

**GHID DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI PREVENIRE A INFECȚIILOR
DETERMINATE DE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

Subcomisia pentru limitarea rezistenței bacteriene la antibiotice

Gabriel-Adrian Popescu

Edith Szekely

Irina Codiță

Daniela Tălăpan

Roxana Șerban

Gabriela Ruja

Introducere

Infecția determinată de *Clostridium difficile* (ICD) se manifestă de regulă printr-un sindrom diareic; există cazuri în care evoluția este severă, cu dilatarea colonului și afectarea întregului organism de către substanțele eliberate de la acest nivel (megacolon toxic) situație în care rata de decese poate fi de 50-60% în absența unui tratament adecvat și administrat precoce (1, 2).

Pentru ca o persoană să dezvolte ICD sunt necesare două condiții:

- Pătrunderea bacteriei în intestinul respectivei persoane (colonizare); marea majoritate a colonizărilor se produc în mediu spitalicesc, de la bolnavi cu această infecție sau de la alți purtători ai germenului, inclusiv personal medical (infecție preponderent nosocomială)
- Multiplicarea semnificativă a *Clostridium difficile*, care produce astfel cantități mari de toxină ce generează manifestările bolii. Cel mai adesea acest fenomen este consecința distrugerii florei intestinale în proporție importantă, în urma administrării de antibiotice; de aceea utilizarea excesivă de antibiotice crește frecvența apariției acestor cazuri

Începând cu anul 2002, mai întâi în America de Nord, apoi și în alte zone ale lumii s-a constatat creșterea contagiozității, a incidenței și a severității infecțiilor produse de *Clostridium difficile*, consecință a emergenței unei variante a acestei bacterii - ribotipul 027, care produce o cantitate de toxină de 15-20 de ori mai mare față de variantele "clasice", sintetizează o toxină suplimentară și are și o capacitate sporită de a genera spori (3, 4). Sunt de asemenea afectate grupe de vârstă mai tinere (de exemplu – gravidele) și se constată apariția tot mai frecventă de cazuri comunitare (5-7).

Din anul 2011 s-a observat creșterea incidenței ICD și în România, corelată cu cea mai ridicată pondere înregistrată în statele Uniunii Europene pentru cazurile determinate de ribotipul 027, aproximativ 70% din totalul cazurilor (8). Din păcate incidența bolii a crescut de la an la an (de exemplu în Institutul Matei Balș de 7 ori mai multe cazuri în 2011 și de 22 de ori mai multe cazuri în 2012 față de 2010), iar ca extensie geografică, în prezent sunt practic afectate toate spitalele din țară (9). S-a ajuns astfel la creșteri ale costurilor îngrijirii pacienților spitalizați și a letalității acestora în timpul internării și în perioada imediat următoare (3-5% din totalul

internărilor cu acest diagnostic), fenomene accentuate de lipsa de pregătire a sistemului medical românesc pentru a face față acestei situații: insuficienta cunoaștere a problemei, capacitate de diagnostic insuficientă, absența protocoalelor de diagnostic și de tratament ale pacienților, carențe de organizare a activității de control al infecțiilor nosocomiale. Se constată astfel că unele intervenții medicale extrem de laborioase și de costisitoare (terapia citostatică, transplantul de organe, chirurgia majoră a colonului) inițial eficiente, pot fi compromise de o ICD.

Definirea unor algoritmi de diagnostic și de tratament accesibili tehnic și financiar spitalelor din România și identificarea intervențiilor cu eficiență demonstrată în a reduce riscul de apariție de noi cazuri, în speță cele care țin de eliminarea abuzului de antibiotice și de reducerea transmiterii interumane, ar putea contribui la controlul extinderii acestor cazuri dacă ar fi cunoscute și aplicate de către personalul medical. În acest sens subcomisia pentru limitarea rezistenței bacteriene a elaborat recomandări de diagnostic, tratament și prevenire a infecțiilor cu *Clostridium difficile* ale căror scopuri vor fi atinse doar prin difuzarea și utilizarea lor de către întreg personalul medical.

CUPRINS

1. Recomandări de diagnostic în infecția determinată de *Clostridium difficile* (ICD)
2. Definiții de caz și clasificarea ICD în funcție de originea infecției
3. Recomandări terapeutice în infecția determinată de *Clostridium difficile* (ICD)
4. Recomandări pentru prevenirea transmiterii interumane a ICD
5. Infecții determinate de *Clostridium difficile* - principii de acțiune pentru medicii de familie
6. Bibliografie

1. DIAGNOSTICUL INFECȚIEI DETERMINATE DE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (ICD)

a. orientarea clinică: este esențială pentru inițierea rapidă a izolării pacientului și a terapiei adecvate

Simptomatologia sugestivă pentru ICD și pentru existența riscului de colonizare și a factorilor favorizanți apariției ICD constă în:

- diaree nosocomială fără alte cauze sau diaree post-antibiotică cu origine comunitară
- mai ales la un pacient vârstnic, în sezonul rece
- mai ales dacă pacientul a primit antibiotice, imunosupresoare sau antisecretorii gastrice
- dacă nu aparține unui focar de boală diareică acută din comunitate (10)

b. diagnosticul de severitate: influențează planul terapeutic

Evoluția cazurilor de ICD depinde de:

i) severitatea episodului de colită; o severitate ridicată este evocată de

- febră, frisoane
- semne de șoc
- semne de ileus sau de peritonită
- leucocitoză importantă
- creșterea nivelului creatininei serice cu minim 50% față de nivelul bazal
- creșterea nivelului lactatului seric
- infecție bacteriană sistemică simultan: creșterea nivelului de procalcitonină, hemoculturi pozitive
- megacolon, îngroșarea peretelui colonic, ascită demonstrate imagistic (radiografie, CT-abdominal)
- colită pseudomembranoasă (endoscopic) (11)

ii) starea pacientului anterior ICD:

- vârsta peste 65 de ani
- imunodepresii
- pacient aflat la momentul debutului în ATI
- afecțiuni cronice importante

Acești factori pot fi grupați sub formă de scoruri de severitate; prin capacitatea de predicție a riscului de deces și prin ușurința evaluării sale se remarcă scorul ATLAS. (12)

Scorul ATLAS

<i>Parametru</i>	<i>0 puncte</i>	<i>1 punct</i>	<i>2 puncte</i>
Vârsta (A ge)	< 60 ani	60 - 79 ani	≥ 80 ani
T emperatura	≤ 37.5°C	37.6 – 38.5°C	≥ 38.6°C
număr L eucocite (cel/mm ³)	< 16 000	16 – 25 000	> 25 000
A lbumină (g/dL)	> 3,5	2,6 – 3,5	≤ 2,5
antibiotic S istemic simultan terapiei ICD(> 1 zi)	NU	-----	DA

c) diagnosticul etiologic: aduce argumente în favoarea abordării cazului drept ICD și permite evaluarea intensității fenomenului epidemiologic

ICD se manifestă numai în cazul producerii toxinelor, de aceea diagnosticul are drept scop evidențierea prezenței acestora (direct din materii fecale sau din culturi de *C. difficile*). Tulpinile netoxigene nu se consideră cauze ale bolii diareice.

Indicații de testare

- toți pacienții la care diareea apare după 48 de ore de la internare
- diaree sau alte tablouri clinice sugestive la pacienți care au avut spitalizări recente sau tratament la domiciliu cu antibiotice, antisecretorii gastrice, imunosupresoare.

Sugarii și copiii mici pot fi colonizați cu *C. difficile* toxigen fără a dezvolta boala, de aceea testarea nu se recomandă sub vârsta de 2 ani.

