



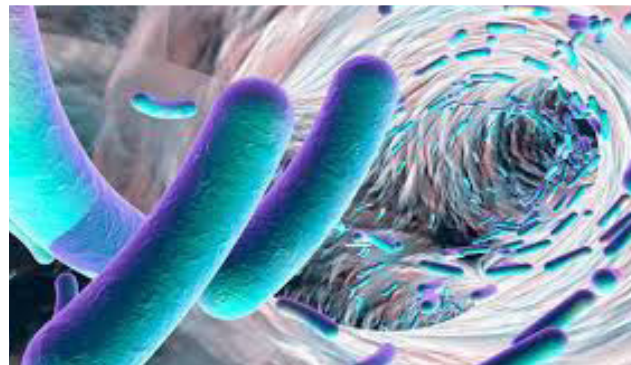
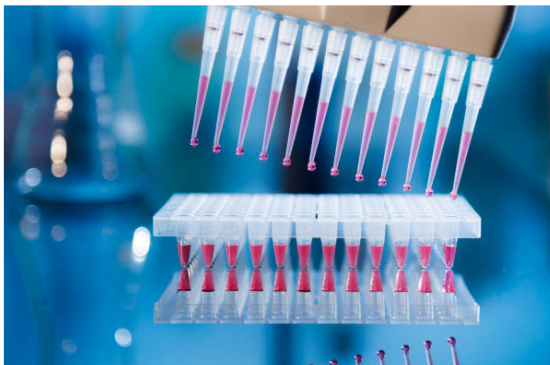
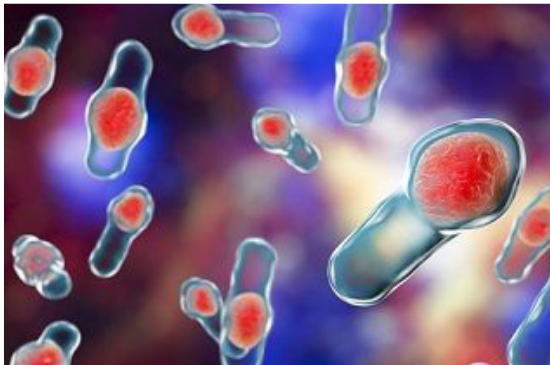
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII,
MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA



AGENȚIA NAȚIONALĂ
PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ

GHID

Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*



Chișinău, 2021

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ

GHID
Managementul
infecției cu
Clostridioides difficile

Chișinău, 2021

Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din 24.03.2021 proces-verbal nr. 1.

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr. 288 din 05.04.2021.

Colectivul de autori:

Olga Burduniuc,	dr. șt. med., conf. univ., master în sănătate publică, ANSP
Natalia Caterinciuc,	dr. șt. med., master în sănătate publică, șef direcție ANSP
Ala Halacu,	master în sănătate publică, șef direcție ANSP
Ecaterina Busuioc,	master în sănătate publică, șef secție ANSP
Greta Bălan,	dr. șt. med., conf. univ., master în sănătate publică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Gheorghe Plăcintă,	doctor habilitat, conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”
Eugen Tcaciuc,	dr. hab. șt. med., profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”
Olga Sofronie,	cercetător științific, master în sănătate publică, ANSP
Maria Bivol,	cercetător științific, ANSP

Ghidul este destinat medicilor epidemiologi, specialiștilor de laborator, medicilor clinicieni din asistența medicală primară, specializată și de staționar, specialiștilor în prevenirea și controlul infecțiilor.

Informația prezentată în ghid este relevantă și pentru procesul didactic în formarea studenților, medicilor rezidenți și în educația medicală continuă a medicilor și personalului medical cu studii medii.

Ghidul stabilește principii în supravegherea epidemiologică a infecției cu *Clostridioides difficile* (ICD), proceduri în testarea biosubstratelor pentru diagnosticul ICD și oferă recomandări specifice privind recoltarea, transportarea probelor, algoritmul de testare, criteriile de interpretare și eliberare a rezultatelor, aspecte de tratament și recomandări pentru prevenirea și controlul ICD în spitale.

În ghid nu este abordată metodologia de testare a sensibilității la antimicrobiene a *C. difficile*, deoarece este redată în standardul EUCAST (AST of bacteria).

Recenzenți:

Constantin Spînu,	doctor habilitat, profesor universitar, Om emerit, ANSP
Victoria Bucov,	doctor habilitat, profesor universitar, ANSP
Ludmila Tofan-Scutaru,	dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
Lilia Cojuhari,	dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*: Ghid / colectivul de autori: Burduniuc Olga, Caterinciuc Natalia, Halacu Ala [et al.]; Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Agenția Națională pentru Sănătate Publică. – Chișinău: S. n., 2021 (Î.S. F.E.-P. „Tipografia Centrală”). – 66 p.: fig., tab. color.

Referințe bibliogr.: p. 62-64 (52 tit.). – 300 ex.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun.Chișinău

„05. aprilie” 2021

nr. 488

Cu privire la aprobarea Ghidului
„Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*”

În vederea standardizării și asigurării calității serviciilor medicale de laborator, fortificării supravegherii epidemiologice și managementului infecției cu *Clostridioides difficile*, în temeiul prevederilor Hotărârii Guvernului nr.694/2017 Cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale,

ORDON:

1. Se aprobă Ghidul „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*”, conform anexei.

2. Conducătorii prestatorilor de servicii medicale vor organiza implementarea și monitorizarea eficienței aplicării în activitatea practică a prevederilor Ghidului „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*”.

3. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale va întreprinde măsurile necesare în vederea asigurării pieții farmaceutice din Republica Moldova cu medicamentele și dispozitivele medicale incluse în Ghidul „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*”.

4. Compania Națională de Asigurări în Medicină:

1) va asigura finanțarea serviciilor incluse în Ghidul „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*”;

2) va organiza ghidarea angajaților din subordine de prevederile Ghidului „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*” în procesul de executare a atribuțiilor funcționale, inclusiv în validarea volumului și calității serviciilor acordate de către prestatorii contractați în sistemul asigurării obligatorii de asistență medicală.

5. Agenția Națională pentru Sănătate Publică va organiza:

1) asigurarea accesibilității Ghidului „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*” pe pagina web a ANSP și acordarea suportului consultativ-metodic în implementarea conformă a acestuia în activitatea prestatorilor de servicii medicale;

2) evaluarea instituționalizării Ghidului „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*” în cadrul evaluării și acreditării prestatorilor de servicii medicale;

3) evaluarea respectării prevederilor Ghidului „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*” în cadrul controalelor efectuate în instituțiile medico-sanitare.

6. Instituțiile de învățământ medical vor organiza implementarea Ghidului „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*” în activitatea didactică a catedrelor respective.

7. Ghidul „Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*” se plasează pe pagina WEB a Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale.

8. Controlul executării prezentului ordin mi-l asum.

Secretar de Stat

Tatiana ZATÎC



CUPRINS

Abrevieri	5
Definiții	7
1. Scopul	8
2. Introducere	8
3. Microbiologia, patofiziologia și aspectele epidemiologice.....	10
4. Supravegherea epidemiologică a infecției cu <i>C. difficile</i> (ICD)	16
4.1. Obiectivele supravegherii epidemiologice.....	16
4.2. Clasificarea ICD în funcție de origine.....	19
4.3. Anchetarea epidemiologică și raportarea cazului.....	20
5. Riscul apariției și clinica ICD	22
5.1. Manifestările clinice.....	23
5.2. Diagnostic diferențial.....	29
6. Prelevarea, păstrarea și transportarea probelor	29
7. Diagnosticul de laborator al ICD	30
7.1. Detectarea <i>C. difficile</i>	32
7.2. Detectarea toxinelor „libere”	35
7.3. Detectarea <i>C. difficile</i> toxigen.....	36
7.4. Algoritmul de diagnostic al ICD.....	38
8. Tratamentul ICD.....	43
8.1. Tratamentul la adulți	43
8.2. Tratamentul la copii.....	46
9. Prevenirea și controlul ICD în spitale	48
Anexe	55
Referințe	61





ABREVIERI

AIE	Analiza imunoenzimatică
ANSP	Agenția Națională pentru Sănătate Publică
CCEY	<i>eng.</i> Cycloserine cefoxitin egg yolk agar (Brazier CCEY agar)
CDC	<i>eng.</i> Centers for Disease Control and Prevention
CCFA	<i>eng.</i> Agar Cycloserine cefoxitin fructose
CMI	Concentrația minimă inhibitorie
ICD	Infecția cu <i>Clostridioides difficile</i>
IAAM	Infecții asociate asistenței medicale
IRÎTL	Instituții rezidențiale cu îngrijiri pe termen lung
CLO	<i>eng.</i> <i>Clostridioides difficile</i> medium
CNA	Colistin-nalidixic acid agar
COVID-19	<i>eng.</i> Coronavirus disease 2019/Infecția cu Coronavirus de tip nou
CSP	Centrul de Sănătate Publică
CT	Cultivarea tulpinii <i>C. difficile</i> cu determinarea toxigenității
DAA	Diaree asociată cu antibiotice
ECDC	<i>eng.</i> European Centre for Disease Prevention and Control
ECOFF	<i>eng.</i> Epidemiological cut-off values
ELISA	<i>eng.</i> Enzyme-linked immune-sorbent assay
ESCMID	<i>eng.</i> European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESGCD	<i>eng.</i> ESCMID Study Group on Clostridium Difficile
ELFA	<i>eng.</i> Enzyme-Linked Fluorescent Assay
EUCAST	<i>eng.</i> European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	<i>eng.</i> Food and Drug Administration
GI	Gastrointestinal
GDH	Glutamatdehidrogenază
IDSA	<i>eng.</i> Infectious Diseases Society of America
IMS	Instituția Medico-Sanitară
MALDI-TOF MS	<i>eng.</i> Matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry
MSMPS	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale

NAAT	<i>eng.</i> Nucleic acid amplification tests/teste de amplificare a acidului nucleic
NPV	<i>eng.</i> Negative predictive value/valoare predictivă negativă
PCR	<i>eng.</i> Polymerase Chain Reaction/reacția de polimerizare în lanț
pg	picogram
PFGE	<i>eng.</i> Pulsed-field gel electrophoresis
PPV	<i>eng.</i> Positive predictive value/valoare predictivă pozitivă
REA	<i>eng.</i> restriction-endonuclease analysis
SARS-CoV-2	<i>eng.</i> Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SHEA	<i>eng.</i> Society for Healthcare Epidemiology of America
SUA	Statele Unite ale Americii
TAT	<i>eng.</i> Turnaround Time/Timp de procesare
Tox A/B	Toxina A/B
TCCA	<i>eng.</i> Agar Taurocholate cycloserine/cefoxitin



DEFINIȚII

Colita pseudomembranoasă – boală inflamatorie acută a colonului, care în cazuri ușoare poate apărea ca inflamație minimă sau edem al mucoasei colonice. În cazurile mai severe, mucoasa este adesea acoperită cu exsudate aderente nodulare sau difuze. Aceste plăci exsudative proeminente au dimensiunea de 2-5 mm. *C. difficile* a fost implicat pentru prima dată ca factor causal în colita pseudomembranoasă. În ultimii ani, colita pseudomembranoasă s-a schimbat de la o boală fatală, cauzată de un eveniment postoperator, la o complicație frecventă a utilizării antibioticelor care poate conduce la morbiditate gravă, dar care, de obicei, este tratată cu ușurință.

Diaree – un sindrom caracterizat prin scăderea anormală a consistenței scaunului, creșterea greutateii scaunului (> 300 g/24 de ore) și creșterea numărului de evacuări (> 3/24 de ore).

ECOFF – valori limită epidemiologice, prescurtat ECOFF (EUCAST), măsurări ale distribuției CMI a medicamentului, care separă populațiile bacteriene în cele reprezentative ale unei populații de tip sălbatic și cele cu rezistență dobândită sau mutațională la medicamentul dat.

Ileus – ocluzie intestinală cu oprirea tranzitului intestinal.

Megacolonul toxic – colită toxică acută asociată cu dilatarea colonului și semne de SIRS (*eng. Systemic Inflammatory Response Syndrome/sindromul de răspuns inflamator sistemic*) sever.

Prezența genelor toxinelor binare – detectarea toxinei binare (CDT) prin tehnica NAAT a genelor *cdtA* și *cdtB*.

Ribotiparea – metodă utilizată pentru a obține informații despre ribotipul PCR, de ex. ribotipare prin PCR capilar; electroforeză în gel; altele, secvențierea întregului genom.

TAT – timpul de la recepționare a unui eșantion în laborator până la disponibilitatea rezultatului acestuia.

Valoarea predictiv negativă (*eng. Negative Predictive Value – NPV*) – procentul pacienților cu test negativ care nu au boala. NPV arată câte teste negative sunt adevărat negative și sugerează că testul demonstrează performanțe la fel de bune ca „standardul de aur”, dacă valoarea este cât mai aproape de 100.

Valoarea predictiv pozitivă (*eng. Positive Predictive Value – PPV*) – procentul pacienților cu un test pozitiv care au efectiv boala. PPV arată câte teste pozitive sunt adevărat pozitive și sugerează că testul demonstrează performanțe la fel de bune ca „standardul de aur”, dacă valoarea este cât mai aproape de 100.



1 SCOPUL

Acest ghid descrie aspectele de supraveghere epidemiologică a infecției cu *Clostridioides difficile* (ICD), metodologia de testare a ICD cu standardizarea procesului de recoltare și transportare a probelor, diagnosticul, tratamentul și prevenirea ICD în instituții medico-sanitare.

Ghidul a fost elaborat în baza analizei și evaluării celor mai recente surse biobibliografice, publicate în ultimii 10 ani în bazele de date *Web of Science*, *PubMed*, *Cochrane*, *EMBASE*, *Scopus*, *HINARI*, folosind cuvinte-cheie direcționate „*Clostridioides difficile*”, „diagnostic ICD”, „tratament ICD”, „prevenire ICD”. Inițial au fost identificate 659 de articole; ulterior pentru examinare completă au fost selectate și incluse în studiu 52 de publicații relevante din punct de vedere clinic (ghiduri, articole de metaanaliză etc.).



2 INTRODUCERE

Infecția cu *C. difficile* a devenit o problemă medicală și epidemiologică gravă, în special în țările bine dezvoltate, unde sunt instituite sisteme de supraveghere specifice la nivel instituțional și național. Există o creștere evidentă a incidenței și severității ICD, iar prevenirea, diagnosticul adecvat și tratamentul eficient sunt necesare pentru a reduce riscul pentru pacienți, a minimaliza răspândirea infecției și a diminua probabilitatea de recurență a infecției.

ICD este o cauză majoră a diareei asociate cu terapia antimicrobiană (15-25%), atestând o creștere considerabilă a numărului de infecții cu *C. difficile* în secolul al XXI-lea. Această majorare este determinată de trei factori principali:

1. răspândirea tulpinilor cu potențial epidemic și, în special, a așa-numitei clone „hipervirulente”, care a fost definită ca ribotip al *C. difficile* 027/NAP1/BI, fiind asociată cu o morbiditate și mortalitate înaltă, mai ales la populația vârstnică;
2. măsurile de precauție insuficiente, aplicate pentru monitorizarea acestei infecții în cadrul mai multor instituții de îngrijire medicală au contribuit într-o oarecare măsură la transmiterea tulpinilor de *C. difficile*, în special a celor cu potențial epidemic;



3. confuziile apărute cu privire la momentul, locul și modul cel mai bun de testare a infecției cu *C. difficile* au contribuit la un nivel scăzut de constatare a cazurilor pozitive, provocând răspândirea acestui agent patogen oportunist.

Luând în considerare faptul că majoritatea pacienților spitalizați administrează antibiotice, aceasta poate conduce la apariția unui număr mare de gazde potențial sensibile de a dobândi *C. difficile* fie prin colonizare, transmitere și/sau infectare.

C. difficile este un agent microbial cu potențial crescut de transmitere și face parte din infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM), ceea ce impune necesitatea implementării sistemelor de supraveghere epidemiologică la ICD și a măsurilor de prevenire și control al infecției la nivel local (instituții medico-sanitare) și național.

Acest microorganism se asociază cu focarele epidemiologice care pot apărea în spitale și în instituțiile rezidențiale de îngrijire pe termen lung, fiind cea mai importantă cauză bacteriană a IAAM.

Implicarea mai frecventă a *C. difficile* în etiologia diareei la vârstnici (81% din cazuri - pacienți >65 de ani) nu este elucidată pe deplin până în prezent, deși există unele dovezi care sugerează că categoria dată de pacienți are o barieră naturală mai slabă împotriva acestei infecții.

Pacienții vârstnici, oncologici, cei cu boli renale cronice, precum și cei cu intervenții chirurgicale anterioare, sunt supuși unui risc destul de înalt de infectare cu *C. difficile*.

Infecția cu *C. difficile* poate fi considerată un indicator al calității asistenței medicale, care reflectă un control potențial asupra infecției, precum și monitorizarea eliberării preparatelor antimicrobiene.

Managementul eficient al infecției cu *C. difficile* necesită cunoștințe comprehensive privind agentul patogen, gazda ce prezintă risc de infectare, modul în care are loc transmiterea, precum și implementarea metodelor performante de diagnostic.

Microbiologia

Clostridioides difficile, cunoscut anterior sub numele de *Clostridium difficile* (reclasificat în 2016), a fost depistat în 1978 ca fiind cauza principală a diareei asociate cu preparatele antimicrobiene și a colitei pseudomembranoase. Este un bacil anaerob, Gram pozitiv și are capacitatea de a forma spori. Forma sporulată reprezintă forma de rezistență a bacteriei la condițiile nefavorabile de mediu. Sporii pot persista în mediul extern până la luni de zile, având rezistență crescută la dezinfectantele alcoolice uzuale, exceptând dezinfectantele pe bază de clor sau cele cu efect sporicid. Forma vegetativă a bacteriei, producătoare de toxine, are rezistență scăzută la condițiile de mediu (persistă pe suprafețe până la 24 de ore) și rezultă din germinarea sporilor în anumite condiții favorizante (ex.: lumenul intestinului subțire – nutrienți intestinali, pH-alkalin).

