



ZAKAŻENIA WYWOŁANE PRZEZ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

OD ROZPOZNANIA
DO WALKI Z EPIDEMIĄ



PIONEERING DIAGNOSTICS



Niniejsza broszura zawiera najważniejsze informacje dotyczące diagnozowania, leczenia i profilaktyki zakażeń *C. difficile* (ZCD).

Chociaż przedstawione w niej dane nie są wyczerpujące, celem broszury jest zwięzłe praktyczne przedstawienie zagadnienia pracownikom laboratoriów i lekarzom klinicytom.

Niniejsza broszura została napisana przy współpracy i konsultacjach ze strony:

- **Prof. Mark Wilcox**

Konsultant medyczny d.s. mikrobiologii, Leeds Teaching Hospitals,
Profesor Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet w Leeds, Leeds, Wielka Brytania.

- **Dr Mark Miller**

Dyrektor Działu Medycznego, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francja
Profesor medycyny, Uniwersytet McGill i szef Jednostki Badawczej d.s. Chorób Zakaźnych,
Jewish General Hospital, Montreal, Kanada

WSTĘP

Clostridium difficile w pierwszej dekadzie obecnego tysiąclecia z patogenu traktowanego głównie jako lekka uciążliwość uzyskał sławę groźnego patogenu. Przyczyniły się do tego prawdopodobnie trzy główne czynniki:

- po pierwsze, **rozprzestrzenianie się szczepów epidemicznych**, a w szczególności, tak zwanych klonów hiperwirulentnych określanych jako *C. difficile* rybotyp 027/NAP1/BI, związanych ze zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku,
- po drugie, stosowanie **niewłaściwych procedur kontroli zakażeń** w różnych placówkach służby zdrowia, co może przyczyniać się do rozpowszechnienia się szczepów *C. difficile*, w szczególności mających potencjał epidemiczny,
- po trzecie, **brak dobrej orientacji na temat kiedy, gdzie i jak najlepiej diagnozować** zakażenia *C. difficile*, co przyczynia się do przeoczenia przypadków i rozprzestrzeniania się patogenów oportunistycznych.

Jeśli weźmie się pod uwagę, że wysoki odsetek hospitalizowanych pacjentów przyjmuje antybiotyki, można wywnioskować, że istnieje duża liczba osób, potencjalnie podatnych na kolonizację, nosicielstwo lub zakażenie *C. difficile*. W skrócie, *C. difficile* jest patogenem szpitalnym, który znajduje i wykorzystuje słabe strony systemu opieki zdrowotnej. Zakażenie *C. difficile* może być traktowane, jako **wskaźnik jakości systemu opieki zdrowotnej**, odzwierciedlający stosowane procedury kontroli zakażeń oraz procedury przepisywania antybiotyków, jak to ma już miejsce w niektórych krajach.

Lepsza kontrola zakażeń *C. difficile* wymaga lepszego zrozumienia mechanizmów działania patogenu, określenia grup ryzyka osób zagrożonych infekcją, sposobów przenoszenia drobnoustroju oraz lepszego wykorzystania metod diagnostycznych.

Profesor Mark Wilcox

Konsultant Medyczny d.s. Mikrobiologii, Leeds Teaching Hospitals,
Profesor Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet w Leeds, Leeds, Wielka Brytania.

VENT

CONTROL



SPIS TREŚCI

● ZAKAŻENIA <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	str. 1
● EPIDEMIOLOGIA	str. 5
● DIAGNOSTYKA KLINICZNA	str. 12
● DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA	str. 13
● LECZENIE	str. 20
● ZAPOBIEGANIE I KONTROLA OGNISK ZAKAŻEŃ	str. 23
● CO PRZYNIESIE PRZYSZŁOŚĆ?	str. 27
● OFICJALNE WYTYCZNE	str. 28
● BIBLIOGRAFIA	str. 29

ZAKAŻENIA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Czym jest *Clostridium difficile*?

Clostridium difficile to naturalnie występujący gatunek bakterii Gram-dodatnich z rodzaju *Clostridium*. Powszechnie stosowane skróty to: "C. difficile" lub "C. diff".

- *Clostridium* to zdolne do ruchu, beztlenowe, tworzące przetrwalniki laseczki, które są wszechobecne i są szczególnie rozpowszechnione w glebie.
- Pod mikroskopem *Clostridium* ma postać długich, nieregularnych komórek ze zgrubieniem na jednym końcu (często w kształcie butelkowatym lub wrzecionowatym).
- W niekorzystnych warunkach bakterie wytwarzają **przetrwalniki, które są odporne na działanie ekstremalnych** temperatur, wysuszenie i działanie szerokiej gamy środków chemicznych, włącznie z niektórymi substancjami dezynfekującymi.
- *C. difficile* może być obecna w jelicie człowieka u 1-3% zdrowych osób dorosłych oraz większości zdrowych niemowląt (które z reguły pozostają skolonizowane przez 1-2 lata).

Clostridium difficile może powodować biegunkę i inne choroby jelit (zapalenie okrężnicy, rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, ostre toksyczne rozszerzenie okrężnicy), jeśli komensalne bakterie flory jelitowej zostaną zabite przez antybiotyki lub w innych sytuacjach.



Jak *C. difficile* wywołuje choroby?

Clostridium difficile namnaża się w jelicie człowieka, gdy następuje zaburzenie równowagi normalnej flory jelitowej (np. podczas lub po antybiotykoterapii).

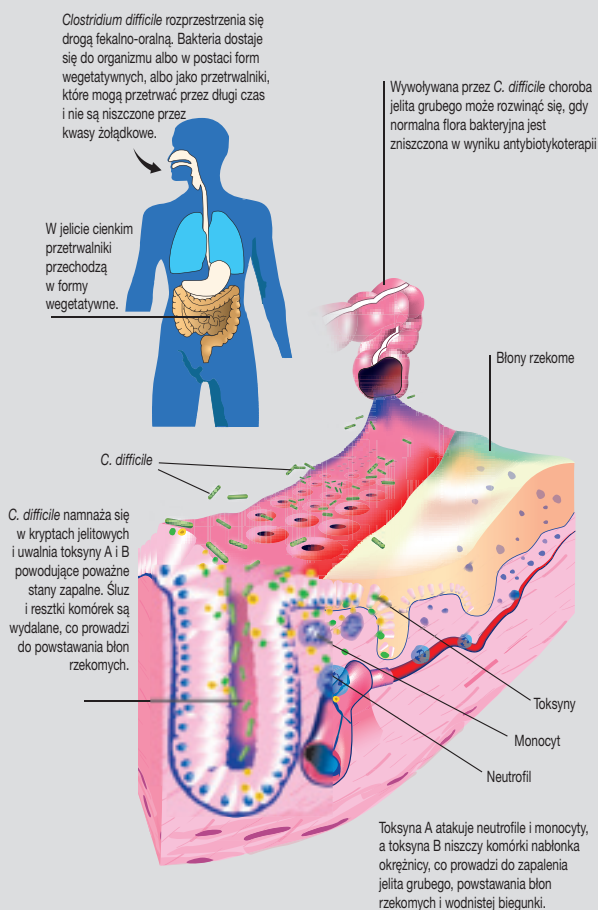
Choroby powodują wyłącznie patogenne szczepy *C. difficile*, ze względu na wytwarzanie jednej lub dwóch różnych toksyn A i B. Szczepy *C. difficile* nie wytwarzające toksyn nie wywołują objawów klinicznych.

Toksynotwórcze szczepy *C. difficile* prowadzą do chorób, uszkadzając komórki jelitowe okrężnicy (jelita grubego), powodując rozpad komórek oraz stan zapalny.

Niektóre grupy zjadliwych szczepów wytwarzają inną toksynę, **toksynę binarną** (CDT), ale jej rola w patogenezie nie jest jeszcze do końca poznana (Barth et al, 2004, Cartman et al, 2010).

Należy również wziąć pod uwagę odpowiedź **organizmu gospodarza**, ponieważ niektóre osoby mogą zostać zakażone / skolonizowane szczepami toksynotwórczymi i nie wykazywać żadnych objawów klinicznych (Planche et al., 2013).

Rysunek 1: Patogeneza chorób wywołanych przez *C. difficile*



Zaczerpnięto z ilustracji autorstwa Davida Schumicka (Sunshine RH i McDonald LC., Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2006)

Jak rozprzestrzeniają się zakażenia *C. difficile* (ZCD)?

C. difficile jest przenoszona z osoby na osobę **drogą fekalno-oralną**.

Drobnoustrój tworzy dużą liczbę **opornych na temperaturę przetrwalników**, które nie są niszczone środkami do mycia rąk na bazie alkoholu, ani przy zastosowaniu standardowych procedur czyszczenia powierzchni. Spory są w stanie przetrwać w środowisku przez miesiące - lata, mogą zostać zniszczone przy pomocy niektórych bardziej agresywnych środków dezynfekujących (tj. chlorowe środki do dezynfekcji o wysokim stężeniu, pod warunkiem wystarczająco długiego czasu kontaktu) i technik sterylizacji.

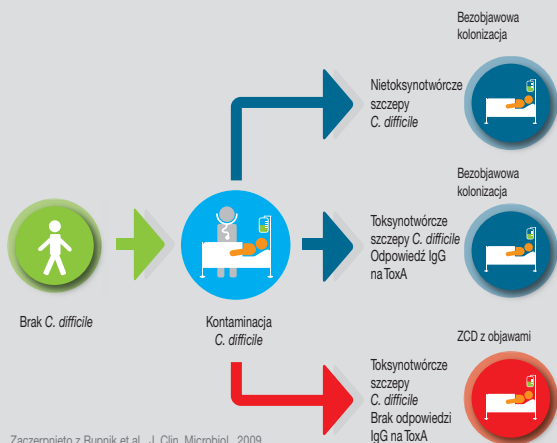
Po wnikięciu spor do organizmu pacjenta, przechodzą one do jelita, gdzie namnażają się. U osób zdrowych normalna mikroflora jelitowa ogranicza proliferację *C. difficile*. Jednak, gdy **równowaga flory bakteryjnej zostanie zaburzona** (np. przez antybiotyki), *C. difficile* może szybko się namnożyć i wytworzyć toksyny będące przyczyną choroby.

