

# Λοίμωξη από το Clostridium Difficile σχετιζόμενη με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου

Αγγελική Μπούρου<sup>1</sup>

1. Νοσηλεύτρια, MSc, Τακτικό Γαστρεντερολογικό Ιατρείο, Γ.Ν.-Κ.Υ. Φιλιππών Θεσπρωτίας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοίμωξη από το Clostridium difficile (CDI) αποτελεί μείζων πρόβλημα στις μέρες μας, λόγω της αυξημένης εμφάνισης που παρουσιάζει τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στην ομάδα των ατόμων που πάσχουν από Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Η λοίμωξη σχετίζεται με τη χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών και δύναται να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, καθώς και επιδείνωση της πορείας της ΙΦΝΕ. Σκοπός της παρούσας περιγραφικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της λοίμωξης από Clostridium difficile ως συνυπάρχουσα με την Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου. Πραγματοποιήθηκε ανασκοπική μελέτη μέσω ηλεκτρονικής αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και Scopus, αναφορικά με τον επιπολασμό των λοιμώξεων CDI σε άτομα με ΙΦΝΕ, αξιοποιώντας δημοσιευμένα άρθρα, έρευνες και μελέτες, της τελευταίας δεκαπενταετίας στην ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία. Σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, διαπιστώθηκε ότι το κλωστηρίδιο C.difficile θεωρείται υπεύθυνο για την εμφάνιση νοσοκομειακής διάρροιας σε ποσοστό περίπου 30% ενώ, ένα ποσοστό 20% ενέχει κίνδυνο υποτροπής μετά την αρχική επιτυχή θεραπεία. Οι αιτίες εμφάνισης της λοίμωξης CDI σε συχνότητα και θνησιμότητα αποτελούν ένα φάσμα πολλαπλών παραγόντων με κυρίαρχα την παρατεταμένη νοσηλεία, την αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών σκευασμάτων, τις ευπαθείς ομάδες και τα συνυπάρχοντα νοσήματα. Η παρούσα περιγραφική ανασκόπηση ανέδειξε ότι τα άτομα με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου είναι ευπαθή στη λοίμωξη από C.difficile το οποίο περιπλέκει την πορεία της νόσου.

**Λέξεις κλειδιά:** φλεγμονώδη νόσο εντέρου, λοίμωξη Clostridium difficile, συνύπαρξη λοίμωξης C.difficile- ΙΦΝΕ

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Αγγελική Μπούρου

E-mail: atoka24082003@gmail.com

Σημείωμα εκδότη: Η παρούσα δημοσίευση εκφράζει την προσωπική άποψη των συγγραφέων.

Αναφορά του άρθρου ως: Μπούρου Α. (2024). Λοίμωξη από το Clostridium Difficile σχετιζόμενη με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου. *Ελληνικό Περιοδικό Νοσηλευτικής Επιστήμης* 17(3): 27-36, <https://doi.org/10.24283/hjns.202433>

#### ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Το *Cdf* θεωρείται υπεύθυνο για την εμφάνιση νοσοκομειακής διάρροιας.
- Η ανάπτυξη της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου προαπαιτεί την αλληλεπίδραση της εντερικής χλωρίδας με το κατάλληλο γενετικό υπόστρωμα του ξενιστή.
- Η λοίμωξη CDI εμφανίζεται σε συνάρτηση με διαταραγμένη εντερική χλωρίδα του ατόμου.
- Η λοίμωξη CDI συχνά περιπλέκει την πορεία των συμπτωμάτων της ΙΦΝΕ οδηγώντας σε επικίνδυνες καταστάσεις.

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Την τελευταία δεκαετία παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων από το κλωστηρίδιο *C. Difficile* (CDI) τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στην ομάδα των ασθενών που πάσχουν από Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Πρόκειται για μία λοίμωξη η οποία αποτελεί την κύρια αιτία νοσοκομειακής διάρροιας στις ανεπτυγμένες χώρες και συνδέεται άμεσα με την παροχή υπηρεσιών υγείας, χωρίς ωστόσο να προκαλεί ανησυχία όταν κυμαίνεται σε μικρό βαθμό (Khanna, et al., 2017). Αυτή σχετίζεται δε έντονα με την ισορροπία της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, η οποία όταν υποστεί οποιαδήποτε διαταραχή μπορεί να οδηγήσει σε απεριόριστη ανάπτυξη του κλωστηρίδιο *C. Difficile*, προκαλώντας φλεγμονή και εκφυλιστικές βλάβες του εντερικού βλεννογόνου (Moore, 2018).

Η λοίμωξη από το *Clostridium difficile* (CDI ή C-diff) προκύπτει από την ελληνική λέξη “κλωστήρ” (άξονα) και τη λατινική λέξη “difficile” που σημαίνει επίμονη και δύσκολος (Stabler et al., 2012; Coia, 2018). Χαρακτηριστικό έτσι διότι παραπέμπει σε Κλωστήρα (αδράχτι) και απομονώθηκε δύσκολα στο εργαστήριο (Moens et al., 2019). Η ύπαρξη της λοίμωξης CDI οφείλεται σε ένα Gram-θετικό βακτήριο, το οποίο είναι σπορογόνο, ραβδοειδούς σχήματος, μεταδίδεται εύκολα και ανευρίσκεται σε πολλά περιβάλλοντα όπως ο εντερικός αυλός των ανθρώπων και των ζώων, ο αέρας, το νερό και το έδαφος (Moore, 2018).

Πληθώρα μελετών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, υποστηρίζουν την αύξηση της λοίμωξης CDI, η οποία επιδεινώνει ή υποτροπιάζει την πορεία της νόσου, αυξάνει την παραμονή της νοσηλείας, εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά εκτομής του εντέρου και προκαλεί αυξημένη θνητότητα (Stoica et al., 2015; Moens et al., 2019; Βιάζης και συν., 2019). Η συμπτωματολογία της CDI πολλές φορές είναι δύσκολο να διακριθεί από αυτή των ΙΦΝΕ και μπορεί να παρουσιαστεί από ήπια διάρροια έως σοβαρή κολίτιδα (Moore, 2018). Πολλοί ερευνητές τονίζουν τον ουσιώδη ρόλο που διαδραματίζει το *C. difficile* στην διαιώνιση της φλεγμονής του εντέρου (Kao, et al. 2017; Revolinski, & Munoz-Price, 2018). Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα ζητήματα προς διερεύνηση επί αυτού, όπως το γεγονός αν συσχετίζεται η ΙΦΝΕ με το *C. difficile*; Ποιο είναι το μέγεθος των βακτηρίων αυτών που δύναται να συντελέσουν ή να οδηγήσουν στην

ανάπτυξη παθογένειας αυτών των χρόνιων φλεγμονών; Επιπλέον, δεν έχει αποσαφηνιστεί αν οι σχετιζόμενες με τις ΙΦΝΕ αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα αποτελούν την αιτία ή τη συνέπεια της ΙΦΝΕ.

Εξέχουσα θέση στη φαρέτρα της δράσης λοίμωξης CDI αποτελεί η υγιής μικροβιακή εντερική χλωρίδα, η οποία επιτελεί μια δυναμική αλληλεπίδραση στον οργανισμό μας, προάγοντας την υγεία και την ευημερία του. Φυσιολογικά οι μικροβιακές κοινότητες εντοπίζονται σε όλες τις επιφάνειες του σώματος μας, με κυρίαρχη την εντερική χλωρίδα ( $\approx 10^{14}$ ), η οποία καλείται ως «υπεροργανισμός» και διατηρεί εκατομμύρια βακτήρια, τα οποία ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των ατόμων και εξαρτώνται από την ηλικία, την διατροφή και την κατάσταση της υγείας του οικοδεσπότη (Qizi et al., 2023). Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα βακτηριακά κύτταρα που βρίσκονται στη γαστρεντερική οδό εμφανίζουν μια διαρκή επικοινωνία και συνεργασία με τα κύτταρα-ξενιστές, διαδραματίζοντας προστατευτικό ρόλο στην εύρυθμη λειτουργία της ανοσολογικής κατάστασης του εντερικού αυλού (Fisher et al., 2017). Ως αποτέλεσμα αυτού προκύπτει η ανάπτυξη της λεγόμενης «γραμμή άμυνας» η οποία συντελεί στην διατήρηση της ανοσολογικής λειτουργίας του βλεννογόνου, στην ακεραιότητα του επιθηλιακού φραγμού, στην κινητικότητα και την απορρόφηση των θρεπτικών στοιχείων (Imhann, et al., 2018).