C. difficile poate fi prezent asimptomatic în intestin. Infecția cu *C. difficile* este definită de prezența simptomelor (de obicei diaree) și fie de un test de scaun pozitiv pentru toxinele *C. difficile*, fie de detectarea *C. difficile* toxigen sau de descoperiri colonoscopice sau histopatologice care relevă colita pseudomembranoasă.

Patofiziologia

Perturbările microbiotei endogene a gazdei (disbioze), adesea cauzate de consumul de antimicrobiene, oferă un mediu ideal pentru dezvoltarea ICD. Reacția gazdei în relație cu *C. difficile* trebuie luată în considerare, deoarece persoanele pot fi contaminate/colonizate cu tulpini toxigene fără să manifeste careva simptome.

C. difficile, răspândindu-se pe cale fecal-orală, este ingerat sub formă de spori termorezistenți, care pot supraviețui într-un mediu o perioadă lungă de timp, traversând bariera acidă a stomacului. În intestinul subțire, sporii germinează în formă vegetativă, iar în intestinul gros, ICD se dezvoltă în cazul dezechilibrului microbiotei intestinale ca rezultat al tratamentului cu antibiotice. Bacteriile în formă vegetativă se infiltrează în stratul de mucus care înconjoară stratul de celule epiteliale și aderă la suprafața sa. Odată aderate, bacteriile produc toxine care mediază un răspuns inflamator semnificativ.

Doar tulpinile patogene de *C. difficile* cauzează boala, datorită producerii unei sau a două toxine specifice, A și B. Tulpinile sau tipurile de *C. difficile*, care nu produc toxine, nu cauzează boală.

Ambele toxine A și B joacă un rol în patogeneza colitei cu *C. difficile* la om și sunt codificate de genele *tcdA* și *tcdB* de la nivelul locusului de patogenitate PaLoc. Toxina A este o **enterotoxină**, iar toxina B este o **citotoxină**. Ambele sunt proteine cu greutate moleculară mare care se leagă de receptorii specifici ai celulelor mucoasei colonului. Toxina B, care prezintă *in vitro* o acțiune citotoxică de aproximativ 1000 ori mai puternică decât toxina A, acționează sinergic cu aceasta. Majoritatea tulpinilor de *C. difficile* sunt producătoare de toxine A și B (A+/B+), dar există și tulpini ce produc doar toxina B (A-/B+), care, la fel, s-au dovedit a fi patogene.

Unele tulpini produc, de asemenea, o ADP-riboziltransferază actin-specifică, numită CDT sau toxină binară. Locusul toxinei binare conține două gene (*cdtA* și *cdtB*) localizate în afara PaLoc. Toxinele A și B sunt eliberate în timpul fazei de creștere logaritmică târzie și în faza staționară. Sunt capabile să glicozileze și inactiveze GTP-aze mici (familia Rho și Ras), ceea ce conduce la perturbarea citoscheletului de actină al celulelor și, implicit, la deformarea, inhibarea diviziunii celulare și la moartea acestora, cu efecte negative asupra barierei epiteliale intestinale. Permeabilizarea barierei permite bacteriilor patogene și comensale să treacă și să ajungă la nivelul laminei propria. În plus, se eliberează mediatori proinflamatori din celulele epiteliale și imune recrutate la locul focarului infecțios. Rolul răspunsului imun nu este complet elucidat, însă există dovezi care să susțină atât rolul de protecție, cât și de patogenie ale acestuia în timpul infecției cu *C. difficile*.

Studiile recente realizate pe șobolani sugerează că toxina B a *C. difficile* induce senescenta (slăbirea activității vitale, îmbătrânirea) în celulele gliale enterice (CGE). Cercetătorii au stabilit ipoteza precum că CGE, fiind supuse acțiunii toxinei B, dobândesc senescenta, ceea ce ulterior ar putea induce sindromul intestinului iritat și boli inflamatorii intestinale datorită proceselor inflamatorii persistente, fenomenelor de transfer al senescentei și de stimulare a celulelor preneoplazice.

În ultimii ani au fost descrise epidemii de infecții cu *C. difficile* cauzate de tulpini „hipervirulente”, rezistente la fluorochinolone aparținând ribotipului PCR 027, PFGE tip NAP1 și REA tip BI. Aceste tulpini produc o cantitate crescută de toxină, fapt atribuit unei deleții de la nivelul genei reglatoare *tcdC*. Ribotul 027 a fost agentul cauzal al celei mai mari epidemii de *C. difficile*, înregistrată până în prezent, în

care au avut loc peste 2000 de decese în Quebec, Canada, anul 2005. Rapoartele anterioare ale acestui focar au descris rate mai mari decât cele preconizate de morbiditate și mortalitate, asociate cu ribotipul 027, dând naștere la termenul „hipervirulent”, pentru a distinge această tulpină (și, ulterior, alte tulpini, cum ar fi ribotipul 078) de tulpinile „tipice” endemice.

Detectarea ribotipului CD 027 este importantă, deoarece mutația din poziția nucleotidică 117 a genei reglatoare *tcdC* poate fi asociată cu o producție crescută de toxine (hipervirulență) și o formare intensă a sporilor. Această sporulare intensivă este asociată cu creșterea persistenței acestora în mediu, favorizând apariția focarelor epidemice.

Aspecte epidemiologice

Incidența ICD a crescut constant în ultimul deceniu, actualmente în unele țări fiind cea mai frecvent întâlnită cauză bacteriană a diareei acute. În 2010, pentru prima dată cercetătorii au observat că ICD asociate asistenței medicale au depășit rata infecției cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA).

ICD depășește, de asemenea, incidența altor infecții asociate asistenței medicale, cum ar fi cele asociate cu cateterizarea vaselor, infecțiile cu tulpini de enterococ rezistent la vancomycinum și pneumonia asociată cu ventilarea mecanică a plămânilor.

Cu toate acestea, CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) a raportat recent o reducere cu 20% a incidenței ICD în mai puțin de doi ani în 71 de spitale care au respectat recomandările de control și de prevenire a infecțiilor. În multe țări (SUA, Canada, Marea Britanie, Olanda), focarele de ICD și incidența înaltă au fost atribuite tulpinii hipervirulente 027/NAP1/BI.

Recent alte studii au demonstrat o creștere de la 13 la 14,2 cazuri la 1000 de adulți a ICD, acesta fiind cel mai frecvent agent patogen implicat în dezvoltarea IAAM.

Alt studiu realizat la nivel european de către ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) în 34 de țări europene, în anul 2008, a demonstrat o incidență mai mare a ICD, comparativ cu cea înregistrată în anul 2005, dar care a variat foarte mult în funcție de spitale și țară. În Marea Britanie, unde raportarea tuturor cazurilor de ICD a fost obligatorie încă din 2004, incidența ICD a crescut semnificativ de la mai puțin de 1000 de cazuri/an la începutul anilor '90 la aproximativ 60 000 de cazuri în 2007/2008. Cu toate acestea, din 2007, incidența

ICD în Marea Britanie a scăzut cu până la 61% odată cu gestionarea eficientă a prevalenței ribotipului 027.

Astfel, în 2008 costurile îngrijirii pacienților infectați cu *C. difficile* au fost estimate la 4,8 miliarde de dolari pentru instituțiile medico-sanitare spitalicești.

C. difficile constă din diferite ribotipuri PCR care pot fi determinate prin reacții de polimerizare în lanț, numite PCR (PCR, eng. *Polymerase Chain Reaction*) ribotipare. Din 2002, așa-numitul ribotip „hipervirulent” PCR 027 circulă în Statele Unite, Canada și Europa.

Factorii majori de virulență ai *C. difficile* (toxina A și B) sunt codificați de genele *tcdA* și, respectiv, *tcdB* ce se află într-un locus, cu cinci gene, sub numele de PaLoc. Gena *tcdB*, care codifică citotoxina B, este prezentă la toate tulpinile de *C. difficile* producătoare de toxine.

Unele tulpini epidemice NAP1/027, pe lângă producerea de toxine A și B, produc o a treia toxină - toxina binară *C. difficile* (CDT - *C. difficile binary toxin/toxina binară a C. difficile*).

Această toxină este o ADP-riboziltransferază specifică actinei, care constă din două subunități, și anume, CDTa, care este componenta enzimatică și CDTb, componenta de legare. Toxina binară CDT se întâlnește la aproximativ 6% din izolatele de *C. difficile*.

Tulpina de *C. difficile* hipervirulentă - NAP1 este asociată cu cele mai grave manifestări ale ICD, care poate induce o colită severă și fulminantă, manifestările căreia sunt leucocitoza, insuficiența renală și megacolonul toxic. Consumul excesiv de antibiotice fluorochinolonice poate fi o cauză principală de multiplicare a tulpinii NAP1. Creșterea numărului de leucocite sau instabilitatea hemodinamică poate să cauzeze colită fulminantă, care deseori este soldată cu colectomia subtotală și ileostomia finală.

Hiperproducția de toxine este asociată cu o cinetică accelerată. La tulpinile hipervirulente sinteza toxinelor are loc atât în faza de creștere exponențială, cât și în cea staționară, spre deosebire de tulpinile comune, în care sinteza toxinelor crește pe măsură ce bacteriile intră în faza staționară.

O altă caracteristică a *C. difficile* BI/NAP1/027 este rata sporită de sporulare *in vitro* atât în absența, cât și în prezența agenților de dezinfectare care nu conțin clor, ceea ce facilitează supraviețuirea și răspândirea tulpinii în mediu. Atunci când contaminarea cu spori este semnificativă, pot apărea focare de diaree în spitale și alte unități de îngrijire medicală.

Spre deosebire de tulpinile istorice 027 *C. difficile*, noile tulpini hiper-virulente sunt rezistente la fluorochinolone și eritromicină (CMI>32 și, respectiv, 256 mg/l). Recent în Europa au fost descrise niveluri majore de rezistență la clindamycinum a *C. difficile* BI/NAP1/027. Această tulpină este, de obicei, sensibilă la terapia standard (metronidazolum și vancomycinum), chiar dacă există o îngrijorare cu privire la o sensibilitate redusă la metronidazolum. Există dovezi că concentrațiile subinhibitorii de metronidazolum, vancomycinum și linezolid induc producția de toxine. Studiile analizate au demonstrat că unele antibiotice (fluorochinolone și cefalosporine), de asemenea, induc germinarea sporilor *C. difficile*, multiplicarea celulelor vegetative și producerea toxinelor. În plus, sunt dovezi precum că piperacilina/tazobactam și tigeciclina nu induc producția de toxină.

Povara infecției cu *Clostridioides difficile* în timpul pandemiei COVID-19

Începând cu decembrie 2019, când Organizația Mondială a Sănătății a fost informată cu privire la apariția unui focar de boli respiratorii care afectează orașul Wuhan, omenirea a fost zguduită de cea mai profundă criză de sănătate din ultimele câteva decenii.

COVID-19, cauzată de SARS-CoV-2, s-a răspândit rapid în întreaga lume, având drept consecință o amenințare gravă pentru sănătatea oamenilor.

Lipsa unor dovezi științifice și răspândirea rapidă a COVID-19 au condus la adoptarea unor abordări de management terapeutic eterogen, adesea fără o distincție clară între datele bazate pe dovezi și opinia experților privind alegerea tratamentului.

Numărul mare de spitalizări, lipsa de paturi, în special în zonele critice, și nevoia de protecție a lucrătorilor din domeniul sănătății au condus la o provocare privind respectarea programelor de control al infecțiilor și de administrare prudentă a antibioticelor (stewardship) în majoritatea instituțiilor medicale care se confruntă cu această amenințare.

În timpul pandemiei, multe instituții medicale au acordat prioritate protecției lucrătorilor din domeniul sănătății împotriva COVID-19, reducând atenția asupra prevenirii altor infecții bacteriene transmise prin contact interpersonal.

De la apariția pandemiei COVID-19 se estimează că aproximativ 72% dintre pacienții cu COVID-19 au fost tratați cu antibiotice cu spectru larg, în principal chinolone, pentru a preveni co-infecțiile bacteriene.

Suprapunerea simptomelor gastrointestinale la pacienții cu COVID-19 cu simptomele asociate ICD conduce la subdiagnosticarea infecției cu *C. difficile* și, respectiv, la inițierea întârziată a tratamentului adecvat.

În timp ce COVID-19 domină spațiul bolilor infecțioase, unii pacienți prezintă frecvent co-infecții (sepsis, pneumonie bacteriană etc.) care impun la spitalizare și necesitatea administrării terapiei antimicrobiene. Un subprodus imediat al pandemiei COVID-19 a fost majorarea incidenței infecțiilor cauzate de microorganisme rezistente la antimicrobiene, inclusiv a ICD.

În cele din urmă, impactul pe termen lung al COVID-19 asupra pacienților este încă necunoscut. Deși SARS-CoV-2 prezintă tropism pentru țesutul tractului respirator superior, acesta poate afecta extensiv toate organele (tractul gastrointestinal, cordul, rinichii și vasele distale). Prin urmare, este posibil ca pacienții care supraviețuiesc unei infecții cu SARS-CoV-2, în special vârstnicii, să fie mai sensibili la contractarea unor infecții noi, cu riscuri suplimentare de a fi expuși la tratament antibacterian și de a dobândi ICD. În plus, multe dovezi susțin că dezechilibrul microbiotei intestinale, apărut în urma terapiei îndelungate cu antibiotice, favorizează colonizarea cu *C. difficile*. Toate aceste particularități evidențiază importanța unei atenții suplimentare asupra ICD în timpul pandemiei COVID-19, în special asupra populației vârstnice.

Transmiterea infecției cu *C. difficile* se produce pe cale digestivă (fecal-orală), cel mai frecvent prin ingerarea sporilor și, mai rar, a formelor vegetative. Infecția se poate transmite direct de la pacient sau purtătorul asimptomatic la contacti (alți pacienți, personal medical, etc.), sau indirect, prin contactul cu obiectele contaminate cu spori sau forme vegetative (termometrele rectale electronice, mobilierul și lenjeria de pat dezinfectate necorespunzător).

Principalul rezervor de infecție pentru *C. difficile* este reprezentat în special de pacienții cu manifestări clinice, respectiv de purtătorii asimptomatici și mediul exterior contaminat (obiecte de uz personal, echipament medical, suprafețe contaminate). Unele studii estimează că portajul asimptomatic de *C. difficile* constituie până la 2-3% din cazuri la adulți sănătoși și până la 70% sugari sănătoși. În plus, eliminarea sporilor *C. difficile* poate continua după finalizarea tratamentului și dispariția diareei, rezultând purtători asimptomatici.

De asemenea, pacienții din secțiile/centre de îngrijire pentru boli cronice pot ajunge la o rată de portaj asimptomatic de cca 50%. Portajul asimptomatic are impact atât pentru individ (dezvoltarea bolii în con-

diții favorizante – consum de antibiotice), cât și pentru colectivitate (sursă de infecție pentru contacti, contaminarea obiectelor de mediu).

Perioada de incubație a bolii, definită ca timpul de la momentul infecției până la apariția bolii, este incomplet definită, variind între aproximativ 7 zile și până la câteva săptămâni. În funcție de caracteristicile individuale ale pacientului și virulența tulpinii bacteriene, în urma infecției cu *C. difficile*, poate să apară colonizarea asimptomatică sau boala manifestă clinic, cu forme ușoare, moderate sau severe, cu risc mare de complicații (colita pseudomembranoasă, megacolonul toxic, sepsis, disfuncție de organe și chiar deces).



SUPRAVEGHEREA EPIDEMIOLOGICĂ A INFECȚIEI CU *C. DIFFICILE* (ICD)

Supravegherea este colectarea, analiza, interpretarea și diseminarea sistematică continuă a datelor cu referire la un eveniment de sănătate pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea și pentru a îmbunătăți sănătatea. Supravegherea atât a măsurilor de proces, cât și a ratelor de infecție este importantă pentru evaluarea eficacității măsurilor de prevenire și control al infecției și pentru identificarea indicațiilor de modificare/ajustare a acestora. Componentele esențiale în supravegherea ICD vizează implementarea definiției de caz standard pentru infecția cauzată de *C. difficile*, standardizarea diagnosticului ICD, analiza datelor de supraveghere (calcularea ratelor ICD, monitorizarea tendințelor de evoluție pentru identificarea structurilor cu incidență sporită) și ajustarea programelor de prevenire și control al infecției.

Efectuarea supravegherii ICD permite determinarea ratelor și poverii ICD la nivel de instituție/subdiviziune medicală, aceste date fiind utilizate pentru a evalua eficacitatea intervențiilor pentru prevenirea ICD și pot fi aplicate ca instrument pentru a îmbunătăți respectarea măsurilor de prevenire și control.

4.1. OBIECTIVELE SUPRAVEGHERII EPIDEMIOLOGICE la ICD includ:

- estimarea incidenței ICD;
- evaluarea poverii ICD;
- descrierea epidemiologiei *C. difficile* la nivel local (instituțional) și național privind sensibilitatea la antibiotice, ribotipul PCR, pre-



zența toxinelor A, B și a genelor toxinei binare, morbiditatea și mortalitatea infecției și detectarea tipurilor noi/emergente;

- implementarea metodologiei standardizate de laborator în diagnosticul ICD;
- evaluarea implementării indicatorilor de structură și proces în prevenirea și controlul infecțiilor în cadrul instituției medico-sanitare (IMS) spitalicești.

Supravegherea epidemiologică la nivel național va permite determinarea situației epidemiologice și tendințelor procesului epidemic la infecția cu *C. difficile* (inclusiv pentru cazurile comunitare și cele înregistrate în spitale), planificarea pe termen lung și punerea în aplicare a intervențiilor pentru prevenirea și controlul ICD și monitorizarea impactului acestora.

Supravegherea ICD la nivel local (în cadrul IMS) vizează monitorizarea numărului de cazuri și a numărului de cazuri grave ICD, în secție/departament, în timp real (ex.: zilnic sau săptămânal, lunar) pentru a determina implementarea acțiunilor imediate la înregistrarea cazurilor ICD sau cazurilor severe, identificarea izbucnirilor sau creșterea numărului de cazuri comparativ cu perioada precedentă.

