

Clostridium difficile infection, short history, evolution from hospital hallways to community-acquired infection

Szalman Krisztina Borbála

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Targu Mures
Internal medicine VIII

Abstract • The anaerobic pathogen *Clostridioides difficile* has long been recognized as the leading cause of hospital-acquired diarrhea and pseudomembranous colitis. The primary risk factor for infection is broad-spectrum antibiotic use. The disease course is often severe and can be fatal. Over the past few decades, the incidence of *C. difficile* infection (CDI) has been increasing, with sporadic cases emerging in the community. However, the 21st century marked a significant epidemiological shift, characterized by a rising number of community-acquired cases. This trend primarily affects younger individuals, often in the absence of traditional risk factors, and the disease frequently presents with severe manifestations and recurrences. What underlies this phenomenon? This article explores the history and epidemiology of *C. difficile*-associated diarrhea.

Keywords • *Clostridioides difficile*, pseudomembranous colitis, nosocomial infection, community-acquired infection, exotoxin

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0010

Bulletin of Medical Sciences 2023, 96(2): 124–132

Introduction

Clostridioides difficile is a spore-forming, Gram-positive, anaerobic bacterium responsible for one of the most serious and widespread hospital-acquired infections—pseudomembranous colitis. The severity of CDI varies, ranging from mild diarrhea to fulminant colitis and toxic megacolon, which is often fatal. While CDI was historically regarded as a nosocomial infection, the turn of the millennium brought an unexpected development: the emergence of community-acquired cases. The incidence of these cases has risen rapidly, in some instances equaling or surpassing hospital-acquired infections. Strikingly, traditional risk factors are frequently absent. What is

the historical background of this pathogen? And what explains the shift in its epidemiology? The following section examines the key milestones in the understanding of *C. difficile* and its evolving pathology.

The History of *Clostridioides difficile*

The earliest known reference to *C. difficile*-associated disease dates back to 1893, when Finney [3] reported pseudomembranous lesions on the colonic mucosa of a 22-year-old patient following abdominal surgery. Notably, the procedure was performed by the renowned physician William Osler.

The bacterium itself was first identified in 1935 by Hall and O'Toole[2], who isolated it from the stools of newborn infants. Originally named *Bacillus difficilis*, the species earned its designation due to the difficulty researchers faced in isolating and culturing it. The toxin was later found to be highly potent in experimental mouse models, though 10–100 times weaker than botulinum toxin.

Corresponding author

Szalman Krisztina Borbála

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy,
Science and Technology of Targu Mures
Internal medicine VIII
Str. Liliacului 3A, 540123 Targu Mures
Email: kszalman@yahoo.com

A significant advancement came in 1962, when Smith[3] identified eight different strains of *C. difficile* in various human body fluids and wound exudates. Although *C. difficile* was not deemed pathogenic in these cases, animal studies demonstrated its lethal potential, suggesting that its toxicity stemmed from its exotoxins.

The bacterial classification evolved in the 1970s when the genus *Bacillus* was reclassified as *Clostridium* due to its spindle-like morphology.

The connection between antibiotics and *C. difficile* infection was first reported by Green in 1974.[4] He described a fatal toxic syndrome in guinea pigs associated with ciprofloxacin administration, although he initially attributed the disease to an unidentified virus.

The same year, a pivotal clinical observation was made at Barnes Hospital, where a severe outbreak of diarrhea was noted among patients receiving clindamycin.[5] Of those affected, 21% developed diarrhea, and colonoscopy confirmed pseudomembranous colitis in 10% of cases. Tedesco et al. demonstrated that discontinuing clindamycin at the onset of diarrhea led to rapid recovery, highlighting the critical role of antibiotic exposure in disease development. However, the causative pathogen remained unidentified at the time.

In 1978, Larson and his team successfully isolated *C. difficile* and its toxin as the etiological agents of pseudomembranous colitis.[6] Consequently, the terms *C. difficile* colitis and pseudomembranous colitis became synonymous in medical literature, despite the fact that pseudomembranous colitis can have other causes.