Zakażeni pacjenci wydają dużą liczbę bakterii/przetrwalników wraz z płynnym stolcem. Z tego też względu w placówkach służby zdrowia przetrwalniki mogą zostać krzyżowo przeniesione na innych pacjentów poprzez kontakt z:

- Zakażonymi pacjentami.
- Pracownikami służby zdrowia (którzy mogą nieumyślnie roznosić bakterie, z reguły na rękach).
- Zanieczyszczonym sprzętem medycznym.
- Zanieczyszczonymi powierzchniami.

Prawdopodobieństwo ZCD zwiększa się liniowo, proporcjonalnie do długości pobytu w szpitalu i może wynosić 40% po 4 tygodniach hospitalizacji (Clabots et al., 1992).

Rysunek 2: Nabywanie zakażenia *Clostridium difficile* (ZCD)



Jak istotny jest nawrót ZCD?

Jednym z głównych problemów związanych z ZCD jest wysoki odsetek nawrotów choroby. Nawroty występują zazwyczaj w ciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia ZCD. U osób cierpiących na nawrót choroby istnieje również ryzyko kolejnych wielokrotnych nawrotów, szczególnie w przypadku osób w podeszłym wieku (> 65 lat).

Po zakończeniu leczenia metronidazolem lub wankomycyną nawrót ZCD występuje u około **20% pacjentów z zakażeniem pierwotnym i wzrasta do 40% - 60% w przypadku kolejnych nawrotów** (Kelly and LaMont, 2008).

Nawrót może nastąpić ze względu na:

- **Nawrót choroby** (utrzymujące się zakażenie pierwotnym szczepem)
- **Ponowną infekcję** (zakażenie nowym szczepem)

↳ **Jakie są czynniki ryzyka w przypadku nawrotu ZCD?**

Istnieje wiele czynników ryzyka nawrotu zakażenia *C. difficile* (Eyre et al, 2012, Bauer et al. (ESCMID) 2009):

- Zaawansowany wiek (> 65 lat)
- Ciężka choroba podstawowa
- Towarzyszące stosowanie antybiotyków
- Obniżona odpowiedź przeciwciał przeciw toksynom A i B *C. difficile*
- Niedobór odporności
- Serotyp szczepu

↳ **Czy można przewidzieć nawrót ZCD?**

Liczne badania miały na celu opracowanie **systemów punktacji służących do identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu ZCD**, które pozwoliłyby przewidzieć nawrót i lepiej określić grupy pacjentów, którzy mogliby zostać poddani rozszerzonemu leczeniu wstępnemu.

System proponowany przez Eyre et al. obejmuje **istotne czynniki ryzyka nawrotu**, które powinny zostać uwzględnione w elektronicznej dokumentacji pacjenta (wiek, przyjęcie na ostry dyżur, przyjęcie z ZCD, częstotliwość oddawania stolca, poziom białka C-reaktywnego, wcześniejsze pobyty w placówkach służby zdrowia, stosowane antybiotyki...). Każdy z powyższych czynników powodował wzrost bezwzględnego ryzyka nawrotu w ciągu 4 miesięcy o około 5 % (Eyre et al., 2012).

Skromniej zakrojone badania pozwoliły opracować system przewidywania nawrotu ZCD (obejmujący wiek > 65 lat, ciężki przebieg choroby i równoczesne przyjmowanie antybiotyków), który ma 72 % pozytywną wartość predykcyjną w walidacyjnych badaniach kohortowych (Hu et al., 2009).

↳ **Jak leczyć nawroty ZCD?**

Zalecenia dotyczące leczenia nawrotu ZCD podano na stronie 21.

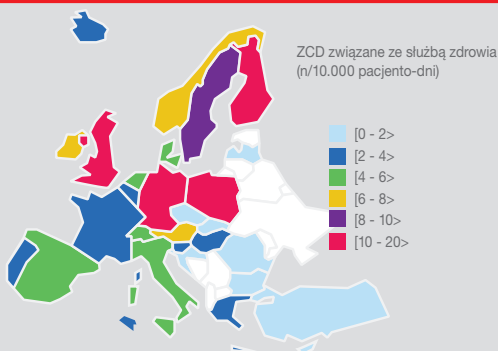
EPIDEMIOLOGIA

Jak często występuje ZCD?

C. difficile odpowiada za 15-25 % przypadków biegunek związanych ze służbą zdrowia i jest główną przyczyną **poantybiotykowego zapalenia okrężnicy** (Bartlett JG, 2002).

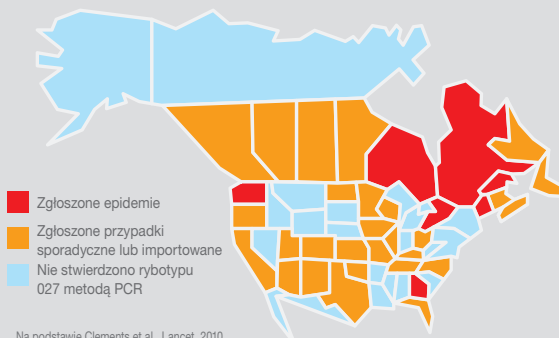
W Europie częstość występowania wynosi około **4-5,5/10 000 pacjento-dni** (Bauer et al., 2011).

Rysunek 3: Epidemiologia ZCD w Europie (2008)



Zaczerpnięto z Bauer et al, Lancet, 2011

Rysunek 4: Epidemiologia szczepu 027 w USA



Na podstawie Clements et al., Lancet, 2010

W Stanach Zjednoczonych, częstość występowania wynosi około 7,5 - 12 / 10 000 pacjento-dni z wyraźną zależnością od położenia geograficznego (Freeman et al., 2010).

Jak zmienia się częstość występowania ZCD?

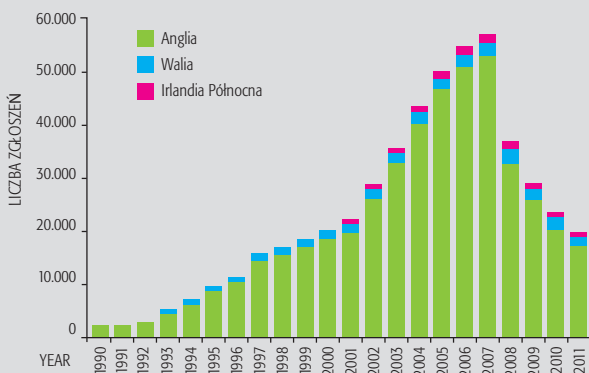
W Stanach Zjednoczonych liczba przypadków ZCD nieustannie rosła w ciągu ostatniej dekady i ZCD jest obecnie **najczęściej identyfikowaną bakteryjną przyczyną ostrej biegunki** w USA. (DuPont et al., 2011). Szacuje się, że w 2008 roku na terenie USA mogło wystąpić około **1 miliona przypadków ZCD** (Dubberke et al., 2012).

- Badanie przeprowadzone w 2010 roku wykazało, że po raz pierwszy liczba zakażeń *C. difficile* związanych ze służbą zdrowia **przekroczyła liczbę zakażeń opornym na metycylinę szczepem *Staphylococcus aureus* (MRSA)**. Poziom ZCD był o **25 % wyższy niż w przypadku zakażeń MRSA** w 28 szpitalach w kilku stanach (Miller et al., 2011).
- Liczba ZCD przewyższa również liczbę wielu innych zakażeń związanych ze służbą zdrowia, takich jak infekcji związanych z założonym cewnikiem wewnątrznaczyniowym, zakażeń opornymi na wankomocynę enterokokami i odrespiratorowym zapaleniem płuc (Miller et al., 2011).
- Ostatni raport CDC przedstawił jednak **obietujące** dane dotyczące **zmniejszenia o 20%** liczby ZCD w ciągu niespełna dwóch lat w 71 szpitalach, w wyniku **wdrożenia odpowiednich zaleceń kontroli zakażeń** (CDC Vital signs 2012).
- W wielu krajach (USA, Kanada, Wielka Brytania, Holandia) epidemie ZCD oraz wzrost ogólnej liczby przypadków przypisano **hiperwirulentnemu szczepowi** raportowanemu jako 027/NAP1/BI.
- W chwili obecnej **ZCD nie podlega obowiązkowi zgłaszania w Stanach Zjednoczonych** i w wielu innych krajach. Obowiązek zgłaszania istnieje w niektórych prowincjach Kanady oraz niektórych krajach europejskich.

W Europie, badania ECDC przeprowadzone w 34 krajach europejskich w 2008 roku wykazały, że liczba przypadków ZCD była **ogólnie wyższa niż liczba udokumentowana w 2005 roku**. Jednak wyniki były bardzo zróżnicowane, w zależności od szpitala i kraju (Bauer et al., 2011).

- **W Wielkiej Brytanii**, gdzie **zgłaszanie** wszystkich przypadków ZCD jest **obowiązkowe** od 2004 roku, **częstość występowania ZCD znacząco wzrosła** z mniej niż 1000 przypadków/rok na początku 1990 roku do około 60 000 przypadków w 2007/2008 (AR HA program 2009, Wilcox et al., 2012).
- Jednak od 2007 roku częstość występowania ZCD w Wielkiej Brytanii **spadła o 61%** równoległe z prowadzoną **skuteczną kontrolą występowania rybotypu 027** (Wilcox et al., 2012, Freeman et al., 2010).

Rysunek 5: Dobrowolne raporty dotyczące próbek kału dodatnich w kierunku *C. difficile*: Anglia, Walia i Północna Irlandia 1990 - 2011



Zaczerpnięto z: Voluntary surveillance of *Clostridium difficile* in England, Wales i Northern Ireland, 2011 Health Protection Report Vol 6 No. 7 - 17 February 2012

W Australii po wystąpieniu dużej liczby przypadków ZCD w 1980 roku odnotowano znaczący spadek w końcu lat 1990 i na początku XXI wieku, co zostało przypisane **ograniczeniu stosowania cefalosporyn o szerokim spektrum** (Thomas et al., 2002). Pierwszy przypadek rybotypu 027 odnotowano w Australii w 2009 roku. (Riley et al., 2009)

W Azji nie odnotowano rybotypów 027 i 078 będących przyczyną ognisk zakażeń w innych regionach świata, natomiast w wielu krajach epidemie wywołały szczepy o rybotypach 017 i 018. (Collins et al., 2013).

W innych regionach (Ameryka Łacińska, Afryka) dostępnych jest niewiele danych lub zupełnie ich brak.

Dlaczego w niektórych krajach zmniejsza się liczba przypadków ZCD?

W co najmniej jednym kraju (Wielka Brytania) liczba przypadków ZCD zaczęła zmniejszać się w ostatnich latach.