Recomandările specifice pentru supravegherea ICD în cadrul IMS sunt:

- implementarea supravegherii ICD la nivel de IMS;
- asigurarea testării de laborator prin metode adecvate în termene utile la persoanele cu boală diareică acută care se încadrează în definiția de caz;
- determinarea incidenței ICD la nivel de secție/departament, în comparație cu perioadele anterioare;
- definirea pragului de alertă (incidență sau frecvență a cazurilor de ICD) care ar determina implementarea unor măsuri suplimentare de prevenire și control al infecțiilor și investigațiilor epidemiologice;
- identificarea rapidă a modificărilor incidenței (sau frecvenței), complicațiilor (inclusiv recurențelor) sau severității în ICD care pot indica introducerea de noi tulpini;
- asigurarea distribuirii regulate a analizei datelor de supraveghere către persoanele relevante din cadrul IMS prin intermediul sistemului de comunicare prestabilit este esențială pentru prevenirea și controlul ICD.

Definiția de caz a infecției cu *Clostridioides difficile*

Un caz de infecție cu *Clostridioides difficile* (anterior definit ca infecție cu *C. difficile* sau diaree asociată cu *C. difficile*) trebuie să îndeplinească cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- scaune diareice sau megacolon toxic și testul de laborator pozitiv pentru *C. difficile* - toxina A și/sau B în masele fecale sau prezența unui enteropatogen al infecției cu *C. difficile* producător de toxine depistat în materiile fecale prin izolarea culturii sau alte teste, de ex. testul PCR pozitiv;

SAU

- colită pseudomembranoasă confirmată la examenul endoscopic al tractului gastrointestinal inferior*;

SAU

- histopatologie colonică, caracteristică infecției cu *C. difficile* (cu sau fără diaree) pe un specimen obținut în urma endoscopiei, colectomiei sau autopsiei.

* Confirmarea microbiologică sau histopatologică a ICD trebuie luată în considerare la pacienții cu colită pseudomembranoasă, deoarece această patologie are mai multe cauze.

Conform ghidului european recent publicat, aprobat de către ESGCD și ESCMID, niciun test comercial, disponibil în prezent, nu poate servi drept test independent pentru diagnosticarea ICD. Prin urmare, ghidul recomandă utilizarea unui algoritm compus din doi pași, inclusiv un test pentru detectarea toxinelor libere în materiile fecale (Tabelul 1).

Probele de materii fecale care nu conțin toxine libere, dar au rezultate pozitive pentru: glutamat dehidrogenază prin analiza imunoenzimatică (AIE), teste de amplificare a acidului nucleic (NAAT, nucleic acid amplification tests/teste de amplificare a acidului nucleic) sau cultivarea tulpinii (CT) *C. difficile* cu determinarea toxigenității, necesită o evaluare clinică pentru a distinge o infecție cu *C. difficile* de un portaj asimptomatic. Publicațiile recente sugerează că încărcătura bacteriană a *C. difficile* este, în general, mai mare la pacienții cu ICD, comparativ cu persoanele purtătoare, având un ciclu de prag mai scăzut al NAAT.

Tabelul 1. Algoritmul în două etape, recomandat de Societatea Europeană de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase (ESCMID) pentru diagnosticul de laborator al infecției cu *C. difficile* (ICD)

Clasificarea diagnosticului ICD	Algoritmul de diagnostic al infecției cu <i>C. difficile</i>		
	Primul test	Test secund	Al treilea test (opțional)
Recomandare ESCMID	NAAT	Toxina A/B, AIE	Nu se aplică
	GDH, AIE	Toxina A/B, AIE	NAAT sau CT
	GDH și Tox A/B, AIE	NAAT sau CT*	Nu se aplică
Nu se recomandă	Alți algoritmi		

Notă:

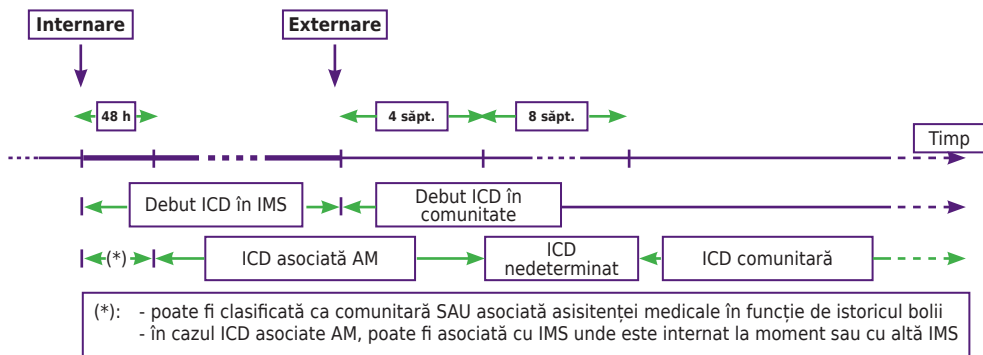
* În această strategie de testare, NAAT sau cultivarea cu determinarea toxigenității este un al doilea test opțional (nu există o a treia opțiune de testare).

Abrevieri:

- AIE - Analize imunoenzimaticice.
- ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay/Test imunisorbent legat de enzime.
- ELFA - Enzyme-linked fluorescence assay/Test de fluorescență legat de enzime.
- Toxina A/B, AIE - Analize imunoenzimaticice, inclusiv teste ELISA/ELFA, care testează atât toxina A, cât și toxina B a *C. difficile*.
- GDH, AIE - Analize imunoenzimaticice, inclusiv testele ELISA/ELFA, care testează glutamat dehidrogenaza.
- GDH și Tox A/B, AIE - Analize imunoenzimaticice care combină detectarea atât a GDH, cât și a toxinei A și B a *C. difficile*.
- NAAT - Nucleic acid amplification tests/teste de amplificare a acidului nucleic. NAAT poate fi o alternativă, dar demonstrează doar prezența genelor toxinelor.
- CT - Cultivarea tulpinii *C. difficile* cu determinarea toxigenității: demonstrarea că cultura de *C. difficile* este capabilă să producă toxine *in vitro*, de ex. prin teste de neutralizare a citotoxicității celulare sau AIE pentru toxina A/B din colonii.

4.2. CLASIFICAREA ICD ÎN FUNCȚIE DE ORIGINE

- ICD asociată asistenței medicale - un caz la care debutul simptomelor are loc la ziua a 3-a de la internare, pe parcursul internării și 28 de zile după externare din IMS.
- ICD comunitară - un caz cu debut în afara instituției medico-sanitare și fără externare dintr-o IMS în ultimele 12 săptămâni SAU debut în ziua admiterii la una din IMS sau în ziua următoare și nerezident într-o IMS în ultimele 12 săptămâni.
- ICD nedeterminată - un caz la care debutul simptomelor are loc într-un interval de 4-12 săptămâni de la externare (*Figura 1*).



* Kuijper et al., 2006

Figura 1. Clasificarea cazurilor ICD ca asociate asistenței medicale sau comunitare în funcție de locul și timpul de debut al simptomelor

Caz recurent

Cazurile ICD cu o probă pozitivă la *C. difficile* din mase fecale între două până la opt săptămâni de la ultima probă pozitivă sunt considerate cazuri recurente.

Termenul „recurență” este folosit în cazul recidivelor care implică aceeași tulpină sau re-infecțarea cu o tulpină diferită.

Caz repetat

Cazurile ICD cu o probă pozitivă la *C. difficile* din mase fecale la mai puțin de 14 zile de la ultima probă pozitivă sunt considerate episoade repetate și nu sunt raportate ca fiind cazuri separate.

4.3. ANCHETAREA EPIDEMIOLOGICĂ ȘI RAPORTAREA CAZULUI

La detectarea cazului de ICD în cadrul IMS spitalicești, anchetarea epidemiologică se va realiza de către medicul epidemiolog al IMS cu discutarea acestuia în cadrul Comitetului instituțional de control al infecțiilor asociate asistenței medicale. În cazul unei ICD comunitare, se va asigura investigarea cazului de comun cu CSP teritorial.

Anchetarea epidemiologică a cazului de ICD, detectat de către IMS de asistență medicală primară, se va realiza prin colaborare cu CSP teritorial din cadrul ANSP.

Raportarea cazului de ICD către CSP teritoriale, ANSP și MSMPs și evidența acestora se va realiza în conformitate cu regulamentele stabilite în cadrul sistemului național de supraveghere epidemiologică a bolilor

transmisibile, utilizând formularele de raportare (F 058-e) și registrele (F 60) aprobate de MSMPs.

Analiza datelor privind ratele ICD la diferite nivele (local/național) și în funcție de originea cazului va include:

- La nivel de IMS spitalicească, rata cazurilor ICD asociate asistenței medicale se va calcula astfel:
 - 1) Cazuri noi de ICD asociate în IMS pentru perioada de raportare (ex.: lună sau trimestru), raportate la 1.000 de spitalizări și la 10.000 de pacient-zile.
 - 2) Cazuri noi de ICD asociate în IMS raportate la numărul de pacienți testați pentru *C. difficile* în perioada de raportare.
- La nivel de instituții rezidențiale cu îngrijiri pe termen lung (IRÎTL), ratele ICD vor fi exprimate prin: numărul de cazuri noi de ICD asociate în IRÎTL raportat la numărul de zile rezidente pe perioada de raportare X 10.000.
- Pentru cazurile de ICD comunitare ratele vor fi exprimate ca fiind cazuri (noi și recurente) înregistrate la nivel național, raportate la 100.000 populație pentru perioada de raportare (lună, an).
- Ratele ICD la nivel național se vor calcula astfel: numărul de cazuri ICD (noi și recurente) la nivel național, raportate la 100.000 de populație pentru perioada de raportare (lună, an).

Măsuri de control la apariția izbucnirilor de ICD

În cazul apariției izbucnirilor/focarelor multiple prin ICD pentru reducerea riscului de infectare și controlul izbucnirii, este necesar de a implementa măsuri de prevenire a transmiterii agentului cauzal în asociere cu reducerea numărului de persoane susceptibile prin administrarea de preparate antimicrobiene.

Recomandări privind măsurile de sănătate publică pentru gestionarea izbucnirilor de ICD:

- informarea Comitetului instituțional de control al infecțiilor asociate asistenței medicale și ANSP, CSP teritorial privind izbucnirile/focarele multiple prin ICD;
- consolidarea măsurilor de prevenire și control al infecțiilor în cadrul IMS, inclusiv instruirea personalului medical, cu accent pe respectarea igienei mâinilor;
- revizuirea standardului privind asigurarea curățeniei și dezinfecției mediului spitalicesc pentru a asigura o înaltă calitate și frecvență de decontaminare;

- prescrierea de antimicrobiene (frecvența, durata și tipul medicamentelor) necesită a fi revizuită cât mai curând posibil;
- pentru a elucida epidemiologia *C. difficile*, tipizarea moleculară a izolatelor pentru cazurile de ICD va fi coordonată cu laboratorul de referință;
- implementarea politicilor temporare pentru internarea și izolarea pacienților, personal dedicat pentru a preveni transmiterea *C. difficile*;
- se va lua în considerare excluderea temporară a internărilor noi în secție și neadmiterea/limitarea transferului pacienților din secție în alte structuri/instituții;
- se va lua în considerare curățenia și dezinfecția terminală pentru a elimina toate sursele potențiale de *C. difficile*.



5 RISCUL APARIȚIEI ȘI CLINICA ICD

Infecția cu *C. difficile* este cea mai frecventă cauză de diaree asociată cu antibiotice (DAA). Aceasta reprezintă 15-25% din toate episoadele de DAA.

Tabloul clinic compatibil cu ICD este:

- colită pseudomembranoasă;
- megacolon toxic;
- perforații ale colonului;
- sepsis;
- sfârșit letal (rar).

Pentru dezvoltarea infecției cu *C. difficile* este necesară prezența mai multor factori de risc, cum ar fi:

- administrarea de antibiotice (modifică flora intestinală protectoare); Principalele clase de antibiotice responsabile de creșterea riscului de enterocolită cu *C. difficile* sunt cefalosporinele de generațiile III și IV, fluorochinolonele, lincosamidele (clindamicina) și carbapenemele. Dintre antibioticele cel mai puțin implicate în generarea acestei infecții putem enumera tetraciclinele (doxiciclina), macrolidele (eritromicina, claritromicina, azitromicina) și penicilinele (Anexa 1);



- existența portajului de *C. difficile* (pacienții colonizați anterior) sau expunerea la *C. difficile* (contactul cu un pacient cu ICD, contactul cu purtătorii de *C. difficile* sau cu obiectele și suprafețele contaminate), spitalizarea îndelungată în IMS;
- alți factori de risc individuali: vârsta înaintată, bolile cronice asociate, imunodepresia secundară bolilor sau tratamentelor, intervențiile chirurgicale/manipulări realizate pe tractul digestiv, medicația care reduce pH-ul sucului gastric.

De obicei, infecția se dezvoltă frecvent la persoanele cu vârsta peste 60 de ani, având uneori o evoluție severă. S-a stabilit că o persoană de peste 65 de ani prezintă risc de 10 ori mai mare de ICD, comparativ cu adultul tânăr.

Alte categorii cu risc de infecție cu *C. difficile* sunt:

- ✓ persoane cu imunitate compromisă, din diferite motive:
 - tratamente imunosupresoare (corticoizi, citostatice, terapii biologice);
 - persoane diagnosticate cu diverse forme de cancer (hematologice, organe solide);
 - boli cronice debilitante (ciroza hepatică, diabetul zaharat dezechilibrat, insuficiența renală cronică).
- ✓ persoane cu leziuni intestinale:
 - boli inflamatorii intestinale;
 - boala Hirschprung (megacolonul congenital);
 - ischemia intestinală.
- ✓ persoane cu aciditate gastrică scăzută:
 - tratamentul prelungit cu antisecretorii sau antiacide gastrice;
 - gastritele cronice atroifice;
 - persoane care au tub de aspirație gastrică pentru mai mult timp.

5.1. MANIFESTĂRILE CLINICE

Infecția cu *C. difficile* include un spectru larg de condiții clinice, de la portaj asimptomatic până la boala fulminantă cu megacolon toxic. Nu se cunoaște deocamdată ce stă la baza acestor manifestări clinice, dar poate fi asociată cu factorii de patogenitate și cei ai gazdei.

◆ Diareea cu colită

Pacienții cu ICD confirmată sau suspectată trebuie evaluați suplimentar în vederea stabilirii severității bolii.

Boala non-severă. Diareea lichidă (≥ 3 scaune lichide timp de 24 de ore) este simptomul principal al ICD. Alte manifestări clinice includ dureri și crampe abdominale în partea inferioară, febră moderată, greață și anorexie. Diareea poate să conțină mucus sau sânge ocult, în timp ce melena se întâlnește rar. Febra poate fi asociată cu ICD în aproximativ 15% din cazuri; poate apărea o temperatură $> 38,5^\circ \text{C}$ în cazul ICD non-acute sau acute.

ICD este deseori asociată cu un număr mediu de leucocite în sânge - $15\,000/\mu\text{l}$. Criteriile de laborator propuse pentru ICD non-acute (conform opiniei experților) includ numărul de leucocite $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ și creatinina serică $< 1,5 \text{ mg/dl}$; este necesară clasificarea prospectivă a gradelor de severitate pentru ICD.

Simptomele ICD apar, de obicei, în timpul tratamentului cu antibiotice sau la o lună după terapie. În majoritatea cazurilor, manifestările apar în decurs de două săptămâni de la tratamentul cu antibiotice, rareori simptomele se manifestă la 10 săptămâni după sistarea tratamentului. Aproximativ 5-10% dintre pacienții cu ICD nu au administrat anterior antibiotice.

Examenul fizic poate să releve o durere abdominală inferioară. La examinarea endoscopică a tractului gastrointestinal inferior (proctoscopia flexibilă, sigmoidoscopia sau colonoscopia), se pot contura trăsături normale, precum și un spectru de alte modificări, de la eritem și friabilitate ușoară neuniformă, până la colită pseudomembranoasă severă (inflamația severă a mucoasei interioare a colonului). Leucocitoza inexplicabilă prezentă la pacienții spitalizați (chiar și în absența diareei) poate să indice pe fundalul acesteia o inflamație cu *C. difficile*. Într-un studiu prospectiv realizat pe 60 de pacienți cu leucocitoză inexplicabilă (numărul de leucocite în sânge erau $> 15\,000/\mu\text{l}$), s-a depistat toxina *C. difficile* în materiile fecale în 58% din cazuri, comparativ cu 12% din grupurile de control. În cazul leucocitozei inexplicabile induse de ICD, diareea apare, de obicei, cu o zi sau două zile mai târziu.

Colita severă fulminantă. Manifestările clinice ale colitei severe includ diaree, durere difuză în cadranul inferior al abdomenului, distensie abdominală, febră, hipovolemie, acidoză lactică, hipoalbuminemie, creatinina serică crescută și leucocitoză pronunțată (numărul leucocitelor este până la $40\,000/\mu\text{l}$ sau chiar mai mare). În conformitate cu criteriile

propușe de către experți, ICD severă include un număr de leucocite $>15\,000/\mu\text{l}$ sau creatinina serică $\geq 1,5\text{ mg/dl}$; este necesară clasificarea prospectivă a gradelor de severitate pentru ICD. Eozinopenia periferică, de asemenea, a fost propusă ca predictor important al severității ICD.