Επιπλέον, συμβάλλει θετικά στην διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλιακού φραγμού, της κινητικότητας και της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών, απολαμβάνοντας μια εξαιρετική συμβιωτική συνύπαρξη (Crump et al., 2015). Ωστόσο, η παραμικρή αλλοίωση της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του εντερικού βλεννογόνου, η οποία αποτελεί ασπίδα άμυνας μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στη συμβιωτική σχέση ξενιστή-βακτηρίων. Το γένος του *Clostridium Difficile* αποτελεί εν μέρει σε κάποια άτομα ένοικο, ωστόσο διαδραματίζει ουσιώδη ρόλο στην απορρύθμιση της εύρυθμης αυτής ισορροπίας προκαλώντας ήπια ή σοβαρή λοίμωξη.

Οι Maharshak, et al. (2018), αναφέρουν ότι το *C. difficile* υποβόσκει εντός της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου, όπου σε υγιή άτομα αντιπροσωπεύει το 3%, ενώ, σε νοσηλευόμενους ασθενείς κατέχει ποσοστό 24%. Ως εκ

τούτου, το *C.difficile* θεωρείται μέλος της εντερικής μας χλωρίδας, με το ρυθμό αποικισμού του να μεταβάλλεται και να εξαρτάται από την ηλικία, καταγράφοντας υψηλότερα επίπεδα στην πρώιμη βρεφική ηλικία με έντονη ελάττωση στην ενηλικίωση (Khanna, et al. 2017). Όσον αφορά την εγκατάσταση του *C. difficile* στον αυλό του λεπτού εντέρου ρυθμίζεται από τους παράγοντες αποικισμού του και από την άμεση αντίσταση του φυσικού φραγμού μικροβίων. Σύμφωνα με τους Hibbard et al. (2019), υπογραμμίζεται ότι η άμεση αλληλεπίδραση του *C.difficile*, με τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου δημιουργεί μια αλυσιδωτή κλιμάκωση φλεγμονών που συμβάλλουν στην πρόκληση γαστρεντερικών παθήσεων, όπως η διάρροια και η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα.

Η αλόγιστη χορήγηση αντιβιοτικών φαρμάκων, οδηγεί σε καταστροφή των προστατευτικών βακτηρίων με αποτέλεσμα το *C.difficile* να ακμάζει προκαλώντας έντονου βαθμού αλλοιώσεις στον εντερικό χιτώνα (Dieterle et al., 2019). Επιπρόσθετα, η εντερική χλωρίδα διαδραματίζει κομβικό ρόλο στην παθογένεια της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Πληθώρα ευρημάτων, υποστηρίζουν ότι η σύνθεση και η λειτουργικότητα του εντερικού μικροβιώματος παρουσιάζει αλλοιώσεις σε άτομα με ΙΦΝΕ καθώς, τόσο η ελκώδης κολίτιδα, όσο και η νόσος Crohn, παρουσιάζονται σε σημεία με τις υψηλότερες εστίες παθογόνων βακτηρίων και σχετίζονται στενά με γαστρεντερικές λοιμώξεις (Nanwa et al., 2015). Ως εκ τούτου, τίθεται το δίλημμα σχετικά με το ρόλο της εντερικής μικροχλωρίδας, η οποία εν μέρει λειτουργεί προστατευτικά έναντι των μικροβίων, αλλά από την άλλη πλευρά συμβάλει ως προδιαθεσικός παράγοντας εμφάνισης της λοιμώξης CDI καθώς και της ΙΦΝΕ υπό ειδικές καταστάσεις.

Η λοιμώξη CDI ευθύνεται για την προσβολή, περισσότερων του μισού εκατομμυρίου ατόμων σε ετήσια βάση, κρούοντας έντονα το καμπανάκι της ανησυχίας και του προβληματισμού (Rodrigues et al., 2017). Επίσης, η αυξημένη εμφάνιση των ΙΦΝΕ, σε παγκόσμια κλίμακα και η συνύπαρξη τους με τη λοιμώξη CDI, επιβαρύνει ακόμη περισσότερο την κατάσταση, επιβαρύνοντας την ήδη βεβαρυμμένη συμπτωματολογία τους και την εμφάνιση υποτροπών-επιπλοκών θέτοντας σε κίνδυνο την ζωή του ασθενούς, ενώ αυξάνει έντονα το κόστος νοσηλείας (Vindigni & Surawicz, 2015).

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπό της παρούσας περιγραφικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση και η κατανόηση της *λοιμώξης CDI ως συνυπάρχουσα στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου*.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ CLOSTRIDIUM DEFFICILE ΩΣ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΣΤΗΝ ΙΦΝΕ

Η ΙΦΝΕ περικλείει δύο κύριους τύπους ιδιοπαθούς εντερικής νόσου, τη νόσο του Crohn (CD) και την ελκώδη κολίτιδα (UC), οι οποίες διακρίνονται από την εντόπιση της θέσης και το βάθος εμπλοκής τους στο εντερικό τοίχωμα. Η παρουσία της ΙΦΝΕ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στην Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη, την Ασία και την Αφρική (D'Aoust et al., 2017). Επιπλέον, η ΙΦΝΕ επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, με την πλειοψηφία αυτών να διαγιγνώσκονται μεταξύ της ηλικίας των 15-35 ετών. Οι χρόνιες αυτές παθολογικές καταστάσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν, αλλά πλήρη ίαση δεν υπάρχει, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό η ποιότητα ζωής των ατόμων, ενώ ενέχουν και αυξημένο οικονομικό κόστος (Sabet et al., 2020).

Και οι δύο προαναφερόμενοι τύποι ασθενειών προκαλούν φλεγμονή στο έντερο, η οποία οφείλεται κυρίως σε δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και όχι σε μόλυνση. Ειδικότερα, η ελκώδης κολίτιδα εμφανίζει φλεγμονή εντός της εσωτερικής στοιβάδας του παχέος εντέρου, όπου ανάλογα το σημείο προσβολής δύναται να έχει τη μορφή πρωκτίτιδας (αφορά μόνο το ορθό) και πανκολίτιδας (εμπλέκεται ολόκληρο το κόλον). Αντίστοιχα, η νόσος του Crohn προκαλεί φλεγμονή σε όλο το εύρος του εντέρου και μπορεί να αναπτύσσεται σε οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού σωλήνα από το στόμα έως τον πρωκτό. Πιο συχνά, συμμετέχει ο ειλεός, το κόλον, ή και τα δύο, δίνοντας την ειλεΐτιδα, την κολίτιδα ή την ειλεκολίτιδα (Jaramillo et al., 2023).

Τη δεκαετία του 1980, βρέθηκε για πρώτη φορά να συνοδεύεται η ΙΦΝΕ από τη λοιμώξη CDI. Εκ τότε, πλήθος ερευνών υποστηρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με ΙΦΝΕ, καθώς ελλοχεύει ο φόβος της εντερικής δυσβίωσης, όταν συνυπάρχει λοιμώξη CDI. Αυτό συνεπάγεται με υποτροπιάζουσες εκδηλώσεις που χρήζουν συνεχείς νοσηλείες, αλόγιστη χρήση αντιβιοτικής θεραπείας και η χειρότερη έκβαση περικλείει τη γαστρεντερολογική επέμβαση, ενώ υποστηρίζεται υψηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ που δεν συνυπάρχει με CDI (Lv et al., 2022).