From the late 1970s onward, research on *C. difficile* intensified, leading to increased understanding of its pathogenesis. In the 1980s, the terminology shifted from *C. difficile*-associated disease (CDAD) to *C. difficile* infection (CDI), emphasizing its role as an infectious process driven by toxin-producing strains. Standardized guidelines for diagnosis, treatment, and prevention were subsequently established.

In 2016, the bacterium underwent another nomenclatural change, as molecular studies revealed that *C. difficile* is more closely related to members of the *Peptostreptococcaceae* family than to *Clostridium butyricum*. As a result, the genus *Clostridioides* was created to accommodate this species.[7,8] While *Peptoclostridium* was considered as an alternative, the medical community opted for a name that retained a close resemblance to *Clostridium*, minimizing confusion in clinical practice.

Epidemiological Data and Material Aspects

Clostridioides difficile (CD) infection has become widely recognized as a hospital-acquired infection. The primary risk factors include broad-spectrum antibiotic treatment, prolonged hospitalization, and vulnerability among elderly, debilitated patients. While its prevalence remained relatively stable until the late 1990s, a sharp increase in serious cases has been observed since then. Additionally, a growing number of community-acquired cases have emerged, affecting individuals with no recent hospitalizations or antibiotic exposure, including an increasing proportion of younger patients.

CD infection is classified as community-acquired if symptoms appear within 48 hours of hospital admission and there is no history of hospitalization within the past 12 weeks. Conversely, it is considered hospital-acquired if symptoms develop more than 48 hours after admission or within four weeks post-discharge. Cases where symptoms arise between four and twelve weeks post-discharge remain ambiguous in classification.[9]

According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the incidence of CD infection per 100,000 population nearly doubled from 31 to 61 between 1996 and 2003, based solely on hospital discharge diagnoses.[10] A 2009 study estimated approximately 500,000 cases annually in the United States, with 15,000–20,000 fatalities.[11] While this study did not specify the rate of community-acquired infections, 2019 data indicate an overall incidence of 121 cases per 100,000 population, with a substantial rise in community-acquired cases, accounting for 63.2 per 100,000 population.[12] The financial burden of CD infection surpasses \$790 million annually in healthcare costs.

A multi-state survey conducted by Guy et al. between 2011 and 2017 revealed a 36% decrease in hospital-acquired CD cases, while the number of community-acquired cases remained unchanged.[13]

In Europe, epidemiological data are less comprehensive, with considerable variations among countries. According to 2018 data from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Poland and Germany reported the highest number of cases. The hospital-to-community infection ratios were 4.41:1 in Poland and 2.88:1 in Germany, with incidence rates of 7.58 and 6.6 cases per 10,000 population, respectively.

[14] The lowest incidence was reported in Scotland, at 2.55 cases per 10,000 population.

In the United States, the economic impact of CD infection is significant, with healthcare costs exceeding \$790 million annually. Between 1986 and 2013, CD colitis ranked among the five most expensive healthcare-associated infections. The cost of treating an individual patient during this period ranged from \$9,000 to \$31,000.[14,15] Comparable European data are scarce, with significant discrepancies among countries.

Community-Acquired *Clostridioides Difficile* Infection

The shifting epidemiology of CD infection from a primarily hospital-acquired condition to one increasingly affecting community populations raises several concerns. Community-acquired infections predominantly affect younger individuals who typically have no history of hospitalization or antibiotic use. The disease also occurs in young children and infants, although colonization, rather than symptomatic infection, is more common in this population.[14]

Key questions remain regarding the transmission of CD in community settings and the absence of classical predisposing factors. Although numerous studies have investigated these issues, definitive answers are still lacking.