Colita fulminantă (denumită anterior ca ICD severă și complicată) se manifestă prin hipotensiune arterială sau șoc, ileus sau megacolon:

- Hipotensiunea arterială acută care poate să evolueze la o insuficiență multiorganică, apare în cazul unei ICD fulminante și/sau în cazul perforației intestinale urmată de peritonită.
- Uneori ICD se manifestă acut ca ileus, cu sau fără diaree. Diareea poate fi mai puțin evidentă sau absentă din cauza acumulării secrețiilor în colonul atonic dilatat. Astfel de pacienți, de obicei, sunt grav bolnavi, manifestând o dilatație a colonului (și posibil a intestinului subțire), adesea cu îngroșarea colonului, febră și leucocitoză. În unele cazuri, manifestările clinice par inițial benigne, dar mai apoi progresează rapid.
- Megacolonul este suspectat la pacienții cu toxicitate sistemică acută, urmat de dovezi radiografice de dilatare a intestinului gros ($>7\text{ cm}$ diametru în colon și/sau $>12\text{ cm}$ diametru în cecum). Megacolonul poate să se agraveze datorită perforării intestinului; manifestările acestuia includ rigiditatea abdominală, contractura musculară involuntară, diminuarea zgomotelor intestinale, durere la îndepărtarea presiunii și sensibilitate localizată acută în cadranele inferioare de stânga sau dreapta; imaginile radiografice pot demonstra prezența aerului liber în cavitatea abdominală.

Examenle imagistice (de preferință tomografia computerizată a abdomenului și pelvisului) și evaluarea chirurgicală promptă garantează o confirmare a colitei fulminante la această categorie de pacienți.

◆ **Boala recurentă**

ICD recurentă se caracterizează prin ameliorarea simptomelor ICD în timpul tratamentului adecvat, urmată de reapariția simptomelor în termen de două până la opt săptămâni de la încetarea tratamentului.

Până la 25% dintre pacienți prezintă infecție cu *C. difficile* recurentă peste 30 de zile de la sistarea tratamentului. Mai rar se întâlnesc cazuri de ICD recurentă la două luni după întreruperea tratamentului. Odată ce pacienții prezintă un caz de recurență, aceștia pot avea un risc semnificativ crescut de recidive ulterioare.

Boala recurentă poate fi ușoară, acută sau fulminantă. Un studiu care a inclus mai mult de 1500 de pacienți cu ICD a raportat precum că 34% dintre pacienții cu infecție recurentă au avut nevoie de spitalizare, 28% dintre pacienți au dezvoltat boli severe și în 4% din cazuri au manifestat colită fulminantă.

Factorii de risc în apariția bolii recurente includ: vârsta >65 de ani, condițiile medicale subiacente acute, necesitatea unei terapii continue cu antibiotice concomitente în timpul tratamentului pentru ICD și lipsa unui răspuns imun mediat de anticorpi la toxina B.

Simptomele recurente pot apărea în urma reinfectării cu tulpini inițiale sau cu tulpini noi. ICD recurentă reprezintă adesea o recidivă, mai degrabă decât o reinfecție, indiferent de intervalul dintre aceste episoade. Din 134 de tulpini perechi izolate din materiile fecale la 102 pacienți cu ICD recurentă, obținute la interval de la două până la opt săptămâni, au fost identice în 88% din cazuri, iar cele obținute la un interval de la 8 săptămâni până la 11 luni au fost identice în 65% din cazuri.

Diareea care persistă în pofida tratamentului inițial trebuie să fie evaluată pentru detectarea altor cauze și nu trebuie considerată o boală recurentă. În absența unui diagnostic diferențial, acești pacienți sunt confirmați cu diagnosticul de ICD refractară.

Pacienții care prezintă diaree recurentă, crampe și balonare după administrarea tratamentului pentru infecția cu *C. difficile* pot să dezvolte ulterior sindromul colonului iritabil postinfecțios sau o colită de tip inflamator. Colonoscopia este realizată în cazurile atipice pentru a determina o infecție cu *C. difficile* și pentru a exclude alte etiologii.

◆ Portajul asimptomatic

Screeningul nu relevă statutul de purtător de *C. difficile* la persoanele asimptomatice, iar tratamentul sau măsurile de precauție nu sunt o garanție pentru persoanele asimptomatice purtătoare de *C. difficile*.

Portajul asimptomatic de *C. difficile* poate fi prezent la 20% dintre adulții spitalizați, acești pacienți răspândesc *C. difficile*, deși pot să nu manifeste diaree sau alte simptome clinice. În instituțiile de îngrijire pe termen lung, rata colonizării asimptomatice poate ajunge până la 50% din cazuri. Acești pacienți servesc drept rezervor de infecție și de contaminare a mediului. Răspunsul imun al gazdei față de *C. difficile* joacă un rol important în determinarea portajului asimptomatic.

◆ Manifestările clinice neobișnuite

Manifestările neobișnuite ale *C. difficile* includ enteropatia cu pierderea proteinelor și prezența simptomelor extracolice.

- Enteropatia cu pierderea proteinelor – prezența hipoalbuminemiei asociată cu ICD acută în absența colitei fulminante. Inflamația peretelui intestinal contribuie la trecerea liberă a albuminei în lumen, provocând pierderi de albumină din colon cu o sinteză hepatică compensatorie inadecvată. Ca urmare, nivelul seric de albumină scade sub 2,0 g/dl (20 g/l). Pot să apară ascita și edeme periferice. Enteropatia cu pierdere de proteine poate să răspundă la tratamentul medical adecvat pentru ICD.
- Manifestările extracolice includ cazurile rare de apendicită indusă de *C. difficile*, enterită și afecțiuni extraintestinale.
 - Apendicita indusă de ICD a fost raportată în câteva studii de caz.
 - Afecțiunile intestinului subțire cu enterita provocată de *C. difficile* sunt destul de rare, dar poate să apară la pacienții de vârstă înaintată și/sau la cei cu comorbidități multiple. În unele cazuri, pacienții au avut intervenții anterioare de colectomie cu ileostomie; manifestările pot include creșterea debitului de ileostomie, iar pseudomembranele pot fi vizualizate pe mucoasa ileală expusă la nivelul stomei. Astfel de pacienți sunt mai sensibili la dezvoltarea bolii fulminante, având o rată ridicată a mortalității.
 - Au fost, de asemenea, descrise cazuri rare de celulită indusă de *C. difficile*, de infecții ale țesuturilor moi, bacteriemie și artrită reactivă.

◆ ICD la copii

Colonizarea cu *C. difficile* este mult mai frecventă la copii decât la adulți și acesta este motivul pentru care majoritatea sugurilor sunt asimptomatice, deși testele de laborator sunt pozitive la *C. difficile*. Acest lucru se poate explica prin absența receptorilor care leagă toxina la nivelul mucoasei intestinului imatur al copiilor. Colonizarea la copii variază în funcție de vârstă, o incidență mai mare fiind la nou-născuți și la sugari în primele luni de viață. Rata de purtători cu *C. difficile* la nou-născuți variază între 25% și 30%, apoi scade la 10-25% pentru sugarii de 1-12 luni, fiind de 5-10% la copiii cu vârsta de peste 1 an. În timp ce la 3 ani, prevalența este similară cu cea observată la adulți și reprezintă 0-3%.

Simptomele sunt rareori raportate înainte de vârsta de 24 de luni, chiar dacă colonizarea asimptomatică poate reprezenta o sursă de infecție. Atât infecția manifestată clinic, cât și colonizarea sunt legate de factori de risc specifici. Colonizarea asimptomatică poate fi favorizată de spitalizare pe un termen lung în unitățile neonatale, administrarea precoce/multiplă de antibiotice în timpul alăptării, absența receptorilor specifici toxinei în mucoasa intestinală imatură a bebelușilor. Dezvoltarea infecției cu *C. difficile* la copii poate apărea din cauza unui echilibru modificat între gazdă și bacterie datorită multiplilor factori. Mai mult, suprimarea acidului gastric poate favoriza colonizarea cu *C. difficile* a intestinului gros, la fel ca inserția prelungită de tuburi nazogastrice, chirurgie gastrointestinală, clisme repetate, tuburi de gastrostomie și jejunostomie și alte medicamente, inclusiv cele imunosupresoare. Pe de altă parte, factori de risc precum bolile cronice subiacente semnificative, afecțiunile imunosupresoare, cancerul, transplantul de organe solide, insuficiența renală, fibroza chistică și bolile inflamatorii intestinale pot contribui la dezvoltarea ICD.

Manifestările clinice ale ICD pot fi extrem de diferite și pot varia de la diaree apoasă sau sângeroasă la megacolon toxic. Majoritatea copiilor cu infecție simptomatică prezintă febră, diaree ușoară până la moderată, dureri abdominale, anorexie și, în cazuri mai severe, colită pseudomembranoasă la endoscopie sau histopatologie, pneumatoză intestinală, perforație intestinală sau megacolon toxic.

Din acest motiv, un diagnostic prompt este primordial pentru tratamentul precoce și prevenirea transmiterii acestei infecții.

Datorită prevalenței ridicate a portajului asimptomatic de *C. difficile* toxigenic la sugari (~ 40%), testarea pentru ICD nu trebuie efectuată niciodată în mod obișnuit pentru nou-născuți sau sugari cu vârsta sub 12 luni, ce prezintă diaree.

La fel, testarea *C. difficile* nu se va efectua în mod obișnuit la copiii cu diaree, cu vârsta de 1-2 ani, cu excepția cazului în care alte cauze infecțioase sau neinfecțioase au fost excluse.

La copiii cu vârsta ≥ 2 ani, testarea *C. difficile* este recomandată pacienților cu diaree prelungită sau agravată și prezența factorilor de risc (de ex.: boală inflamatorie a intestinului sau afecțiuni imunodeprimante) sau expunerile relevante (spitalizare sau tratament recent cu antibiotice).

5.2. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Deși infecția cu *C. difficile* constituie una din cauzele principale ale diareei asociate cu administrarea antibioticelor, alte cauze infecțioase și neinfecțioase, de asemenea, trebuie luate în considerare (de ex.: salmoneloza, shigeloza).

Colita indusă de *C. difficile* trebuie luată în considerare la pacienții care suferă de boală inflamatorie a intestinului. Pacienții cu această boală prezintă mai mulți factori de risc și de aceea sunt mai sensibili de a dezvolta ICD, inclusiv perturbarea sistemului imunitar datorită imunomodulatorilor sau a terapiilor biologice, administrării excesive a antibioticelor și a spitalizărilor frecvente. Diagnosticul de ICD este confirmat atunci când în masele fecale ale pacientului este depistată citotoxina.

Diagnostic diferențial cu:

- Boala Crohn;
- Diverticulita;
- Sindromul intestinului iritabil;
- Malabsorbția;
- Peritonita și sepsisul abdominal;
- Infecția cu *Salmonella* (Salmoneloză);
- Shigeloza;
- Colita ulcerativă;
- Infecții cu *Vibrio*;
- Gastroenteritele virale.



PRELEVAREA, PĂSTRAREA ȘI TRANSPORTAREA PROBELOR

Probele se vor recolta înainte de administrarea tratamentului cu antimicrobiene, acolo unde este posibil. Testarea pentru ICD trebuie efectuată numai la pacienții simptomatici.

Prelevarea, păstrarea, transportarea:

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

- materiile fecale normale nu sunt acceptate pentru prelucrare, acestea trebuie respinse cu un comentariu adecvat;
- preferabil prelucrarea probelor se va efectua în primele două ore de la recoltare;
- dacă depistarea toxinelor nu se poate efectua în primele două ore după recoltare, proba se va păstra timp de cel mult două zile la 4°C (la temperatura camerei toxina se degradează după două ore);
- proba poate fi trecută într-un recipient curat, uscat, etanș, de unică folosință, marcat CE;
- păstrarea probei pe o durată mai mare de timp este posibil doar la -20°C (congelarea-decongelarea poate cauza degradarea probei).

Ghidurile internaționale recomandă laboratoarelor să stabilească o procedură privind gestionarea corectă a transportării probelor, în scopul asigurării integrității acestora, duratei de timp adecvate cu respectarea cerințelor de biosiguranță și biosecuritate.

Toate probele de materii fecale, pozitive pentru toxinele *C. difficile* trebuie cultivate și aceste tulpini izolate să fie transmise către laboratorul de referință pentru o testare mai detaliată, în scopul investigării adecvate a focarului de ICD.



DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL ICD

Colita cu *C. difficile* trebuie suspectată la orice pacient cu diaree (≥ 3 scaune lichide în 24 de ore) fără alte explicații evidente și care a primit antibiotice în ultimele 3 luni, a fost internat recent și/sau are diaree după 48 de ore sau mai mult de la internare, inclusiv cu vârstă înaintată.

În plus, *C. difficile* poate cauza diaree în rândul locuitorilor unei comunități, care nu au fost spitalizați anterior sau nu au consumat antibiotice. Pacienții suspecți de infecție cu *C. difficile* trebuie să fie supuși unor măsuri de precauție de contact preventiv până la evaluarea diagnosticului final.

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

Pentru pacienții cu diaree sau suspecți de ICD, testarea pentru *C. difficile* se va face numai la probele de mase fecale lichide.



Testarea de laborator trebuie efectuată numai la pacienții cu prezența simptomelor clinice specifice pentru ICD.

Probele de mase fecale prelevate de la pacienții asimptomatici nu trebuie supuse testelor de laborator, deoarece va fi dificil de a face o distincție între ICD și portajul asimptomatic (tratamentul nu este justificat).

Pacienții cu ileus, suspecti la ICD, pot fi supuși diagnosticului de laborator prin recoltarea tamponului rectal pentru testarea toxinei sau cultivare. În cazul ileusului, sensibilitatea testării prin tampon rectal pentru cultivarea *C. difficile* este foarte înaltă, deși necesită timp.

Nu este necesară **repetarea testelor de laborator** (în următoarele șapte zile) la același episod de diaree și nu există nicio indicație pentru testarea reconvalescenților. De asemenea, pacienții asimptomatici sau pacienții care primesc tratament pentru ICD acută nu necesită să fie testați; analiza materiilor fecale poate să rămână pozitivă în timpul sau după recuperarea clinică (*Anexa 2*).

Probele materiilor fecale pentru testarea *C. difficile* trebuie prelevate de la:

- pacienții spitalizați cu vârsta >2 ani cu diaree acută infecțioasă;
- pacienții cu vârsta >65 de ani sau
- pacienții cu vârsta <65 de ani, dacă există vreo indicație clinică.

Diagnosticul de laborator pentru ICD este confirmat doar la depistarea toxinei *C. difficile* sau a cultivării cu determinarea toxigenității în probele prelevate.

Actualmente investigarea maselor fecale în scopul diagnosticului ICD se poate realiza prin utilizarea unui singur test sau în combinație, ca parte a unui algoritm de diagnostic.

Testele utilizate pot fi (*Anexa 3*):

- NAAT;
- Analiza imunoenzimatică pentru glutamat dehidrogenaza și toxinele A/B *C. difficile*;
- Cultivarea tulpinii cu determinarea toxigenității;
- Cultura anaerobă selectivă (în scop epidemiologic).

7.1. DETECTAREA *C. difficile*

a) AIE pentru detecția GDH *C. difficile*

Glutamatdehidrogenaza (GDH) este o enzimă esențială produsă în mod constitutiv de toate tulpinile de *C. difficile*, cu toate acestea, detectarea acesteia nu poate distinge tulpinile toxigene de cele nontoxigene. Prin urmare, testarea antigenului GDH poate fi utilă la inițierea primei etape de screening printr-o abordare cu mai mulți pași, care constă, de asemenea, în testarea ulterioară cu metode mai specifice, ca de exemplu AIE pentru depistarea toxinei A/B sau NAAT în probele pozitive pentru antigenul GDH. Testarea antigenului GDH are o sensibilitate bună și rezultatele sunt disponibile în mai puțin de o oră.

C. difficile produce enzima GDH în cantități mari, prin urmare, detectarea acesteia indică prezența bacteriilor *C. difficile*. Rezultatul negativ la GDH poate fi utilizat la excluderea ICD, cu condiția ca testul să dețină o valoare predictivă negativă înaltă.

Testele pentru detectarea GDH *C. difficile* sunt disponibile de tip godeu - ELISA, ELFA (rezultate citite vizual sau fotospectrometric) sau de tip membrană (rezultate citite vizual).

b) Cultura anaerobă selectivă

Cultura anaerobă selectivă este rareori utilizată pentru confirmarea diagnosticului clinic, deoarece rezultatele finale pot să dureze câteva zile. Cultivarea pe mediu selectiv cu izolarea *C. difficile* este o metodă de diagnostic foarte sensibilă, deși cultivarea nu poate distinge tulpinile toxigene de cele nontoxigene. Se recomandă utilizarea unui al doilea test (AIE sau neutralizarea citotoxicității celulare) pentru a detecta producerea de toxine de către tulpinile izolate de *C. difficile*. Materiile fecale sunt tratate cu temperaturi înalte sau alcool pentru a provoca germinarea sporilor (facilitează creșterea vegetativă și eliminarea florei asociate) și uneori pentru a îmbunătăți randamentul. Cultivarea este utilă pentru efectuarea unor studii epidemiologice și în practica clinică de rutină nu este frecvent utilizată, deoarece este mai laborioasă.

Tamponul rectal pentru testarea toxinei sau a culturii anaerobe poate fi un instrument util în diagnosticul pacienților cu ileus suspecțai de ICD.

Cultura anaerobă selectivă presupune izolarea prin cultivare și identificarea prezumtivă a *C. difficile* din probele de materii fecale.

Această procedură poate fi utilizată (de rutină) de către personalul co-respuznător în cadrul laboratoarelor de microbiologie clinică. Tulpinile obținute vor fi transmise în laboratorul de referință pentru confirmare și investigare detaliată (tipizare).

Proceduri de cultivare

- Probele de mase fecale pot fi inoculate direct pe mediu selectiv (TCCA, mediu CLO, CCEY, ChromID *C. difficile* agar). De asemenea, pentru a spori selectivitatea, se recomandă tratarea probelor cu șoc termic sau alcool, înainte să fie cultivate pe un mediu selectiv sau non-selectiv (ex.: geloză-sânge pentru anaerobi).

