζεται το Cdf για θρεπτικά υλικά και άλλους πόρους (Edlund et al, 1997 – Lofmark et al, 2010). Για τη θεραπεία των CDIs πήραν πρόσφατα έγκριση και νεότερα μόρια όπως η φιδαξομυκίνη, για τα οποία η εμπειρία στην κλινική πράξη είναι μικρή (Cornely et al, 2012), αλλά σε αντίθεση με άλλους παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της CDI, φαίνεται να έχει περιορισμένη δράση κατά της συμβιωτικής χλωρίδας του εντέρου (Louie et al, 2009). Άλλα μόρια που διερευνάται η αποτελεσματικότητά τους έναντι του Cdf είναι η ριφαξιμίνη, η ριφαλαζίλη, η νιταζοξαμίδα, η τιγκεκυκλίνη και η ραμοπλανίνη (Shah et al, 2010).

Η χρήση μεταμόσχευσης κοπράνων από υγιείς ασθενείς σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από Cdf είναι μια επιπλέον μέθοδος η οποία έχει εφαρμοσθεί σε επίμονες περιπτώσεις CDI με στόχο την αποκατάσταση της κανονικής μικροχλωρίδας αν και η χρησιμότητα αυτής της θεραπείας δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί (Paterson et al, 1994 – Brandt et al, 2012).

Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι μια νέα και πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία περιπτώσεων που υποτροπιάζουν, ενώ έχουν επίσης εξεταστεί και εμβόλια, για τα οποία όμως απαιτούνται βάσιμοι ισχυρισμοί για να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν (Mattila et al, 2008).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη με χρήση εικονικού φαρμάκου που δημοσιεύτηκε στο New England Journal of Medicine (2010;362:197-205) ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα δυο μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των τοξινών A και B του Cdf. Τα αντισώματα χορηγήθηκαν με εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε ασθενείς με συμπτωματική τεκμηριωμένη λοίμωξη με Cdf που ελάμβαναν βανκομυκίνη ή μετρονιδαζόλη για τη θεραπεία του. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η υποτροπή της λοίμωξης σε περίοδο 84 ημερών μετά τη χορήγηση των αντισωμάτων ή του εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό υποτροπής ήταν μόνο 7% μεταξύ των ασθενών που έλαβαν με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι 25% στην ομάδα

εικονικού φαρμάκου ($P \leq 0.001$). Σε ασθενείς με περισσότερα του ενός επεισόδια λοίμωξης με Cdf στο παρελθόν, τα αντίστοιχα ποσοστά υποτροπής ήταν 7% και 38% ($P=0.006$). Τουλάχιστον ένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν αναφέρθηκε σε 18 ασθενείς που έλαβαν τα αντισώματα και σε 28 που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Συμπερασματικά, η προσθήκη στη συνήθη θεραπεία μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των τοξινών του Cdf ελάττωσε το ποσοστό υποτροπής της λοίμωξης.

Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας εστιάζουν στη θεραπεία των ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (Bauer et al, 2009). Ωστόσο, υπάρχει αυξημένη επίγνωση για την σημασία της αναγνώρισης και της αντιμετώπισης των ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να νοσήσουν από υποτροπιάζουσα CDI ή των ασθενών για τους οποίους η επίπτωση της υποτροπής θα ήταν πιο δραματική.

Οι αιτίες της υποτροπής δεν έχουν εξακριβωθεί πλήρως. Φαίνεται ότι η υποτροπή σχετίζεται με ένα συνδυασμό αποτυχίας στην αποκατάσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου, με την παρουσία των σπορίων του Cdf στο έντερο και με μία ελαττωμένη ανοσιακή απόκριση του ξενιστή προς τον λοιμογόνο μικροοργανισμό και τις τοξίνες του. Η επαναλοίμωξη επίσης μπορεί να παρουσιαστεί με την έκθεση του ατόμου στην επόμενη πηγή του Cdf. Η υποτροπιάζουσα λοίμωξη CDI αποτελεί ένα δύσκολο πρόβλημα και εμφανίζεται περίπου στο 15-30% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία αρχικά μετρονιδαζόλης ή βανκομυκίνης με επιτυχία. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της επανάληψης είναι παρόμοια με αυτά της αρχικής εμφάνισης με την παρουσία της διάρροιας και συμβαίνει συνήθως μέσα σε 2 εβδομάδες από τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, υποτροπές μπορούν να συμβούν μέχρι και 3 μήνες μετά τη διακοπή της αρχικής αντιβιοτικής θεραπείας. Οι ασθενείς με ήπια συμπτώματα μπορούν να λάβουν συντηρητική αγωγή. Οι πολλαπλές υποτροπές συνήθως αντιμετωπίζονται με μια παρατεταμένη πορεία λήψης από του στόματος βανκομυκίνης. Οι επαναλαμβανόμενες υποτροπές μπορούν να οδηγήσουν σε εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών, και εκτός από τον κλινικό αντίκτυπο, σχετίζεται και με συνέπειες που μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην ευεξία και τη μακροζωία των ασθενών (DuPont, 2011).

5.11. Πρόληψη

Ο κύριος στόχος για την καταπολέμηση της ασθένειας είναι η πρόληψη και η εξάλειψη. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων μέτρων για τον έλεγχο λοιμώξεων στη μείωση της επίπτωσης της CDI. Παρ' όλα αυτά, οι πρόσφατες επιδημίες CDI κάνουν επιτακτική την ανάγκη για καλύτερη λήψη προληπτικών μέτρων. Τα εμβόλια για το Cdf είναι σε εξέλιξη, αλλά ακόμα δεν είναι έτοιμα για χρήση στον πληθυσμό (Owens, 2006).

Ο έλεγχος της λοίμωξης ξεκινά με την πρόληψη και την προσεκτική χρήση των αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων αυτών ευρέος φάσματος. Ιδιαίτερη φροντίδα απαιτείται για τις προφυλάξεις κατά την επαφή. Οι σπόροι του Cdf είναι ανθεκτικοί στα διαλύματα για τα χέρια με βάση την αλκοόλη, και για το λόγο αυτό για το πλύσιμο των χεριών θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαπούνι και νερό, ειδικά όταν συνδυάζεται με τη χρήση γαντιών. Αν είναι πιθανή η επιμόλυνση του ρουχισμού θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μπλούζες μιας χρήσεως. Οι συστάσεις επιπλέον περιλαμβάνουν τον καθαρισμό των διαφόρων οργάνων (π.χ. στηθοσκοπίων) με το κατάλληλο μέσο και όχι απλά με οινόπνευμα. Τέλος, εφόσον είναι δυνατό, οι συμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται σε ξεχωριστό θάλαμο. Ο καθαρισμός του περιβάλλοντος χώρου απαιτεί ειδική φροντίδα με τη χρήση των εγκεκριμένων νοσοκομειακών απολυμαντικών μιας και το νοσοκομειακό περιβάλλον συχνά μολύνεται από ανθεκτικούς σπόρους οι οποίοι παραμένουν στις διάφορες επιφάνειες.

Η ορθή υγιεινή των χεριών είναι ένα σημαντικός παράγοντας στον έλεγχο και την πρόληψη των περισσότερων νοσοκομειακών λοιμώξεων (Dubberke, 2012). Σχεδόν σε όλα τα νοσοκομεία, η χρήση αλκοολικών γελών ως καθαριστικών αποτελεί πλέον την κύρια μέθοδο υγιεινής των χεριών έναντι του καθαρισμού με σαπούνι. Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι η χρήση αλκοολικών αντισηπτικών είναι γρήγορη και θεωρείται αποτελεσματική. Η σωστή υγιεινή των χεριών όμως είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη της μετάδοσης του Cdf στο νοσοκομείο. Το 1989, σε μια μελέτη του McFarland φάνηκε ότι το 59% του προσωπικού του νοσοκομείου ήταν θετικό στην ύπαρξη Cdf στα χέρια τους. Είναι γνωστό ότι οι αλκοολικές γέλες δεν σκοτώνουν τα σπόρια του Cdf. Σε μια άλλη μελέτη του Oughton αξιολογήθηκαν οι διάφορες μέθοδοι υγιεινής των χεριών για την αποτελεσματικότητα απομάκρυνσης του Cdf. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι το κλωστηρίδιο και τα σπόριά του μειώθηκαν σημαντικά με τη χρήση σαπουνιού και νερού, ενώ η χρήση αλκοολικών αντισηπτικών ισοδυναμούσε με καμία παρέμβαση. Είναι δύσκολο βέβαια να καθοριστεί εάν η αυξημένη χρήση των αλκοολικών γελών έχει παίξει κάποιο ρόλο στην αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του Cdf, αλλά τα δεδομένα δείχνουν ότι το ιατρονοσηλευτικό

προσωπικό θα πρέπει να χρησιμοποιεί σαπούνι και νερό για τον αποτελεσματικό καθαρισμό των χεριών του.

Ένας άλλος σημαντικός φορέας στη μετάδοση του Cdf είναι μέσω φοιτητών του νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Το Cdf μπορεί να βρεθεί στο νοσοκομείο στα δάπεδα, στα τροχήλατα κρεβάτια, στα περβάζια, στα κομοδίνα, στις τουαλέτες, στα κουμπιά κλήσης, στις μανσέτες των μηχανημάτων για την πίεση του αίματος, στα ηλεκτρονικά θερμόμετρα και στα σεντόνια. Ως εκ τούτου, η απολύμανση των μολυσμένων αυτών αντικειμένων είναι απαραίτητη για την αποφυγή της μετάδοσης του νοσοκομειακού παθογόνου. Τα απολυμαντικά με βάση τεταρτοταγούς αμμωνίου που χρησιμοποιούνται συνήθως στο νοσοκομείο δεν είναι σποριοκτόνα για το Cdf, ενώ αυτά που περιέχουν χλωρίνη είναι σποριοκτόνα (BBC News Online, 2008).

Ένα άλλο πιθανό μέτρο πρόληψης για την καταπολέμηση του Cdf θα μπορούσε να είναι ο περιορισμός της χρήσης των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) καθώς πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι υπάρχει σύνδεση με τη CDI. Η παθοφυσιολογία πίσω την συσχέτιση αυτή δεν είναι καλά κατανοητή, καθώς τα σπόρια του Cdf είναι γνωστό ότι είναι ανθεκτικά στα οξέα και λογικά θα έπρεπε να μπορούν να περάσουν μέσα από το στομάχι, ανεξαρτήτως αν το περιβάλλον του είναι όξινο ή όχι. Δεν είναι σαφές το πώς η καταστολή οξέος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης μόλυνσης, ενώ διάφορες υποθέσεις σχετίζουν την αλλαγή στην εντερική χλωρίδα λόγω του Cdf με το αυξανόμενο pH ή ότι η χρήση κατασταλτικών του οξέος αποτελεί δείκτη συνοσηρότητας που συντελεί στην CDI.

Τον Ιούνιο του 2000, μετά από σοβαρή σειρά επεισοδίων λόγω του Cdf που εμφανίστηκε σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο στο Πίτσμπουργκ που οδήγησε σε 26 κολεκτομές και 18 θανάτους, συστάθηκε μια επιτροπή πρόληψης του Cdf και οδήγησε σε μια μείωση 78% στη συχνότητα των CDIs καθώς και στα σοβαρά περιστατικά των CDIs. Η επιτροπή αυτή ασχολήθηκε με την εκπαίδευση, την εγρήγορση και ταχύτερη εύρεση περιστατικών, τη διεύρυνση μέτρων ελέγχου της λοίμωξης και την ανάπτυξη μιας ομάδας διαχείρισης της CDI και αντιμικροβιακής αντιμετώπισης. Ο πυρήνας της εκπαίδευσης βασιζόταν σε ένα τυποποιημένο κατάλογο ενεργειών που συνοδευόταν από ξεχωριστά εκτυπωμένα φυλλάδια για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και τους ασθενείς. Οι νοσοκόμες είχαν τη δικαιοδοσία να ζητήσουν έλεγχο για CDI, κάτι που συνετέλεσε στον καλύτερο εντοπισμό μολυσμένων ασθενών. Μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου αποστέλλόταν στους γιατρούς ένα υπενθυμητικό ώστε να προωθούν για έλεγχο άτομα που ανήκουν σε ομάδες κινδύνου για CDI. Εκτεταμένα μέτρα πρόληψης περιλάμβαναν καθαρισμό των νοσοκομειακών χώρων με χλωρίνη, ηλεκτρονικές υπενθυμίσεις, υγιεινή των χεριών με σαπούνι και νερό, παράταση των προφυλακτικών μέτρων σε περιστατικά διάρροιας, και επανέλεγχο εφαρμογής των προληπτικών μέτρων. Τέλος, ένα τυπικό πρόγραμμα

αντιμικροβιακής διαχείρισης καθιερώθηκε, κατά το οποίο ήταν απαραίτητη η έγκριση από γιατρούς και φαρμακοποιούς πριν τη χορήγηση αντιβιοτικών υψηλού κινδύνου για μολυσματικές ασθένειες γιατρούς και φαρμακοποιούς (Martinez et al, 2012).