Clostridioides difficile is an opportunistic pathogen capable of surviving in diverse environments due to its highly resistant spores. It effectively colonizes the intestinal tract through multiple adhesin molecules. The disease is primarily caused by bacterial toxins, and treatment is complicated by the pathogen's multiple antibiotic resistance mechanisms.[16]

Changes in virulence play a crucial role in the community transmission of *Clostridioides difficile* (CD) infection. In 2005, researchers identified a hypervirulent strain, NAP1/027, characterized by early and excessive toxin production—producing up to 20 times more toxin than other strains.[17]

A 2008 study reported another hypervirulent strain, ribotype 078 (RT078), which was more frequently associated with community-acquired infections than strain 027, particularly in younger patients.[18] RT078 has also been detected in the intestinal tracts of cows and pigs,

with caregivers exhibiting a higher risk of infection compared to the general population.[19]

An Israeli study indicated that community-acquired cases were predominantly caused by biofilm-producing strains. However, most of these strains were poor biofilm producers, with a higher prevalence of toxin-producing strains A and B.[20]

The course of community-acquired *Clostridioides difficile* infection (CDI) may be more severe than hospital-acquired cases. According to a CDC-sponsored study, colectomy was four times more common in community-acquired cases than in nosocomial cases. The underlying reason for this remains unclear, though delayed diagnosis may be a contributing factor.[21,22]

Asymptomatic carriers, or colonized individuals, play a significant role in the community transmission of CD. Colonization is rare in healthy adults but relatively common in long-term care facilities and institutions where residents spend extended periods, such as nursing homes. It is also prevalent among hospitalized patients, where the carrier status often persists after discharge, making these individuals potential reservoirs of community infection.[23]

Studies suggest that individuals with *C. difficile*-associated diarrhoea are twice as likely to transmit the infection as asymptomatic carriers.[24] Additionally, previously infected individuals may continue shedding the bacterium for an extended period, further contributing to community transmission.

Research has identified CD in the gastrointestinal tracts of various animals, raising concerns about zoonotic transmission. Humans may contract the infection through the consumption of contaminated meat.[25] Contaminated drinking water has also been implicated in the community spread of CD.[25] Furthermore, CD spores have been detected on vegetables, which can become secondarily contaminated, potentially leading to colonization and infection.[26]

CD spores are highly resistant and can remain viable even after exposure to freezing and heat treatment. This resilience complicates prevention efforts not only in healthcare settings but also in community environments.[27]

The primary risk factors for CD infection include the use of broad-spectrum antibiotics, particularly clindamycin, quinolones, and second-, third-, and fourth-generation cephalosporins. However, in community-acquired

cases, antibiotic use is often absent from the patient's medical history. Community-acquired cases are more common among younger individuals, women, those living near livestock farms, and individuals working with raw meat. Virulence factors, such as the emergence of ribotype 078, also contribute to disease prevalence.

Conclusion

CD infection is associated with significant morbidity and mortality and should be considered in cases of community-acquired diarrhoea. Standardizing diagnostic methods and treatment protocols is crucial for effective management. At the primary care level, reducing the use of broad-spectrum antibiotics is a key preventive measure.

However, gaps remain in our understanding of community transmission, particularly regarding animal-to-human transmission and the role of food and water contamination. Further research is essential to fully elucidate these mechanisms.

CD infection is a public health concern that can only be effectively controlled when definitive answers to these transmission-related questions are obtained.