Pregătirea unei mostre

Prin șoc alcoolic:

- Se utilizează ~1 ml de mase fecale pentru a prepara o suspensie cu un raport aproximativ de 1:1 în alcool metilic de 70% sau etanol de 96%, într-o eprubetă sterilă.
- Se agită prin vortexare și se lasă să se stabilizeze la temperatura camerei timp de 30-60 min.
- Folosind o pipetă Pasteur sterilă de unică folosință, se inoculează două picături (~50-75 μ l) din stratul depus, pe un agar selectiv și se distribuie pentru a obține colonii unice.
- Se transferă rapid în condiții anaerobe și se incubează la 35-37°C timp de 24-48 de ore (de preferință 48 de ore).

Prin șoc termic:

- Se utilizează ~1 ml de mase fecale care se adăugă la 1 ml soluție tampon fosfat, se omogenizează și se încălzește la temperatura de 80°C timp de 10 min.
- Se centrifughează (4 000x g timp de 1 min.), se inoculează 100 μ l de supernatant pe agarul selectiv și se repartizează pentru a obține colonii unice.
- Se transferă rapid în condiții anaerobe, la temperatura de 35-37°C timp de 24-48 de ore (de preferință 48 de ore).

Interpretarea/identificarea culturii de *C. difficile*

Suplimentele, ca de exemplu taurocolatul, în mediile selective pentru *C. difficile* inhibă formarea sporilor și stimulează germinarea. Coloniile (forme vegetative) pe agar selectiv sunt sensibile la oxigen. Plăcile

cu medii selective nu trebuie expuse la aer mai mult de 30 de minute. Coloniile mature (formele sporulate) pe agar neselectiv sunt, dimpotrivă, foarte tolerante la oxigen și pot rămânea viabile după depozitare timp de câteva zile.

Izolarea și identificarea prezumtivă a coloniilor de *C. difficile* pot fi confirmate prin diferite criterii.

Caracterele culturale - coloniile dezvoltate pe aceeași placă pot avea diferite dimensiuni ($\varnothing < 1-5$ mm) (vezi *Figurile 2, 3*):

- TCCA: colonii cenușii/albui, aplatizate, cu margini neregulate, nehemolitice;
- mediu CLO: colonii cenușii/albui, aplatizate, cu margini neregulate, nehemolitice;
- chromID *C. difficile*: colonii ce variază de la cenușiu la negru, cu margini neregulate;
- CCEY: colonii incolore, aplatizate, cu margini neregulate. Nu se observă opacitate în jurul coloniilor (nu produc lecitinază, spre deosebire de *C. bifermentans/sordellii* sau *C. perfringens*).

Notă: CCEY poate fi opțional; de asemenea, poate fi folosită geloza-sânge. Pentru agarul chromID *C. difficile* este important de reținut că anumite tulpini de *C. difficile* (RT 023, 056, 058, 059 și 248) nu formează colonii pigmentate.

Creșterea *C. difficile* pe diferite medii agarizate



Figura 2. *C. difficile* pe medii cu sânge

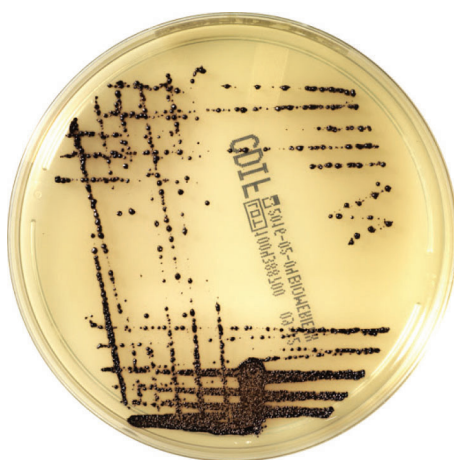


Figura 3. *C. difficile* pe agarul chromID *C. difficile*

Confirmarea coloniilor caracteristice:

- vizualizarea în frotiul Gram a bacililor Gram pozitivi cu spori sub-terminali;
- opțional: fluorescență verde-galbenă sub acțiunea luminii UV cu undă lungă.

Confirmarea tulpinii de *C. difficile* se efectuează prin una dintre următoarele metode:

- reacția latex-aglutinare a *C. difficile*. Seturile de latex-aglutinare sunt disponibile, dar nu sunt la fel de exacte ca AIE din cauza sensibilității scăzute;
- sisteme semiautomatizate/automatizate de identificare;
- MALDI-TOF MS prin utilizarea platformei Vitek MS sau Bruker, etc.

Tulpinile izolate și confirmate de *C. difficile* vor fi stocate și transmise în laboratorul de referință pentru investigarea detaliată și crearea unei baze de date specifice care va permite depistarea ribotipurilor circulante pe teritoriul republicii.

Confirmarea producerii toxinelor

Izolarea tulpinilor de *C. difficile* nu este suficientă pentru a stabili diagnosticul de ICD. Nu toate tulpinile de *C. difficile* produc toxine. Tulpinile izolate netoxigene pot fi considerate non-patogene.

Determinarea tulpinilor *C. difficile* toxigene poate fi realizată prin intermediul PCR multiplex cu detectarea genelor ce induc producerea de toxine A, B și toxină binară. Detectia tulpinilor *C. difficile* toxigene nu indică prezența ICD. Cea mai bună alternativă este utilizarea unui test de neutralizare a citotoxicității celulare sau AIE pentru detectia toxinelor „libere” A/B.

7.2. DETECTAREA TOXINELOR „LIBERE”

a) Test de neutralizare a citotoxicității celulare

Testul a fost elaborat simultan odată cu descoperirea *C. difficile*, fiind utilizat ca standard de aur în detectarea toxinei B „libere” a *C. difficile* și la evaluarea altor metode.

Este un test mai sensibil decât AIE, însă prezintă unele inconveniente: lipsa standardizării; timp de procesare îndelungat (TAT – cca două zile), deoarece necesită cultivare celulară; echipament de laborator adec-

vat; personal instruit. Aceste limitări nu permit utilizarea testului în diagnosticul de rutină.

Testul de neutralizare a citotoxicității celulare se realizează prin adăugarea la monostratul de celule a unei probe de materii fecale procesate (diluata, tamponate și filtrate). Prezența toxinei *C. difficile* este indicată prin dezvoltarea efectului citopatic în monostratul celular. Identificarea toxinei se efectuează prin neutralizarea efectului citopatic, utilizând antitoxina *Clostridium sordelli* sau antitoxina *C. difficile*.

b) AIE pentru detectarea toxinelor *C. difficile* A și B

Majoritatea tulpinilor de *C. difficile* produc atât toxine A, cât și B, deși unele tulpini produc numai toxina B. Nu au fost raportate cazuri de ICD induse de tulpinile producătoare doar de toxina A. Cu toate acestea, testarea ambelor toxine prin AIE oferă o sensibilitate mai mare decât testarea doar a toxinei B. Actualmente sunt comercializate și accesibile o serie de teste, rezultatele cărora sunt disponibile în câteva ore. Sensibilitatea AIE la toxinele A și B este în medie de ~75% și variază în funcție de testul specific utilizat, iar specificitatea este destul de înaltă ~99%. În cazul probelor ce prezintă o cantitate mică de toxină există o rată înaltă de rezultate fals-negative, deoarece nivelul detectabil de toxină prin AIE este de la 100 până la 1000 pg.

AIE pentru detectarea toxinelor A/B este disponibilă atât în format godeu (ELISA, ELFA), cât și tip membrană. În plus, sunt disponibile teste Combo, care permit detectarea simultană a GDH și a toxinelor A/B.

AIE permite inițial testarea antigenului GDH, urmată de detectarea toxinelor *C. difficile* A și B. În caz că testul AIE GDH este pozitiv, iar AIE *C. difficile* toxina A/B este negativ, se recomandă utilizarea NAAT sau cultivarea tulpinii cu determinarea toxigenității.

7.3. DETECTAREA *C. difficile* TOXIGEN

a) Cultivarea și determinarea toxigenității (CT):

- un alt standard de aur pentru diagnosticarea ICD;
- această metodă poate fi folosită în cazurile în care pacienții au rezultate negative ale toxinei prin AIE la investigarea probelor de materii fecale, dar prezintă simptome clinice sugestive ale ICD;
- cultivarea nu poate distinge „colonizarea” și „infectarea” cu o tulpină toxigenă, prin urmare, se va utiliza tehnică în doi pași:

cultivarea anaerobă pe medii speciale (p. 7.1, b) și detectarea de toxine „libere” A/B produse de tulpinile izolate, folosind testul de neutralizare a citotoxicității celulare sau AIE.

b) NAAT includ analizele ce utilizează PCR, amplificarea helicaz-dependentă, amplificarea mezotermă mediată prin buclă și poate să identifice una sau mai multe gene specifice tulpinilor toxigene. Genele principale sunt *tcdA* și *tcdB*, care codifică toxinele A și B.

Majoritatea testelor comercializate detectează gena pentru toxina B (*tcdB*), dar au fost dezvoltate și teste care detectează și gena toxinei A (*tcdA*). Sunt disponibile teste NAAT care detectează nu numai *tcdB*, dar inclusiv genele de toxină binară (*cdtA* și *cdtB*) și deleția nucleotidului 117 de pe *tcdC*, oferind potențialul avantaj al detectării ribotipului hipervirulent PCR 027. La fel, sunt accesibile și teste care determină multiple ținte (mai mulți agenți patogeni), inclusiv genele toxinelor *C. difficile*.

Testele NAAT sunt extrem de sensibile; sensibilitatea lor este mai mare decât la AIE și sunt similare ca performanță cu testul CT.

Tehnicile NAAT sunt mai specifice în detectarea tulpinilor toxigene, rezultatele fiind disponibile în termen de trei ore, depistează purtătorii asimptomatici de *C. difficile*, dar în același timp nu evaluează producerea activă de proteine toxice.

Testarea probelor de scaun prin reacția de polimerizare în lanț în timp real permite detectarea *C. difficile* ~93% din cazuri.

Rezultatele testelor NAAT pot fi fals-negative, dacă colectarea probelor de scaun a fost întârziată sau dacă pacientul suspect de ICD a fost tratat empiric.

Din cauza sensibilității înalte a testului NAAT și a imposibilității de a distinge ICD de portajul asimptomatic, există un risc sporit de supradiagnostic al ICD și de administrare inutilă a antibioticelor.

Dezavantajele includ un cost mai mare și faptul că testul determină doar genele care codifică toxinele și nu toxina „liberă”.

Într-un studiu realizat pe un eșantion de 1400 de pacienți suspecti cu ICD, având rezultate pozitive la testarea materiilor fecale prin NAAT, dar negative prin AIE, aceștia au prezentat o încărcătură mai mică de toxine și mai puține episoade de diaree decât pacienții cu ambele teste pozitive.

În cazul utilizării testului NAAT la etapa inițială (având rezultat pozitiv), se recomandă testarea ulterioară prin AIE privind detectarea toxinelor „libere” A/B pentru a confirma ICD.

7.4. ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL ICD

Algoritmul privind testarea ICD recomandat laboratoarelor microbiologice este constituit din doi pași, al treilea fiind opțional (*Figura 4a*, GDH sau NAAT – Tox A/B).

Atât AIE pentru GDH, cât și NAAT nu depistează toxinele „libere”. Utilizarea NAAT ca test unic, de comun cu simptomele clinice nu este o abordare optimă pentru a diferenția pacienții cu ICD de purtătorii asimptomatici, deoarece pacienții colonizați de o tulpină *C. difficile* toxigenă pot prezenta și alte cauze de dezvoltare fulminantă a diareei.

Niciunul din testele AIE GDH, AIE pentru toxina A/B sau NAAT nu poate fi utilizat în mod fiabil ca test unic pentru diagnosticarea ICD, ci numai fiind combinate într-un algoritm din cel puțin două teste pentru a optima diagnosticul de ICD. Avantajul algoritmului constituie combinarea testelor, astfel încât procentajul rezultatelor fals-pozitive să fie redus. Acest principiu se poate realiza investigând probele printr-un test de screening, apoi efectuând teste suplimentare doar la probele care au prezentat rezultate inițial pozitive.

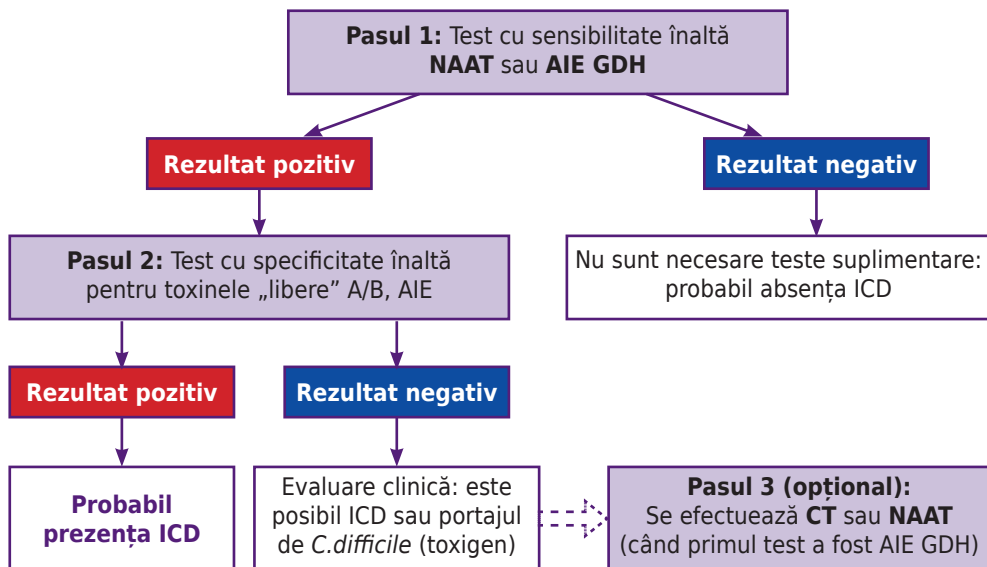
Primul test de screening trebuie să ofere posibilitatea de a clasifica în mod fiabil probele cu rezultat negativ ca fiind non-ICD. Aceste probe nu vor fi testate în continuare. Prin urmare, testul de screening trebuie să prezinte o valoare NPV ridicată, adică cu grad înalt de sensibilitate. Astfel, în cazul acestui algoritm, acest test inițial de screening poate fi AIE GDH sau NAAT.

Al doilea test trebuie să prezinte o valoare PPV înaltă (adică cu grad înalt de specificitate), astfel încât toate probele cu rezultate pozitive efectuate prin al doilea test să fie clasificate ca fiind ICD. AIE pentru detectarea toxinelor A/B poate fi utilizată în acest scop, deoarece pe lângă specificitatea înaltă mai permite și detectarea toxinelor „libere” A/B. Astfel, după realizarea testului inițial de screening (AIE GDH sau NAAT), AIE pentru toxinele „libere” A/B poate fi utilizată ca al doilea test de confirmare a ICD, pentru probele care au fost testate pozitiv prin NAAT sau AIE GDH.

Cu toate acestea, probele care au avut rezultate pozitive la primul test, dar negative la toxinele „libere” A/B prin AIE trebuie ulterior evaluate, luând în considerare simptomele clinice. Aceste probe pot atesta pre-

zența fie a ICD (cu niveluri de toxină sub pragul de detectare sau un rezultat fals-negativ al AIE pentru toxinele „libere” A/B), fie a unui portaj.

a) Algoritm recomandat: AIE GDH sau NAAT - Toxina A/B



b) Algoritm alternativ: AIE GDH și Toxina A/B - NAAT/CT

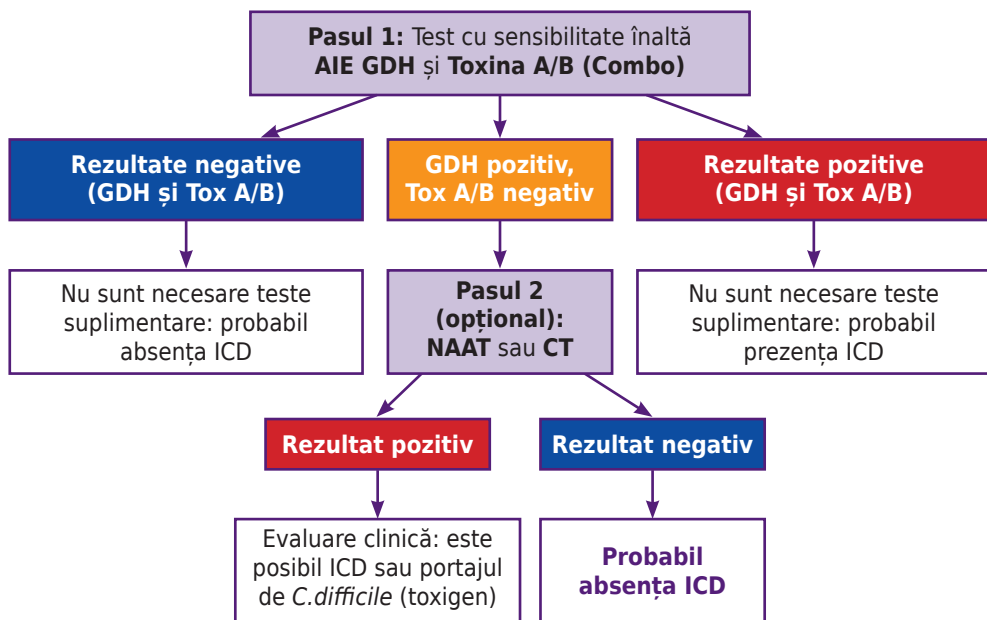


Figura 4. Algoritm pentru testarea ICD, (a) recomandat: AIE GDH sau NAAT - Toxina A/B; (b) alternativ: AIE GDH și Toxina A/B - NAAT/CT

Algoritmul alternativ permite testarea simultană a GDH și toxinelor A/B prin AIE. Sunt disponibile teste care includ ambele aceste ținte într-un singur sistem. Probele care sunt negative atât pentru GDH, cât și pentru toxina A/B pot fi clasificate în mod fiabil ca non-ICD, în timp ce probele care sunt pozitive atât pentru GDH, cât și pentru toxina A/B pot fi clasificate ca fiind probabilă ICD. Probele cu rezultat GDH pozitiv, dar negativ pentru toxină, ar putea fi supuse testelor suplimentare NAAT pentru a determina dacă este prezentă o tulpină toxigenă de *C. difficile* (Figura 4b). Probele cu un rezultat GDH negativ, dar pozitive pentru toxina A/B, trebuie testate repetat, deoarece rezultatul este considerat nevalid.