Μια παρόμοια προσέγγιση πραγματοποιήθηκε πρόσφατα και σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο στη Βοστώνη μετά από παρατηρητική μελέτη που διήρκησε 4 έτη από τον Ιανουάριο του 2004 έως τον Δεκέμβριο του 2008 και αφορούσε στους ενήλικες ασθενείς που νοσηλεύονταν. Η παρέμβαση διακρίθηκε σε μια εκπαιδευτική εκστρατεία, σε μια ομάδα πρόληψης και σε μια ομάδα θεραπείας. Κατά την εκπαίδευση, όλο το νοσηλευτικό προσωπικό ενημερώθηκε σχετικά με την αύξηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των CDIs και ενθαρρύνθηκε να ξεκινήσουν αμέσως διαγνωστικές εξετάσεις, προληπτικά μέτρα απομόνωσης του Cdf (συμπεριλαμβανόταν και το πλύσιμο των χεριών) και θεραπεία για αυτούς που διαγνώστηκαν με CDI. Η ομάδα πρόληψης έδωσε συγκεκριμένες αρμοδιότητες στους γιατρούς, τους ειδικευόμενους, το νοσηλευτικό προσωπικό, τους μικροβιολόγους, τους λοιμωξιολόγους και το προσωπικό καθαρισμού (Πίνακας 4). Επίσης τους έδωσε μία σειρά πρακτικών ελέγχου της μόλυνσης: 1) «Πρόσθετες Προφυλάξεις κατά την Επαφή» που τονιζόταν ιδιαίτερα ο καθαρισμός των χεριών μετά από κάθε επαφή με ασθενή με CDI και τον καθαρισμό των δωματίων μετά την αποχώρηση του ασθενή με σποριοκτόνα απολυμαντικά 2) Διαδικασίες γνωστοποίησης των εργαστηριακών αποτελεσμάτων όταν κάποιος ασθενής βγαίνει θετικός στην εξέταση στο ιατρονοσηλευτικό και βοηθητικό προσωπικό, ειδοποίηση των λοιμωξιολόγων καθώς και τα βήματα που πρέπει να ληφθούν για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης του Cdf μεταξύ των ασθενών 3) Μια ομάδα θεραπείας δημιουργήθηκε για να τυποποιήσει τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή CDI και να δώσει οδηγίες για το πότε απαιτείται χειρουργική επέμβαση. Η συχνότητα εμφάνισης της CDI μειώθηκε (και διατηρήθηκε για τουλάχιστον 21 μήνες) κατά 40% από 1,1 περιπτώσεις ανά 1.000 ημέρες ασθενή σε 0,66 περιπτώσεις ανά 1.000 ημέρες ασθενή (Zar et al, 2007).

Πίνακας 4: Νοσοκομειακές παρεμβάσεις για τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας εξαιτίας ενδονοσοκομειακών CDIs - Πρότυπο κατευθυντήριων οδηγιών για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό σχετικά με την πρόληψη και τη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile* όπως αυτή εφαρμόζεται στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Βοστώνης

Σημείωση: Μετά την καθιέρωση αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών και σε συνέργια με τις υπόλοιπες παρεμβάσεις, καταγράφηκε μείωση της τάξεως του 40% των επεισοδίων CDIs στο νοσοκομείο αυτό.

Στάδια πρόληψης	Στάδια θεραπείας
• Όταν ένας ιατρός, ειδικευόμενος ιατρός, νοσηλευτής ή βοηθός νοσηλευτή υποψιάζεται ότι ένας ασθενής έχει CDI: • Ο ιατρός και ο ειδικευόμενος: - ο Εφαρμόζει τις «Πρόσθετες Προφυλάξεις κατά την Επαφή» - ο Ζητά έλεγχο κοπράνων για τοξίνη του Cdf - ο Διακόπτει τα μη απαραίτητα αντιβιοτικά - ο Διακόπτει όλα τα αντιπερισταλτικά φάρμακα • Ο νοσηλευτής: - ο Συλλέγει το δείγμα κοπράνων για τον έλεγχο ύπαρξης τοξίνης του Cdf - ο Μεταφέρει τον ασθενή σε μονοκλινο δωμάτιο - ο Εφαρμόζει τις «Πρόσθετες Προφυλάξεις κατά την Επαφή» και τοποθετεί ειδική σήμανση στην πόρτα του ασθενούς - ο Διασφαλίζει ότι γάντια και ποδιές μιας χρήσης είναι εύκολα διαθέσιμα στο δωμάτιο του ασθενούς - ο Τοποθετεί ένα στηθοσκόπιο αποκλειστικής χρήσης στο δωμάτιο του ασθενούς - ο Υπενθυμίζει στο προσωπικό να πλένει τα χέρια του με σαπούνι και νερό μετά από κάθε επαφή με τον ασθενή • Το προσωπικό του μικροβιολογικού εργαστηρίου: - ο Ενημερώνει την πτέρυγ του ασθενή σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος για τοξίνη Cdf - ο Προμηθεύει καθημερινά με τη λίστα θετικών αποτελεσμάτων για τον Έλεγχο Λοιμώξεων • Ο υπεύθυνος του Ελέγχου Λοιμώξεων: - ο Ελέγχει τις μικροβιολογικές εξετάσεις καθημερινά για θετικά σε τοξίνη Cdf αποτελέσματα - ο Ενημερώνει την πτέρυγα για να επιβεβαιώσει ότι ο ασθενής με την επιβεβαιωμένη CDI έχει μεταφερθεί σε μονόκλινο δωμάτιο και ότι η ειδική ένδειξη έχει τοποθετηθεί στην πόρτα του ασθενούς.	• Όταν ένας ιατρός, ειδικευόμενος ιατρός, ή νοσηλευτής διαγνώσει ήπια CDI: Όλα τα παρακάτω συμπτώματα εμφανίζονται: διάρροια (<6 επεισόδια/ημέρα), φυσιολογική θερμοκρασία, λευκοκυττάρωση < 15.000, απουσία περιτοναϊκών συμπτωμάτων και καμία ένδειξη σήψης Ιατρός, Ειδικευόμενος ιατρός, ή Νοσηλευτής: - ο Έναρξη χορήγησης πόσιμης μετρονιδαζόλης σε δόση 500 mg κάθε 8 ώρες - ο Αν δεν υπάρξει κλινική βελτίωση σε 48–72 ώρες μετά τη διάγνωση, η κατάσταση του ασθενή κρίνεται και αντιμετωπίζεται ως μέτρια CDI - ο Συνέχιση θεραπείας για τουλάχιστον 14 ημέρες συνολικά και τουλάχιστον 10 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων • Όταν ένας ιατρός, ειδικευόμενος ιατρός, ή νοσηλευτής διαγνώσει μέτρια CDI: Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω συμπτώματα εμφανίζονται: διάρροια (6-12 επεισόδια/ημέρα), πυρετός 37.5–38.5°C, λευκοκυττάρωση 15.000-25.000, ή ξεκάθαρη ορατή σταθερή αιμορραγία στο κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα Ιατρός, Ειδικευόμενος ιατρός, ή Νοσηλευτής: - ο Έναρξη χορήγησης πόσιμης βανκομυκίνης σε δόση 250 mg κάθε 6 ώρες - ο Αν δεν υπάρξει κλινική βελτίωση σε 48–72 ώρες μετά τη διάγνωση, προσθήκη ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη σε δόση 500 mg κάθε 8 ώρες - ο Χρήσιμη θεωρείται η συμβουλή λοιμωξιολόγου - ο Χρήσιμη θεωρείται η κοιλιακή απεικόνιση - ο Συνέχιση θεραπείας για τουλάχιστον 14 ημέρες συνολικά και τουλάχιστον 10 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων • Όταν ένας ιατρός, ειδικευόμενος ιατρός, ή νοσηλευτής διαγνώσει οξεία CDI:

Στάδια πρόληψης	Στάδια θεραπείας
- ο Επισημαίνει την κατάσταση του ασθενούς με CDI στο πληροφοριακό κλινικό σύστημα του νοσοκομείου ή στο έντυπο παρακολούθησης του ασθενούς - ο Επισημαίνει στο προσωπικό καθαρισμού ότι ο ασθενής χρήζει «Πρόσθετες Προφυλάξεις κατά την Επαφή» Προσωπικό καθαρισμού: - ο Πριν τον καθαρισμό του δωματίου, έλεγχος στην πόρτα του ασθενούς για την ειδική σήμανση «Πρόσθετες Προφυλάξεις κατά την Επαφή» - ο Αν υπάρχει η σήμανση «Πρόσθετες Προφυλάξεις κατά την Επαφή», καθαρισμός του δωματίου με τα ειδικά απορρυπαντικά - ο Επιβεβαίωση ότι τα ειδικά απορρυπαντικά χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε ασθενή που φέρει «Πρόσθετες Προφυλάξεις κατά την Επαφή»	Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω συμπτώματα εμφανίζονται: διάρροια (>12 επεισόδια/ημέρα), πυρετός >38.5°C, λευκοκυττάρωση > 25.000, αιμοδυναμική αστάθεια, εντοπισμένος και συνεχής κοιλιακός πόνος, ειλεός, απουσία εντερικών ήχων, ένδειξη σήψης, ανάγκη μεταφοράς σε μονάδα εντατικής θεραπείας Ιατρός, Ειδικευόμενος ιατρός, ή Νοσηλεύτης: - ο Άμεση λήψη γνωμάτευσης από λοιμωξιολόγο - ο Άμεση λήψη γνωμάτευσης από γενικό χειρουργό - ο Χρειάζεται κοιλιακή απεικόνιση - ο Έναρξη χορήγησης πόσιμης βανκομυκίνης σε δόση 250 mg κάθε 6 ώρες μαζί με ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη σε δόση 500 mg κάθε 6 ώρες - ο Μετά από συνεννόηση με τον γενικό χειρουργό και εφόσον ενδείκνυται, χορήγηση βανκομυκίνης από το ορθό - ο Αξιολόγηση από γενικό χειρουργό το ενδεχόμενο κολεκτομής

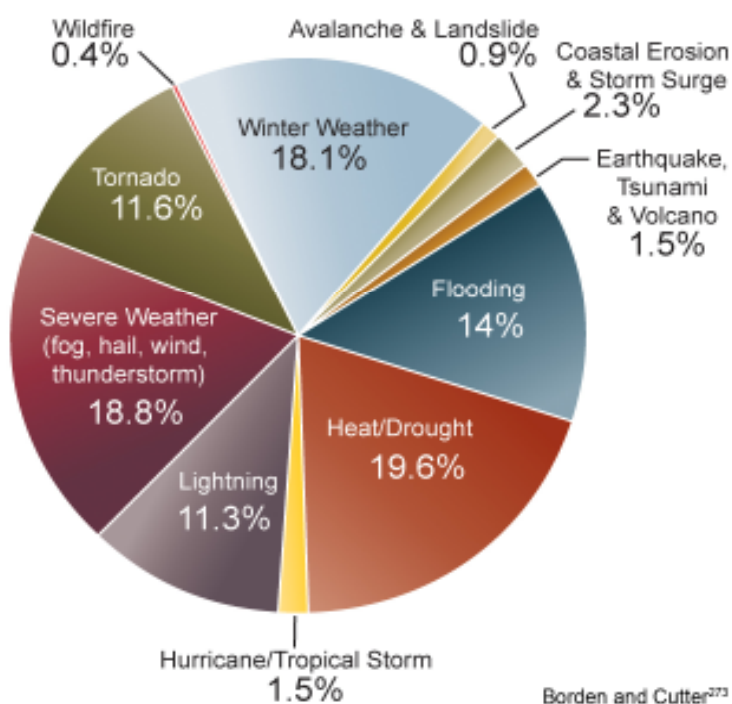
Πηγή: University of Chicago Press. Reproduced with permission from Abbett SK, Yokoe DS, Lipsitz SR, et al. Proposed checklist of hospital interventions to decrease the incidence of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30 (11):1062–1069.