Recoltare și transport

- cantități de 1-2 ml de scaun diareic sunt suficiente pentru diagnosticul microbiologic (detecție de toxină și eventual cultivare)
- **DOAR** la pacienții cu ileus se acceptă și probe recoltate pe tampon rectal.

Materiile fecale normale nu sunt acceptabile pentru prelucrare; acestea trebuie respinse cu un comentariu adecvat.

- prelucrarea probei se va efectua în primele 2 ore de la recoltare
- dacă detecția toxinelor nu se poate efectua în primele 2 ore după recoltare, proba se poate păstra timp de cel mult 2 zile la 4°C (la temperatura camerei toxina se degradează după 2 ore); păstrarea probei pe o durată mai mare de timp este posibilă doar la -20°.

Metode de diagnostic

Teste screening

Se efectuează la pacienții cu manifestări clinice evocatorii de ICD (nu și la persoane asimptomatice)

a) Cultivare

Izolarea *C. difficile* este o metodă cu sensibilitate crescută (potențial screening, dar durata de prelucrare o face puțin operantă în îngrijirea pacienților).

Probele care se însămânțează necesită o pregătire constând în:

- tratament cu alcool (se omogenizează proba de scaun în raport de 1:1 cu alcool etilic absolut și se incubează 30 de minute la temperatura camerei) SAU
- încălzire la 80°C timp de 15 minute

Incubarea se face 48-72 ore în anaerobioză. Medii de cultură adecvate:

- CCFA - Clostridium difficile agar,
- CDSA - Clostridium difficile selective agar,
- geloză-sânge Columbia cu supliment selectiv
- CMA – cefoxitin-mannitol agar
- CLO agar, (incubare 48h)
- ChromID *C. difficile*, (incubare 24h), oferă un rezultat mai rapid, este mai sensibil, dar mai puțin specific.

Din coloniile suspecte se efectuează frotiuri colorate Gram. Pentru identificare se recomandă un test de aglutinare *C. difficile*. Tulpinile izolate se păstrează pentru analize ulterioare – în bulion tioglicolat sau prin congelare.

Notă: izolarea unei tulpini de *C. difficile* nu este suficientă pentru diagnosticul cert al ICD. Pentru a certifica diagnosticul, cultivarea trebuie întotdeauna combinată cu o metodă de detectare a toxinogenezei.

b) Detectarea enzimei GDH (glutamat dehidrogenaza)

Metoda are sensibilitate ridicată, însă specificitate redusă; de aceea poate fi utilizată drept test screening și necesită un test care să confirme prezența toxinelor (nu face diferența între tulpinile toxigene și netoxigene)

Teste confirmatorii în diagnosticul clinic

c) Detectarea toxinelor A și B prin metode imunoenzimatic

Se pot efectua direct din materii fecale sau din supernatantul culturilor în bulion. Metodele tip ELISA, ELFA și imunocromatografice au performanțe similare, mai reduse decât ale testelor de citotoxicitate, variind între 25-89%. Se recomandă folosirea testelor care urmăresc concomitent prezența toxinelor A și B.

d) Detectarea genelor care codifică toxinele *C. difficile* prin metode moleculare

Este în prezent tehnica optimă ("gold standard") pentru stabilirea diagnosticului etiologic. Se recomandă folosirea truselor comerciale de real-time PCR pentru detectarea genelor ce codifică toxinele de *C. difficile* (A, B sau toxină binară). Sensibilitatea și specificitatea metodelor moleculare este ridicată și oferă un diagnostic rapid. Limite: necesită infrastructura adecvată.

e) Teste de citotoxicitate

Testele de citotoxicitate au sensibilitatea cea mai ridicată și sunt considerate "gold standard".

Limite: durata detectării din proba de scaun este de aproximativ 2 zile, necesită echipament de laborator adecvat pentru culturi celulare și personal instruit în acest domeniu.

Algoritm de diagnostic etiologic (figura 1)

Se recomandă un diagnostic în 1-3 etape, aplicabil doar în laboratoarele care au posibilitatea efectuării atât a testelor de detecție rapidă cât și a cultivării :

a. Efectuarea unui test de detecție a prezenței toxinelor/genelor care le codifică

- în caz de pozitivitate, diagnosticul de ICD este confirmat;

- în cazul de negativitate se trece la a doua etapă:
- b. Cultivarea probei de scaun pentru izolarea de anaerobi:
- negativitatea culturilor face improbabil diagnosticul de ICD;
 - în cazul izolării de colonii identificate drept *C. difficile* se trece la treia etapă:
- c. Efectuarea unui test de detecție a toxinelor/genelor care le codifică din cultura bacteriană
- dacă este pozitiv se confirmă ICD
 - dacă este negativ este foarte probabilă colonizarea cu *C. difficile* iar boala actuală are o altă etiologie

Notă: Și în cazul diagnosticării ICD din prima etapă se poate efectua cultură din proba de materii fecale, dar nu în scop diagnostic, ci pentru a avea disponibilă bacteria în scopul unor teste ulterioare.

Justificarea algoritmului:

- testele imunoenzimatic/PCR au specificitate foarte bună și identifică tulpinile toxigene – diagnostic confirmat
- în special testele imunoenzimatic dar și PCR pot furniza rezultate fals-negative, de aceea se trece la cultivare pentru a crește șansa identificării unei tulpini toxigene de *C. difficile*

Pentru pacienții cu teste negative sau la care s-au izolat tulpini netoxigene decizia de tratament adecvat ICD este la latitudinea medicului curant.

În măsura în care laboratoarele nu au posibilitatea cultivării se recomandă colectarea probelor de scaun pozitive (păstrate la -20°C până la transport) și trimiterea acestora la un laborator de referință.

Retestarea: NU ESTE RECOMANDATĂ!

- controlul eficienței bacteriologice a terapiei ICD ("sterilizarea colonului", "eradicarea microbiologică") nu se recomandă (*Clostridium difficile* poate persista în colon câteva luni după remisia simptomatologiei)
- repetarea testării cu aceeași metodă dintr-o nouă probă de scaun pentru același episod diareic nu este recomandată în cazul în care un prim rezultat a fost negativ (nu crește semnificativ șansa unui diagnostic pozitiv).

