



ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ CLOSTRIDIUM DIFFICILE: ΣΥΓΧΡΟΝΑ
ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΓΙΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ
ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ**

ΤΗΣ ΔΟΥΛΟΥΔΗ ΕΙΡΗΝΗΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑΣ Π.Ε

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2021

**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*: ΣΥΓΧΡΟΝΑ
ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΓΙΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ
ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ**



ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

**ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ CLOSTRIDIUM DIFFICILE: ΣΥΓΧΡΟΝΑ
ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΓΙΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ
ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ**

ΤΗΣ ΔΟΥΛΟΥΔΗ ΕΙΡΗΝΗΣ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑΣ Π.Ε

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
2. ΕΛΕΥΣΙΝΙΩΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
3. ΦΩΤΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ,
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία και τα συμπεράσματά της σε οποιαδήποτε μορφή αποτελούν συνιδιοκτησία του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και του φοιτητή. Οι προαναφερόμενοι διατηρούν το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής (τμηματικά ή συνολικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να αναφέρεται ο τίτλος, ο συγγραφέας, ο επιβλέπων καθηγητής και το εν λόγω τμήμα του ΕΚΠΑ.

Η έγκριση της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας από το Τμήμα Νοσηλευτικής δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Η υποφαινόμενη δηλώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία είναι εξ' ολοκλήρου δικό μου έργο και συγγράφηκε ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών του Τμήματος Νοσηλευτικής. Δηλώνω υπεύθυνα ότι κατά τη συγγραφή ακολούθησα την πρόπουσα ακαδημαϊκή δεοντολογία αποφυγής λογοκλοπής. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Υπογραφή.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|---------------|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ..... | σελ 7 |
| 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | σελ 8 |
| 1.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία..... | σελ 11 |
| 1.2 Παράγοντες Κινδύνου..... | σελ 12 |
| 1.3 Παθογένεση..... | σελ 14 |
| 1.4 Κλινικές Εκδηλώσεις..... | σελ 16 |
| 1.5 Διάγνωση..... | σελ 18 |
| 1.6 Ταξινόμηση του CDI..... | σελ 19 |
| 1.7 Θεραπεία..... | σελ 20 |
| 1.8 CDI σε δομές μακροχρόνιας φροντίδας..... | σελ 22 |
| 2.ΣΚΟΠΟΣ..... | σελ 23 |
| 3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ..... | σελ 24 |
| 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ..... | σελ 25 |
| 5.ΣΥΖΗΤΗΣΗ..... | σελ 48 |
| 6.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ..... | σελ 55 |
| 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ..... | σελ 56 |
| 8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | σελ 57 |
| 8. ABSTRACT..... | σελ 58 |
| 9.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | σελ 59 |

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μελέτη με τίτλο «Λοιμώξεις από *Clostridium Difficile*: Σύγχρονα δεδομένα και μέτρα προφύλαξης των επαγγελματιών υγείας κατά την φροντίδα ηλικιωμένων», διεξήχθη στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης στην Εφαρμοσμένη Νοσηλευτική, με κατεύθυνση στην Πρόληψη και Έλεγχο Λοιμώξεων, του Τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθήνας έχει ως σκοπό να παρουσιαστούν ολοκληρωμένα και με βάση τα σύγχρονα δεδομένα, μέτρα πρόληψης για την μείωση της εξάπλωσης του *Clostridium difficile*.

Η επιλογή του θέματος προέκυψε έπειτα από προσωπική μου εμπειρία με ασθενείς με *Clostridium difficile* σε νοσοκομειακό και σε εξωνοσοκομειακό χώρο, γεγονός που έστρεψε το ενδιαφέρον μου να αναζητήσω επιστημονικά τεκμηριωμένα μέτρα πρόληψης, καθώς η γνώση για την διαχείριση των ασθενών αυτών υπήρξε περιορισμένη.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση καθώς και η διερεύνηση πηγών του διαδικτύου αποτέλεσαν βασικό άξονα αναζήτησης πληροφοριών για το θέμα. Για το περιεχόμενο της εργασίας επιλέχθηκαν συγγράμματα και επιστημονικά άρθρα της τελευταίας δεκαετίας .

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτριά μου Κα Παυλοπούλου για την επικοινωνιακή συνεργασία μας καθ' όλη την διάρκεια συγγραφής της παρούσας εργασίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το *Clostridium difficile* είναι ένας Gram θετικός, αναερόβιος, σπορογόνος βάκιλος ο οποίος παράγει τοξίνη και μετονομάστηκε σε *Clostridioides difficile* το 2016. Το νέο όνομα αντικατοπτρίζει τις ταξινομικές διαφορές ανάμεσα στα είδη και στα μέλη του γένους του *Clostridium*. Οι σπόροι του *C. difficile* (*Clostridium difficile*) μεταδίδονται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού και ανευρίσκονται ευρέως στο περιβάλλον. Φορείς του μικροοργανισμού μπορούν να είναι συμπτωματικοί ασθενείς, ασυμπτωματικοί φορείς, το περιβάλλον, καθώς και οι εντερικές εκκρίσεις ορισμένων ζώων (κυνοειδή, αιλουροειδή, χοίροι και πτηνά).

Μέχρι τη δεκαετία του 1970, θεωρούνταν σπάνιος μικροοργανισμός για την πρόκληση λοιμώξεων, ο οποίος όμως απομονώνονταν στο μικροβίωμα του εντέρου χωρίς να προκαλεί νόσο. Μετά την εισαγωγή των αντιβιοτικών, ο ρόλος του *C. difficile* στην γένεση των λοιμώξεων του παχέος εντέρου αυξήθηκε. Το 1974, οι Tedesco et al. διαπίστωσαν ότι το 21% των ασθενών που έλαβαν κλινδαμυκίνη εμφάνισαν διάρροια ⁽¹⁾. Στο τέλος του εικοστού αιώνα, η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από *Clostridium difficile* (CDI) αυξήθηκε σημαντικά. Επί του παρόντος, το CDI έχει γίνει μια από τις πιο σημαντικές νοσοκομειακές λοιμώξεις, που επηρεάζουν όλους τους νοσοκομειακούς χώρους.

Λόγω των ανθεκτικών σπόρων του, της ευκολίας στη μετάδοσή του καθώς και της ευκολίας μόλυνσης ασθενών με προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών, το *Cl. difficile* αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες λοιμώξεων που σχετίζονται με την φροντίδα υγείας (Healthcare associated infections ή HAI). Το CDC έχει εισαγάγει την λοίμωξη από *Cl. difficile* στο Εθνικό Δίκτυο Ασφάλειας της Υγειονομικής Περιθαλψης (National Healthcare Safety Network ή NHSN) και επιτηρεί τα στατιστικά δεδομένα της λοίμωξης ετησίως. Το ECDC ξεκίνησε την επιτήρηση του μικροβίου τον Ιανουάριο του 2016 με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων που θα συμβάλλουν στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας από το *Cl. Difficile* στα κράτη μέλη της ΕΕ. Στην Ελλάδα πραγματοποιείτε επιτήρηση του *Clostridium difficile* από μόλις δύο νοσοκομεία.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του CDI οφείλονται σε βακτηριακές τοξίνες. Τα περισσότερα από τα στελέχη του *Clostridium difficile* παράγουν δύο μέλη της μεγάλης οικογένειας κλοστριδιακής κυτταροτοξίνης, την τοξίνη A και την τοξίνη B, τα οποία κωδικοποιούνται από τα γονίδια *tcdA* και *tcdB*, αντίστοιχα, και βρίσκονται εντός ενός

τόπου πέντε γονιδίων γνωστών ως PaLoc. Ένας περιορισμένος αριθμός στελεχών παράγει μια τρίτη τοξίνη που ονομάζεται CD τρανσφεράση ⁽²⁾.

Τα συμπτώματα της λοίμωξης από *Cl. difficile* (Clostridium difficile infection ή CDI) περιλαμβάνουν υδαρή διάρροια, πυρετό, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα, τοξικό megacolon, διάτρηση του παχέος εντέρου και σήψη. Η διάγνωση γίνεται με καλλιέργεια κοπράνων ή δοκιμές για το DNA των βακτηρίων (συνηθέστερα με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) ή τις τοξίνες. Εάν ένα άτομο διαγνωστεί θετικό αλλά δεν έχει συμπτώματα, η κατάσταση είναι γνωστή ως αποικισμός του εντέρου από *C. Difficile* (φορία) και όχι ως λοίμωξη ⁽³⁾.

Η θνησιμότητα της λοίμωξης κυμαίνεται από 6%-30%, ενώ η νοσηρότητα δείχνει συνεχώς να αυξάνεται ⁽⁴⁾. Το CDC αναφέρει περίπου 223.900 κρούσματα CDI και 12.800 θανάτους κάθε χρόνο.

Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *Clostridium difficile* αποτελεί η ηλικία >65 ετών, η πρόσφατη νοσηλεία (με ή χωρίς χορήγηση αντιβιοτικών) σε νοσοκομείο ή μονάδα φροντίδας ηλικιωμένων, η ανοσοανεπάρκεια καθώς και προηγούμενη λοίμωξη από *Clostridium difficile*. Με τα δεδομένα αυτά γίνεται εμφανές ότι οι ηλικιωμένοι διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για CDI, από τις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες, και είναι αναγκαία η λήψη προληπτικών μέτρων κατά του *Clostridium difficile* για την προστασία τους.

Περίπου το 5% των ενηλίκων και το 15-70% των βρεφών αποικίζονται από το *C. difficile* και ο επιπολασμός του αποικισμού είναι αρκετές φορές υψηλότερος σε νοσοκομειακούς ασθενείς ή κατοίκους γηροκομείων ⁽⁵⁾. Το *clostridium difficile* μεταδίδεται κατά 63% μέσα στο νοσοκομειακό περιβάλλον και κατά 37% στην κοινότητα. Οι συχνότεροι τρόποι μετάδοσης στο νοσοκομειακό περιβάλλον είναι: η επαφή με συμπτωματικό ασθενή (53,3%), επαφή με μολυσμένο νοσοκομειακό περιβάλλον (40%) και επαφή με ασυμπτωματικό φορέα (20%) ⁽⁶⁾.

Η συχνότητα της λοίμωξης από *Clostridium difficile* φαίνεται να έχει αυξητικές τάσεις σε παγκόσμια κλίμακα ⁽⁷⁾, γι αυτό και η αναζήτηση των καλύτερων θεραπευτικών και προληπτικών προσεγγίσεων αποτελούν από τα πλέον φλέγοντα θέματα στον τομέα των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Οι ασθενείς με λοίμωξη από *C. difficile* νοσηλεύονται για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα στο νοσοκομείο, εμφανίζουν υψηλά ποσοστά επανεισαγωγών, επιβαρύνουν οικονομικά περισσότερο το σύστημα υγείας και εμφανίζουν

αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς λοίμωξη από *C. Difficile* ⁽⁸⁾. Ως εκ τούτου είναι καίρια η αναζήτηση και εφαρμογή επιστημονικά τεκμηριωμένων μέτρων πρόληψης με σκοπό την εξάλειψη της μετάδοσης του CDI στο νοσοκομειακό περιβάλλον.

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η συχνότητα εμφάνισης και η θνησιμότητα του CDI έχουν αυξηθεί σημαντικά τόσο στο νοσοκομείο όσο και στην κοινότητα λόγω της εξάπλωσης υπέρ-μολυσματικών στελεχών και της αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών ⁽⁹⁾. Πρόσφατες επιδημιολογικές αναφορές από τις Ηνωμένες Πολιτείες υποδήλωσαν ότι το *C. difficile* αντικατέστησε το ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus Aureus* ως την πιο κοινή αιτία της σχετιζόμενης με την υγειονομική περίθαλψη λοίμωξης ⁽¹⁰⁾. Με βάση αναφορές από τις ΗΠΑ, τον Καναδά και την Ευρώπη, η συχνότητα εμφάνισης CDI έχει αυξηθεί κατά 2 έως και 4 φορές την τελευταία δεκαετία, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς με μακροχρόνια περίθαλψη σε δομές υγείας. Η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης του *C. difficile* (ESGCD) ανέφερε τη μέση συχνότητα εμφάνισης CDI που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη ως 4,1 ανά 10000 ημέρες ασθενών στο νοσοκομείο ⁽¹¹⁾.

Παρά την εκτεταμένη ύπαρξη των επιδημικών στελεχών CDI 027, 001 και 078 στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, σποραδικά περιστατικά CDI που προκλήθηκαν από το στέλεχος 027 αναφέρθηκαν πρόσφατα από νοσοκομεία στην Ιαπωνία, την Κορέα, το Χονγκ Κονγκ και την Αυστραλία. Ωστόσο, δεν φαίνεται να είναι εγκατεστημένα στην Ασία. Οι ριβότυποι 018 και 017 ήταν κυρίαρχοι ριβότυποι που οδηγούν σε επιδημικές λοιμώξεις. Η διαδεδομένη επικράτηση της ομάδας 017 στελεχών A-B + σε ασιατικές χώρες δείχνει ότι οι εργαστηριακές μέθοδοι για την τοξίνη B είναι προτιμότερες από τις δοκιμασίες τοξίνης A για τη διάγνωση του CDI ⁽¹²⁾. Άλλοι γονότυποι του *C. difficile* έχουν επίσης αποδειχθεί ότι κυριαρχούν ή σχετίζονται με εστίες μόλυνσης ή σοβαρές περιπτώσεις. Για παράδειγμα, οι ριβότυποι PCR 053 στην Αυστρία, 106 στο Ηνωμένο Βασίλειο, 001 στην Κίνα και η Κορέα, και οι 002 και 014 στην Ιαπωνία είναι κυρίαρχοι ριβότυποι ⁽¹³⁾.

1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σημαντικός παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με την εμφάνιση CDI είναι η έκθεση σε αντιβιοτικά. Σχεδόν κάθε αντιβιοτικό έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη CDI, συμπεριλαμβανομένων και φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του CDI, η μετρονιδαζόλη και βανκομυκίνη. Οι πενικιλίνες ευρέως φάσματος και οι κεφαλοσπορίνες, η κλινδαμυκίνη και οι φθοροκινολόνες έχουν υψηλότερο κίνδυνο για επαγωγή CDI από άλλα αντιβιοτικά ⁽¹⁴⁾. Ο κίνδυνος εμφάνισης CDI είναι 8 έως 10 φορές υψηλότερος κατά τη διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας και έως και 4 εβδομάδες μετά, καθώς και 3 φορές υψηλότερος τους επόμενους 2 μήνες ⁽¹⁵⁾. Όταν οι ασθενείς είναι ηλικίας άνω των 65 ετών αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης CDI 5 έως 10 φορές, σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό CDI εμφανίζεται σε νεότερους πληθυσμούς. Η ηλικία > 65 ετών αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου όχι μόνο για το ίδιο το CDI, αλλά και για τη κακή κλινική έκβαση, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας και της θνησιμότητας ⁽¹⁶⁾. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις CDI συνδέονται με έκθεση στην υγειονομική περίθαλψη, είτε σε νοσηλεία είτε σε παραμονή σε γηροκομείο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης CDI που αποκτήθηκε από την κοινότητα αυξάνεται και ενδέχεται να έχει φτάσει πρόσφατα έως και το 30% όλων των περιπτώσεων CDI ⁽¹⁷⁾.

Το ποσοστό των νοσοκομειακών ασθενών με αποικισμό από *C. difficile* διαφέρει ανά χώρα, ηλικιακή ομάδα ασθενών και διάρκεια νοσηλείας. Η πιθανότητα για έκθεση σε σπόρους του *Clostridium difficile* αυξάνεται με την αυξημένη διαμονή στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Έχει αποδειχθεί ότι νοσηλεία μεγαλύτερη των 2 εβδομάδων είναι παράγοντας κινδύνου για CDI ⁽¹⁸⁾. Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών νοσηλείας, η συχνότητα αποικισμού του *C. difficile* κυμαίνεται από 2,1 έως 20% και αυξάνεται με την παραμονή στο νοσοκομείο μεγαλύτερης διάρκειας ⁽¹⁹⁾. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο αποικισμός δεν σημαίνει απαραίτητα συμπτωματική λοίμωξη.

Τα σπόρια του *Clostridium difficile* επιβιώνουν στο περιβάλλον για αρκετούς μήνες ⁽²⁰⁾. Τουαλέτες, έπιπλα κλινικής, τηλέφωνα και ιατροτεχνολογικά προϊόντα, όπως θερμόμετρα και στηθοσκόπια, μπορούν όλα να χρησιμεύσουν ως δεξαμενές για τα σπόρια *C. difficile*. Τα σπόρια μπορούν να μεταφερθούν σε ασθενείς μέσω των χεριών του προσωπικού υγειονομικής περίθαλψης. Οι κάτοικοι γηροκομείων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης CDI από τον συνολικό πληθυσμό, αλλά χαμηλότεροι από τους

νοσηλεύμενους ασθενείς (15%). Αυτό οφείλεται κυρίως: στην ηλικία, τη συννοσηρότητα, τις συχνότερες νοσηλείες και την συχνότερη θεραπεία με αντιβιοτικά σε αυτήν την ομάδα σε σύγκριση με τους φιλοξενούμενους γηροκομείων .

Το *C. difficile* είναι η πιο κοινή αιτία νοσοκομειακής διάρροιας ⁽²¹⁾. Έχει υποστηριχθεί ότι η καταστολή του γαστρικού οξέος μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του CDI, αλλά η επακόλουθη ανάλυση που προσαρμόστηκε για άλλες συννοσηρότητες δεν επιβεβαίωσε αυτήν την υπόθεση ⁽²²⁾. Ωστόσο, αυτό το θέμα παραμένει αμφιλεγόμενο, καθώς αρκετές μελέτες και μετά-αναλύσεις έχουν βρει μια σημαντική συσχέτιση ⁽²³⁾, ενώ άλλες απέτυχαν να συσχετίσουν τη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων με κίνδυνο ανάπτυξης CDI ⁽²⁴⁾.