Sensibilitatea generală pentru acest algoritm, în comparație cu testul de neutralizare a citotoxicității celulare, a fost de 81%, în timp ce specificitatea a fost raportată a fi de 100%. Sensibilitatea și specificitatea generală a ambilor algoritmi totuși depind de performanța testelor utilizate.

Deși majoritatea studiilor recomandă utilizarea algoritmului în doi pași pentru testarea ICD, există două motive pentru care fiecare laborator trebuie să izoleze *C. difficile* din probele selectate, în mod ideal – prin cultivare cu determinarea toxigenității (CT).

În primul rând, CT oferă posibilitatea de a efectua tipizarea moleculară și teste de sensibilitate la antibiotice ale izolatelor recuperate din probele pozitive și poate fi utilizată pentru investigarea focarelor de ICD.

În al doilea rând, probele cu rezultate pozitive AIE GDH și/sau NAAT, dar negative prin AIE pentru toxinele libere A/B, pot fi atât probe testate ca fals-pozitive, cât și probe care conțin *C. difficile*, dar fără toxine libere. Pentru a distinge aceste două condiții, se va realiza o a treia etapă de testare, fie prin CT, fie prin NAAT sau GDH (dacă nu a fost efectuat încă), pentru probele cu rezultate discordante. Pacienții cu rezultate pozitive pentru *C. difficile*, dar negative prin AIE pentru toxina A/B, vor fi evaluați clinic. Manifestările clinice reprezintă un rol decisiv în determinarea cazurilor pozitive sau celor negative. Acești pacienți pot prezenta: ICD cu niveluri de toxine nedetectabile, rezultate fals-negative prin AIE pentru toxine A/B sau fiind potențiali purtători de *C. difficile* toxigen. Deși purtătorii de *C. difficile* pot juca un rol important în răspândirea bolii, indicațiile pentru tratamentul acestora rămân controversate.

În plus, necesitatea precauțiilor de izolare pentru acești pacienți este încă neelucidată. Prin urmare, efectuarea CT pentru aceste probe este importantă în scopuri epidemiologice, dar nu și pentru managementul pacientului.

În cele din urmă, decizia de a urma tratamentul ICD este o decizie clinică, ghidată de rezultatele de laborator. Orice test este fiabil și de comun cu simptomatologia clinică justifică tratamentul indicat pacientului cu ICD în pofida rezultatelor negative ale unor teste. Tratamentul nu trebuie întrerupt numai în baza rezultatelor testelor de laborator.

Cu toate acestea, pacienții cu rezultate negative la prezența toxinelor A/B trebuie să dispună de teste alternative de diagnostic care confirmă sau exclud ICD.

Dacă algoritmul de testare este respectat, majoritatea pacienților cu rezultate negative pentru ICD nu prezintă această infecție și, prin urmare, nu necesită tratament.

Valoarea de diagnostic a testării repetate într-o perioadă de 7 zile, atât pentru toxina A/B (AIE), cât și prin PCR, s-a dovedit a fi foarte mică. NPV-ul adecvat indică faptul că trebuie descurajată prezentarea de rutină a mai multor probe după o primă rundă de testare negativă; aceste probe pot fi clasificate în mod fiabil ca non-ICD.

Testarea sensibilității la antibiotice pentru ICD nu se efectuează în mod curent din cauza absenței criteriilor de interpretare din EUCAST și/sau a incertitudinii metodei pentru tratamentele utilizate în prezent, și anume cu metronidazolom, vancomycinum și fidaxomycinum. Pentru vancomycinum și metronidazolom, criteriile de interpretare se bazează pe valori limită epidemiologice (ECOFF) și se aplică tratamentului oral. După cum a afirmat EUCAST, nu există date concludente cu privire la relația dintre CMI și rezultatul tratamentului pentru aceste două antibiotice. Pentru fidaxomycinum nu există valori de interpretare clinică și ECOFF stabilite de EUCAST, deoarece s-au observat variații majore în distribuția CMI între anumite studii (EUCAST, Clinical Breakpoint Tables, Versiunea 11.0, 2021).

Procedura de raportare a rezultatelor de laborator

AIE GDH *C. difficile* pozitiv sau negativ;

AIE Toxina A/B pozitiv sau negativ;

NAAT *C. difficile* toxigen detectat sau nedetectat;

Culturi izolate de *C. difficile* cu Toxina A/B detectate sau nedetectate;

Culturi izolate de *C. difficile* supuse investigațiilor de ribotipare. Raportul suplimentar va urma.

Rolul radiologiei și endoscopiei

În afară de semnele și simptomele bolii, care au fost deja discutate mai sus, utilizarea testelor de laborator pentru diagnosticarea ICD, radiologia și endoscopia pot oferi argumente utile în diagnosticarea formelor mai severe.

Scanarea prin tomografie computerizată (TC) nu este necesară în mod normal pentru diagnosticarea ICD, în special pentru boala ușoară până la moderată, dar poate fi utilă pentru recunoașterea formelor mai severe.

Constatările TC includ în mod normal îngroșarea murală colonică cu captarea materialului de contrast, pancolită, modificări ale grăsimii pericolonice și ascită. Grosimea maximă a peretelui colonic și prezența revărsatului peritoneal în scanările TC sunt ambele asociate cu dezvoltarea unei forme mai severe de ICD. Alți factori care sunt asociați cu ICD severă și care corelează cu aceste constatări sunt numărul mare de leucocite din sânge, nivelul scăzut de albumină și imunosupresia. Enteritidisul intestinului subțire cauzat de ICD este o afecțiune rară; în acest scenariu, scanările TC dezvăluie, de obicei, eșantionare grasă mezenterică și retroperitoneală, cu un anumit grad de ascită, distensie a intestinului și îngroșare murală, uneori cu gaz intramural, care ar putea reprezenta un semn prognostic slab.

Ca parte a procesului de diagnosticare, endoscopia GI inferioară poate fi utilizată pentru a vizualiza mucoasa colonică, a evidenția prezența inflamației sau a pseudomembranelor și a colecta probe de țesut sau scaun în scop diagnostic.

De fapt, datorită endoscopiei GI, pot fi excluse alte etiologii coexistente precum colita cauzată de citomegalovirus, boala grefă contra gazdă sau în cazul diareei sângeroase, colita ischemică sau boala inflamatorie intestinală. Mai mult, în cazul suspiciunii clinice ridicate, cu teste de laborator neconcludente, endoscopia poate fi utilă în recunoașterea diagnosticului; este, de asemenea, foarte utilă și în cazurile de agravare a afecțiunilor clinice, pentru confirmarea cazurilor fulminante sau a altor patologii ale colonului.

Considerații privind direcțiile de abordare

Decizia de a trata infecția cu *C. difficile* și tipul de terapie administrată depind de gravitatea infecției, precum și de epidemiologia locală și de tipul tulpinilor de *C. difficile* prezente. Cu excepția profilaxiei perioperatorii, se recomandă restricționarea utilizării cefalosporinelor și clindamycinum pentru prevenirea acestor infecții. Purtătorii asimptomatici nu necesită un tratament pentru ICD.

8.1. TRATAMENTUL LA ADULȚI

Primul pas în identificarea strategiei corecte de tratament este determinarea gravității infecției. Conform opiniei experților, criteriile propuse pentru severitatea infecției cu *C. difficile* sunt:

- infecție non-severă: număr de leucocite în sânge de 15 000 celule/ μ l ($15,0 \times 10^9/l$) sau mai puțin și un nivel seric de creatinină mai mic de 1,5 mg/dl (133 mmol/l);
- infecție severă: număr de leucocite în sânge mai mare de 15 000 celule/ μ l sau nivel seric de creatinină de 1,5 mg/dl sau mai mare;
- colită fulminantă: hipotensiune arterială, șoc, ileus sau megacolon.

La pacienții cu ICD severă sau complicată, vancomycinum (oral) este recomandat ca terapie de primă linie datorită rezultatului clinic mai rapid și a numărului scăzut de eșecuri, comparativ cu administrarea de metronidazolom.

Transplantul de microbiote fecale este recomandat pacienților cu recidive multiple de ICD, care prezintă condiții persistente în pofida unei terapii adecvate cu antibiotice.

Noile abordări de prevenire și gestionarea ICD continuă să fie elaborate și cercetate.

Societatea Europeană de Microbiologie Clinică și Infecție, IDSA și SHEA a publicat ghiduri actualizate pentru tratamentul infecției cu *C. difficile*, care includ tratamentul cu antibiotice pentru toate cazurile, cu excepția condițiilor ușoare.

Recomandările Societății Europene de Microbiologie Clinică și Infecție includ următoarele aspecte:

- Pentru pacienții diagnosticați cu infecția cu *C. difficile* de natură non-epidemică, non-severă, indusă de utilizarea antibioticelor și care nu prezintă semne de colită acută, tratamentul cu antibiotice poate fi sistat în cazul unui răspuns clinic timp de 48 de ore.
- Tratamentul cu antibiotice este recomandat în toate cazurile, cu excepția celor ușoare induse de utilizarea antibioticelor; tratamentele adecvate includ metronidazolul, vancomycinul și fidaxomicinul.
- Pentru infecția ușoară/moderată, metronidazolul oral (500 mg de 3 ori/zi timp de 10 zile) este recomandat ca tratament inițial.
- Pacienții care nu pot primi un tratament oral, pot administra fidaxomicinul; indicațiile specifice includ tratamentul de primă linie la pacienții cu recurență sau cu risc de recurență.
- Pacienții cu ICD severă vor administra tratament cu antibiotice adecvate, care ar include vancomycinul (125 mg de 4 ori pe zi timp de 10 zile; doza poate fi mărită la 500 mg de 4 ori pe zi) sau fidaxomicinul (200 mg de două ori pe zi timp de 10 zile).
- În caz de pericol de viață, utilizarea de fidaxomicin în tratamentul ICD nu trebuie susținută.
- Transplantul de fecale este recomandat pentru cazurile de ICD recurente și multiple.
- Pentru pacienții cu perforație a colonului și/sau inflamație sistemică și care manifestă o deteriorare a stării clinice, în pofida tratamentului cu antibiotice, se recomandă colectomia abdominală totală sau ileostomia cu buclă combinată cu spălarea colonului.
- Măsurile suplimentare de gestionare includ întreruperea terapiei antimicrobiene inutile, înlocuirea adecvată a lichidelor și electroliților, evitarea preparatelor spasmolitice și revizuirea administrării inhibitorilor pompei de protoni.
- Utilizarea probioticelor pentru tratarea purtătorilor de *C. difficile* și a pacienților cu ICD rămâne un subiect controversat.

Tratamentul recomandat de societățile IDSA și SHEA este redat în tabelul 2.

Tabelul 2. Tratamentul infecției cu *C. difficile* la adulți în conformitate cu ghidurile IDSA și SHEA

Tipul infecției	Date clinice de susținere	Tratamentul recomandat
Primul episod cu evoluție ușoară sau moderată	Leucocite $\leq 15,0 \times 10^9/l$, creatinina $\leq 1,5$ mg/dl	Vancomycinum 125 mg PO de patru ori pe zi timp de 10 zile SAU fidaxomycinum 200 mg de două ori pe zi timp de 10 zile; când cele de mai sus nu sunt disponibile: metronidazolom 500 mg peroral de trei ori pe zi timp de 10 zile
Primul episod cu evoluție severă	Leucocite $> 15,0 \times 10^9/l$, creatinina $> 1,5$ mg/dl	Vancomycinum 125 mg de patru ori pe zi timp de 10 zile SAU fidaxomycinum 200 mg de două ori pe zi timp de 10 zile
Primul episod cu evoluție fulminantă	Șoc, ileus, megacolon toxic	Vancomycinum 500 mg de patru ori pe zi PO sau printr-un tub nasogastric, dacă este diagnosticat ileus vancomycinum se va administra rectal Metronidazolom 500 mg intravenos la fiecare 8 ore, trebuie administrat împreună cu vancomycinum , mai ales dacă este prezent ileus
Prima recidivă		Dacă primul episod a fost tratat cu metronidazolom : vancomycinum 125 mg PO de patru ori pe zi timp de 10 zile; dacă primul episod a fost tratat cu doză standard de vancomycinum : vancomycinum - tratament prelungit cu doze reduse treptat: 125 mg de patru ori pe zi timp de 10-14 zile, apoi de două ori pe zi timp de o săptămână, apoi o dată pe zi timp de o săptămână, în final la fiecare două-trei zile timp de două până la opt săptămâni SAU fidaxomycinum 200 mg de două ori pe zi timp de 10 zile
A doua recidivă sau recidivă ulterioară		Vancomycinum - tratament prelungit cu doze reduse treptat, așa cum este descris mai sus, SAU vancomycinum 125 mg de patru ori pe zi timp de 10 zile, urmat de rifaximinum 400 mg de trei ori pe zi timp de 20 de zile, SAU fidaxomycinum 200 mg de două ori pe zi timp de 10 zile, SAU transplant de microbiotă fecală

Abrevieri: PO – peroral

Cum se evaluează recuperarea clinică?

Răspunsul pozitiv la tratament este dacă:

- frecvența/consistența maselor fecale și durerea abdominală se îmbunătățesc timp de 3 zile;
- nu apar semne noi de colită, sepsis sau ileus; scade numărul de leucocite din sânge.

Odată ce simptomele clinice se îmbunătățesc sau încetează, nu este necesară efectuarea testelor diagnostice suplimentare pentru evaluarea recuperării pacientului. Testarea repetată a scaunului pentru ICD nu este justificată decât dacă se suspectă o recurență de post-tratament. Acest lucru se datorează faptului că, chiar și în cazul pacienților cu un răspuns simptomatic bun, testele pentru *C. difficile* pot ramâna în continuare pozitive.

Recurența simptomelor după răspunsul inițial la tratament și încetarea tratamentului:

- frecvența scaunelor crește timp de două zile consecutive sau acestea devin mai lichide;
- apar noi semne de colită;
- se depistează prezența tulpinii de *C. difficile* producătoare de toxină în probele de mase fecale, fără alte dovezi ori cauze de diaree.

În cazul reapariției simptomelor după răspunsul inițial la tratament sau la încetarea acestuia, se recomandă tratamentul pentru ICD recurent.

8.2. TRATAMENTUL LA COPII

Deescaladarea terapiei antimicrobiene care poate fi direct asociată cu ICD rămâne o prioritate și ar trebui luată în considerare cât mai curând posibil dacă apar simptome, deoarece utilizarea antibioticelor este legată de o reducere a nivelului de răspuns și de o creștere a ratelor de recurență. Utilizarea penicilinelor, cefalosporinelor, clindamycinum și fluorochinolonele este mai frecvent asociată cu ICD. La copii, terapia prelungită cu mai multe antibiotice din diferite clase conduce la infecții severe sau fulminante.

Este necesară confirmarea de laborator a ICD pentru a începe terapia empirică cu antibiotice, cu excepția cazului în care pacientul prezintă caracteristici clinice ale ICD fulminante sau dacă este posibil de a aștepta cca 48 de ore pentru a primi rezultatele testelor de laborator.

Administrarea de antibiotice poate provoca diaree asociată cu antibiotice și din acest motiv de-escaladarea acestui tratament este extrem de importantă.

Tabelul 3. Tratamentul infecției cu *C. difficile* la copii

Tipul infecției	Tratamentul recomandat	Doză pediatrică	Doză maximă	Tipul recomandării/ Calitatea dovezilor
Primul episod cu evoluție ușoară	Metronidazolom × 10 zile (PO) SAU Vancomycinum × 10 zile (PO)	7,5 mg/kg, 3-4 ori/zi 10 mg/kg, 4 ori/zi	500 mg, 3-4 ori/zi 125 mg, 4 ori/ zi	Minimă (weak)/ insuficientă (low)
Primul episod cu evoluție severă/ fulminantă	Vancomycinum × 10 zile (PO sau PR) cu sau fără metronidazolom × 10 zile (IV) ^a	10 mg/kg, 4 ori/zi 10 mg/kg, 3 ori/zi	500 mg, 4 ori/zi 500 mg, 3 ori/zi	Maximă/ Moderată Minimă/ insuficientă
Prima recidivă, non-severă	Metronidazolom × 10 zile (PO), SAU Vancomycinum × 10 zile (PO)	7,5 mg/kg, 3-4 ori/zi 10 mg/kg, 4 ori/zi	500 mg, 3-4 ori/zi 125mg, 4 ori/ zi	Minimă/ insuficientă
A doua recidivă sau recidivă ulterioară	Vancomycinum într-un regim prelungit cu doze reduse treptat ^b SAU Vancomycinum timp de 10 zile urmat de rifaximinum ^c timp de 20 de zile, SAU Transplant de microbiotă fecală	10 mg/kg, 4 ori/zi Vancomycinum: 10 mg/kg, 4 ori/zi; rifaximinum: fără doză pediatrică ...	125 mg, 4 ori/zi Vancomycinum: 500 mg, 4 ori/zi; rifaximinum: 400 mg, 3 ori/zi ...	Minimă/ insuficientă Minimă/ insuficientă Minimă/ insuficientă (very low)

Abrevieri: IV, intravenos; PO, oral; PR, rectal.

- ^a În cazurile de infecție cu *C. difficile* severă sau fulminantă asociată cu o boală critică, se ia în considerare adăugarea de metronidazolom intravenos la vancomycinum oral.
- ^b Regim prelungit cu doze reduse treptat: vancomycinum 10 mg/kg cu maximum 125 mg de 4 ori pe zi timp de 10-14 zile, apoi 10 mg/kg cu maximum 125 mg de două ori pe zi timp de o săptămână, apoi 10 mg/kg cu maximum 125 mg o dată pe zi timp de o săptămână, apoi 10 mg/kg cu maximum 125 mg la fiecare două sau trei zile timp de două-opt săptămâni.
- ^c Nu există doze pediatrică pentru rifaximinum; neaprobat de FDA pentru utilizarea la copii cu vârsta <12 ani.