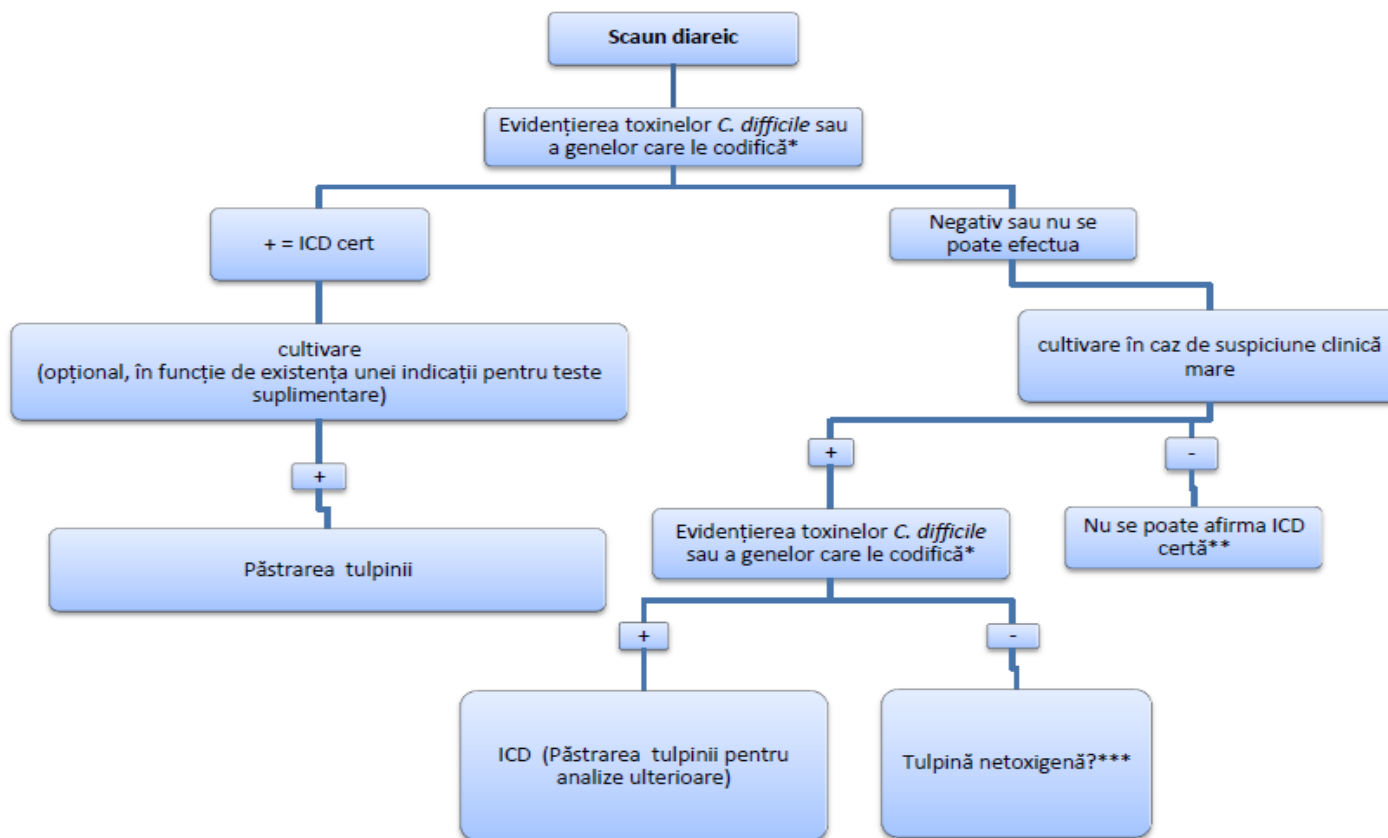
Observații

1. Cultivarea este o metodă cu sensibilitate ridicată (test screening) și este importantă pentru evaluări epidemiologice (circulația anumitor ribotipuri, modificarea profilului de rezistență la antibiotice), dar nu permite afirmarea diagnosticului etiologic în absența evidențierii producției de toxine (sau a capacității de toxigeneză).
2. Metodele imunoenzimatică pentru detectarea toxinei A și B din scaun sunt rapide însă au sensibilitate mai redusă.
3. În momentul de față detecția genelor care codifică pentru toxinele C dificilă este metoda optimă de diagnostic utilizabilă în laboratorul clinic.
4. Cultivarea *C. difficile* din proba de scaun urmată de detectarea producerii de toxină (sau a prezenței genelor ce codifică aceste toxine) este metoda de diagnostic cea mai sigură, dar durata acestui protocol de testare îi reduce foarte mult utilitatea clinică.

Probleme particulare

- **când NU este indicată testarea pentru evidențierea CD**
 - la copii sub 2 ani cu sindrom diareic (rata de portaj depășește 50%).
 - la personalul medical asimptomatic care îngrijește pacienți cu ICD
 - la contactii asimptomatici ai pacienților cu ICD
- **când sunt necesare teste suplimentare în raport cu protocolul standard (ribotipare, testarea sensibilității la antibiotice)**
 - apariția unui nou focar epidemic
 - modificarea caracteristicilor clinico-evolutive ale cazurilor de ICD dintr-un anumit focar spitalicesc

Figura 1 – Diagnosticul etiologic al ICD



* detecție de gene prin PCR (de preferat) sau teste imunoenzimatic

** cu excepția cazurilor confirmate colonoscopic sau histopatologic

*** atitudinea terapeutică este stabilită pe baza datelor clinico-epidemiologice

2. DEFINIȚII DE CAZ ȘI CLASIFICAREA ICD ÎN FUNCȚIE DE ORIGINEA INFECȚIEI

Se consideră **ICD certă** una dintre următoarele situații (13):

- Tablou clinic compatibil cu ICD și evidențierea *C. difficile* toxigen în materiile fecale **sau**
- Colită pseudomembranoasă (endoscopic, intraoperator sau necroptic) **sau**
- Aspect histopatologic sugestiv la examinarea piesei operatorii sau la necropsie

Ce înseamnă "tablou clinic compatibil cu ICD"?

1. **diaree** : scaune de consistență diminuată (scala Bristol 5-7) și cu frecvență crescută
2. **ileus** : Vărsături și constipație asociate unei imagini radiologice sugestive de distensie enterală
3. **megacolon toxic**: evidențierea radiologică a distensiei colonice și semne de SIRS sever

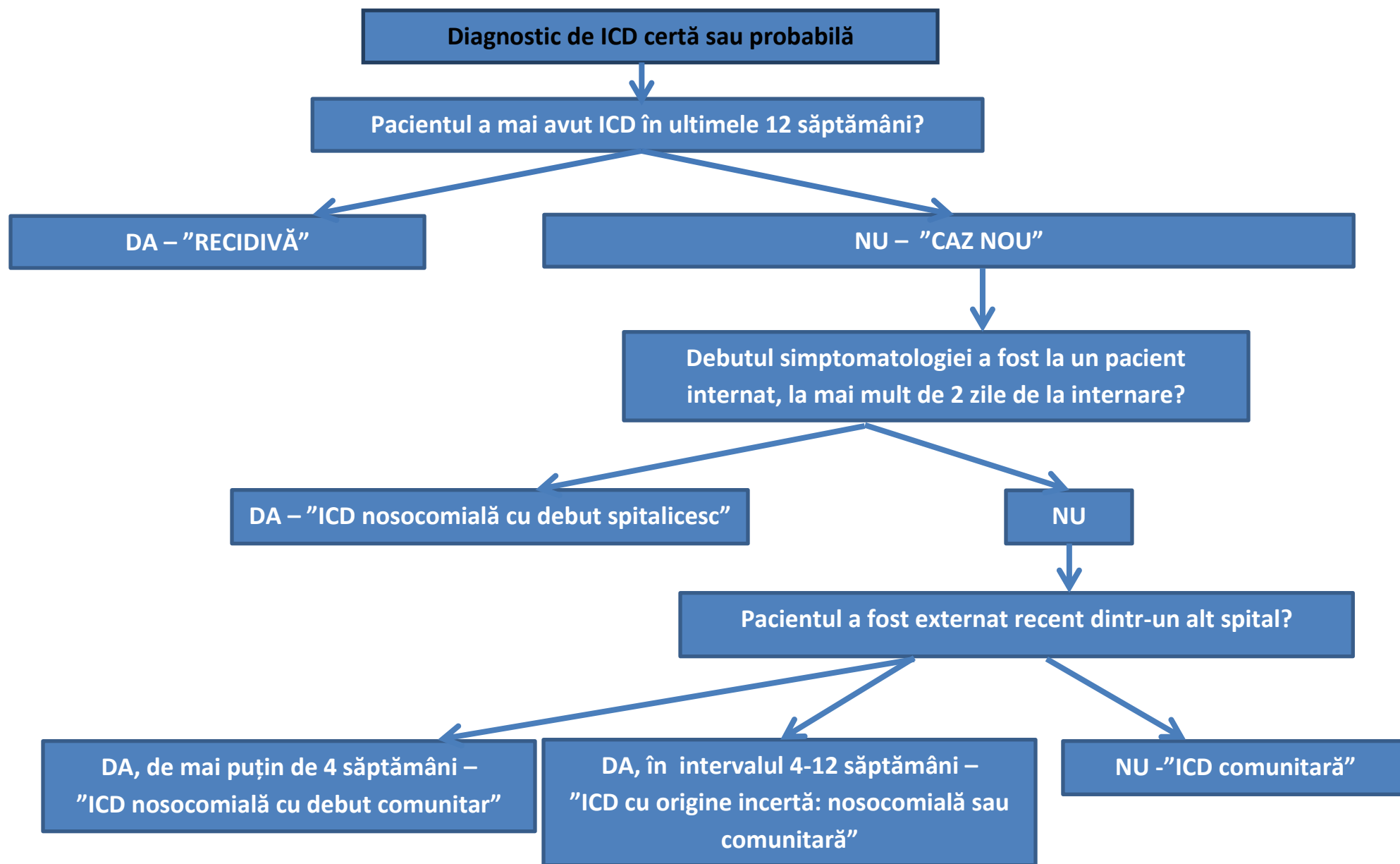
Se consideră ICD probabilă acele situații în care există:

- Tablou clinic compatibil cu ICD și factori de risc epidemiologici mai ales dacă există o cultură pozitivă pentru *C.difficile*

ICD se poate considera de **origine (vezi figura 2)**:

- **nosocomială** – ICD la care debutul simptomelor are loc la mai mult de 48 de ore de la internare, pe parcursul internării și 28 de zile după externare
- **comunitară** – ICD la care debutul simptomelor are loc la mai mult de 8 săptămâni de la externare
- **nedeterminabilă** – ICD la care debutul simptomelor are loc într-un interval de 4-8 săptămâni de la externare

Figura 2 – Încadrarea epidemiologică și evolutivă a cazului de ICD



3. RECOMANDARI TERAPEUTICE IN ICD

a) principii generale

- eliminarea factorului (factorilor) favorizant(i) ori de câte ori este posibil : **întreruperea administrării de antibiotic, de antisecretor gastric**
- eliminarea factorilor agravanți : **nu se administrează medicație antiperistaltică**
- **inițierea terapiei etiologice și a măsurilor de limitare a transmiterii interumane cât mai rapid după formularea suspiciunii diagnostice**

b) tratament etiologic

- primul episod (figura 3)

i) metronidazol:

- 500 mg la fiecare 8 ore, oral; durată orientativă 10 zile (nu se prelungește mai mult de 14 zile datorită creșterii riscului de neurotoxicitate); nu mai are eficiență dacă inflamația colonică s-a remis, de aceea nu se administrează mai mult de 3-4 zile după remiterea simptomelor
- este rezervat formelor de ICD de severitate redusă sau medie

ii) vancomicină:

- 125 mg la fiecare 6 ore, oral, 10-14 zile
- este indicat în formele de ICD de severitate mare

Situație specială: în megacolon toxic sau ileus se recomandă creșterea dozelor și administrare concomitentă pe mai multe căi: vancomicină 500 mg la fiecare 6 ore, oral, la care se adaugă vancomicină 500 mg la fiecare 6-12 ore prin clismă terapeutică (în 100-500 ml lichid salin) și metronidazol 500 mg iv la fiecare 8 ore

- recidivă (figura 4)

- pentru prima recidivă: aceleași opțiuni și doze ca la episodul inițial
- de la a doua recidivă : vancomicină oral, de preferat durată prelungită:
125 mg la fiecare 6 ore, 10-14 zile,
apoi 125 mg la fiecare 12 ore, 7 zile,
apoi 125 mg zilnic, 7 zile,
apoi 125 mg la fiecare 2-3 zile, 14-56 de zile

c) intervenție chirurgicală

- criterii pentru intervenție:
 - perforații colon
 - agravarea stării pacientului în pofida terapiei medicamentoase adecvate
 - megacolon toxic sau ileus sever

- apariția șocului
- ICD în perioada de recuperare după o intervenție colonică
- tipuri de intervenții: este preferată colectomia (sub)totală cu ileostomie terminală; rareori intervenții mai puțin agresive, în cazuri în care colectomia totală nu este acceptată
- eficiența intervențiilor: reducerea riscului de deces de 2-3 ori, de la 35%-80% la 12-35%, dacă intervenția are loc precoce, în special înainte de afectarea foarte severă a colonului: lactat < 5 mmol/L și numărul de leucocite < 50000/mm³ (2, 14-15)

d) tratament suportiv

- reechilibrare hidroelectrolitică
- corectare hipoproteinemiei
- prevenirea trombozelor profunde
- corectare disfuncției de organ

e) monitorizare zilnică a evoluției

- clinic: numărul și consistența scaunelor (indiferent de severitate)
- date biologice: pentru formele severe

f) prevenirea recurențelor

- recolonizarea colonului cu floră saprofită prin transplant de floră enterală de la donator sănătos
- eficiența probioticelor este mult mai redusă în această indicație

Observații

Fidaxomicina este un antibiotic recent înregistrat în practica clinică pentru tratamentul ICD; principalul beneficiu demonstrat este reducerea ratei recidivelor în cazul ICD în raport cu tratamentul standard, dacă ribotipul implicat NU ESTE 027. (16, 17) De aceea, singura indicație medicală certă este tratamentul recidivelor ICD în cazul în care boala NU ESTE produsă de ribotipul 027, inclusiv în cel mai recent ghid de tratament al ICD (13). În prezent, nu se justifică includerea fidaxomicinei ca recomandare generală în tratamentul ICD din România:

- conform studiilor epidemiologice, majoritatea cazurilor de ICD în România sunt determinate de ribotipul 027 (65-80% în diverse statistici) (8, 9)
- excluderea implicării ribotipului 027 în timp util pentru îngrijirea pacientului este accesibilă în foarte puține unități sanitare din România

- fidaxomicina nu a fost testată pentru forme de ICD amenințătoare de viață, cum este megacolonul toxic (13)
- costul unei cure de tratament cu fidaxomicină este mult mai ridicat față de cel al unei cure de tratament cu vancomicină (mai mult de 10 ori) și față de al unei cure de tratament cu metronidazol (mai mult de 100 de ori) (18)

Erori în terapia antiinfecțioasă a ICD

a) criterii de calitate pentru prescrierea de antibiotice

- **monoterapia antibiotică este regula**

Când se justifică asocieri:

Metronidazol iv + vancomicină po/rectal – dacă există megacolon, ileus

- **antibioticul ales este adaptat severității:** este considerată eroare majoră tratamentul cu metronidazol în formele severe de ICD, dar și cel cu vancomicină în forme ușoare de ICD
- **administrarea concomitentă a oricărui alt antibiotic pe cale sistemică este nocivă:** crește durata evoluției bolii și crește riscul de evoluție nefavorabilă: recidive, deces

Când se justifică terapie sistemică:

- *asociere de alte infecții (cel mai adesea cu germeni enterali)*
- *tratament de salvare cu tigeciclină (dar atenție la compromiterea activității sale ca antibiotic de rezervă pentru infecții determinate de Acinetobacter, Klebsiella MDR, MRSA)*

b) probioticele

- nu se administrează în timpul episodului acut de ICD din cauza riscului de bacteriemie sau fungemie cu microorganismele administrate
- eficiența este limitată în reducerea riscului de recidivă la pacienții în remisie după episodul acut

c) inhibitorii peristaltismului intestinal (19)

