ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

15η Πανελλήνια Εκπαιδευτική Συνάντηση ΕΛ.Ι.ΓΑΣΤ
Αθήνα, 6-8 Μαρτίου 2020

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΑΝΘΗ ΓΑΤΟΠΟΥΛΟΥ
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ
MD, PhD, ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α΄ Ε.Σ.Υ.
Β' Π.Π. – Π.Γ.Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

ΚΑΜΙΑ ΣΧΕΤΙΚΗ

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΠΛΑΙΣΙΟ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ

- ✓ Εύρος νόσου
- ✓ Επιδημιολογικά στοιχεία
- ✓ Διάγνωση
- ✓ Υποτροπή
- ✓ Θεραπεία
- ✓ Πρόληψη

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΥΡΟΣ ΝΟΣΟΥ- ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

C.Difficile :

-Αναερόβιος, Gram-θετικός βάκιλος

-Από τα σημαντικότερα αίτια διάρροιας σχετιζόμενης με αντιβιοτικά

- Η νόσος μπορεί να έχει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα [1]

- Τα βακτήρια παράγουν σπόρους ανθεκτικούς στα αλκοολούχα αντισηπτικά και μπορούν να επιβιώσουν σε εχθρικό περιβάλλον για αρκετούς μήνες.[2]

1. Carter GP et al. *Trends Microbiol.* 2012;20(1):21–29. **2.** Seekatz AM et al. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4182–4189.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΥΡΟΣ ΝΟΣΟΥ- ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

-Παράγει δύο βασικές τοξίνες *C. difficile* (τοξίνη A και B)

- είναι υπεύθυνες για την επιθηλιακή καταστροφή και την έναρξη φλεγμονώδους απάντησης [3]

Συμπτώματα νόσου:

- Υδαρής διάρροια (περισσότερες από 3 κενώσεις /24hr)
- Πυρετός
- απώλεια όρεξης
- ναυτία
- κοιλιακό άλγος /ευαισθησία

Διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές (αφυδάτωση, τοξικό μεγάκολο, θάνατος)

3. Seekatz AM et al. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4182–4189. **4.** Cohen SH et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431–455.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΥΡΟΣ ΝΟΣΟΥ- ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Στελέχη BI/NAP1/027

φαίνεται να προκαλούν

- Επιδημίες περισσότερο από τα άλλα *C. difficile* στελέχη
- Αυξημένη συχνότητα λοίμωξης CDI και σοβαρότερη μορφή .
- Παράγουν περισσότερες τοξίνες και σπόρους
- Είναι ανθεκτικά στις φθιοριοκινολόνες

CDI = *C. difficile* infection.

1. Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/. Accessed June 27, 2017. **2.** Carter GP et al. *Trends Microbiol.* 2012;20(1):21–29. **3.** Seekatz AM et al. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4182–4189. **4.** Cohen SH et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431–455.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΥΡΟΣ ΝΟΣΟΥ-ΟΡΙΣΜΟΙ

C. Difficile λοίμωξη :

Η παρουσία συμπτωμάτων (συνήθως διάρροια) ΚΑΙ

-είτε παρουσία τοξίνης στα κόπρανα θετικής για c. difficile ή του ίδιου του βακτηρίου

-είτε *ενδοσκοπικά ευρήματα ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας*

-ή ιστολογικά ευρήματα συμβατά με ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

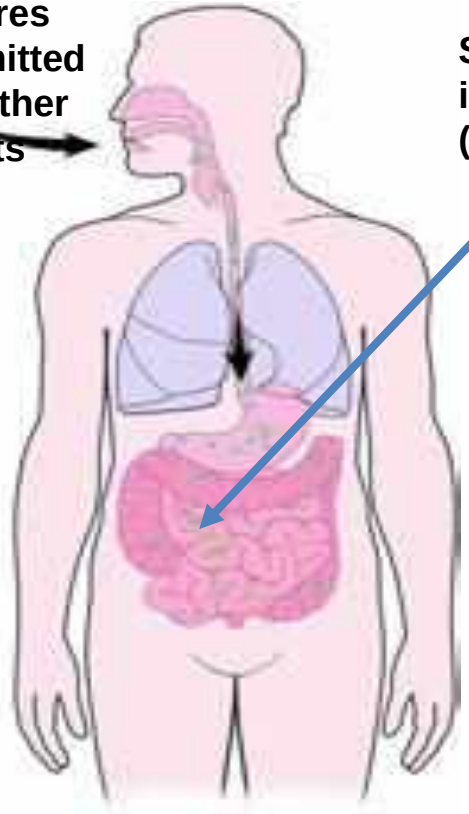
ΕΥΡΟΣ ΝΟΣΟΥ- ΟΡΙΣΜΟΙ

- **Αποικισμός** : παρουσία μικροοργανισμών χωρίς καταστροφή ιστών , χωρίς σημεία ή συμπτώματα
- Αποικισμός*C. difficile*
  - 10-25% σε νοσηλευόμενους ασθενείς
  - 4-20% σε μακροχρόνιους ασθενείς ιδρυμάτων
  - Θεραπεία με αντιβιοτικά προκαλεί διαταραχή τοπικής χλωρίδας εντέρου σε ασθενείς με παρουσία *C. difficile* αλλαγή στην απόπτωση, παραγωγή τοξινών και συμπτωματική νόσο
- **Λοίμωξη** : παρουσία μικροοργανισμών με εισβολή ιστών και καταστροφή με αποτέλεσμα συμπτώματα και νόσο

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΥΡΟΣ ΝΟΣΟΥ- ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

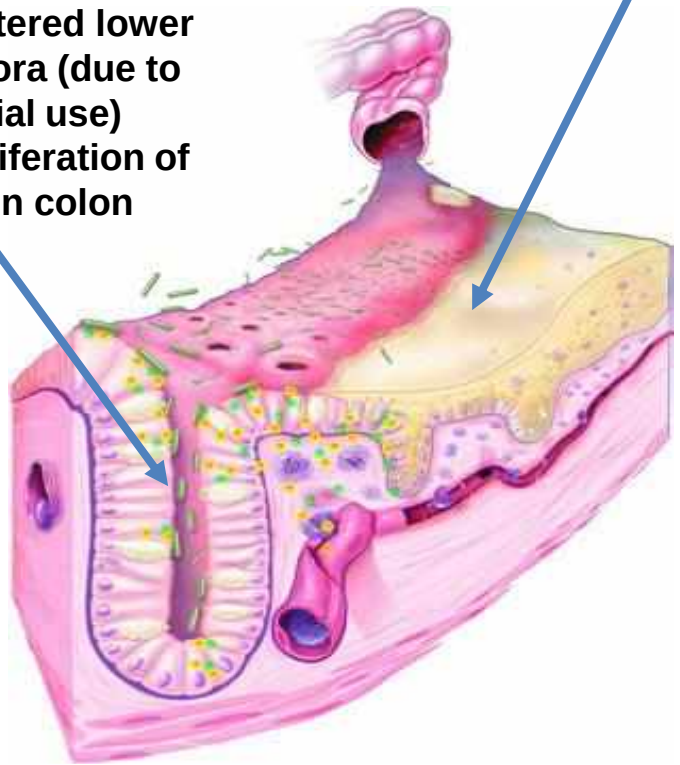
Step 1- Ingestion of spores transmitted from other patients



Step 2- Germination into growing (vegetative) form

Step 3 - Altered lower intestine flora (due to antimicrobial use) allows proliferation of *C. difficile* in colon