Spadek ten przypisuje się wielu czynnikom:

- **Wprowadzeniu rozszerzonego systemu nadzoru** (np. w Wielkiej Brytanii obowiązkowe są badania przesiewowe w kierunku *C. difficile* wszystkich hospitalizowanych pacjentów w wieku powyżej 65 lat z biegunką).
- **Uczuleniu i zwiększonej odpowiedzialności** administracji szpitali za liczbę przypadków ZCD w powiązaniu z karami finansowymi dla jednostek, w których przekroczone roczne dopuszczalne limity przypadków ZCD.

- **Skuteczniejsze wdrażanie** procedur profilaktyki i kontroli zakażeń.
- **Centralnie finansowany dostęp** do rybotypowania oraz rozszerzonego genotypowania szczepów
- Rozważniejsze **stosowanie antybiotyków** (programy racjonalnej antybiotykoterapii).
- **Ulepszone algorytmy diagnostyczne.**

Jak rozwija się ZCD w warunkach pozaszpitalnych i grupach niskiego ryzyka zakażeń?

Obserwuje się obecnie wzrost liczby przypadków ZCD w warunkach **pozaszpitalnych** oraz w populacji o **niskim ryzyku ZCD** (kobiety w ciąży, niemowlęta), wcześniej niehospitalizowanych i niepoddawanych antybiotykoterapii (*Dubberke et al., 2012, Eckert et al., 2011, Kuntz et al., 2011*).

Przyczyną częstszego występowania zakażeń i ich cięższego przebiegu w tych grupach mogą być bardziej zjadliwe szczepy *C. difficile*, takie jak szczep 027. Możliwe jest również, że zwiększona świadomość doprowadziła do zwiększonej liczby zgłaszanych przypadków **pozaszpitalnego ZCD (P-ZCD)**.

Obserwuje się wzrost liczby przypadków P-ZCD u zdrowych osób, z krótką i/lub bez historii hospitalizacji (*Wilcox et al., 2008*). W latach 1994 i 2004 odnotowano wzrost o > 20 % w Wielkiej Brytanii (*Dial et al., 2005*). W Kanadzie liczba przypadków P-ZCD wzrosła ponad dwukrotnie w latach 1998 i 2004 (*Dial et al., 2008*).

Liczba przypadków P-ZCD wśród dzieci także się zwiększa, jeden z pediatrycznych szpitali amerykańskich zgłosił 25% P-ZCD, 65% dzieci nie było ostatnio poddawanych antybiotykoterapii (*Sandora et al., 2011*).

Patogenna rola *C. difficile* **u dzieci** pozostaje kontrowersyjna. I chociaż procent **bezobjawowego nosicielstwa wśród dzieci jest wysoki**, niektóre z ostatnich badań wskazują na zwiększoną częstość występowania ZCD, zarówno szpitalnego, jak i pozaszpitalnego, w szczególności w grupie wiekowej 1-5 lat (*Khalaf et al., 2012, Khanna et al., 2013*).

Duże badanie obejmujące 38 stanów USA wykazało, że częstość hospitalizacji pediatrycznych związanych z ZCD niemal się podwoiła między rokiem 1997 a 2000, co oznacza wzrost z 7,24 do 12,80 na 10 000 przyjęć (*Zilberberg et al., 2010*).

Przy interpretacji takich danych należy zachować bardzo dużą ostrożność, ze względu na możliwość wystąpienia błędu związanego z **dużą liczbą przypadków kolonizacji oraz różniącymi się procedurami badań diagnostycznych w różnych jednostkach służby zdrowia**, które komplikują interpretację trendów ZCD u niemowląt.

Odnotowano ostre przypadki P-ZCD u **kobiet w okresie okołoporodowym**, w tym przypadki wymagające natychmiastowej kolektomii i ze skutkiem śmiertelnym (*Kelly and Lamont et al., 2008*).

Jak rozwija się zjadliwość szczepów *C. difficile*?

W ostatnich latach rośnie liczba ciężkich przypadków zakażeń *C. difficile* ze względu na pojawienie się szczepów hiperwirulentnych. Najlepiej poznanym szczepem zjadliwym jest szczep 027, jednak konieczne jest przeprowadzanie badań oraz aktywny nadzór nad innymi szczepami epidemicznymi, jak m.in. 078, 017, 001, 014, 020.

Szczepy 027, 078 i 017 są obecnie głównymi szczepami hiperwirulentnymi odpowiedzialnymi za powstawanie szpitalnych ognisk epidemicznych.

↳ *Clostridium difficile* 027

W Kanadzie i wielu stanach w USA od 2002 roku oraz w Wielkiej Brytanii od 2006 roku odnotowano, ciężkie przypadki ognisk szpitalnych zakażeń *C. difficile* o wysokim wskaźniku śmiertelności.

Szczep najczęściej izolowany z tych ognisk został określony jako **północnoamerykański typ 1 PFGE ("NAP1")**, rybotyp **027 ("027")**, oraz **typ REA BI ("BI")**. Obecnie jest on powszechnie znany, jako **hiperwirulentny szczep 027/NAP1/BI**.

ZCD wywołane przez szczep 027 związane są ze stosowaniem antybiotyków, a zwłaszcza **cefalosporyn o rozszerzonym spektrum**. Wykryto również, że izolaty są odporne na fluorochinolony, które mogły okazać wybiórczą presję do dalszego szerzenia się tych szczepów (O'Connor et al., 2009, He et al., 2012).

Szczep ten występuje obecnie we wszystkich prowincjach Kanady, co najmniej czterdziestu stanach USA (O'Connor et al. 2009) oraz w co najmniej 16 krajach Europy (Kuijper et al., 2008).

Inne pojedyncze przypadki zakażeń odnotowano w Korei, Hong Kongu i Australii, jednak w obszarach tych nie udokumentowano epidemii (Gerding et al. 2010).

↳ *Clostridium difficile* 078

Innym niebezpiecznym rybotypem *C. difficile* jest rybotyp 078. Jest on dużo bardziej **rozpowszechniony w Holandii**, gdzie został wyhodowany zarówno od **ludzi** (trzeci najczęstszy patogen będący przyczyną zakażeń pozaszpitalnych), jak i od **kilku gatunków zwierząt** (cielęta, świnie, konie) (Goorhuis et al., 2008).

Rybotyp 078 stwierdzono także u pacjentów hospitalizowanych w Anglii, Niemczech, Szwajcarii i Francji (Rupnik et al., 2008, Wilcox et al., 2012).

Do chwili obecnej nie odnotowano żadnych **potwierdzonych przypadków zakażeń odzwierzęcych**, nie ma także niepodważalnych dowodów potwierdzających związek między żywnością a zakażeniem *C. difficile* u człowieka (Raport *Clostridium difficile* Ribotyping Network for England i Northern Ireland 2008/09 report).

↳ **Clostridium difficile 017**

Poważne epidemie szpitalne ZCD – wywołane innym wariantem toksyny szczepu *C. difficile* rybotyp 017, który produkuje toksynę B, ale nie produkuje toksyny A (A-, B+) - **zgłaszano głównie w Azji** (Chiny, Korea Południowa i Japonia) (Gerding et al., 2010). Często cechą szczepów 017 jest oporność na klindamycynę uwarunkowaną obecnością genu erm(B).

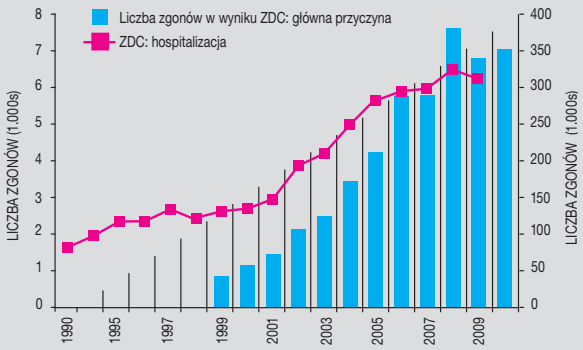
Jaka jest umieralność/zachorowalność związana z ZCD?

W ciągu ostatniej dekady zaobserwowano znaczący wzrost ciężkości i śmiertelności *C. difficile*.

W Stanach Zjednoczonych, zakażenia *C. difficile* odpowiedzialne są za **14 000 zgonów rocznie**.

- W latach 2000 - 2007, liczba zgonów będących wynikiem zakażenia *C. difficile* wzrosła o 400%, częściowo ze względu na szerzenie się bardziej zjadliwego szczepu 027.
- Ponad **90 % zgonów** związanych z ZCD dotyczy pacjentów w wieku 65 lat i starszych (CDC Vital Signs. March 2012).

Rysunek 6: Liczba przypadków ZCD i śmiertelność w USA



* Zaczepnięto z projektu dotyczącego kosztów opieki zdrowotnej: Healthcare Cost and Utilization Project: CDC NVSR Reports

- Ostatnie badanie przeprowadzone w **Europie i Ameryce Północnej** wykazało, że ogólna śmiertelność w ciągu 30 dni jest wysoka i waha się od 9 do 38%, ponad 15 badań podało wskaźnik śmiertelności na poziomie 15% lub wyższym (Mitchell et al., 2012).

Kluczowe czynniki ryzyka związane ze śmiertelnością spowodowaną przez ZCD to:

- Zaawansowany wiek
- Przyjmowanie antybiotyków
- Podwyższona liczba białych krwinek i podwyższony poziom kreatyniny w momencie rozpoznania ZCD
- Niższy poziom albumin.

Czynniki te mogą być potencjalnie interesujące dla oceny ryzyka zgonu w wyniku ZCD w systemach punktacji (*Bloomfield et al., 2012*). Ostatnio przedstawiono system punktacji pozwalający określić przebieg leczenia i śmiertelność związaną z ZCD - **punktowa skala ATLAS**. System uwzględnia wiek, temperaturę ciała, leukocytozę, poziom albumin i kreatyniny oraz towarzyszącą antybiotykoterapię (*Miller MA et al., 2013*).

Jakie są koszty ekonomiczne ZCD?

W USA roczne obciążenie systemu opieki zdrowotnej z tytułu ZCD szacuje się na **4,8 mld dolarów** w przypadku kosztów związanych z **hospitalizacją tylko w stanach ostrych** (*Dubberke et al., 2012*).

Większość kosztów wykazuje się w odniesieniu do pierwszego epizodu ZCD w wysokości **12 607 dolarów na pacjenta** (*McGlone et al., 2012*).