Administrarea acestora trebuie evitată deoarece:

- poate atenua simptomatologia independent de evoluția procesului inflamator colonic (falsă evoluție favorabilă)
- crește riscul apariției megacolonului toxic

Figura 3 – Atitudinea în cazul episodului inițial și la prima recidivă

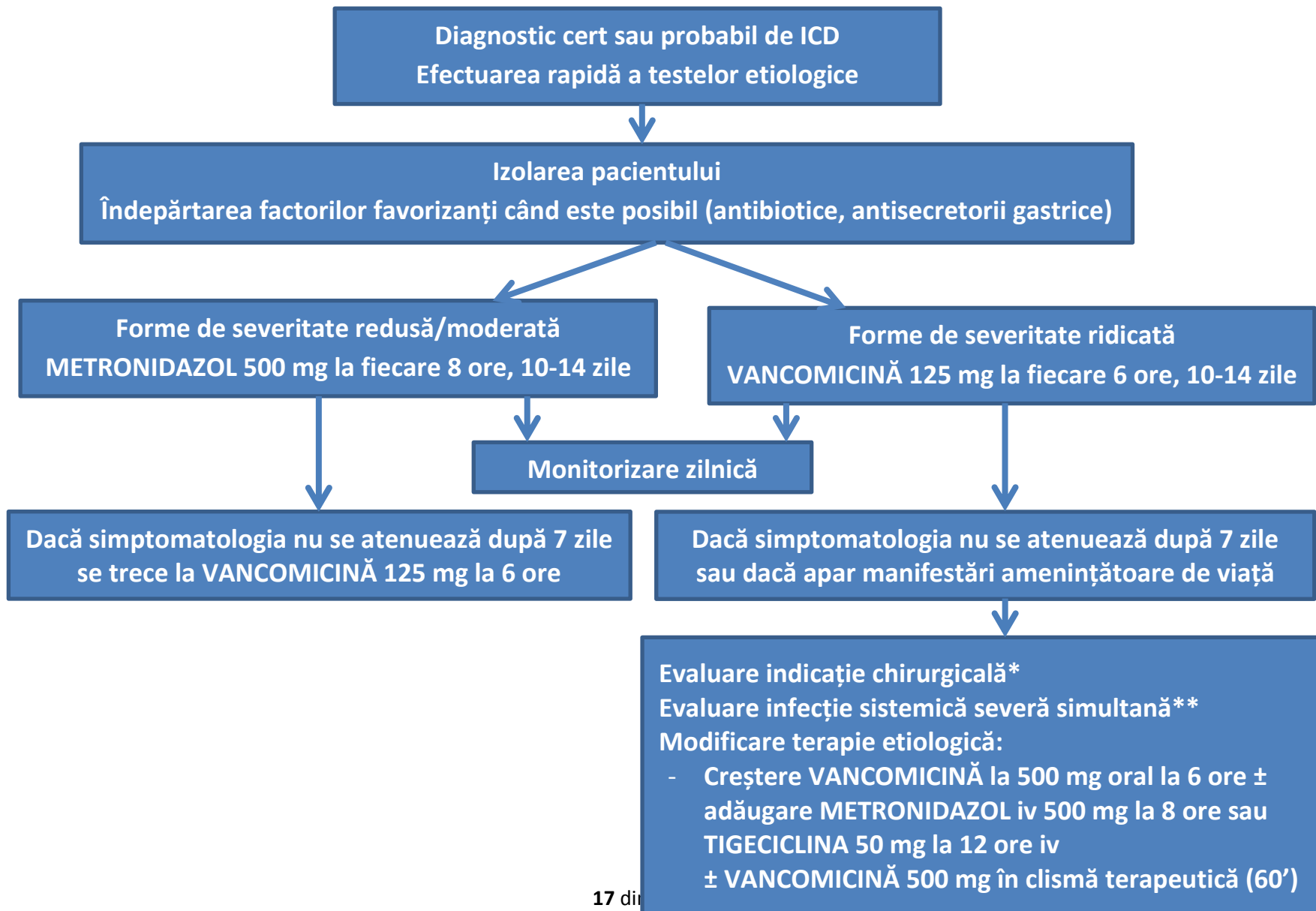
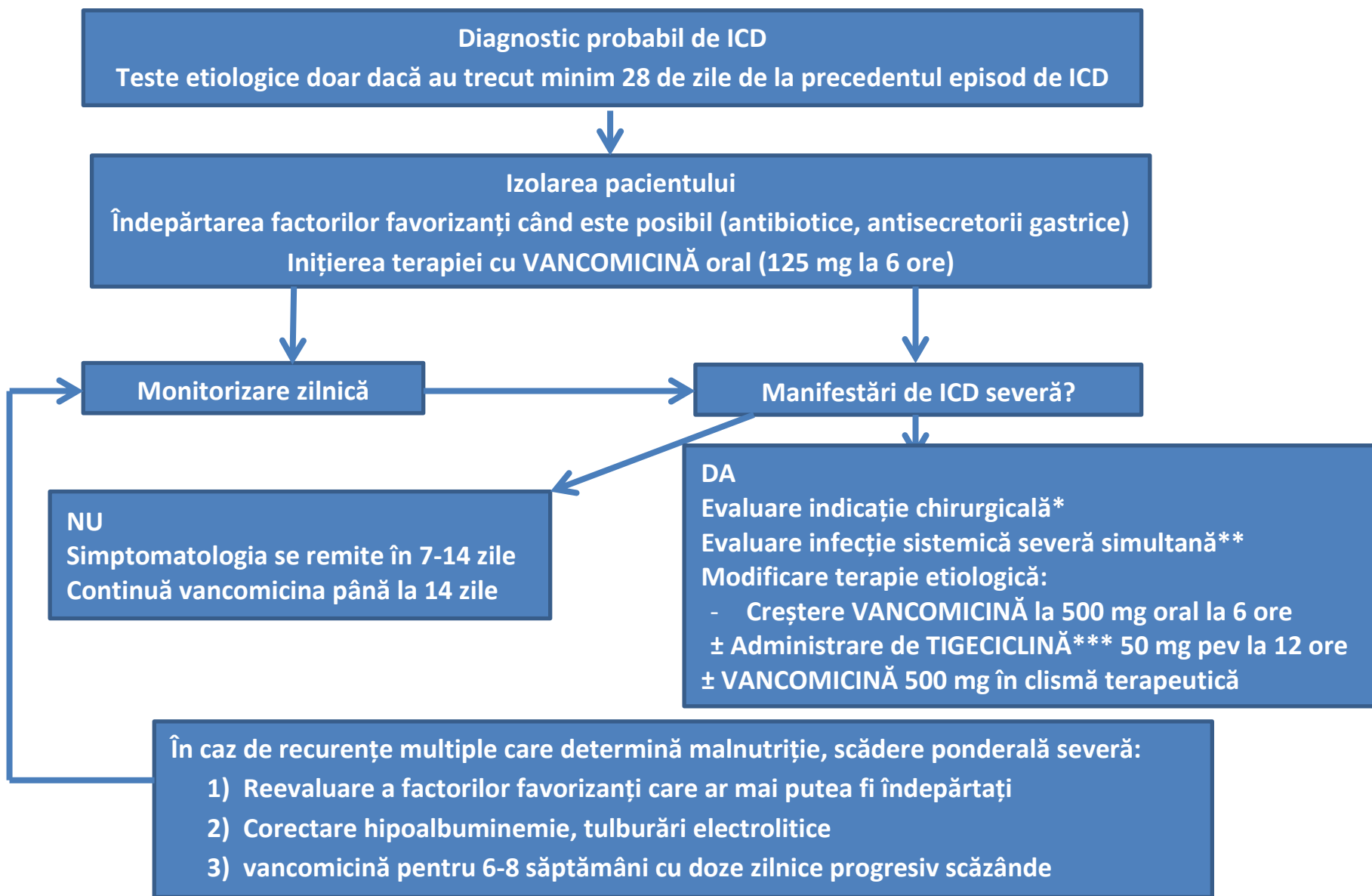


Figura 4 – Atitudinea în cazul recidivelor repetate (cel puțin a doua recidivă)



NOTE

Indicațiile chirurgicale în cazul infecției determinate de *C. difficile includ, fără a se limita la:

- perforație colonică
- agravarea stării pacientului , "sepsis necontrolat" în pofida tratamentului medicamentos (inclusiv megacolon toxic și ileus sever)
- leucocitoză marcată, hiperlactacidemie, necesitatea administrării de vasopresoare
- boală cronică inflamatorie intestinală, intervenție chirurgicală intestinală recentă, administrare de imunoglobuline iv

****Argumente în acest sens pot fi:** hemoculturi pozitive, nivel crescut al procalcitoninei serice, evidențierea de focare septice

*****Tigeciclina se poate utiliza ca și terapie de salvare în cazurile amenințătoare de viață, mai ales dacă există argumente pentru o altă infecție bacteriană sistemică simultană**

4. RECOMANDĂRI PENTRU PREVENIREA TRANSMITERII INTERUMANE A ICD

a. Izolarea pacienților cu ICD probabil/cert și personal dedicat

- saloane special dedicate la nivel de spital, care au grupuri sanitare proprii și care sunt marcate corespunzător, în care să fie îngrijiți pacienți cu ICD provenind de pe toate secțiile,
- ...de către personal auxiliar și mediu alocat DOAR îngrijirii bolnavilor cu ICD
- Se vor utiliza pe cât posibil materiale sau echipamente de unică folosință și se vor evita cele re folosibile imposibil de decontaminat corect (de ex: fără termometre electronice)

b. Măsurile de protecție pentru persoanele care intră în saloanele cu pacienți cu ICD

- mănuși, halate de unică folosință, săpun lichid și prosoape de hârtie alocate pentru aceste saloane în cantitate corespunzătoare,
- disponibilitatea acestor materiale chiar în saloanele dedicate ICD
- colectarea corectă a materialelor folosite în salon (inclusiv a lenjeriei pacienților)
- dosarele medicale ale pacienților nu se introduc în salon
- ***spălarea pe mâini cu APĂ ȘI SĂPUN LICHID (nu cu soluții alcoolice, de curățare rapidă) a personalului medical, a pacienților și a vizitatorilor acestora se va efectua la fiecare ieșire din salon și după fiecare utilizare a toaletei***

c. Curățenia și dezinfecția

- Se va efectua inițial curățirea suprafețelor cu un detergent, în scopul îndepărtării substanțelor lipidice care inactivează dezinfectantul
- Continuare cu dezinfecție cu substanțe sporocide, cu un conținut de clor de minim 1000ppm, păstrat în condiții adecvate maxim 24 de ore după prepararea soluției (de ex. hipoclorit de sodiu 10%) ; alternativa este reprezentată de glutaraldehidă (atenție la toxicitatea acesteia !)
- ***dacă este disponibil un compus "doi într-unul" (detergent cu substanțe bioactive și soluții clorigene) acesta este preferat deoarece reduce riscul inactivării excesive a dezinfectantului, a reutilizării materialului moale...***

- există posibilitatea de a recurge suplimentar la vaporizare cu peroxid de hidrogen pentru a îmbunătăți eficiența dezinfecției terminale
- echipă de curățenie dedicată pentru curățenia acestor saloane, cu ustensile utilizate doar în aceste saloane
- se vor respecta cu strictețe protocoalele de decontaminare, dezinfecție a ustensilelor, precum și depozitarea lor în spații special destinate

d. Educația pacienților/familiilor lor (20)

- broșuri pentru informarea pacienților/ membrilor familiilor în privința regulilor de respectat
- asigurarea condițiilor pentru ca vizitatorii să respecte aceleași măsuri de protecție ca și personalul medical

Probleme particulare

i) Când încetează izolarea

În momentul de față se consideră că măsurile de izolare pentru pacientul ICD pot să înceteze la 48-72 de ore după normalizarea tranzitului intestinal și remisia simptomatologiei; nu există însă suficiente date privind riscul de contaminare ulterior. (21)

ii) Ce cazuri sunt luate în discuție pentru raportare?

- cazurile de ICD cert – conform definițiilor acceptate la nivel european
- cazurile de suspiciune de ICD – conform unei definiții ad-hoc: tablou clinic + factori de risc pentru ICD, dacă nu se pot practica teste de detecție a toxinelor/genelor care le codifică sau dacă aceste teste sunt negative, dar nu există o explicație alternativă ICD la acel pacient.

5.INFECȚII DETERMINATE DE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* - PRINCIPII DE ACȚIUNE PENTRU MEDICII DE FAMILIE

Apariția ICD este o consecință a multiplicării bacteriei și a eliberării de toxine în intestinul persoanelor deja colonizate cu aceasta. Estimările efectuate indică o proporție a portajului intestinal de *C. difficile* de 3-11% din populația generală adultă (22, 23); această colonizare se produce de regulă în mediu spitalicesc, dar în ultimul timp s-au evidențiat tot mai multe cazuri de infecții comunitare, la persoane care conviețuiesc cu excretori de spori de *Clostridium* (în mediu instituțional: cămine de vârstnici sau în mediu familial). Limitarea colonizării este mai greu de realizat chiar și în instituții medicalizate (spitale, cămine pentru persoane vârstnice); în schimb, se pot evita factorii care favorizează multiplicarea excesivă a bacteriei. Factorul favorizant cel mai frecvent este administrarea de antibiotice active împotriva florei intestinale, dar inactive asupra *C. difficile* (de aici și eticheta de diaree postantibiotică); alți factori favorizanți sunt: administrarea de imunosupresoare, administrarea de antisecretorii gastrice (mai bine demonstrat pentru inhibitorii de pompă de protoni), chirurgia intestinului. S-a constatat că prin continuarea administrării de antibiotice de uz sistemic după debutul simptomatologiei ICD (altele decât cele folosite în tratamentul acesteia), se prelungește evoluția bolii, crește riscul de deces și cel de recidivă. De aceea o orientare diagnostică precoce este utilă, deoarece permite identificarea și eliminarea factorului favorizant și inițierea tratamentului adecvat. Evoluția ICD poate să fie mult diferită, de la o diaree banală ce se remite la întreruperea acțiunii factorului favorizant, la forme extrem de severe (megacolon toxic, șoc) în care letalitatea poate depăși 70% în pofida recursului la măsuri de terapie intensivă (1,2). În plus, dintre pacienții care supraviețuiesc, aproximativ 25% au o recidivă a ICD în următoarele 10-12 săptămâni (adesea în prima lună după remiterea simptomatologiei episodului inițial) (24, 25). În cadrul activității sale, medicul de familie poate veni în contact cu astfel de cazuri și poate contribui la reducerea semnificativă a incidenței ICD și a recidivelor acesteia. În sprijinul său vine această informare în care sunt descrise principalele situații în care este posibil să interfere cu endemia de ICD.

a. Când prescriu antibiotice? Ce antibiotice?

Studii efectuate în variate regiuni ale globului au indicat că dintre prescrierile de antibiotice o proporție de cel puțin 30-50% nu se justifică (26). Reducerea numărului de prescripții inutile de antibiotice este principala modalitate prin care se poate realiza scăderea incidenței ICD (atât a primelor episoade cât și a recidivelor). De aceea, înaintea oricărei prescripții medicul de familie ar trebui să se întrebe:

i) Există o indicație certă de prescriere a acestui antibiotic? Dacă nu sunt sigur, îl prescriu pentru confortul fizic al pacientului sau pentru confortul meu psihic?

Infecțiile virale respiratorii și ORL sunt situațiile clinice în care se prescriu cel mai frecvent antibiotice în mod nejustificat - rinita acută, angina acută veziculoasă, laringita acută, traheobronșitele acute sunt aproape exclusiv de origine virală.

ii) Dacă antibioticul este necesar, pot să prescriu unul cu presiune de selecție a *Clostridium difficile* mai redusă?

Dintre clasele de antibiotice existente, fluorochinolonele, cefalosporinele de generație 2-4, clindamicina și carbapenemele sunt cele cu riscul cel mai ridicat de a determina ICD; la polul opus se află ciclilinele, cotrimoxazolul, nitrofurantoinul, fosfomicina.(27)

MESAJ: Încercați să răspundeți cât mai corect la aceste întrebări și să întrerupeți imediat prescrierea oricărui antibiotic pentru care nu există argumente să fie administrat.

b. Când prescriu antibiotice în boala diareică?

O situație mai delicată este cea a pacienților care se prezintă la medic pentru un sindrom diareic. Prescrierea unui antibiotic este probabil necesară în mai puțin de 50% din totalul acestor situații. Două aspecte merită menționate în mod particular:

i) Tratamentul antibiotic nu se justifică în cazul unui pacient afebril, cu scaune lichidiene voluminoase, asociind vărsături, mai ales dacă se constată existența unui focar epidemic – probabil toxiinfecție alimentară

ii) În cazul unei diarei la persoane adulte (mai ales la vârstnici), în special caz izolat înregistrat în sezonul rece, cu/fără febră, fără vărsături, ar trebui avută în

vedere și ICD. Anamneza poate clarifica existența factorilor de risc, în primul rând administrarea recentă de antibiotice.

c. Când mă gândesc la ICD?

Cei mai afectați de ICD sunt vârstnicii cu afecțiuni neoplazice în special digestive:

- într-un interval de maxim 12 săptămâni după administrare de antibiotice, imunosupresoare, antisecretorii gastrice sau intervenții chirurgicale pe intestin
- la care apare o diaree cu scaune adesea cu mucozități și uneori cu sânge ± febră, fără vărsături
- în afara unui focar de toxinfecție alimentară
- mai ales dacă sunt/au fost de curând spitalizați (și cu atât mai mult cu cât spitalizarea a avut loc într-o secție unde au existat astfel de cazuri)

d. Ce conduită este indicată la pacientul suspect de ICD?

Două principii importante trebuie respectate la un pacient cu posibilă ICD:

- Nu inițiază tratament antibiotic sistemic (mai ales evită fluorochinolonele!)
- Trimite pacientul pentru evaluare diagnostică și îngrijire în mediu spitalicesc

Deși poate exista o tentație de temporizare (așteaptă și vezi dacă tratamentul simptomatic nu este cumva suficient), în fața unui pacient vârstnic la care suspicionezi o ICD nu ezita și îndrumă-l rapid pentru evaluare corespunzătoare (către spitalul de unde a fost recent externat sau, dacă nu a fost internat, către un spital de boli infecțioase).

e. Ce atitudine trebuie adoptată la pacientul cu ICD recent (mai puțin de 3 luni) care revine cu o simptomatologie evocatorie de infecții?

Pentru a nu crește nejustificat riscul unei recidive a ICD este necesară respectarea următoarelor principii:

- dacă nu este absolut necesar nu se administrează antibiotic sistemic (în special atenție la infecțiile virale care NU necesită terapie antibiotică)
- dacă este totuși obligatorie prescrierea unui antibiotic, ar trebui preferat unul cu risc redus de a favoriza apariția unui nou episod de ICD

f. Când prescriu antisecretorii gastrice?

Antisecretoriile gastrice sunt o altă clasă de medicamente prescrisă excesiv.

Dintre acestea pentru inhibitorii de pompă de protoni - IPP (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol...) a fost demonstrat în mod cert creșterea riscului de apariție a ICD. Un risc suplimentar îl reprezintă asocierea dintre IPP și antibiotice, așa cum se întâmplă, de exemplu, în eradicarea infecției determinate de *Helicobacter pylori*, o atitudine terapeutică adoptată mult mai frecvent față de indicațiile sale reale.

6.BIBLIOGRAFIE

1. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y *et al.* Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; 144: 433–439.
2. Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O *et al.* Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg.* 2007; 245: 267-72.
3. Loo VG, Poirier L, Miller MA, *et al.* A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2442–9
4. Kuehne SA, Collery MM, Kelly ML, Cartman ST, Cockayne A, Minton NP. Importance of toxin A, toxin B, and CDT in virulence of an epidemic *Clostridium difficile* strain. *J Infect Dis.* 2014; 209: 83-6
5. Roupheal NG, O'Donnell JA, Bhatnagar J *et al.* *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an emerging threat to pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 635.
6. Limbago BM, Long CM, Thompson AD, *et al.* *Clostridium difficile* strains from community-associated infections. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3004–7.
7. Dumyati G, Stevens V, Hannett GE *et al.* Community-associated *Clostridium difficile* infections, Monroe County, New York, USA. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 392–400.
8. Benea S, Popescu GA, Badicut I, Florea D, Petrache D, Gavrilu L, *et al.* *Clostridium difficile* infections hospitalized in Romanian Institute of Infectious Diseases during the first three months of 2012. Poster Presentation, 4th International C. *difficile* Symposium, September 20th to 22 th, Bled, Slovenia.
9. Rafila A, Indra A, Popescu GA *et al.* Occurrence of *Clostridium difficile* infections due to PCR ribotype 027 in Bucharest, Romania, 2011 to 2012. *J Infect Dev Ctries* (in press)
10. Crobach MJT, Goorhuis A, Kelly CP *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1053–66
11. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y *et al.* Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; 144: 433–9.
12. Chopra T, Miller M, Severson R *et al.* ATLAS - A Bedside Scoring System –Predicting Mortality Due to *Clostridium Difficile* Infection (CDI) in Elderly Hospitalized Patients. P452, 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, 2010
13. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 2): 1–26
14. Koss K, Clark MA, Sanders DSA, Morton D, Keighley MRB, Goh J. The outcome of surgery in fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 149–154.
15. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B *et al.* Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2010; 11: 299-305.
16. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422–31.

17. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281–9.
18. Catalogul National al preturilor medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piata – Ian 2014. Accesat la www.ms.gov.ro/documente/CaNaMed%20Ianuarie202014_878_1745
19. Koo HL, Koo DC, Musher DM et al. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 598 – 605.
20. Popescu GA, Serban R Ghidul pacientului cu ICD și al familiei sale. Accesat la 19 mai 2014, la adresa: http://www.insp.gov.ro/cnscbt/index.php?option=com_docman&Itemid=50
21. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: S43-9
22. McFarland L. V., Brandmarker S. A., Guandalini S. Pediatric *Clostridium difficile*: a phantom menace or clinical reality? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 220–31
23. Eyre DW, Griffiths D, Vaughan A et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonisation and onward transmission. *PLoS One*. 2013; 8: e78445.
24. Kuijper EJE, Coignard BB, Tüll PP. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (suppl 6): 2–18.
25. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769–75.
26. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR et al. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics*. 1998; 101: 163–5.
27. Mullane KM, Miller MA, Weiss K et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 440-447.

Anexa 1

Infecția determinată de *Clostridium difficile* (ICD) – informare pentru public

- *Clostridium difficile* este o bacterie care se întâlnește în intestinul a 1-3% din populația adultă; la cea mai mare parte a acestora nu se produc manifestări clinice deoarece existența florei intestinale obișnuite reușește să împiedice multiplicarea *Clostridium difficile*
- Totuși, în situații în care această floră intestinală normală se reduce numeric (cel mai adesea după administrare de antibiotice) *Clostridium difficile* are condiții favorabile să se multiplice și să elibereze toxine ce afectează colonul cauzând simptomatologia ICD
- *Clostridium difficile* poate rezista timp de săptămâni în mediul înconjurător sub formă de spori (bacterii cu un înveliș special, foarte rezistent); odată luați pe mâini și apoi ingerați sporii vă vor coloniza intestinul

Care sunt manifestările ICD?

- diaree cu scaune lichidiene (uneori cu mucus și sânge), extrem de mirositoare
- se pot asocia febră, dureri abdominale, greață, inapetență (foarte rar vărsături)
- cele mai multe cazuri evoluează favorabil; există însă și situații de afectare severă a colonului, când se poate ajunge la încetarea tranzitului intestinal (ileus) cu meteorism abdominal important, șoc, insuficiență renală, degradarea funcțiilor altor organe implicand un risc vital pentru pacient

Când ar trebui să vă gândiți că aveți ICD?

Este probabil să aveți ICD când manifestările descrise sunt asociate uneia dintre următoarele situații:

- urmați sau ați urmat de curând un tratament antibiotic (în ultimele 2-3 luni)
- ați fost spitalizat sau instituționalizat (spre exemplu centru de recuperare, cămin pentru persoane vârstnice)
- aveți peste 65 de ani
- ați fost operat recent la nivelul intestinului
- aveți un tratament cu medicamente imunosupresoare (de ex: citostatice)
- aveți boli severe
- ceilalți membri ai familiei nu au sindrom diareic

Pentru a reduce riscul de a avea ICD luați antibiotic doar atunci când este justificat și prescris de un medic; nu insistați să vi se prescrie sau să obțineți antibiotice fără prescripție din farmacii. Pentru orice prescripție de antibiotic primită întrebați medicul dacă este absolut necesară.

Cum se confirmă ICD?

- unele laboratoare au posibilitatea de a evidenția în scaunul diareic toxinele *Clostridium difficile* (sau alte teste echivalente).

Există riscul de a contamina alte persoane în timpul ICD?

- Da. *Clostridium difficile* rezistă mult timp pe mâinile pacientului atât timp cât nu sunt **bine spălate cu apă și săpun**. De asemenea, bacteria poate rezista pe obiectele din jurul pacientului,

pe echipamente medicale atât timp cât nu sunt dezinfectate cu substanțe care conțin **clor sau care eliberează oxigen. Soluțiile alcoolice pentru igienizarea rapidă a mâinilor NU distrug Clostridium difficile.**

- Pentru a preveni apariția altor cazuri de ICD, pacientul, membrii de familie, vizitatorii săi și personalul medical care îl îngrijește trebuie să își spele mâinile la ieșirea din camera pacientului.

Cum pot reduce riscul de contagiune pentru membrii familiei mele dacă am ICD și sunt îngrijit la domiciliu?

- spălați-vă mâinile cu săpun și cu apă caldă după fiecare utilizare a toaletei și înainte de mese; folosiți săpun lichid (cel solid se poate popula cu germeni)
- igienă personală strictă – nu folosiți în comun prosoapele; dacă este posibil, folosiți o altă toaletă față de cea utilizată de ceilalți membri ai familiei (dacă nu, dezinfectați toaleta după fiecare folosire cu substanțe ce conțin clor)
- spălați hainele cu apă fierbinte (programul cu cea mai înaltă temperatură), separat de cele ale restului familiei
- spuneți membrilor familiei să își spele mâinile cu apă și săpun și să le usuce bine după ce v-au ajutat/asistat
- în cazul în care ați folosit scutece de protecție, acestea ar trebui colectate separat de restul deșeurilor menajere și inactivate în mod particular

Ce se întâmplă dacă ICD se declanșează în timp ce sunt internat?

Este foarte important să informați personalul medical de îndată ce ați constatat apariția scaunelor diareice!

- veți fi mutat într-o cameră singur sau cu alți pacienți cu ICD, cu grup sanitar și chiuvetă proprii
- spălarea riguroasă a mâinilor după utilizarea toaletei și înainte de mese.
- solicitați ajutorul personalului medical ori de câte ori aveți nevoie
- personalul medical care vă îngrijește va purta mănuși, halate de protecție și își va spăla mâinile după ce va efectua manoperele de îngrijire necesare

Dacă ați constatat că nu se procedează în acest mod, solicitați personalului medical să se conformeze.

Pot fi vizitat cât timp am ICD?

- DA, cu condiția ca vizitatorii să nu aibă unul dintre factorii care cresc riscul de a face ICD (de ex – cât timp acestia urmează tratament cu antibiotice); în caz de dubiu, întrebați personalul medical.
- Vizitatorii vor trebui să aplice aceleași măsuri de protecție ca și personalul medical: echipament de protecție, nu se așează pe patul pacientului, nu utilizează toaletele pacienților, OBLIGATORIU spălarea mâinilor cu apă și săpun la plecare.

Când nu mai sunt contagios?

- Se consideră că după 48-72 de ore de la normalizarea tranzitului intestinal riscul se reduce foarte mult și se pot întrerupe izolarea și măsurile de precauție descrise
- Riscul reapare însă în cazul recidivei ICD.

Cum se tratează ICD?

- în cazurile în care ICD a fost declanșată de administrarea de antibiotic, aceasta se va întrerupe ori de câte ori este posibil
- se administrează pe cale orală un antibiotic activ asupra *Clostridium difficile* (metronidazol sau vancomicină)
- hidratare corectă pentru a compensa pierderile cauzate de diaree și de febră
- în foarte rare cazuri cu evoluție severă (aprox 1-2% din totalul ICD) este necesară o intervenție chirurgicală pentru a se îndepărta porțiunea de intestin afectată; această intervenție poate dubla șansele de supraviețuire pentru pacienții cu forme severe de ICD

Din cauza ICD investigațiile/intervențiile la care sunt programat vor fi amânate?

- În general NU, cu condiția ca personalul medical să ia măsurile necesare pentru a evita răspândirea *Clostridium difficile*
- DA, dacă aveți o formă severă de ICD.

Când pot fi externat?

De regulă veți rămâne în spital până când diareea se remite, iar starea generală se îmbunătățește. Uneori medicul vă va prescrie continuarea tratamentului la domiciliu.

Odată vindecat, simptomele pot să reapară?

Da, la aproximativ 25-30% dintre pacienți manifestările reapar într-un interval de 1-12 săptămâni. Dacă această situație survine, solicitați rapid consult medical în cadrul căruia amintiți că ați avut de curând ICD.

Nu luați medicamente constipante (de ex: loperamid)!

De asemeni, dacă aveți o altă infecție care necesită tratament antibiotic spuneți medicului că ați avut de curând ICD pentru a alege acele antibiotice care nu cresc semnificativ riscul de a recidiva.

Nu luați antibiotice din proprie inițiativă!