References

- Bartlett JG. Clostridium difficile: History of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis. 1994;18(suppl 4):S265–S272.
- Hall IC, O'Toole E: Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis, Am J Dis Child, 1935, vol. 49 (pg. 390-402)
- Smith LDS, King EO. Occurrence of Clostridium difficile in infections of man, J Bacteriol, 1962, vol. 84 (pg. 65- 7)
- Green RH. The association of viral activation with penicillin toxicity in guinea pigs and hamsters, Yale J Biol Med, 1974, vol. 47 (pg. 166- 81)
- Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis: a prospective study, Ann Intern Med, 1974, vol. 81 (pg. 429- 33)
- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet. 1978 May 20;1(8073):1063-6. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90912-1. PMID: 77366.
- Paul A. Lawson, Diane M. Citron, Kerin L. Tyrrell, Sydney M. Finegold, Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile. Anaerobe, Volume 40, 2016, Pages 95-99, ISSN 1075-9964
- Editorial: C difficile- a rose by any other name. The Lancet Infectious Disease. 2019 May. Volume 19, Issue 5, p449
- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short - stay hospitals. Emerg Infect Dis. 2006;12:409–415.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) Infect Control Hosp Epidemiol 2010;131:543-548
- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: New developments in epidemiology and pathogenesis. Nature Reviews Microbiology. 2009;7:526–536.
- CDC- 2019 Annual Report for the Emerging Infections Program for Clostridioides difficile Infection
- Guh AY et al: Trends in U.S. Burden of Clostridioides difficile Infection and Outcomes. N Engl J Med 2020;382:1320-1330
- Finn, E., Andersson, F.L. & Madin-Warburton, M. Burden of Clostridioides difficile infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. BMC Infect Dis 21, 456 (2021).
- Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. JAMA Intern Med 2013; 173: 2039–2046.
- Buddle JE, Fagan RP. Pathogenicity and virulence of Clostridioides difficile. Virulence. 2023 Dec;14(1):2150452. doi: 10.1080/21505594.2022.2150452. PMID: 36419222; PMCID: PMC9815241
- Warny M, Pepin J, Fang A: Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005; 366:949-952
- Goorhuis A, Bakker D, Corver J: Emergence of Clostridium difficile infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis 2008; 47:1162-1170
- Smith AB, Soto Ocana J, Zackular JP 2020. From Nursery to Nursing Home: Emerging Concepts in Clostridioides difficile Pathogenesis. Infect Immun 88:10.1128/iai.00934-19.
- Schwartz O et al: Characterization of community-acquired Clostridioides difficile strains in Israel, 2020–2022. Front. Microbiol., 19 December 2023. Sec. Infectious Agents and Disease. Volume 14 - 2023
- Juneau C, Mendias EN, Wagal N, Loeffelholz M, Savidge T, Croissant S, Dann S. Community-Acquired Clostridium Difficile Infection: Awareness and Clinical Implications. J Nurse Pract. 2013 Jan;9(1):1-6. doi: 10.1016/j.nurpra.2012.10.007. PMID: 23814528; PMCID: PMC3694783.
- Ogielska M et al: Emergence of community-acquired Clostridium difficile infection: the experience of a French hospital and review of the literature. International Journal of Infectious Diseases, Volume 37, 2015, Pages 36-41. ISSN 1201-9712,
- Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ: Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and non-epidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007; 45:992-998
- Fu Y, Luo Y, Grinspan AM. Epidemiology of community-acquired and recurrent Clostridioides difficile infection. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2021;14. doi:10.1177/17562848211016248
- Al Saif N, Brazier JS. The distribution of Clostridium difficile in the environment of South Wales. J Med Microbiol. 1996;45(2):133–7.

26. Marsh JW. Counterpoint: is *Clostridium difficile* a food-borne disease? *Anaerobe*. 2013;21:62–3.
27. Thornton, C.S., Rubin, J.E., Greninger, A.L. et al. Epidemiological and genomic characterization of community-acquired *Clostridium difficile* infections. *BMC Infect Dis* 18, 443 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3337-9>

A *Clostridium difficile* hasmenés története, avagy hogyan vált komunitárisá egy rettegett kórházi fertőzés

Szalman Krisztina Borbála

Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, VIII. sz. Belgyógyászat Tanszék

Összefoglaló • A *Clostridioides difficile* anaerob spóráképző Gram-pozitív kórokozó, mely évtizedek óta a kórházi hasmenések, a pseudomembranosus colitis fő okozója. Kialakulásának legfontosabb kockázati tényezője a széles spektrumú antibiotikum-kezelés. A kórlefolyás sokszor súlyos, halálos is lehet. Előfordulási gyakorisága az elmúlt évtizedekben egyre jobban ívelt felfelé, sporadikusan megjelentek komunitáris esetek is. A 21. század azonban komoly változást hozott, a közösségben megjelenő esetek számának robbanásszerű emelkedésével. Főleg a fiatalabb korosztály érintett, sokszor hiányoznak az ismert kockázati tényezők, a lefolyás lehet súlyos, visszaesésekkel tarkított. Mi állhat ennek a jelenségnek a hátterében? Cikkünk a *Clostridioides difficile* okozta hasmenés történetére és epidemiológiájára összpontosít.