W Europie przeprowadzono trzy badania - w Irlandii (*Al-Eidan et al., 2000*), Wielkiej Brytanii (*Wilcox et al., 1996*) i Niemczech (*Vonberg et al., 2008*), które wykazały **szacowane zwiększenie kosztów z £ 4 577 do odpowiednio £ 6 986 i £ 8 843** na pacjenta w odniesieniu do kursu funta angielskiego z 2010 roku (*Wiegand et al., 2012*).

Tak wysokie koszty wynikają głównie z konieczności izolacji pacjenta, kosztownego leczenia oraz przedłużonego pobytu w szpitalu.

Jednakże całkowity koszt leczenia chorób jest prawdopodobnie niedoszacowany, ponieważ nie zostały jeszcze zbadane koszty leczenia nawrotów ZCD, koszty niepożądanych skutków ZCD, koszty opieki długoterminowej w placówkach służby zdrowia oraz koszty społeczne. Ponadto, koszt leczenia zakażeń może znacznie wzrosnąć, gdy coraz bardziej powszechne stają się P-ZCD (pozaszpitalne zakażenia *C. difficile*).

Do oszczędności mogą potencjalnie przyczynić się innowacyjne strategie kontroli zakażeń, trafna diagnoza, odpowiedni nadzór, opracowanie szczepionki oraz nowe sposoby leczenia, ponieważ mają one na celu ograniczenie występowania, czasu trwania, nasilenia i rozpowszechnienia ZCD.

DIAGNOSTYKA KLINICZNA

Zakażenie *Clostridium difficile* jest najczęściej związane z **antybiotykoterapią** i często występuje w szpitalach lub placówkach opieki zdrowotnej, ze względu na obecność osób starszych, skolonizowanych grup pacjentów, ze zwiększonym potencjałem rozprzestrzenienia zakażeń.

Jakie są kliniczne objawy ZCD?

Typowe objawy są często podobne do objawów innych infekcji żołądkowo-jelitowych, co utrudnia rozpoznanie kliniczne. Mogą one obejmować dowolny objaw, jak również wszystkie poniższe:

- Wodnista biegunka
- Gorączka
- Skurcze w dolnej części brzucha
- Nudności
- Wzdęcie brzucha

W kale można stwierdzić obecność śluzu lub ropy (bardzo rzadko krwi). ZCD może również towarzyszyć leukocytoza, czasami bardzo wysoka.

Kto jest najbardziej zagrożony ZCD?

Osoby w dobrym stanie zdrowia nie są z reguły narażone na zakażenie *C. difficile*, ponieważ zdrowa mikroflora jelitowa kontroluje i hamuje bakterie patogenne.

Do grup ryzyka osób narażonych na zakażenia *C. difficile* należą m.in.:

- Osoby przyjmujące antybiotyki
- Osoby długotrwale przebywające w placówkach opieki zdrowotnej
- Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)
- Osoby z poważną chorobą podstawową
- Osoby z obniżoną odpornością

Jak szybko po rozpoczęciu antybiotykoterapii może wystąpić ZCD?

Objawy zazwyczaj występują podczas leczenia antybiotykami, lub do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia.

Jakie antybiotyki są związane ze zwiększonym ryzykiem ZCD?

Historycznie, najczęściej ze zwiększonym ryzykiem ZCD związane są: **klindamycyna, ampicylina, amoksycylina, cefalosporyny i fluorochinolony**. Dalsze badania wykazały, że inne antybiotyki **penicyliny, sulfonamidy, trimetoprim, kotrimoksazol, makrolidy oraz aminoglikozydy** mogą być również powiązane z ZCD (Bouza et al., 2006, Loo et al., 2005).

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

Jakie są kryteria diagnostyczne w kierunku ZCD?

Głównym kryterium klinicznym zlecenia badań laboratoryjnych w kierunku ZCD są zakażenia objawowe.

- Badania w kierunku *C. difficile* lub jej toksyn powinny zostać wykonywane u wszystkich pacjentów z objawami **potencjalnie zakaźnej biegunki** (przez część wytycznych określana jako 3 lub więcej nieufornych lub wodnistych stolców w ciągu 24 godzin lub krótszym, inne zalecają badania już po jednym biegunkowym kale (ESCMID 2009, SHEA/IDSA 2010, HPA 2008).

Rysunek 7: Bristolska skala uformowania stolca

Typ	Opis	Wygląd
Typ 1	Pojedyncze zbite grudki podobne do orzechów	
Typ 2	Stolec o wydłużonym kształcie, grudkowy	
Typ 3	Stolec wydłużony, z pęknięciami na powierzchni	
Typ 4	Smukłe, węzowate kawałki stolca, gładkie i miękkie	
Typ 5	Miękkie drobiny z wyraźnymi krawędziami	
Typ 6	Kłaczaste kawałki z postrzępionymi krawędziami	
Typ 7	Wodnisty, bez stałych elementów	

Zaczerpnięto z Lewis SJ, Heaton KW sterol 1997

- **Próbki biegunkowe powinny zostać poddane badaniom w kierunku *C. difficile* w przypadku:**
 - wszystkich hospitalizowanych pacjentów w wieku > 2 lat z potencjalnie zakaźną biegunką
 - wszystkich pacjentów w wieku > 65 lat
 - wszystkich pacjentów w wieku < 65 lat, jeżeli istnieją wskazania kliniczne (DR/HAI2012)
- **Powtarzanie badania** w trakcie tego samego epizodu biegunki ma ograniczoną wartość i nie jest zalecane, jeżeli stosowane są wiarygodne testy laboratoryjne w kierunku ZCD (SHEA/IDSA 2010).
- Nie należy pozostawiać próbek kału w temperaturze pokojowej przez czas dłuższy niż 2 godziny, by zapobiec rozkładowi toksyny. Próbki można przechowywać w temperaturze 2-8°C przez kilka tygodni, jednak zamrożenie-rozmrożenie powoduje rozkład toksyny (Freeman & Wilcox, 2003).

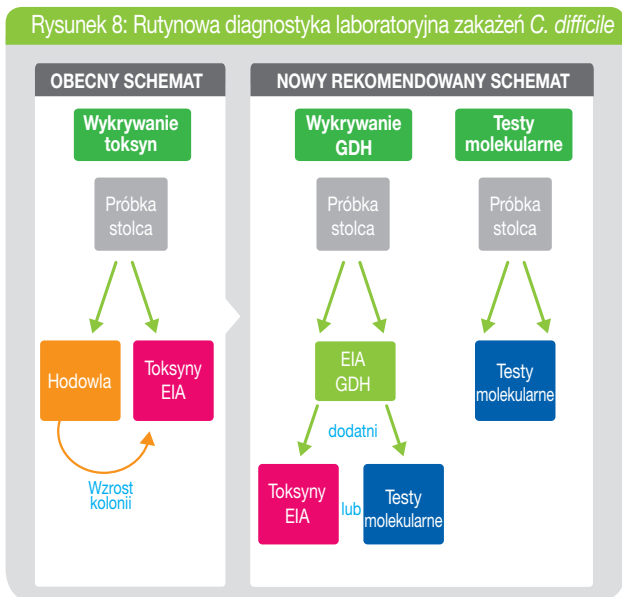
Dostępne techniki laboratoryjne

Na rynku dostępne są różne techniki diagnostyki laboratoryjnej zakażeń *C. difficile*:

- wykrywanie toksynotwórczych i nietoksynotwórczych bakterii *C. difficile* (GDH EIA i hodowla)
- wykrywanie toksyn *C. difficile* (metodami EIA i CTA)
- wykrywanie genów kodujących toksyny *C. difficile* (testy molekularne)

Te różne techniki stosowane są do **strategii laboratoryjnej diagnostyki**, która obecnie opiera się o 2- lub 3-etapowe techniki lub badania molekularne jako techniki samodzielne (ESCMID 2009, SHEA/ISDA 2010, DRI/HAI 2012).

Rysunek 8: Rutynowa diagnostyka laboratoryjna zakażeń *C. difficile*



Identyfikacja, badanie lekowrażliwości i typowanie szczepu nie są wykonywane rutynowo, ale są ważne z punktu widzenia **badania epidemiologicznego**, i w przypadku **epidemii** pozwalają określić obecność określonych szczepów.

Wykrywanie bakterii *C. difficile* w kale

● Badania w kierunku dehydrogenazy glutaminianowej (GDH)

- ***C. difficile*** wytwarza duże ilości enzymu GDH. Dlatego obecność GDH wskazuje na obecność bakterii ***C. difficile*** w próbce z **wysoką ujemną wartością predykcyjną** (ujemny wynik oznaczenia GDH wyklucza ZCD) (Eckert et al., 2011).
- W przypadku próbek dodatnich w kierunku GDH, wymagane jest potwierdzenie wyniku przez wyhodowanie bakterii i oznaczenie toksynotwórczości lub oznaczając obecność toksyn w kale testem EIA, lub technikami amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT), ponieważ GDH wykrywa zarówno toksynotwórcze, jak i nietoksynotwórcze szczepy.

● Hodowla

- **Bardzo czuła metoda.**
- Niezbędna w przypadku typowania, gdy konieczne są badania epidemiologiczne oraz w przypadku epidemii i rzadziej do badania antybiotykowrażliwości.
- Hodowla *C. difficile* na podłożu selektywnym zajmuje co najmniej 24 godziny (podłoże chromogenne lub agar z cykloseryną, -cefoksytyną i -fruktozą [CCFA]), w warunkach beztlenowych, w temperaturze 37°C.
- Kolonie *C. difficile* mają charakterystyczny wygląd woskowej świecy, typowy zapach obornika końskiego i charakteryzują się żółto-zieloną fluorescencją w świetle UV.
- Płytki wzbogacone krwią i antybiotykami również są stosowane do wysoce wybiórczej hodowli *C. difficile*.
- Alkoholowy lub temperaturowy szok poprzedzający posiew, może być stosowany w celu zredukowania wzrostu normalnej mikroflory bakteryjnej obecnej w kale i wyselekcjonowania przetrwalników, zwłaszcza w przypadku stosowania podłoży niewybiórczych (Eckert et al., 2011).