Άλλοι καλά καθορισμένοι παράγοντες κινδύνου για CDI περιλαμβάνουν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, γαστρεντερικές χειρουργικές επεμβάσεις, ανοσολογική ανεπάρκεια που προκαλείται από κακοήγη νεοπλάσματα, μεταμοσχεύσεις, χρόνιες νεφρικές παθήσεις ή η ανοσοκατασταλτική θεραπεία ⁽²⁵⁾.

Οι ασυμπτωματικοί φορείς του μικροβίου θεωρούνται πιθανό « reservoir » της μόλυνσης. Οι φορείς τοξικογενών στελεχών του μικροβίου παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εξέλιξη CDI σε σχέση με τους φορείς μη τοξικογενών στελεχών ⁽²⁶⁾. Οι Curry et al ⁽²⁷⁾ εξέτασαν ασθενείς για φορεία *C. difficile* και βρήκαν ότι 29% των CDI συνδεόταν με κάποιον ασυμπτωματικό φορέα. Οι ασυμπτωματικοί φορείς που είναι ήδη αποικισμένοι κατά την εισαγωγή συμβάλλουν στην μετάδοση του μικροβίου με αποβολή σπόρων στο περιβάλλον.

1.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Το κύριο προστατευτικό φράγμα έναντι του CDI είναι η φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα. Η μόλυνση με *C. difficile* εμφανίζεται κυρίως ως αποτέλεσμα της μετάδοσης σπορίων. Τα σπόρια είναι ανθεκτικά στη θερμότητα, τα οξέα και τα αντιβιοτικά. Αφού φτάσουν στο έντερο, τα χολικά οξέα παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση βλάστησης των σπορίων *C. difficile* ⁽²⁸⁾. In vitro, τα πρωτογενή χολικά οξέα γενικά διεγείρουν τη βλάστηση των σπορίων *C. difficile*.

Επιπλέον, σε ασθενείς με CDI, υπάρχουν αλλαγές στην περιεκτικότητα των χολικών οξέων στα κόπρανα. Οι Allegretti et al σε έρευνά τους έδειξαν υψηλότερη συγκέντρωση δευτερογενών χολικών οξέων στα κόπρανα των υγιών ανθρώπων σε σύγκριση με το CDI, ενώ η συγκέντρωση πρωτογενών χολικών οξέων ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με υποτροπιάζον CDI σε σύγκριση με ασθενείς με το πρώτο επεισόδιο μόλυνσης ⁽²⁹⁾. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η επίδραση των χολικών οξέων είναι πιθανώς πιο περίπλοκη από το απλό μοντέλο όπου τα πρωτογενή χολικά οξέα προάγουν αυστηρά και τα δευτερογενή χολικά οξέα αναστέλλουν τη βλάστηση του *C. difficile*, όπως περιγράφεται στην ανασκόπηση των Baktash et al ⁽³⁰⁾.

Όταν διαταράσσεται η ισορροπία των μικροοργανισμών του εντέρου, το *C. difficile* αρχίζει να κυριαρχεί και να αποικίζει το παχύ έντερο, το οποίο μπορεί να είναι το πρώτο βήμα της μόλυνσης. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μόνο ένα μέρος των ασθενών τους οποίους αποίκισε ο μικροοργανισμός θα εμφανίσει συμπτώματα CDI. Η λοιμογόνος δράση οφείλεται κυρίως σε ένζυμα, όπως κολλαγενάση, υαλουρονιδάση, χονδροϊτίνη-σουλφατάση, καθώς και τοξίνες, οι οποίες βλάπτουν τον κυτταροσκελετό των επιθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας σε διακοπή των στενών συνδέσεων, έκκριση υγρού, προσκόλληση ουδετερόφιλων και τοπική φλεγμονή. Το αποτέλεσμα είναι η καταστροφή της ακεραιότητας του φράγματος του εντέρου και η απώλεια λειτουργικότητας ⁽³¹⁾.

Το *C. difficile* παράγει δύο σημαντικούς τύπους παθογόνων τοξινών, τις A και B, οι οποίες είναι και οι δύο εντεροτοξικές και κυτταροτοξικές. Ωστόσο, παραδοσιακά, η τοξίνη A ονομάζεται "εντεροτοξίνη A" και η τοξίνη B, "κυτοτοξίνη B." Η *C. difficile* τρανσφεράση (CDT ή δυαδική τοξίνη) είναι μια τρίτη τοξίνη που παράγεται από ορισμένα στελέχη *C. difficile*, συμπεριλαμβανομένων των επιδημικών PCR ριβότυπων 027. Υπάρχουν αναφορές σοβαρής ανάπτυξης CDI που προκαλούνται από το στέλεχος TcdA – TcdB – CDT + ⁽³²⁾.

Οι τοξίνες A και B δρουν ως γλυκοσυλοτρανσφερασες , προωθώντας την ενεργοποίηση των Rho GT Pases, οδηγώντας στην αποδιοργάνωση του σκελετού των εντερικών κυττάρων και ενδεχομένως τον κυτταρικό θάνατο ⁽³³⁾. Οι σχετικοί ρόλοι και η σημαντικότητα των τοξινών A και B έχουν συζητηθεί. Η τοξίνη A θεωρούταν ότι είχε τον μεγαλύτερο παράγοντα τοξικότητας για πολλά χρόνια. Πλέον είναι καθιερωμένο ότι και οι δύο τοξίνες είναι σημαντικές για να προκληθεί ο κυτταρικός θάνατος των κυττάρων του εντέρου ⁽³⁴⁾.

1.4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η συσχέτιση μεταξύ των υψηλών ποσοστών θνησιμότητας και της προχωρημένης ηλικίας των ασθενών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη λοίμωξη αποτελεί θέμα μείζονος ανησυχίας. Συνήθως δεν υπάρχει πυρετός εκτός από πολύ σοβαρές περιπτώσεις ασθένειας και η αρχική εκδήλωση σε ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί μεταξύ άλλων να αντιστοιχεί σε σύγχυση, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση ή μη ειδικά συμπτώματα λοίμωξης όπως αδυναμία, κόπωση, ανορεξία και απώλεια βάρους⁽²⁷⁾.

Φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς με επιβεβαιωμένες μολύνσεις *C. difficile* είναι ασυμπτωματικοί. Το 62% έως 86% των νοσοκομειακών ασθενών ανήκουν σε αυτήν την ομάδα και μόνο περίπου το 10% των περιπτώσεων έχουν σοβαρές λοιμώξεις. Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η διάρροια. Οι ασθενείς με ήπιες έως μέτριες λοιμώξεις έχουν δύσσομα υδαρή κόπρανα χωρίς αίμα. Η συχνότητα κενώσεων μπορεί να είναι έως και 10 φορές την ημέρα, αλλά μερικές φορές οι ασθενείς έχουν παραλυτικό ειλέο και απουσία διάρροιας. Άλλοι ασθενείς μπορεί να έχουν συμπτώματα κολίτιδας με αιματηρή διάρροια, κράμπες στην κοιλιά και αυξημένα λευκοκύτταρα κοπράνων που συνοδεύονται από ήπιους πυρετούς⁽³⁵⁾.

Σοβαρή θεωρείται η λοίμωξη κατά την οποία αναφέρεται αριθμός λευκοκυττάρων πάνω από 20.000 / ml ή επίπεδα κρεατινίνης 1,5 φορές πάνω από την τιμή αναφοράς του ασθενούς. Τα επίπεδα λευκοματίνης κάτω από 2,5 mg / dl, η εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, η ενδοσκοπική αναγνώριση ψευδομεμβράνης και η πάχυνση του τοιχώματος του παχέος εντέρου είναι άλλοι δείκτες σοβαρής νόσου⁽³⁶⁾.

Η πανκολίτιδα λόγω του *C. difficile* είναι ένας υποτύπος της νόσου που εμφανίζεται σε λιγότερο από 5% των ασθενών. Τα συμπτώματα εμφανίζονται εντός ωρών από την έναρξη της λοίμωξης και διαρκούν αρκετές εβδομάδες. Περιπτώσεις που σημειώνουν ταχεία πρόοδο έχουν χειρότερα αποτελέσματα⁽³⁷⁾. Οι ασθενείς παρουσιάζουν έντονη διάρροια, ειλέο ή τοξικό megacolon (εγκάρσια διάμετρο κόλου μεγαλύτερη από 6 cm) και σοβαρό κοιλιακό άλγος με ή χωρίς σημάδια περιτοναϊκού ερεθισμού. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται μερικές φορές χειρουργική επέμβαση. Η κολονοσκόπηση δείχνει διάχυτη φλεγμονή του εντέρου με παρουσία ψευδομεμβράνης. Τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ αυτών των ασθενών είναι κοντά στο 50%. Οι πιο χρήσιμοι προγνωστικοί παράγοντες της θνησιμότητας ήταν η ηλικία των ασθενών άνω των 70 ετών, τα

λευκοκύτταρα μεγαλύτερα από 35.000 / mL ή λιγότερο από 4.000 / mL και η καρδιοπνευμονική ανεπάρκεια ⁽³⁸⁾ .

Περίπου το 20% των ασθενών με λοιμώξεις από το *C. difficile* μπορεί να παρουσιάσουν υποτροπή της νόσου . Ο κίνδυνος δεύτερης υποτροπής είναι 40% και ο κίνδυνος μιας τρίτης είναι 60% ⁽³⁹⁾. Η υποτροπή μπορεί να προκληθεί από το αρχικό στέλεχος του *C. difficile* ή από διαφορετικό στέλεχος. Έχει τεκμηριωθεί ότι το 85% αυτών των περιπτώσεων είναι πρώιμες υποτροπές, αυτές που εκδηλώθηκαν σε λιγότερο από 8 εβδομάδες μετά την αρχική μόλυνση. Οι όψιμες υποτροπές, αυτές που εμφανίζονται 8 εβδομάδες ή περισσότερο μετά την αρχική λοίμωξη, αντιπροσωπεύουν έως και το 65% των περιπτώσεων ⁽⁴⁰⁾. Οι παράγοντες κινδύνου για υποτροπή περιλαμβάνονται εξής: νέα σχήματα αντιμικροβιακής έκθεσης, προχωρημένη ηλικία, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης και ιστορικό προηγούμενης υποτροπής ⁽³⁹⁾.

1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μόνο το 15% έως το 25% των περιπτώσεων διάρροιας που σχετίζεται με αντιβιοτικά προκαλείται από λοιμώξεις του *C. difficile*. Οι ασθενείς δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία για λοιμώξεις από *C. difficile* έως ότου βρεθούν θετικοί για τον βάκιλο, εκτός εάν υπάρχει ταχεία κλινική επιδείνωση ή εάν υπάρχουν συγκεκριμένες θετικές διαγνωστικές εξετάσεις. Επιπλέον γενικά, δεν συνιστάται ο έλεγχος των περιτωμάτων ασυμπτωματικών ασθενών και ο έλεγχος μετά την έναρξη της θεραπείας με αντιβιοτικά ⁽⁶⁾.

Οι λοιμώξεις του *C. difficile* θα πρέπει να μπαίνουν στη διαφορική διάγνωση εντερίτιδας με διάρροια που σχετίζεται με τη λήψη αντιβιοτικών, δηλαδή διάρροια που συμβαίνει εντός 8 εβδομάδων από τη χρήση αντιμικροβιακών ή νοσηλείας, ειδικά εάν υπάρχει πυρετός ⁽²¹⁾. Η κοιλιακή απεικόνιση με αξονική τομογραφία, μπορεί να εμφανίζει σχετική αλλά μη ειδική κολίτιδα λόγω του *C. difficile*. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν σημεία ειλεού με διασταλμένα τμήματα του παχέος εντέρου και οίδημα ή φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος ⁽⁴¹⁾. Η κολονοσκόπηση είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό της παρουσίας ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, αν και ανάλογα με την κλινική εικόνα μπορεί να αποκαλύψει μόνο μη ειδική κολίτιδα χωρίς ψευδομεμβράνη. Γενικά, η διάγνωση των λοιμώξεων από *C. difficile* βασίζεται σε εργαστηριακές εξετάσεις για την ανίχνευση του μικροοργανισμού ή της τοξίνης του σε δείγματα κοπράνων.

Υπάρχουν αρκετές διαγνωστικές εξετάσεις για λοιμώξεις από *C. difficile* και υπάρχουν πολλές γενικές αρχές για αυτές τις εξετάσεις. Το κυρίαρχο πρότυπο για τη εργαστηριακή διάγνωση είναι η ανίχνευση τοξινών κοπράνων χρησιμοποιώντας καλλιέργειες κυτταρικών σειρών. Α. Όταν υπάρχει υποψία μόλυνσης λόγω προδιαθεσικών παραγόντων, η παρουσία στα κόπρανα της τοξίνης του CDIA και B ή η παρουσία ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας κατά την κολονοσκόπηση ή την ιστοπαθολογική ανάλυση μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση ⁽²¹⁾.

Οι πρόσφατες οδηγίες κλινικής πρακτικής προτείνουν μια προσέγγιση 2 βημάτων στη διάγνωση. Το πρώτο βήμα είναι η χρήση ενός ενζύμου ανοσοδοκιμασίας για την ανίχνευση της αφυδρογονάσης γλουταμινικού (GDH) η οποία είναι επίσης γνωστή ως αντιγόνο του *C. difficile*. Εάν το τεστ είναι θετικό για GDH, το δεύτερο βήμα είναι η επιβεβαίωση του *C. difficile* με καλλιέργεια και / ή ανίχνευση της τοξίνης μέσω μεθόδων όπως ο προσδιορισμός κυτταροτοξικότητας ή τοξικογόνου καλλιέργειας.

1.6 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ CDI

Πριν ξεκινήσει η θεραπεία του CDI, πρέπει να βαθμολογηθεί η σοβαρότητα του επεισοδίου. Το CDI ταξινομείται ως ήπιο, μέτριο, σοβαρό ή φλεγμονώδες με βάση εργαστηριακά ευρήματα και κλινικά χαρακτηριστικά. Τα συνήθη κριτήρια ταξινόμησης είναι:

- Το CDI είναι σοβαρό εάν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων αίματος είναι $> 15.000 \times 10^6 / l$ ή η κρεατινίνη ορού αυξάνεται $> 1,5$ φορές από την αρχική τιμή ή είναι $> 1,5 \text{ mg / dl}$ ⁽⁴²⁾.
- Το CDI είναι μέτριας επικινδυνότητας εάν ο ασθενής είναι υποτασικός, είναι σε κατάσταση σοκ, έχει σηψαιμία, χρειάζεται εντατική φροντίδα μονάδας, αναπτύσσει διάτρηση μεγάκολου ή εντέρου ή χρειάζεται κολεκτομή λόγω CDI.
- Το CDI είναι ήπιο έως μέτριο όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια για σοβαρή ή φλεγμονώδη νόσο ⁽⁴³⁾.

1.7 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διαχείριση του CDI περιλαμβάνει τρεις βασικές αρχές:

1. υποστηρικτική φροντίδα με αντικατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών.
2. διακοπή των αντιμικροβιακών όταν είναι απαραίτητο .
3. έναρξη της αποτελεσματικής θεραπείας κατά του *Clostridium difficile*.

Οι πιο πρόσφατες οδηγίες κλινικής πρακτικής από την Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής / την Εταιρεία Επιδημιολογίας της Αμερικής (IDSA / SHEA-CPG) προτείνουν τη βανκομυκίνη από του στόματος ως θεραπεία πρώτης επιλογής για ασθενείς με το πρώτο, μη σοβαρό επεισόδιο CDI, ενώ οι τρέχουσες οδηγίες κλινικής πρακτικής της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νοσημάτων (ESCMID-CPG) προτείνουν, για την ίδια ένδειξη, τη μετρονιδαζόλη με το φάρμακο πρώτης γραμμής σε μη σοβαρό CDI και τη βανκομυκίνη σε σοβαρό CDI ⁽⁴²⁾.

Ένα ισχυρό επιχείρημα για τη μετρονιδαζόλη είναι το πολύ χαμηλότερο κόστος σε σύγκριση με τις κάψουλες βανκομυκίνης. Ωστόσο, δύο τυχαίοποιημένα αποτελέσματα ελεγχόμενης μελέτης που δημοσιεύθηκαν το 2014 έδειξαν ανωτερότητα της βανκομυκίνης σε σχέση με τη μετρονιδαζόλη: σύμφωνα με την ομαδική ανάλυση αυτών των δοκιμών, η κλινική επιτυχία σημειώθηκε στο 81% των ασθενών που έλαβαν βανκομυκίνη έναντι 73% με μετρονιδαζόλη. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε σοβαρές ασθένειες ήταν 79 έναντι 66% ⁽⁴⁴⁾. Έκτοτε, η ανωτερότητα της βανκομυκίνης έναντι της μετρονιδαζόλη έχει επίσης αποδειχθεί σε μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2017 ⁽⁵⁾. Από την άλλη πλευρά, μια άλλη μεγάλη μελέτη δεν έδειξε καμία διαφορά στην επανεμφάνιση ή τη θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με ήπιο CDI που έλαβαν μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη. Ωστόσο, η θνησιμότητα των 30 ημερών για όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων αυτών με σοβαρό CDI, ήταν σημαντικά χαμηλότερη όταν χρησιμοποιήθηκε η βανκομυκίνη παρά η μετρονιδαζόλη. Συμπερασματικά, τα ευρήματά δικαιολογούν περαιτέρω τη χρήση της βανκομυκίνης ως αρχικής θεραπείας για σοβαρό CDI ⁽⁴⁵⁾.