Kulcsszavak • *Clostridioides difficile*, pseudomembranosus colitis, kórházi fertőzés, közösségi fertőzés, exotoxin

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0010

Orvostudományi Értesítő 2023, 96(2): 124-132

Bevezető

A *Clostridioides difficile* egy spóráképző Gram-pozitív anaerob baktérium, az egyik legrettegettebb és leggyakoribb kórházi fertőzés, a pseudomembranosus colitis kórokozója. A kórkép súlyossága változó, az enyhe hasmenéstől a súlyos fulmináns formán keresztül a többnyire halálos kimenetelű toxikus megacolonig. Mivel évtizedeken keresztül kórházi fertőzésként tartották számon, az ezredforduló nem kis meglepetést tartogatott, megjelentek a közösségi esetek, incidenciájuk gyorsan emelkedett, elérte, esetenként túlszárnyalta a kórházi fertőzések arányát. A klasszikus kockázati tényezők sokszor hiányoznak. Mi ennek a kórokozónak a története? És mivel magyarázható a társuló kórkép alapvető jellemzőinek megváltozása? Az alábbiakban ismertetjük a fontosabb irodalmi adatokat a témával kapcsolatban.

A *Clostridioides difficile* története

A legelső közlés, ami a CD-hez köthető, 1893-ból származik [1]. A szerző, Finney, boncoláskor pseudomembranosus elváltozásokat talált egy 22 éves beteg vastagbél-nyál-

kahártyáján, hasi műtét után. Érdekesség, hogy a műtétet William Osler végezte.

A *Clostridioides difficile* felfedezése Hall és O'Toole [2] nevéhez fűződik, akiknek 1935-ben sikerült azonosítani a kórokozót és a toxint is, pár napos újszülöttek székletéből. *Bacillus difficilis* néven jegyezték le, azért kapta ezt a nevet, mivel izolálása és tenyésztése meglehetősen nagy kihívás volt a kutatók számára. A toxinról leírták, hogy egeres kísérleti modelleken nagyon erősnek mutatkozott, mindössze 10-100x volt gyengébb a botulinum-toxinnál.

A következő nagy felfedezés Smith [3] nevéhez fűződik, aki 1962-ben 8 féle CD törzset azonosított különböző emberi testnedvekből, sebváladékból és leírta, hogy ezekben az esetekben a CD nem játszott kóroki szerepet, viszont állatkísérleti modellekbe beoltva, a CD többnyire úgy vezetett az állat halálához, hogy különösebb morfológiai elváltozások nem alakultak ki. Ez alapján következtetett arra, hogy a halál oka maga a toxin volt.

A *Bacillus* nevet a 70-es években változtatták meg *Clostridium*-ra, a baktérium orsószerű alakja volt az új elnevezés ihletője.

Az antibiotikumok és a CD okozta megbetegedés közti összefüggést Green publikálta először 1974-ben. Cikkében leírta, hogy tengerimalacoknál toxikus állapot

alakult kipenicillin használata kapcsán, azonban ő egy ismeretlen vírus aktiválódásaként értelmezte a halálos kimenetelű kórképet [4].