Terapia adecvată este vizată în funcție de vârstă, severitate și recurența episodului de infecție și nu există studii controlate randomizate privind abordarea optimă a tratamentului infecției cu *C. difficile* la copii. Metronidazolom sau vancomycinom este recomandat copiilor cu o recurență inițială sau o primă infecție non-severă; pentru episoadele inițiale severe sau episoadele curente care nu sunt grave, vancomycinom oral este preferat în loc de metronidazolom, pe baza studiilor observaționale. Fidaxomycinom nu este aprobat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani (Tabelul 3).

Transplantul de microbiote fecale poate fi utilizat la copii cu recidive multiple la care antibioterapia standard este inefficientă.



PREVENIREA ȘI CONTROLUL ICD ÎN SPITALE

C. difficile este un agent cauzal în infecțiile asociate asistenței medicale.

Cum se produce transmiterea ICD asociată asistenței medicale?

Într-un spital, pacienții pot fi expuși la *C. difficile* prin:

- contactul direct cu un lucrător medical care are mâinile contaminate;
- contactul indirect cu obiectele din mediul contaminat (toaletă, baltustradele patului, mânerul ușilor, echipamentul medical etc.);
- contactul direct cu un pacient infectat cu *C. difficile*.

Măsurile de precauție suplimentare pentru contact

De fiecare dată înainte de a contacta cu pacientul și/sau mediul pacientului, în timpul acordării asistenței medicale și/sau îngrijirii trebuie să fie evaluate probabilitatea și consecințele expunerii la riscul de infectare (pacient-lucrător medical, lucrător medical-pacient) reieșind din: diagnosticul clinic, specificul actului medical (exemplu: proceduri generatoare de aerosoli), grupa de vârstă a pacientului (exemplu: nou-născuți, copii, vârstnici), capacitatea de autodeservire a pacientului, condițiile arhitecturale (exemplu: schimbul de aer, salonul pentru izolare), disponibilitatea echipamentului de protecție, abilitățile pentru prevenirea și controlul infecției de către lucrătorul medical etc. Evaluarea riscului nu este o concepție nouă și trebuie efectuată de fiecare dată pentru a respecta măsurile de precauție suplimentară adecvate riscului.



Pentru toți pacienții cu diaree (și/sau vomă), pacienții suspecti și/sau confirmați cu ICD trebuie realizate măsuri de precauție suplimentare pentru contact în mod empiric (Anexa 6).

Precauțiile suplimentare de contact sunt realizate până la:

- excluderea ICD și/sau dacă etiologia diareei este de origine neinfecțioasă SAU;
- dispariția diareei în ICD.

Încetarea realizării precauțiilor suplimentare de contact se stabilește de comun cu medicul epidemiolog de spital/specialistul în controlul infecției.

Izolarea. Transportarea pacientului

Pacientul suspect și/sau confirmat cu ICD trebuie să fie izolat într-un salon destinat infecțiilor cu transmitere prin contact, preferabil într-un salon separat cu un singur pat cu lavoar și WC sau cu WC special. În cazul când salonul cu un pat cu lavoar și WC nu este disponibil, trebuie de evaluat riscul pentru determinarea locului pentru spitalizare. Pacienții cu diaree trebuie asigurați cu WC separat de cei fără diaree.

Se vor limita vizitele pacientului cu ICD, iar cele permise - cu respectarea precauțiilor suplimentare de prevenire a infecției.

Toate procedurile medicale disponibile trebuie efectuate în salon, iar transferarea pacientului în alte secții/spitale trebuie limitată. Părăsirea de către pacient a salonului poate fi efectuată doar în cazul necesităților care nu pot fi amânate cu condiția:

- lipsei diareei sau a controlului și/sau a reținerii scaunului;
- efectuării procedurii de spălare pe mâini de către pacient sub supravegherea lucrătorului medical.

Secția/spitalul care va găzdui pacientul va fi informat înainte de a fi transportat pentru organizarea măsurilor de prevenire și control al infecției. Se permite spitalizarea în cohortă doar a pacienților cu diagnosticul confirmat de ICD.

La intrarea în salon este necesar să fie amplasate postere privind măsurile de precauție suplimentare pentru contact. Se interzice aflarea documentației medicale în salonul/zona pacientului.

Limitarea activității personalului medical și de îngrijiri

Lucrătorii medicali urmează să întrerupă orice activitate de serviciu în cazul suspjecției/confirmării bolilor infecțioase, inclusiv în caz de diaree (și/sau vome).

Supervizorul urmează să fie informat despre activitatea personalului cu semne caracteristice bolilor infecțioase.

Igiena mâinilor

Igiena mâinilor urmează să fie efectuată frecvent cu respectarea celor cinci momente de igienă a mâinilor, recomandate de OMS (Anexa 4).

Recomandările specifice obligatorii pentru igiena mâinilor ca măsură de control pentru reducerea transmiterii *C. difficile* sunt:

- Spălarea pe mâini de către personalul medical care acordă asistență medicală sau de îngrijire a pacienților cu diaree (și/sau vome), inclusiv cu ICD, cu săpun lichid și apă curgătoare și ștergerea lor cu prosoape de hârtie (Anexa 5) după:
 1. contactul cu pacientul;
 2. contactul cu mediul pacientului;
 3. contactul cu fluide corporale (inclusiv fecale) ȘI/SAU tratarea maselor fecale;
 4. manipularea cu plosca medicală și scaunul cu WC ale pacientului;
 5. scoaterea echipamentului personal de protecție recomandat în ICD (mănuși și șorț) la locul asistenței medicale și imediat înainte de a ieși din salon sau locul destinat patului pacientului.
- Spălarea pe mâini se va efectua în locul acordării asistenței medicale, la lavoarul destinat personalului medical; în lipsa acestuia, urmează să fie efectuată dezinfecția mâinilor cu produse antiseptice pe bază de alcool (60-90%) și ulterior cât mai rapid se va spăla pe mâini cu săpun lichid sub jetul de apă, apoi se vor șterge cu prosoape de hârtie la lavoarul cel mai apropiat destinat lucrătorilor medicali.

Notă: Frecarea mâinilor cu antiseptic pe bază de alcool nu este eficientă în îndepărtarea sporilor de *C. difficile*.

Pacienții și vizitatorii urmează să fie informați și încurajați să se spele pe mâini cu săpun lichid și apă curgătoare, îndeosebi înainte de masă,

după utilizarea toaletei, la intrarea și ieșirea din mediul unui pacient cu diaree (și/sau vomă), inclusiv cu ICD.

Echipamentul personal de protecție (EPP)

EPP pentru precauțiile de contact urmează să fie disponibil la intrarea în salonul (anticameră dacă e posibil) sau locul destinat patului pacientului suspectat sau confirmat cu ICD.

Personalul medical care acordă asistență medicală sau de îngrijire, vizitatorii trebuie să utilizeze următorul EPP: de o singură folosință, destinat fiecărui pacient/vizită, care trebuie schimbat după fiecare pacient și să efectueze spălătul pe mâini chiar dacă izolarea pacienților cu ICD se realizează în salon cu două sau mai multe paturi:

1. Mănuși de o singură folosință:
 - se îmbracă înainte de a intra în salonul pacientului pentru a contacta cu pacientul sau mediul lui;
 - se dezbracă după ieșirea din salonul pacientului și sunt aruncate în tomberon pentru deșeuri (pedalat) fără a contacta, după care se spală pe mâini.
2. Halate cu mâneci lungi de o singură folosință:
 - se îmbracă înainte de a intra în salonul pacientului pentru a contacta cu pacientul sau mediul lui;
 - se dezbracă după ieșirea din salonul pacientului și sunt aruncate în tomberonul pentru deșeuri (pedalat) fără a contacta, după care se spală pe mâini.

Igiena lenjeriei și a veselei

Pacientul cu diaree (și/sau vomă), inclusiv cu ICD, trebuie asigurat cu haine și lenjerie curată. Schimbarea hainelor și a lenjeriei murdare se face ori de câte ori este nevoie.

În cazul pacientului cu *C. difficile* nu sunt necesare proceduri suplimentare pentru curățarea lenjeriei murdare și eșantionarea ei trebuie să fie efectuată în conformitate cu procedurile operaționale instituționale pentru managementul lenjeriei murdare ca și de la alți pacienți, indiferent de statutul infecțios. Lenjeriea murdară nu trebuie scuturată, pentru a evita contaminarea mediului spitalicesc și a pacienților; aceasta urmează să fie colectată la locul formării în containere impermeabile asigurate cu capac; cea mai murdară parte trebuie rulată în interior și transportată pentru curățare.

În raport cu vesela de bucătărie, de la pacientul cu ICD nu sunt necesare precauții suplimentare.

Curățenia și dezinfectia echipamentelor medicale non-critice

Echipamentul și consumabilele pentru pacienți trebuie utilizate individual, excluzând consumul încrucișat între pacienți. Echipamentele non-critice reutilizabile (manșeta de la tonometru, stetoscopul, pulsoximetru), mobilierul (noptieră, pat, suport pentru deplasare etc.) trebuie să fie dedicate utilizării doar de către pacientul suspectat sau confirmat cu ICD, curățate și dezinfectate periodic. Dezinfectarea se poate efectua prin utilizarea dezinfectantului pe bază de hipoclorit de sodiu (1000-5000 ppm de clor disponibil) sau alte biocide cu activitate sporicidă.

Utilizarea termometrelor de unică folosință poate reduce semnificativ incidența ICD. Nu se vor utiliza termometre rectale.

Dispozitivele de unică folosință, după utilizare, trebuie colectate într-un tomberon pentru deșeuri fără atingere.

Jucăriile, dispozitivele electronice, obiectele personale etc. trebuie să fie utilizate doar de către pacientul suspectat/confirmat cu ICD și curățate/dezinfectate înainte de reutilizare de către un alt pacient.

Dezinfectarea suprafețelor

Pentru dezinfectia suprafețelor o atenție deosebită se va atrage celor orizontale și din imediata apropiere cu pacientul suspectat/confirmat cu ICD, care sunt mai frecvent atinse și contaminate (patul, noptiera, întrerupătoarele, mânerul, lavoarul, robinetele, scaunul WC, baia, suportul pentru mers, scaunul cu roțile etc.). Acestea necesită dezinfectie curentă zilnică de două ori pe zi și de fiecare dată când sunt vizibil murdare, iar după transferul/externarea/decesul pacientului trebuie efectuată dezinfectia finală a salonului. O atenție deosebită se va acorda obiectelor, cum ar fi balustradele, vasele de toaletă, toaletele și pardoselile care pot fi cele mai expuse la contaminarea cu mase fecale sau spori.

Ustensilele pentru dereticarea umedă a suprafețelor (meșe, mopuri etc.) trebuie frecvent schimbate pentru a evita contaminarea. Pentru dezinfectie se vor utiliza dezinfectanți pe bază de hipoclorit (1000-5000 ppm de clor disponibil) sau alte biocide cu acțiune sporicidă și înregistrate în acest scop.

Peroxidul de hidrogen vaporizat, de asemenea, este eficient pentru decontaminarea încăperilor.

Restricții privind utilizarea antibioticelor și stewardship-ul antimicrobian

A fost stabilită o legătură directă între utilizarea excesivă a antibioticelor și ICD, precum și între restricționarea antibioticelor și incidența redusă a ICD.

Terapia antimicrobiană multiplă (fie secvențială, fie simultană) și pe termen lung reprezintă un factor de risc pentru ICD.

S-a demonstrat că majoritatea pacienților cu ICD au fost expuși unei terapii cu antibiotice anterioare și recente. Într-un studiu mai recent, până la 85% de pacienți au primit antibiotice în termen de 28 de zile de la apariția simptomelor. Restricția utilizării antibioticelor este, prin urmare, o abordare promițătoare în reducerea ratelor de incidență a ICD, care s-a dovedit a fi deosebit de reușită în cazul antibioticelor cu risc înalt de dezvoltare a ICD, ca și în cazul cefalosporinelor, clindamicinum și fluorochinolonelelor.

Utilizarea antibioticelor trebuie să vizeze o politică restrictivă precum:

- reducerea frecvenței și a duratei terapiei cu antibiotice;
- limitarea numărului de agenți antimicrobieni;
- Reducerea utilizării antibioticelor care sunt asociate cu un risc mai mare de apariție a ICD (cefalosporinele, clindamicinum, fluorochinolonele);
- selectarea antibioticelor asociate cu un risc mai mic de apariție a ICD ori de câte ori este posibil;
- implementarea unui program de administrare antimicrobiană în baza datelor epidemiologice locale și a tulpinilor de *C. difficile* identificate în cadrul secției/instituției medicale;
- educarea și creșterea gradului de conștientizare a riscurilor de apariție a ICD în urma utilizării unor clase specifice de antibiotice.

Recomandări pentru clinicieni: șase pași în prevenirea infecției cu *C. difficile*

1. Prescrieți și utilizați cu atenție preparatele antibiotice. Aproximativ 50% din toate antibioticele administrate nu sunt justificate, prin urmare crește riscul de infecții cu *C. difficile*.

2. Efectuați testul pentru *C. difficile* la pacienții care prezintă diaree în timpul administrării antibioticelor sau pe parcursul a două luni de la administrarea acestora.
3. Izolați imediat pacienții cu *C. difficile*.
4. Purtați mănuși și echipament de protecție atunci când tratați pacienții cu *C. difficile*, chiar și în timpul vizitelor scurte. Dezinfectantul pentru mâini pe bază de alcool nu distruge *C. difficile*, iar spălarea pe mâini cu apă și săpun este mai eficientă.
5. Curățați suprafețele încăperii, în care a fost tratat pacientul cu *C. difficile*, cu un dezinfectant cu activitate sporicidă aprobat, conform instrucțiunii de utilizare.
6. În caz de transfer al pacientului cu ICD, anunțați instituția medicală la care a fost transferat bolnavul.

Riscul asociat antibioticelor în ICD

Antibiotic	Odds Ratio (95% CI)*
Clindamycinum	16,80 (7,48-37,76)
Cefalosporine, monobactami și capbapeneme	5,68 (2,12-15,23)
Fluorochinolone	5,50 (4,26-7,11)
Peniciline	2,71 (1,75-4,21)
Macrolide	2,65 (1,92-3,64)
Sulfamide și trimethoprimum	1,81 (1,34-2,43)
Tetracicline	0,92 (0,61-1,4)

*- în comparație cu non-expunerea la antibiotice

Protocol de testare

- Diagnosticul ICD trebuie să se bazeze pe semne clinice și simptome în combinație cu testele de laborator. Decizia pentru tratamentul ICD este o decizie clinică și poate fi justificată chiar dacă toate testele de laborator sunt negative.
- Nu se recomandă utilizarea unui singur test rapid ca test independent, din cauza PPV inadecvate într-o situație endemică.
- Se recomandă utilizarea unui algoritm în doi pași (*Figura 4a*).
- Acest algoritm ar trebui să înceapă fie cu NAAT, fie cu AIE GDH. Probele cu un rezultat negativ al primului test pot fi raportate ca negativ.
- Probele cu un rezultat pozitiv al primului test ar trebui testate în continuare la toxina A/B AIE. Probele cu rezultate pozitive la al doilea test pot fi raportate ca ICD pozitivă.
- Un algoritm alternativ este de a examina probele simultan atât la GDH, cât și la toxina A/B prin AIE (*Figura 4b*). Mostrele cu rezultat pozitiv sau negativ concordant pot fi raportate ca atare. Mostrele cu rezultatul GDH negativ, dar pozitiv pentru toxină, trebuie reevaluate, deoarece acesta este un rezultat nevalid.
- Probele cu un rezultat pozitiv la GDH și un rezultat negativ pentru toxina A/B (*Figura 4*) pot reprezenta ICD sau portaj al *C. difficile* și pot fi testate opțional cu CT sau NAAT (dacă nu este efectuat încă).
- Se recomandă a efectua CT și tipizarea izolatelor recuperate în caz de situații de focar.

Testarea repetată

- Testarea repetată după o primă probă pozitivă în timpul aceluiași episod diareic nu este recomandată într-o situație endemică.
- Testarea repetată după o primă probă negativă în timpul aceluiași episod diareic poate fi utilă în cazuri selectată, clinică suspectă în desfășurare în timpul unei situații epidemice sau în cazurile cu clinică foarte suspectă în situațiile endemice.
- Nu este recomandată testarea pentru a constata vindecarea.