Step 4 . Toxin B & A production leads to colon damage +/- pseudomembrane



C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

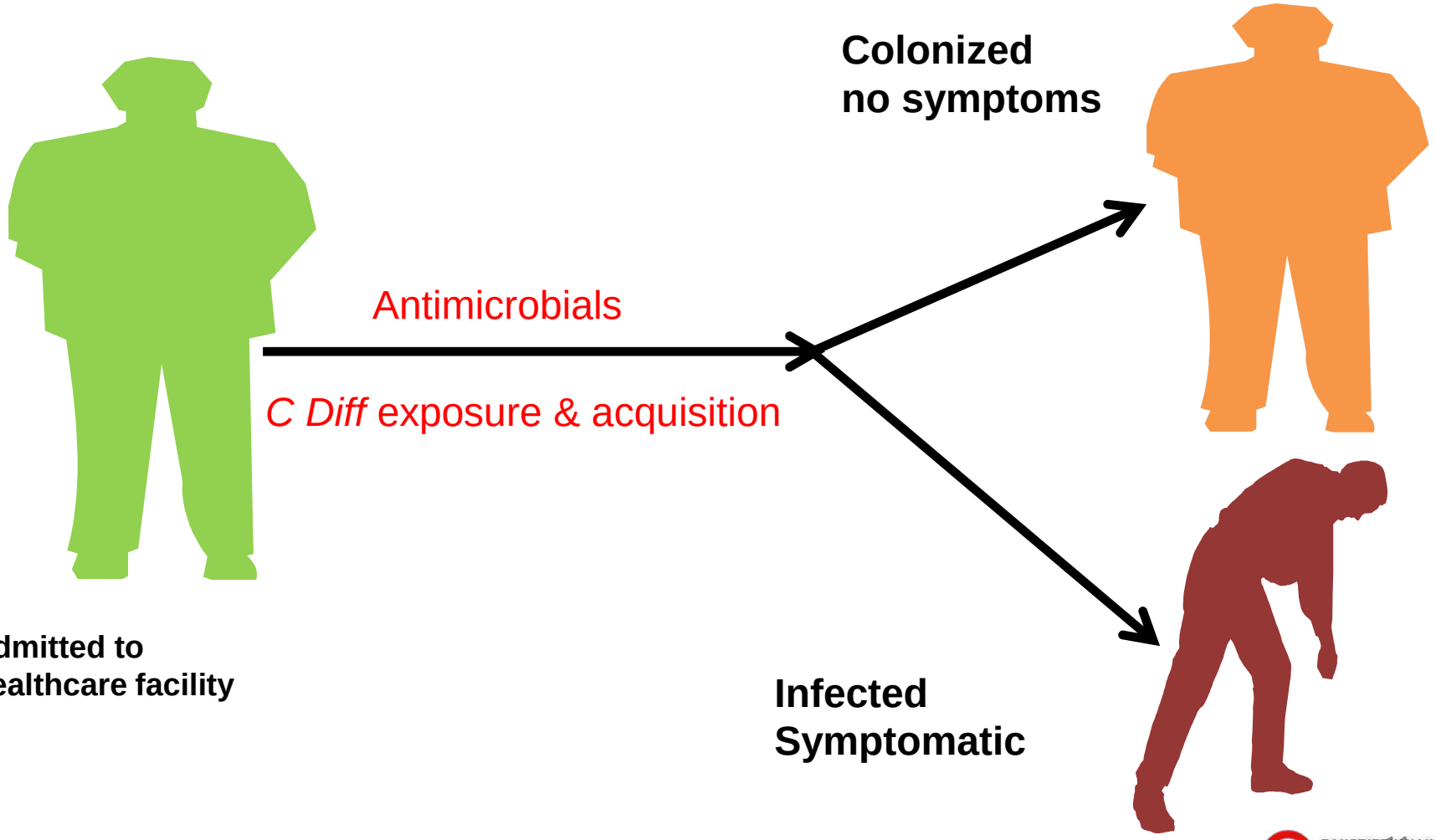
ΕΥΡΟΣ ΝΟΣΟΥ

Α.ΓΑΤΟΠΟΥΛΟΥ, ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α' , Ε.Σ.Υ. - Β'.Π.Π. – Π.Γ.Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

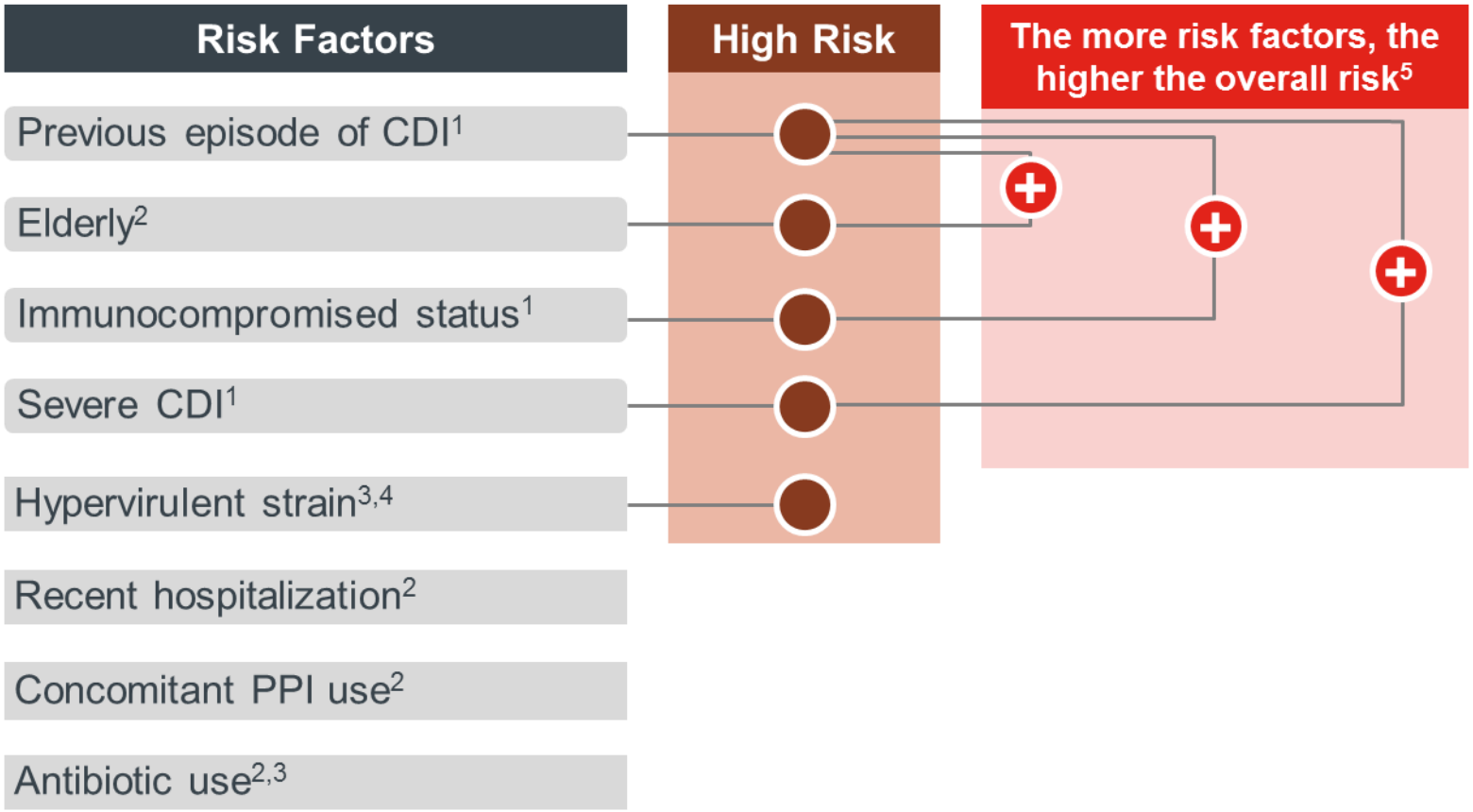
C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΥΡΟΣ ΝΟΣΟΥ