Tabela 1: Główne cechy laboratoryjnych technik wykrywania *C. difficile*

	Wykrywanie bakterii		Wykrywanie
METODA	GDH	Posiew	EIA
Zastosowanie	Wykrywanie enzymu GDH	Isolacja szczepu Oznaczenie lekowrażliwości Typowanie	Wykrywanie toksyn A i B
Czas oczekiwania na wynik	15 minut - 2 godzin	2-4 dni	15 minut - 2 godzin
Główne cechy	<ul style="list-style-type: none"> ● Czuła ● Manualna ● Zautomatyzowana ● Szybka 	<ul style="list-style-type: none"> ● Czuła ● Manualna ● Tania ● Doskonała NPV* 	<ul style="list-style-type: none"> ● Specyficzna ● Wystandaryzowana ● Manualna ● Zautomatyzowana ● Szybka

Zaczerpnięte z Eckert Eckert et al., Journal des anti-infectieux, 2011 *NPV: ujemna wartość predykcyjna

Wykrywanie toksyn *C. difficile* w kale

● Test immunoenzymatyczny (EIA)

- **Toksyny A i B *C. difficile*** mogą być wykrywane przy użyciu monoklonalnych przeciwciał opłaszczonych na nośnikach (nośnikach stałych w przypadku konwencjonalnych testów immunologicznych i membrane, w przypadku testów immunochromatograficznych). Czulość dostępnych testów EIA jest bardzo różna (Eastwood et al., 2009).
- Ze względu na obecność szczepów patogennych *C. difficile* niewytwarzających toksyny A i wytwarzających toksynę B, zalecane jest stosowanie testów **EIA wykrywających toksynę B lub obie toksyny**. Niezalecane jest stosowanie testów do oznaczania wyłącznie toksyny A.

● Test cytotoksyczności na hodowli komórkowej (CTA)

- Tradycyjne testy, techniki będące złotym standardem do których porównywane są inne metody.
- Test **CTA wykrywa toksyny bezpośrednio w kale**, na podstawie efektu cytotopycznego w hodowli komórkowej; potwierdzenie uzyskuje się przez neutralizację tego efektu po dodaniu przeciwciał przeciwko toksynom *C. difficile* (Planche et al., 2013).

● Posiew i wykrywanie toksyn w szczepie wyhodowanym

- Inna z metod będąca złotym standardem do diagnozowania ZCD (Planche et al., 2013).
- **Technika dwuetapowa: posiew i wykrywanie toksyn** wytwarzanych przez wyizolowany szczep metodą CTA lub technikami EIA.
- Metoda ta może być użyteczna w przypadkach, gdy uzyskano ujemne wyniki oznaczenia toksyn w próbkach kału pacjentów z objawami klinicznymi ZCD.
- Jednak ta metoda nie różnicuje kolonizacji od zakażenia szczepem toksynotwórczym.

toksyn		Wykrywanie genów toksyn
CTA	Hodowla szczepu toksynotwórczego	NAAT
Wykrywanie toksyny B	Izolacja szczepu Wykrywanie toksyn	Wykrywanie genu kodującego toksynę B Typowanie
1-2 dni	1-2 dni	< 2 godzin
<ul style="list-style-type: none"> ● Czula ● Niewystandaryzowana ● Czasochłonna ● Konieczne jest doświadczenie wykonującego 	<ul style="list-style-type: none"> ● Czula ● Złoty standard ● Czasochłonna 	<ul style="list-style-type: none"> ● Czula ● Szybka ● Droga

Wykrywanie w kale genów toksyn *C. difficile*

● Techniki amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT)

- Testy molekularne polegają na wykrywaniu genu toksyny B, wykonywane są bezpośrednio w próbce płynnego kału.
- Jest to jedyna metoda zalecana przez niektóre wytyczne, jako badanie samodzielne ze względu na wysoką czułość.
- Technika ta jest swoista do wykrywania obecności toksynotwórczego szczepu *C. difficile*, ale nie jest w stanie rozróżnić „kolonizacji” od „zakażenia” szczepem toksynotwórczym.

Jakie są nowe trendy w strategiach diagnostycznych ZCD?

Chociaż test cytotoksyczności hodowli komórkowych (CTA) oraz posiew i wykrywanie toksyn w izolacie są tradycyjnie uznawane za złoty standard technik laboratoryjnych w diagnostyce ZCD, najnowsze wytyczne wydane przez amerykańskie i europejskie towarzystwa naukowe **zmieniają strategie diagnostyczne**.

Opublikowane niedawno główne wytyczne zalecają stosowanie **dwu- lub trzyetapowych algorytmów** zapewniających optymalną równowagę pomiędzy **czułością, swoistością, czasem oczekiwania na wynik oraz kosztami badań**.

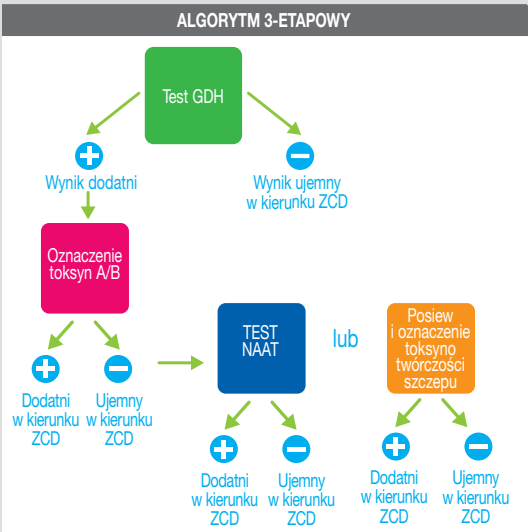
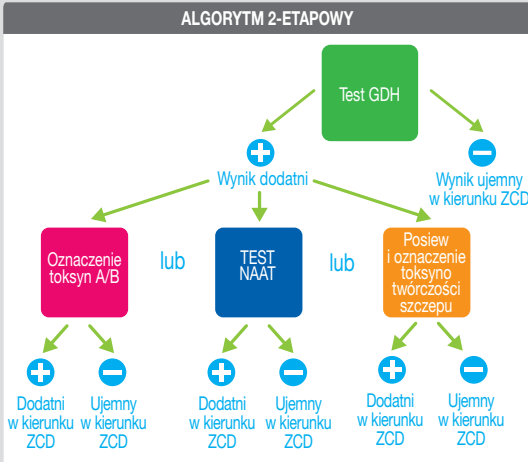
W próbkach kału bezpośrednio można wykonać testy molekularne, lecz jest to strategia kosztowna. Badania molekularne nie są w stanie rozróżnić kolonizacji od zakażenia, więc odpowiedni wybór pacjenta/próbki badanej są bardzo ważne do zminimalizowania błędów diagnostycznych ZCD.

Zalecanych jest wiele algorytmów badań, ponieważ jeszcze nie są **ustalone algorytmy wystandaryzowane**. Różne metody i strategie stosowane w diagnozowaniu ZCD zależą często od **częstości występowania bakterii w danym regionie, lokalnych możliwości laboratoriów, technicznego doświadczenia i ograniczeń finansowych**.

Rysunek 9 zaczerpnięto z głównych wytycznych dla Europy, Australii i Azji oraz Ameryki (ESCMID, ASID, SHEA / IDSA / ASM).

Lista wytycznych podana została na stronie 28.

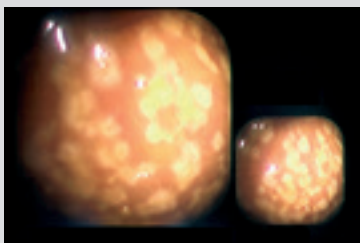
Rysunek 9: Zalecane algorytmy w diagnostyce laboratoryjnej ZCD



Jakie inne metody diagnostyczne są dostępne ?

↳ Endoskopia

Badanie inwazyjne wykorzystywane głównie w celu potwierdzenia przypadków rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy (RZZO).



Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, endoskopia/BSIP, Cavallini James

↳ Leukocyty i laktoferyna w kale

Wykrywanie leukocytów w kale metodą **barwienia błękitem metylenowym** może pomóc odróżnić **zapalne i niezapalne przyczyny** biegunki. Badanie należy wykonać natychmiast po pobraniu próbki, aby zapobiec rozpadowi leukocytów. Jednak obecność leukocytów nie jest swoista dla ZCD i może występować w przypadku innych zakażeń (np. zakażenia *Shigella*) lub chorób zapalnych jelit (np. choroby Crohna, wrzodziejącego zapalenia okrężnicy).

LECZENIE

Algorytmy leczenia ZCD zostały dobrze opisane w wytycznych europejskich i amerykańskich (*Bauer et al. ESCMID, 2009* *Cohen et al.; SHEA/IDSA, 2010*). Jednakże nadal problemem pozostaje postępowanie w przypadkach nawrotów ZCD.

Kogo powinno się leczyć?

- W łagodnych przypadkach ZCD wynikających z antybiotykoterapii, wystarczające może być zaprzestanie podawania antybiotyku, po którym pacjent powinien dojść do siebie w ciągu 2-3 dni. Jednakże konieczne jest dokładne monitorowanie stanu pacjentów i ich leczenie w przypadku pogorszenia obrazu klinicznego (*Bauer et al. ESCMID, 2009*).
- We wszystkich innych przypadkach podejrzenia ZCD konieczne jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia empirycznego (*Cohen et al. SHEA/IDSA, 2010*).

Jakie są metody leczenia przy pierwszym epizodzie ZCD?

- **Metronidazol** jest antybiotykiem pierwszego rzutu stosowanym w leczeniu początkowej fazy nieostrych przypadków ZCD .
- **Wankomycynę** stosuje się do leczenia **przy pierwszym epizodzie ostrych przypadków ZCD lub przypadków powikłanych** (z lub bez podawanego dożylnie metronidazolu). Wankomycyna może być również stosowana, jako antybiotyk drugiego rzutu w przypadkach nieciężkich, gdy pacjenci nie odpowiadają /nie tolerują metronidazolu.
- **Doustna fidaksomycyna** niedawno zatwierdzona do leczenia ZCD . zmniejszająca liczbę nawrotów, może być wskazana jako lek pierwszego rzutu u osób z **wysokim ryzykiem nawrotu choroby** (np. osoby w bardzo podeszłym wieku, z obniżoną odpornością, pacjenci ze stwierdzonymi nawrotami ZCD, chorzy przyjmujący antybiotyki) (*Crook et al., 2012*).
- **Kolektomię** należy rozważyć u pacjentów ciężko chorych (perforacje okrężnicy, toksyczne rozszerzenie okrężnicy, ciężka niedrożność jelit, pogorszenie stanu pomimo stosowania odpowiedniego leczenia lub wzrost stężenia mleczanów w surowicy).