Η μεταμόσχευση κοπράνων μικροβίων, επίσης γνωστή ως μεταμόσχευση κοπράνων, είναι περίπου 85% έως 90% αποτελεσματική σε εκείνες τις περιπτώσεις για τις οποίες δεν έχουν λειτουργήσει τα αντιβιοτικά. Περιλαμβάνει έγχυση των μικροβίων που αποκτώνται από τα κόπρανα ενός υγιούς δότη για την αντιστροφή της βακτηριακής ανισορροπίας που ευθύνεται για την επαναλαμβανόμενη φύση της λοίμωξης. Η διαδικασία

αναπληρώνει το φυσιολογικό μικροβίωμα του παχέος εντέρου που είχε εξαλειφθεί από αντιβιοτικά και αποκαθιστά την αντίσταση στον αποικισμό από το *Clostridioides difficile* ⁽⁴⁶⁾. Το FMT είναι η μεταφορά κοπράνων που περιέχουν βακτήρια και φυσικά αντιβακτηριακά από ένα υγιές άτομο σε έναν ασθενή δέκτη ⁽⁴⁷⁾.

1.8 CDI ΣΕ ΔΟΜΕΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

Οι ηλικιωμένοι κάτοικοι των εγκαταστάσεων μακροχρόνιας φροντίδας αντιπροσωπεύουν ένα υποσύνολο ηλικιωμένων ιδιαίτερα ευάλωτων στο CDI. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως οι κοινόχρηστοι χώροι, οι κοινόχρηστες εγκαταστάσεις τουαλέτας και η περιορισμένη ικανότητα απομόνωσης μολυσμένων κατοίκων, καθώς και τα εγγενή χαρακτηριστικά αυτού του πληθυσμού, όπως η προχωρημένη ηλικία, η ανοσοποιητική και φυσιολογική γήρανση και πολλές συν-νοσηρές καταστάσεις, όλα συμβάλλουν στην αυξημένη ευαισθησία τους στο CDI.

Είναι σημαντικό ότι περισσότερα από το ένα τρίτο των περιπτώσεων CDI φαίνεται να είναι ανεξάρτητα από την πρόσφατη νοσηλεία σε μια προσωρινή μονάδα περίθαλψης. Το CDI που καταγράφηκε στις εγκαταστάσεις μακροχρόνιας διαμονής συσχετίστηκε ανεξάρτητα με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου και συσχετίζεται με υψηλότερη συνολική θνησιμότητα.

Ο καθορισμός της προέλευσης του CDI είναι σημαντικός, επειδή οι εισαγόμενες περιπτώσεις θα αντικατοπτρίζουν κακές πολιτικές πρόληψης και κακή χρήση αντιβιοτικών στο νοσοκομειακό περιβάλλον, παρά στις εγκαταστάσεις μακροχρόνιας νοσηλείας. Πράγματι, φάνηκε ότι σχεδόν τα 2/3 των περιπτώσεων CDI σε αυτές τις εγκαταστάσεις είχαν προηγουμένως διαγνωσθεί με CDI από απλό νοσοκομείο ή είχαν πρόσφατη νοσηλεία σε μια μονάδα προσωρινής περίθαλψης, η οποία υπογραμμίζει το γεγονός ότι η πλειονότητα των CDI που αναπτύσσονται στο περιβάλλον των εγκαταστάσεων μακροχρόνιας διαμονής μπορεί να «προέρχεται» από άλλα νοσοκομεία ⁽⁵⁾. Ωστόσο, το περιβάλλον αυτών των εγκαταστάσεων θα πρέπει να θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας των επιδημιών CDI, καθώς περισσότερα από το 1/3 των περιπτώσεων CDI μπορούν να θεωρηθούν ως «αληθινές» περιπτώσεις που σχετίζονται με αυτές.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των αποτελεσματικότερων, επιστημονικά τεκμηριωμένων μέτρων πρόληψης, για την μείωση της εξάπλωσης του *Clostridium Difficile* σε νοσοκομειακό περιβάλλον κατά την φροντίδα ηλικιωμένων.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η συλλογή πληροφοριών έγινε μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης στη βάση δεδομένων PubMed, στη μηχανή αναζήτησης Google, στη βάση δεδομένων Cochrane και στις διαδικτυακές σελίδες του CDC και του ECDC. Χρησιμοποιήθηκαν μόνο μελέτες στην Αγγλική γλώσσα.

Λέξεις-κλειδιά: ‘*Clostridium difficile*’, ‘*Clostridium difficile* prevention’, ‘Hand-washing’, ‘Robotics’, “Vaccines”, “Disinfection”, “bundle”, “antibiotic stewardship”

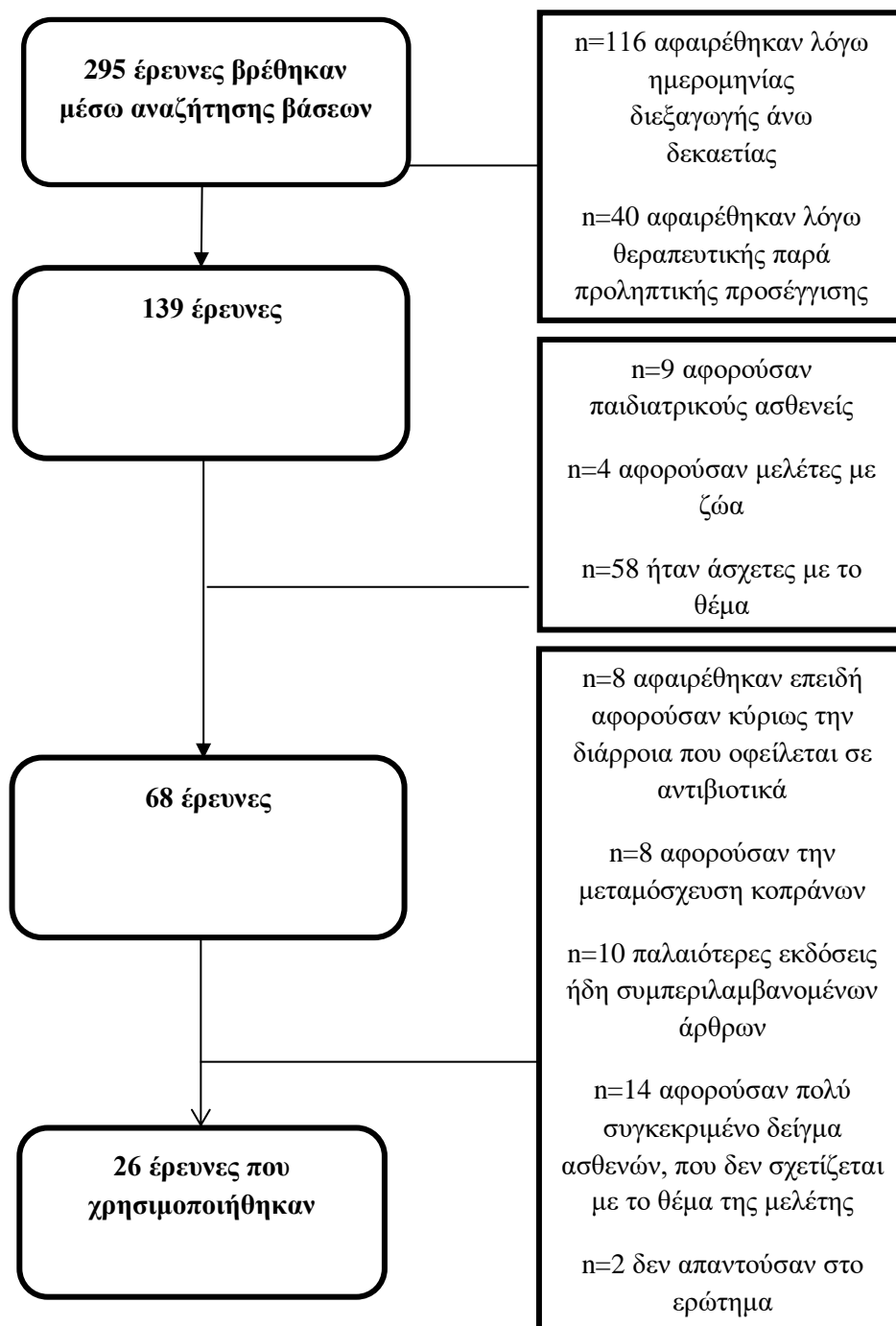
Κριτήρια επιλογής ήταν: ηλικία συμμετεχόντων στις μελέτες >65 έτη, άρθρα της τελευταίας δεκαετίας.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: παιδιατρικοί ασθενείς, άρθρα προ τελευταίας δεκαετίας, μελέτες σε γλώσσες πλην της Αγγλικής

Η αναζήτηση ξεκίνησε τον Σεπτέμβριο του 2020 και έληξε τον Ιούνιο του 2021.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με την αρχική αναζήτηση βρέθηκαν 295 μελέτες εκ των οποίων 116 αφαιρέθηκαν λόγω διεξαγωγής της έρευνας προ δεκαετίας. Από τις απομείναντες 179 αποκλείστηκαν 61 διαβάζοντας τον τίτλο, 56 διαβάζοντας την περίληψη και 36 διαβάζοντας όλο το άρθρο, καταλήγοντας έτσι σε 26 μελέτες, που διεξήχθησαν σε 5 διαφορετικές χώρες. Παρακάτω παρατίθεται το διάγραμμα ροής της μελέτης και ακολουθεί συνοπτικός πίνακας των ερευνών που επιλέχθηκαν.



«Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής για την επιλογή των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης».

Πίνακας 1. Συνοπτικός πίνακας των μελετών

| Ερευνητές | Έτος και χώρα Διεξαγωγής | Είδος μελέτης | Συμμετέχοντες | Σκοπός μελέτης | Παρέμβαση | Αποτέλεσμα |
|---------------------|--------------------------|--|--|--|--|---|
| 1. Stone et al. | Αγγλία, Ουαλία, 2012 | Προοπτική, Κλινική έρευνα | 187 ιδρύματα δευτερογενούς περίθαλψης | Αξιολόγηση της καμπάνιας «clean your hands» μέσω της κατανάλωσης σαπουνιού και αλκοολούχου απολυμαντικού χεριών στην μείωση των λοιμώξεων που μεταδίδονται με την επαφή. | Τοποθέτηση αντισηπτικού στο κρεβάτι, οπτικό υλικό που προήγαγε την υγιεινή των χεριών εντατική επιτήρηση της διαδικασίας. | Η αυξημένη χρήση σαπουνιού και νερού κατά την υγιεινή των χεριών οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης του CDI (P<0,01). |
| 2. Raguse et al. | Ιταλία, 2015-2016 | Κλινική μελέτη | Επαγγελματίες υγείας/ 400 παρατηρήσεις-ευκαιρίες υγιεινής των χεριών ανά χρόνο και ανά θάλαμο. | Η επιρροή της συμμόρφωσης στην υγιεινή των χεριών στην επίπτωση του CDI. | Εκπαίδευση του προσωπικού ως προς την σωστή υγιεινή των χεριών και τους τρόπους μετάδοσης του <i>Cl. difficile</i> και επιτήρηση του προσωπικού. | Όσο χαμηλότερη η συμμόρφωση στην υγιεινή των χεριών τόσο υψηλότερη η επίπτωση του CDI με αρνητική γραμμική συσχέτιση τύπου -0.8911 (p<0,003). |
| 3. Orenstein et al. | ΗΠΑ, 2014 | Κλινική μελέτη | Συνεργείο καθαρισμού | Αν η χρήση προϊόντων χλωρίνης για καθημερινή απολύμανση επιφανειών οδηγεί σε μείωση του ποσοστού των σπόρων του <i>Cl. difficile</i> στον θάλαμο ασθενούς. | Χρήση μαντηλιών εμποτισμένων με αραιό διάλυμα χλωρίνης για καθημερινό καθάρισμα συχνά αγγιζόμενων επιφανειών για 80 ημέρες. | Μείωση των περιπτώσεων CDI που μολύνθηκαν στο νοσοκομειακό περιβάλλον κατά 85% από 24,2 στις 3,6 περιπτώσεις ανά 10.000 ασθενο-ημέρες. |
| 4. Longtin Et al. | Καναδάς, 2013-2015 | Ελεγχόμενη η οιονεί πειραματική μελέτη | 7599 εισαγόμενοι ασθενείς εκ των οποίων 368 φορείς του <i>Cl. difficile</i> . | Εάν η έγκαιρη ανίχνευση και απομόνωση των ασυμπτωματικών φορέων του <i>Cl. difficile</i> μπορεί να επηρεάσει την επίπτωση του | Λήψη πρωκτικού δείγματος κατά την εισαγωγή του ασθενούς, ανίχνευση του γονιδίου tcdB με αλυσιδωτή | Μείωση των περιπτώσεων σε 38 ασθενείς (3.0 ανά 10.000 ασθενο-ημέρες) από 416 που ανιχνεύθηκαν πριν την παρέμβαση (6.9 ανά 10000 ασθενο-ημέρες.) (p<0,001). |

| | | | | | | |
|----------------|------------------------|----------------------------------|--|--|--|--|
| | | | | HA (Hospital acquired) CDI. | αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και απομόνωση των φορέων κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους. | |
| 5. Hacek et al | ΗΠΑ, 2010 | Κλινική μελέτη | Συnergεία καθαρισμού σε 3 νοσοκομειακά ιδρύματα | Εάν ο καθαρισμός του θαλάμου έπειτα από εξιτήριο του ασθενή με αραιό διάλυμα χλωρίνης μπορεί να είναι αποδοτικότερος στην μείωση των σπόρων του <i>Cl. Difficile</i> από τις επιφάνειες, από ότι το τεταρτογενές αμμώνιο που συνηθίζεται να χρησιμοποιείται. | Αντικατάσταση του τεταρτογενές αμμωνίου με αραιό διάλυμα χλωρίνης κατά τον καθαρισμό έπειτα το εξιτήριο του ασθενούς. Ο καθημερινός καθαρισμός παρέμεινε ίδιος καθ'όλη την διάρκεια της παρέμβασης. Επιτήρηση 10 μήνες πριν την παρέμβαση και 2 χρόνια έπειτα. | Υπήρξε μείωση 48% της πυκνότητας του περιβαλλοντικού <i>Cl. difficile</i> έπειτα της παρέμβασης (95% confidence interval: 36-58%, p<0,0001). |
| 6. Allen et al | Ηνωμένο Βασίλειο, 2013 | Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή | Ηλικιωμένοι σε 5 νοσοκομεία χωρίς ιστορικό διαρροιών ή CDI (n=2981) | Προσδιορισμός της κλινικής αποτελεσματικότητας των χορήγησης προβιοτικών για την πρόληψη του CDI. | Χορηγήθηκαν προβιοτικά με στελέχη λακτοβάκιλλου σε μία ομάδα ηλικιωμένων και placebo στην άλλη ομάδα | Διάρροια που οφείλεται σε <i>Cl. difficile</i> παρατηρήθηκε στο 0,8% της ομάδας του προβιοτικού και 1,2% στην ομάδα placebo (RR:0,71; 95% CI 0.34- 147; p=0,35%). Δεν βρέθηκαν δεδομένα που να υποδηλώνουν χρήσιμη την χορήγηση προβιοτικών. |
| 7. Sheth et al | Καναδάς, 2012 | Μελέτη κοορτής | Ασυμπτωματικοί φορείς κατά την εισαγωγή τους σε παθολογική κλινική (n=474) | Διερεύνηση για την μετάδοση του <i>Cl. difficile</i> μέσω ασυμπτωματικών φορέων σε κοινούς θαλάμους και διαχωρισμός των στελεχών του <i>Cl. difficile</i> για διερεύνηση της μετάδοσής | Λήψη πρωκτικού δείγματος κατά την εισαγωγή και διεξαγωγή τεστ PCR. | Το 20% των ασθενών που αποικήθηκαν από <i>Cl. difficile</i> κατά την νοσηλεία τους μολύνθηκαν από ασυμπτωματικό αποικισμένο ασθενή. |

| | | | | | | |
|-------------------|----------------|----------------------------------|--|--|--|--|
| | | | | του σε μη αποικισμένους ασθενείς. | | |
| 8.Matsuoka et al. | Ιαπωνία, 2018 | Κλινική μελέτη | Υγιείς ηλικιωμένοι συμμετέχοντες έλαβαν είτε το εμβόλιο (n=67) είτε placebo (n=34) | Διερεύνηση της ασφάλειας και της ανοσογονικότητας του εμβολίου για το <i>Cl. difficile</i> . | Χορήγηση είτε του εμβολίου είτε του placebo και μέτρηση των IgGγια τις τοξίνες A και B. | Η ορομετατροπή παρατηρήθηκε σχεδόν σε όλα τα άτομα που έλαβαν το εμβόλιο μέχρι την ημέρα 60. |
| 9. Kitchin et al | ΗΠΑ, 2015-2017 | Κλινική μελέτη Φάση II | 855 υγιείς συμμετέχοντες ηλικίας 65-85. | Διερεύνηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και της ανοσογονικότητας του εμβολίου για το <i>Cl. difficile</i> . | Χορήγηση εμβολίου (200μgή 100μg) ή placeboείτε ανάμην (0,1,6) είτε ανά μέρα (1,8,30) και μέτρηση αντισωμάτων κατά των τοξινών A και B. | Το εμβόλιο βρέθηκε ασφαλές και αποδοτικότερο σε δόση 200μgκαι σε δοσολογίες μηνιαίες. |
| 10.Kundrapu et al | ΗΠΑ, 2012 | Τυχαιοποιη μένη προοπτική μελέτη | Επαγγελματίες υγείας του Cleveland Veterans Affairs Medical Center με 215 κλίνες | Ο καθημερινός καθαρισμός «high-touch» επιφανειών σε σύγκριση με τον καθαρισμό μόνο όταν λερωθούν οι επιφάνειες σε σχέση με την μίανση των χεριών των επαγγελματιών υγείας. | Λήψη καλλιεργειών από τις επιφάνειες του θαλάμου και από τα χέρια των επαγγελματιών υγείας. | Η μίανση του περιβάλλοντος του θαλάμου δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ κάποιας παρέμβασης (p>0,18), οι θετικές καλλιέργειες των χεριών του προσωπικού ήταν λιγότερες στην παρέμβαση του καθημερινού καθαρισμού των συχνά αγγιγμένων περιοχών. |
| 11. Jabbar et al. | ΗΠΑ, 2010 | Πειραματική μελέτη | 10 εθελοντές | Εξέταση της παραμονής των σπόρων του <i>Cl. difficile</i> στα χέρια των εθελοντών έπειτα από υγιεινή των χεριών με αλκοολούχο διάλυμα . | Μίανση των χεριών των εθελοντών με σπόρους και έπειτα υγιεινή των χεριών με αλκοολούχο διάλυμα ή νερό και σαπούνι και έπειτα λήψη καλλιέργειας | Η υγιεινή των χεριών με σαπούνι και νερό είναι πιο αποτελεσματική από την χρήση αλκοολούχων διαλυμάτων. |

