

Πρόληψη λοίμωξης και υποτροπών

Ν. Κυριάκος

Επιμελητής Γαστρεντερολογικής Κλινικής 401 ΓΣΝΑ, Διδάκτωρ Ιατρικής Αθηνών

Το *Clostridium difficile* (CD) είναι ένα σπορογόνο, Gram αρνητικό, αναερόβιο, εντεροπαθογόνο μικρόβιο. Ο βάκιλλος αυτός είναι υπεύθυνος για ουσιαστικά όλες τις περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, για το 15-25% των περιστατικών διαρροιών σχετιζόμενων με αντιβιοτικά, ενώ αποτελεί και το συχνότερο αίτιο μολυσματικής διάρροιας στα νοσοκομεία. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου της λοίμωξης από το CD (*Clostridium difficile* associated infection-CDI) είναι ηλικία άνω των 65 ετών, προηγούμενη νοσηλεία σε νοσοκομείο και πρόσφατη θεραπεία με αντιβιοτικά.

Λόγω της αυξημένης επίπτωσης, της σοβαρότητας, αλλά και του κόστους που σχετίζονται με τη CDI, γίνεται εύκολα αντιληπτή η μεγάλη σημασία της πρόληψης τόσο της ίδιας της λοίμωξης όσο και των υποτροπών της. Οι μέθοδοι πρόληψης που έχουν μελετηθεί είναι οι εξής: 1. Η τήρηση των κανόνων υγιεινής και η αποφυγή μετάδοσης από άτομο σε άτομο, 2. Η ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών και δευτερευόντως των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ), 3. Η συγχορήγηση προβιοτικών σε συνδιασμό με τα αντιβιοτικά και 4. Η ανοσοποίηση (ενεργητική ή παθητική).

1. Αποφυγή μετάδοσης της λοίμωξης ενδονοσοκομειακά

Οι CD σπόροι είναι ιδιαίτερα ανθεκτικοί και μπορούν να παραμείνουν για μήνες στις επιφάνειες, γεγονός που ευνοεί την εύκολη μετάδοσή τους. Για το λόγο αυτό έχουν εκδοθεί πρόσφατα συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αποφυγή της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης της λοίμωξης από τις αρμόδιες Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες Εταιρείες (Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases).^{1,2} Αυτές είναι:

α. Υψηλός δείκτης υποψίας και έγκαιρη διάγνωση της CDI μέσω συχνών εξετάσεων κοπράνων σε όλους τους ασθενείς (ενδονοσοκομειακούς ή μη) που εμφανίζονται με κλινική εικόνα πιθανής CDI, ειδικότερα στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

β. Σχολαστικό πλύσιμο των χεριών του ασθενούς και των ατόμων που έρχονται σε επαφή μαζί του (συγγενείς ή υγειονομικό προσωπικό) όχι με αλκοολούχο διάλυμα, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι δε σκοτώνει τους σπόρους, αλλά με σαπούνι και νερό. Ιδιαίτερα τα σαπούνια που περιέχουν χλωρεξιδίνη είναι τα πιο αποτελεσματικά. Απαραίτητη προφανώς είναι η και χρήση ποδιάς και γαντιών μιας χρήσης του νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού που έρχεται σε επαφή με τον ασθενή.

γ. Απομόνωση των ασθενών με επιβεβαιωμένη CDI σε ξεχωριστό θάλαμο με ατομική τουαλέτα (εάν είναι εφικτό) και τοποθέτηση ενημερωτικής πινακίδας με τις σχετικές οδηγίες προφύλαξης στην πόρτα του θαλάμου. Χρήση ξεχωριστών υλικών ιατρικού εξοπλισμού (πιεσόμετρα, στηθοσκόπια, θερμομέτρα κ.ο.κ) για αυτούς τους ασθενείς τα

οποία στη συνέχεια θα απολυμανθούν, όπως και ο θάλαμος νοσηλείας μετά το εξιτήριο με σποροκτόνες ουσίες (ισχυρά διαλύματα χλωρίνης, 1000–5000 ppm).^{3,4} Τα μέτρα ισχύουν μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων, αν και μερικοί ειδικοί προτείνουν συνέχιση της απομόνωσης και των λοιπών μέτρων για τουλάχιστον 48 ώρες μετά την ύφεση της συμπτωματολογίας. Καλλιέργεια του CD από το περιβάλλον είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί και δε συστήνεται ως ρουτίνα.⁵

Συστήνεται η δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών από την Επιτροπή Λοιμώξεων του κάθε νοσοκομείου προς το υγειονομικό προσωπικό για κάθε ύποπτη ή επιβεβαιωμένη περίπτωση CDI σε μορφή λίστας (checklist), που θα εφαρμόζονται αυστηρά και απαρέγκλιτα από όλους τους εμπλεκόμενους. Ενδεικτικά σε Νοσοκομείο (Brigham and Women's Hospital, Βοστώνη) που δημιουργήθηκαν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες και εφαρμόστηκαν για διάστημα 2 ετών η επίπτωση της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης της CDI μειώθηκε κατά 40%.⁶

2. Ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών και των ΑΑΠ

Η προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών ιδιαίτερα κλινταμυκίνης, κεφαλοσπορινών και φλουοροκινολονών αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της CDI. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο περιορισμός των συγκεκριμένων αντιβιοτικών μείωσε την επίπτωση εμφάνισης της CDI.^{7,8,9} Ορθολογική χρήση αντιβιοτικών σημαίνει αποφυγή τους όταν δεν υπάρχει ουσιαστική ένδειξη λήψης τους (κοινό κρυολόγημα, ασυμπτωματική μικροβουριά σε γυναίκα μη εγκυμονούσα κ.ο.κ) αλλά και επιλογή των αντιβιοτικών εκείνων με την μικρότερη αιτιολογική συσχέτιση με την CDI στις ομάδες υψηλού κινδύνου.¹⁰

Όσο αφορά τη σχέση ΑΑΠ και CDI, μια μετα-ανάλυση 29 μελετών οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η λήψη ΑΑΠ αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης CDI (pooled odds ratio = 2.15, 95 % confidence interval (CI) 1.81 – 2.55)¹¹. Επίσης 2 πρόσφατες μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν και ισχυροποίησαν την άνω συσχέτιση.^{12,13} Συστήνεται λοιπόν η χρήση των ΑΑΠ μόνο σε συγκεκριμένες ενδείξεις και να αποφεύγεται το συχνό φαινόμενο της υπερσυνταγογράφησης τους.

3. Συγχορήγηση προβιοτικών

Πολλές μετα-αναλύσεις έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης προβιοτικών (*L.rhamnosus GG* και *S.bouliardii*), στη μείωση της επίπτωσης της διάρροιας που σχετίζεται με τη λήψη αντιβιοτικών, αλλά υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που να επιβεβαιώνουν την ίδια επίδραση στη μείωση εμφάνισης της CDI. Μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση σκευάσματος γιαουρτιού, που περιείχε *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* και *Streptococcus thermophilus* μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης CDI στους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, στους οποίους είχε γίνει συνταγογράφηση αντιβιοτικών.¹⁴ Τα μειονεκτήματά της ήταν ο μικρός αριθμός ασθενών, ο αποκλεισμός από τη μελέτη των ασθενών που ελάμβαναν αντιβιοτικά υψηλού κινδύνου (π.χ κλινταμυκίνη) και το υψηλό ποσοστό εμφάνισης CDI στην ομάδα placebo συγκριτικά με τις υπόλοιπες παρόμοιες μελέτες.

Σε άλλη μελέτη με 255 ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, οι ερευνητές συγχορηγώντας κάψουλες με 2 είδη προβιοτικών (*Lactobacillus acidophilus* CL1285 και *L.casei* LBC80R) επιβεβαίωσαν τη μείωση του ποσοστού εμφάνισης τόσο της διάρροιας που σχετίζεται με τη λήψη αντιβιοτικών όσο και της CDI συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο.¹⁵

Από την άλλη, η μεγαλύτερη μελέτη όλων που συμπεριέλαβε 2941 ενδονοσοκομειακούς ασθενείς, άνω των 65 ετών και τους τυχαίοποίησε να λάβουν είτε συνδιασμό προβιοτικών (*lactobacilli* και *bifidobacteria*) είτε εικονικό φάρμακο για 21 ημέρες, δεν κατάφερε να

αναδειξει πλεονέκτημα των προβιοτικών στην αποτροπή τόσο της ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας όσο και της διάρροιας σχετιζόμενης με τα αντιβιοτικά.¹⁶

Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση προβιοτικών σε τακτική βάση με σκοπό την αποφυγή εμφάνισης CDI, αλλά ίσως έχει νόημα η προφυλακτική χορήγησή τους μόνο στις ομάδες υψηλού κινδύνου.

4. Ανοσοποίηση έναντι του CD

Η παρατήρηση ότι ασθενείς που έχουν υψηλά επίπεδα αντισωμάτων IgG έναντι των τοξινών A και B δεν εκδηλώνουν νόσο και μένουν ασυμπτωματικοί φορείς ενώ ασθενείς με χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων εμφανίζουν συχνές υποτροπές της λοίμωξης¹⁷ οδήγησε τους ερευνητές να στραφούν στην πρόκληση ανοσοποίησης έναντι των τοξινών A και B του CD, είτε ενεργητικής (εμβολιασμός) είτε παθητικής (μονοκλωνικά αντισώματα).

Συγκεκριμένα, την τελευταία δεκαετία γίνεται προσπάθεια δημιουργίας αποτελεσματικών εμβολίων έναντι στο CD, τα οποία ουσιαστικά περιέχουν γενετικά επεξεργασμένες αδρανοποιημένες τοξίνες A και B του μικροβίου που προκαλούν αυξημένη παραγωγή των αντισωμάτων IgG έναντι αυτών των τοξινών. Υπάρχουν αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη 3 μελέτες και αναμένεται σε μερικά χρόνια να κυκλοφορήσει συγκεκριμένο εμβόλιο, το οποίο προφανώς θα απευθύνεται σε συγκεκριμένες ομάδες του πληθυσμού (ηλικιωμένοι, ανοσοκατεσταλμένοι, ασθενείς με προγραμματισμένες ή συχνές νοσηλείες σε νοσοκομεία, ασθενείς με παθήσεις που απαιτούν συχνή χρήση αντιβιοτικών).^{18,19,20}

Η παθητική ανοσοποίηση, από την άλλη πλευρά, έχει κυρίως χρήση στη μείωση των υποτροπών της CDI. Οι Lowy και οι συνεργάτες του, στη σημαντικότερη μελέτη στον τομέα αυτό, χορήγησαν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των τοξινών A και B σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα CDI με αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση των υποτροπών 84 ημέρες μετά (εμφάνιση της λοίμωξης σε ποσοστό 7% έναντι 25% της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο).²¹ Μειονεκτήματα αυτής της προσέγγισης είναι το υψηλό κόστος των μονοκλωνικών αντισωμάτων και ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής τους.

Αποφυγή υποτροπών της λοίμωξης

Στόχος της θεραπείας της CDI είναι η πλήρης ύφεση της συμπτωματολογίας και όχι η αρνητικοποίηση του τεστ ανίχνευσης της τοξίνης του CD στα κόπρανα. Θετικό τέστ δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης υποτροπής.²²

Ασθενείς υποψήφιοι για υποτροπή είναι ηλικιωμένοι, ανοσοκατεσταλμένοι και οι ασθενείς με σοβαρή νόσο. Ειδικά μέτρα αποφυγής των υποτροπών της λοίμωξης είναι:

α. η ορθολογική θεραπευτική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς λοίμωξης τηρώντας απαρέγκλιτα τις κατευθυντήριες οδηγίες.

β. η διακοπή των υπόλοιπων αντιβιοτικών που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας της CDI εφόσον αυτό είναι δυνατό.^{23,24}

γ. Η χορήγηση εμβολίου και μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των τοξινών A και B (όχι ακόμα διαθέσιμα στην Αγορά) όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Οι μελέτες χορήγησης ανοσοσφαιρινών (IVIg) σε ασθενείς με συχνές υποτροπές λόγω της χαμηλής ανοσολογικής απάντησης που χαρακτηρίζει τους συγκεκριμένους ασθενείς δεν έχουν αναδείξει ικανοποιητικό όφελος από τη χρήση τους.^{25,26,27}

Συμπερασματικά η πρόληψη της CDI προϋποθέτει την αυστηρή τήρηση συγκεκριμένων κανόνων υγιεινής τόσο από το υγειονομικό προσωπικό όσο και από τον ασθενή και το περιβάλλον του και την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών και δευτερευόντως των αναστολέων αντλίας πρωτονίων. Η συγχορήγηση προβιοτικών μαζί με τα αντιβιοτικά ίσως έχει θέση στη μείωση των υποτροπών ιδίως στις ομάδες υψηλού κινδύνου χωρίς βέβαια να υπάρχουν ισχυρά δεδομένα, ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα των μελετών (φάσης III) για την έγκριση της κυκλοφορίας εμβολίου (με αδρανοποιημένη τοξίνη A και B) έναντι του μικροβίου.

Βιβλιογραφία

1. 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(5):431–455.
2. 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(12):1067–1079.
3. Best EL, Fawley WN, Parnell N, et al. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis* 2010;50:1450–1457.
4. Hacek DM, Ogle AM, Fisher A, et al. Significant impact of terminal room cleaning with bleach on reducing nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Contr* 2010;38:350–353.
5. Wilcox MH, Fawley WN, Parnell P et al. Value of lysozyme agar incorporation and alkaline thioglycollate exposure for the environmental recovery of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 2000;44(1):65–69.
6. Abbett SK, Yokoe DS, Lipsitz SR, et al. Proposed Checklist of Hospital Interventions to Decrease the Incidence of Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2009;30(11):1062-1069
7. Climo MW, Israel DS, Wong ES, et al. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile* -associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 989 – 95 .
8. Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, et al. Long-term surveillance of cefoxatime and piperacillin — tazo-bactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhea. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 168 – 72 .
9. Valiquette L, Cossette B, Garant MP et al. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile* -associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis* 2007; 45: S112 – 21.
10. Doernberg SB, Winston LG, Deck DH, Chambers HF. Does doxycycline protect against development of *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 2012;55(5):615–620.
11. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 : 225 – 33.
12. Janarthanan S, Ditah I, Phil M et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 : 1001 – 10 .
13. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 : 1011 – 9.
14. Hickson M, D' Souza AH, Muth N et al. Use of probiotic lactobacillus preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007; 335 : 80
15. Gao XW, Mubasher M, Fang CY et al. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic

associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1636–41.

16. Allen SJ, Wareham K, Wang D et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013 Oct 12;382:1249-57.

17. Kyne L, Warny M, Qamar A et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390–7.

18. Foglia G, Shah S, Luxemburger C et al. *Clostridium difficile*: development of a novel candidate vaccine. *Vaccine*. 2012 Jun 19;30(29):4307-9

19. Baliban SM, Michael A, Shammaian B et al. An optimized, synthetic DNA vaccine encoding the toxin A and toxin B receptor binding domains of *Clostridium difficile* induces protective antibody responses in vivo. *Infect Immun*. 2014;82(10):4080-91

20. Donald RG, Flint M, Kalyan N et al. A novel approach to generate a recombinant toxoid vaccine against *Clostridium difficile* *Microbiology* 2013; 159(7): 1254–1266.

21. Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21;362(3):197-205.

22. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1769–1775.

23. Le F, Arora V, Shah DN, Salazar M et al. A real-world evaluation of oral vancomycin for severe *Clostridium difficile* infection: implications for antibiotic stewardship programs. *Pharmacotherapy* 2012;32(2):129–134.

24. Harpe SE, Inocencio TJ, Pakyz AL et al. Characterization of continued antibacterial therapy after diagnosis of hospital-onset *Clostridium difficile* infection: implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* 2012;32(8):744–754.

25. Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, Pothoulakis C, LaMont JT, Flores A. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr* 1991;118:633–7.

26. O’Horo J, Safdar N. The role of immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2009;13:663–7.

27. Abougergi MS, Broor A, Cui W, Jaar BG. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe *Clostridium difficile* colitis: an observational study and review of the literature. *J Hosp Med* 2010;5:E1–9.