Klinikai téren is jelentős volt az 1974-es év. A Barnes kórházban egy súlyos hasmenés ütötte fel a fejét, olyan páciensek között, akik Clindamicint kaptak [5]. A hasmenés a betegek 21%-ánál jelentkezett. Ezeknél a pácienseknél colonscopiás vizsgálat történt, mely pseudomembranosus colitist igazolt az esetek 10%-ában. Tedesco és társai publikálták észrevételeiket, leírták azt is, hogy azon betegek, akiknél a Clindamicin kezelést a hasmenés jelentkezése esetén azonnal megállították, többnyire hamar gyógyultak, a kórlefolyás autolimitált volt. Ez a cikk egyértelműen rávilágított a Clindamicin-használat és a hasmenés összefüggésére, valamint az antibiotikum-kezelés mihamarabbi megállításának jelentőségére a kórlefolyás szempontjából. Kórokozót nem azonosítottak.

1978-ban eljött a pillanat, amikor Larson és csapata úgy a kórokozót, mint a toxint is sikeresen azonosította, mint a pseudomembranosus colitis kórokozóját [6]. A CD colitis és a pseudomembranosus colitis lassan szinonimákká vált az orvosi szaknyelvben, annak ellenére, hogy a pseudomembranosus colitis etiológiája elég változatos, azonban az esetek túlnyomó többségét a CD okozza.

1978-tól a CD egyre több kutatásnak a központjába került, az ismeretek gyarapodtak, a 80-as évek CDAD (C. diff. associated disease, vagyis CD-hez társuló betegség) kifejezését felváltotta a CDI (C. diff. infection, vagyis CD fertőzés), mely a toxint termelő CD okozta colitisre vonatkozik. Egyértelmű ajánlások születtek diagnosztikai, terápiás és prevenciós téren is.

2016-ban a Clostridium elnevezést Clostridioidesre változtatták. Ennek oka, hogy molekuláris vizsgálatok alapján a Clostridium a Peptostreptococcusok családjába sorolható, nem a Clostridium butyricum genusához tartozik, amellyel sok fenotipusos hasonlóságot mutat. Ezért a Clostridium nevet meg kellett változtatni. Az egyik lehetőség a Peptoclostridium elnevezés lett volna, azonban az orvosi nyelvbe annyira beépült már a Clostridium neve, hogy célszerűbbnek látszott egy új genus létrehozása, melynek neve kellőképpen hasonlítson a Clostridiuméra, tévedések elkerülése végett. A Clostridioides nevet fogadták el [7, 8].

Epidemiológiai adatok, anyagi vetületek

A CD okozta fertőzés egyértelműen úgy vonult be a köztudatba, mint kórházi fertőzés. A legfontosabb rizikótényezők a széles spektrumú antibiotikus kezelés, elhúzó kórházi bennfekvés, célcsoport az idős legyengült betegek. Előfordulása a 90-es évek végéig nagyjából stabil volt, ezután azonban robbanásszerű növekedésnek indult, megnőtt a súlyos esetek száma. Egyre több lett a közösségi eset, olyan személyeknél, akik nem feküdtek kórházban, nem kaptak antibiotikumot, nőtt a fiatal betegek számaránya. 2007-ben az IDSA (Infectious Diseases Society of America) pontosította a közösségi esetek meghatározását. Ezek szerint közösséginek tekintendő egy *Clostridioides difficile* fertőzés, amennyiben a tünetek a beutalás utáni 48 órában kezdődnek, ha az anamnézisben nem szerepel kórházi beutalás az elmúlt 12 hétben; kórházi fertőzésnek, ha a beutalás pillanatától több mint 48 óra telt el a tünetek kezdetéig, illetve ezek a kibocsátást követő 4 hétben jelentkeztek. Nem egyértelmű, hogy kórházi, avagy közösségi a fertőzés a kibocsátástól számított 4.-12. hét közti időszakban fellépő tünetek esetén [9].

És most jöjjön néhány számadat. A CDC (Center for Disease Control and Prevention) adatai szerint a CD okozta fertőzés incidenciája 100.000 lakosra számítva 1996 és 2003 között 31-ről 61-re emelkedett, gyakorlatilag megduplázódott [10]. Ezek az adatok kizárólag kórházi kibocsátási diagnózisokon alapulnak. Egy 2009-es publikáció évi 500.000 esetről számol be, az Egyesült Államokban, 15.000-20.000 eset ezek közül halálos volt [11]. Nem említi a közösségi esetek arányát, azonban 2019-es adatok szerint az incidencia az Egyesült Államokban 121 eset 100.000 lakosra számítva, a közösségi esetek arányának nagyfokú emelkedésével, 63,2/100.000 lakos [12]. Az ellátásból adódó költségek meghaladják az évi 790 millió dollárt. Guy és társai 2011 és 2017 közt végeztek egy több államra kiterjedő felmérést az Egyesült Államokban, eredményeik szerint a kórházi Clostridioides esetek számaránya 36%-al csökkent a vizsgált időszakban, azonban a komunitáris esetek száma nem változott [13].

Az európai statisztikák hiányosabbak, nehezen követhetőek, kevés az összefoglaló adat, országonként nagy a szórás. 2018-as ECDC (European Center for Disease

Prevention and Control) adatai szerint Lengyelországban és Németországban jelentették a legtöbb esetet, a kórházi és közösségi fertőzések aránya 4,41:1 (lengyel), illetve 2,88:1 (német) volt, incidencia 7,58, illetve 6,6 eset 10.000 lakosra [14]. A legalacsonyabb előfordulást az Egyesült Királyság-Skócia közölte, 2,55 esettel 10.000 lakosra.

Ami a költségeket illeti, az Egyesült Államokban az ellátásból adódó kiadások meghaladják az évi 790 millió dollárt. 1986 és 2013 között a CD colitis az öt legdrágább egészségügyi ellátáshoz kapcsolódó fertőzés közt szerepelt. Egy beutalt beteg kezelése 9000 és 31000 dollár között változott a vizsgált időszakban [14, 15]. Pontos európai adatok nincsenek, nagy az eltérés a különböző országok között.

A közösségi *Clostridioides difficile* fertőzés

A CD epidemiológiájának megváltozása az elmúlt évtized során, kórházi fertőzésből komunitárisra történő átalakulása számos kérdést vetett fel. A közösségi megbetegedés tipikusan fiatalabb betegeket érint, akik jellemző módon sem kórházban nem feküdtek, sokszor antibiotikum-kezelés sem szerepel a kórelőzményükben. Kisgyerekek, csecsemők között is előfordulhat a megbetegedés, habár sokkal gyakoribb a kolonizáció, főleg csecsemőknél [14]. Mi állhat a háttérben ennek a jelenségnek? Hogyan terjed a fertőzés a közösségben? Mi az oka annak, hogy a klasszikus hajlamosító tényezők gyakran hiányoznak? Számos kutatás foglalkozik a témával, végleges válaszok még nincsenek.

Először pár szót, érintőlegesen a patogenézisről – a *Clostridioides difficile* egy olyan opportunista kórokozó, amelynek egyrészt biztosított a túlélése a legtöbb környezetben a spórái révén, amelyek nagyon ellenállóak, másrészt a bélcsatornát hatékonyan tudja kolonizálni, többféle adhezin-molekula segítségével. Magát a megbetegedést a baktérium által termelt toxinok okozzák, a kezelést pedig a sokszoros antibiotikum-rezisztencia nehezíti [16].

A virulencia megváltozása fontos szerepet játszik a közösségi terjedésben. 2005-ben azonosítottak a kutatók egy hipervirulens törzset, NAP1/027 néven. Ennek a törzsnek a fokozott virulenciája a korai és nagymennyiségű toxintermelésen alapul, 20x több toxint termel, mint más törzsek [17]. Ezen törzs esetén is létezik tünetmentes hordozói állapot.