| | | | | | | |
|--------------------|----------------|------------------|---|--|---|---|
| 12.Edmonds et al. | ΗΠΑ,2013 | Κλινική μελέτη | Εθελοντές | Εξέταση της μείωσης των σπόρων του <i>Cl. difficile</i> από τα χέρια εθελοντών μετά από υγιεινή των χεριών με ποίκιλα προϊόντα καθαριστικών (ανάμεσα τους και η γλυκονική χλωρεξιδίνη) | Μίανση των χεριών των εθελοντών με σπόρους και έπειτα υγιεινή των χεριών με διαφορετικούς απολυμαντικούς παράγοντες. | Τα προϊόντα καθαρισμού των χεριών που χρησιμοποιήθηκαν έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα κατά των σπόρων του <i>Clostridium difficile</i> . |
| 13. Sitzlar et al. | ΗΠΑ, 2011-2013 | Προοπτική μελέτη | Συνεργείο καθαρισμού του Louis Stokes Cleveland VA Medical Center | Σύγκριση τριών παρεμβάσεων καθαριότητας ως προς την αποδοτικότητα τους στην μείωση του ποσοστού των θετικών καλλιιεργειών του <i>Cl. difficile</i> στους θαλάμους. | Χρήση φθορίζοντος σημαδιών στις επιφάνειες των θαλάμων, χρήση συσκευής UV και καθημερινή απολύμανση του θαλάμου με συγκεκριμένη ομάδα καθαρισμού. | Η παρέμβαση που περιλάμβανε την δημιουργία ειδικής ομάδας καθαρισμού και καθημερινό καθαρισμό επέφερε την καλύτερη απολύμανση του θαλάμου με μείωση επίπτωσης των σπόρων του θαλάμου 89% (95% CL, 0,02-0,53; P=0.006) |

| | | | | | | |
|----------------------|--------------|---|--|---|---|--|
| 14.Jury et al. | ΗΠΑ, 2010 | Προοπτική μελέτη κοορτής | Ηλικιωμένοι με προσφάτως διαγνωσθέν CDI(n=74) | Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του λουτρού του ασθενούς στην απομάκρυνση των σπόρων του <i>Cl. difficile</i> από το δέρμα. | Λήψη καλλιεργειών δέρματος πριν και μετά το λουτρό του ασθενούς (επί κλίνης ή ντους) | Στατιστικά σημαντική μείωση των σπόρων έπειτα από ντους του ασθενούς (P=0.03) |
| 15.Kundrapu et al | ΗΠΑ, 2014 | Προοπτική τυχαιοποιη μένη δοκιμή | Ασθενείς με CDI (n=28) και φορείς (n=16) | Σύγκριση της αποτελεσματικότητας της υγιεινής των χεριών με σαπούνι και νερό έναντι της χρήσης αλκοολούχου διαλύματος για την απομάκρυνση των σπόρων του <i>Cl. difficile</i> από τα χέρια των ασθενών. | Λήψη καλλιεργειών από τα χέρια των ασθενών πριν και μετά την υγιεινή των χεριών. | Το πλύσιμο με σαπούνι και νερό ήταν αποδοτικότερο στη μείωση του φορτίου σπόρων των χεριών των ασθενών. |

| | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|--|--|---|---|---|
| 16. Noto et al | ΗΠΑ, 2012- 2013 | Τυχαιοποιη μένη δοκιμή | Ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας (n=9,340) | Εάν το καθημερινό λουτρό επί κλίνης με μαντηλάκια με 2% γλυκονικής χλωρεξιδίνης μειώσει την επίπτωση λοιμώξεων που οφείλονται στην νοσοκομειακή φροντίδα (ανάμεσα τους και το <i>Cl. diffile</i>). | Καθημερινό λουτρό των ασθενών με μαντηλάκια χλωρεξιδίνης 2%. | Το λουτρό με μαντηλάκια χλωρεξιδίνης δεν άλλαξε την επίπτωση των λοιμώξεων που οφείλονται στην νοσοκομειακή φροντίδα. |
| 17.Rampelli et al. | Ιταλία, 2013 | Τυχαιοποιη μένη διπλά- τυφλή ελεγχόμενη μελέτη | Ηλικιωμένοι εθελοντές (n=32) | Αξιολόγηση της επίδρασης μπισκότου που περιέχει προβιοτικά (<i>Bifidobacterium longum</i> και <i>Lactobacillus helveticus</i>) στο μικροβίωμα του εντέρου ηλικιωμένων. | Λήψη είτε του μπισκότου με τα προβιοτικά είτε παρόμοιου placebo μπισκότου για 30 ημέρες. | Η χορήγηση προβιοτικών μπορεί να ανατρέψει την σχετική με την ηλικία αύξηση των δυνητικά παθογόνων του εντέρου συμπεριλαμβανομένου του <i>Cl. difficile</i> . |

| | | | | | | |
|--------------------|--------------|--|---|---|--|---|
| 18. Pozzoni et al. | Ιταλία, 2010 | Τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη | Ηλικιωμένοι υπό αντιβιοτική αγωγή (n=275) | Αξιολόγηση της επίδρασης της λήψης προβιοτικού με <i>Saccharomyces Boulardii</i> στην εμφάνιση CDAD (<i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea) και AAD (Antibiotics associated diarrhea) | Λήψη του προβιοτικού ή λήψη placebo δύο φορές την ημέρα εντός 48 ωρών από την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής. | Η λήψη προβιοτικού δεν επέφερε μείωση της AAD (ORS. <i>Boulardii</i> vs placebo 1.16; 95% CI, 0.53-2.56) ούτε της CDAD (ORS. <i>Boulardii</i> vs placebo 1.40; 95% CI, 0.23-8.55) |
| 19. Levin et al | ΗΠΑ, 2011 | Προοπτική μελέτη | Συνεργία καθαρισμού σε νοσοκομείο των ΗΠΑ | Αξιολόγηση της επίδρασης της χρήσης υπεριώδους ακτινοβολίας κατά την απολύμανση των θαλάμων στην επίπτωση των περιπτώσεων CDI. | Χρήση συσκευών απολύμανσης με υπεριώδη ακτινοβολία κατά τον καθαρισμό του θαλάμου έπειτα από το εξιτήριο του ασθενούς. | Μείωση της επίπτωσης από 9.46 σε 4.45 ανά 10,000 ασθενο-ημέρες (53% μείωση, p=0.01) |

| | | | | | | |
|----------------|---------------|---------------------|--|--|---|---|
| 20. Haas et al | ΗΠΑ , 2013 | Προοπτική μελέτη | Συνεργία καθαρισμού σε νοσοκομείο των ΗΠΑ | Αξιολόγηση της επίδρασης της χρήσης υπεριώδους ακτινοβολίας κατά την απολύμανση των θαλάμων στην επίπτωση των περιπτώσεων CDI και λοιμώξεων από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς | Χρήση συσκευών απολύμανσης με υπεριώδη ακτινοβολία κατά τον καθαρισμό του θαλάμου έπειτα από το εξιτήριο του ασθενούς. | Μείωση της επίπτωσης από 2.67 σε 2.14 ανά 1,000 ασθενο-ημέρες (20% μείωση RR=0.80, 95% CI: 0.73-0.88, p<.001) |
| 21. Yam et al | ΗΠΑ, 2010 | Προοπτική μελέτη | Ιατρική ομάδα ενός νοσοκομείου | Αξιολόγηση ενός προγράμματος εποπτείας αντιβιοτικών για την κατανάλωση των αντιβιοτικών και την επίπτωση του <i>Cl. difficile</i> . | Αξιολόγηση της αντιμικροβιακής αγωγής ασθενών από εξωτερικό ιατρό για έξι αντιβιοτικά. | Η επίπτωση του <i>Clostridium difficile</i> μειώθηκε από 5.5 περιπτώσεις ανά 10,000 ασθενο-ημέρες σε 1.6 περιπτώσεις ανά 10,000 ασθενο- ημέρες. |

| | | | | | | |
|-------------------|--------------|---------------------|-----------------------------------|--|---|--|
| 22. Dancer et al | ΗΠΑ, 2012 | Προοπτική μελέτη | Ιατρική ομάδα ενός νοσοκομείου | Αξιολόγηση ενός προγράμματος εποπτείας αντιβιοτικών (συγκεκριμένα της κεφτριαξόνης και της σιπροφλοξασίνης) στην επίπτωση του <i>Cl. difficile</i> . | Αυστηρή περιοριστική πολιτική της χρήσης της κεφτριαξόνης και της σιπροφλοξασίνης. | Η μείωση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών, σε διάστημα 6 μηνών, επέφερε μείωση της επίπτωσης του <i>Cl. difficile</i> κατά 77% (από 2.398 σε 0.549/1,000 ασθενο-ημέρες). |
| 23. Aldeyab et al | ΗΠΑ, 2012 | Προοπτική μελέτη | Ιατρική ομάδα ενός νοσοκομείου | Αξιολόγηση ενός προγράμματος εποπτείας αντιβιοτικών (κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς, φθοροκινολόνες και κλινδαμυκίνη) στην επίπτωση του <i>Cl. difficile</i> . | Αυστηρή περιοριστική πολιτική χρήσης κεφαλοσπορίνων (2 ^{ης} - 3 ^{ης} γενιάς) φθοροκινολονών και κλινδαμυκίνης. | Η μείωση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών επέφερε μείωση τω περιπτώσεων CDI κατά 0.0047/100 ασθενο-ημέρες (p=0.0081). |

| | | | | | | |
|------------------|---------------------------|---------------------|---|---|---|---|
| 24. You et al | ΗΠΑ, 2014 | Προοπτική μελέτη | Επαγγελματίες υγείας ενός νοσοκομείου | Αξιολόγηση ενός προγράμματος μέτρων (bundle) στην επίπτωση του CDI. | Εφαρμογή μιας δέσμης μέτρων που περιλάμβανε εκπαίδευση, απομόνωση ασθενούς, υγιεινή των χεριών, μέτρα επαφής και απολύμανση θαλάμων. | Μείωση της επίπτωσης του CDI σε 0.93 από 1.17 περιπτώσεις /1,000 ασθενο-ημέρες (p=0.021). |
| 25. Suzuki et al | Ιαπωνία, 2010- 2012 | Προοπτική μελέτη | Επαγγελματίες υγείας ενός νοσοκομείου | Αξιολόγηση ενός προγράμματος δέσμης μέτρων (bundle) στην επίπτωση πολυανθεκτικών μικροβίων και του <i>Cl. difficile</i> . | Εφαρμογή δέσμης μέτρων που περιλάμβανε εκπαίδευση, χρήση μέτρων επαφής και έλεγχο κατανάλωσης των καρβαπενεμών. | Μείωση της επίπτωσης του CDI σε 1.08 από 4.71 περιπτώσεις/10,000 ασθενο-ημέρες (p<0.001). |

| | | | | | | |
|------------------|-----------------------|---------------------|---|--|---|--|
| 26. Miller et al | ΗΠΑ, 2011- 2014 | Προοπτική μελέτη | Επαγγελματίες υγείας ενός νοσοκομείου | Αξιολόγηση προγράμματος δέσμης μέτρων στην επίπτωση του <i>Cl. difficile</i> . | Εφαρμογή δέσμης μέτρων που περιλαμβάνει συμμόρφωση της υγιεινής των χεριών, μέτρα επαφής, καθημερινή απολύμανση θαλάμου και χρήση UVαπολύμανσης θαλάμου έπειτα από το εξιτήριο του ασθενούς. | Η επίπτωση του CDI μειώθηκε από 23.3 σε 8.3 περιπτώσεις ανά 10,000 ασθενο-ημέρες (p<0.02). |
|------------------|-----------------------|---------------------|---|--|---|--|

Στην έρευνα των Stone et al, σκοπός ήταν η αξιολόγηση του αντίκτυπου της εκστρατείας «Clean your hands» στα ποσοστά προμηθειών αλκοολούχου αντισηπτικού και σαπουνιού χεριών και στα ποσοστά των ενδονοσοκομειακών βακτηριαιμιών από *Staphylococcus aureus* και στις λοιμώξεις από *Clostridium difficile*. Οι παρεμβάσεις των ερευνητών συνίστατο η τοποθέτηση αντισηπτικού διαλύματος κοντά στο κρεβάτι του ασθενούς, υλικό που προήγαγε την υγιεινή των χεριών και εντατική επιτήρηση της διαδικασίας.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε μέσω τριμηνιαίων αναφορών κάθε νοσοκομείου για το ποσοστό κατανάλωσης αλκοολούχου διαλύματος και σαπουνιού καθώς και των ποσοστών των λοιμώξεων από *Staphylococcus aureus* και *Clostridium difficile*. Οι συσχετίσεις μεταξύ προμηθειών και ποσοστών μόλυνσης που αξιολογήθηκαν με μοντέλο ανάκαμψης Poisson ανάμεικτων αποτελεσμάτων (το οποίο έλαβε επίσης υπόψη την επίδραση της πληρότητας στο κρεβάτι, τον τύπο του νοσοκομείου και τον χρόνο άλλων εθνικών παρεμβάσεων που στοχεύουν αυτές τις λοιμώξεις). Η έρευνα έδειξε ότι η προμήθεια σαπουνιού και αλκοολούχου αντισηπτικού χεριών τριπλασιάστηκε από 21,8 σε 59,8 ml ανά ασθενο-ημέρα . Τα ποσοστά μειώθηκαν για τη βακτηριαμία MRSA (1,88 έως 0,91 περιπτώσεις ανά 10 000 ημέρες ύπνου) και τη μόλυνση *C. difficile* (16,75 έως 9,49 περιπτώσεις). Συγκεκριμένα η αυξημένη προμήθεια σαπουνιού συσχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένη λοίμωξη *C. difficile* καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης (προσαρμοσμένη αναλογία επίπτωσης για 1 ml αύξηση ανά κρεβάτι ασθενούς ημέρα 0,993, διάστημα εμπιστοσύνης 95% 0,990 έως 0,996, $P < 0,0001$)⁽⁴⁸⁾.

Οι Ragusa et al διερεύνησαν κατά πόσο η σωστή υγιεινή των χεριών έχει αντίκτυπο στην επίπτωση του *Clostridium difficile* σε χρονικό διάστημα 2 ετών και σε τέσσερα τμήματα του νοσοκομείου. Τα ποσοστά εμφάνισης CDI υπολογίστηκαν ως ο αριθμός των ασθενών με θετική δοκιμασία τοξίνης *C. difficile* ανά 10.000 ασθενο-ημέρες. Η συμμόρφωση της υγιεινής των χεριών ήταν η αναλογία του αριθμού των ενεργειών που πραγματοποιήθηκαν προς τον αριθμό των ευκαιριών που παρατηρήθηκαν. Έγινε σύγκριση του ποσοστού επίπτωσης των περιπτώσεων CDI ανά τμήματος με το ποσοστό συμμόρφωσης με τη διαδικασία υγιεινής των χεριών και έγινε ανάλυση συνδιακύμανσης προκειμένου να διαπιστωθεί εάν οποιαδήποτε διαφορά στη μέση συμμόρφωση θα μπορούσε να εξηγήσει σχετικές διαφορές στα ποσοστά επίπτωσης.

Κατά την διάρκεια της έρευνας διερευνήθηκαν 854 περιστατικά διαρροιών ασθενών. Η αναζήτηση τοξινών A και B ήταν θετική σε 175 περιπτώσεις (21,2%), επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση του CDI. Η συμμόρφωση με την υγιεινή των χεριών συνδέθηκε σημαντικά αντίστροφα με τον αριθμό των CDI: όσο χαμηλότερη ήταν η συμμόρφωση των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης με την υγιεινή των χεριών, τόσο υψηλότερος ήταν ο αριθμός των περιπτώσεων CDI ($p = 0,003$)⁽⁴⁹⁾.

Οι Orenstein et al στην έρευνά τους εξέτασαν κατά πόσο η χλωρίνη ως καθαριστικό επιφανειών μπορεί να επιφέρει μείωση του ποσοστού του *Clostridium difficile* και των σπόρων του στις επιφάνειες των θαλάμων ασθενών. Την παρέμβαση αποτελούσε ο καθημερινός καθαρισμός των επιφανειών των θαλάμων με μαντηλάκια χλωρίνης τα οποία περιέχουν 0,55% ενεργό χλώριο. Η παρέμβαση μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης CDI από νοσοκομείο κατά 85%, από 24,2 σε 3,6 περιπτώσεις ανά 10.000 ημέρες ασθενών και παρέτεινε τον διάμεσο χρόνο μεταξύ των νοσηλευτικών περιπτώσεων CDI από 8 σε 80 ημέρες⁽⁵⁰⁾.