Το *Clostridium Defficile (Cdf)* απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1935 από τον Hall και την O' Toole σε δείγματα κοπράνων υγιών νεογνών, αλλά μόλις το 1975 ταυτοποιήθηκε ως παθογόνο αίτιο διάρροιας και το 1978, από τους Bartlett και George, όπου έγινε η πρώτη συσχέτιση του με την πρόκληση ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και διάρροιας οφειλόμενης, στην προηγμένη χορήγηση αντιβιοτικών σκευασμάτων (Stabler, et al., 2012; Moore, 2018). Εκτιμάται ότι 2-5% των υγιών ενήλικων ατόμων και περίπου 30-70% των βρεφών φέρουν

αποικισμό του *Cdf* στο έντερο τους (Wang et al., 2022). Ωστόσο, το γεγονός αν θα νοσήσουν ή όχι σχετίζεται τόσο με την άμυνα του ανοσοποιητικού τους συστήματος όσο και με την ορθολογική χρήση αντιβιοτικών-αντιμικροβιακών σκευασμάτων. Το βακτήριο χαρακτηρίζεται από τη δυνατότητα ανάπτυξης σπόρων εντός της γαστρεντερικής οδού καθώς και από την έκκριση τοξινών, οι οποίες προκαλούν δυσμενείς καταστάσεις με διευρυμένο φάσμα παθογένειας κυμαινόμενο από ήπια διάρροια έως ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα, τοξικό megacolon, ειλεό, σπλαιμία και θάνατο.

Την τελευταία εικοσαετία η λοίμωξη CDI, εμφανίζει έντονες επιδημιολογικές αλλαγές, ευρισκόμενη σε πολλά μέρη του κόσμου, με το ετήσιο κόστος διαχείρισής τους να ανέρχεται περίπου στα 3,2 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ και στα 3 δισεκατομμύρια ευρώ στις ευρωπαϊκές χώρες (Vindigni & Surawicz, 2015; Crump et al., 2015; Leal et al., 2016; Li et al., 2022). Επίσης, σημαντική αύξηση της δαπάνης επέρχεται από τις επαναλαμβανόμενες CDIs, οι οποίες υπερβαίνουν τον αριθμό των πρωτογενών λοιμώξεων (Bouza, 2012; McGlone et al., 2012; Nanwa, et al., 2015). Κάτι άλλο, που αξίζει να υπογραμμίσουμε είναι το γεγονός της ανεπαρκούς καταγραφής των περιστατικών με CDIs από τους κλινικούς ιατρούς, αποτελώντας δυσμενή παράγοντα στη λήψη αξιόπιστων επιδημιολογικών δεδομένων (Rodrigues et al., 2017). Έτσι, η κλινική και η οικονομική επίπτωση της CDI επιφέρει σημαντική επιβάρυνση όχι μόνο στους ασθενείς αλλά και στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης.

Οι συγκεκριμένες αλλαγές στην επιδημιολογία της λοίμωξης από *C. difficile* οφείλονται κυρίως στην παρουσία ενός νέου υπερλοιμογόνου στελέχους τον λεγόμενο ορότυπο BI/NAPI/027, ο οποίος προκαλεί πολυάριθμα περιστατικά σε Β. Αμερική και Ευρώπη και σε μικρότερο βαθμό στον ριβότυπο 078 (Kurti et al., 2015). Η ορολογία αυτή αντικατοπτρίζει τις διάφορες τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την επιδημιολογική του τυποποίηση ως *C.difficile* BI/NAP1/027 (Clements et al., 2010; Debast et al., 2014; Wiczorkiewicz et al., 2016). Το στέλεχος αυτό χαρακτηρίζεται από την παραγωγή και των τριών τοξινών του κλωσπριδίου (A, B και CDT) και από πλήρη εξάλειψη του *tcdC* γονιδίου, του αρνητικού ρυθμιστή της παραγωγής των τοξινών, με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή τους (Thomas et al., 2023). Έτσι, ο ορότυπος αυτός λειτουργεί κομβικά προκαλώντας βαρύτερες επιδημίες οι οποίες παρουσίασαν υψηλή θνητότητα. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι η λοίμωξη CDI είναι πλέον συχνή παραμένει ακόμη και σήμερα αδιάγνωστη στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες (Thomas et al., 2023). Αυτό κυρίως οφείλεται είτε στην έλλειψη κλινικής υποψίας, είτε στην έλλειψη των ιδανικών διαγνωστικών μέσων στα μικροβιολογικά εργαστήρια.

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν διενεργηθεί σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και παρουσία της λοίμωξης από το *C.difficile*. Τα ευρήματα

αυτών αναφέρουν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση της λοίμωξης από το *C.difficile* και της ΙΦΝΕ, με αύξηση του αριθμού μόλυνσης των ατόμων αυτών από το 1,8% το 2004 σε 4,6% το 2005 (Berg et al., 2012; Trifan, et al., 2014; D'Aoust et al., 2017). Επίσης, στη μελέτη των Sinh et al. (2011), κυρίαρχο σημείο μόλυνσης αποτέλεσε το κόλον των ατόμων με ΙΦΝΕ σε ποσοστό 91%. Μία άλλη μελέτη η οποία διενεργήθηκε από τους Wang et al., (2013) υποστήριξε ότι για την αύξηση των περιστατικών με συνύπαρξη λοίμωξης CDI και ΙΦΝΕ ευθύνεται η έκταση της παχυσαρκίας και όχι η ιδιαιτερότητα των δύο νόσων. Ενώ, η μελέτη των Tariq et al., (2019), υπογραμμίζει τον αυξημένο κίνδυνο θνητότητας μεταξύ ασθενών με ΙΦΝΕ, όπου αυτοί που νοσούσαν από τη λοίμωξη CDI, *μέτριας βαρύτητας* είχαν αυξημένη θνητότητα κατά 4,39% σε σχέση με ασθενείς που βίωναν μόνο τη νόσο Crohn, όπου το ποσοστό θνητότητας ανερχόταν, 2,21%.

Για τη χώρα μας, η συσχέτιση της λοίμωξης CDI με την νοσοκομειακή νοσηρότητα, αναδεικνύεται σημαντική στα νοσοκομειακά περιβάλλοντα, καθώς αξιοποιούνται τακτικά αντιμικροβιακοί-αντιβιοτικοί παράγοντες ευρέος φάσματος. Στον ελλαδικό χώρο η αναφορά σχετικά με τη λοίμωξη CDI αφορά την επιδημιολογία και τις σοβαρές επιπτώσεις της, χωρίς να έχουν γίνει συστηματικές και εμπεριστατωμένες καταγραφές των κρουσμάτων στα διάφορα νοσηλευτικά ιδρύματα (Aroniadis et al., 2016). Μία μελέτη που διεξήχθη από τους Skoutelis et al. (2017), για πρώτη φορά, εστιάζοντας αποκλειστικά στην επιδημιολογία της λοίμωξης από *C. difficile*, σε ομάδα νοσηλευόμενων ασθενών, 5.536 και 6.523 σε δύο ημέρες δειγματοληψίας στη διάρκεια δύο περιόδων μελέτης του έτους 2013 (δηλαδή 1.03.2013-31.03.2013 και 1.10.2013-31.10.2013), ανέδειξε ότι τα αποτελέσματα του επιπολασμού της λοίμωξης CDI στα ελληνικά νοσοκομεία κυμαίνονταν μεταξύ 3,9 και 5,6 ανά 10.000 ασθενείς ημερησίως και μεταξύ 14,3 και 17,0% των νοσηλευόμενων ασθενών με διάρροια, αντίστοιχα, ενώ ήταν σταθερά μεταξύ των περιπτώσεων διάρροιας σε διάστημα 6 μηνών (Skoutelis et al., 2017).

Η παρουσία της λοίμωξης CDI έχει περιγραφεί ότι αποτελεί κύρια αιτία έξαρσης της ΙΦΝΕ. Επιπλέον, αναφέρεται ότι σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η λοίμωξη CDI τους καθιστά πιο ευάλωτους στη μόλυνση από κυτταρομεγαλοϊό. Ιδιαίτερης σημασίας έχει η συχνότητα εμφάνισης της λοίμωξης CDI σε μεικτούς πληθυσμούς ΙΦΝΕ (εσωτερικοί και εξωτερικοί ασθενείς) όπου κυμαίνεται μεταξύ 5,1%-16,7% (Kosmidou et al., 2020).

Τελικά, η συχνότητα της λοίμωξης CDI έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, επιδεινώνοντας την υποκείμενη συμπτωματολογία αυτής και αυξάνοντας τον κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας της, ενίσχυση χειρουργικής επέμβασης και νοσηλείας. Εξαιτίας, του ότι τα συμπτώματα της CDI επικαλύπτονται με εκείνα της ΙΦΝΕ, πολλές φορές είναι δύσκολο να γίνει μια διαφορική διάγνωση (Xie et al., 2022). Συνεπώς, τα έγκαιρα, άμεσα και

αξιόπιστα διαγνωστικά εργαλεία, δύναται να προσδιορίσουν τη λοίμωξη CDI σε ασθενείς με ΙΝΦΕ, αποτελώντας πολύτιμα μέσα για τους επαγγελματίες υγείας (ιατρούς-νοσηλεύτες).

### ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΟΥ *C. DIFFICILE* ΣΤΗΝ ΙΝΦΕ

Η εξωγενής πρόσληψη του *C. difficile* πραγματοποιείται διαμέσω της επαφής, από άτομο σε άτομο μέσω της στοματικής οδού (μορφή σπορίων) ή με άμεση επαφή με κόπρανα (Barbut et al., 2014). Όσον αφορά την ενδονοσοκομειακή μόλυνση προέρχεται από μολυσμένους ασθενείς, οι οποίοι εκκρίνουν σπόρια τα οποία δεν καταστρέφονται με τα κοινά μέσα απολύμανσης. Η λοίμωξη αρχίζει όταν το *C. difficile* εισβάλει στον ξενιστή από το περιβάλλον διαμέσου της γαστρεντερικής οδού. Παρόλο, που η πλειοψηφία των βλαστικών μορφών του βακτηρίου εξουδετερώνεται λόγω των όξινων συνθηκών του στομάχου, υπάρχει ένα μεγάλο μέρος εξ αυτών τα οποία καταφέρνουν να περάσουν και να αποικίσουν στο λεπτό έντερο (Χαράτση-Γιωτάκη, 2014).

Εκεί, υπό τις ιδανικές συνθήκες οι σπόροι του *C. difficile* βλαστάνουν ως ανταπόκριση της παραγωγής χολικών προϊόντων (ταυροχολικού οξέος). Αμέσως μετά την πραγματοποίηση της βλαστικής ανάπτυξης, το *C. difficile* μεταναστεύει στο παχύ έντερο, το οποίο αποτελεί και το συνηθέστερο σημείο εμφάνισης της λοίμωξης (Barbut, et al., 2014). Η λοίμωξη μπορεί να εκδηλωθεί μετά από:

- α) την κατάποση του μικροβίου είτε με τη μορφή σπορίων είτε με τη βλαστική του μορφή,
- β) τη διαταραχή της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου, όπως μετά τη λήψη αντιβιοτικών ή εξασθένησης του ανοσοποιητικού λόγω ηλικίας, και
- γ) την παραγωγή τοξινών από το *C. difficile* (Sweeney et al., 2022).

Κύριο χαρακτηριστικό του *C. difficile*, αποτελεί η πρόκληση λοίμωξης, όπου τα συμπτώματα της σχετίζονται άμεσα με τις τοξίνες που παράγει. Υπάρχουν τα μη τοξινογόνα ή ακόμα και μη-παθογόνα στελέχη τα οποία θεωρούνται συχνά ακίνδυνα ενώ, την βασική αιτία της εμφάνισης συμπτωμάτων προκαλεί η έκκριση των δυο παθογόνων εντεροτοξινών του βακτηρίου, της τοξίνης A και της τοξίνης B (Sweeney et al., 2022).

Αρχικά θεωρούνταν η τοξίνη A, ως ο κύριος τοξινογόνος παράγοντας καθότι τα πειράματα της εποχής υποδείκνυαν ότι από μόνη της αρκούσε για να προκαλέσει λοίμωξη σε πειραματόζωα, ενώ αντίθετα, η τοξίνη B προκαλούσε λοίμωξη έπειτα από βλάβη του βλεννογόνου που είχε προκληθεί από την τοξίνη A (King et al., 2015). Έτσι, υπήρχε η άποψη συνεργασίας των τοξινών προκειμένου να επιφέρουν οξεία λοίμωξη. Με τη χρήση τεχνικών πρόκλησης μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούν αυτές τις τοξίνες, διαπιστώθηκε ότι το *C. difficile* οφείλει τη

λοιμογόνο δράση του και στις δύο τοξίνες A και B (Debast et al., 2014). Επιπλέον, αυτές μπορεί να παράγονται είτε οι δύο ταυτόχρονα έχοντας τα στελέχη A+B+, ή να παράγεται μόνο η τοξίνη B ή τα στελέχη AB+, ενώ στελέχη που δεν παράγουν τοξίνες χαρακτηρίζονται ως A-B. Οι τοξίνες αυτές κωδικοποιούνται από τα *tcdA* και *tcdB* γονίδια, αντίστοιχα, τα οποία βρίσκονται στον τόπο παθογονικότητας του κλωστηρίδιου, γνωστό ως PaLoc. Στην περιοχή αυτή υπάρχουν τρία επιπλέον γονίδια: το *tcdD*, το οποίο προάγει την παραγωγή των τοξινών, το *tcdC* το οποίο αναστέλλει την παραγωγή των τοξινών και το *tcdE* το οποίο κωδικοποιεί την παραγωγή μιας χολίνης που πιστεύεται ότι σχετίζεται με την απελευθέρωση των τοξινών από το μικροβιακό κύτταρο (Debast et al., 2014).

Αμέσως μετά τον αποικισμό και τον πολλαπλασιασμό του *C. difficile* έχουμε έκκριση και απελευθέρωση των τοξινών A και B στον αυλό του παχέος εντέρου. Εν συνέχεια, διενεργείται σύνδεση με τους μεμβρανικούς υποδοχείς των κυττάρων του αυλού δρώντας εντεροτοξικά η τοξίνη A και κυτταροτοξικά η τοξίνη B (Verma, 2011; Girotra et al., 2012). Κατά συνέπεια, επέρχεται ρήξη του επιθηλιακού φραγμού και είσοδος στον κυτταρικό χώρο, όπου δρουν ως μονογλυκοτρανσφεράσες, καθιστώντας την απενεργοποίηση των μικρών GTPασών (Rho, Rac και Ras), οι οποίες είναι ρυθμιστές της λειτουργίας των πρωτεϊνών ακτίνης και μυοσίνης του κυττάρου ξενιστή (Jenezic et al., 2015). Ειδικά, οι τοξίνες A και B εκμεταλλεύονται την κυτταρική UDP-γλυκόζη ως υπόστρωμα και μεταφέρουν το επιπλέον μόριο γλυκόζης στη θρεονίνη ως αμινοξικό παραλήπτη, σχηματίζοντας έτσι, ένα O-γλυκοζιτικό δεσμό, ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα την παρουσία μιας ανενεργής πρωτεΐνης (Sa'ed, 2022). Καθώς, οι GTPάσες επιδρούν σαν ρυθμιστές της ακτίνης και της μυοσίνης, η απενεργοποίηση τους συνεπάγεται με την αποδιοργάνωση του κυτταρικού σκελετού και ως επακόλουθο την μειωμένη αμυντική δράση των επιθηλιακών κυττάρων (Jenezic, et al., 2015). Ως εκ τούτου, σημειώνεται τοπική αιμορραγία και έκκριση πυώδους υγρού, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση της χαρακτηριστικής μορφής διάρροιας που σχετίζεται με την λοίμωξη από *C. difficile*.

Πιστεύεται ότι, η εμφάνιση της λοίμωξης CDI, οφείλεται κατά κύριο λόγο στην απομάκρυνση ή στη διαταραχή των προστατευτικών συμβιωτικών βακτηρίων εξ αιτίας της ανισορροπίας που προκαλούν διάφοροι παράγοντες όπως τα αντιβιοτικά σκευάσματα με αποτέλεσμα την ανάπτυξη τοξικών στελεχών στον εντερικό αυλό. Πληθώρα αυτών των λοιμώξεων εντοπίζονται στις νοσοκομειακές μονάδες όπου τα αναφερόμενα επίπεδα ανίχνευσης του βακτηρίου είναι μεγαλύτερα (Cornely et al., 2012; Liu et al., 2015). Αυτό οφείλεται στην μεγάλη παρουσία ασθενών με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, στη συχνή χρήση αντιβιοτικών, στη λήψη φαρμάκων όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) και στους ανταγωνιστές των υποδοχέων

H<sub>2</sub>, τα οποία προκαλούν καταστολή του γαστρικού οξέος από το στομάχι και κατηγοριοποιούνται για την ενίσχυση εμφάνισης της CDI (Khan et al., 2012; O'Driscoll & Crank, 2015; Nielsen et al., 2018). Επιπλέον, το περιβάλλον των συστημάτων υγείας είναι «αποικισμένο» από τους σπόρους του *C. difficile*, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στην ξηρότητα, στις υψηλές θερμοκρασίες και στα αντισηπτικά διαλύματα.

Ως αποτέλεσμα του προαναφερόμενου φαινομένου είναι η παρατήρηση αυξημένων επιπέδων μολυσματικών σπορίων βακτηρίων, τα οποία μπορούν να μεταφερθούν είτε μέσω των επαγγελματιών υγείας (χέρια, ποδιές ή ιατρικός εξοπλισμός) είτε μέσω επαφής ή συνύπαρξης με ασθενείς οι οποίοι είναι θετικοί στο μικρόβιο (Guillemin et al., 2015; Burish & Munkholm, 2015). Αν και το *C. difficile* μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις αυτογενώς, η πλειοψηφία των νοσηλεύομενων ασθενών δεν παρουσιάζει συμπτώματα στην φάση της έκθεσης στον μικροοργανισμό και επακόλουθο αποικισμό, υποδεικνύοντας ότι η έκθεση από μόνη της δεν αρκεί για την εμφάνιση λοίμωξης.

## ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ CDI ΠΟΥ ΣΥΝΥΠΑΡΧΕΙ ΜΕ ΤΗΝ ΙΝΦΕ

Κύρια αιτία εμφάνισης συμπτωματικής λοίμωξης από *C. difficile* είναι η διαταραχή της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας, η υπερανάπτυξη του παθογόνου και η έκκριση των τοξινών του. Προτεραιότητα σε μια ήπια περίπτωση αποτελεί η διακοπή χορήγησης των υπεύθυνων αντιβιοτικών στον ασθενή, επιτρέποντας στην μικροβιακή χλωρίδα να επανακάμψει (Cohen et al., 2010; Nelson et al., 2011; Ganji-Arjenaki & Rafieian-Koraei, 2018). Επίσης, είναι ιδιαίτερα σημαντική η ενδοφλέβια υποστηρικτική αγωγή ηλεκτρολυτών και διαλυμάτων ενυδάτωσης (Xu et al., 2011). Ωστόσο, εάν χρειαστεί να συνεχιστεί η θεραπευτική αγωγή αντιβιοτικών για τη πρωτογενή λοίμωξη, τότε προτείνεται η χρήση αντιβιοτικών μειωμένου φάσματος ή εκείνων που δεν έχουν στενή συσχέτιση με τη λοίμωξη από το *C. difficile* (Dai et al., 2022). Οι Gu et al (2022), παρουσίασαν μια θεραπεία της λοίμωξης CDI, ανάλογα με την σοβαρότητα της (βλέπε Πίνακα 1).

**Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση σοβαρότητας και της προτεινόμενης θεραπείας της λοίμωξης από *Clostridium difficile*.**

Σοβαρότητα	Κλινικά συμπτώματα	Θεραπεία
Φορέας	Μη εμφανή κλινικά συμπτώματα	Δεν ενδείκνυται θεραπεία
Ήπια έως Μέτρια	Μέτρια Ήπια διάρροια < 12 επεισόδια/ ημέρα Χωρίς πυρετό Ήπια έως μέτρια κοιλιακή ενόχληση ή ευαισθησία στην ψηλάφηση Ναυτία με σπάνια ή μηδενικά επεισόδια εμέτου Λευκοκυττάρωση < 20.000	Διακοπή χορηγούμενων αντιβιοτικών Ενυδάτωση Καταγραφή κλινικής εικόνας Απομόνωση Πόσιμη μετρονιδαζόλη 500mg 3 φορές την ημέρα ή ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη 500mg 3 φορές την ημέρα αν δεν είναι ανεκτή η λήψη από του στόματος Πόσιμη βανκομυκίνη 125mg 4 φορές ημερησίως αν δεν είναι ανεκτή η μετρονιδαζόλη
Οξεία	Οξεία > 12 επεισόδια/ημέρα Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα Οξύς κοιλιακός πόνος Ναυτία ή έμετος Ειλεός Νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας Λευκοκυττάρωση > 20.000 Νεφρική ανεπάρκεια	Όπως παραπάνω Πόσιμη βανκομυκίνη 125mg 4 φορές την ημέρα στη θέση της πόσιμης μετρονιδαζόλης Πιθανή προσθήκη ενδοφλέβια μετρονιδαζόλης 500mg 3 φορές ημερησίως Ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη 500mg 3 φορές την ημέρα αν δεν είναι ανεκτή η λήψη από του στόματος
Κεραυνοβόλος	Τοξικό megacolon Περιτονίτιδα Νεφρική ανεπάρκεια Αναπνευστική δυσχέρεια Αιμοδυναμική αστάθεια	Όπως παραπάνω Πιθανή χειρουργική επέμβαση Πόσιμη βανκομυκίνη 125mg 3 φορές ημερησίως και ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη 500mg 3 φορές ημερησίως Πιθανή χρήση ανοσοσφαιρινών

Πηγή: Gu et al.,(2022)

Η χορήγηση αντιπερισταλτικών φαρμάκων δεν υποστηρίζεται διότι ενδέχεται να προκαλέσουν έξαρση ή παράταση της νόσου (Trifan et al., 2017). Σε ασθενείς με επεισόδια διάρροιας, πυρετού και λευκοκυττάρωσης, η θεραπεία αφορά τη λήψη μετρονιδαζόλης σε μορφή δισκίου, καθώς τόσο η μετρονιδαζόλη όσο και η βανκομυκίνη

φέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ποσοστό 90-97% (Louie et al., 2011; Johnson et al., 2014). Όσον αφορά, τη θεραπεία της συνύπαρξης CDI και φλεγμονώδη νόσο, συστήνεται η χορήγηση βανκομυκίνης υπό τη μορφή δισκίων και η χορήγηση ενδοφλέβιας μετρονιδαζόλης (Grinspan, & Kelly, 2015; Razik et al., 2016).