6. Συζήτηση

6.1. Η παγκόσμια κλιματική αλλαγή και η ανθρώπινη υγεία

Οι κλιματικές αλλαγές θέτουν μοναδικές προκλήσεις για την ανθρώπινη υγεία. Σε αντίθεση με τις απειλές για την υγεία που προκαλούνται από μια συγκεκριμένη τοξίνη ή κάποιο παθογόνο, υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους οι απότομες καιρικές αλλαγές μπορούν να οδηγήσουν σε δυνητικά επιβλαβείς συνέπειες για την υγεία ακόμα και να αποβούν μοιραίες (Εικόνα 5). Υπάρχουν άμεσες επιπτώσεις στην υγεία από τα κύματα καύσωνα και τις ισχυρές καταιγίδες, ασθένειες που προκαλούνται ή επιδεινώνονται από την ατμοσφαιρική ρύπανση και αερομεταφερόμενα αλλεργιογόνα, καθώς και πολλές ευαίσθητες στις κλιματικές αλλαγές μολυσματικές ασθένειες.

Εικόνα 5: Η ποσοστιαία κατανομή για 11 βασικές κλιματικές αιτίες που οδήγησαν σε θάνατο 20.000 άτομα από το 1970-2004



The pie chart shows the distribution of deaths for 11 hazard categories as a percent of the total 19,958 deaths due to these hazards from 1970 to 2004. Heat/drought ranks highest, followed by severe weather, which includes events with multiple causes such as lightning, wind, and rain.²⁷³ This analysis ended prior to the 2005 hurricane season which resulted in approximately 2,000 deaths.²²⁹

Πηγή: T. R. Karl, J. M. Melillo, T. C. Peterson (eds.). Global climate change impacts in the United States. U.S. Global Change Research Program. (2009), Cambridge University Press

Τα αέρια του θερμοκηπίου είναι αναγκαία για τη ζωή όπως την ξέρουμε, επειδή διατηρούν την επιφάνεια του πλανήτη θερμότερη από ότι θα ήταν διαφορετικά. Το πρόβλημα όμως ξεκινά από το ότι οι συγκεντρώσεις αυτών των αερίων συνεχώς αυξάνονται στην ατμόσφαιρα. Οι μελέτες δείχνουν ότι η αύξηση των αερίων του θερμοκηπίου και των συναφών αλλαγών στις καιρικές συνθήκες μπορεί να αυξήσουν τα σημερινά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Η κακή ποιότητα του αέρα, ιδίως στις πόλεις, είναι ένα σοβαρό πρόβλημα και αναμένεται να γίνει σοβαρότερο με την αυξανόμενη ρύπανση της ατμόσφαιρας.

Πολυάριθμες επιστημονικές μελέτες έχουν συνδέσει την ατμοσφαιρική ρύπανση με διάφορα προβλήματα υγείας, όπως η επιδείνωση των αναπνευστικών και καρδιαγγειακών παθήσεων (κάτι που αποδεικνύεται από την αύξηση επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και των εισαγωγών στο νοσοκομείο), η μειωμένη πνευμονική λειτουργία και η αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα των αναπνευστικών συμπτωμάτων όπως η δυσκολία στην αναπνοή και το βήχα, η αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις του αναπνευστικού, οι επιπτώσεις στο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, όπως η απώλεια IQ και τις επιπτώσεις στη μάθηση, τη μνήμη και τη συμπεριφορά, ο καρκίνος και ο πρόωρος θάνατος. Άτομα με προϋπάρχουσες καρδιακές και πνευμονικές παθήσεις (π.χ. άσθμα, εμφύσημα και χρόνια βρογχίτιδα), διαβητικοί, ηλικιωμένοι και τα παιδιά φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης που σχετίζονται με την υγεία. Επίσης κι εκείνοι που περνούν χρόνο σε εξωτερικούς χώρους, για εργασία ή άθληση, καθώς σε αυτούς παρουσιάζεται υψηλότερη αθροιστική δόση στους πνεύμονές τους.

Οι συγκεντρώσεις όζοντος στην τροπόσφαιρα επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, όπως οι καιρικές συνθήκες, οι εκπομπές αερίων από τα οχήματα και τη βιομηχανία που οδηγούν στο σχηματισμό του όζοντος (κυρίως οξείδια του αζώτου και των πτητικών οργανικών ενώσεων [ΠΟΕ]), οι φυσικές εκπομπές των πτητικών οργανικών ενώσεων από τα φυτά και η μεταφερόμενη ρύπανση από άλλα μέρη. Μία μεγάλη περίοδος θερμών και ξηρών ημερών μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα επίπεδα του όζοντος σε οποιοδήποτε δεδομένο έτος, ακόμη και αν οι πηγές εκπομπών ρύπων που οδηγούν στην παραγωγή όζοντος δεν αυξάνουν. Σ' ένα θερμότερο κλίμα λοιπόν προβλέπεται ότι θα αυξηθούν οι φυσικές εκπομπές των πτητικών οργανικών ενώσεων, οι οποίες επιταχύνουν το σχηματισμό του όζοντος αλλά και την αύξηση της συχνότητας και της διάρκειας των στάσιμων μαζών αέρα που επιτρέπουν τη συσσώρευση της ρύπανσης και την επιδείνωση των προβλημάτων υγείας. Οι αυξημένες θερμοκρασίες και οι υδρατμοί λόγω ανθρωπογενών εκπομπών διοξειδίου του άνθρακα φαίνεται ότι αυξάνουν το όζον περισσότερο στις περιοχές όπου το όζον είναι ήδη σε υψηλές συγκεντρώσεις, δηλαδή η υπερθέρμανση του πλανήτη τείνει να επιδεινώνει περισσότερο τις ήδη μολυσμένες περιοχές (U.S.

Environmental Protection Agency Report on the Environment, Status and Trends through 2007).

Περιβαλλοντικές συνέπειες της κλιματικής αλλαγής, όπως τα ακραία κύματα καύσωνα, η αύξηση της στάθμης της θάλασσας, οι αλλαγές στη βροχόπτωση που οδηγούν σε πλημμύρες και ξηρασίες, οι δυνατοί τυφώνες, και η υποβαθμισμένη ποιότητα του αέρα επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα τη σωματική, κοινωνική και ψυχική υγεία των ανθρώπων. Για παράδειγμα, αλλαγές στις βροχοπτώσεις δημιουργούν αλλαγές στην διαθεσιμότητα και την ποσότητα του νερού, καθώς και σε ακραία καιρικά φαινόμενα, όπως οι τυφώνες και οι έντονες πλημμύρες. Οι ασθένειες που ευνοούνται από την υγρασία προκαλούνται από μία ποικιλία μικροοργανισμών, βιοτοξινών και τοξικών μολυσματικών στοιχείων, τα οποία οδηγούν σε καταστροφικές ασθένειες όπως η χολέρα, η σχιστοσωμίαση και άλλα γαστρεντερικά προβλήματα. Η παγκόσμια κλιματική αλλαγή έχει αυξήσει τη συχνότητα και την ένταση των βροχοπτώσεων και η κοινωνία ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες θα βρεθεί αντιμέτωπη με σοβαρές επιπτώσεις από τις ασθένειες αυτές. Επιπλέον, οι εντερικές ασθένειες μπορούν να αποτελέσουν ακόμα μεγαλύτερη απειλή εξαιτίας της αύξησης της θερμοκρασίας της θάλασσας η οποία βοηθά στην ανάπτυξη και την εξάπλωση των βακτηριδίων. Η αλλαγή του κλίματος είναι πιθανό να αυξήσει και τη συχνότητα διαρροϊκών κρουσμάτων σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς οι ακραίες καιρικές συνθήκες περιπλέκουν τις ήδη ανεπαρκείς προσπάθειες πρόληψης. Οι κλιματικές αλλαγές μπορεί να επιφέρουν μεταναστευτικές νόσους και να επιβαρύνουν τις επιπτώσεις από την απελευθέρωση των τοξικών ρύπων σε ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού, όπως τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι και τα άτομα με άσθμα ή καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η αλλαγή του κλίματος επηρεάζει την υγεία και την ευημερία μας. Οι κυριότερες οργανώσεις προστασίας της δημόσιας υγείας έχουν δηλώσει ότι η κλιματική αλλαγή είναι ένα κρίσιμο πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Η κλιματική αλλαγή κάνει πολλές από τις υπάρχουσες ασθένειες και συνθήκες χειρότερες, αλλά μπορεί επίσης να προάγει τη δημιουργία νέων παρασίτων και παθογόνων σε νέες περιοχές ή κοινότητες. Καθώς θερμαίνεται ο πλανήτης, οι ωκεανοί επεκτείνονται και η άνοδος της στάθμης της θάλασσας ανεβαίνει, οι πλημμύρες και οι ξηρασίες γίνονται εντονότερες και συχνότερες, ενώ τα κύματα καύσωνα και οι τυφώνες γίνονται πιο επικίνδυνα. Οι πιο ευάλωτες ομάδες, τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι, οι φτωχοί, και τα άτομα με συνοδά νοσήματα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επιπτώσεων από την κλιματική αλλαγή (Ebi et al, 2008).

6.2. Συσχέτιση Clostridium Difficile με τις κλιματικές αλλαγές

Το Cdf είναι πλέον η πιο κοινή αιτία νοσοκομειακής μολυσματικής διάρροιας στις περισσότερες χώρες και πολλές μελέτες δείχνουν ότι τόσο η συχνότητα εμφάνισης όσο και η σοβαρότητα της CDI αυξάνονται, πιθανώς λόγω της εμφάνισης ενός πιο λοιμογόνου στελέχους. Ιστορικά είναι σπάνιο ασθενείς να αναπτύξουν CDI χωρίς πρόσφατη λήψη αντιμικροβιακών παραγόντων ή παραμονή σε ιατρονοσηλευτικό κέντρο. Οι περισσότερες κατηγορίες αντιβιοτικών έχουν συνδεθεί με CDI και ιδιαίτερα η κλινδαμυκίνη, οι κεφαλοσπορίνες, οι μακρολίδες και οι φθοροκινολόνες (Baxter et al, 2008).

Η χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων αυξομειώνεται κατά τη διάρκεια του έτους και φτάνει στα υψηλότερα επίπεδα κατά τους χειμερινούς μήνες. Οι επιστήμονες ερεύνησαν αν επιδημιολογικά και η CDI μπορεί επίσης να εμφανίζει εποχικότητα. Επιπλέον, επειδή αυξάνει η χρήση αντιβιοτικών σε περιόδους γρίπης, υπέθεσαν ότι η εποχιακή διακύμανση της CDI ίσως να σχετίζεται με τη δραστηριότητα της γρίπης. Σκοπός της μελέτης ήταν να χαρακτηριστεί η χρονική εξέλιξη της μηνιαίας συχνότητας της CDI και να καθοριστεί εάν η συχνότητά της συνδέεται με την εποχιακή διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης της γρίπης.

Η γρίπη παρουσιάζει εποχικότητα εδώ και εκατοντάδες χρόνια και είναι μία σημαντική αιτία νοσηρότητας. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη κατά τους χειμερινούς μήνες, όχι μόνον ως αποτέλεσμα των θανάτων από γρίπη και πνευμονία αλλά επίσης και ως αποτέλεσμα των θανάτων που αποδίδονται σε άλλες ασθένειες (π.χ. καρδιαγγειακή νόσος). Στη δεκαετία του 1930, ο Collins πρότεινε ότι αφού οι θάνατοι λόγω γρίπης και οι θάνατοι που οφείλονταν σε άλλες ασθένειες ακολουθούσαν μια παρόμοια χρονική κατανομή, θα μπορούσε να υπάρχει μια αιτιώδης σχέση μεταξύ τους. Πιο πρόσφατα, σε μια προσεκτική χρονολογική ανάλυση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα των τελευταίων 40 χρόνων σχετικά με τη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιακή νόσο, εγκεφαλική αγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, φάνηκε ότι οι επιπλέον θάνατοι κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών αποδίδονται στη γρίπη. Επιπλέον, ο εμβολιασμός κατά της γρίπης συνδέεται με σημαντική μείωση του κινδύνου εισαγωγής στα νοσοκομεία για καρδιακή και εγκεφαλική αγγειακή νόσο (Polgreen et al, 2012).