Οι Longtin et al διερεύνησαν κατά πόσο η διαλογή των ασυμπτωματικών φορέων του *Clostridium difficile* κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο έχει επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης CDI (HA-CDI). Πραγματοποιήθηκε μια ελεγχόμενη οιονεί πειραματική μελέτη χρονικής διάρκειας δύο ετών σε νοσοκομείο οξείας φροντίδας. Ο έλεγχος εισαγωγής πραγματοποιήθηκε με ανίχνευση του γονιδίου *tdcB* με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε ορθοστατικό στυλεό. Οι φορείς τέθηκαν υπό προφυλάξεις απομόνωσης επαφής κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Συνολικά, 7599 από τους 8218 (92,5%) ασθενείς ελέγχθηκαν, μεταξύ των οποίων 368 (4,8%) αναγνωρίστηκαν ως φορείς *C. difficile*. Κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, 38 ασθενείς (3,0 ανά 10 000 ημέρες ασθενών) ανέπτυξαν HA-CDI σε σύγκριση με 416 ασθενείς (6,9 ανά 10 000 ημέρες ασθενών) κατά την περίοδο ελέγχου πριν την παρέμβαση ($P < .001$). Δεν υπήρξε άμεση αλλαγή στο επίπεδο των HA-CDIs κατά την εφαρμογή ($P = 0,92$), αλλά υπήρξε σημαντική μείωση της τάσης με την πάροδο του χρόνου 7% ανά περίοδο 4 εβδομάδων (λόγος ποσοστού, 0,93, 95% CI, 0,87-0,99 ανά περίοδο, $P = 0,02$). Το μοντέλο ARIMA ανίχνευσε επίσης μια σημαντική επίδραση της παρέμβασης, που αντιπροσωπεύεται από μια σταδιακή προοδευτική

μείωση της χρονικής σειράς HA-CDI κατά ένα συνολικό μέγεθος 7,2 HA-CDIs ανά 10 000 ημέρες ασθενών ⁽⁵¹⁾.

Στην έρευνα των Hacek et al εξαιτίας της αύξησης της επίπτωσης του *Clostridium difficile* σε τρία νοσοκομεία καθιερώθηκε μια παρέμβαση τερματικού καθαρισμού δωματίου με αραιωμένη χλωρίνη για να μειωθεί η ποσότητα μόλυνσης από περιφερειακά σπόρια *C difficile* από ασθενείς με λοίμωξη από *C difficile* (CDI). Η παρέμβαση συνίστατο στην αντικατάσταση της ένωσης τεταρτοταγούς αμμωνίου ως παράγοντα καθαρισμού δωματίου με αραιή χλωρίνη για την απολύμανση δωματίων ασθενών με CDI κατά την έξοδο τους. Όλες οι επιφάνειες, από το δάπεδο μέχρι την οροφή, σκουπίστηκαν με αραιή χλωρίνη που εφαρμόστηκε με πετσέτες για να βραχούν καλά οι επιφάνειες. Ο καθημερινός καθαρισμός του δωματίου παρέμεινε αμετάβλητος. Οι προφυλάξεις επαφής και η απομόνωση των ασθενών παρέμειναν μέχρι την έξοδό τους.

Η χρονική διάρκεια της παρέμβασης ήταν δυο έτη και η στατιστική σημασία προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας την ανάλυση παλινδρόμησης Poisson. Η παρέμβαση σημείωσε μείωση 48% στην πυκνότητα επικράτησης του *C difficile* (95% CL: 36% - 58%, $P < .0001$) ⁽⁵²⁾.

Οι Allen et al θέλησαν να προσδιορίσουν την κλινικής αποτελεσματικότητας και την σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας ενός προβιοτικού υψηλής δόσης στην καταπολέμηση και στην πρόληψη της διάρροιας που οφείλεται σε αντιβιοτικά (AAD) και της διάρροιας που οφείλεται σε *Clostridium difficile* (CDD) σε ηλικιωμένους που εισάγονται στο νοσοκομείο. Πραγματοποιήθηκε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo έρευνα όπου οι επιλεγμένοι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, εκτέθηκαν σε ένα ή περισσότερα από του στόματος ή παρεντερικά αντιβιοτικά και ήταν χωρίς προϋπάρχουσες διαρροϊκές διαταραχές, πρόσφατη CDD ή σε κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τα προβιοτικά.

Η παρέμβαση συνίστατο από την χορήγηση καψουλών που περιείχαν δύο στελέχη γαλακτοβακίλλων και δύο στελέχη bifidobacteria κάθε ημέρα για 21 ημέρες. Το placebo ήταν αδρανής σκόνη μαλτοδεξτρίνης σε πανομοιότυπες κάψουλες. Η ανάλυση με βάση τη θεραπεία που χορηγήθηκε περιελάμβανε 2941 συμμετέχοντες. Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για AAD κατά την έναρξη ήταν παρόμοιοι στα δύο σκέλη της μελέτης. Η συχνότητα του AAD (συμπεριλαμβανομένου του CDD) ήταν παρόμοια

στα προβιοτικά (159/1470, 10,8%) και στους εικονικούς βραχίονες [153/1471, 10,4%· σχετικός κίνδυνος (RR) 1.04; 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,84 έως 1,28. $p = 0,71$]. Το CDD ήταν μια σπάνια αιτία AAD και εμφανίστηκε σε 12/1470 (0,8%) συμμετέχοντες στο προβιοτικό και 17/1471 (1,2%) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (RR 0,71, 95%CI 0,34 έως 1,47, $p = 0,35$)⁽⁵³⁾.

Οι Sheth et al αξιολογήσαν τη μεταφορά και εξετάσαν επιδημιολογικές συσχετίσεις σε ασυμπτωματικούς αποικισμένους ασθενείς με *Clostridium difficile*. Συλλέχθηκαν επιχρίσματα ορθού από ασυμπτωματικούς ασθενείς που εισήχθησαν στο θάλαμο γενικής ιατρικής. Συλλέχθηκαν 1549 επιχρίσματα από 474 ασθενείς. Συνολικά, 50/474 (10,6%) ήταν CDR-θετικά, 24/50 αποικίστηκαν κατά την εισαγωγή, ενώ 26/50 εντοπίστηκαν για πρώτη φορά ≥ 72 ώρες μετά την εισαγωγή.

Μεταξύ των 50 CDR-θετικών ασθενών με CD, το 90% αποικίστηκε ασυμπτωματικά και το 80% των ατόμων έφεραν τοξικογόνα στελέχη *Clostridium difficile*. Σε δύο ομάδες, οι ασθενείς ήταν θετικοί κατά την εισαγωγή τους, ενώ στις άλλες τρεις ομάδες που περιελάμβαναν 10 ασθενείς, παρατηρήθηκε μετάδοση από ασυμπτωματικά αποικισμένους ασθενείς σε 8 ασθενείς που είχαν αρνητικό προηγουμένως επίχρισμα ορθού. Οι ερευνητές συμπαίραναν ότι το 20% των ασθενών που αποικήθηκαν από *Cl. difficile* κατά την νοσηλεία τους μολύνθηκαν από ασυμπτωματικό αποικισμένο ασθενή⁽⁵⁴⁾.

Οι Matsuoka et al πραγματοποίησαν τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάση I/II μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανοσογονικότητας του εμβολίου *Clostridium difficile* σε Ιάπωνες 40-75 ετών. Η IgG ορού ειδική για τις τοξίνες A και B μετρήθηκε με ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (ELISA) και in vitro λειτουργική δραστηριότητα με δοκιμασία εξουδετέρωσης τοξινών (TNA).

Το ποσοστό ορομετατροπής (ποσοστό συμμετεχόντων με ≥ 4 φορές αύξηση των επιπέδων αντισωμάτων από την αρχική τιμή) ήταν υψηλό τόσο για την τοξίνη A (ELISA και TNA) όσο και για την τοξίνη B (ELISA), πλησιάζοντας το 100% για καθένα την ημέρα 60. Το ποσοστό των συμμετεχόντων με τοπικές αντιδράσεις, συστηματικές αντιδράσεις και ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με το εμβόλιο ήταν 67,6%, 19,1% και 20,6%, αντίστοιχα⁽⁵⁵⁾.

Οι Kitchin et al εξέτασαν το ίδιο εμβόλιο με τους Matsuoka et al για να διερευνήσουν την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την ανοσογονικότητα σε ηλικιωμένους Αμερικανούς ενήλικες στην φάση II του εμβολίου. Στην έρευνα αυτή 855 υγιείς ενήλικες ηλικίας 65-85 ετών από 15 αμερικανικά κέντρα τυχαιοποιήθηκαν 3: 3: 1 για να λάβουν εμβόλιο (100 ή 200 μg) ή εικονικό φάρμακο στους 0, 1 και 6 μήνες (σχήμα μήνα) ή 1, 8 και 30 ημέρες (πρόγραμμα ημέρας). Μετρήθηκαν αντισώματα εξουδετέρωσης τοξίνης A- και B-ειδικά. Καταγράφηκαν τοπικές αντιδράσεις και συστηματικά συμβάντα και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το επίπεδο δόσης 200 μg προκάλεσε υψηλότερες ανοσολογικές αποκρίσεις από το επίπεδο δόσης 100 μg σε όλα τα σχήματα. Σε σύγκριση με το πρόγραμμα ημέρας, το μηνιαίο πρόγραμμα προκάλεσε ισχυρότερες και πιο επίμονες ανοσολογικές αποκρίσεις που παρέμειναν αυξημένες 12 μήνες μετά τη δόση 3. Περισσότερες σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στην ομάδα αγωγής ημερησίως από την ομάδα μηνιαίου σχήματος⁽⁵⁶⁾.

Οι Kundrapu et al al πραγματοποίησαν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη όπου εξέτασαν εάν η καθημερινή απολύμανση επιφανειών υψηλής αφής σε χώρους ασθενών με λοίμωξη από *Clostridium difficile*, μειώσει την απόκτηση παθογόνων στα χέρια (μετά από επαφή με τις προαναφερόμενες επιφάνειες) και εάν προκληθεί μείωση της μόλυνσης των χεριών των επαγγελματιών υγείας. Οι ερευνητές σύγκριναν τον τυπικό καθαρισμό (δηλαδή επιφάνειες «high-touch» καθαρίζονται μόνο εάν λερωθούν) έναντι της καθημερινής απολύμανσης των «high-touch» περιοχών (ράγες κρεβατιού, κλινοσκεπάσματα, τηλέφωνο, «κουδουνάκι», κ.α.) σε θαλάμους όπου είχαν τεθεί σε απομόνωση ασθενείς με CDI.

Η μέτρηση του φορτίου των σπόρων στις επιφάνειες αυτές έγινε με ερευνητές να ακουμπούν στις επιφάνειες αυτές φορώντας αποστειρωμένα γάντια, τα οποία αργότερα τοποθετήθηκαν σε άγαρ. Επιπρόσθετα, λήφθηκαν δείγματα από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που φρόντιζε τους ασθενείς με CDI. Η μίανση του περιβάλλοντος του θαλάμου δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ κάποιας παρέμβασης ($p > 0,18$), οι θετικές καλλιέργειες των χεριών του προσωπικού ήταν λιγότερες στην παρέμβαση του καθημερινού καθαρισμού των συχνά αγγιγμένων περιοχών⁽⁵⁷⁾.

Οι Jabbar et al εξετάσαν τη διατήρηση των σπόρων του *C. difficile* στα χέρια των εθελοντών μετά τη χρήση αλκοολούχων αντισηπτικών και την επακόλουθη μεταφορά αυτών των σπόρων μέσω φυσικής επαφής. Μη τοξιογόνα σπόρια *C. difficile* απλώθηκαν στις γυμνές παλάμες 10 εθελοντών. Η χρήση 3 αλκοολούχων αντισηπτικών και το πλύσιμο με σαπούνι και νερό με χλωρεξιδίνη συγκρίθηκαν με το απλό τρίψιμο νερού μόνο για την απομάκρυνση των σπόρων του *C. difficile*. Η δυνατότητα μεταφοράς του *C. difficile* μετά την εφαρμογή του αλκοολούχου αντισηπτικού δοκιμάστηκε με κάθε εθελοντή να δίνει τα χέρια με έναν μη μολυσμένο εθελοντή.

Το πλύσιμο με σαπούνι με χλωρεξιδίνη μείωσε τον αριθμό των σπορίων κατά μέσο όρο (+/- SD) 0,89 +/- 0,34 log₁₀ CFU ανά cm² και αποδείχθηκε το αποτελεσματικότερο σε σχέση με τα άλλα προϊόντα καθαρισμού. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μειώσεων που επιτεύχθηκαν από τα αλκοολούχα αντισηπτικά. Μετά τη χρήση αλκοολούχου αντισηπτικού, η χειραψία μετέφερε κατά μέσο όρο το 30% των υπολειπόμενων σπόρων του *C. difficile* στα χέρια των παραληπτών⁽⁵⁸⁾.

Οι Edmonds et al σύγκριναν την απομάκρυνση μικροοργανισμών από τα χέρια εθελοντών χρησιμοποιώντας διάφορα προϊόντα υγιεινής χειρών. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η απομάκρυνση του *Clostridium difficile* από τα χέρια επιτυγχάνεται πιο δύσκολα από ότι οι υπόλοιποι μικροοργανισμοί που ελέγχθηκαν και τόνισαν την υπεροχή του πλυσίματος με σαπούνι και νερό έναντι χρήσης αντισηπτικών ⁽⁵⁹⁾.

Οι Sitzlar et al αξιολογήσαν τον αντίκτυπο τριών επεμβάσεων καθαρισμού και απολύμανσης, καλλιεργώντας επιφάνειες υψηλής αφής σε χώρους CDI μετά τον καθαρισμό. Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 21 μηνών, υλοποιήθηκαν 3 διαδοχικές κλιμακωτές παρεμβάσεις: (1) δείκτες φθορισμού για την παρακολούθηση και ανατροφοδότηση της σχολαστικότητας των εγκαταστάσεων καθαρισμού, (2) προσθήκη αυτοματοποιημένης συσκευής υπεριώδους ακτινοβολίας για πρόσθετη απολύμανση των δωματίων CDI και (3) ενισχυμένη τυπική απολύμανση των δωματίων CDI, συμπεριλαμβανομένης μιας ειδικής ομάδας καθημερινής απολύμανσης και εφαρμογή μιας διαδικασίας που απαιτεί εποπτική αξιολόγηση και εκκαθάριση των τερματικά καθαρισμένων δωματίων CDI. Για τον προσδιορισμό του αντίκτυπου των παρεμβάσεων, ελήφθησαν καλλιέργειες από αίθουσες CDI μετά τον καθαρισμό και την απολύμανση.

Η παρέμβαση με φθορίζοντα δείκτες βελτίωσε την σχολαστικότητα του καθαρισμού επιφανειών υψηλής αφής (από 47% σε 81% αφαίρεση δείκτη, $P < .0001$). Σε σχέση με την περίοδο αναφοράς, ο επιπολασμός θετικών καλλιέργειών από αίθουσες CDI μειώθηκε κατά 14% ($P = .024$), 48% ($P < .001$) και 89% ($P = .006$) με παρεμβάσεις 1, 2, και 3, αντίστοιχα. Κατά την αρχική περίοδο, το 67% των δωματίων CDI είχαν θετική καλλιέργεια μετά την απολύμανση, ενώ κατά τις περιόδους παρέμβασης 1, 2 και 3 το ποσοστό των δωματίων CDI με θετικές καλλιέργειες μετά την απολύμανση μειώθηκε στο 57%, 35% και 7%, αντίστοιχα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι μια παρέμβαση που περιλαμβάνει τον σχηματισμό ειδικής καθημερινής ομάδας απολύμανσης και η εφαρμογή τυποποιημένης διαδικασίας για τον καθαρισμό των δωματίων CDI πετυχαίνει συνεπή απολύμανση του χώρου ⁽⁶⁰⁾.

Οι Jury et al πραγματοποίησαν μια 5μηνη προοπτική μελέτη κοόρτης ασθενών με σκοπό να διερευνήσουν εάν το είδος του λουτρού του ασθενούς με CDI καθώς και η συχνότητα των λουτρών είχαν επίπτωση στο ποσοστό των σπόρων του *Clostridium difficile* στο δέρμα των ασθενών. Για τους 37 ασθενείς με CDI που μελετήθηκαν, υπήρξε σημαντική μείωση στο ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων καλλιέργειας χεριών μετά το ντους (από 69% σε 54%, $p = .034$) αλλά όχι έπειτα από λουτρό επί κλίνης (από 54% σε 47%, $p = .18$). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι το ντους των ασθενών είναι αποδοτικότερο στην απομάκρυνση των σπόρων από το δέρμα των ασθενών από ότι το λουτρό επί κλίνης, με μείωση των σπόρων σε 54% ($p = 0.03$)⁽⁶¹⁾.

Οι Kundrapu et al σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη τους έκαναν σύγκριση της αποτελεσματικότητας της υγιεινής των χεριών με σαπούνι και νερό έναντι της χρήσης αλκοολούχου διαλύματος για την απομάκρυνση των σπόρων του *Cl. difficile* από τα χέρια των ασθενών. Εξήντα δύο πλύσεις χεριών με σαπούνι και νερό και 59 με αλκοολούχο αντισηπτικό πραγματοποιήθηκαν από 44 ασθενείς συμπεριλαμβανομένων 28 ασθενών με CDI και 16 ασυμπτωματικοί φορείς. Εννέα (32%) από τους 28 ασθενείς με CDI και 6 (38%) από 16 ασυμπτωματικούς φορείς είχαν θετικές καλλιέργειες χεριών πριν από την υγιεινή των χεριών.

Εξήντα (50%) από 121 καλλιέργειες χεριών ήταν θετικές, με μέσο όρο 12 μονάδες σχηματισμού αποικιών (CFU) του *C. difficile* ανακτήθηκαν (εύρος, 1-100 CFU). Ο αριθμός των αποικιών που ανακτήθηκαν από τα χέρια ήταν παρόμοιος για ασθενείς με CDI και ασυμπτωματικούς φορείς (μέσος όρος, 11.5 έναντι 11,9 CFU.).

Το πλύσιμο με σαπούνι και νερό αποδείχθηκε το αποδοτικότερο για την απομάκρυνση των σπόρων (95% CI, $p=0.0005$) ⁽⁶²⁾.

Οι Noto et al πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη 9340 ασθενών που εισήχθησαν σε 5 μονάδες εντατικής θεραπείας ενηλίκων σε χρονική διάρκεια ενός έτους με σκοπό να διαπιστωθεί εάν το καθημερινό μπάνιο των βαρέως πάσχοντων ασθενών με χλωρεξιδίνη μειώνει τη συχνότητα των λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη. Στην ομάδα παρέμβασης πραγματοποιούνταν καθημερινό λουτρό των ασθενών με μαντηλάκια χλωρεξιδίνης 2% ενώ στην ομάδα ελέγχου με μη-αντιμικροβιακά μαντηλάκια. Κατά την διάρκεια λουτρού με χλωρεξιδίνη παρατηρήθηκαν 13 περιπτώσεις CDI ενώ κατά την διάρκεια λουτρού με μη-αντιμικροβιακά μαντηλάκια 16 περιπτώσεις (95% CI, $p=0,53$) ⁽⁶³⁾.

Οι Rampelli et al αξιολόγησαν της επίδρασης μπισκότου που περιέχει προβιοτικά (*Bifidobacterium longum* και *Lactobacillus helveticus*) στο μικροβίωμα του εντέρου ηλικιωμένων. Συμμετείχαν 32 ηλικιωμένοι εθελοντές οι οποίοι καταναλώναν είτε το μπισκότο με τα προβιοτικά είτε παρόμοιο placebo μπισκότου για 30 ημέρες. Για κάθε άτομο στη μελέτη, συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων πριν και μετά από ένα μήνα της παρέμβασης. Η προβιοτική θεραπεία ήταν αποτελεσματική στην ακύρωση ορισμένων από τις μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος (που σχετίζονται με την ηλικία) ⁽⁶⁴⁾.

Οι Pozzoni et al πραγματοποίησαν μια μονοκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη με σκοπό την διερεύνηση της επίδρασης των *Saccharomyces boulardii* σχετικά με την εμφάνιση AAD και CAD σε νοσηλεύομενους ασθενείς. Οι ασθενείς έλαβαν μια κάψουλα που περιείχε *S. boulardii* ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα εντός 48 ωρών μετά την έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας και για 7 ημέρες μετά την απόσυρση του αντιβιοτικού και παρακολούθηθηκαν για 12 εβδομάδες μετά το τέλος αντιβιοτικής θεραπείας. Πέντε περιπτώσεις CDAD εμφανίστηκαν, 2 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,0 %) και 3 στην ομάδα των προβιοτικών (2,8 %.αναλογία αποδόσεων για *S. boulardii* έναντι εικονικού φαρμάκου, 1,40; 95 %CI, 0,23 - 8,55) ⁽⁶⁵⁾.

Σε έρευνα τους οι Levin et al αξιολόγησαν την επίδραση της χρήσης υπεριώδους ακτινοβολίας κατά την απολύμανση των θαλάμων στην επίπτωση των περιπτώσεων CDI. Η παρέμβαση περιλάμβανε χρήση συσκευών απολύμανσης με υπεριώδη

ακτινοβολία κατά τον καθαρισμό του θαλάμου έπειτα από το εξιτήριο του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια του Ιανουαρίου 2011, η χρήση 2 φορητών συσκευών με παλμικό υπεριώδες φως xenon (PPX-UV) για την απολύμανση των δωματίων ασθενών προστέθηκε στον συνηθισμένο καθαρισμό του νοσοκομείου σε κοινοτικό νοσοκομείο. Το 2010, το ποσοστό HA-CDI ήταν 9,46 ανά 10.000 ημέρες ασθενών. το 2011, τα ποσοστά HA-CDI ήταν 4,45 ανά 10.000 ημέρες ασθενών (μείωση 53%, P = .01) ⁽⁶⁶⁾.

Οι Haas et al πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη εφαρμογής υπεριώδους περιβαλλοντικής απολύμανσης (UVD) μετά τον καθαρισμό των θαλάμων ασθενών με CDI και πολυανθεκτικά μικρόβια (MDRO). Ο μέσος χρόνος χρήσης της συσκευής ήταν 51 λεπτά και οι συσκευές ήταν υπό λειτουργία το 30% του διαθέσιμου χρόνου για 22 μήνες. Οι ερευνητές σημείωσαν μείωση της επίπτωσης των MDRO και CDI από 2.67 σε 2.14 ανά 1,000 ασθενο-ημέρες (20% μείωση RR=0.80, 95% CI: 0.73-0.88, p<.001) ⁽⁶⁷⁾.

Οι Yam et al στην έρευνά τους δημιούργησαν μια διεπιστημονική ομάδα με σκοπό την διαχείριση έξι αντιβιοτικών με υψηλές πιθανότητες κακής χρήσης σε μικρό νοσοκομείο της επαρχίας. Βασικό μέρος του προγράμματος ήταν η συμμετοχή εξειδικευμένου ιατρού σε εβδομαδιαίες τηλεδιασκέψεις. Μια αξιολόγηση των 13 πρώτων μηνών της παρέμβασης έδειξε ότι οι παραμβάσεις της ομάδας αυξήθηκαν από 2.1 την εβδομάδα σε 6.8 κατά την διάρκεια της μελέτης. Η επίπτωση του *Clostridium difficile* μειώθηκε από 5.5 περιπτώσεις ανά 10,000 ασθενο-ημέρες σε 1.6 περιπτώσεις ανά 10,000 ασθενο-ημέρες ⁽⁶⁸⁾.

Οι Dancer et al εφάρμοσαν ένα πρόγραμμα εποπτείας αντιβιοτικών που απαγόρευε την χρήση ρουτίνας κεφτριαξόνης και σιπροφλοξασίνης . Μεταξύ του πρώτου και του τελευταίου εξαμήνου της μελέτης η μέση μηνιαία κατανάλωση κεφτριαξόνης μειώθηκε κατά 95% και της σιπροφλοξασίνης κατά 72,5%. Κατά τις ίδιες περιόδους, τα ποσοστά CDI του νοσοκομείου μειώθηκαν κατά 77% (2,398 σε 0,549/1000 ασθενο-ημέρες, p<.005). Έλεγχος που πραγματοποιήθηκε 3 χρόνια έπειτα από την ολοκλήρωση της έρευνας έδειξε παρατεταμένη μείωση της επίπτωσης του *Clostridium difficile* ⁽⁶⁹⁾.

Οι Aldeyab et al πραγματοποίησαν μια παρεμβατική, αναδρομική έρευνα με σκοπό την αξιολόγηση ενός προγράμματος εποπτείας αντιβιοτικών «υψηλού κινδύνου» στην μείωση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών αυτών και στα ποσοστά

νοσοκομειακού CDI. Η παρέμβαση συνίστατο τον περιορισμό των αντιβιοτικών «υψηλού κινδύνου» (κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς, κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, φθοριοκινολόνες και κλινδαμυκίνη). Η έρευνα έδειξε σημαντική αλλαγή στο ποσοστό χρήσης των προαναφερόμενων αντιβιοτικών (coefficient -17.3, $p < .0001$) και μείωση τω περιπτώσεων CDI κατά 0.0047/100 ασθενο-ημέρες ($p = 0.0081$)⁽⁷⁰⁾.

Οι You et al εφάρμοσαν ένα πρόγραμμα δέσμης μέτρων (εκπαίδευση του προσωπικού, απομόνωση ασθενούς, υγιεινή των χεριών, μέτρα επαφής και απολύμανση περιβάλλοντος) και εξέτασαν την επίδρασή του στην επίπτωση του *Clostridium difficile* για δυο έτη. Η κατανάλωση των αντιβιοτικών ήταν παρόμοια πριν και κατά την διάρκεια της παρέμβασης. Οι ερευνητές σημείωσαν μείωση της επίπτωσης του CDI σε 0.93 από 1.17 περιπτώσεις /1,000 ασθενο-ημέρες ($p = 0.021$)⁽⁷¹⁾.

Οι Suzuki et al σε έρευνά τους εξέτασαν την επίδραση μιας διεπιστημονικής ομάδας στην κατανάλωση καρβεπενεμών και στην επίπτωση του CDI. Την παρέμβαση αποτελούσε ο έλεγχος όλων των καρβεπενεμών και η σύσταση των ιατρών που χορηγούσαν λανθασμένα τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά. Σε σχέση με την προπαραμβατική περίοδο η κατανάλωση των καρβεπενεμών μειώθηκε σημαντικά (από 28.5 σε 17.8 DDDs/ 1000 ασθενο-ημέρες, $p < .001$). Η έρευνα έδειξε σημαντική μείωση του CDI (από 0.47 σε 0.11/1000 ασθενο-ημέρες, $p < .001$)⁽⁷²⁾.

Οι Miller et al εξέτασαν την επίδραση της χρήσης συσκευής υπεριώδους ακτινοβολίας, σε συνδιασμό με την δημιουργία ομάδας επαγγελματιών υγείας που προωθούσαν την πρόληψη της διασποράς του *Clostridium difficile*, στην επίπτωση του CDI σε χρονικό διάστημα 3 ετών. Κατά την παρέμβαση της ομάδας μόνο η επίπτωση του CDI μειώθηκε κατά 17.3% (από 23.3 σε 19.3 περιπτώσεις/ 1000 ασθενο-ημέρες, $p < .91$). Κατά την περίοδο δράσης της ομάδας σε συνδιασμό με την συσκευή υπεριώδους ακτινοβολίας σημειώθηκε μείωση 56.9% (από 23.3 σε 8.3 περιπτώσεις/ 1000 ασθενο-ημέρες, $p < .02$)⁽⁷³⁾.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τις παραπάνω έρευνες γίνεται προφανής η ετερογένεια των μέτρων πρόληψης που αφορούν το *Clostridium difficile*. Κύρια θέματα της πλειοψηφίας των μελετών αποτελούσαν τα μέτρα υγιεινής του θαλάμου ασθενών με CDI και η υγιεινή των χεριών των επαγγελματιών υγείας κατά την φροντίδα ασθενών με CDI ώστε να μην εξαπλωθεί η λοίμωξη και στους υπόλοιπους νοσηλευόμενους. Οι υπόλοιπες παρεμβάσεις αφορούσαν την διαλογή των φορέων του *Clostridium difficile*, την χρήση των προβιοτικών ως μέτρο πρόληψης, την σωματική υγιεινή των ασθενών ή φορέων CDI, τον εμβολιασμό των ηλικιωμένων και την χρήση bundles (δέσμες μέτρων).

Μέτρα Υγιεινής: Τα τελευταία χρόνια πλήθος νέων προϊόντων και τεχνικών καθαριότητας έχουν χρησιμοποιηθεί για την απολύμανση των θαλάμων των ασθενών με CDI. Άξιο διαλόγου αποτελεί το ερώτημα εάν η καθημερινή απολύμανση του θαλάμου συμπεριλαμβανομένων των «high-touch» επιφανειών έχει στατιστικά σημαντική επίπτωση στην μείωση της επίπτωσης του HA-CDI.

Οι Kundrapu et al πραγματοποίησαν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη όπου σύγκριναν τον τυπικό καθαρισμό (δηλαδή επιφάνειες «high-touch» καθαρίζονται μόνο εάν λερωθούν) έναντι της καθημερινής απολύμανσης των «high-touch» περιοχών (ράγες κρεβατιού, κλινοσκεπάσματα, τηλέφωνο, «κουδουνάκι», κ.α.) σε θαλάμους όπου είχαν τεθεί σε απομόνωση ασθενείς με CDI. Η μέτρηση του φορτίου των σπόρων στις επιφάνειες αυτές έγινε με ερευνητές να ακουμπούν στις επιφάνειες αυτές φορώντας αποστειρωμένα γάντια, τα οποία αργότερα τοποθετήθηκαν σε άγαρ. Επιπρόσθετα, λήφθηκαν δείγματα από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που φρόντιζε τους ασθενείς με CDI. Οι Kundrapu et al απέδειξαν ότι το μικροβιακό φορτίο των χεριών των επαγγελματιών υγείας είχε στατιστικά σημαντική μείωση έπειτα από καθημερινό καθαρισμό «high-touch» επιφανειών και δεδομένου ότι τα σπόρια του *Cl. difficile* μεταφέρονται μέσω των χεριών των προαναφερθέντων μπορεί να επιφέρει μείωση της επίπτωσης του CDI ⁽⁵⁷⁾. Οι Sitzlar et al παρατήρησαν την μεγαλύτερη μείωση των σπόρων στους θαλάμους των ασθενών έπειτα από παρέμβαση που περιλάμβανε την δημιουργία ειδικής ομάδας καθαρισμού και την καθημερινή απολύμανση των θαλάμων ⁽⁶⁰⁾.

Οι Orenstein και Hacek απέδειξαν ότι η χρήση γλωρίνης κατά τον καθαρισμό του θαλάμου έπειτα από το εξιτήριο του ασθενούς προσφέρει την μεγαλύτερη

απομάκρυνση των σπόρων του μικροβίου σε σχέση με άλλα συχνά χρησιμοποιούμενα καθαριστικά ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵²⁾. Οι Orenstein et al αξιολόγησαν την χρήση καθημερινής απολύμανσης με μαντηλάκια χλωρίνης τα οποία περιέχουν 0,55% ενεργό χλώριο στην επίπτωση του Hospital Acquired (HA)- CDI σε δύο μονάδες με υπερενδημικά ποσοστά. Η παρέμβαση αυτή μείωσε την συχνότητα κατά 85% ⁽⁵⁰⁾. Οι Hacek et al αξιολόγησαν την αντικατάσταση του καθαριστικού παράγοντα τετρατροτεγές αμμώνιο με αραιό διάλυμα χλωρίνης κατά τον καθαρισμό του θαλάμου έπειτα από το εξιτήριο του ασθενούς. Όλες οι επιφάνειες από το δάπεδο μέχρι την οροφή σκουπίστηκαν με πετσέτες οι οποίες είχαν τοποθετηθεί μέσα σε διάλυμα αραιής χλωρίνης. Ο καθημερινός καθαρισμός έμεινε αμετάβλητος και οι ασθενείς παρέμειναν σε θαλάμους απομόνωσης μέχρι το εξιτήριο. Η μελέτη σημείωσε μείωση 48% στην επίπτωση του CDI (95% CL: 36-58%, P<0,0001) ⁽⁵²⁾.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση τεχνολογιών απολύμανσης «χωρίς- επαφή» («No-touch») για την απολύμανση του θαλάμου του ασθενούς με CDI έπειτα από το εξιτήριο του. Τέτοιες συσκευές χρησιμοποιούν υπεριώδης ακτινοβολία ή ατμούς υπεροξειδίου του υδρογόνου για απολύμανση του χώρου. Οι Levin et al χρησιμοποιώντας συσκευή UV κατέγραψε μείωση της επίπτωσης του CDI από 9.46 σε 4.45 περιπτώσεις ανά 10.000 ασθενο-ημέρες ⁽⁶⁶⁾. Οι Haas et al με παρόμοια παρέμβαση κατέγραψαν μικρότερη μείωση της επίπτωσης του CDI ⁽⁶⁷⁾. Ωστόσο τα αποτελέσματα των δύο αυτών ερευνών πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή καθώς και στις δύο έρευνες η παρέμβαση έγινε σε συνδυασμό με τον καθαρισμό του δωματίου με χλωρίνη (που όπως είδαμε παραπάνω από μόνο του έχει μεγάλη επίδραση στην επίπτωση του CDI) και οι έρευνες αφορούσαν θαλάμους βραχείας νοσηλείας.

Υγιεινή χεριών: Τα αλκοολούχα αντισηπτικά χεριών είναι ιδιαίτερα εύχρηστα κατά την φροντίδα ασθενών και αποτελεσματικά στην γρήγορη εξουδετέρωση πολλών ειδών βακτηρίων και ιών. Τα απολυμαντικά χεριών με βάση το αλκοόλ είναι πολύ αποτελεσματικά έναντι οργανισμών που δεν σχηματίζουν σπόρια, αλλά ενδέχεται να μην σκοτώσουν τα σπόρια του *C. difficile* ⁽⁷⁴⁾.

Η χρήση αλκοολούχων αντισηπτικών έχει συγκριθεί με άλλες μεθόδους υγιεινής των χεριών για την απομάκρυνση σπόρων του *C. difficile*. Οι Jabbar et al στην έρευνα τους αξιολόγησαν η αποτελεσματικότητα διάφορων μεθόδων υγιεινής των χεριών και ανέδειξαν το πλύσιμο με σαπούνι και νερό ή με αντιμικροβιακό σαπούνι και νερό ως το

πιο αποτελεσματικό στην απομάκρυνση των σπόρων ⁽⁵⁸⁾. Σε μια άλλη έρευνα οι Edmonds SL et al συμπέραναν ότι πολλά προϊόντα καθαρισμού χεριών (ανάμεσα τους και η γλυκονική χλωρεξιδίνη) έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα στην απομάκρυνση των σπόρων του *Cl. difficile*. ⁽⁵⁹⁾. Λόγω του ότι τα αλκοολούχα διαλύματα ήταν αναποτελεσματικά στην απομάκρυνση των σπόρων υπήρξε θεωρία ότι η εκτεταμένη χρήση των αντισηπτικών αυτών μπορεί να συνεισφέρει στην αύξηση των CDI. Ωστόσο πολλές μελέτες που έχουν διεξαχθεί δεν έχουν αποδείξει συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αλκοολούχων αντισηπτικών χεριών και αυξημένη επίπτωση CDI.