Tabela 2: Wytyczne dotyczące leczenia ZCD

Sposób leczenia	Antybiotyk	Dawka	Częstotliwość podawania	Czas trwania
Doustnie (jeśli jest to możliwe)				
- Przypadki niezbyt ciężkie	Metronidazol	400 lub 500 mg	Trzy razy na dobę	10-14 dni
- Przypadki ciężkie	Wankomycyna	125 mg	Cztery razy na dobę	10-14 dni
- Zagrożenie życia	Wankomycyna	500 mg	Cztery razy na dobę	
Dożylnie (jeśli podawanie doustne nie jest możliwe)				
- Przypadki niezbyt ciężkie	Metronidazol	500 mg	Trzy razy na dobę	10-14 dni
- Przypadki ciężkie	Metronidazol + Wankomycyna (do jelita grubego) i/lub wankomycyna przez sondę nosowo-żołądkową	500 mg (w 100 mL fizjologicznego roztworu soli) 500 mg	Trzy razy na dobę Co 4-12 godziny Cztery razy na dobę	10-14 dni

Zaczerpnięto z Bauer et al. Clin. Microbiol. Infect. 2009

Jak leczyć nawroty ZCD?

- W przypadku **pierwszego nawrotu ZCD**, należy stosować się do algorytmów obowiązujących w leczeniu pierwszego epizodu ZCD. Zaleca się, aby **nie stosować metronidazolu poza pierwszym nawrotem**, ze względu na potencjalną kumulującą się neurotoksyczność (Cohen et al. SHEA / IDSA, 2010).
- W przypadku **drugiego i kolejnych nawrotów**, najlepszym sposobem leczenia jest podanie **wankomycyny** w malejących lub pulsacyjnych dawkach (ESCMID, 2009, SHEA/IDSA, 2010).
- W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotów (np. osób w bardzo podeszłym wieku, z obniżoną odpornością, pacjentów z powtarzającymi się nawrotami), podanie **fidaksomycyny** może być preferowaną metodą leczenia (Crook et al., 2012).

Czy istnieją alternatywne metody leczenia?

Obecnie badanych jest kilka obiecujących metod leczenia, które mogą być szczególnie interesujące w przypadku nawrotów choroby:

- **Przeszczep mikroflory kałowej (PMK) lub bakterioterapia fekalna wykazały** obiecujące wyniki. Doświadczenia w Europie i USA pozwoliły z sukcesem przerwać nawroty **ZCD** poprzez przywrócenie normalnej mikroflory jelitowej. Systematyczne badania wykazały, że bakterioterapia fekalna pozwoliła odnieść sukces w 92% przypadków (*Gough et al., 2011, van Nood et al., 2013*).
- Stosowanie **probiotyków** w leczeniu nosicieli *C. difficile* oraz pacjentów z ZCD jest nadal kontrowersyjne (*Hsu et al., 2010, Miller et al., 2009*).

Jak ocenić powrót do zdrowia?

● Pozytywna odpowiedź na leczenie:

- Częstotliwość oddawania/konsystencja stolca oraz ból brzucha normalizują się w ciągu 3 dni.
- Nie występują nowe objawy zapalenia okrężnicy, posocznicy lub niedrożności jelit. Spada liczba leukocytów we krwi.

Gdy zanikają lub całkowicie znikają objawy kliniczne nie ma potrzeby wykonywania kolejnych testów diagnostycznych w celu oceny stanu pacjenta.

Powtórne badanie kału w kierunku ZCD nie jest uzasadnione, poza przypadkami podejrzenia nawrotu choroby po zakończeniu leczenia.

Testy w kierunku zakażeń *C. difficile* mogą wciąż być dodatnie nawet u pacjentów, z dobrą odpowiedzią kliniczną na leczenie.

● Nawrót objawów po pozytywnej odpowiedzi na leczenie początkowe i po jego zakończeniu:

- Zwiększenie częstotliwości oddawania stolca przez 2 kolejne dni lub, gdy stolce stają się luźniejsze.
- Stwierdzenie nowych objawów zapalenia okrężnicy.
- Wykrycie w kale toksynotwórczych szczepów *C. difficile*, bez stwierdzenia innych czynników etiologicznych biegunki.

W przypadku nawrotu objawów choroby po pozytywnej odpowiedzi na początkowe leczenie i po jego zakończeniu, należy zapoznać się z podanymi wyżej wytycznymi dotyczącymi leczenia nawrotów ZCD.

ZAPOBIEGANIE I KONTROLA ZAKAŻEŃ

C. difficile szerzy się drogą fekalno-oralną i jest bakterią łatwo ulegającą transmisji pomiędzy pacjentami. Profilaktyka zakażeń krzyżowych wymaga szybkiego wdrożenia wielokierunkowych działań obejmujących **izolację pacjenta, stosowanie środków higieny i dokładne czyszczenie środowiska**.

Liczbę zakażeń ZCD można również zmniejszyć w wyniku przyjęcia działań długofalowych, takich jak **programy racjonalnej antybiotykoterapii oraz ograniczania stosowania antybiotyków**.

Jak się szerzą zakażenia *C. difficile* związane ze służbą zdrowia?

W warunkach szpitalnych pacjenci mogą być narażeni na zakażenie *C. difficile* przez:

- Kontakt z pracownikiem służby zdrowia zanieczyszczone ręce,
- Kontakt ze skażonymi elementami środowiska (toaleta, poręcz łóżka, klamki, sprzęt medyczny, itp.),
- Bezpośredni kontakt z pacjentem z ZCD.

Poniższe zalecenia są w dużej mierze oparte na wytycznych SHEA/IDSA (2010).

Jak postępować z pacjentami z ZCD?

- Zdiagnozowani pacjenci z ZCD powinni być poddani odpowiedniemu leczeniu, i **niewłócznie odizolowani** od innych hospitalizowanych pacjentów.
- W przypadku wystąpienia ogniska zakażenia w placówce służby zdrowia powinni być wprowadzone **procedury ostrzegawcze**.
- Wszystkich pacjentów z ZCD należy umieścić w specjalnych salach chorych i wprowadzić pełną izolację. Jeśli pokoje jednoosobowe nie są dostępne, należy zgromadzić pacjentów objawowych i zapewnić każdemu z nich osobną przenośną toaletę.
- Należy wyznaczyć personel medyczny do opieki nad zakażonymi pacjentami.
- Pacjenci powinni zostać również poinstruowani, co do **optymalnych środków higieny**, takich jak higiena rąk i sputkiwanie toalety z zamkniętą pokrywą, aby uniknąć rozprzestrzeniania się zakażenia drogą aerozolu.

Jak zapobiec szerzeniu się kontaminacji w placówkach służby zdrowia?

Kontaminacja środowiska i rąk pracowników służby zdrowia są z reguły bezpośrednio powiązane. Dlatego, aby powstrzymać rozprzestrzenianie się zakażeń należy wdrożyć **różnorodne środki kontroli rozprzestrzeniania się zakażeń**.

● Izolacja

Dzięki wdrożeniu rygorystycznych środków ostrzeżenia wraz z zasadami odpowiedniej higieny rąk można zmniejszyć nawet o 80 % częstość występowania ZCD (*Riddle et al., 2009, Muto et al., 2007*).

↳ Środki ostrożności dotyczące kontaktu/ higieny rąk

- Pracownicy służby zdrowia i goście powinni nosić rękawiczki ochronne i fartuchy, gdy wchodzi do pokoju pacjenta z ZCD. Wykazano, że noszenie rękawiczek jest **najbardziej skutecznym sposobem** zapobiegania szerzeniu się zakażeń *C. difficile*. (*Dubberke et al., 2012*).
- **Mycie rąk** po zabiegu oraz po kontakcie z pacjentami z ZCD jest niezbędne, najlepiej myć mydłem (przeciwbakteryjnym) i wodą, ponieważ środki do mycia na bazie alkoholu nie są skuteczne wobec bakterii tworzących formy przetrwalnikowe.
- Należy przestrzegać zasad bezpieczeństwa podczas **kontaktu** z pacjentami przynajmniej przez okres trwania biegunki. Ostatnie doniesienia zalecają przedłużenie okresu izolacji **o 2 dni od chwili ustąpienia biegunki**, ponieważ skażenie środowiska nadal istnieje. Optymalny okres stosowania **zasad bezpieczeństwa** dotyczących kontaktu nie jest określony i budzi kontrowersje (*Dubberke et al., 2008*).
- Rutynowa identyfikacja bezobjawowych nosicieli nie jest obecnie zalecana do celów kontroli zakażeń.

Proste wskazówki dotyczące lepszego przestrzegania zasad higieny

Wdrożenie prostych czynności może pomóc lepiej przestrzegać zasad higieny pracownikom służby zdrowia oraz gościom:

- **Łatwy dostęp** do urządzeń i środków do mycia rąk,
- Stosowanie środków czyszczących, które raczej **chronią**, niż podrażniają skórę,
- Wdrożenie w całym szpitalu **programów szkolenia** (obejmujących personel sprząający, pielęgniarki, lekarzy i personel pomocniczy),
- **Plakaty** z przypomnieniem podstawowych zasad higieny

↳ Dekontaminacja środowiska

- **Dezynfekcję** należy przeprowadzać przy użyciu **roztworu podchlorynu** (1000-5000 ppm chloru) lub innych sporobójczych środków, ponieważ przetrwalniki *C. difficile* są odporne na działanie standardowych środków czyszczących (SHEA/IDSA, 2010, Dubberke et al, 2008).
- Dezynfekcja powinna być wykonywana dokładnie i **co najmniej dwa razy dziennie** ze szczególnym uwzględnieniem poręczy łóżka, szafek przy łóżku, toalet i podłogi, które mogą być zanieczyszczone kałem lub przetrwalnikami.
- Stosowanie **termometrów jednorazowych** może znacznie zmniejszyć częstość występowania ZCD
- Stosowanie **wody utlenionej** jest także skutecznym środkiem do odkażania pomieszczeń, wymaga to jednak użycia specjalistycznego sprzętu, co powoduje wzrost kosztów i może ograniczyć stosowanie takiego rozwiązania.
- Nie jest zalecane stosowanie rutynowych badań przesiewowych środowiska szpitalnego w kierunku *C. difficile*, które mogą być jednak przydatne w przypadku utrzymywania się ogniska zakażenia.

● Racjonalna antybiotykoterapia i ograniczenie stosowania antybiotyków

Udowodniono bezpośredni związek pomiędzy szerokim stosowaniem antybiotyków i ZCD, a także między ograniczeniem stosowania antybiotyków i zmniejszeniem liczby przypadków ZCD (Jump et al., 2012, Dubberke et al., 2012). Wielokrotna (kolejna lub jednoczesna) oraz przedłużająca się antybiotykoterapia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ZCD.

