

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE BOLNIČKIH DIJAREJA POVEZANIH SA CLOSTRIDIUM DIFFICILE-OM

Janja Bojanjić^{1,2}, Ljiljana Marković-Denić³, Biljana Mijović^{4,5}

¹Medicinski fakultet Univerziteta Banja Luka, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Institut za javno zdravstvo Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju, Beograd

⁴Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

⁵Zavod za javno zdravlje, Užice, Srbija

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HOSPITAL-ACQUIRED CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED DIARRHEA

Janja Bojanjić^{1,2}, Ljiljana Marković-Denić³, Biljana Mijović^{4,5}

¹Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Institute of Public Health of Republic of Srpska, Banja Luka, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³Institute of Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

⁴Faculty of Medicine, University of East Sarajevo, Foca, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

⁵Institute of Public Health, Uzice, Serbia

SAŽETAK

Clostridium difficile je anaerobna, gram-pozitivna, sporogena bakterija čije spore mogu veoma dugo opstati u spoljašnjoj sredini. Spektrum bolesti prouzrokovane *Clostridium difficile*-om kreće se od dijareje, do pseudomembranoznog kolitisa i toksičnog megakolona. Posle 2000. godine povećana je učestalost ovih oboljenja u mnogim zemljama. *Clostridium difficile* luči dva glavna toksina A i B i dijagnoza se najčešće postavlja njihovim dokazivanjem u stolici. Najvažniji faktori rizika za nastanak oboljenja su: uzrast 65 godina i stariji, terapija antibioticima, teško osnovno oboljenje, plasiranje nazogastrične sonde, abdominalne hirurške intervencije i produžena hospitalizacija. Mere prevencije i kontrole širenja oboljenja u bolničkoj sredini uključuju izolaciju pacijenata, higijenu ruku, nošenje zaštitne opreme, pranje i dezinfekcija površina i medicinske opreme, racionalnu primenu antibiotika, kao i određene mere tokom epidemija.

Ključne reči: *Clostridium difficile*; epidemiologija; preventivna medicina.

UVOD

Pre više od sedamdeset godina (1935) izolovana je bakterija *Clostridium difficile* kao deo normalne crevne flore zdravih novorođenčadi, te se smatralo da nije patogena za čoveka. Iako se znalo da produkuje potentan toksin, tek 1978. godine je ustanovljeno da može izazvati pseudomembranozni kolitis i dijareju kod osoba koje primaju antibiotike. Više od 400 sojeva je identifikovano, ali samo sojevi koji luče toksin izazivaju oboljenja. Bolesti izazvane *C. difficile*-om najčešće se javljaju u zdravstvenim ustanovama gde mogu nastati i velike epidemije. Oboljenja su ređa u opštoj populaciji i tada izvor infekcije obično ne može da se utvrdi. Iako je dijareja najčešća klinička manifestacija infekcije izazvane *C. difficile*-om,

ABSTRACT

Clostridium difficile is an anaerobic bacterium which produces spores that can survive for a long time in the environment. The disease spectrum caused by *Clostridium difficile* ranges from diarrhea to toxic megacolon and collectively they are all called *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD). Since 2000, this pathogen has demonstrated an increased propensity to cause more frequent and virulent illness that is often refractory to treatment. *Clostridium difficile*-associated disease is usually diagnosed following the demonstration of toxins A and/or B in stool samples. The most important risk factors are: age over 65 years, broad-spectrum antibiotics, severe underlying illness, nasogastric intubation, gastrointestinal surgery, and longer hospital stay. The measures of prevention and control of *Clostridium difficile* in the health care settings include the appropriate use of isolation precautions, hand hygiene, protective clothing, environmental cleaning and cleaning of medical equipment, good antibiotic stewardship, and specific measures during outbreaks.

Key words: *Clostridium difficile*; epidemiology; preventive medicine.

spektrum bolesti kreće se od asimptomatske kolonizacije do veoma teške dijareje, pseudomembranoznog kolitisa, toksičnog megakolona, interstinalne perforacije, pa i smrtnog ishoda (1). Ova oboljenja su poznata kao bolesti povezane sa prisustvom *C. difficile* (*Clostridium difficile* associated diseases – CDAD).

C. difficile je anaerobna, gram-pozitivna, sporogena bakterija čije spore mogu veoma dugo da opstanu u spoljašnjoj sredini na različitim površinama i predmetima. U bolesničkim sobama se mogu zadržati na policama, naslonima kreveta, podovima i do 40 dana nakon otpusta obolele osobe (2).

Posle 2003. godine zapažena je povećana učestalost dijareja koje često ne reaguju na terapiju. Novi, vrlo virulentni ribotip 027 *C. difficile*-a počeo je da izaziva epidemije najpre u Kanadi (3) i SAD (4). Ovaj ribotip je 2005. prvi put registrovan i u Evropi, tj. u Engleskoj (5), a zatim u Holandiji (6) i ubrzo i u drugim zemljama. Zbog toga je i razvijen sistem nadzora nad *C. difficile*-om koji je već 2007. god. registrovan u 11, a 2008. god. u 16 zemalja Evrope (7).

Cilj ovog rada je da, u svetlu novih saznanja, prikaže najvažnije epidemiološke karakteristike bolničkih (nozokomijalnih) dijareja izazvanih *Clostridium difficile*-om.

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Da bi nastala dijareja uzrokovana *C. difficile*-om potrebna su bar tri uslova: promena normalnog odnosa bakterija koje naseljavaju digestivni trakt, produkcija toksina *C. difficile*-a i određene karakteristike domaćina. Normalna crevna flora odraslih osoba obično sprečava nastanak kolonizacije *C. difficile*-om.

C. difficile luči dva glavna toksina: enteroksin (toksin A) i citotoksin (toksin B). Ranije se smatralo da soj koji luči samo toksin B (A-/B+) ne može da izazove oštećenje sluzokože debelog creva. Međutim, nedavne studije su pokazale da je toksin B glavni determinant virulencije i da su avirulentni sojevi koji luče samo toksin A (8). Kuehne *et al.* (9) su na osnovu genetske analize zaključili da produkcija jednog ili oba toksina pokazuje citotoksičnu aktivnost *in vitro* i *in vivo*, tako de je sada aktuelna hipoteza o značaju oba toksina u nastanku oboljenja. Uloga trećeg toksina, nazvanog binarni toksin, nije još uvek dobro proučena, iako je izazvao epidemije sa vrlo teškom formom bolesti (10). *C. difficile* ribotip 027 koji je toksin A-pozitivan i toksin B-pozitivan i ima gen za binarni toksin, a takođe i 18bp deleciju i mutaciju na genu *tcdC*, dovodi do poremećaja ekspresije toksina A i B. Taj soj dovodi do velike produkcije toksina *in vitro*, a pored toga ima poseban značaj, jer je rezistentan na fluorohinolone. Istraživanje sprovedeno u 38 bolnica iz 14 evropskih zemalja pokazalo je da je prevalencija epidemičnog 027 soja *C. difficile*-a iznosila 6,2%, da su svi sojevi bili pozitivni na binarni toksin, bili rezistentni na eritromicin i moksifloksacin, ali senzitivni na metronidazol i vankomicin. Međutim, oboleli pacijenti su imali mnogo teži oblik bolesti (11). Model nastanka CDI je sledeći: pacijenti primljeni u bolnicu, mada intermitentno eksponirani sporama *C. difficile*-u imaju zanemarljiv rizik od nastanka oboljenja sve do primene antibiotika. Posle primene antibiotika, posebno penicilina proširenog spektra dejstva, cefalosporina ili klindamicina, remeti se normalna crevna flora, te kada kod takvih pacijenata *C. difficile* dospe u intestinalni trakt, on može da proliferiše i da kolonizuje sluzokožu ne izazivajući nikakve simptome

bolesti (asimptomatska kolonizacija), ukoliko se radilo o soju koji ne luči toksine ili soju koji luči toksine, ali je došlo do imunskog odgovora lučenjem IgG. Međutim, ukoliko izostane imunski odgovor, razvije se simptomatsko oboljenje (12, 13).

DEFINICIJA SLUČAJA

U odnosu na mesto ekspozicije, Udruženja za bolničku epidemiologiju Amerike (The Society for Healthcare Epidemiology of America – SHEA) definisalo je dijareju povezanu sa *C. difficile*-om kao: a) CDAC nastalu u zdravstvenoj ustanovi (*CDAD in healthcare facilities*) kao dijareju koja se javila 48 sati ili kasnije po prijemu u zdravstvenu ustanovu; b) CDAD u populaciji, ali stečena u bolnici, jeste dijareja koja se javila pre prijema u bolnicu ili u okviru 48 sati od prijema u bolnicu, pod uslovom da su se simptomi javili u okviru četiri nedelje posle prethodne hospitalizacije; c) CDAD u populaciji je dijareja koja je nastala u periodu kraćem od 48 sati od prijema u bolnicu, a da je prošlo više od 12 nedelja ako je pacijent prethodno bio hospitalizovan; d) neodređen CDAC slučaj – ukoliko se ne može primeniti ni jedna od prethodne tri navedene definicije, na primer, da je bolesnik dobio simptome u populaciji, ali da je bio hospitalizovan u okviru prethodnih 4–12 nedelja (14).

Navedeno Udruženje je zajedno sa Udruženjem za infektivne bolesti Amerike (The Infectious Diseases Society of America – IDSA), izdalo 2010. godine inovirane preporuke u kojima se umesto CDAD koristi termin *C. difficile* infekcije (*Clostridium difficile* infections – CDI), a definicija je bazirana na sledećim kriterijuma: a) ukoliko se javi tri ili više neformirane stolice tokom 24 časa, ili tokom manjeg broja konsektivnih sati, b) ukoliko je pozitivan test na prisustvo toksina u stolici bolesnika, ili kolonoskopski ili histopatološki se dokaže pseudomembranozni kolitis (15).

DIJAGNOZA

Dijagnoza CDAD se postavlja klinički i na osnovu laboratorijskih testova. S obzirom na to da samo sojevi *C. difficile*-a koji luče toksine izazivaju oboljenje, detekcija tih toksina u stolici je glavna laboratorijska metoda za dokazivanje ovog prouzrokovala. Najčešće se koristi enzimmunoesej test za dokazivanje toksina A i B u stolici. Senzitivniji je od ćelijskog citotoksičnog eseja. Postoji mnogo komercijalnih testova kojim se mogu dokazati ovi toksini. Toksin B se može detektovati testom citotoksičnosti u kulturi ćelija.

Pored toga, može se vršiti i kultivacija *C. difficile*-a, što predstavlja referentni test, odnosno „zlatni standard“. Testovi za detekciju same bakterije u stolici uključuju kultivisanje *C. difficile*-a na selektivnom CCF (cykloserin-

cefoxitin-fruktoza) agaru. Međutim, iako je ova metoda veoma specifična i osjetljiva, tehnički je zahtevna, a rezultati se dobijaju kasno (posle 48–96 h). Od molekularnih testova koristi se PCR (Polymerase Chain Reaction) kojim se u stolici dokazuje prisustvo jednog ili oba gena za produkciju toksina. Međutim, ovaj test nije u širokoj upotrebi.

SPEKTRUM BOLESTI

Dijareja je najčešća klinička manifestacija infekcije *C. difficile*-om, ali CDI obuhvata i pseudomembranozni kolitis, toksični megakolon i intestinalne perforacije (1). Kao i kod mnogih crevnih infekcija, kolonizacija, odnosno asimptomatsko kliconoštvo, dva do četiri puta je češća nego kliničko manifestno oboljenje. Abdominalni bolovi i grčevi su simptomi koji se sreću i u dijarejama druge etiologije, ali je kod CDI karakteristična profuzna dijareja sa vrlo tečnim, prljavozelenkastim stolicama neprijatnog mirisa. Temperatura, bolovi u abdomenu, periferna leukocitoza su česti simptomi, ali se javljaju kod manje od polovine pacijenata. Ipak, kliničari bi trebalo da upute stolicu na utvrđivanje toksina *C. difficile*-a uvek kada pacijent ima neobjašnjenu leukocitozu (14).

Nije utvrđena dužina inkubacionog perioda, odnosno period od unosa *C. difficile*-a do pojave prvih simptoma bolesti. Simptomi mogu da se jave odmah po započinjanju antibiotske terapije, čak samo posle doze date u hirurškoj profilaksi, ali i više nedelja pošto je terapija antibioticima završena, čak i nakon osam nedelja. Nakon kolonizacije, simptomi se obično javljaju posle 2–3 dana (14).

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Učestalost

Stope incidence CDI variraju u zavisnosti od tipa bolnica, zemalja i vremena kada se posmatraju. U čitavoj Severnoj Americi incidenca se neprekidno povećava u poslednjih petnaestak godina, uprkos uvedenim merama suzbijanja, a najveća se beleži u univerzitetskim bolnicama. U poslednjoj deceniji, broj obolelih se udvostručio (16). U studiji preseka (prevalencije) koja je sprovedena 2008. godini u 648 bolnica u SAD, utvrđeno je da je 13 od 1.000 hospitalizovanih pacijenata (94,4%) obolelo od CDI ili kolonizovano (17). To je viša stopa nego je ranije bila predviđana. Ovaj veliki porast se može pripisati pojavi veoma virulentnog ribotipa 027 (NAP1/BI/27) koji je izazivao velike epidemije SAD i u Kanadi u periodu 2001–2003. (18,19). Iako porast incidence može biti i odraz poboljšane dijagnostike i prijave ovog oboljenja, ipak je očigledno da je incidenca realno povećana.

U Evropi, stope incidence takođe variraju po zemljama i bolnicama. Nedavno je procenjeno da je prosečna stopa incidence u Evropi 4,1 na 10.000 hospitalizovanih pacijenata. Značajno je napomenuti da, posle mnogo epidemija koje su izazvane ribotipom 027, sada su u Evropi prevalentni i drugi ribotipovi *C. difficile*-a. U velikoj studiji koja uključuje podatke 106 laboratorija iz 34 evropske zemlje (cilj je da se prikupljaju podaci iz bar jedne bolnice svake zemlje sa manje od dva miliona stanovnika, iz tri bolnice sa dva do dvadeset miliona i pet bolnica sa više od dvadeset miliona), prema poslednjim publikovanim podacima za novembar 2008, najčešći ribotipovi su bili 014 i 020 (nađen u 19 zemalja), zatim 001 (u 13 zemalja) i 078 (u 18 zemalja). PCR-ribotim 027 se po učestalosti nalazi na šestom mestu (20).

U Engleskoj je u periodu 2007–2008. godine prijavljeno više od 55.000 CDI od kojih su 20% činile mlađe uzrasne grupe za koje se ranije smatralo da nemaju rizik od obolevanja (21). U ovoj zemlji je sada, pomoću PCR, najčešće izolovan ribotip 106 (22). U Holandiji ribotip 087 izaziva veći broj oboljenja (22, 23). Nema mnogo podataka o *C. difficile* oboljenjima u drugim delovima sveta. Poslednjih nekoliko godina postoje publikacije o sporadičnim slučajevima izazvanih ribotipom 027 u Australiji, Koreji i Japanu (24–26).

Malo je podataka o učestalosti CDI u zemljama Jugoistočne Evrope. U navedenoj studiji u Evropi, postoje podaci za Bugarsku, Hrvatsku, Sloveniju i Grčku. Prosečne stope incidence bolničkih infekcija povezanih sa *C. difficile*-om kreću se od tri na 10.000 hospitalizovanih pacijenata u Bugarskoj, šest u Hrvatskoj, 19 u Sloveniji i 29 u Grčkoj (20). U istraživanju sprovedenom tokom 2008. godine u Nišu, u 12,4% kliničkih uzoraka stolice pacijenata sa dijarejom, bio je izolovan neki prouzročivač. Od ukupnog broja pozitivnih izolata (351), u 27,1% izolovan je *C. difficile* (27).

Rezervoar i put širenja

Iako se najveći broj obolelih pacijenata sa CDI javlja u bolnicama, ovo oboljenje treba smatrati oboljenjem povezanim sa zdravstvenim intervencijama, jer se može javiti i u ustanovama za duži smeštaj, a i u dnevnim bolnicama. Rezervoar mogu biti kolonizovani (asimptomatski) ili oboleli pacijenti i bolnička sredina. Kada se u nekoj zdravstvenoj ustanovi utvrde oboleli od CDAD, treba smatrati da pored njih postoji i veliki broj asimptomatskih nosilaca u istoj sobi, ili na istom odeljenju, koji predstavljaju značajan izvor bolničkih dijareja. Ipak, ne preporučuje se rutinski skrining kao preventivna mera. Sve površine i predmeti kontaminirani sporama *C. difficile*-a (pod, nameštaj, medicinska oprema) takođe su značajan rezervoar. Stepent kontaminacije je obično u korelaciji sa epidemijom javljanjem oboljenja.

Najčešći put prenošenja je direktni kontakt sa izvorima zaraze ili indirektni kontakt preko ruku zdravstvenog osoblja ili kontaminirane medicinske opreme (npr. termometrima) (28).

Faktori rizika

Faktori rizika za CDAD mogu biti vezani za samog domaćina ili poticati iz bolničke sredine. Tu se ubrajaju: hospitalizacija na jedinicama intenzivne nege, stariji uzrast (> 65 godina), terapija antibioticima, imunosupresivna terapija, teško osnovno oboljenje (maligne i hronične renalne bolesti), plasiranje nazogastrične sonde, nedavne hirurške intervencije (pre svega u abdomenu), produžena hospitalizacija, boravak u staračkim domovima (ili na gerijatriji), hospitalizacija u sobi sa pacijentom obolelim od CDI, korišćenje antacida (29).

Prema rezultatima studije u evropskim zemljama, faktori rizika su stariji uzrast (oko dve trećine obolelih bili su stariji od 65 godina), prisustvo ozbiljnih komorbiditeta i primanje antibiotika. Skoro svi bolesnici su primali antibiotike tri meseca pre infekcije *C. difficile*-om, i to najčešće cefalosporine, hinolone i inhibitore beta laktamaza (20).

Skoro svi antibiotici dati bilo oralno bilo parenteralno mogu biti povezani sa CDI. Prvi antibiotik koji je doveden u vezu sa ovim oboljenjem bio je klindamicin. Novija istraživanja pokazuju da je oboljenje povezano sa terapijom cefalosporinima i fluorohinolonima (6, 20, 30). Nedavno javljanje rezistencije *C. difficile*-a na novije fluorohinolone povezuju se sa njihovom širokom primenom (6). Ceftriakson je posebno označen kao antibiotik koji remeti normalnu crevnu floru, a nema dejstvo na samog *C. difficile*-a, što promovise nastanak CDI tokom njegove upotrebe i tokom perioda oporavka crevne flore (31). Međutim, neće svi bolesnici koji primaju antibiotike da razviju i CDI. Pored njih, od značaja je i sposobnost imunskog sistema da produkuje serumski IgG antitoksin A. Time se i objašnjava zašto su CDI infekcije češće kod starijih osoba. Treba napomenuti i da je istovremeno korišćenje više antibiotika povezano sa većim rizikom od nastanka CDI (31).

Prethodna hospitalizacija je takođe faktor rizika. U jednom istraživanju (32), pokazano je da je 62% pacijenata sa CDAD bilo hospitalizovano u istoj bolnici u protekla tri meseca, a 27% u nekoj drugoj bolnici.

PREVENCIJA I MERE SUZBIJANJA

Mere sprečavanja širenja *C. difficile*-a u bolničkoj sredini zasnivaju se na poznavanju puteva prenošenja. Još 1995. godine pripremljene su prve preporuke za prevenciju i kontrolu CDI. Centri za prevenciju i kontrolu bolesti u Atlanti (CDC) su publikovali preporuke za

prevenciju širenja *C. difficile*-a u zdravstvenim ustanovama koje su obnovljene 2005. godine (33), a dodate su i preporuke za higijenu ruku posle kontakta sa bolesnikom sa CDI (34). Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) publikovao je 2008. nove preporuke (35), a 2010. godine SHEA i IDSA izdali su najnovije preporuke (15).

Navedene mere prevencije baziraju se na sledećim preporukama:

- Mere kontaktne izolacije obuhvataju izolaciju pacijenta u zasebnu sobu ili, ukoliko je to nemoguće, vršiti kohortnu izolaciju (više pacijenta sa dijarejom izolovati u jednoj sobi). Ako postoji kohortna izolacija, odrediti broj osoblja koje će obavljati negu ovih pacijenata, kako bi se smanjila mogućnost prenošenja oboljenja na druge pacijente. Ograničiti kretanje pacijenata van sobe samo na neophodno. U sobi za izolaciju treba da postoji neophodna medicinska oprema koja treba da bude namenjena samo jednom pacijentu (npr. toplomer). U slučaju epidemije, ponekad treba zatvoriti čitavo odeljenje. Pacijente koji se ponovo hospitalizuju, a u prethodnoj hospitalizaciji su imali CDI, takođe treba odmah izolovati. Soba za izolaciju mora da ima sopstveni toalet, jer izolovani pacijenti ne treba da koriste zajednički. Upotrebljene posteljine i pižame pacijenata pažljivo stavljati u plastične vreće u sobi pacijenata, uz nastojanje da se što manje rastresaju. Kako se ne zna tačno koliko se dugo izlučuju *C. difficile*, pitanje je koliko dugo treba da traje izolacija. Preporuka je da to bude 48 h po uspostavljanju normalne stolice. Ne postoji opravdanje za ponovno testiranje pacijenta kome su prestali simptomi dijareje, jer toksin može dugo da se izlučuje.
- Rutinsko otkrivanje asimptomatskih nosioca *C. difficile*-a (pacijenata ili zdravstvenog osoblje), tj. skrining se ne preporučuje.
- Higijena ruku je osnovna mera prevencije svih bolničkih infekcija, te i CDI. S obzirom na to da alkohol ne deluje na spore, preporučuje se pranje ruku vodom i tečnim sapunom nakon skidanja rukavica posle nege bolesnika sa CDI. Ukoliko u bolnici nije u toku epidemija CDI, higijena ruku sredstvom na bazi alkohola i dalje ostaje metoda izbora, odnosno, ne preporučuje se stalno pranje ruku vodom i sapunom s ciljem prevencije CDI epidemija.
- Zaštitna oprema: pre ulaska u sobu za izolaciju treba staviti nesterilne rukavice i zaštitne mantile – kecelje kada se neguju oboleli pacijenti.
- Pranje i dezinfekcija površina: redovno prati sve površine u sobi za izolaciju (bar jednom dnevno) kao i ostale sobe na odeljenju. Posebno insistirati na površinama koje pacijenti često dodiruju (ormarići,

nasloni kreveta, telefonske slušalice, kvake) i toalete. Dezinfikovati površine u sobi za izolaciju sredstvom koje ima sporocidnu aktivnost. U tu svrhu najbolje je koristiti preparate koji sadrže hlor (bar 1000 p.p.m. hlor) ili druge sporicidne dezinficijense. U slučaju fekalne kontaminacije površina, one se moraju što pre oprati. Posle otpusta pacijenta, sobu za izolaciju treba temeljno oprati i dezinfikovati.

- Postupci sa medicinskom opremom: uvek kada je moguće koristiti medicinsku opremu samo za jednog pacijenta, posebno toplomere i aparat za pritisak. Ne treba koristiti električne termometre. Svu opremu pažljivo i detaljno oprati i dezinfikovati odmah pošto ih je koristio pacijent sa CDI.
- Racionalna primena antibiotika: ukoliko je, i čim je moguće prekinuti sa davanjem svih drugih antibiotika osim onih koji se koriste za lečenje CDI.
- Primena probiotika s ciljem prevencije primarne CDI se ne preporučuje, jer ne postoje dovoljni dokazi za uspeh njihovog delovanja, a pored toga povezani su sa povećanim rizikom od nastanka infekcija krvi.

Posebne mere u slučaju epidemije:

- Tim za nadzor nad bolničkim infekcijama mora biti informisan da je zapaženo povećanje broja obolelih od CDAD.
- Sve mere higijene treba neprekidno primenjivati.
- Forsirati pranje i dezinfekciju soba za izolaciju. Najbolje je da to radi dobro edukovan tim.
- Antibiotička terapija treba da se analizira i revidira čim je moguće pre. Posebno treba izbegavati antibiotike za koje je potvrđeno da su povezani sa CDAD (cefalosporine, fluorohinolone, klindamicin).
- Uzroke stolice treba sačuvati i dati na tipizaciju ukoliko je moguće. Idealno je koristiti metode molekularne mikrobiologije.
- Sačiniti interni plan za prijem novih pacijenata, njihovo smeštanje, kao i raspored osoblja.
- Ukoliko se javljaju novi slučajevi bez obzira na primenjene mere, zatvoriti odeljenje.
- Ako se transmisija nastavi i posle ponovnog otvaranja odeljenja, insistirati na forsiranom pranju i dezinfekciji svih površina i istražiti potencijalne rezervoare.

ZAKLJUČAK

Oboljenja izazvana *Clostridium difficile*-om u bolničkoj sredini predstavljaju veliki izazov za savremenu medicinu. Povećanje broja teških bolesnika i neracionalna primena antibiotičke terapije glavni su faktori koji doprinose njihovom širenju. Pred zdravstvenim radnicima i organizatorima zdravstvenih službi je značajan zadatak na preduzimanju odgovarajućih i dokazanih mera

prevencije i, po potrebi terapije, kako bi dalje širenje oboljenja izazvanih *Clostridium difficile*-om bilo pod potpunom kontrolom.

LITERATURA

1. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. Arch Intern Med 2002; 162: 2177–84.
2. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171: 466–72.
3. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Euro Surveill 2008; 13: pii=18942. (www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18942).
4. McDonald CL, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med 2005; 353: 2433–41.
5. Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 26: 1027–36.
6. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by Clostridium difficile and decreased risk of subsequent diarrhoea. Lancet 1998;351(9103): 633–6.
7. Johnson S, Gerding D. Clostridium difficile. In: Mayhall G, ed. Hospital epidemiology and infection control. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 623–34.
8. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 1989; 320: 204–10.
9. Barbut F, Decré D, Lalande V, et al. Clinical features of Clostridium difficile-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. J Med Microbiol 2005; 54: 181–5.
10. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005; 366: 1079–84.
11. Sunenshine RH, McDonald CL. Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. Cleve Clin J Med 2006; 73: 187–97.
12. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolini R, de Lalla F. Prospective study of Clostridium difficile intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 208–10.

13. Palmore TN, Sohn S, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA. Risk factors for acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among outpatients at a cancer hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 680–4.
14. MRSA and *C. difficile* infections fall by a third. London: Health Protection Agency, 2010. (<http://www.hpa.org.uk/NewsCentre/NationalPressReleases/2010PressReleases/100716MRSAandcdiffdownbyathird/>)
15. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005; 173: 1037–42.
16. Schroeder MS. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Fam Physician* 2005; 71: 921–8.
17. Starr J. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005; 331: 498–501.
18. Monaghan T, Boswell T, Mahida YR . Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. *Gu*. 2008; 57: 850–60.
19. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43–50.
20. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Surg* 1999; 65: 507–11.
21. Harbarth S, Samore MH, Carmeli Y. Antibiotic prophylaxis and the risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2001; 48: 93–7.
22. Price MF, Dao-Tran T, Garey KW, et al. Epidemiology and incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea diagnosed upon admission to a university hospital. *J Hosp Infect* 2007; 65: 42–6.
23. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008; 70: 15–20.
24. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 137–40.
25. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva JJr. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 459–77.
26. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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.
27. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P; European *C. difficile*-Infection Control Group; European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), van den Broek PJ, Colville A, Coignard B, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl 5): 2–20.