Οι Stone et al κατά την διάρκεια της καμπάνιας «clean your hands» στην Αγγλία και στην Ουαλία, διεξήγαγαν μια μεγάλη, προοπτική έρευνα με σκοπό να αξιολογήσουν το αντίκτυπο της καμπάνιας στα ποσοστά κατανάλωση νοσοκομειακών αντισηπτικών και σαπουνιών, καθώς και να διερευνήσουν τα ποσοστά της βακτηριαμίας MRSA και του CDI κατά την χρονική αυτή περίοδο. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η αυξημένη προμήθεια σαπουνιού συσχετίστηκε σημαντικά με μείωση των ποσοστών του CDI, ενώ η αυξημένη προμήθεια αλκοολούχου αντισηπτικού με την μείωση των βακτηριαμιών MRSA ⁽⁴⁸⁾.

Η συμμόρφωση της υγιεινής των χεριών μπορεί να συνδεθεί με μείωση της επίπτωσης του CDI. Οι Ragusa R et al στην έρευνα τους, χρησιμοποιώντας το έντυπο επιτήρησης της συμμόρφωσης της υγιεινής των χεριών από τον ΠΟΥ, σημείωσαν τουλάχιστον 200 παρατηρήσεις κάθε 6 μήνες για χρονική διάρκεια δυο ετών. Στα δύο αυτά έτη υπήρξαν 175 ασθενείς θετικοί στα διαγνωστικά τεστ για τις τοξίνες A και B του *Clostridium difficile*. Η έρευνα έδειξε ότι η συμμόρφωση στην υγιεινή των χεριών σχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τα ποσοστά επίπτωσης του CDI συγκεκριμένα ότι η χαμηλή συμμόρφωση των επαγγελματιών υγείας επιφέρει μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης περιπτώσεων CDI ⁽⁴⁹⁾.

Διαλογή: Υπάρχουν ανεπαρκή και αντικρουόμενα δεδομένα για την χρησιμότητα της διαλογής ασυμπτωματικών φορέων καθώς και την τοποθέτηση τους υπό προληπτικά μέτρα. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της οι SHEA και η IDSA δεν προτείνουν την διαλογή των φορέων του *Clostridium difficile* ως μέτρο πρόληψης ⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾. Ωστόσο σε έρευνά τους οι Sheth et al έδειξαν ότι το 20% των ασθενών που αποικήθηκαν από *Cl. difficile* κατά την νοσηλεία τους μολύνθηκαν από ασυμπτωματικό αποικισμένο ασθενή ⁽⁵⁴⁾.

Οι Longtin et al σε έρευνά τους ανέφεραν στατιστικά σημαντική μείωση του ποσοστού επίπτωσης των CDI (6,9 ανά 10.000 patient-days πριν την παρέμβαση σε 3,00 ανά 10.000 patient days κατά την διάρκεια της παρέμβασης, $p < 0,001$) σε περιπτώσεις όπου έγινε διαλογή των αποικισμένων ασθενών και τέθηκαν προληπτικά μέτρα πρόληψης⁽⁵¹⁾. Η έρευνα αυτή των Longtin et al παρέχει τα πιο πειστικά τεκμήρια μέχρι σήμερα για την σημαντική επίδραση που έχει η πρόληψη απομόνωση των ασυμπτωματικών φορέων.

Προβιοτικά: Η λήψη προβιοτικών για την πρόληψη του CDI αποτελεί σημαντικό θέμα προς διερεύνηση. Στην παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνονται τρεις μελέτες σχετικά με την λήψη προβιοτικών από ηλικιωμένους. Στην έρευνά των Allen et al η διάρροια που οφείλεται σε *Cl. difficile* παρατηρήθηκε στο 0,8% της ομάδας του προβιοτικού και 1,2% στην ομάδα placebo (RR:0,71; 95% CI 0.34- 147; $p=0,35\%$), αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ώστε να τεκμηριώνει τη χρήση προβιοτικών ως μέσο πρόληψης του CDI⁽⁵³⁾. Ομοίως οι Pozzoni et al δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου⁽⁶⁵⁾.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η έρευνα των Rampelli et al και η χρήση τροφίμων που εμπεριέχουν προβιοτικά στην πρόληψη του CDI. Στην έρευνα τους συμπέραναν ότι η λήψη προβιοτικών μπορεί να ανατρέψει την (σχετική με την ηλικία) αύξηση των δυνητικά παθογόνων του εντέρου συμπεριλαμβανομένου του *Cl. difficile* μέσω την αποκατάστασης των μεταβολών του εντερικού μικροβιώματος που οφείλονται στην ηλικία⁽⁶⁴⁾.

Αρκετές μετά-αναλύσεις δείχνουν ότι η λήψη προβιοτικών μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του CDI όταν χορηγούνται σε ασθενείς υπό αντιβιοτική αγωγή χωρίς όμως ιστορικό CDI. Ωστόσο οι μελέτες με την μεγαλύτερη επιρροή στις προαναφερόμενες μετά-αναλύσεις είχαν συχνότητα εμφάνισης CDI 7-20 φορές υψηλότερα στην ομάδα των placebo, κάτι που δυνητικά παρουσιάζει μεροληψία των ερευνών υπέρ της χρήσης προβιοτικών. Όταν οι μελέτες αυτές αποκλείονται παραμένει μια τάση για μείωση του CDI αλλά δεν είναι τόσο μεγάλη όσο όταν περιλαμβάνονται αυτές οι μελέτες⁽⁷⁶⁾.

Υγιεινή ασθενούς: Για την υγιεινή των ασθενών με CDI και των φορέων του *Clostridium difficile* έχει ερευνηθεί η χρησιμότητα του λουτρού και το πλύσιμο των χεριών. Οι Noto et al δεν βρήκαν δεδομένα που να αποδεικνύει ότι το καθημερινό λουτρό επί κλίνης

ασθενών χρησιμοποιώντας μαντηλάκια χλωρεξιδίνης 2% μειώνει την επίπτωση των λοιμώξεων που οφείλονται στην φροντίδα υγείας, ανάμεσα τους και το CDI (95% CI, $p=0,53$)⁽⁶³⁾. Οι Jury et al συμπέραναν ότι το ντους των ασθενών είναι αποδοτικότερο στην απομάκρυνση των σπόρων από το δέρμα των ασθενών από ότι το λουτρό επί κλίνης, με μείωση των σπόρων σε 54% ($p=0.03$)⁽⁶¹⁾.

Οι Kundrapu et al σύγκριναν την αποδοτικότητα ποικίλων απολυμαντικών χεριών κατά την υγιεινή των χεριών ασθενών και φορέων του *Clostridium difficile*. Το πλύσιμο με σαπούνι και νερό αποδείχθηκε το αποδοτικότερο για την απομάκρυνση των σπόρων (95% CI, $p=.0005$). Σημαντική υπήρξε και η πληροφορία για την άγνοια των ασθενών περί ελλιπής χρησιμότητας των αλκοολούχων διαλυμάτων στην απομάκρυνση των σπόρων (το 73% των ασθενών δεν γνώριζαν ότι το αλκοόλ δεν καταστρέφει τους σπόρους) κάτι που αποδεικνύει την αναγκαιότητα για καλύτερη πληροφόρηση των ασθενών⁽⁶²⁾.

Εμβολιασμός: Το εμβόλιο κατά του *Clostridium difficile*, το οποίο περιλαμβάνει γενετικά και χημικά τροποποιημένες αποτοξινωμένες τοξίνες A και B, πλέον βρίσκεται στην τρίτη φάση παγκοσμίως. Οι Kitchin et al έλεγξαν την ανοσοποιητική απόκριση και την ασφάλεια του προαναφερόμενου εμβολίου σε υγιείς ενήλικες 65-85 ετών σε 15 κέντρα υγείας των ΗΠΑ, και βρήκαν το συγκεκριμένο σκεύασμα καλά ανεκτό, ασφαλές και αποδοτικότερο στην δόση των 200 μ g⁽⁵⁶⁾. Οι Matsuoka et al πραγματοποίησαν τις φάσεις ένα και δύο του συγκεκριμένου εμβολίου σε υγιείς Ιάπωνες 40-75 ετών και κατέληξαν επίσης στην καλή ανεκτικότητα και ανοσοποίηση του εμβολίου⁽⁵⁵⁾.

Εποπτεία των αντιβιοτικών: Η εποπτεία των αντιβιοτικών ανήκει στους τρεις βασικούς άξονες της επιμελητείας (Stewardship) των λοιμώξεων. Στην Ελλάδα με το προεδρικό διάταγμα 388/2014 δημιουργήθηκε σε κάθε νοσοκομείο και κλινική, η ομάδα επιτήρησης της κατανάλωσης και ορθής χρήσης των αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ). Η ΟΕΚΟΧΑ κάθε νοσοκομείου ασχολείται με την αξιολόγηση της εμπειρικής αγωγής που χρησιμοποιούνται στους κλινικούς χώρους εκάστοτε νοσοκομείου καθώς και με την μέτρηση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών.

Καθώς η λοίμωξη από *Clostridium Difficile* συνηθέστερα επέρχεται έπειτα από αποδιοργάνωση της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του εντέρου, επακόλουθο της αντιβιοτικής αγωγής, είναι λογικό ότι προγράμματα εποπτείας αντιβιοτικών είναι

χρήσιμα για την πρόληψη του CDI⁽⁷⁷⁾. Η καλή εποπτεία των αντιβιοτικών περιλαμβάνει τις κατάλληλες αντιβιοτικές επιλογές, την βελτιστοποίηση των αντιβιοτικών δόσεων καθώς και την διάρκεια της αγωγής για επίτευξη της θεραπείας της λοίμωξης, ενώ ταυτόχρονα ελαχιστοποιώντας την τοξικότητα και καταστάσεις που συμβάλλουν στην εξέλιξη του CDI⁽⁷⁸⁾.

Στην παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνονται 3 μελέτες που εξετάζουν την εφαρμογή προγράμματος εποπτείας αντιβιοτικών (Antibiotic Stewardship Program ή ASP) στην μείωση της επίπτωσης του CDI. Στις μελέτες αυτές το ASP λειτουργεί είτε συμβουλευτικά (με προοπτικό έλεγχο και ανατροφοδότηση στην συνταγογράφηση συγκεκριμένων αντιβιοτικών) είτε περιοριστικά (απαίτηση προέγκρισης για διάθεση ορισμένων αντιβιοτικών). Οι Yam et al απέδειξαν ότι ο προοπτικός έλεγχος της κατανάλωσης συγκεκριμένων αντιβιοτικών από εξωτερικό ιατρό μπορεί να επιφέρει μείωση της επίπτωσης των περιπτώσεων CDI από 8.2 σε 3.1/10,000 ασθενο-ημέρες⁽⁶⁸⁾. Οι Dancer et al εφάρμοσαν περιοριστικό πρόγραμμα στην χορήγηση κεφτριαξόνης και σιπροφλοξασίνης και έδειξαν μείωση της επίπτωσης από 24 σε 5.5 περιπτώσεις/ 10,000 ασθενο-ημέρες⁽⁶⁹⁾. Ομοίως έδρασαν και οι Aldeyab et al περιορίζοντας σημαντικά την χορήγηση ‘επικίνδυνων’ αντιβιοτικών όπως κεφαλοσπορίνες (2^{ης} και 3^{ης} γενιάς), φθοροκινολόνες και κλινδαμυκίνη, σημειώνοντας στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης του *Clostridium difficle*⁽⁷⁰⁾.

Δέσμες μέτρων (bundles): Ως δέσμη μέτρων ορίζεται ένα μικρό, απλό σύνολο τεκμηριωμένων πρακτικών που όταν εκτελούνται συλλογικά και αξιόπιστα έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν στην πρόληψη των λοιμώξεων που οφείλονται στην φροντίδα υγείας. Λόγω της ετερογένειας των μέτρων πρόληψης του *Clostridium difficile* η δημιουργία ενός αποδοτικού bundle περιλαμβάνει μέτρα που πρέπει να εφαρμοστούν σε αρκετούς τομείς της υγείας (για παράδειγμα την καθαριότητα του θαλάμου) καθώς και να εφαρμοστούν από το σύνολο των επαγγελματιών υγείας και του προσωπικού του νοσοκομείου.

Οι You et al εφάρμοσαν μια δέσμη μέτρων πρόληψης που περιλάμβανε την εκπαίδευση του προσωπικού, απομόνωση ασθενούς, υγιεινή των χεριών, μέτρα επαφής και απολύμανση θαλάμων και σημείωσαν μείωση της επίπτωσης του CDI σε 0.93 από 1.17 περιπτώσεις /1,000 ασθενο-ημέρες (p=0.021)⁽⁷¹⁾. Ομοίως οι Miller et al εφάρμοσαν bundle που περιείχε την συμμόρφωση της υγιεινής των χεριών, μέτρα

επαφής, καθημερινή απολύμανση θαλάμου και χρήση UV απολύμανσης θαλάμου έπειτα από το εξιτήριο του ασθενούς. Η επίπτωση του CDI μειώθηκε από 23.3 σε 8.3 περιπτώσεις ανά 10,000 ασθενο-ημέρες ($p < 0.02$)⁽⁷³⁾.

Οι Suzuki et al δημιούργησαν ένα bundle το οποίο συμπεριλάμβανε ένα ASP, συγκεκριμένα σε συνδυασμό με την υγιεινή των χεριών και την εφαρμογή των μέτρων επαφής πρόσθεσε τον αυστηρό έλεγχο της κατανάλωσης των καρβαπενεμών. Οι παρεμβάσεις αυτές επέφεραν μείωση της επίπτωσης του CDI σε 1.08 από 4.71 περιπτώσεις/10,000 ασθενο-ημέρες ($p < 0.001$)⁽⁷²⁾.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα ανασκόπηση περιέχονται μόνο μέτρα πρόληψης πρωτοπαθούς λοίμωξης από *Clostridium difficile*. Καθώς η πρόληψη της δευτεροπαθούς λοίμωξης βασίζεται κυρίως σε φαρμακευτικές προσεγγίσεις, δεν συμπεριλήφθηκε. Δεν συμπεριλήφθηκαν επίσης κλινικές έρευνες με χρήση προβιοτικών και εμβολίων οι οποίες δεν είχαν ως δείγμα ηλικιωμένους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει μια πληθώρα μέτρων πρόληψης που μπορούν να ληφθούν για την πρόληψη του *Clostridium difficile*. Η καθαριότητα των θαλάμων με διάλυμα χλωρίνης και οι δέσμες μέτρων, δείχνουν να έχουν την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα για την μείωση της επίπτωσης της λοίμωξης από *C. difficile*. Σύμφωνα με την σχετική τους αποδοτικότητα, τα νοσηλευτικά ιδρύματα θα πρέπει να επικεντρώνονται σε απλές, αποτελεσματικές παρεμβάσεις και να εξετάζουν πιο περίπλοκα και δαπανηρά προγράμματα (όπως η χρήση UV απολύμανσης), εάν έχουν ήδη υιοθετηθεί οι απλές αυτές παρεμβάσεις και δεν έχουν επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές παρεμβάσεις, όπως η χρήση εξοπλισμού μιας χρήσης, η χρήση μέτρων προστασίας και η απομόνωση του ασθενούς σε θάλαμο με τουαλέτα, οι οποίες δεν χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση και στηρίζονται από επαρκή στοιχεία ώστε να αποτελούν ισχυρές συστάσεις σχετικά με την διαχείριση του CDI.

Αντίθετα, η χορήγηση προβιοτικών προληπτικά, η χρήση «no-touch» απολύμανσης, όπως χρήση UV φωτός, καθώς και η έγκαιρη διαλογή και απομόνωση φορέων *Clostridium difficile* κατά την εισαγωγή τους στο νοσηλευτικό ίδρυμα, αποτελούν μέτρα πρόληψης υπό διερεύνηση.

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ CLOSTRIDIUM DIFFICILE: ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ
ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΓΙΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ

ΤΗΣ ΔΟΥΛΟΥΔΗ ΕΙΡΗΝΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η παρούσα εργασία πραγματεύεται το θέμα της πρόληψης των λοιμώξεων από *Clostridium difficile* στους ηλικιωμένους, με ιδιαίτερη έμφαση στα σύγχρονα δεδομένα και μελέτες οι οποίες έχουν διεξαχθεί.

Σκοπός: Η διερεύνηση των αποτελεσματικότερων, επιστημονικά τεκμηριωμένων μέτρων πρόληψης, για την μείωση της εξάπλωσης του *Clostridium Difficile* σε νοσοκομειακό περιβάλλον κατά την φροντίδα ηλικιωμένων.

Υλικό και Μέθοδος: Η συλλογή πληροφοριών έγινε μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης στη βάση δεδομένων PubMed, στη μηχανή αναζήτησης Google, στη βάση δεδομένων Cochrane και στις διαδικτυακές σελίδες του CDC και του ECDC. Η αναζήτηση ξεκίνησε τον Σεπτέμβριο του 2020 και έληξε τον Ιούνιο του 2021.

Αποτελέσματα: Με την αρχική αναζήτηση βρέθηκαν 295 μελέτες και με την χρήση κριτηρίων αποκλεισμού, 26 μελέτες τελικά συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Η καθαριότητα των θαλάμων με διάλυμα χλωρίνης καθημερινά και οι δέσμες μέτρων, δείχνουν να έχουν την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα για την μείωση της επίπτωσης της λοίμωξης από *C. difficile*.

Συμπεράσματα: Ο καθημερινός και ο τελικός καθαρισμός των θαλάμων των ασθενών με προϊόντα καθαρισμού με βάση την χλωρίνη είναι πιο αποτελεσματικοί στην μείωση της επίπτωσης του CDI.

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

FACULTY OF NURSING

POSTGRADUATE PROGRAM

DIRECTION: APPLIED NURSING

SPECIALIZATION: INFECTION PREVENTION AND CONTROL

DISSERTATION

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTIONS: CURRENT DATA AND PREVENTION
MEASURES FOR HEALTH PROFESSIONALS IN THE CARE OF THE ELDERLY**

BY DOULOU DI EIRINI

ABSTRACT

Introduction: This paper deals with the prevention of *Clostridium difficile* infections in the elderly, with particular emphasis on current data and studies that have been conducted.