Większość pacjentów z ZCD, jak wykazano, była narażona na wcześniejszą lub niedawną antybiotykoterapię. W ostatnim badaniu, aż do 85 % pacjentów przyjmowało antybiotyki w ciągu 28 dni przed wystąpieniem objawów zakażenia (Chang et al., 2007).

Ograniczenie antybiotykoterapii jest zatem obiecującym czynnikiem zredukowania liczby przypadków ZCD, co jest szczególnie skuteczne w przypadku antybiotyków o wysokim ryzyku wywołania ZCD, takich jak cefalosporyny, klindamycyna i ewentualnie fluorochinolony.

Skuteczna **polityka ograniczająca stosowanie antybiotyków** powinna mieć na celu:

- **Zmniejszenie częstotliwości i czasu trwania** antybiotykoterapii.
- **Ograniczenie liczby** przepisanych antybiotyków.
- **Zredukowanie stosowania** antybiotyków związanych z większym ryzykiem wywołania ZCD (cefalosporyny, klindamycyna, fluorochinolony).
- **Wybór**, w miarę możliwości, **antybiotyków** związanych z niższym ryzykiem wywołania ZCD.
- **Wdrożenie programu racjonalnej antybiotykoterapii** w oparciu o lokalne dane epidemiologiczne i szczepy *C. difficile* wyhodowane w danej placówce opieki zdrowotnej.
- **Szkolenia i podnoszenie świadomości** dotyczącej zagrożeń związanych z ZCD w następstwie stosowania określonych grup antybiotyków.

Zalecenia dla lekarzy klinicyistów: 6 kroków zapobiegania ZCD

1. **Ostrożnie przepisuj i stosuj antybiotyki.** Około 50 % wszystkich antybiotyków jest niepotrzebnie stosowanych, zwiększając ryzyko wystąpienia zakażeń *C. difficile*.
2. **Zleć testy w kierunku *C. difficile*** w przypadku stwierdzenia u pacjentów biegunki, gdy pacjenci są leczeni antybiotykami lub przyjmowali antybiotyki w okresie ostatnich dwóch miesięcy.
3. Natychmiast **izoluj pacjentów z *C. difficile*.**
4. **Noś rękawiczki i odzież ochronną** podczas zabiegów u pacjentów z *C. difficile*, a nawet podczas krótkich wizyt. Środki do dezynfekcji rąk na bazie alkoholu nie zabijają *C. difficile*, zaleca się mycie rąk z mydłem i wodą.
5. **Myj powierzchnie w pomieszczeniu** po wykonanym zabiegu u pacjenta z *C. difficile* środkiem chlorowym lub innym środkiem niszczącym przetrwalniki, zatwierdzonym przez EPA*.
6. **W przypadku transportowania pacjenta** powiadom pracowników nowej placówki o zakażeniu *C. difficile*.

*EPA – Agencja Ochrony Środowiska - Źródło: http://www.cdc.gov/hai/organisms/cdiff/Cdiff_clinicians.html

CO PRZYNIĘSIE PRZYSZŁOŚĆ?

Czy możliwe jest zakażenie drogą pokarmową?

W wielu badaniach udowodniono obecność *C. difficile* w mięsie dostępnym w handlu detalicznym, w tym w mięsie wieprzowym, wołowym, mięsie drobiowym z przewagą rybotypów 027 i 078. (Rodriguez-Palacios et al., 2009, Songer et al., 2009, Weese et al., 2009).

Kontaminacja mięsa szczepami *C. difficile* odpowiedzialnymi za zakażenia człowieka budzi obawy co do traktowania żywności jako źródła ZCD. Głównym problemem jest to, że przetrwalniki są w stanie przetrwać proces gotowania. Jednak znaczenie kontaminacji żywności nie jest jeszcze jasne i **nie są znane ostateczne dowody** pozwalające łączyć żywność z ZCD u ludzi (Weese et al., 2010).

Czy możliwe są zakażenia odzwierzęce?

W wielu badaniach podano zwierzęce źródła zakażeń:

W Holandii rybotyp 078 *C. difficile* wykryto zarówno u ludzi, jak i u wielu gatunków zwierząt (cielęta, świnię, konie). Zagrożenie tego rybotypu dla ludzi epidemiologicznie związane jest z jego obecnością u zwierząt (Goorhuis et al., 2008, Hensgens et al., 2012).

W Słowenii wykazano obecność *C. difficile* u świń i cieląt zarówno w małych jak i dużych gospodarstwach (Avbersek et al., 2009).

W Australii niedawne badania wykazały obecność sześciu różnych rybotypów *C. difficile* u koni z biegunką z przewagą rybotypu 012. Interesujące jest jednak, że w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności rybotypu 078, który występuje powszechnie w innych częściach świata (Thean et al., 2011). Nie ma jeszcze dowodów stwierdzających bezpośrednie odzwierzęce zakażenia *C. difficile* u ludzi. Niewiele jest także dowodów, że PCR rybotypy, takie jak 01, 014 i 027 mają pochodzenie odzwierzęce (Hensgens et al., 2012).

Czy można zapobiegać ZCD przez szczepienie?

Odpowiedź immunologiczna gospodarza odgrywa fundamentalną rolę i może wyjaśniać duże rozbieżności w obrazie klinicznym ZCD od bezobjawowej kolonizacji, przez łagodną biegunkę do zapalenia jelita grubego o piorunującym przebiegu i zgonu (Madan et al., 2012).

Zwiększony poziom przeciwciał przeciwko toksynom koreluje z korzystnym wynikiem leczenia. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko toksynom wiąże się z obniżonym ryzykiem ZCD i także zmniejsza ryzyko nawrotów (Kelly et al., 2011, Wullt et al., 2012).

Z tego względu pacjenci z niedoborami odporności mogą skorzystać w przyszłości z leczenia **pozajelitowego koncentratem przeciwciał przeciwko toksynom** lub **zapobieganiu chorobie poprzez szczepienia**. Te dwie opcje są obecnie w trakcie badań klinicznych (Loo et al., 2011; Tschudin-Sutter et al., 2012).

OFICJALNE WYTYCZNE

USA / KANADA

Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) / Infectious Diseases Society of America (IDSA)	2010	Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej zakażeń <i>Clostridium difficile</i> u dorosłych: aktualizacja z 2010 roku, 25 stron
American Society for Microbiology (ASM)	2010	Wytyczne dotyczące laboratoryjnego wykrywania toksynotwórczego <i>Clostridium difficile</i> . 2010 http://www.asm.org/images/pdf/Clinical/clostridiumdifficile9-21.pdf
Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)	2013	Przewodnik dla laboratorium mikrobiologicznego dotyczący diagnostyki chorób zakaźnych. Clin Infect Dis. 2013;57: e22-e121
Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)	2013	Przewodnik zapobiegania zakażeniom. http://apic.org/Professional-Practice/Implementation-guides
American Academy of Pediatrics (AAP)	2013	Taktyka : zakażenia <i>Clostridium difficile</i> u niemowląt i dzieci

EUROPA

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	2009	ESCMID:Przegląd danych i zaleceń dotyczących diagnozowania zakażenia <i>Clostridium difficile</i> (ZDC)
	2009	ESCMID: Wytyczne dotyczące leczenia zakażenia <i>Clostridium difficile</i> (ZCD).
Department of Health (DH/ARHAI)	2012	Zaktualizowany poradnik DH/ARHAI diagnostyki i raportowania zakażeń <i>Clostridium difficile</i> . http://www.dh.gov.uk/health/2012/03/clostridium-difficile-6-march-2012/

AUSTRALIA

Australasian Society for Infectious Diseases (ASID)	2011	Wytyczne Australijsko-azjatyckiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych dotyczące diagnostyki i leczenia zakażeń <i>Clostridium difficile</i>
---	------	---

BIBLIOGRAFIA

- Al-Eidan RA, McElnay JC, Scott MG, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. J Clin Pharm Ther. 2000;25:101-109
- Avbersek J, Janezic S, Pate M, et al. Diversity of *Clostridium difficile* in pigs and other animals in Slovenia. Anaerobe 2009;15:252-255
- Barth H, Aktories K, Popoff M, et al. Binary Bacterial Toxins: Biochemistry, Biology and Applications of Common *Clostridium* and *Bacillus* Proteins. Microbiology and Molecular Biology Reviews 2004; 68:373-402
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis. 2013;57:e22-e121.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-349.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1067-1079
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73
- Bloomfield MG, Sherwin JC, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review. J. Hosp. Infect. 2012; 82:1-12
- Brown KA, Khanafer N, Daneman N, et al. Antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection (CDI): a meta-analysis. Antimicrob. Agents Chemother. 2013, 57:2326-2332
- Bouza E, Burillo A, Munoz P. Antimicrobial therapy of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Med Clin North Am. 2006;90:1141-63.
- Cartman ST, Heap JT, Kuehne SA. Et al. The emergence of "hypervirulence" in *Clostridium difficile*. Int J Med Microbiol. 2010; 300:387-395
- CDC website; <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cdiff/Cdiff-patient.html#gen>
- CDC Vital Signs. Preventing *Clostridium difficile* Infections Weekly March 9, 2012 / 61;157-162 www.cdc.gov/Vitalsigns/HAI/index.html
- Chang HT, Krezolek D, Johnson S, et al. Onset of symptoms and time to diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:926-931
- Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, et al. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. Medical Journal of Australia 2011; 194: 353-358
- Clabots CR, Johnson S, Olson MM, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992;166:561-567
- Clements AC, Soares Magalhaes RH, Tatem AJ, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 : assessing the risks of further worldwide spread. Lancet. 2010;10:395-404
- *Clostridium difficile* Ribotyping Network for England and Northern Ireland. 2008/09 report
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:431-55