C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

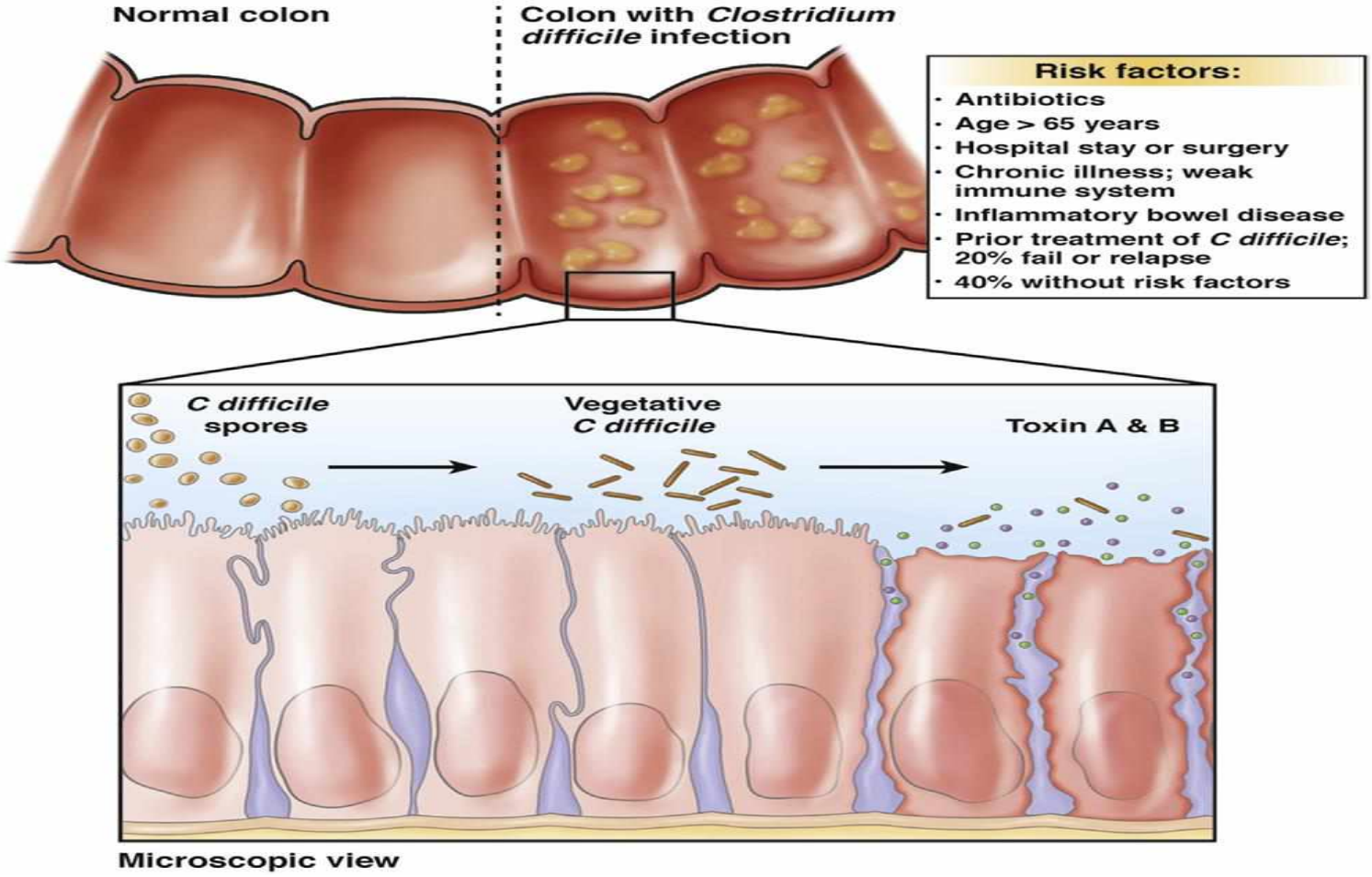


CDI = *C. difficile* infection; PPI = proton pump inhibitor.

1. Deshpande A et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;6(4):452–460. **2.** Sartelli M et al. *World J Emerg Surg*. 2015;10:38. **3.** Abou Chakra CN et al. *PLoS One*. 2014;9(6):e98400. **4.** Quesada-Gómez C et al. *J Clin Microbiol*. 2015;53(4):1216–1226. **5.** D'Agostino RB et al. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1386–1393.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

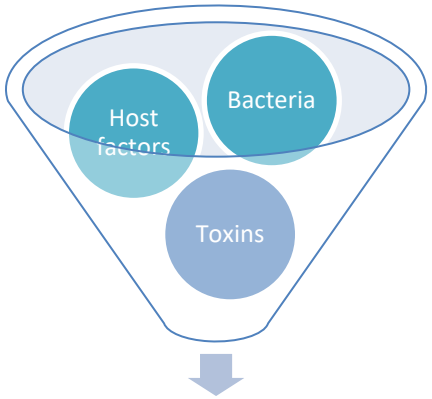


C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Αντιβιοτικά που σχετίζονται πιο συχνά με *Clostridium difficile*

- Αμπικιλίνη
- Αμοξικιλίνη
- Κεφαλοσπορίνες
- Κλινταμυκίνη
- Φθοριοκινιλόνες

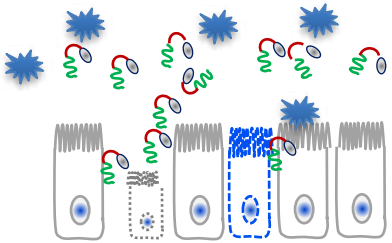


CDI/rCDI

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

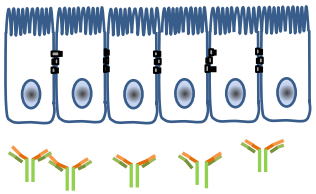
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

***C. difficile* infection**



Toxin-induced damage and inflammation

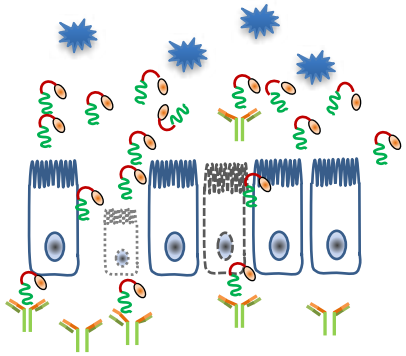
SoC antibiotic + host antibodies



Disease treatment

Persistent or newly acquired disease spores plus toxins

Recurrent infection



Inability to mount protective immune response

Legend

- **Toxin B**
- **Host Antibodies**
- ***C. difficile***

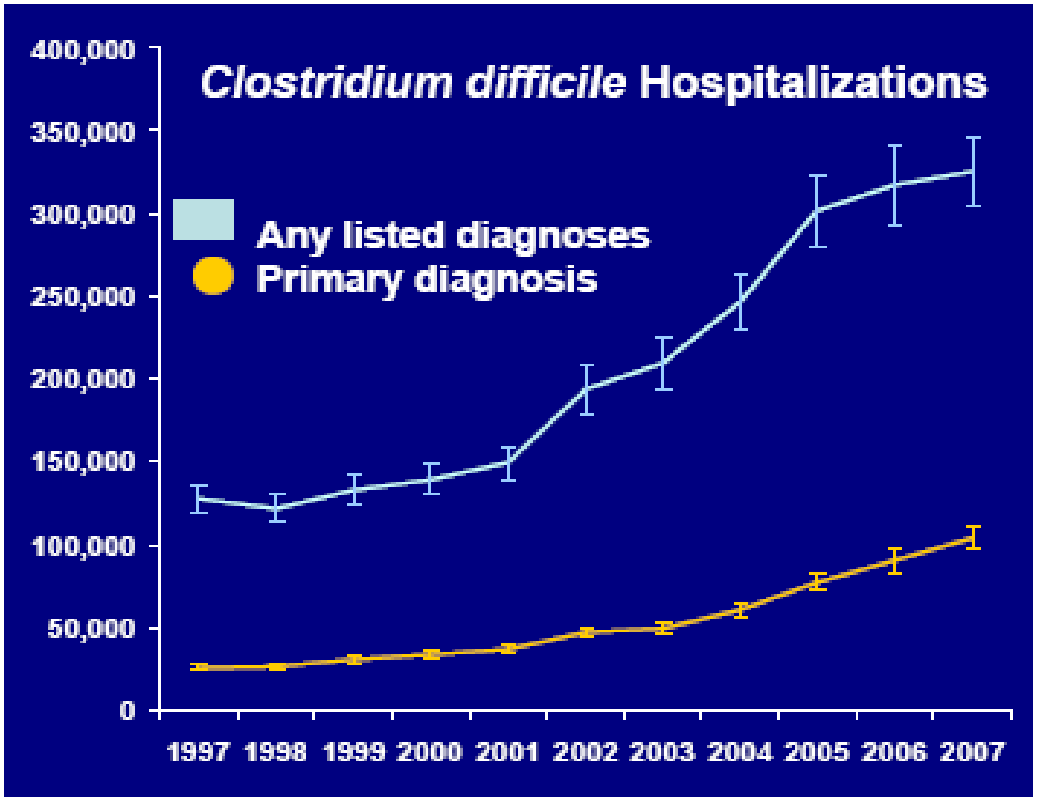
High-risk patients for negative outcomes and recurrence:

- Elderly[2]
- Immunocompromised[3]
- Severe CDI[4]

1. ZINPLAVA™ (bezlotoxumab) [Company Core Data Sheet]. Kenilworth, NJ: Merck & Co, Inc; November 2015. **2.** Goudarzi M et al. *Scientifica.* 2014;2014:916826. doi:10.1155/2014/916826. **3.** Huang AM et al. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(5):744–750. doi:10.1111/tid.12267. **4.** Abou Chakra CN et al. *PLoS One.* 2014;9(6):e98400.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ



C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΠΕΙ ΔΗ Ο ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΤΡΑΕΙ

Α.ΓΑΤΟΠΟΥΛΟΥ, ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α' , Ε.Σ.Υ. - Β'.Π.Π. – Π.Γ.Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΠΕΙΔΗ Η ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΜΕΤΡΑΕΙ

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΠΕΙΔΗ ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΜΕΤΡΑΕΙ

Α.ΓΑΤΟΠΟΥΛΟΥ, ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α' , Ε.Σ.Υ. - Β'.Π.Π. – Π.Γ.Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

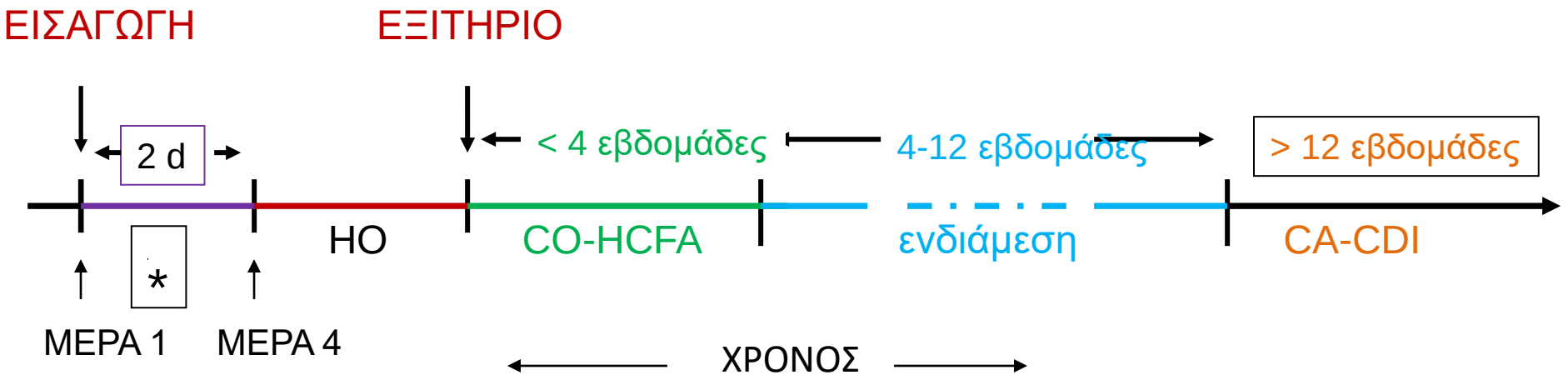
C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΕΝΑΡΞΗ- ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ

- **Ορισμοί της CDI ανάλογα με την έναρξη εμφάνισης της νόσου:**
  - Υπηρεσίες Υγείας (HCF)-έναρξη, HCF-συσχετιζόμενη CDI → εμφάνιση > 48 ωρών από την εισαγωγή
  - Κοινότητα (CO)- έναρξη, HCF-συσχετιζόμενη CDI → εμφάνιση στην κοινότητα ή εντός 48 ωρών από την εισαγωγή ΚΑΙ εντός < 4 εβδομάδων από το τελευταίο εξιτήριο
  - Κοινότητα (CO)- συσχετιζόμενη CDI → εμφάνιση στην κοινότητα ΚΑΙ εντός > 12 εβδομάδων από το τελευταίο εξιτήριο

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΕΝΑΡΞΗ- ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ



HO: Hospital (Healthcare)-Onset
CO-HCFA: Community-Onset , Healthcare Facility-Associated
CA: Community-Associated

* Depending upon whether patient was discharged within previous 4 weeks
Onset defined in NHSN by specimen collection date

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

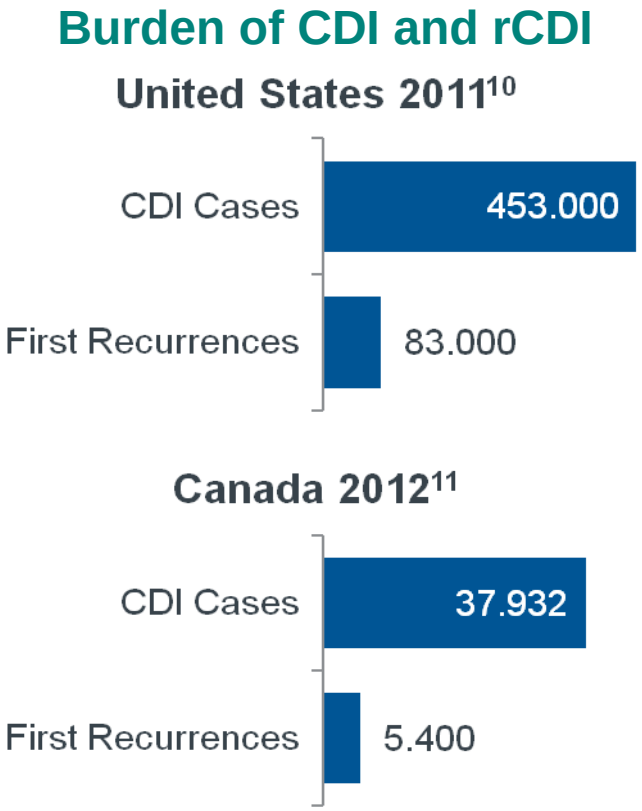
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ

	Number of annual cases	Cost	Number of annual deaths
Hospital-onset, hospital acquired (HO-HA)	165,000	$ 1.3 B	9000
Community-onset hospital acquired (CO-HA) [4 weeks of hospitalization]	50,000	$ 0.3 B	3000
Nursing home-onset	263.000	$ 2.2 B	16,500

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ

Clostridium difficile Infection (CDI) Is the Leading Cause of Health Care–Acquired Infections, Surpassing Methicillin-Resistant _Staphylococcus aureus_ (MRSA)[1]

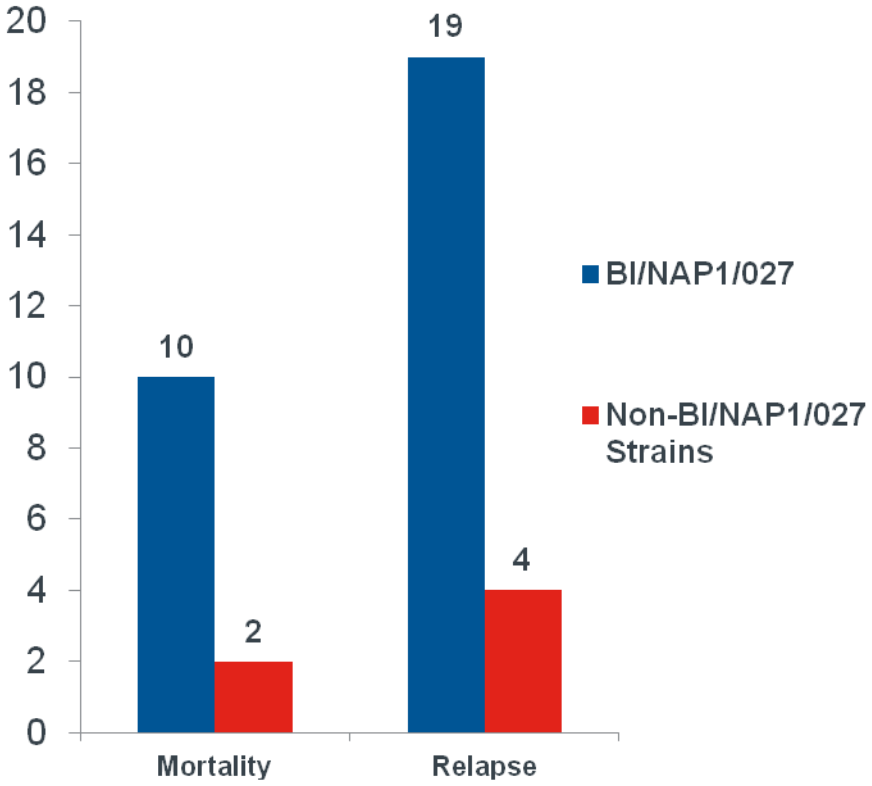


1. Miller BA et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(4):387–390. **2.** Slimings C et al. *Med J Australia.* 2014;200(5):272–276. **3.** Fedeli U et al. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:e63–e64.
4. Di Bella S et al. *BMC Infect Dis.* 2013;13:146. **5.** Davies KA et al. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(12):1208–1219*Dis*. 2015;2(3):ofv076.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ

Συχνότητα εμφάνισης θνητότητας



Υπερλοιμογόνα στελέχη σχετίζονται με σοβαρή έκβαση νόσου[1]

1. Morfin-Otero R et al. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(1):8–13. **2.** Davies KA et al. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(12):1208–1219.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΕΛΛΑΔΑ

Epidemiol. Infect. (2016), **144**, 161–170. © Cambridge University Press 2015
doi:10.1017/S0950268815000837

Clostridium difficile in Crete, Greece: epidemiology, microbiology and clinical disease

G. SAMONIS[1], K. Z. VARDAKAS[2,5], G. S. TANSARLI[2], D. DIMOPOULOU[1], G. PAPADIMITRIOU[1], D. P. KOFTERIDIS[1], S. MARAKI[3], M. KARANIKA[4] AND M. E. FALAGAS[2,5,6]

[1] *Department of Internal Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece*
[2] *Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Athens, Greece*
[3] *Department of Clinical Microbiology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece*
[4] *Department of Applied Mathematics and Physics, National Technical University of Athens, Athens, Greece*
[5] *Department of Internal Medicine – Infectious Diseases, Iaso General Hospital, Iaso Group, Athens, Greece*
[6] *Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA*

Received 18 June 2014; Final revision 26 February 2015; Accepted 2 April 2015; first published online 20 May 2015

SUMMARY

We studied the epidemiology and microbiology of *Clostridium difficile* and the characteristics of patients with *C. difficile* infection (CDI) in Crete in three groups of hospitalized patients with diarrhoea: group 1 [positive culture and positive toxin by enzyme immunoassay (EIA)]; group 2 (positive culture, negative toxin); group 3 (negative culture, negative toxin). Patients in group 1 were designated as those with definitive CDI (20 patients for whom data was available) and matched with cases in group 2 (40 patients) and group 3 (40 patients). *C. difficile* grew from 6% (263/4379) of stool specimens; 14·4% of these had positive EIA, of which 3% were resistant to metronidazole. Three isolates had decreased vancomycin susceptibility. Patients in groups 1 and 2 received more antibiotics ($P = 0·03$) and had more infectious episodes ($P = 0·03$) than patients in group 3 prior to diarrhoea. Antibiotic administration for *C. difficile* did not differ between groups 1 and 2. Mortality was similar in all three groups (10%, 12·5% and 5%, $P = 0·49$). CDI frequency was low in the University Hospital of Crete and isolates were susceptible to metronidazole and vancomycin.

Key words: *C. difficile*-associated diarrhoea, *C. difficile* mortality, *C. difficile* resistance, *C. difficile* susceptibility, *C. difficile* toxin.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΕΛΛΑΔΑ

RESEARCH ARTICLE

Point-prevalence survey of healthcare facility-onset healthcare-associated *Clostridium difficile* infection in Greek hospitals outside the intensive care unit: The C. DEFINE study

Athanasios Skoutelis[1], Angelos Pefanis[2], Sotirios Tsiodras[3], Nikolaos V. Sipsas[4], Moyssis Lelekis[5], Marios C. Lazanas[6], Panagiotis Gargalianos[7], George N. Dalekos[8], Emmanuel Roilides[9], George Samonis[10], Efstratios Maltezos[11], Dimitrios Hatzigeorgiou[12], Malvina Lada[13], Symeon Metallidis[14], Athena Stoupis[15], Georgios Chrysos[16], Lazaros Karnesis[17], Styliani Symbardi[18], Chariclia V. Loupa[19], Helen Giamarellou[20], Ioannis Kioumis[21], Helen Sambatakou[22], Epameinondas Tsianos[23], Maria Kotsopoulou[24], Areti Georgopali[25], Klairi Liakou[25], Stavroula Perlorentzou[24], Stamatina Levidiotou[23], Marina Giotsa-Toutouza[26], Helen Tsorlini-Christoforidou[27], Ilias Karaiskos[20], Georgia Kouppari[19], Eleftheria Trikka-Graphakos[18], Maria-Anna Ntrivala[17], Kate Themeli-Digalaki[16], Anastasia Pangalis[15], Melina Kachrimanidou[14], Maria Martsoukou[13], Stergios Karapsias[12], Maria Panopoulou[11], Sofia Maraki[28], Anagnostina Orfanou[29], Efthymia Petinaki[8], Maria Orfanidou[7], Vasiliki Baka[6], Antonios Stylianakis[5], Iris Spiliopoulou[30], Stavroula Smilakou[31], Loukia Zerva[3], Evangelos Vogiatzakis[2], Eleni Belesiotou[1], Charalambos A. Gogos[30]*

psas

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΕΛΛΑΔΑ

Prevalence of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients in Greece.

Viazis N[1], Pontas C[1], Karmiris K[1], Dimas I[1], Fragaki M[1], Paspatis G[1], Drygiannakis I[1], Koutroubakis IE[1], Moschovis D[1], Tzouvala M[1], Theocharis G[1], Tsolias C[1], Thomopoulos K[1], Zampeli E[1], Axiaris G[1], Michopoulos S[1], Belesiotou E[2], Banasa M[3], Maraki S[4], Kouskoumpekou F[5], Apostolopoulos G[6], Stamouli V[6], Prifti H[7], Mantzaris GJ[1].

Author information

Abstract

BACKGROUND:

Inflammatory bowel disease (IBD) is an independent risk factor for Clostridium difficile infection (CDI), which is associated significantly with disease severity. We aimed to determine the rates of CDI among hospitalized IBD patients in major tertiary referral hospitals in Greece.

PATIENTS AND METHODS:

A retrospective analysis was carried out of stool cultures from hospitalized patients investigated for diarrhea, during 2016, tested for CDI with glutamate dehydrogenase (GDH) and toxins A and B.

RESULTS:

In total, 6932 patients were tested for CDI; 894 were positive for GDH (12.89%) and 339 were also positive for C. difficile toxin (4.89%). The prevalence of CDI among all hospitalized patients was 1.6/1000 patient-days. Among these, there were 401 IBD patients, and 62 were positive for GDH (15.46%) and 30 were also positive for C. difficile toxin (7.48%). The prevalence of CDI in IBD patients was 2.5/1000 patient-days, significantly higher than in non-IBD hospitalized patients (30/401 vs. 309/6531, P=0.013). Among the 30 IBD patients (ulcerative colitis=18, Crohn's disease=12) with CDI, six were receiving biologics, three were on corticosteroids [one combined with azathioprine (AZA) and one combined with 5-ASA], nine were on AZA monotherapy and 12 were on 5-ASA monotherapy. The prevalence of CDI among patients receiving AZA monotherapy was significantly higher than in patients receiving other medications (9/68 vs. 21/333, P=0.047). Mild CDI (n=28) was treated with metronidazole and/or vancomycin, whereas severe CDI (n=2) was treated with vancomycin.

CONCLUSION:

The prevalence of CDI is higher in hospitalized IBD patients than those without IBD and AZA monotherapy increases the risk of CDI.

ΑΠΟΥΣΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ C.DIFFICILE ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΡΡΟΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΛΗΨΗΣ ΑΝΤΙΒΙΩΤΙΚΩΝ

Α. Γατοπούλου[1], Ε. Τερζή[1], Μ. Πανοπούλου[2] , Χ. Αντώνογλου[1], Ν. Παπάνας[1], Δ. Παπάζογλου[1], Ε. Μαλτέζος[1]

1.Β΄Πανεπιστημιακή –Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Νοσοκομείου Έβρου

2. Μικροβιολογικό Εργαστήριο , Π.Γ.Νοσοκομείο Έβρου

Εισαγωγή: Το clostridium difficile αποτελεί αίτιο της σχετιζόμενης με τα αντιβιοτικά κολίτιδας και μεταδίδεται με την κοπρανοστοματική οδό. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται παγκοσμίως σηματική αύξηση της συχνότητας της διάρροιας από C. Difficile, ιδιαίτερα σε νοσηλευόμενους και ηλικιωμένους ασθενείς.

Σκοπός: Η μελέτη του επιπολασμού της κολίτιδας από C.Difficile σε ασθενείς με διάρροια και ιστορικό λήψης αντιβιοτικών και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς τρόφιμους γηροκομείου.

Υλικό και Μέθοδος : Μελετήθηκαν προοπτικά όλοι οι ασθενείς με διάρροια που νοσηλεύτηκαν στη Β Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική κατά τη διάρκεια τριών συνεχόμενων μηνών και ανέφεραν λήψη αντιβιοτικών στο ιστορικό τους και κυρίως ηλικιωμένοι(> 80 ετών) τρόφιμοι γηροκομείων. Δείγμα κοπράνων από κάθε ασθενή εξετάσθηκε άμεσα για παρουσία τοξίνης Α και Β με ανοσοενζυμική τεχνική elisa.

Αποτελέσματα: Μεταξύ των 19 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (6 άνδρες, 13 γυναίκες, μ.ο.ηλικίας 74,7 έτη), 11 είχαν ηλικία >80 (5 άνδρες, 6 γυναίκες , μ. ο. ηλικίας 82,9 έτη) και ήταν τρόφιμοι γηροκομείου. Δεν διαπιστώθηκε σε κανένα ασθενή λοίμωξη με C. Difficile. Χρήση PPI's ανέφεραν 9 ασθενείς και πιο συχνά οι ηλικιωμένοι (8/11 72,3 % ηλικιωμένων έναντι 1/8 12, 5% , p: 0,01). Γενική κοπράνων (+) για πυοσφαίρια σε 6/19 (31%), και διαπιστώθηκε λοίμωξη με σαλμονέλα σε τρεις ασθενείς. Στους υπόλοιπους ασθενείς, στην ενδοσκόπηση πιο συχνά ευρήματα ήταν η μη ειδική κολίτιδα.

Συμπεράσματα: Η συχνότητα εμφάνισης του c.difficile σε υπερήλικες με διάρροια ήταν μηδενική στο πληθυσμό που εξετάσαμε, ακόμα και μεταξύ των τροφίμων γηροκομείου, γεγονός που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης καθώς δεν συμβαδίζει με τα διεθνή δεδομένα. Περαιτέρω μελέτες θεωρούνται απαραίτητες.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

L. Clifford McDonald,[1] Dale N. Gerding,[2] Stuart Johnson,[2,3] Johan S. Bakken,[4] Karen C. Carroll,[5] Susan E. Coffin,[6] Erik R. Dubberke,[7] Kevin W. Garey,[8] Carolyn V. Gould,[1] Ciaran Kelly,[9] Vivian Loo,[10] Julia Shaklee Sammons,[6] Thomas J. Sandora,[11] and Mark H. Wilcox[12]

[1]Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; [2]Edward Hines Jr Veterans Administration Hospital, Hines, and [3]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois; [4]St Luke's Hospital, Duluth, Minnesota; [5]Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; [6]Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania; [7]Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri; [8]University of Houston College of Pharmacy, Texas; [9]Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; [10]McGill University Health Centre, McGill University, Montréal, Québec, Canada; [11]Boston Children's Hospital, Massachusetts; and [12]Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, United Kingdom

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile Infection* • ***CID 2018:66 (1 April)***

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ- ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Table 3. Summary of Available Tests for *Clostridium difficile* Infection, in Decreasing Order of Sensitivity

Test	Sensitivity	Specificity	Substance Detected
Toxigenic culture	High	Low[a]	*Clostridium difficile* vegetative cells or spores
Nucleic acid amplification tests	High	Low/moderate	*C. difficile* nucleic acid (toxin genes)
Glutamate dehydrogenase	High	Low[a]	*C. difficile* common antigen
Cell culture cytotoxicity neutralization assay	High	High	Free toxins
Toxin A and B enzyme immunoassays	Low	Moderate	Free toxins

[a]Must be combined with a toxin test.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ- ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Test		Advantage	Disadvantage
Testing Toxins	Enzyme immuno-assay (EIA)	• Detects toxin A or both A & B • Rapid (same day)	Less sensitive 63-94%
	Tissue culture cytotoxicity assay	Provides specific and sensitive results for *C. diff* 67-100%	-Detect toxin B -Technical expertise -Expensive -24-48 hours
Organism ID	Glutamate Dehydrogenase	Rapid, sensitive, may prove useful as a triage or screening tool	Not specific, toxin testing required to verify diagnosis
	PCR	Rapid, sensitive, detects presence of toxin gene	Expensive Special equipment
	Stool culture	Most sensitive test available when performed appropriately	False-positive results if isolate is not tested for toxin labor-intensive; requires 48–96 hours

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ- ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Έλεγχος εντός 24 ωρών σε ασθενείς με ανεξήγητη διάρροια (≥3 διαρροικών κοπράνων) πρόσφατης έναρξης
- Έλεγχος μόνο σε υδαρή κόπρανα
- ΔΕΝ ενδείκνυται έλεγχος σε ασυμπτωματικούς ασθενείς
- ΔΕΝ συστήνεται επανάληψη έλεγχου σε θεραπευμένους ασθενείς

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ- ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΠΡΑΚΤΙΚΑ:

- **ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΔΥΟ ΦΑΣΕΙΣ** :

-screening (EIA ,ανίχνευση GDH) ΚΑΙ ΜΕΤΑ

- Επιβεβαίωση : καλλιέργεια

- **GOLD STANDARD** : καλλιέργεια κοπράνων
- **ΠΡΟΣΟΧΗ**: πολύ ασταθής τοξίνη , αποδόμηση σε θερμοκρασία δωματίου και δεν ανιχνεύεται μετά από δύο ώρες (ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα)

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Α.ΓΑΤΟΠΟΥΛΟΥ, ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α' , Ε.Σ.Υ. - Β'.Π.Π. – Π.Γ.Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για υποτροπή	
	• ηλικιωμένοι (≥65 ετών): 72% υποτροπή.[3,a] • ανοσοκατεσταλμένοιd: 23.3% .[4] • Σοβαρή CDI: 5.4 πιο συχνή υποτροπή .[5]

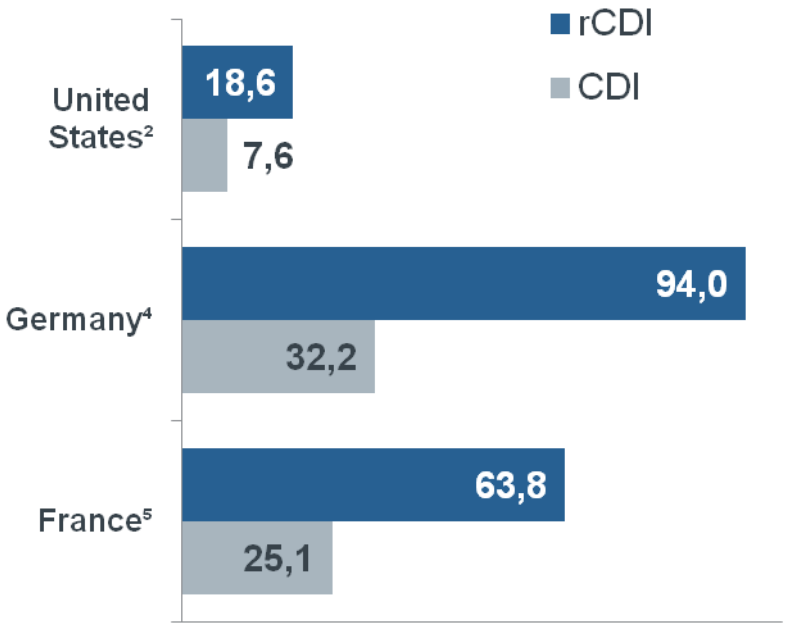
1. McFarland LV et al. *JAMA*. 1994;271(24):1913–1918. **2.** McFarland LV et al. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1769–1775. **3.** Lessa FC et al. *N Engl J Med.* 2015;372:825–834. **4.** Huang AM et al. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(5):744–750. doi:10.1111/tid.12267. **5.** Abou Chakra CN et al. *PLoS One.* 2014;9(6):e98400.