Μολονότι η γρίπη μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα της απόκτησης δευτερογενών βακτηριακών ασθενειών, η αντιμικροβιακή θεραπεία δεν έχει καμία αποτελεσματικότητα στη θεραπεία μολύνσεων από ιούς ή την πρόληψη βακτηριακών επιμολύνσεων. Έτσι, ένα σημαντικό ποσοστό της αύξησης στη χρήση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της εποχής της γρίπης είναι περιττό και αναμφίβολα συμβάλλει στην αναίτια μικροβιακή αντοχή. Σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, το 10-30% των χορηγούμενων αντιβιοτικών για τη θεραπεία της γρίπης είναι

άσκοπο. Στους ενήλικες, η άμεση διεξαγωγή ειδικών δοκιμών για τη διάγνωση της γρίπης συντελεί σε μείωση της χρήσης αντιβιοτικών μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών. Οι γιατροί φυσιολογικά δεν θα χορηγήσουν αντιβιοτικά για τη θεραπεία μιας αναπνευστικής λοίμωξης αν ξέρουν ότι έχει προκληθεί από τη γρίπη.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στις εποχιακές διακυμάνσεις της CDAD με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κατά τους χειμερινούς μήνες δεν έχουν πλήρως περιγραφεί. Αρχικά θεωρήθηκε ότι συμβάλλει ένα παιδιατρικό παθογόνο, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) που αποτελεί σημαντική αιτία αναπνευστικής ασθένειας και μεταξύ των ενηλίκων. Ο RSV είναι η δεύτερη κύρια χειμωνιάτικη αιτία νοσηρότητας στους ηλικιωμένους μετά από τον ιό της γρίπης. Επιπλέον, ο ιός της γρίπης και ο RSV συχνά συμβάλλουν σε οξείες εξάρσεις της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) για την οποία οι ηλικιωμένοι λαμβάνουν αντιβιοτικά και συνήθως εισάγονται στο νοσοκομείο, ειδικά κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου. Σε μελέτη φάνηκε ότι ο ιός της γρίπης και ο RSV επηρεάζουν σημαντικά τη CDAD και ανεξάρτητα από τα χορηγούμενα αντιβιοτικά. Αυτό σημαίνει ότι η επίδραση των ιών μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από τα αντιβιοτικά, αλλά υπάρχει και ένας ανεξάρτητος ρόλος για τους ιούς (Gilca et al, 2012).

Η προχωρημένη ηλικία και τα συνοδά νοσήματα είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για τη CDAD. Δύο στοιχεία είναι απαραίτητα για να εμφανιστούν η CDAD: πρώτον, η έκθεση σε αντιμικροβιακά και δεύτερον, η έκθεση στο τοξινογόνο Cdf (Polgreen et al, 2012).

Η συχνότητα εμφάνισης άλλων γαστρεντερικών μολύνσεων κορυφώνεται κατά τους χειμερινούς μήνες. Η διάρροια που προκαλείται από το νοροϊό παρουσιάζει επίσης ξεχωριστή εποχικότητα με αυξημένη δραστηριότητα τον χειμώνα. Ο αριθμός μολύνσεων από νοροϊό συνδέεται με αύξηση συχνότητας CDI. Ωστόσο, σε μια λεπτομερή ανάλυση το Cdf δεν φάνηκε να συνδέεται με την εμφάνιση ιογενούς γαστρεντερίτιδας. Επίσης, η αύξηση των ροταϊών και άλλων ιογενών αιτιών της διάρροιας το χειμώνα πιθανώς ως αποτέλεσμα των καιρικών συνθηκών (π.χ. εξαιτίας της υγρασίας) θα μπορούσε επίσης να σχετίζεται με τη γρίπη (Reil et al, 2012).

Τέλος, μπορεί να υπάρχουν κάποιες άλλες παράμετροι που δεν συνυπολογίζονται αλλά ευθύνονται ή τουλάχιστον συμβάλλουν στην εποχικότητα της CDI, όπως είναι ο συνωστισμός στα νοσοκομεία, η έλλειψη προσωπικού ή η ανεπαρκής εφαρμογή μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων κατά τους χειμερινούς μήνες που θα μπορούσε να ενισχύσει τους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης CDI (Health protection agency, 2007). Επιπλέον παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι η ταχεία εναλλαγή ασθενών στις κλίνες του νοσοκομείου και η κοινή χρήση αποχωρητηρίων από τους ασθενείς (Loo et al, 2004). Η παρουσία περισσότερων σπόριων

του Cdf στην αλυσίδα τροφίμων (κυρίως στο χοιρινό ή βοδινό κρέας) κατά τους χειμερινούς μήνες μπορεί επίσης να συμβάλλει στην εποχικότητα της CDI, ειδικά όταν και ο αριθμός ατόμων που λαμβάνουν αντιβιοτικά κατά τους χειμερινούς μήνες είναι σημαντικά μεγαλύτερος (Gilca et al, 2012)..

Διάφορες μελέτες που έχουν γίνει δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ενδονοσοκομειακής ή εξωνοσοκομειακής CDAD και των αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Έτσι, πρέπει να αξιολογείται και ο αντίκτυπος αυτών εκτός από αυτών των αντιβιοτικών που λαμβάνονται κατά τη νοσηλεία. Συγκρίνοντας τώρα τις εποχικές καμπύλες των διαφόρων αναπνευστικών λοιμώξεων αλλά και της χρήσης συγκεκριμένων αντιβιοτικών φαρμάκων με αυτήν της CDAD, φαίνεται ότι οι κορυφές της τελευταίας καμπύλης ακολουθούν με διαφορά 1-2 μηνών από τις παραπάνω. Μέσα από τη χρήση μιας πολυπαραγοντικής μεθόδου ανάλυσης, εντοπίστηκαν και εκτιμήθηκαν ανεξάρτητα οι χρονικές αλληλοσυσχετίσεις των λοιμογόνων ιών του αναπνευστικού, των χορηγούμενων αντιβιοτικών και της συχνότητας των CDAD.

Εκτός της σημαντικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, η CDI σχετίζεται με μεγαλύτερη περίοδο παραμονής στο νοσοκομείο και άρα και σημαντική αύξηση του κόστους νοσηλείας. Η συχνότητα και η βαρύτητα της CDI είναι κατά μέσο όρο 23% υψηλότερες από ότι το καλοκαίρι. Η ανάγκη για ορθή χρήση των αντιβιοτικών ειδικά τους μήνες που είναι αυξημένες οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού καθώς και της ανάπτυξης καλύτερων διαγνωστικών τεστ, είναι επιτακτική ειδικά αφού οι αντιμικροβιακοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ενός ασθενούς μπορεί να θέσουν άλλους ασθενείς σε κίνδυνο προσβολής από CDI. Επίσης, από τη στιγμή που υπάρχει εποχικότητα, η μείωση ή αύξηση των περιστατικών με CDI θα πρέπει να ελέγχεται αν οφείλεται σε παρεμβάσεις που γίνονται ή στην εποχή του έτους (Polgreen et al, 2012).

Θα μπορούσε κάποιος να πει ότι ο περιορισμός της χρήσης των αντιβιοτικών για τη θεραπεία των ιογενών αναπνευστικών μολύνσεων μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συχνότητας των CDIs. Αλλά για έναν ηλικιωμένο που είναι επιρρεπής στη σοβαρή πνευμονιοκοκκική νόσο αλλά και την εμφάνιση CDI και δεν του δοθεί άμεσα η απαιτούμενη αντιβιοτική θεραπεία, υπάρχει κίνδυνος η αναπνευστική λοίμωξη να αποβεί μοιραία (Reil et al, 2012). Ο στόχος πρέπει να είναι η πρόληψη της γρίπης, καθώς μελέτες δείχνουν ότι η μείωσή της κατά 20% οδηγεί σε ελάττωση των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών κατά 8% (Reil et al, 2012).

Εκτός όμως από τα αντιβιοτικά ανθρώπινης χρήσης, υπάρχουν πολλά αντιβιοτικά που δίνονται στα ζώα που χρησιμοποιούνται ως τροφή του ανθρώπου (βοοειδή, χοίροι, πουλερικά) για την ενίσχυση της ανάπτυξής τους και τη μείωση της νοσηρότητάς και της θνησιμότητάς τους

εξαιτίας διαφόρων ασθενειών. Ο μέσος ρυθμός ανάπτυξης φαίνεται ότι αυξάνεται κατά 4-8%, ενώ η χρησιμοποίηση ζωοτροφών βελτιώθηκε κατά 2-5%. Η χρήση των αντιβιοτικών ως πρόσθετων υλών στις ζωοτροφές είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της σύγχρονης κτηνοτροφίας, αλλά αυτή η διαδεδομένη πρακτική δεν είναι χωρίς κριτική (Butaye et al, 2003).

Ιστορικά, οι κανονισμοί χρήσης αντιβιοτικών στα ζώα αφορούσαν κυρίως στον περιορισμό κατάλοιπων των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών στο κρέας, τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, παρά την ανησυχία για την ανάπτυξη βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται και από τον άνθρωπο και τα οποία μπορούν να εξαπλωθούν μέσω της τροφής στον άνθρωπο. Ο πραγματικός κίνδυνος φαίνεται να είναι μικρός, και οι χαμηλές δόσεις που χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση της ανάπτυξης είναι ακαθόριστου κινδύνου. Παρόλο που ορισμένα από αυτά τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο, το μεγαλύτερο πρόβλημα ανθεκτικών στελεχών στα αντιβιοτικά έχουν προκύψει από την αλόγιστη ανθρώπινη χρήση αντιβιοτικών. Ανθεκτικά βακτήρια μπορεί να έχουν μολύνει παράγωγα ζωικών τροφίμων αλλά φυσιολογικά το επαρκές μαγείρεμα τα καταστρέφει. Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στελέχη αντέχουν στο μαγείρεμα περισσότερο από ότι τα μη ανθεκτικά.

Η συχνότητα με την οποία εποικίζουν το ανθρώπινο έντερο και μεταφέρουν τα ανθεκτικά γονίδια δεν είναι γνωστή. Στη ζωονοσογόνο σαλμονέλλωση, η αντίσταση μπορεί να προκύψει από τα ζώα ή τον άνθρωπο, αλλά και η μόλυνση από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι επίσης συνηθισμένη. Η κανονική ανθρώπινη εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να περιέχει εντερόκοκκους ανθεκτικούς στα γλυκοπεπτίδια, αλλά τα στελέχη τους δεν μοιάζουν με τα ζωικά, ίσως επειδή οι περισσότεροι ζωικοί εντερόκοκκοι δεν αποικίζουν το ανθρώπινο έντερο. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μεταφοράς ανθεκτικών εντερόκοκκων ζωικής προέλευσης και ανθρώπινων μολύνσεων με ανθεκτικά στελέχη. Ακόμη και εάν ανθεκτικά παθογόνα φθάσουν στον άνθρωπο, οι κλινικές συνέπειες της αντίστασης μπορεί να είναι μικρές. Προκειμένου να επηρεάσουν την ανθρώπινη υγεία, τα ανθεκτικά αυτά βακτήρια θα πρέπει να μεταδοθούν στον άνθρωπο και είτε τα ίδια να προκαλέσουν την ασθένεια είτε να μεταφέρουν την αντοχή τους σε άλλα βακτήρια που θα προκαλέσουν τη νόσο.

Όταν αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται στα ζώα, η αντίσταση είναι πιθανό να εμφανιστεί στα φυσιολογικά και τα παθογόνα βακτήρια της εντερικής χλωρίδας (και σε άλλα μέρη όπου αυτά θα αποικίσουν ή σε μολυσμένες περιοχές του σώματος) και να οδηγήσουν στην αύξηση του επιπολασμού τους. Είναι δυνατόν να μειωθεί ο επιπολασμός αν η χρήση των αντιβιοτικών αυτών μειωθεί ή διακοπεί. Τα ζώα που φέρουν, ή σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν προσβληθεί από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς αποτελούν κίνδυνο για εκείνους που εργάζονται με αυτά λόγω της

μετάδοσης των παθογόνων με την άμεση επαφή. Για πολλά σημαντικά ανθρώπινα παθογόνα, η χρήση των αντιβιοτικών στον άνθρωπο είναι αρκετή για να δημιουργήσει ένα μεγάλο πρόβλημα, όπως για παράδειγμα η ανθεκτική στα αντιβιοτικά σαλμονέλλα, τα ανθεκτικά στις μακρολίδες ή φθοριοκινολόνες καμπυλοβακτήρια, ο ανθεκτικός στη γλυκοπεπτιδική ή στρεπτογραμίνη εντερόκοκκος και η ανθεκτική στα αντιβιοτικά E. coli. (Philips et al, 2004). Για το Cdf υπάρχουν αντίστοιχες ενδείξεις ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών λόγω της χορήγησης φθοριοκινολονών στα ζώα, αλλά οι μελέτες είναι ακόμα σε πρώιμο στάδιο.