Επίσης, η χρήση της φιδασομυκίνης είναι ανεκτή, έχει μικρό ποσοστό υποτροπής, παρουσιάζει περιορισμένη δράση κατά της συμβιωτικής κλωρίδας του εντέρου και λειτουργεί αποτελεσματικά σε ήπιες, μέτριες και υποτροπιάζουσες εκδηλώσεις της λοίμωξης (Vargo et al., 2014; Eiland et al., 2015). Σε υποτροπιάζουσα CDI, συνίσταται η χορήγηση του ίδιου αντιβιοτικού σχήματος ή αν η υποτροπή επιμένει συστήνεται η χορήγηση άλλων θεραπευτικών σκευασμάτων, όπως ο συνδυασμός μετρονιδαζόλης ή βανκομυκίνης με την προσθήκη του *Saccharomyces boulardii* (Bakken et al., 2011; Kociolek, & Gerding, 2016). Κλείνοντας, τονίζεται ότι σε ανοσοκατασταλμένα άτομα κρίνεται χρήσιμη η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης ως θεραπευτικό μέσο (Di Bella et al., 2015).

Ακόμη, η ύπαρξη ειλεΐτιδας ή τοξικό megacolon εθίστε να αποτελεί εμπόδιο επιτυχίας των αντιβιοτικών αγωγών, όπου χορηγούνται αυξημένες δόσεις βανκομυκίνης είτε μόνη της ή σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη (Vargo et al., 2014). Ενώ, σε αποτυχία αυτών των θεραπευτικών μέσων ή σε βαριά νόσο ή σε διάτρηση του εντέρου μπορεί να οδηγηθούμε σε κολοστομία (Stewart et al., 2013; Leuzzi et al., 2014). Επιπλέον, σε ιδιαίτερα σοβαρές περιπτώσεις επιχειρείται η θεραπεία με ανοσοσφαιρίνες ή και βακτηριοθεραπεία, όπου η μεν πρώτη στοχεύει στην πρόκληση έντονης ανοσολογικής απάντησης έναντι της CDI, ενώ η δεύτερη έχει αναδείξει ορισμένα οφέλη σε καταστάσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας ή πολλαπλών υποτροπών (Jones & Carlson, 2018).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια, παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση τη λοίμωξης CDI, η οποία αποτελεί μια από τις συχνότερες ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, αυξάνοντας τη νοσηρότητα, τη θνητότητα αλλά και το κόστος νοσηλείας. Η λοίμωξη παρουσιάζει αλλαγή στην επιδημιολογία της μετά την εμφάνιση νέων υπερλοιμογόνων και πολυανθεκτικών στελεχών του *C. difficile*.

Υπάρχουν ποικίλοι παράγοντες ανάπτυξης για τις

λοιμώξεις του *C. difficile* οι οποίοι, χρειάζονται περαιτέρω έρευνες. Ως εκ τούτου, τα συστήματα υγείας θα πρέπει να παρέχουν τη δυνατότητα ταχείας και αξιόπιστης εργαστηριακής διάγνωσης της λοίμωξης CDI, έχοντας ως βασική προϋπόθεση, τη συνεργασία μεταξύ των δομών υγείας.

Η δυνατότητα παροχής συνδυασμένων θεραπευτικών μεθόδων, οι οποίες απευθύνονται στη αξιολόγηση της επιδημιολογίας, των παραγόντων κινδύνου, των διαγνωστικών μέσων, των μέτρων ελέγχου, τη συνεχή εκπαίδευση και τη χρήση τεκμηριωμένων κατευθυντήριων οδηγιών και πολιτικών στις υγειονομικές μονάδες θα επιφέρουν μείωση των ποσοστών εμφάνισης και υποτροπής.

Επιπλέον, τα κατάλληλα περιοριστικά μέτρα, η συνεχής παροχή συμβουλών από τους ειδικούς για τις μολυσματικές νόσους-λοιμώξεις, ο εντοπισμός των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν πρωτοπαθή ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη CDI, εθίστε να προσελκύσουν τη δημιουργία συνεργατικής έρευνας η οποία είναι ζωτικής σημασίας για την υλοποίηση μελλοντικών μέτρων σχετιζόμενα με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και συνολικής επιβίωσης.

Η λοίμωξη CDI συχνά περιπλέκει την πορεία της ΙΦΝΕ, αλλά η έλλειψη συστηματικών δεδομένων αποκλείει επίσημες ισχυρές συστάσεις για τη διαχείρισή τους. Ως εκ τούτου, για την καλύτερη κατανόηση της πρόληψης και της θεραπείας των λοιμώξεων CDI που συνυπάρχουν με τις ΙΦΝΕ, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Εν κατακλείδι, η λοίμωξη CDI καθίσταται υπεύθυνη για την προσβολή, περισσότερων του μισού εκατομμυρίου ατόμων σε ετήσια βάση, κρούοντας έντονα το καμπανάκι της ανησυχίας και του προβληματισμού. Ενώ, η αυξημένη εμφάνιση των ΙΦΝΕ, σε παγκόσμια κλίμακα και η συνύπαρξη τους με τη λοίμωξη CDI, δυσχεραίνει περισσότερο την κατάσταση, επιβαρύνοντας την ήδη βεβαρυσμένη συμπτωματολογία τους και την εμφάνιση υποτροπών, διαταράσσοντας την ποιότητα ζωής τους και παράλληλα ταυτίζεται με αυξημένο κόστος νοσηλείας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aroniadis, O. C., Brandt, L. J., Greenberg, A., Borody, T., Kelly, C. R., Mellow, M., ... & Giovannelli, A. (2016). Long-term follow-up study of fecal microbiota transplantation for severe and/or complicated *Clostridium difficile* infection. *Journal of clinical gastroenterology*, 50(5), 398-402.
- Bagdasarian, N., Rao, K., & Malani, P. N. (2015). Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *Jama*, 313(4), 398-408. Αυτό να αλλάξει το παρακάτω άρθρο
- Bakken, J. S., Borody, T., Brandt, L. J., Brill, J. V., Demarco, D. C., Franzos, M. A., ... & Moore, T. A. (2011). Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(12), 1044-1049.
- Barbut, F., Surgers, L., Eckert, C., Visseaux, B., Cuingnet, M., Mesquita, C., ... & Grandsire, E. (2014). Does a rapid diagnosis of *Clostridium difficile* infection impact on quality of patient management?. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2), 136-144.
- Berg, A. M., Kelly, C. P., & Farraye, F. A. (2012). *Clostridium difficile* infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflammatory bowel diseases*, 18(12).
- Bouza, E. (2012). "Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden", *Clinical Microbiology and Infection*. 18 (6):5-12
- Burisch, J., & Munkholm, P. (2015). The epidemiology of inflammatory

- bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 50(8), 942-951.
- Clements, A. C., Magalhães, R. J. S., Tatem, A. J., Paterson, D. L., & Riley, T. V. (2010). *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *The Lancet infectious diseases*, 10(6), 395-404.
- Cohen, S. H., Gerding, D. N., Johnson, S., Kelly, C. P., Loo, V. G., McDonald, L. C., ... & Wilcox, M. H. (2010). 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). *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 31(5), 431-455.
- Coia, J. (2018). *C. difficile* infection—Can we do better?. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(5), 450-451.
- Cornely, O. A., Crook, D. W., Esposito, R., Poirier, A., Somero, M. S., Weiss, K., ... & OPT-80-004 Clinical Study Group. (2012). Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases*, 12(4), 281-289.
- Crump, J. A., Sjölund-Karlsson, M., Gordon, M. A., & Parry, C. M. (2015). Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. *Clinical microbiology reviews*, 28(4), 901-937.
- D'Aoust, J., Battat, R., & Bessisow, T. (2017). Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection. *World journal of gastroenterology*, 23(27), 4986-5003.
- Dai, J., Gong, J., & Guo, R. (2022). Real-world comparison of fidaxomicin versus vancomycin or metronidazole in the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 78(11), 1727-1737.
- Davies, K. A., Longshaw, C. M., Davis, G. L., Bouza, E., Barbut, F., Barna, Z., ... & Macovei, I. S. (2014). Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *The Lancet infectious diseases*, 14(12), 1208-1219.
- Debast, S.B., Bauer, M.P., & Kuijper, E.J. (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2):1-26.
- Di Bella, S., Gouliouris, T., & Petrosillo, N. (2015). FMT for *Clostridium difficile* infection: focus on immunocompromised patients. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21 (4), 230-237.
- Dieterle, M. G., Rao, K., & Young, V. B. (2019). Novel therapies and preventative strategies for primary and recurrent *Clostridium difficile* infections. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1435(1), 110-138.
- Eiland III, E. H., Sawyer, A. J. & Massie, N. L. (2015). Use of fixacillin and clinical outcomes for diarrhea associated with *clostridium difficile*. *Infectious Diseases in Clinical Practice* (Baltimore, Md.), 23 (1), 32.
- Fisher, R. A., Gollan, B., & Helaine, S. (2017). Persistent bacterial infections and persister cells. *Nature Reviews Microbiology*, 15(8), 453.
- Ganji Arjenaki, M., & Rafeian Kopaei, M. (2018). Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *Journal of cellular physiology*, 233(3), 2091-2103.
- Girotra, M., Kumar, V., Khan, J. M., Damisse, P., Abraham, R. R., Aggarwal, V., & Dutta, S. K. (2012). Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 18(2), 133.
- Grinspan, A. M., & Kelly, C. R. (2015). Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: not just yet. *Gastroenterology*, 149(1), 15-18.
- Gu, T., Li, W., Yang, L. L., Yang, S. M., He, Q., He, H. Y., & Sun, D. L. (2022). Systematic review of guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 926482.
- Guillemin, I., Marrel, A., Beriot-Mathiot, A., Doucet, C., Kazoglou, O., Luxemburger, C., & Arnould, B. (2015). How do *Clostridium difficile* infections affect daily nursing work for nurses: Qualitative study. *International Journal of Nursing Practice*.
- Hibbard, J., Jiang, Z. D., & DuPont, H. L. (2019). Fecal Calprotectin and Fecal Indole Predicts Outcome of Fecal Microbiota Transplantation in Subjects with Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Anaerobe*. 56(4). 102-105.
- Imhann, F., Vila, A. V., Bonder, M. J., Fu, J., Gevers, D., Visschedijk, M. C., ... & Ter Steege, R. W. (2018). Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*, 67(1), 108-119.
- Janezic, S., Marin, M., Martin, A., & Rupnik, M. (2015). A new type of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* strain lacking a complete *tcdA* gene. *Journal of clinical microbiology*, 53(2), 692-695.
- Jaramillo, A. P., Awosusi, B. L., Ayyub, J., Dabhi, K. N., Gohil, N. V., Tanveer, N., ... & Makkena, V. K. (2023). Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation Treatment in Patients with Recurrent *Clostridium Difficile* Infection, Ulcerative Colitis, and Crohn's Disease: A Systematic Review. *Cureus*, 15(7).
- Johnson, S., Louie, T.J., Gerding, D.N., Cornely, D.A., Chasan-Taber, S., Fitts, D., & Polymer Alternatives for the Treatment of CDI (PACT). (2014). Vancomycin, metronidazole or the adjuvant for *Clostridium difficile* infection are derived from two multinational, randomized, controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*. 59 (3): 345-354.
- Jones, E. W., & Carlson, J. M. (2018). In silico analysis of antibiotic-induced *Clostridium difficile* infection: Remediation techniques and biological adaptations. *PLoS computational biology*, 14(2), e1006001.
- Kao, D., Roach, B., Silva, M., Beck, P., Rioux, K., Kaplan, G. G., ... & Madsen, K. (2017). Effect of oral capsule-vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *Jama*, 318(20), 1985-1993.
- Khan, A, Raza S, Batul SA, Khan M, Aksoy T, Baig MA, Berger BJ. (2012). "The evolution of CDI in cancer Patients: Epidemiology, pathophysiology, and guidelines for prevention and management". *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 7(2):157-170
- Khanna, S., Shin, A., & Kelly, C. P. (2017). Management of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: expert review from the clinical practice updates committee of the AGA institute. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(2), 166-174.
- King, A. M., Mackin, K. E., & Lyras, D. (2015). Emergence of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* strains: epidemiological and clinical considerations. *Future microbiology*, 10(1), 1-4.
- Kocielek, L. K., & Gerding, D. N. (2016). Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 13(3), 150.
- Kosmidou, M., Karavasili, N. T., Saridi, M., Skamnelos, A., Kawvadias, A., Batistatou, A., ... & Christodoulou, D. K. (2020). *Clostridium Difficile* Infection in Patients Impact Suspected Cytomegalovirus Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Materia Socio-medica*, 32(1), 41.
- Kurti, Z., Lovasz, B. D., Mandel, M. D., Csimas, Z., Golovics, P. A., Csako, B. D., ... & Szathmari, M. (2015). Burden of *Clostridium difficile* infection between 2010 and 2013: Trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(21), 6728.
- Lawley, T. D., Clare, S., Walker, A. W., Goulding, D., Stabler, R. A., Croucher, N., ... & Fairweather, N. F. (2009). Antibiotic treatment of *Clostridium difficile* carrier mice triggers a supershedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised hosts. *Infection and immunity*, 77(9), 3661-3669.
- Leal, J. R., Heitman, S. J., Conly, J. M., Henderson, E. A., & Manns, B. J. (2016). Cost-effectiveness analysis of the use of probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a provincial healthcare system. *Infection control & hospital epidemiology*, 37(9), 1079-1086.
- Leuzzi, R., Adamo, R., & Scarselli, M. (2014). Vaccines against *Clostridium difficile*. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 10(6), 1466-1477.
- Li, Y. M., Liao, J. Z., Jian, Z. J., Li, H. L., Chen, X., Liu, Q. X., ... & Liu, W.