Α.ΓΑΤΟΠΟΥΛΟΥ, ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α' , Ε.Σ.Υ. - Β'.Π.Π. – Π.Γ.Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΥΠΟΤΡΟΠΗ

rCDI οδηγεί σε περισσότερες μέρες παραμονής σε νοσοκομείο από την CDI



1. Aitken SL et al. *PLoS One*. 2014;9(7):e102848. **2.** Olsen MA et al. *Am J Infect Control.* 2015;43(4):318–322. **3.** Zilberberg MD et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(3):273–279. **4.** Heimann SM et al. *Infection.* 2015;43(6):707–714. **5.** Le Monnier A et al. *J Hosp Infect*. 2015;91(2):117–122.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΥΠΟΤΡΟΠΗ

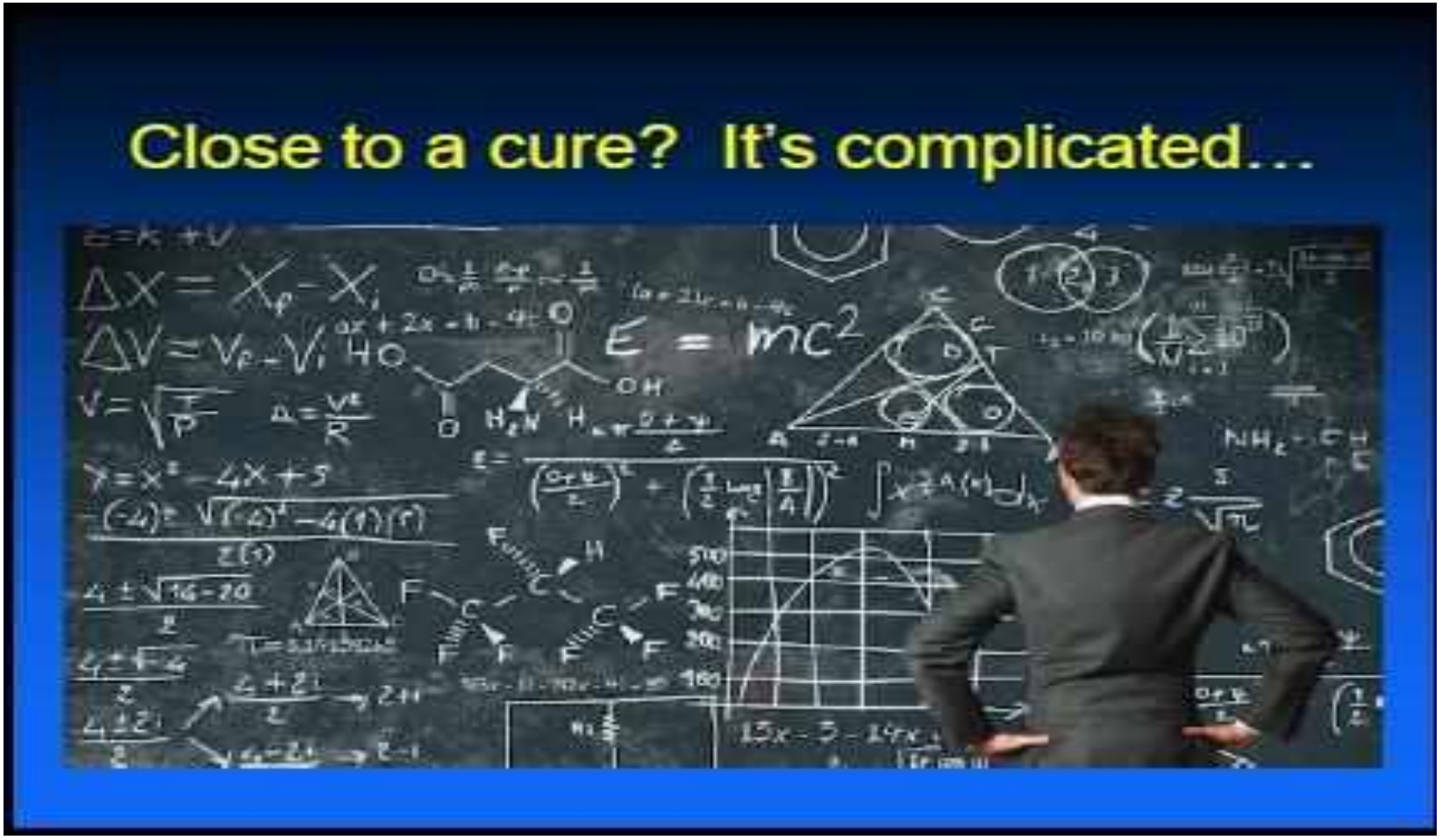
Αυξημένο κόστος υποτροπών

Country	Initial Episode	Recurrence	Percent Increase
Canada[1,a]	$11,930[b]	$15,330[b,c]	28%
Germany[3,a]	€22,045	€87,463[d]	297%
France[4,e]	€9,575	€9,695[f]	1%
Italy[5,e]	€14,936	€17,714[g]	19%
United Kingdom[6,e]	€7,930[h]	€9,474[i,j]	19%
United States[7,a]	$8,448	$19,594[h]	132%

. Levy AR et al. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(3):ofv076. **2.** Rubio-Terrés C et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(11):2213–2223. **3.** Heimann SM et al. *Infection.* 2015;43(6):707–714. **4.** Le Monnier A et al. *J Hosp Infect*. 2015;91(2):117–122. **5.** Asensio A et al. *Int J Infect Dis*. 2015;36:31–38. **6.** Wilcox M et al. Poster presented at: 26th European Congress for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); April 9–12, 2016; Amsterdam, Netherlands.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ



C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ- ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Table 1. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Adults

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment[a]	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of ≤15 000 cells/mL and a serum creatinine level <1.5 mg/dL	• VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR	Strong/High
		• FDX 200 mg given twice daily for 10 days	Strong/High
		• Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days	Weak/High
Initial episode, severe[b]	Leukocytosis with a white blood cell count of ≥15 000 cells/mL or a serum creatinine level >1.5 mg/dL	• VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR	Strong/High
		• FDX 200 mg given twice daily for 10 days	Strong/High
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	• VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present.	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)
First recurrence	…	• VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR	Weak/Low
		• Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR	Weak/Low
		• FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode	Weak/Moderate
Second or subsequent recurrence	…	• VAN in a tapered and pulsed regimen, OR	Weak/Low
		• VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR	Weak/Low
		• FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR	Weak/Low
		• Fecal microbiota transplantation[c]	Strong/Moderate

Abbreviations: FDX, fidaxomicin; VAN, vancomycin.

[a]All randomized trials have compared 10-day treatment courses, but some patients (particularly those treated with metronidazole) may have delayed response to treatment and clinicians should consider extending treatment duration to 14 days in those circumstances.

[b]The criteria proposed for defining severe or fulminant *Clostridium difficile* infection (CDI) are based on expert opinion. These may need to be reviewed in the future upon publication of prospectively validated severity scores for patients with CDI.