Σε όλες τις περιπτώσεις, φαίνεται ότι η τροφική αλυσίδα είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης. Διαισθητικά σχεδόν όλοι αυτό υποθέτουμε και δεν υπάρχει καμία αμφιβολία για την ύπαρξη του κινδύνου, αλλά δεν υπάρχει τεκμηρίωση της σκέψης αυτής. Η εφαρμογή της "αρχής της προφύλαξης" στη συγκεκριμένη περίπτωση βασίζεται σε μια μη-επιστημονική προσέγγιση, η οποία προϋποθέτει ότι οι εκτιμήσεις για τους πιθανούς κινδύνους θα επαληθευτούν. Η εκτίμηση του κινδύνου συμβατικά θα πρέπει να περιλαμβάνει τα επιμέρους στάδια της αναγνώρισης του κινδύνου, την αξιολόγηση της έκθεσης, τη μοντελοποίηση της έκθεσης-απόκρισης και τον χαρακτηρισμό του κινδύνου και της αβεβαιότητας.

Θεωρητικά, τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στα ζώα εάν είναι γνωστό ότι είναι αποτελεσματικές για τους σκοπούς που ενδείκνυνται: θεραπεία, πρόληψη λοίμωξης, ενίσχυση της ανάπτυξης και βελτίωση της οικονομικής απόδοσης της ζωικής παραγωγής, και εφόσον φυσικά δεν πρόκειται να βλάψουν τα ζώα. Οι οργανισμοί-στόχοι των αντιβιοτικών θα πρέπει να είναι γνωστό ή να φαίνεται ότι είναι ευαίσθητοι στις κατάλληλες δόσεις. Επιπλέον, σε περιπτώσεις που ενέχεται κίνδυνος ανάπτυξης αντίστασης, θα πρέπει η χορήγηση αντιβιοτικών να αποφεύγεται εάν είναι δυνατόν, ειδικά αν αυτό έχει σαφείς κλινικές συνέπειες. Υπάρχει η ανάγκη διαβεβαίωσης ότι εξακολουθούν να είναι πολύτιμα για τη γεωργία και συμβάλλουν στην αποτελεσματική εκτροφή των ζώων. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν τελικά αποτρέπεται η ανάπτυξη ορισμένων αναγνωρισμένων λοιμώξεων ή όχι, όπως επίσης να υπάρχει διαβεβαίωση ότι η χρήση δεν θα βλάψει τα ζώα ή τον άνθρωπο (Philips et al, 2004).

Τα κατάλοιπα από το ανθρώπινο περιβάλλον, τη φαρμακευτική βιομηχανία, τα νοσοκομεία και τα αγροκτήματα μπορεί να περιέχουν υπολείμματα αντιβιοτικών και μικρόβια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά που μπορούν να μολύνουν το φυσικό περιβάλλον. Τα περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή τη θεραπεία μολύνσεων στον άνθρωπο ή τα ζώα καθώς και για την ενίσχυση της ταχύτερης ανάπτυξης της κτηνοτροφίας, μεταβολίζονται εν μέρει μόνο και στη συνέχεια αποβάλλονται μέσω των περιττωμάτων στις εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων ή απευθείας στα ύδατα ή το έδαφος και τελικά απελευθερώνονται στο περιβάλλον. Επιπλέον, μεγάλες ποσότητες από τις αντιμικροβιακές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στην ιχθυοκαλλιέργεια

καταλήγουν απευθείας στο νερό και τα παρακείμενα ιζήματα. Τέλος, υπάρχουν και τα αντιβιοτικά γεωργικής καλλιέργειας, που παρόλο που ποσοτικά είναι λιγότερα από αυτά στην ιατρική, την κτηνιατρική και τη ζωική παραγωγή, επιβαρύνουν κι αυτά την κατάσταση. Στην περίπτωση των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται για γεωργικούς σκοπούς, η ανάπτυξη αντίστασης μπορεί να είναι σημαντική, τόσο για την θεραπεία των ζωικών μολύνσεων όσο και για την ανθρώπινη υγεία.

Η προφανέστερη συνέπεια της απελευθέρωσης των αντιβιοτικών στο φυσικό περιβάλλον είναι η ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων, τα οποία όπως και τα απλά βακτήρια, πολλαπλασιάζονται γρήγορα και αναπαράγουν τα ανθεκτικά γονίδια. Η ρύπανση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες ανάπτυξης αντίστασης στα ανθρώπινα παθογόνα. Αυτά τα ανθεκτικά γονίδια φαίνεται ότι σε ένα τέλειο οικοσύστημα αμόλυντο από αντιβιοτικά δεν υπάρχουν. Ωστόσο, η επίδραση των αντιβιοτικών στη βιόσφαιρα είναι ευρύτερης σημασίας και μπορεί να επηρεάσει τη δομή και τη δραστηριότητα της περιβαλλοντικής μικροχλωρίδας.

Πολλές εκθέσεις δείχνουν ότι τα ανθεκτικά γονίδια που υπάρχουν σήμερα στην ανθρώπινη ή ζωική μικροχλωρίδα βρίσκονται στο περιβάλλον χωρίς να υπάρχει απαραίτητα αντιβιοτική ρύπανση. Σε αρκετές περιπτώσεις, τα γονίδια υπάρχουν σε βακτήρια ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, τα οποία, αν και δεν έχουν μελετηθεί λεπτομερώς, είναι πιθανό να βρίσκονται διάσπαρτα σε περιβάλλον μικροβιακών πληθυσμών. Τα ανθεκτικά γονίδια είναι περίπλοκα λόγω του ότι δεν είναι ρύποι που αποδομούνται αλλά αυτό-αντιγραφόμενα στοιχεία. Ωστόσο, δεδομένου ότι μπορούν να προσβάλουν μικροβιακούς πληθυσμούς, πρέπει να θεωρούνται ως σημαντικοί ρύποι (Martinez, 2009).

Παραμένουν ορισμένα αντικρουόμενα ζητήματα σχετικά με τις στρατηγικές για την αποφυγή αυτού του προβλήματος. Ενώ κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν ότι η απαγόρευση της χρήσης των αντιβιοτικών μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των επιδημικών εξάρσεων από παθογόνα τροφίμων, άλλοι αναφέρουν ότι η διακοπή της χρήσης αντιβιοτικών που βοηθούν την ανάπτυξη των ζώων ελάττωσε τη συχνότητα των ανθεκτικών βακτηρίων που απομονώνονται από τα ζώα. Η μείωση της επίπτωσης των μικροβίων στην περιβαλλοντική ρύπανση από αντιβιοτικά συνεπώς απαιτεί την εφαρμογή μεθόδων για την επεξεργασία των απορριμμάτων που ευνοούν την αποδόμηση αυτών των τοξικών ενώσεων. Ακόμη και αν η μείωση του επιπολασμού της αντίστασης έχει αναφερθεί μετά την αναστολή χρήσης ενός δεδομένου αντιβιοτικού, ορισμένες εργασίες υποδεικνύουν ότι η συνολική αποκατάσταση του πληθυσμού με ευαίσθητα στα αντιβιοτικά βακτήρια είναι απίθανη. Δυστυχώς τα περιβαλλοντικά ζητήματα που προκύπτουν από την αντιβιοτική ρύπανση είναι λιγότερο εντυπωσιακά από τις οικονομικές επιπτώσεις που θα είχε η μείωση χρήσης αντιβιοτικών.

6.3. Ο αντίκτυπος του Cdf στη δημόσια υγεία

Η CDI επιφέρει μια σημαντική επιβάρυνση για τους ασθενείς λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης των ανεπτυγμένων χωρών. Οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική νοσηρότητα από την εξουθενωτική και ακατάσχετη διάρροια, που είναι το σήμα κατατεθέν της CDI (Kelly et LaMont, 2008). Είναι σημαντική η αλλαγή στην αντιμετώπιση των συνεπειών του Cdf από την ιατρική κοινότητα που υποδεικνύει και την αλλαγή στη στάση αξιολόγησής της. Αρχικά μιλούσαν για CDAD (Cdf associated diarrhea), μετά ασχολήθηκαν με τον αποικισμό του εντέρου από το Cdf ή CDC (Cdf colonization) και τέλος κατοχυρώθηκε η λοίμωξη από το Cdf ή CDI (Cdf infection).

Ακόμα και στην ήπια ή μέτρια εμφάνιση της νόσου, στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται πυρετός και κοιλιακή διάταση. Όταν η CDI εξελίσσεται σοβαρή λοίμωξη, τότε παρουσιάζονται φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, σχηματίζονται ψευδομεμβράνες στο κόλον, ή αναπτύσσεται παραλυτικός ειλεός, τοξικό megacolon και οξεία κολίτιδα με ενδεχόμενες επιπλοκές τη διάτρηση του εντέρου, τη σήψη και το σοκ.

Οι ασθενείς με IBD (inflammatory bowel disease) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε μόλυνση με Cdf, η οποία μπορεί να επικαλυφθεί από το γεγονός ότι η διάρροια είναι ένα κοινό σύμπτωμα τόσο της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Άλλες ομάδες ασθενών με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα είναι οι οροθετικοί ασθενείς σε HIV και οι λήπτες μοσχευμάτων. Η κατάσταση επιδεινώνεται από την ανεπαρκή διατροφή και άλλους παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. Η παράταση της νοσηλείας και η ανάγκη για ενδοφλέβια επανυδάτωση αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο της ενδονοσοκομειακής CDI, συμπεριλαμβανομένης της επαναλοίμωξης με Cdf.

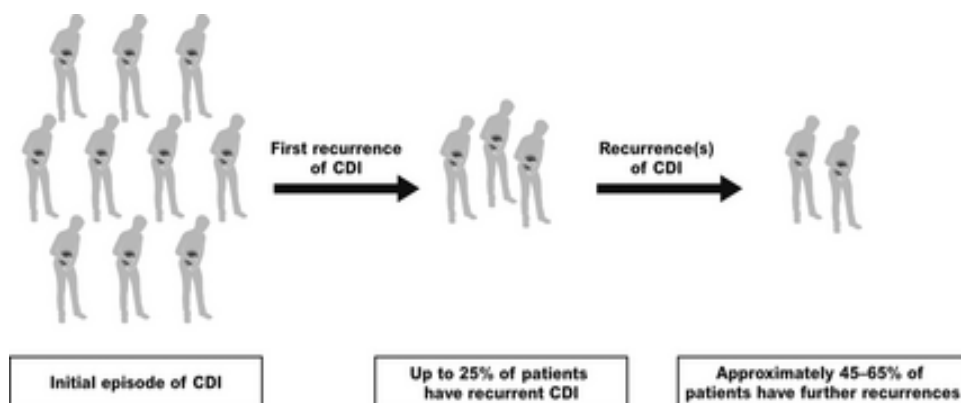
Η μόλυνση με τοξινογόνα στελέχη του Cdf είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, ιδίως με το μικρό αλλά αυξανόμενο αριθμό των ασθενών που αναπτύσσουν κεραυνοβόλο κολίτιδα. Ωστόσο, η CDI μπορεί να προκαλέσει ακόμα και θάνατο σε ασθενείς με λιγότερο σοβαρή έκβαση της ασθένειας.

Οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζουν πρώτη φορά CDI ανταποκρίνονται στη θεραπεία με από του στόματος λήψη μετρονιδαζόλης ή βανκομυκίνης. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς θα εμφανίσουν υποτροπή της διάρροιας μέσα σε ημέρες έως εβδομάδες από τη διακοπή της θεραπείας. Επαναλοίμωξη μπορεί να προκύψει είτε από υποτροπή της αρχικής λοίμωξης ή από εκ νέου μόλυνση με ένα νέο στέλεχος του Cdf από μία εξωγενή πηγή. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων από την ESCMID, υποστηρίζουν ότι είναι αδύνατο στην καθημερινή κλινική πράξη να γίνει διάκριση μεταξύ της

υποτροπής, της εκ νέου μόλυνσης και της «επανάληψης». Ωστόσο, στις κατευθυντήριες γραμμές της Εταιρείας για την Υγεία Επιδημιολογίας της Αμερικής και της Εταιρείας Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής, προτείνεται ότι όταν η μόλυνση εμφανίζεται μετά από υποχώρηση των συμπτωμάτων και μέσα σε 8 εβδομάδες από μια προηγούμενη λοίμωξη είναι πιθανότερο να είναι μια υποτροπή λόγω αποτυχίας της θεραπείας, ενώ όταν η μόλυνση συμβαίνει μετά από 8 εβδομάδες από την προηγούμενη μόλυνση (χωρίς κανένα θετικό αποτέλεσμα εντός των προηγούμενων 8 εβδομάδων) είναι πιο πιθανό να αποτελεί νέα μόλυνση.