- E. (2022). Molecular epidemiology and clinical characteristics of *Clostridioides difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease from a teaching hospital. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(12), e24773.
- Liu, J. Z., van Sommeren, S., Huang, H., Ng, S. C., Alberts, R., Takahashi, A., ... & Abedian, S. (2015). Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature genetics*, 47(9), 979.
- Louie, T. J., Miller, M. A., Mullane, K. M., Weiss, K., Lentnek, A., Golan, Y., ... & Shue, Y. K. (2011). Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*, 364(5), 422-431.
- Lv, T., Zheng, L., Wu, T., Shen, P., & Chen, Y. (2022). Molecular characterization and antibiotic resistance of *Clostridioides difficile* in patients with inflammatory bowel disease from two hospitals in China. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 30, 252-258.
- Maharshak, N., Barzilay, I., Zinger, H., Hod, K., & Dotan, I. (2018). *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, and prognosis. *Medicine*, 97(5).
- McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM, Popovich MJ, Tian Y, Ufberg P, Muder RR, Lee BY. (2012). "The economic burden of *Clostridium Difficile*", *Clinical Microbiology Infection*. 18 (3):282-9.
- Moen, A., Verstockt, B., Machiels, K., Bossuyt, P., Verdonck, A., Lagrou, K., ... & Ferrante, M. (2019). *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: epidemiology over two decades. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 31(6), 668-673.
- Moore, S. C. (2018). *Clostridium difficile*: More challenging than ever. *Critical Care Nursing Clinics*, 30(1), 41-53.
- Nanwa, N., Kendzerska, T., Krahn, M., Kwong, J. C., Daneman, N., Witteman, W., & Sander, B. (2015). The economic impact of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*, 110(4), 511.
- Nelson, R. L., Suda, K. J., & Evans, C. T. (2017). Antibiotic treatment for *Clostridium difficile* associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Nielsen, O., Soendergaard, C., Vikner, M., & Weiss, G. (2018). Rational management of iron-deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Nutrients*, 10(1), 82.
- O'Driscoll, T., & Crank, C. W. (2015). Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infection and drug Deshpande*, 8, 217.
- Qizi, X. M. B., Qizi, A. S. A., Qizi, X. G. B., & Toshboltayevna, A. S. (2023). Intestinal Flora and Human Health. *International Journal of Medical Sciences And Clinical Research*, 3(03), 20-23.
- Razik, R., Rumman, A., Bahreini, Z., McGeer, A., & Nguyen, G. C. (2016). Recurrence of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: the RECIDIVISM study. *The American journal of gastroenterology*, 111(8), 1141.
- Revolinski, S. L., & Munoz-Price, L. S. (2018). *Clostridium difficile* exposures, colonization, and the microbiome: implications for prevention. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 39(5), 596-602.
- Rodrigues, R., Barber, G. E., & Ananthakrishnan, A. N. (2017). A comprehensive study of costs associated with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Infection control & hospital epidemiology*, 38(2), 196-202.
- Sabet, T., Elbanna, A., Bedewy, E. E. D., Abozamel, M., Abdel Salam, S., & Shamsya, A. (2020). *Clostridium Difficile* Infection in Inflammatory Bowel Disease; Does it Have an Impact?. *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases*, 10(3), 271-278.
- Sa'ed, H. Z. (2022). Global research on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: A visualized study. *World Journal of Gastroenterology*, 28(28), 3720-3731.
- Sinh, P., Barrett, T. A., & Yun, L. (2011). *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterology research and practice*, 2011.
- Skoutelis, A., Pefanis, A., Tsiodras, S., Sipsas, N. V., Lelekis, M., Lazanas, M. C. ... & Maltezos, E. (2017). Point-prevalence survey of healthcare facility-onset healthcare-associated *Clostridium difficile* infection in Greek hospitals outside the intensive care unit: The C. DEFINE study. *PLoS one*, 12(8), e0182799.
- Stabler, R. A., Dawson, L. F., Valiente, E., Cairns, M. D., Martin, M. J., Donahue, E. H., ... & Wren, B. W. (2012). Macro and micro diversity of *Clostridium difficile* isolates from diverse sources and geographical locations. *PLoS one*, 7(3), e31559.
- Stewart, D. B., Hollenbeak, C. S., & Wilson, M. Z. (2013). Is colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis life saving? A systematic review. *Colorectal Disease*, 15(7), 798-804.
- Stoica, O., Trifan, A., Cojocaru, C., Gîrleanu, I., Maxim, R., & Stanciu, C. (2015). Incidence and risk factors of *clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *The Medical-Surgical Journal*, 119(1), 81-86.
- Sweeney, J. R., Crawford, C. V., & Yantiss, R. K. (2022). Histological features of *Clostridioides difficile* colitis in patients with inflammatory bowel disease. *Histopathology*, 81(3), 312-318.
- Tariq, R., Law, C. C., Khanna, S., Murthy, S., & McCurdy, J. D. (2019). The impact of *Clostridium difficile* infection on mortality in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical gastroenterology*, 53(2), 127-133.
- Thomas, A. S., Hanauer, S., & Wang, Y. (2023). Immune checkpoint inhibitor enterocolitis vs idiopathic inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(4), 878-890.
- Trifan, A., Stanciu, C., Gîrleanu, I., Stoica, O. C., Singeap, A. M., Maxim, R., ... & Boiculescu, L. (2017). Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology*, 23(35), 6500.
- Vargo, C.A., Bauer, K.A., Mangino, J.E., Johnston, J.E., & Goff, D.A. (2014). A real experience in the field of antimicrobial management with Fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a number of cases. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 34 (9), 901-909.
- Verma P, Makharia GK. 2011. *Clostridium difficile* associated diarrhea: new rules for an old game. *Tropical Gastroenterology* 32: 15-24.
- Vindigni, S. M., & Surawicz, C. M. (2015). *C. difficile* infection: changing epidemiology and management paradigms. *Clinical and translational gastroenterology*, 6(7), 99.
- Wang, L., Li, D., Chen, Z., He, L., Wang, X., & Tao, L. (2022). An Atypical Case of Monomicrobial *Clostridioides difficile* Septicemia With No Gastrointestinal Manifestations. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 853252.
- Wang, M. F., Zhao, D. I. N. G., Jian, Z. H. A. O., Jiang, C. Q., Liu, Z. S., & Qun, Q. I. A. N. (2013). Current role of surgery for the treatment of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Chinese medical journal*, 126(5), 949-956.
- Wieczorkiewicz, J. T., Lopansri, B. K., Cheknis, A., Osmolski, J. R., Hecht, D. W., Gerding, D. N., & Johnson, S. (2016). Fluoroquinolone and macrolide exposure predict *Clostridium difficile* infection with the highly fluoroquinolone-and macrolide-resistant epidemic *C. difficile* strain BI/NAP1/027. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(1), 418-423.
- Xie, S., Chen, P., Wang, D., Jiang, X., Wu, Z., Liao, K., ... & Chen, Y. (2022). Application of Procalcitonin for the Rapid Diagnosis of *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics*, 12(12), 3108.
- Xu, S., Huang, H., & Li, G. (2011). 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). *Chinese Journal Infection Chemotherapy*, 11(06), 426-427.
- Βιάζης, Ν., Πόντας, Χ., Καρμίρης, Κ., Δήμας, Ι., Φραγκάκη, Μ., Πασπάτης, Γ., ... & Μάντζαρης, Γ. (2019). Επιπολασμός της λοίμωξης από *Clostridium difficile* σε νοσηλεύομενους ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου στην Ελλάδα. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31 (7), 773-776.
- Ελένη Χαράση-Γιωτάκη, (2014). Σύγχρονη Εσωτερική Παθολογία. 2η Έκδοση, Ιωάννινα. σελ. 2-5.

# Clostridium Difficile Infection Associated with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease

Angeliki Bourou<sup>1</sup>

1. Nurse, MSc, Regular Gastroenterology Clinic, G.N-KY. Filiates Thesprotia

## ABSTRACT

Clostridium difficile infection (CDI) is a major problem nowadays, due to its increased occurrence both in the general population and in the group of people suffering from Idiopathic Inflammatory Bowel Disease (IBD). The infection is related to the administration of a wide range of antibiotics and can cause serious complications as well as worsening of the course of IBD. The aim of present retrospective study was to record the prevalence of CDI infection in patients with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. A retrospective review study was carried out through an electronic search in the databases PubMed, Google Scholar and Scopus, regarding the presence of CDI infections in people with IBD, using published articles, researches and studies of the last decade in the Greek and international literature. Upon review of the literature, it was found that *C. difficile* is responsible for 20-30% of hospital-acquired diarrhea. The causes of CDI infection in frequency and mortality are a spectrum of multiple factors with the main ones being prolonged hospitalization, reckless use of antibiotic preparations, vulnerable groups and co-existing diseases. The present review highlighted that individuals with IBD are susceptible to *C. difficile* infection which complicates the course of the disease.

**Key words:** inflammatory bowel disease; infection clostridium difficile; coexistence of infection *C. difficile*-IBD

Correspondence manager: Angeliki Bourou  
Email: atoka24082003@gmail.com

Citation: Bourou A. (2024). Clostridium Difficile Infection Associated with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Hellenic Journal of Nursing Science* 17(3): 27-36, <https://doi.org/10.24283/hjns.202433>