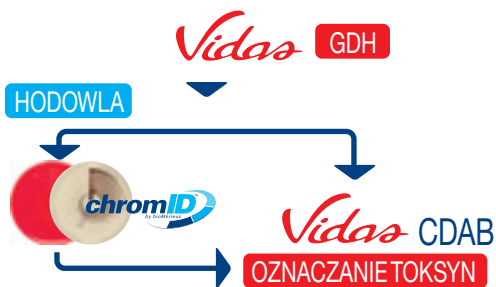
- Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1053-1066
- Crook DW, Walker AS, Kean Y, et al. Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis.* 2012 ;55(S2):S93-S103.
- Department of Health NHS/UK/ Updated DH/ARHAI Guidance on the Diagnosis and Report of *Clostridium difficile*. Best Practice Guidelines. 2012
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-2995
- Dial S, Kezouh A, DascalA, et al. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* Infection. *Can Med Assoc J.* 2008;179:767-772
- Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the Healthcare System. *Clin Infect Dis.* 2012;55(S2):S88-92
- Dubberke ER. *Clostridium Difficile* Infection: The Scope of the Problem. *J. Hosp. Med.* 2012;7:S1-S4
- Dubberke ER, Gerding DM, Classen D. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(S1):S81-S92
- DuPont, H.L. The Search for Effective Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2011;364:473-75
- Eastwood K, Else P, Charlett A, Wilcox M. Comparison of nine commercially available *Clostridium difficile* toxin detection assays, a real-time PCR assay for *C. difficile* tcdB, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin testing and cytotoxigenic culture methods. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3211-7.
- Eckert C, Lalande V, Barbut F. *Clostridium difficile* infection diagnosis/ Diagnostic des infections à *Clostridium difficile*. (Article in French). *Journal des Anti-infectieux.* 2011 ;13 : 67-73
- Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, et al. Predictors of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Implications for Initial Management. *Clin Infect Dis.* 2012;55(S2):S77-87
- Freeman J, Wilcox MH. The effects of storage conditions on viability of *Clostridium difficile* vegetative cells and spores and toxin activity in human faeces. *J Clin Pathol.* 2003;56:126-8.
- Freeman J, Bauer M P, Baines S D, et al. The Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infections. *Clin. Microbiol.* 2010;3:529-549.
- Gerding DN. Global Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(S1):S32-S34
- Goorhuis A, Debast SB, van Leengoed LA, et al. *Clostridium difficile* PCR Ribotype 078 : an emerging strain in humans and pigs ? *J Clin Microbiol.* 2008;46:1157-1158
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53:994-1002
- He M, Miyajima F, Roberts P, Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 2012. doi: 10.1038/ng.2478.
- Healthcare Associated Infection and Antimicrobial Resistance (AR HAI) Programme. Healthcare-associated infections in England: 2008-2009 Report. London: Health Protection Agency; 2009.
- Hensgens MP, Keessen EC, Squire MM, et al. *Clostridium difficile* infection in the community: a zoonotic disease ? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:635-645

- Hsu J, Abad C, Dinh M, et al. Prevention of Endemic Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection: Reviewing the Evidence. *Am J Gastroenterol.* 2010; doi:10.1038/ajg.2010.254
- Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective Derivation and Validation of a Clinical Prediction Rule for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* 2009;136:1206-1214
- Jump RLP, Olds DM, Seifi N, et al. Effective Antimicrobial Stewardship in a Long-Term Care Facility through an Infectious Disease Consultation Service: Keeping a Lid on Antibiotic Use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33:1185-1192
- Kelly CP and LaMont JT. *Clostridium difficile* – More Difficult Than Ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-1940
- Kelly CP and Kyne L. The host immune response to *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol.* 2011;60:1070-1079
- Khalaf N, Crews JD, Dupont HL, et al. *Clostridium difficile* : An emerging pathogen in children. *Discovery Medicine* 2012;14:105-113
- Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al. The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Children: A Population-Based Study. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56:1401-6
- Kontra JM. *The Journal of Lancaster General Hospital.* 2011. Vol. 6- N° 2
- Kuijper EJ, Coignard B., Brazier JS. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13:18942
- Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, et al. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:194
- Loo V.G., Poirier L., Miller M.A., et al. Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med* 2005; 353:2442-2449
- Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization. *N Engl J Med* 2011; 365:1693-1703
- MacCannell, DR, Louie TJ, Gregson, DB, et al. Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2147-52
- Madan R, Petri WA Jr. Immune responses to *Clostridium difficile* Infection. *Trends in Molecular Medicine.* 2012;18: 658-666
- McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM, et al. Economic burden of *C. difficile* *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 282-289
- 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. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:387-390
- Miller M. The fascination with probiotics for *Clostridium difficile* infection: lack of evidence for prophylactic or therapeutic efficacy. *Anaerobe.* 2009;15:281-4
- Miller MA, Louie T, Mullane K, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis.* 2013;13:148.
- Mitchell BG, Gardner A. Mortality and *Clostridium difficile* infection: a review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1:20.
- Muto CA, Blank MK, Marsh JW, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* B1 strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin. Infect. Dis.* 2007;45:1266-1273
- O'Connor, JR, Johnson S, and Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic B1/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* 2009;136:1913-24

- Planche TD, Davies, KA, Coen PG, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. The Lancet Infectious Diseases. 3 September 2013 doi:10.1016/S1473-3099(13)70200-7
- Riddle DJ, Dubberke ER. *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. Infect. Dis. Clin. North Am. 2009;23:727-743
- Riley TV, Cooper M, Bell B, et al. First Australian isolation of epidemic *Clostridium difficile* PCR ribotype 027. Med. J. Aust. 2009;190:706-708
- Rodriguez-Palacios A, Reid-Smith RJ, Staempfli HR, et al. Possible seasonality of *Clostridium difficile* in retail meat, Canada. Emerging Infect. Dis. 2009;15:802-805
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nature 2009;7:526-536
- Rupnik M, Widmer A, Zimmermann O, et al. *Clostridium difficile* Toxinotype V, Ribotype 078 in Animals and Humans. J Clin Microbiol. 2008; 46:2146
- Ryan KJ, Ray CG (editors) (2004). Sherris Medical Microbiology (4th ed.). McGraw Hill. pp. 322-4. ISBN 0-8385-8529-9
- Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:580-584
- Sharp S, Gilligan P. A Practical Guidance Document for the Laboratory Detection of Toxigenic *Clostridium difficile*. ASM. September 21, 2010
- Songer JG, Trinh HT, Killgore GE, et al. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. Emerging Infect Dis. 2009;15:819-821
- Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: New challenges from an established pathogen. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2006;73:187-197
- Thean S, Elliott B, Riley TV. *Clostridium difficile* in horses in Australia – a preliminary study. J Med Microbiol. 2011;60:1188-92
- Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Perl TM. *Clostridium difficile*: novel insights on an incessantly challenging disease. Current Opinion 2012;25:405-411
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2013;368:407-15
- Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, et al. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Hosp Infect. 2008;70:15-20
- Weese JS, Avery B, Rousey J, et al. Detection and enumeration of *Clostridium difficile* spores in retail beef and pork. Appl Environ Microbiol. 2009;75:5009-5011
- Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, et al. Detection and characterization of *Clostridium difficile* in retail chicken. Letters in Applied Microbiology. 2009doi:10.1111/j.1472-765X.2010.02802.x
- Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, et al. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. J Hosp Infect. 2012;81:1-14
- Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, et al. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. J. Hosp Infect. 1996;34:23-30
- Wilcox MH, Shetty N, Fawley WN, et al. , Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection Following the Introduction of a National Ribotyping-Based Surveillance Scheme in England. Clin Infect Dis 2012;55:1056-63.
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother 2008;62:388-96.
- Wullt M, Noren T, Ljungh A, et al. IgG antibody response to Toxins A and B in patients with *Clostridium difficile* infection. CVI 2012;19:1552-4
- Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. Emerg Infect Dis. 2010;16:604-9



**DOKŁADNA
DIAGNOZA**



IDENTYFIKACJA

**BADANIA
EPIDEMIOLOGICZNE**

**BADANIA
LEKOWRAŻLIWOŚCI**

**GENOTYPOWANIE
SZCZEPÓW**

Metoda	Nazwa produktu	Numer katalogowy
Badania przesiewowe	VIDAS® <i>C. difficile</i> GDH	Nr katalogowy 30125
Wykrywanie toksyn	VIDAS® <i>C. difficile</i> Toxin A&B	Nr katalogowy 30118
Hodowla	chromID® <i>C. difficile</i> agar	Nr katalogowy 43871
	<i>Clostridium difficile</i> agar	Nr katalogowy 43431
Identyfikacja	VITEK® 2 ANC card	Nr katalogowy 21347
	API® 20A	Nr katalogowy 20300
	rapid ID 32 A	Nr katalogowy 32300

GLOBALNE ROZWIĄZANIA BADANIE W KIERUNKU *C. DIFFICILE*

bioMérieux twój globalny partner w dziedzinie mikrobiologii, oferuje pierwsze na rynku kompleksowe rozwiązanie dotyczące diagnostyki zakażeń *C. difficile*.

ŚWIEŻA PRÓBKA KAŁU

LUB

Vidas GDH



TEST MOLEKULARNY

LUB



TEST MOLEKULARNY



Japi

VITEK 2™
— technology



Etest®

diversilab™
— Strain typing

Metoda	Nazwa produktu	Numer katalogowy
Badanie lekowrażliwości	ATB™ ANA ¹	Nr katalogowy 1426912 ²
	Etest®	
Genotypowanie szczepu	DiversiLab® <i>C. difficile</i>	Nr katalogowy 410966

¹ Standard CLSI ² Niedostępny w USA

10-14 / 9307953/010/PL/C / Niniejszy dokument nie ma mocy prawnej, bioMérieux S.A. zastrzega sobie prawo do wprowadzenia zmian w specyfikacjach bez wcześniejszego powiadomienia. BIOMÉRIEUX, niebieskie logo, Empowering Clinical Decisions, API, CHROMID, DIVERSILAB, ETEST, VIDAS, VIGILJARD oraz VITEK są używanymi, zarejestrowanymi i/lub będącymi w trakcie rejestracji znakami towarowymi należącymi do bioMérieux S.A. lub jednego z jego podmiotów zależnych, bądź jednej z jego firm. Wszelkie inne znaki towarowe należą do swoich właścicieli. / bioMérieux SA RCS Lyon 673 620 399 / Zoljéacia. Sciencéphoto, istockphoto / Wydrukowano we Francji / Théra / RCS Lyon B 398 160 242



Polecamy też inne broszury edukacyjne.
Informacje dostępne są u przedstawicieli firmy bioMérieux
oraz na stronie www.biomerieux.pl



BE **S.M.A.R.T.** WITH RESISTANCE™

Solutions to Manage the Antimicrobial Resistance Threat

www.biomerieux.com/besmart

bioMérieux Polska Sp. z o.o.

ul. Gen. Józefa Zajęczka 9

01-518 Warszawa

Tel. : +48 22 569 85 00

Fax : +48 22 569 85 54

www.biomerieux.pl

www.biomerieux.com