Η μεγαλύτερη ηλικία, ένα εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, ο σακχαρώδης διαβήτης, μία πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (στο διάστημα του τελευταίου μήνα), η έκθεση σε περισσότερα από τρία αντιβιοτικά, η μακρά παραμονή στο νοσοκομείο και η συνεχής χρήση των προηγούμενων αντιβιοτικών είναι μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου για την υποτροπιάζουσα CDI. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται περιλαμβάνουν παρατεταμένη διαταραχή της κανονικής κολονικής μικροχλωρίδας, η επιμονή των σπορίων στο έντερο και αποτυχία αποτελεσματικής ανοσοαπόκρισης έναντι του Cdf και των τοξινών του. Σε πανευρωπαϊκή έρευνα αναφέρεται ποσοστό μέχρι και 25% των ασθενών με υποτροπιάζουσα CDI εντός 30 ημερών μετά τη θεραπεία είτε με μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη (Εικόνα 6). Οι ασθενείς που έχουν βιώσει ένα επεισόδιο επαναληπτικής CDI βρίσκονται σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω υποτροπών (Mc Farland et al, 2002).

Εικόνα 6: Η συχνότητα επαναλοίμωξης ασθενών από *Clostridium difficile*.



Πηγή: Bouza E, "Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden", Clin Microbiol Infect. 2012 Dec; 18 Suppl 6 :5-12

Η ESCMID έχει αναγνωρίσει την υποτροπή ως το σημαντικότερο πρόβλημα στη θεραπεία της CDI και θεωρεί ότι οι επαναλαμβανόμενες CDI οφείλονται σε αποτυχία των σημερινών θεραπειών, και είναι αναμφισβήτητη η πιο συχνή επιπλοκή της θεραπείας με μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη (Bauer et al, 2009). Οι ασθενείς με επαναλαμβανόμενες CDI υπομένουν για μεγάλο

και συνεχές διάστημα τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ασθένεια, την επανάληψη των κύκλων θεραπείας με αντιβιοτικά και τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και την εκ νέου εισαγωγή τους σε νοσοκομείο. Όπως οι ασθενείς με οξύ επεισόδιο CDI, έτσι και οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα CDI λειτουργούν ως φορείς που μπορούν να μεταφέρουν τη λοίμωξη δευτερογενώς και σε άλλους ευπαθείς ασθενείς (Bauer et al, 2009).

Τα δημοσιευμένα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας της μετρονιδαζόλης και της βανκομυκίνης πριν από το έτος 2000 ήταν παρόμοια (2,5% και 3,5%, αντίστοιχα). Μετά το 2000, το δημοσιευμένο ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας με μετρονιδαζόλη ανήλθε σε 18,2%, ενώ αυτό της βανκομυκίνης παρέμεινε χαμηλά στο 2,8% (Musher et al, 2005 – Pepin et al, 2005). Αυτή η αύξηση της αποτυχίας της θεραπείας με μετρονιδαζόλη συνέπεσε με τις πρόσφατες δραματικές αυξήσεις της συχνότητας και της νοσηρότητας των CDIs. Η ιατρική κοινότητα πρέπει να διερευνήσει αν η βανκομυκίνη είναι ανώτερη από τη μετρονιδαζόλη και αν πρέπει, ως εκ τούτου, να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για CDI, παρά τις ανησυχίες για την πιθανώς αυξημένη αντίσταση των νοσοκομειακών εντερόκοκκων στη βανκομυκίνη (Aslam et al, 2005). Ένα άλλο θέμα επίσης που τίθεται είναι η τάση τόσο της βανκομυκίνης όσο και της μετρονιδαζόλης να προάγουν την υπερβολική ανάπτυξη ανθεκτικών στη βανκομυκίνη εντερόκοκκων (VRE) σε ασθενείς που είναι ήδη αποικισμένοι από VRE. Αν και σπάνιες οι λοιμώξεις από εντερόκοκκους, όπως η βακτηραιμία από VRE, μπορούν όμως να είναι δυνητικά θανατηφόρες (Al-Nassir et al, 2008).

Δεδομένου ότι η CDI αναπτύσσεται συνήθως σε ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται για τη θεραπεία μιας υπάρχουσας κατάστασης, θα αναμενόταν τα επιπλέον έξοδα που συνδέονται με τη θεραπεία της CDI να είναι μηδαμινά. Ωστόσο, φαρμακοοικονομικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι δαπάνες αυτές σε καμία περίπτωση δεν είναι ασήμαντες. Οι ασθενείς με Cdf που αναπτύσσουν CDI απαιτούν απομόνωση, υποστηρικτική θεραπεία για υποκείμενες ασθένειες, και ειδική αντιβιοτική θεραπεία για την εξάλειψη του Cdf από το έντερο. Σε σύγκριση με το κόστος των μέτρων αυτών, η αντιβιοτική θεραπεία για CDI αντιπροσωπεύει μόνο ένα μικρό μέρος από το βάρος του κόστους, περίπου 1% του συνολικού κόστους της περίθαλψης. Επίσης, σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών προκύπτουν σοβαρές επιπλοκές και προστίθεται σημαντικό επιπλέον κόστος από την ανάγκη για χειρουργική και μετεγχειρητική φροντίδα.

Πρόσθετες δαπάνες προκύπτουν επίσης από το υψηλό ποσοστό ασθενών που παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενες υποτροπές επί μήνες και χρόνια και εμφανίζουν εξάντληση, εντεροπάθεια και αυξημένες μέρες νοσηλείας. Επιπλέον πρέπει να υπολογιστούν οι εργαστηριακές δαπάνες για να επιβεβαιωθεί η λοίμωξη και οι υποτροπές της και το κόστος της συχνά παρατεταμένης θεραπείας με αντιβιοτικά. Τα δεδομένα από διάφορες μελέτες που έχουν γίνει δείχνουν ότι το

συνολικό κόστος για την υποτροπιάζουσα CDI ήταν περίπου τρεις φορές υψηλότερο από ότι για ένα αρχικό επεισόδιο CDI (Fawley et al, 2007).

Όπως αποδεικνύεται από τα στοιχεία αυτά, οι οικονομικές συνέπειες της CDI είναι σημαντικές, και συχνά υπερβαίνουν το κόστος της θεραπείας άλλων ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, όπως η ιογενής γαστρεντερίτιδα. Μόνο στην Ευρώπη, οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι το ενδεχόμενο κόστος που σχετίζεται με τη διαχείριση της CDI είναι περίπου 3 δισεκατομμύρια €. Ο αριθμός αυτός είναι πιθανό να αυξηθεί αφού συνεχώς αυξάνει και ο αριθμός αυτών που είναι ηλικίας ≥ 65 και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο προσβολής από CDI (το 2050 υπολογίζεται να είναι >134 εκατομμύρια Ευρωπαίοι).

Η CDI αποτελεί μια σημαντική επιβάρυνση για τους ασθενείς λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας, αλλά και για τα συστήματα υγείας των ανεπτυγμένων χωρών. Από την ευρωπαϊκή σκοπιά, τα ευρήματα έδειξαν ότι η θνησιμότητα από CDI εντός 30 ημερών κυμαινόταν από 2,8% έως 29,8% σε όλη την Ευρώπη, ενώ η παραμονή των ασθενών με CDI ή με CDI ήταν μεταξύ 16 έως και 37 επιπλέον ημερών στο νοσοκομείο. Χρειάζεται η λήψη πιο αποτελεσματικών μέτρων για την πρόληψη της πρωτοβάθμιας εμφάνισης CDI αλλά και τη μείωση της συχνότητας επανεμφάνισής της που θα συντελέσει σε σημαντική μείωση του κόστους που συνδέεται με αυτό το νοσοκομειακό παθογόνο (Mayo clinic Cdf prevention).

Η ακριβής διάγνωση της CDI αποτελεί προϋπόθεση για την απόκτηση αξιόπιστων επιδημιολογικών στοιχείων σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης και τα ποσοστά επιπολασμού της, ενώ επιβάλλεται μια ολοκληρωμένη επισκόπηση των διαγνωστικών πρωτοκόλλων σε όλη την Ευρώπη καθώς ο έλεγχος της CDI είναι υποτυπώδης σε πολλές χώρες. Ένα σημαντικό ποσοστό των κρουσμάτων CDI δεν έχουν αναφερθεί, επειδή οι κλινικοί γιατροί συχνά δεν ζητάνε εξετάσεις για τοξίνες του Cdf σε περιπτώσεις ανεξήγητης διάρροιας, ενώ μερικά εργαστήρια είτε χρησιμοποιούν διαγνωστικές εξετάσεις χαμηλής ευαισθησίας ή που δεν τις εφαρμόζουν σωστά. Μελέτη έδειξε ότι περισσότερα από τα δύο τρίτα των περιπτώσεων δεν είχαν διαγνωστεί στο νοσοκομείο γιατί δεν ζητήθηκε αντίστοιχη εξέταση από τον γιατρό ενώ το 19% δεν εντοπίστηκε κατά την εξέταση γιατί οι δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν στα εργαστήρια δεν ήταν αρκετά ευαίσθητες (Barbut and Petit, 2001).

Παρά το γεγονός ότι η απουσία δοκιμών ευθύνεται αναμφίβολα για το μεγαλύτερο θέμα μειωμένων αναφορών των CDIs στην Ευρώπη, η επιλογή της ιδανικής διαγνωστικής μεθόδου μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο. Για πολλά χρόνια, τα περισσότερα εργαστήρια στην Ευρώπη έχουν χρησιμοποιήσει για την πιστοποίηση CDI αυτόματες ανοσοδοκιμασίες ενζύμου για την ανίχνευση τοξίνης. Όμως, δύο πρόσφατες ανασκοπήσεις έχουν επισημάνει ότι οι δοκιμές αυτές στερούνται ευαισθησίας και δεν θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται ως το μοναδικό

διαγνωστικό τεστ για την CDI. Επιπλέον, η έλλειψη εμπιστοσύνης σε αυτές τις δοκιμές έχει οδηγήσει γιατρούς να υποβάλουν πολλαπλά δείγματα από τον ίδιο ασθενή για επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, αλλά όπως τονίζουν οι διαγνωστικές κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων (ESCMID), μια τέτοια προσέγγιση δεν αυξάνει το ρυθμό ανίχνευσης του CDI σε ένα ενδημικό περιβάλλον. Τα ποσοστά ανίχνευσης των CDIs μπορούν να βελτιωθούν σημαντικά με τη χρήση του τεστ πολλαπλασιασμού νουκλεϊκών οξέων για την ανίχνευση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις τοξίνες του Cdf, ειδικά όταν περιορίζεται σε ασθενείς με διάρροια. Η ευρύτερη υιοθέτηση των δοκιμών αυτών, πολλές από τις οποίες είναι τώρα διαθέσιμες στο εμπόριο, μπορεί μακροπρόθεσμα να συμβάλει στην αντιμετώπιση των σημερινών ελλείψεων στην εργαστηριακή διάγνωση των CDIs και να οδηγήσει σε καλύτερη επιδημιολογικές αναφορές στο μέλλον.

Περιπτώσεις CDIs μπορούν επίσης να χαθούν επειδή συμβαίνουν μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο, ακόμη και αν ο ασθενής προσβλήθηκε από Cdf ενώ βρισκόταν στο νοσοκομείο. Μεταξύ 2000 και 2007, σε νοσοκομεία των ΗΠΑ οι νοσοκομειακές CDIs αυξήθηκαν από 15 ανά 10.000 εισιτήρια σε 22 ανά 10.000 εισιτήρια, γεγονός που αντικατοπτρίζει την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης CDIs μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών. Όταν σε αυτά προστέθηκαν και τα περιστατικά που εμφανίστηκαν μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, η συχνότητα διπλασιάζεται από 29 ανά 10.000 το 2000 σε 52 ανά 10.000 το 2007. Η αδυναμία να συμπεριληφθούν αυτά τα κρούσματα οδηγούν σε περαιτέρω υποαναφορά των CDIs και ανακριβή συχνότητα εμφάνισης. Είναι ευρέως δεδομένο ότι μέσα στα νοσοκομεία, οι ασθενείς με λοίμωξη είναι η κύρια πηγή της μετάδοσης του Cdf σε άλλους ευαίσθητους ασθενείς. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε μοριακή τυποποίηση έδειξε ότι συνολικά για τη λοίμωξη μόνο για το ένα τέταρτο των περιπτώσεων ευθύνεται ενδονοσοκομειακή πηγή. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να είμαστε σε αναζήτηση των άλλων πηγών μόλυνσης από Cdf εκτός θαλάμου.