Objectives: Purpose of this systematic review is to investigate the most effective, scientifically proven prevention measures to reduce the spread of *Clostridium Difficile* in a hospital setting during the care of the elderly.

Material and Methods: The information was collected through a literature review in the PubMed database, the Google search engine, the Cochrane database, and the CDC and ECDC web pages. The search began in September 2020 and ended in June 2021.

Results: The initial search found 295 studies and using exclusion criteria, 26 studies were eventually included in the review. The disinfection of patients' rooms with bleach solution and the use of bundle interventions, seem to have the greatest effectiveness in reducing the incidence of C. difficile infection.

Conclusions: Daily and final cleaning of patients' wards with bleach-based cleaning products is more effective in reducing the incidence of CDI.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin- associated colitis, a prospective study. *Ann Intern Med.* 1974;(81):429-433
- 2) Ianiro G.; Masucci, L.; Quaranta, G.; Simonelli, C.; Lopetuso, L.R.; Sanguinetti, M. Randomised clinical trial: Faecalmicrobiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018, (48): 152–159.
- 3) Guh AY, Kutty PK. *Clostridioides difficile* Infection. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201810020. PMID: 30285209; PMCID: PMC6524133.
- 4) Hota SS, Achonu C, Crowcroft NS, Harvey BJ, Lauwers A, Gardam MA. Determining mortality rates attributable to *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(2): 305-307.
- 5) Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 3;3(3):CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5. PMID: 28257555; PMCID: PMC6464548
- 6) Durovic A, Widmer AF, Tschudin-Sutter S. New insights into transmission of *Clostridium difficile* infection-narrative review. *ClinMicrobiolInfect.* 2018;24(5):483-492. doi:10.1016/j.cmi.2018.01.027
- 7) Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut liver.* 2014 Jan; 8(1):1-6.
- 8) Czepiel J, Drozd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, Goldman S, Wultanska D, Garlicki A, Biesiada . *Clostridium Difficile* infection: review. *Eur J Clin Mikrobiol Infect Dis.* 2019 Jul; 38(7): 1211-1221.
- 9) Goudarzi M, Alebouyeh M, Azimirad M, Zali M, Aslani M. Molecular typing of *Clostridium difficile* isolated from hospitalized patients by PCR ribotyping. *Pejouhesh.* 2013; 36(2):68–75.
- 10) Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2011; 32(4):387–390.
- 11) Barbut F, Jones G, Eckert C. Epidemiology and control of *Clostridium difficile* infections in healthcare settings: an update. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2011; 24(4):370–376
- 12) Collins DA, Hawkey PM, Riley TV. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Asia. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013 Jul 1;2(1):21. doi: 10.1186/2047-2994-2-21. PMID: 23816346; PMCID: PMC3718645.
- 13) Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clinical Microbiology Reviews.* 2010; 23(3):529–549.

- 14) Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1539-48. doi: 10.1056/NEJMra1403772. PMID: 25875259.
- 15) Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012; (67):742–748
- 16) Czepiel J, Kędzierska J, Biesiada G. Epidemiology of Clostridium difficile infection: results of a hospital-based study in Krakow, Poland. *Epidemiology & Infection*. 2015; (143):3235–3243
- 17) Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):89-95. doi: 10.1038/ajg.2011.398. Epub 2011 Nov 22. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):150. PMID: 22108454; PMCID: PMC3273904.
- 18) Hung YP, Lee JC, Lin HJ, Liu HC, Wu YH, Tsai PJ, Ko WC. Clinical impact of Clostridium difficile colonization. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Jun;48(3):241-8. doi: 10.1016/j.jmii.2014.04.011. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24890755.
- 19) Hensgens MP, Keessen EC, Squire MM, Riley TV, Koene MG, de Boer E, Lipman LJ, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Clostridium difficile (ESGCD). Clostridium difficile infection in the community: a zoonotic disease? *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jul;18(7):635-45. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03853.x. Epub 2012 Apr 27. PMID: 22536816.
- 20) Simor AE. Diagnosis, management, and prevention of Clostridium difficile infection in long-term care facilities: a review. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Aug;58(8):1556-64. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02958.x. Epub 2010 Jul 14. PMID: 20646106.
- 21) Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, Howell M, Borer A, Kelly CP, Leffler DA, Novack V. Acid suppression therapy does not predispose to Clostridium difficile infection: the case of the potential bias. *PLoS One*. 2014 Oct 24;9(10):e110790. doi: 10.1371/journal.pone.0110790. PMID: 25343667; PMCID: PMC4208782.
- 22) Arriola V, Tischendorf J, Musuuza J, Barker A, Rozelle JW, Safdar N. Assessing the Risk of Hospital-Acquired Clostridium Difficile Infection With Proton Pump Inhibitor Use: A Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Dec;37(12):1408-1417. doi: 10.1017/ice.2016.194. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27677811; PMCID: PMC5657489.
- 23) Campbell KA, Phillips MS, Stachel A, Bosco JA 3rd, Mehta SA. Incidence and risk factors for hospital-acquired Clostridium difficile infection among inpatients in an orthopaedic tertiary care hospital. *J Hosp Infect*. 2013 Feb;83(2):146-9. doi: 10.1016/j.jhin.2012.11.009. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23313026.
- 24) Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C, Farley MM, Dumyati GK, Wilson LE, Beldavs ZG, Dunn JR, Gould LH, MacCannell DR, Gerding DN, McDonald LC, Lessa FC. Epidemiology of

- community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med.* 2013 Jul 22; 173(14):1359-67. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.7056. PMID: 23780507..
- 25) Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, Ziakas PD, Mylonakis W. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110:381-390.
 - 26) Curry SR. *Clostridium difficile*. *Clin Lab Med.* 2017 Jun;37(2):341-369. doi: 10.1016/j.cll.2017.01.007. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28457354.
 - 27) Kochan TJ, Somers MJ, Kaiser AM, Shoshiev MS, Hagan AK, Hastie JL, Giordano NP, Smith AD, Schubert AM, Carlson PE Jr, Hanna PC. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathog.* 2017 Jul 13;13(7):e1006443. doi: 10.1371/journal.ppat.1006443. Erratum in: *PLoS Pathog.* 2017 Sep 7;13(9):e1006605. PMID: 28704538; PMCID: PMC5509370
 - 28) Allegretti JR, Kearney S, Li N, Bogart E, Bullock K, Gerber GK, Bry L, Clish CB, Alm E, Korzenik JR. Recurrent *Clostridium difficile* infection associates with distinct bile acid and microbiome profiles. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jun;43(11):1142-53. doi: 10.1111/apt.13616. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27086647; PMCID: PMC5214573.
 - 29) Baktash A, Terveer EM, Zwitter RD, Hornung BVH, Corver J, Kuijper EJ, Smits WK. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Front Microbiol.* 2018 Jun 12;9:1242. doi: 10.3389/fmicb.2018.01242. PMID: 29946308; PMCID: PMC6005852.
 - 30) Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011 Jul 1;53(1):42-8. doi: 10.1093/cid/cir301. PMID: 21653301.
 - 31) Androga GO, Hart J, Foster NF, Charles A, Forbes D, Riley TV. Infection with Toxin A-Negative, Toxin B-Negative, Binary Toxin-Positive *Clostridium difficile* in a Young Patient with Ulcerative Colitis. *J Clin Microbiol.* 2015 Nov;53(11):3702-4. doi: 10.1128/JCM.01810-15. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26354812; PMCID: PMC4609731.
 - 32) Pruitt RN, Lacy DB. Toward a structural understanding of *Clostridium difficile* toxins a and B. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:28.
 - 33) Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, di Masi A. *Clostridium difficile* toxins A and B: insights into pathogenic properties and Extraintestinal effects. *Toxins (Basel)* 2016;8(5):134.
 - 34) McCollum DL, Rodríguez M. Detection, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infection. *ClinGastroenterolHepatol* 2012; 10: 581-592.
 - 35) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly C, Loo V, McDonald L, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious

- diseases society of America (IDSA). *Infect Control HospEpidemiol* 2010; 31: 431- 455.
- 36) Sayedy L, Kothari D, Richards RJ. Toxic megacolon associated *Clostridium difficile* colitis. *World J GastrointestEndosc* 2010; 2: 293-297.
 - 37) Girotra M, Kumar V, Khan JM, Damisse P, Abraham RR, Aggarwal V, et al. Clinical Predictors of Fulminant Colitis in Patients with *Clostridium difficile* Infection. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 133-139.
 - 38) Gouliouris T, Brown N, Aliyu SH. Prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Med* 2011; 11: 75-79.
 - 39) Kamboj M, Khosa P, Kaltsas A, Babady NE, Son C, Sepkowitz KA. Relapse versus reinfection: surveillance of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1003-1006.
 - 40) Pant C, Sferra T, Deshpande A, Minocha A. Clinical approach to severe *Clostridium difficile* infection: Update for the hospital practitioner. *Eur j intern med.* 2011, 22: 561-568
 - 41) Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *ClinMicrobiolInfect.* 2014;20:1–26.
 - 42) Saha S, Khanna S. Management of *Clostridioides difficile* colitis: insights for the gastroenterologist. *TherapAdvGastroenterol.* 2019;12:17562
 - 43) Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Polymer alternative for CDI treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *ClinInfectDis.* 2014;59:345–354.
 - 44) Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2017;177:546–553.
 - 45) de Vrieze J. Medical research. The promise of poop. *Science.* 2013 Aug 30;341(6149):954-7. doi: 10.1126/science.341.6149.954. PMID: 23990540.
 - 46) Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, Kelly C, Khoruts A, Louie T, Martinelli LP, Moore TA, Russell G, Surawicz C; Fecal Microbiota Transplantation Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Dec;9(12):1044-9. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.014. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21871249; PMCID: PMC3223289.
 - 47) Stone SP, Fuller C, Savage J et al. Evaluation of the national Cleanyourhands campaign to reduce *Staphylococcus aureus* bacteraemia and *Clostridium difficile* infection in hospitals in England and Wales by improved hand hygiene: four years, prospective, ecological, interrupted time series study. *BMJ* 2012; 344: e3005.

- 48) Ragusa R, Giorgianni G, Lupo L, et al. Healthcare-associated Clostridium Difficile infection: role of correct hand hygiene in cross- infection control. *J Prev Med Hyg.* 2018; 59(2): E145-152. Published 2018 Jun 1.
- 49) Orenstein R, Aronhalt KC, McManus JE, Fedraw LA. A targeted strategy to wipe out Clostridium difficile. *Infect control HospEpidemiol.* 2011; 32(11): 1137-9
- 50) Longtin Y, Paquet B, Gilca R, Garenc C, Fortin E, Longtin J, et al. Effects of detecting and isolating Clostridium difficile carriers at hospital admission on the incidence of C. difficile infections: a quasi- experimental controlled study. *JAMA Intern Med.* 2016; 176: 796-804.
- 51) Hacek DM, Ogle AM, Fisher A, Robicsek A, Peterson LR. Significant impact or terminal room cleaning with bleach on reducing nosocomial Clostridium difficile. *Am J Infect Control* 2010; 38: 350-3
- 52) Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Sewell B, Hutching H, Harris W, Dhar A, Brown H, Foden A, Grevenor MB, Mck D, Phillips CJ. A high-dose preparation of lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated and Clostridium difficile diarrhea in older people admitted to hospital: a multicenter, randomized, double- blind, placebo- controlled, parallel arm trial (PLACIDE). *Health Technol Assess.* 2013 Dec; 17(57):1-140. doi: 10.3310/hta17570.
- 53) Sheth PM, Douchant K, Uyanwune Y, et al. Evidence of transimission of Clostridium difficile in asymptomatic patients following admission screening in a tertiary care hospital. *Plos one.* 2019 Jul 9;14(2):e0207138.
- 54) Matsuoka O.; Patel, D.M.; Sasaki, S.; Oka, H.; Sasaki, T.; Pietrobon, P.J.; Laot, T.; Bouckenoghe, A.; Menezes, J.; de Bruyn, G. Safety and immunogenicity of Clostridium difficile toxoid vaccine in Japanese adults. *Hum. VaccinImmunother.* 2018, 14, 322–328.
- 55) Kitchin N, Remich SA, Peterson J, Peng Y, Greber WC, Jansen KU, Pride MW, Anderson AS, Knirsch C, Webber C. A Phase 2 Study Evaluation the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Two 3-Dose Regimens of a Clostridium difficile Vaccine in Healthy US Adults Aged 65 to 85 Years. *Clin Infect Dis.* 2020 Jan 1;70(1):1 -10.
- 56) Kundrapu S, Sunkesula V, Jury LA, Sitzlar BM, Donskey CJ. Daily disinfection of high- touch surfaces in isolation rooms to reduce contamination of healthcare worker’s hands. *Infect Control HospEpidemiol* 2012;33:1039-42.
- 57) Jabbar U, Leischner J, Kasper D et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of Clostridium difficile spores from hands. *Infect Control HospEpidemiol* 2010; 31:565-70.
- 58) Edmonds SL, Zapka C, Kasper D et al. Effectiveness of hand hygiene for removal of Clostridium difficile spores from hands. *Infect Control HospEpidemiol* 2013; 34:305-5.
- 59) Sitzlar B, Deshpande A, Fertelli B, Kundrapu S, Sethi AK, Donskey CJ. An environmental disinfection odyssey: evaluation of sequential interventions to

- improve disinfection of *Clostridium difficile* isolation rooms. *Infect Control HospEpidemiol.* 2013 May;34(5): 459-65. doi:10.1086/670217
- 60) Jury LA, Guerrero DM, Burant CJ, Cadnum JL, Donskey CJ. Effectiveness of routine patient bathing to decrease the burden of spores on the skin of patients with *Clostridium difficile* infection. *Infect Control HospEpidemiol* 2011; 32:181-4
- 61) Kundrapu S, Sunkesula V, Jury I, Deshpande A, Donskey CJ. A randomized trial of soap and water hand wash versus alcohol hand rub for removal of *Clostridium difficile* spores from hands of patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Feb;35(2):204-6. doi: 10.1086/674859. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24442089.
- 62) Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(4):369-378.
- 63) Rampelli S, Candela M, Severgnini M, Biagi E, Turrone S, Roselli M, Carnevali P, Donini L, Brigidi P. A probiotics-containing biscuit modulates the intestinal microbiota in the elderly. *J NutrHealthAging.* 2013 Feb;17(2):166-72. doi: 10.1007/s12603-012-0372-x. PMID: 23364497.
- 64) Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, Stefani M, Tironi R, Molteni EE, Conte D, Casazza G, Colli A. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jun;107(6):922-31. doi: 10.1038/ajg.2012.56. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22472744.
- 65) Levin J, Riley LS, Parrish C, English D, Ahn S. The effect of portable pulsed xenon ultraviolet light after terminal cleaning on hospital-associated *Clostridium difficile* infection in a community hospital. *Am J Infect Control.* 2013 Aug;41(8):746-8. doi: 10.1016/j.ajic.2013.02.010. Epub 2013 May 16. PMID: 23685092.
- 66) Haas JP, Menz J, Dusza S, Montecalvo MA. Implementation and impact of ultraviolet environmental disinfection in an acute care setting. *Am J Infect Control.* 2014 Jun;42(6):586-90. doi: 10.1016/j.ajic.2013.12.013. PMID: 24837107.
- 67) Yam P, Fales D, Jemison J, Gillum M, Bernstein M. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a rural hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 Jul 1;69(13):1142-8. doi: 10.2146/ajhp110512. PMID: 22722593.
- 68) Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β -lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Feb;41(2):137-42. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.10.013. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23276500.
- 69) Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM, Darwish Elhajji FW, Magee FA, McElnay JC. An evaluation of the impact of antibiotic

- stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec;67(12):2988-96. doi: 10.1093/jac/dks330. Epub 2012 Aug 16. PMID: 22899806.
- 70) You E, Song H, Cho J, Lee J. Reduction in the incidence of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection through infection control interventions other than the restriction of antimicrobial use. *Int J Infect Dis.* 2014 May;22:9-10. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.011. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24583565
- 71) Suzuki H, Senda J, Yamashita K, Tokuda Y, Kanesaka Y, Kotaki N, Ishihara H, Ishikawa H. Impact of intensive infection control team activities on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the incidence of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Infect Chemother.* 2013 Dec;19(6):1047-52. doi: 10.1007/s10156-013-0621-x. Epub 2013 May 29. PMID: 23715827.
- 72) Miller R, Simmons S, Dale C, Stachowiak J, Stibich M. Utilization and impact of a pulsed-xenon ultraviolet room disinfection system and multidisciplinary care team on *Clostridium difficile* in a long-term acute care facility. *Am J Infect Control.* 2015 Dec 1;43(12):1350-3. doi: 10.1016/j.ajic.2015.07.029. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26362699. Mylotte JM, Russell S, Sackett B, et al Surveillance for *Clostridium difficile* infection in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:122–125.
- 73) Landelle C, Verachten M, Legrand P, Girou E, Barbut F, Brun-Buisson C. Contamination of healthcare workers' hands with *Clostridium difficile* spores after caring for patients with *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Jan;35(1):10-5. doi: 10.1086/674396. Epub 2013 Nov 26. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Mar;35(3):331. Buisson, C Brun. PMID: 24334792.
- 74) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1051
- 75) McDonald et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 19; 66(7): e1-e48. Doi: 10.1093/cid/cix1085. PMID: 29462280; PMCID: PMC6018983
- 76) Piacenti FJ, Leuthner KD. Antimicrobial stewardship and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Pharm Pract.* 2013;26:506–13.
- Feazel, L.M.; Malhotra, A.; Perencevich, E.N.; Kaboli, P.; Diekema, D.J.; Schweizer, M.L. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: A systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014, 69, 1748–1754.