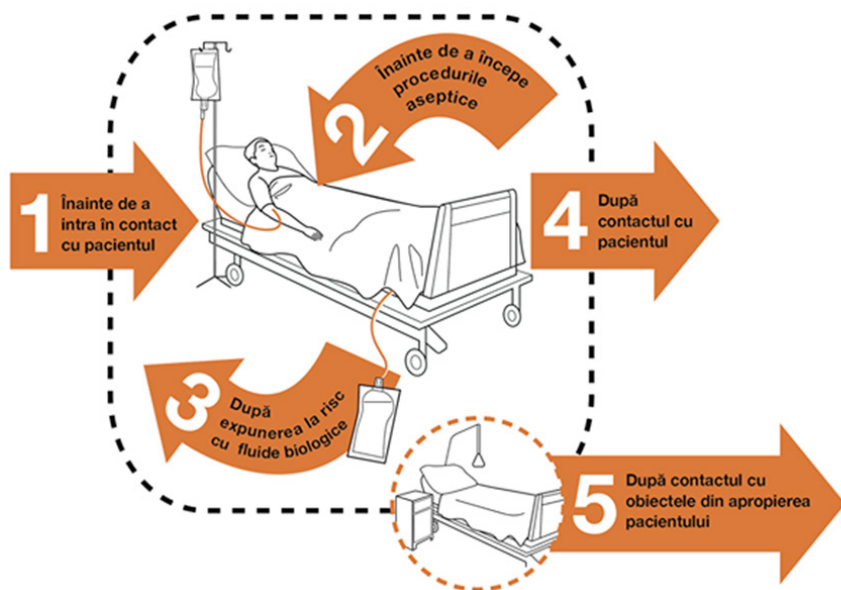
Testele de diagnostic pentru *C. difficile* toxigen

Metode de testare	Ținte	Note
Standarde de aur		
CT (cultivarea cu determinarea toxigenității)	<i>C. difficile</i> toxigen	Metodă de referință
		Dificil de realizat
		Timp îndelungat (24-48 de ore)
Citotoxicitate celulară	Toxina B	Metodă de referință
		Sensibilitate înaltă pentru toxine, comparativ cu AIE
		Dificil de realizat
		Timp consumat (24-28 de ore)
Teste rapide		
AIE	GDH	Doar testul la GDH este insuficient pentru diagnostic, e necesar de realizat împreună cu teste de detecție a toxinelor
		Rezultat rapid
		Sensibilitate și specificitate variabilă
AIE	Toxina A/B ^a	Rezultat rapid
		Sensibilitate și specificitate variabilă
NAAT (RT PCR, LAMP)	Genele <i>tcdA/tcdB</i> ; <i>ctdA</i> , <i>cdtB</i> și delețiile <i>tcdC</i> (PCR 027)	Metodă rapidă, însă mai costisitoare decât AIE
		Sensibilitate și specificitate înaltă pentru detecția <i>C. difficile</i> toxigen
		Poate duce la creșterea detecției colonizării și nu a infecției adevărate cu <i>C. difficile</i>
		(Tulpinile <i>tcdA</i> ⁻ / <i>tcdB</i> ⁺ pot cauza infecție; Tulpinile <i>tcdA</i> ⁺ / <i>tcdB</i> ⁻ - nu sunt date suficiente pentru infecția umană, este necesară precauție în interpretarea rezultatelor negative bazate doar pe testarea <i>tcdA</i> .)

Abreviații: ICD, Infecția cu *C. difficile*; AIE, analiza imunoenzimatică; GDH, glutamat dehidrogenaza; LAMP, loop-mediated isothermal amplification; NAAT, nucleic acid amplification testing; RT-PCR, real-time polymerase chain reaction.

^a *C. difficile* poate produce toxina A și/sau toxina B. Deși ambele joacă un rol în boala clinică, nu se știe dacă tulpinile care produc doar toxina A sunt asociate cu infecție simptomatică la om.

5 momente importante pentru igiena mâinilor



1	ÎNAINTE DE A INTRA ÎN CONTACT CU PACIENTUL	CÂND? Spălați-vă pe mâini înainte de a atinge un pacient, atunci când vă apropiați de el sau de ea. DE CE? Pentru a proteja pacientul de microorganismele potențial periculoase de pe mâinile dvs.
2	ÎNAINTE DE A ÎNCEPE PROCEDURILE ASEPTICE	CÂND? Spălați-vă pe mâini imediat înainte de a începe orice procedură aseptică. DE CE? Pentru a proteja pacientul de microorganismele potențial periculoase, inclusiv a microflorei pacientului, pentru a pătrunde în interior.
3	DUPĂ EXPUNEREA LA RISC CU FLUIDE BIOLOGICE	CÂND? Spălați-vă pe mâini imediat după expunerea la risc cu fluide biologice (și după îndepărtarea mâinilor). DE CE? Pentru a vă proteja personal, precum și mediul spitalicesc de microorganismele potențial periculoase de la pacient.
4	DUPĂ CONTACTUL CU PACIENTUL	CÂND? Spălați-vă pe mâini după ce vă depărtați de la patul pacientului, dacă ați contactat cu pacientul și ați atins obiectele din apropierea lui. DE CE? Pentru a vă proteja personal, precum și mediul spitalicesc de microorganismele potențial periculoase de la pacient.
5	DUPĂ CONTACTUL CU OBIECTELE DIN APROPIEREA PACIENTULUI	CÂND? Spălați-vă pe mâini după ce vă depărtați de la patul pacientului dacă ați atins oricare obiect sau mobilierul din imediata apropiere a lui, chiar dacă nu ați atins pacientul. DE CE? Pentru a vă proteja personal, precum și mediul spitalicesc de microorganismele potențial periculoase de la pacient.



World Health Organization

Patient Safety

A World Alliance for Safer Health Care

SAVE LIVES

Clean Your Hands

Organizația Mondială a Sănătății a întreprins toate măsurile rezonabile pentru a verifica informația prezentată în acest document. Cu toate acestea, materialul publicat este distribuit fără garanții explicite sau implicite. Responsabilitatea pentru interpretarea și utilizarea materialului rămâne în continuare a cititorului. În niciun caz, Organizația Mondială a Sănătății nu va fi responsabilă pentru pagubele apărute în urma folosirii acestuia.

OMS este să mulțumească Spitalului Universitar din Geneva (HUG), în particular membrilor Programului de control al infecțiilor, pentru participarea activă la elaborarea acestui material.

Cum spălăm mâinile?

SPALĂ-TE PE MĂINI CÂND SUNT VIZIBIL MURDARE. ÎN CAZ CONTRAR – FOLOSEȘTE DEZINFECTANTUL!

🕒 Durata întregii proceduri: 40-60 secunde



0 Udați mâinile cu apă.



1 Aplicați săpun suficient pentru a acoperi toată suprafața mâinilor.



2 Frecați mâinile palmă peste palmă.



3 Palma dreapta peste dosul palmei stângi cu împletirea degetelor și viceversa.



4 Palmă peste palmă cu degetele împletite.



5 Partea posterioară degetelor pe palma opusă cu degetele împletite.



6 Frecări rotative cu degetul mare prins în palma dreapta și viceversa.



7 Frecări rotative într-un sens și celălalt cu degetele împreunate ale mâinii drepte, pe palma stângă și viceversa.



8 Clătiți mâinile cu apă.



9 Uscăți mâinile cu un prosop de unică folosință.



10 Închidem robinetul, folosind un prosop.



11 Odată uscate, procedura de spălare este terminată.



World Health Organization

Patient Safety

A World Alliance for Safer Health Care

SALVEAZĂ VIETI

Spală-te pe mâini!

Organizația Mondială a Sănătății a inițiat o campanie mondială de promovare pentru combaterea infecțiilor de natură comunitară. Totuși, informații publicate sunt distribuite fără garanții exprese sau implicite. Responsabilitatea pentru interpretarea și aplicarea corectă a informațiilor este deplină a utilizatorului și a furnizorului de servicii de sănătate. Informațiile pot să fie modificate în orice moment. ©2011 de la Institutul Național de Sănătate Publică, Serviciul de Sănătate, Organizația Mondială a Sănătății, Programul de control și prevenție pentru combaterea infecțiilor de natură comunitară.

PRECAUȚII ÎN CAZ DE CONTACT ECHIPAMENT DE PROTECȚIE INDIVIDUALĂ (EPI)

Efectuați igiena mâinilor

1 Dezinfectant
pe bază
de alcool

Curățați mâinile
20-30 de secunde.

sau

Apă și săpun

Spălați mâinile
40-60 de secunde.



2 Puneți-vă halat



3 Puneți-vă mănuși

Asigurați-vă că mănușile sunt puse
peste manșeta halatului.





REFERINȚE

1. Aberra F. N. *Clostridioides (Clostridium) Difficile* Colitis Differential Diagnoses. Updated: Jul 25, 2019.
2. Adams D. J., Eberly M. D., Rajnik M., Nylund C. M. Risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infections in children. In: *J. Pediatr.* 2017, 186, 105–109.
3. Akerlund T., Persson I., Unemo M., et al. Increased sporulation rate of epidemic *Clostridium difficile* type 027/NAP1. In: *J. Clin. Microbiol.* 46(4), 1530–1533 (2008).
4. Amanda R., D'Ostroph T. Y. Treatment of pediatric *Clostridium difficile* infection: A review on treatment efficacy and economic value. In: *Infect. Drug Resist.* 2017, 10, 365–375.
5. Barkin J. A., Nandi N., Miller N., Grace A., Barkin J. S., Sussman D. A. Superiority of the DNA amplification assay for the diagnosis of *C. difficile* infection: a clinical comparison of fecal tests. In: *Dig Dis Sci.* 2012; 57:2592-9.
6. Baron E. J., Miller J. M., Weinstein M. P. et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). In: *Clin Infect Dis.* 2013;57:e22-e121.
7. Bauer M. P., Kuijper E. J. van Dissel J. T. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). In: *Clin. Microbiol. Infect.* 15(12), 2009, 1067–1079.
8. Berry N., Sewell B., Jafri S., Puli C., Vagia S., Lewis A. M. et al. Real-time polymerase chain reaction correlates well with clinical diagnosis of *Clostridium difficile* infection. In: *J Hosp Infect*, 2014; 87:109-14.
9. Borriello S. P., Honour P. Simplified procedure for the routine isolation of *Clostridium difficile* from faeces. In: *J Clin Pathol*, 1981;34:1124-7.
10. Bouza E., Aguado J. M., et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). En: *Revista Española de Quimioterapia*, doi:10.37201/req/2065. 2020.
11. Brown K. A., Khanafer N., Daneman N. et al. Antibiotics and the risk of community associated *Clostridium difficile* infection (CDI): a meta-analysis. In: *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57:2326-2332.
12. Bruins M. J., Verbeek E., Wallinga J. A., Bruijnesteijn van Coppenraet L. E., Kuijper E. J., Bloembergen P. Evaluation of three enzyme immunoassays and a loop-mediated isothermal amplification test for the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012;31: 3035-9.
13. Buchan B. W., Mackey T. L, Daly J. A., Alger G., Denys G. A., Peterson L. R. et al. Multicenter clinical evaluation of the Portrait toxigenic *C. difficile* assay for detection of toxigenic *Clostridium difficile* strains in clinical stool specimens. In: *J Clin Microbiol* 2012; 50:3932-6.

14. Burkart N. E., Kwaan M. R., Shepela C. et al. Indications and Relative Utility of Lower Endoscopy in the Management of *Clostridium difficile* Infection. In: *Gastroenterol. Res. Pract.* 2011, 626582 (2011).
15. Burnham C. A., Carroll K. C. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. In: *Clin Microbiol Rev*, 2013;26:604-30.
16. Carson K. C., Boseiwaqa L. V., Thean S. K., Foster N. F., Riley T. V. Isolation of *Clostridium difficile* from faecal specimens, a comparison of chromID *C. difficile* agar and cycloserine-cefoxitin-fructose agar. In: *J Med Microbiol.* 2013; 62:1423-7.
17. Carter G. P., Douce G. R., Govind R., et al. The anti-sigma factor TcdC modulates hypervirulence in an epidemic BI/NAP1/027 clinical isolate of *Clostridium difficile*. In: *PLoS Pathog.* 2011, 7(10), e1002317.
18. Crobach M. J., Dekkers O. M., Wilcox M. H., Kuijper E. J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile* infection (CDI). In: *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1053-66.
19. Crobach M.J.T., Planche T., Eckert C., Barbut F., Terveer E.M., Dekkers O.M., Wilcox M.H., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection, 2016.
20. Davidovics Z. H., Michail S., Nicholson M. R., Kocielek L. K., Pai N., Hansen R., Schwerd T., Maspons A., Shamir R., Szajewska H. et al. FMT Special Interest Group of the North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology, Nutrition, the European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, Nutrition. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. In: *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019, 68, 130-143. [PubMed]
21. Decizia de punere în aplicare (UE) 2018/945 a Comisiei din 22 iunie 2018 privind bolile transmisibile și problemele de sănătate speciale conexe care trebuie să facă obiectul supravegherii epidemiologice, precum și definițiile de caz relevante, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/HTML/?uri=CELEX:32018D0945&from=ro>
22. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. In: *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:411-6.
23. Department of Health. Updated guidance on the diagnosis and reporting of *Clostridium difficile*. London: NHS; 2012.
24. Drudy D., Quinn T., O'Mahony R., Kyne L., O'Gaora P., Fanning S. High-level resistance to moxifloxacin and gatifloxacin associated with a novel mutation in *gyrB* in toxin-A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile*. In: *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 58(6), 1264-1267.
25. Dubberke E. R., Olsen M. A. Burden of *Clostridium difficile* on the Healthcare System. In: *Clin Infect Dis.* 2012;55(S2):S88-92.
26. Eckert C., Holscher E., Petit A., Lalande V., Barbut F. Molecular test based on isothermal helicase-dependent amplification for detection of the *Clostridium difficile* toxin A gene. In: *J Clin Microbiol.* 2014;52:2386e9.

27. Esposito S., Umbrello G., Castellazzi L., Principi N. Treatment of *Clostridium difficile* infection in pediatric patients. In: *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015, 9, 747-755.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infections. Surveillance protocol version 2.4. Stockholm: ECDC; 2019.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory procedures for diagnosis and typing of human *Clostridium difficile* infection. Stockholm: ECDC; 2018.
30. Gnocchi M., Gagliardi M., Gismondi P., Gaiani F., De' Angelis G. L., Esposito S. Updated Management Guidelines for *Clostridioides difficile* in Paediatrics. In: *Pathogens.* 2020;9(4):291. Published 2020 Apr 16. doi:10.3390/pathogens9040291
31. Goorhuis A., Bakker D., Corver J. et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. In: *Clin. Infect. Dis.* 2008, 47(9), 1162-1170.
32. Guo Q., Goldenberg J. Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B. C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. In: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 4, CD004827. [CrossRef]
33. Hink T., Burnham C. A., Dubberke E. R. A systematic evaluation of methods to optimize culture-based recovery of *Clostridium difficile* from stool specimens. In: *Anaerobe.* 2013;19:39-43.
34. Lalande V., Barrault L., Wadel S., Eckert C., Petit J. C., Barbut F. Evaluation of a loopmediated isothermal amplification assay for diagnosis of *Clostridium difficile* infections. In: *J Clin Microbiol.* 2011; 49:2714-6.
35. Lawson P. A., Citron D. M., Tyrrell K. L., Finegold S. M. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. In: *Anaerobe.* 2016, 40, 95-99.
36. Lo Vecchio A., Lancella L., Tagliabue C., De Giacomo C., Garazzino S., Mainetti M., Corsi L., Borali E., De Vita M. V., Boccuzzi E. et al. *Clostridium difficile* infection in children: Epidemiology and risk of recurrence in a low-prevalence country. In: *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017, 36, 177-185.
37. McDonald L. C., Gerding D. N. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children. In: *Clinical Infectious Diseases*, Volume 66, Issue 7, Pages e1-e48, <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>, Published:15 February 2018.
38. Perelle S., Gibert M., Bourlioux P., Corthier G., Popoff M. R. Production of a complete binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) by *Clostridium difficile* CD196. In: *Infect. Immun.* 1997, 65(4), 1402-1407.
39. Plăcintă Gh., Vorobjit V., Pântea V., Cojuhari L., Cebotarescu V., Plăcintă L., Croitoru D. *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. În: *The Moldovan Medical Journal.* 2020, nr. 6(63), 63-67. ISSN 2537-6373 (print), ISSN 2537- 6381(Online).
40. Planche T., Wilcox M. Reference assays for *Clostridium difficile* infection: one or two gold standards? In: *J Clin Pathol.* 2011; 64:1-5.
41. Popescu G. A., Szekely E., Codiță I., Tălăpan D., Șerban R., Ruja G. Ghid de diagnostic, tratament și prevenire a infecțiilor determinate de *Clostridium difficile*. Ediția a -2-a. București, 2016. ISBN 978-973-0-022285-2.

42. Rousseau C., Lemée L., Le Monnier A., Poilane I., Pons, J. L., Collignon A. Prevalence and diversity of *Clostridium difficile* strains in infants. In: *J. Med. Microbiol.* 2011, 60, 1112-1118. [CrossRef]
43. Siegfried J., Dubrovskaya Y., Flagiello T. Initial therapy for mild to moderate *Clostridium difficile* infection. In: *Infect. Dis Clin. Pract.* 2016, 24, 210-216. [CrossRef]
44. Spigaglia P. COVID-19 and *Clostridioides difficile* infection (CDI): Possible implications for elderly patients. Published online 2020 Jun 25. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102233.
45. Spigaglia P., Barbanti F., Mastrantonio P. et al. European Study Group on *Clostridium difficile* (ESGCD). Fluoroquinolone resistance in *Clostridium difficile* isolates from a prospective study of *C. difficile* infections in Europe. In: *J. Med. Microbiol.* 2008, 57(Pt 6), 784-789.
46. Stabler R. A., He M., Dawson L. et al. Comparative genome and phenotypic analysis of *Clostridium difficile* 027 strains provides insight into the evolution of a hypervirulent bacterium. In: *Genome Biol.* 2009, 10(9), R102.
47. Surawicz C. M., Brandt L. J., Binion D. G., Ananthakrishnan A. N., Curry S. R., Gilligan P. H. et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. In: *Am J Gastroenterol.* 2013;108:478-98.
48. UK Standards for Microbiology Investigations Processing of Faeces for *Clostridium difficile*, Issue no: 1.7, Issue date: 19.09.18.
49. Wee B., Poels J. A., McCafferty I. J., Taniere P., Olliff J. A description of CT features of *Clostridium difficile* infection of the small bowel in four patients and a review of literature. In: *Br. J. Radiol.* 2009, 82(983), 890-895.
50. Xiao Y., Liu Y., Qin X. Comparative Study of *Clostridium difficile* Clinical Detection Methods in Patients with Diarrhoea, Department of Clinical Laboratory, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, China, 22 January 2020.
51. Zilberman-Itskovich S., Youngster I., Lazarovitch T., Bondarenco M., Toledano L., Kachlon Y., Mengesha B., Strul N., Zaidenstein R., Marchaim D. Potential impact of removing metronidazole from treatment armamentarium of mild acute *Clostridioides difficile* infection. In: *Future Microbiol.* 2019, 14, 1489-1495.
52. Eleftheria Kampouri, Antony Croxatto, Guy Prod'hom, Benoit Guery. *Clostridioides difficile* Infection, Still a Long Way to Go, Journal of Clinical Medicine, 20 January 2021.