Ο προσδιορισμός της ακριβούς προέλευσης των CDIs μπορεί να είναι δύσκολος, αλλά τα συστήματα ταξινόμησης που έχουν αναπτυχθεί διακρίνουν τις λοιμώξεις που μεταδίδονται εξωνοσοκομειακά ή σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης, όπως νοσοκομεία και οίκους ευγηρίας. Αν η λοίμωξη εμφανιστεί εντός 48 ωρών από την εισαγωγή σε ένα υγειονομικό χώρο ή μετά από 12 εβδομάδες από το εξιτήριο, τότε η πηγή ήταν εξωνοσοκομειακή, ενώ αντίθετα είναι ενδονοσοκομειακή λοίμωξη αν τα συμπτώματα ξεκινήσουν 48 ώρες μετά την εισαγωγή ή έως 12 εβδομάδες μετά το εξιτήριο. Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι ο αντίκτυπος του Cdf ποικίλει σημαντικά ανά γεωγραφική περιοχή, ακόμα και ανάμεσα στις πτέρυγες του ίδιου νοσοκομείου.

Η πλειονότητα των απομονωμένων βακτηρίων από τα διάφορα κρούσματα ανήκουν στην κατηγορία NAP1 του Cdf, η οποία πρωτοαναγνωρίστηκε στη δεκαετία του 1980. Μια σημαντική διαφορά μεταξύ των νεότερων στελεχών του NAP1 με τα παλιότερα είναι η υψηλότερη αντοχή τους στις φθοριοκινολόνες. Επίσης, τα στελέχη αυτά φαίνεται ότι είναι πιο βλαβερά καθώς παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες των τοξινών TcdA και TcdB, η συγκεκριμένη τοξίνη TcdB είναι πιο κυτταροπαθητική και η παραγωγή σπορίων είναι αυξημένη (Cloud and Kelly, 2007). Η ανάδυση του νέου αυτού στελέχους συνδέεται με την αυξημένη συχνότητα και θνησιμότητα και επισημαίνει την ανάγκη για λήψη καλύτερων μέτρων για την πρόληψη και την εξάλειψη του παθογόνου αυτού.

Σε ορισμένες χώρες υπάρχει αυξημένη ευαισθητοποίηση για τη CDI, η οποία έχει επεκταθεί πέρα από τα όρια της ιατρικής βιβλιογραφίας και στα κύρια μέσα μαζικής ενημέρωσης. Η σημαντική αύξηση των ποσοστών μόλυνσης σε νεότερους πληθυσμούς, η αυξανόμενη σοβαρότητα της ασθένειας που συνοδεύεται από αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, και η προσβολή ασθενών οι οποίοι δεν θεωρούνταν εκτός κινδύνου τα προηγούμενα χρόνια έχουν κινήσει το ενδιαφέρον της κοινής γνώμης.

Τα βακτήρια που είναι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά αποτελούν ένα από τα κρίσιμα προβλήματα των νοσοκομείων σε ολόκληρη την Ευρώπη. Η λανθασμένη χρήση των αντιβιοτικών ενδέχεται να προκαλέσει τον αποικισμό ή τη μόλυνση των ασθενών από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια, όπως ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος (MRSA), οι ανθεκτικοί στην βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (VRE) και οι εξαιρετικά ανθεκτικοί αρνητικοί κατά Gram βάκιλοι (Hawkey and Jones, 2009). Τα τελευταία χρόνια συνδέεται και με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων από το Cdf. Η εμφάνιση, η επιλογή και η εξάπλωση των ανθεκτικών βακτηρίων συνιστούν απειλή για την ασφάλεια των ασθενών στα νοσοκομεία διότι:

- Αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενών, καθώς και τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο.
- Ενδέχεται να εμποδίσουν/καθυστερήσουν την επιλογή χορήγησης κατάλληλης αντιβιοτικής αντιμικροβιακής θεραπείας και επομένως μπορεί να επιδεινωθεί η κατάσταση των ασθενών και ενίοτε να αποβεί μοιραία.
- Η έρευνα πλέον για τη σύνθεση νέων αντιβιοτικών είναι περιορισμένη και, αν η αντοχή στα αντιβιοτικά συνεχίσει να αυξάνεται, δεν θα υπάρχουν αποτελεσματικά αντιβιοτικά για τη θεραπεία των λοιμώξεων.

Έως και το 50% του συνόλου των αντιβιοτικών που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ενδέχεται να είναι ακατάλληλο. Συνηθισμένα φαινόμενα είναι η άσκοπη συνταγογράφηση ή καθυστέρηση επιλογής κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας σε ασθενείς σε

κρίσιμη κατάσταση. Η θεραπεία πρέπει να βασίζεται στα μικροβιολογικά δεδομένα των καλλιιεργειών, ώστε το αντιμικροβιακό φάσμα να μην είναι ούτε ευρύ ούτε περιορισμένο. Η λανθασμένη χρήση αντιβιοτικών προκύπτει επίσης όταν η διάρκεια της θεραπείας είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από την συνιστώμενη αλλά και η δόση του αντιβιοτικού είναι είτε πολύ μικρή είτε πολύ υψηλή σε σύγκριση με αυτήν που ενδείκνυται για τον συγκεκριμένο ασθενή.

Με την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών μπορεί να αποφευχθεί η εμφάνιση και η επιλογή βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά. Η μείωση της χρήσης των αντιβιοτικών έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί στη μείωση της εμφάνισης λοιμώξεων από το Cdf. Η λήψη μικροβιολογικών δειγμάτων πριν από την έναρξη εμπειρικής θεραπείας με αντιβιοτικά, η παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας και ο εξορθολογισμός της αντιβιοτικής αντιμικροβιακής θεραπείας με βάση τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών συμβάλλουν στη μείωση της περιττής χρήσης αντιβιοτικών (Willemsen et al, 2007).

Η παρακολούθηση της αντοχής στα αντιβιοτικά εντός των νοσοκομείων και η χρήση των δεδομένων από τη χορήγηση των αντιβιοτικών παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για την καθοδήγηση της εμπειρικής θεραπείας με αντιβιοτικά σε βαριά πάσχοντες ασθενείς.

Το ακριβές χρονοδιάγραμμα και η βέλτιστη διάρκεια της αντιβιοτικής αντιμικροβιακής προφυλακτικής αγωγής στις χειρουργικές επεμβάσεις στους χειρουργημένους ασθενείς που δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες αποτελούν παράγοντες μείωσης του κινδύνου λοιμώξεων στις χειρουργικές εγκαταστάσεις και του κινδύνου εμφάνισης ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων (Ansari et al, 2009).

Οι μελέτες δείχνουν ότι για ορισμένες ενδείξεις μπορεί να χορηγηθεί μικρότερη και όχι μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας χωρίς διαφορές όσον αφορά στην έκβαση των ασθενών, γεγονός το οποίο έχει συσχετιστεί με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης αντοχής στα αντιβιοτικά.

Συνδυασμένες θεραπευτικές στρατηγικές οι οποίες περιλαμβάνουν συνεχή εκπαίδευση, χρήση τεκμηριωμένων κατευθυντήριων γραμμών οδηγιών και πολιτικών για τα αντιβιοτικά στα νοσοκομεία, περιοριστικά μέτρα και παροχή συμβουλών από γιατρούς ειδικούς στις μολυσματικές νόσους-λοιμώξεις (λοιμωξιολόγους) και μικροβιολόγους και φαρμακοποιούς, μπορούν να οδηγήσουν σε καλύτερες πρακτικές συνταγογράφησης αντιβιοτικών και στη μείωση της αντοχής στα αντιβιοτικά.

7. Συμπεράσματα

Το Cdf είναι ένα σημαντικό εντερικό παθογόνο που συχνά προκαλεί επιπλοκές στους νοσηλευόμενους ασθενείς, οι οποίες μπορεί να είναι από καταστροφικές μέχρι μοιραίες για κάποιους από αυτούς. Το Cdf αποτελεί την κυριότερη αιτία λοιμώδους ενδονοσοκομειακής διάρροιας στις βιομηχανικές χώρες, ενώ αποτελεί πλέον μια αναπτυσσόμενη πρόκληση παγκοσμίως καθώς η επίπτωσή και η βαρύτητα των CDIs αυξάνονται, ενώ αυξημένα είναι και τα ποσοστά υποτροπής της νόσου.

Πολλοί είναι οι παράγοντες κινδύνου για CDI, όπως η περιβαλλοντική έκθεση, η ηλικία και η υποκείμενη σοβαρότητα της νόσου, αλλά η χρήση αντιβιοτικών είναι ο πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για CDI. Αλλαγές στις συγκεντρώσεις αερίων θερμοκηπίου και άλλοι παράγοντες άλλαξαν το κλίμα του πλανήτη και έφεραν μυριάδες συνέπειες για την ανθρώπινη υγεία. Επειδή η CDI είναι μια νόσος που προσβάλλει σε μεγάλο ποσοστό ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, η οικονομική της επίπτωση αναμένεται να αυξηθεί κατά τα επόμενα χρόνια με τη γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού.

Η ενδογενής ικανότητα του Cdf να παράγει σπόρια τα οποία είναι ανθεκτικά στις τυπικές υγειονομικές διαδικασίες καθαρισμού και τα οποία μπορούν να παραμείνουν τόσο στους ασθενείς όσο και στο περιβάλλον, συνιστά μείζονα παράγοντα που σχετίζεται με τη μετάδοσή του.

Για τον περιορισμό των κρουσμάτων του Cdf έχει επιστρατευθεί μια ποικιλία στρατηγικών αποφυγής μετάδοσης όπως η αυστηρή υγιεινή των χεριών, η απομόνωση των ασθενών ή οι προφυλάξεις κατά την επαφή. Ο κίνδυνος έκθεσης σε σπόρια Cdf του περιβάλλοντος μειώνεται με τη χρήση απολυμαντικών ή μιας χρήσης ιατρικού εξοπλισμού. Η ορθολογική χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος σε ευπαθείς ομάδες καθώς και η έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική θεραπεία θα βοηθήσουν στη μείωση των μολυσματικών περιπτώσεων. Μερικές στρατηγικές είναι πιο αποτελεσματικές αλλά πιο αποτελεσματικά είναι τα ολοκληρωμένα προγράμματα ελέγχου που συνδυάζουν πολλαπλές στρατηγικές.

8. Βιβλιογραφία

1. Abbett SK, Yokoe DS, Lipsitz SR, et al, “Proposed checklist of hospital interventions to decrease the incidence of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection.” *Infect Control Hosp Epidemiol.* (2009); 30 (11):1062–1069.
2. Air pollution, U.S. Environmental Protection Agency, “National Air Quality: Status and Trends through 2007”, Air Quality Assessment Division, Research Triangle Park, NC, 48 pp, (δημοσιεύτηκε το 2008), εύρεση στις 25 Νοεμβρίου 2012 στην ιστοσελίδα: <http://www.epa.gov/airtrends/2008/report/TrendsReportfull.pdf>. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://www.google.com>
3. 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); 52:2403-6.
4. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P, “The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006”, *Clin Infect Dis.* (2009); 49 (10):1496-504.
5. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM, “Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies.” *Lancet Infect Dis.* (2005); 5 (9):549–557.
6. Badger VGO, Ledebor NA, Graham MB, Edminton CE Jr, “*Clostridium difficile*: Epidemiology, Pathogenesis, Management, and Prevention of a Recalcitrant Healthcare-Associated Pathogen”, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* (2012); 36 (6):645-662.
7. Barbut F and Petit JC, “Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections.” *Clin Microbiol Infect.* (2001); 7 (8):405–410.
8. Barth H, Aktories K, Popoff MR, Stiles BG, “Binary Bacterial Toxins: Biochemistry, Biology, and Applications of Common *Clostridium* and *Bacillus* Proteins”, *Microbiology and Molecular Biology Reviews* (2004); 68 (3):373–402.
9. Bartlett JG, “Antibiotic associated diarrhea”, *N Engl J Med* (2002); 346:334-9
10. Bartlett JG, “Historical perspectives on studies of *Clostridium Difficile* and *C. difficile* infection”, *Clin Infect Dis* (2008); 46:S4-11
11. Bartlett JG, “Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease”, *Ann Intern Med.* (2006); 145 (10):758-64
12. Bauer MP, Kuijper EJ, Van Dissel JT, “European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI)”, *Clin Microbiol Infect* (2009); 15:1067–1079

13. Baxter RG, Ray T and Fireman BH, "Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients", *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* (2008); (1):44–50. doi:10.1086/524320
14. Bouza E, "Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden", *Clin Microbiol Infect.* (2012); 18 Suppl 6:5-12
15. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al, "Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection", *Am J Gastroenterol*, (2012); 107 (7):1079-87. doi:10.1038/ajg.2012.60.
16. Butaye P, Devriese L, Haesebrouck F, "Antimicrobial Growth Promoters Used in Animal Feed: Effects of Less Well Known Antibiotics on Gram-Positive Bacteria", *Clin. Microbiol. Rev.* (2003); 16 (2):175-188
17. Chico GF, Chico MA, "*Clostridium difficile* Colitis", *Emerg Med* (2005); 37 (1):27-32
18. Cloud J, Kelly CP, "Update on *Clostridium difficile* associated disease", *Curr Opin Gastroenterol.* (2007); 23 (1):4-9
19. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S et al, "Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: A double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial", *The Lancet Infectious Diseases* (2012); 12 (4):281–9.
20. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, et al, "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI)", *Clin Microbiol Infect* (2009); 15:1053-66
21. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM., "Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile* - associated diarrhea: a systematic review", *CMAJ* (2005); 173 (2):167-170. doi: 10.1503/cmaj.050350
22. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston D, Jain A, Deshpande N, Thota P, Sferra TJ et al, "Association Between Proton Pump Inhibitor Therapy and *Clostridium difficile* Infection in a Meta-Analysis", *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2012); (3):225–33.
23. Dubberke E, "Strategies for prevention of *Clostridium difficile* infection", *J Hosp Med.* (2012); 7 Suppl 3:S14-7. doi: 10.1002/jhm.1908.
24. DuPont HL, "The search for effective treatment of *Clostridium difficile* infection", *N Engl J Med* (2011); 364 :473-4
25. Ebi KL, Balbus J, Kinney PL, Lipp E, Mills D, O'Neill MS, Wilson M, "Effects of global change on human health" (In "Analyses of the Effects of Global Change on Human Health

- and Welfare and Human Systems”), Synthesis and Assessment Product 4.6. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, 2008, DC, pp. 39-87
26. Edlund C, Barkolt L, Liljequist BO, et al, “Effect of vancomycin on intestinal flora of patients who previously received antimicrobial therapy”, *Clin Infect Dis* (1997); 25:729-32
 27. Efficacy of hospital cleaning agents, BBC News Online, “Cleaning agents' make bug strong”, (δημοσιεύτηκε στις 3/4/2006), εύρεση στις 12 Νοεμβρίου 2012 στην ιστοσελίδα: <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/4871840.stm>. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://www.google.com>
 28. Etiology for *Clostridium difficile* outbreaks in hospitals, Health Protection Agency, “Investigation into outbreaks of *Clostridium difficile* at Maidstone and Tunbridge Wells NHS Trust”, Commission for Healthcare Audit and Inspection, (δημοσιεύτηκε στις 11/10/2007), εύρεση στις 10 Νοεμβρίου 2012 στην ιστοσελίδα: http://news.bbc.co.uk/2/shared/bsp/hi/pdfs/11_10_07maidstone_and_tunbridge_wells_investigation_report_oct_2007.pdf. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://www.google.com>
 29. Fawley WN, Underwood S, Freeman J, et al., “Efficacy of hospital cleaning agents and germicides against epidemic *Clostridium difficile* strains”, *Infect Control Hosp Epidemiol.* (2007); 28 (8):920–925
 30. Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, and Van Walraven C, “The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital”, *CMAJ*, (2012); 184 (1): 37–42, doi: 10.1503/cmaj.110543
 31. Gerding DN, Muto CA, Owens RC., Jr, “Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection”, *Clin Infect Dis.* (2008); 46 (Suppl 1):S43–S49
 32. Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW, “Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review”, *J Hosp Infect.* (2010); 74 (4):309-18. doi: 10.1016/j.jhin.2009.10.016.
 33. Gieseemann T, Egere M, Jank T and Aktories K, “Processing of *Clostridium difficile* toxins”, *J Med Microbiol* (2008); 57 (6):690-696
 34. Gifford AH, Kirkland KB, “Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward”, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2006); (12):751-5. doi:10.1007/s10096-006-0220-1.
 35. Gilca R, Fortin E, Frenette C, Longtin Y, Gourdeau M, “Seasonal variations in *Clostridium difficile* infections are associated with influenza and respiratory syncytial virus activity independently of antibiotic prescriptions: a time series analysis in Quebec, Canada”, *Antimicrob Agents Chemother.* (2012); 56 (2):639-46.

36. Gould L. Hannah and Limbago Brandi, “Clostridium difficile in Food and Domestic Animals: A New Foodborne Pathogen?”, Clin Infect Dis. (2010); 51 (5):577-582.
37. Hawkey Peter M and Jones Annie M, “The changing epidemiology of resistance”, J. Antimicrob. Chemother. (2009); 64 (Suppl 1):i3-i10. doi: 10.1093/jac/dkp256
38. He M, Miyajima F, Roberts P et al. “Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated Clostridium difficile”, Nature Genetics (2012);doi:10.1038/ng.2478.
39. Hookman P and Barkin JS, “Review: Clostridium difficile - associated disorders/diarrhea and Clostridium difficile colitis: the emergence of a more virulent era”, Dig Dis Sci (2007); 52 (4):1071-5.
40. Hospital and community acquired Clostridium difficile infection, Mayo Clinic “Clostridium difficile prevention”, (δημοσιεύτηκε στις 3/11/2010), εύρεση στις 12 Νοεμβρίου 2012 στην ιστοσελίδα: <http://www.mayoclinic.com/health/c-difficile/DS00736>. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://www.google.com>
41. Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al, “Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection”, Gastroenterology (2009); 136:1206-14.
42. Just I, Selzer J, Von Eichel-Streiber C, Aktories K, “Current and future treatment modalities for Clostridium difficile-associated disease”. American Journal of Health-System Pharmacy, (1995); 65 (8):705–15.
43. Just I, Selzer J, Von Eichel-Streiber C, Aktories K, “The low molecular mass GTP-binding protein Rho is affected by toxin a from Clostridium difficile”, Journal of Clinical Investigation (1995); (3):1026–31. doi:10.1172/JCI117747.
44. Karl TR, Melillo JM, Peterson TC, "Global climate change impacts in the United States. U.S. Global Change Research Program.", Cambridge University Press (2009)
45. Kelly CP, LaMont JT, “Clostridium difficile - more difficult than ever”, N. Engl. J. Med. (2008); 359 (18):1932–40. doi: 10.1056/NEJMra0707500.
46. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT, “Clostridium difficile colitis”, N Engl J Med (1994); (330):257–262.
47. Khan A, Raza S, Batul SA, Khan M, Aksoy T, Baig MA, Berger BJ, “The evolution of CDI in cancer Patients: Epidemiology, pathophysiology, and guidelines for prevention and management”, Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery (2012); 7 (2):157-170(14)
48. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, et al, “Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008”, Euro Surveil (2008); 13ii:18942
49. Kyne L, Farrell R, Kelly CP, “Clostridium difficile”, Gastroenterol Clin North Am. (2001);

30 (3):753–777.

50. Leffler DA, Lamont JT, “Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease”, *Gastroenterology* (2009); 136 (6):1899–1912.
51. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC, “Current Status of *Clostridium difficile* Infection Epidemiology”, *Clin Infect Dis.* (2012); 55 (Suppl 2):S65-70.
52. Lofmark S, Edlund C, Nord CE, “Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections”, *Clin Infect Dis* (2010); 50 (Supp 11):S16-23
53. Loo VG, Libman MD, Miller MA, et al, “*Clostridium difficile*: a formidable foe”, *CMAJ* (2004); 71:47-8
54. Louie TJ, Emery J, Krulicki W, et al. “OPT 80 eliminates *Clostridium Difficile* and is sparing of *Bacteroides* species during treatment of *C. difficile* infection”, *Antimicrob Agents Chemother* (2009); 53:223-8
55. Lysterly DM, Krivan HC & Wilkins TD, “*Clostridium difficile*: its disease and toxins” *Clin Microbiol Rev* (1988); 1:1–18.
56. Mattila E, Anttila VJ, Broas M, Marttila H, Poukka P, Kuusisto K, Pusa L, Sammalkorpi K et al., “A randomized, double-blind study comparing *Clostridium difficile* immune whey and metronidazole for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: Efficacy and safety data of a prematurely interrupted trial”, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* (2008); 40 (9):1–7.
57. Martinez FJ, Leffler DA, Kelly CP, “*Clostridium difficile* outbreaks: prevention and treatment strategies”, *Risk Manag Healthc Policy* (2012); 5:55–64.
58. Martinez Jose Luis, “Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants”, *Environmental Pollution* (2009); (157):2893–2902.
59. McFarland LV, “Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease”, *The American journal of gastroenterology* (2006); 101 (4): 812-22.
60. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM, “Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease.” *Am J Gastroenterol* (2002); (97):1669–1775
61. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, and Stamm WE, “Nosocomial Acquisition of *Clostridium difficile* Infection”, *N Engl J Med* (1989); 320:204-210. doi: 1056/NEJM198901263200402.
62. McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM, Popovich MJ, Tian Y, Ufberg P, Muder RR, Lee BY, “The economic burden of *Clostridium Difficile*”, *Clin Microbiol Infect.* (2012); 18 (3):282-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03571.x.

63. Merrigan M, Venugopal A, Mallozzi M, et al, "Human hypervirulent *Clostridium difficile* strains exhibit increased sporulation as well as robust toxin production", *J Bacteriol* (2010); 192:4904-11.
64. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al, "A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use." *Infect Control Hosp Epidemiol.* (2005); 26 (3):273–280.
65. Na X and Kelly C "Probiotics in *clostridium difficile* Infection." *Journal of Clinical Gastroenterology* (2011); 45 (Supp 1):S154–8.
66. Owens Robert C. Jr., PharmD, Apr 14, "Clostridium difficile-Associated Disease: An Emerging Threat to Patient Safety", *Pharmacotherapy.* (2006); 26 (3):299-311.
67. Palmore TN, Sohn S, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA, "Risk factors for acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among outpatients at a cancer hospital.", *Infect Control Hosp Epidemiol* (2005); (8):680-4. doi:10.1086/502602.
68. Paterson D, Iredell J, Whitby M, "Putting back the bugs: bacterial treatment relieves chronic diarrhoea", *Med J Aust.* (1994); 160 (4):232–3.
69. Pépin J, Alary ME, Valiquette L, et al, "Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada.", *Clin Infect Dis.* (2005); 40 (11):1591–1597.
70. Pépin Jacques, Valiquette Louis, Alary Marie-Eve, Villemure Philippe, Pelletier Annick, Forget Karine, Pépin Karine, Chouinard Daniel, "Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity" *CMAJ* (2004); 171 (5):466-472.
71. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al, "Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec", *Clin Infect Dis* (2005); 41:1162-70
72. Philips I, Casewell M, Cox t, De Groot B, Friis C, Jones R, Nightingale C, Preston R and Waddell J, "Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2004); 53:28–52
73. Polgreen PM, Yang M, Bohnett LC, and Cavanaugh JE, "A Time-Series Analysis of *Clostridium difficile* and its Seasonal Association with Influenza", *Infect Control Hosp Epidemiol.* (2010); 31 (4):382–387. doi: 10.1086/651095.
74. Pothoulakis C, "Effects of *Clostridium Difficile* toxins on epithelial cell barrier", *Annals of the New York Academy of Sciences* (2000); 915:347–356. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05263.x

75. Poutanen SM, Simor AE, “Clostridium difficile-associated diarrhea in adults”, CMAZ (2004); 171:51-8
76. Pruitt RN and Lacy BD, “Toward a structural understanding of Clostridium difficile toxins A and B”, Front Cell Infect Microbiol. (2012); 2:28
77. Reil M, Hensgens MPM, Kuijper EJ, Jakobiak T, Gruber H, Kist M, Borgmann S, “Seasonality of Clostridium difficile infections in Southern Germany”, Epidemiol. Infect. (2012); 140 (10):1787–1793.
78. Roehr B, “Alcohol Rub, Antiseptic Wipes Inferior at Removing Clostridium difficile”, Abstract K-1376a presented in 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (19/9/2007), published in Medscape Medical News (21 September 2007).
79. Ryan KJ, Ray CG (editors), 2004, *Sherris Medical Microbiology* (4th ed.), pp. 322–4, McGraw Hill.
80. Shah D, Dang MD, Hasbun R, Koo HL, Jiang ZD, DuPont HL, Garey KW,, “Clostridium difficile infection: update on emerging antibiotic treatment options and antibiotic resistance”, Expert Rev Anti Infect Ther. (2010); 8 (5):555–64.
81. Stroehlein J, “Treatment of Clostridium difficile Infection”, Curr Treat Options Gastroenterol (2004); 7 (3):235–9.
82. Sunenshine RH and McDonald CL, “Clostridium difficile-associated disease: New challenges from an established pathogen”, Cleveland Clinic Journal of Medicine (2006); (2):187–97.
83. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, et al, “Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study.”, Antimicrob Agents Chemother. (2009); 53 (10):4264-9.
84. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J., “Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys”, Antimicrob Agents Chemother. (2007) Mar; 51 (3):864-7.
85. 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); 45 (3):302–7.