Egy 2008-as publikáció egy másik hipervirulens törzsről számol be, a 078-as ribotípusról amely gyakrabban fordult elő közösségi megbetegedések kórokozójaként, mint a 027-es törzs, a betegek fiatalabbak [18]. Az RT078-as törzs tehenek és disznók béltraktusából is kimutatható, gondozóik körében ez a törzs gyakrabban okoz megbetegedést, mint a populációban [19].

Egy izraeli vizsgálat arról számol be, hogy a komunitáris eseteket főleg biofilm-termelő törzsek okozták, azonban nagyrésztük gyenge biofilm-termelő volt, a toxintermelést illetően több volt az A és B toxint termelő törzs, mint csak egyféle toxint termelő [20].

A kórlefolyás a közösségben szerzett CDI esetén súlyosabb lehet. Egy CDC által támogatott tanulmány szerint a komunitáris eseteknél a kolektómia 4x gyakoribb, mint nosocomiális esetekben. Ennek oka nem világos-közrejátszhat a késői diagnózis is [21, 22].

A fertőzés közösségi terjedésében fontos szerepet játszanak a tünetmentes hordozók, ún. kolonizált személyek. A kolonizáció ritka egészséges felnőtteknél, viszonylag gyakori azokban az intézményekben, ahol a gondozottak hosszú időt töltenek, pl. időotthonokban, és magas arányban fordul elő kórházi beutalt betegeknél, náluk a hordozói állapot nem szűnik meg kibocsájtáskor, így ezek a személyek a közösségi fertőzésforrás fontos rezervoárját képviselik [23]. Arról is vannak adatok, hogy a *C. difficile* hasmenéses egyének kétszer akkora eséllyel fertőznek, mint a tünetmentes hordozók [24]. A fertőzésen átesett, gyógyult személyek szintén hosszú ideig üríthetik a baktériumot, ami hozzájárul a közösségi terjedéshez. A kutatások CD jelenlétét igazolták bizonyos állatok tápcsatornájában, előfordul, hogy az ember fertőzött hús fogyasztása után betegszik meg [25]. A fertőzött ivóvíz is szerepet játszik a CD közösségi terjedésében [25].

CD spórákat azonosítottak zöldségeken is, ezek másodlagosan fertőződhetnek, fogyasztásuk kolonizációhoz, illetve megbetegedéshez vezet [26].

A spórák rendkívül ellenállóak, fagyasztás és hőkezelés után is életképesek maradhatnak. Ez a tulajdonságuk nyilván a kórházi környezetben is nehezíti a megelőzést, nemcsak a közösségben [27].

Összefoglalva, a CD fertőzés klasszikus, ismert kórkézi tényezői közül első helyen említendő a széles spektrumú antibiotikum használata, különösen a clindamycin, kinolonok és II., III., IV. generációs cephalosporinok. A közösségi eseteknél gyakran hiányzik a kórelőzményből az antibiotikum, a betegek fiatalabbak. A

betegség gyakoribb nőknél, az átlagéletkor alacsonyabb, mint a kórházi eseteknél, az állattenyésztő farmok környékén és azoknál, akik nyers hússal dolgoznak. Szerepet játszanak a virulencia-faktorok, például a 078-as ribotípus kialakulása.

Következtetés

A CD fertőzés komoly morbiditással és mortalitással járó megbetegedés, gondolni kell rá közösségben szerzett hasmenés esetén is. Fontos a diagnosztikai módszerek és a kezelési protokollok egységesítése. Az alapellátás szintjén a megelőzés fontos eleme a széles spektrumú antibiotikumok használatának visszaszorítása. A közösségi

terjedésre vonatkozó ismeretek elég hiányosak, további kutatások szükségesek, úgy az állatról emberre történő terjedést illetően, mint az élelmiszerek és víz szerepét illetően a fertőzés terjedésében.

A CD fertőzés egy közegészségi probléma, a sikeres harcot ellene akkor fogjuk tudni felvenni, amikor a fenti kérdésekre megtudjuk a pontos választ.

Rövidítések jegyzéke:

CD – *Clostridioides difficile*

Irodalom

(lásd az angol nyelvű cikk végén)