[c]The opinion of the panel is that appropriate antibiotic treatments for at least 2 recurrences (ie, 3 CDI episodes) should be tried prior to offering fecal microbiota transplantation.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ- ΘΕΡΑΠΕΙΑ

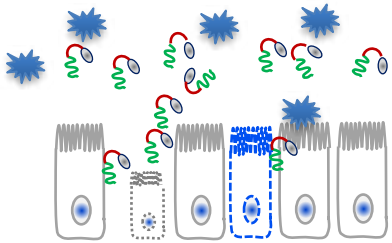
- Η θεραπεία της CDI με αντιβιοτικά που βασίζεται στη σοβαρότητα της νόσου μπορεί να προδιαθέσει για την εμφάνιση rCDI[1]
  - Μετρονιδαζόλη και βανκομυκίνη μπορούν να προκαλέσουν σημαντική διαταραχή στη χλωρίδα προδιαθέτοντας για rCDI.[1]
  - Σε *in vitro* μελέτες η φινταξομυκίνη προκαλεί μικρότερη διαταραχή του μικροβιώματος συγκριτικά με τη βανκομυκίνη [1,2]

n.

1. Debast SB et al. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(suppl 2):S1–S26. **2** Chilton CH et al. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):451–462. doi:10.1093/jac/dkt347.

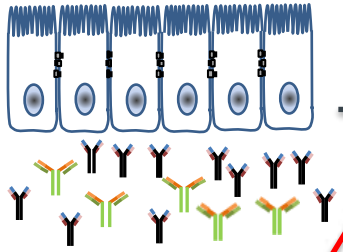
C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

C. difficile infection



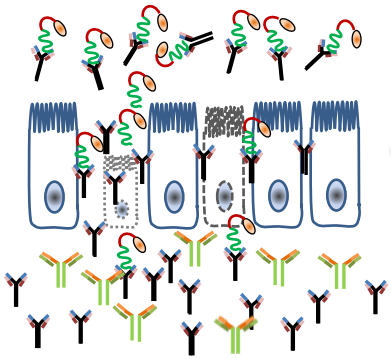
Toxin-induced damage and inflammation

bezlotoxumab + SoC antibiotic + host antibodies[1]

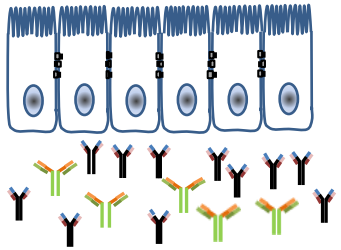


Disease treatment

Superior sustained response vs SoC and host antibodies alone[1,a]



Neutralization and protection



Legend

- Toxin B
- bezlotoxumab
- Host Antibodies
- *C. difficile*

High-risk patients for negative outcomes and recurrence:

- Elderly[2]
- Immunocompromised[3]
- Severe CDI[4]

bezlotoxumab:

- Helps reduce recurrent *C. difficile* infection (rCDI) by neutralizing toxin B that may be produced by persistent or reacquired *C. difficile* spores following successful resolution of an episode of CDI.[1]
- May help to break the CDI recurrence cycle.[1]

1. ZINPLAVA™ (bezlotoxumab) [Company Core Data Sheet]. Kenilworth, NJ: Merck & Co, Inc; November 2015. **2.** Goudarzi M et al. *Scientifica.* 2014;2014:916826. doi:10.1155/2014/916826. **3.** Huang AM et al. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(5):744–750. doi:10.1111/tid.12267. **4.** Abou Chakra CN et al. *PLoS One.* 2014;9(6):e98400.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Το bezlotoxumab είναι αντιτοξίνη που αδρανοποιεί την τοξίνη Β στην CDI [1]

- Το bezlotoxumab εγκρίθηκε για ελάττωση υποτροπής CDI όταν χορηγείται μαζί την καθιερωμένη αντιβιοτική θεραπεία
  - Δεν είναι αντιβιοτικό
  - Συμπληρώνει την ανοσιακή απάντηση του ασθενούς με την αδρανοποιήση της τοξίνης Β ενώ παράλληλα επιτρέπει την εκρίζωση βακτηρίων από τα αντιβιοτικά και βοηθάει τον ξενιστή να αποκαταστήσει το φυσιολογικό μικροβίωμα , ελαττώνοντας έτσι την υποτροπή s
  - Στοχεύει στην τοξίνη Β
- Χορηγείται σε μία έγχυση (10 mg/kg σε 1 ώρα),κατά τη διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας

- **Δεν συμπεριλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες , καθώς εγκρίθηκε μετά τη συγγραφή τους**

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ- ΚΕΝΑ

• **ΝΕΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ**
-Multiplex **PCR** platform για ανίχνευση c.difficile (>20 εντερικά παθογόνα

•**ΝΕΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ**
-bezlotoxumab:
μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι τοξίνης Β
(έχει εγκριθεί για συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με αντιοτικά για cdi και υψηλό κίνδυνο υποτροπής

• **> 100 ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ**

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΠΡΟΛΗΨΗ

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΠΡΟΛΗΨΗ

APIC Implementation Guide

Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections

APIC

About APIC
APIC's mission is to create a safer world through prevention of infection. The association's more than 14,000 members direct infection prevention programs that save lives and improve the bottom line for hospitals and other healthcare facilities. APIC advances its mission through patient safety, implementation science, competencies and certification, advocacy, and data standardization.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΠΡΟΛΗΨΗ

Κίνδυνος αποικισμού σε νοσηλευόμενους είναι >25% - ΓΙΑΤΙ;

Οι άνθρωποι εκτίθενται σε μολυσμένες με *C. difficile* επιφάνειες στο περιβάλλον

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΠΡΟΛΗΨΗ

ΕΚΘΕΣΗ όταν:

- Ασθενείς που δεν αναγνωρίστηκαν ότι έχουν CDI μολύνουν επιφάνειες
- Αυτές οι επιφάνειες καθαρίστηκαν ανεπαρκώς ή υπάρχουν σπόροι που δεν σκοτώνονται με χημικά
- Μόλυνση χεριών ή ρουχισμού οδηγούν σε μεταφορά βακτηρίων

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΠΡΟΛΗΨΗ

Α.ΓΑΤΟΠΟΥΛΟΥ, ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α' , Ε.Σ.Υ. - Β'.Π.Π. – Π.Γ.Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΒΡΟΥ
ΦΟΡΕΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΠΡΟΛΗΨΗ

XXVI. What is the role of proton pump inhibitor restriction in controlling CDI rates?

Recommendation

1. Although there is an epidemiologic association between proton pump inhibitor (PPI) use and CDI, and unnecessary PPIs should always be discontinued, there is insufficient evidence for discontinuation of PPIs as a measure for preventing CDI *(no recommendation)*.

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΠΡΟΛΗΨΗ- ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

- Επιτήρηση
- Έγκαιρη ανίχνευση βακτηρίου
- Προφυλάξεις επαφών
- Υγιεινή χεριών
- Επαρκής καθαρισμός επιφανειών
- Σωστή ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΩΤΙΚΩΝ
- Εκπαίδευση → προσωπικού, ασθενών, επισκεπτών, οικογενειών
- Διαχειριστική υποστήριξη

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Ι

- *Clostridium difficile αποτελεί σοβαρό αίτιο νοσοκομειακών λοιμώξεων και συνεχίζει να υποτροπιάζει σε αυξημένα ποσοστά παρά την αντιμικροβιακή θεραπεία*
- Τα στελέχη BI/NAP1/027 προκαλούν σοβαρότερες μορφές της νόσου

- Υψηλού κινδύνου ασθενείς , όπως αυτοί με προηγούμενη νόσο *C. difficile* infection (CDI) και με επιπλέον παράγοντα κινδύνου (ηλικιωμένοι, ανοσοκατεσταλμένοι) παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό υποτροπών προκαλώντας σημαντικό κλινικό και οικονομικό αντίκτυπο

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΙΙ

- Φαίνεται να υπάρχουν επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ Ελλάδας και Δυτικών Χωρών
- Έχουν εγκριθεί νέοι θεραπευτικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση των υποτροπών της νόσου
- Απαιτούνται στοχευμένες στρατηγικές πρόληψης για περιορισμό νόσου και υποτροπών
- Υπάρχουν αναπάντητα ερωτήματα και οι κατευθυντήριες οδηγίες χρειάζονται αναθεώρηση

C.difficile: Νεώτερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία

Ο ΑΓΩΝΑΣ ΣΥΝΕΧΙΖΕΤΑΙ …

Α.ΓΑΤΟΠΟΥΛΟΥ, ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ Α' , Ε.Σ.Υ. - Β'.Π.Π. – Π.Γ.Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ.