

Dariusz Bielec, *Justyna Stempkowska, Marta Markiewicz-Zięba

Postępy w leczeniu zakażenia *Clostridium difficile*

Progress in *Clostridium difficile*-associated disease treatment

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny, Lublin
Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. med. Krzysztof Tomaszewicz

Słowa kluczowe

Clostridium difficile, choroba związana z *Clostridium difficile*, leczenie

Key words

Clostridium difficile, *Clostridium difficile*-associated disease, treatment

Streszczenie

W minionym dziesięcioleciu w wielu krajach nastąpiło rozprzestrzenienie eidendemicznego, wysoce wirulentnego rybotypu 027 *Clostridium difficile*, co spowodowało wybuch epidemii zapalenia jelit spowodowanego przez *Clostridium difficile* w szpitalach w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Europie, Azji i Australii. Wśród znanych rybotypów tej bakterii 027 produkuje najwyższe ilości toksyn typu A i B, posiada najwyższy współczynnik sporulacji oraz powoduje zachorowania o ciężkim przebiegu i podwyższonej śmiertelności.

W pracy przedstawiono aktualne zalecenia dotyczące leczenia choroby związanej z *Clostridium difficile* uwzględniające wytyczne Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych, Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych, a także omówiono stosowane w niej leki przeciwbakteryjne oraz wskazania do interwencji chirurgicznej. Przegląd standardowych metod leczenia uzupełniono o wyniki badań eksperymentalnych prowadzonych z użyciem nowych substancji wykazujących aktywność przeciw *Clostridium difficile*, takich jak cadazolid, LFF 571, orytawancyna, SMT 19969, surotomicyna (CB-183,315). Wspomniano również o swoistej immunoterapii i zasadach leczenia bakteriami kałowymi, które mogą stać się skuteczną alternatywą w zapobieganiu nawrotom choroby związanej z *Clostridium difficile*.

Summary

The spread of epidemic, hypervirulent PCR ribotype 027 of *Clostridium difficile* during last decade caused outbreak of *Clostridium difficile*-associated enteritis in hospitals in Canada, United States of America, Europe, Asia and Australia. Among described ribotypes of this bacteria, ribotype 027 produces the highest quantities of A and B toxins, develops the highest number of spores and is responsible for more severe clinical course of disease and raised mortality.

In this paper the most recent approach to treatment of *Clostridium difficile* infection, including antibacterial drugs and indications to surgical intervention, are presented, according to recommendations of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America. Review of standard methods of treatment is extended to results of experimental studies on new, active against *Clostridium difficile* compounds such as cadazolid, LFF 571, oritavancin, SMT 19969, surotomicin (CB-183,315). Specific immunotherapy and rules of fecal bacteria treatment, which can be alternative in prevention of *Clostridium difficile*-associated disease recurrences, are also mentioned.

Adres/address:

*Justyna Stempkowska
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych UM
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin
tel: +48 (81) 534-94-14
justyna.stempkowska@gmail.com

Zapalenie jelit w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile*, nazywane chorobą związaną z *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile*-associated disease – CDAD), w ostatnim dziesięcioleciu stało się ogóln światowym problemem medycznym. Rozpowszechnienie epidemicznego, wysoce wirulentnego rybotypu 027 *Clostridium difficile* (*C. difficile* 027) spowodowało wybuch licznych szpitalnych epidemii CDAD w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Europie, Azji i Australii (1-4).

W Polsce pierwsze zachorowanie wywołane przez *C. difficile* 027 zostało wykryte w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie (5). *C. difficile* 027 produkuje duże ilości toksyn typu A i B, wytwarza więcej przetrwalników niż inne rybotypy tej bakterii, a także powoduje zachorowania o ciężkim przebiegu i wysokiej śmiertelności (1, 6, 7). Najważniejszą przyczyną CDAD jest zaburzenie fizjologicznej flory jelit spowodowane przez antybiotyki przyjmowane w ciągu trzech miesięcy

poprzedzających wystąpienie objawów. Metaanaliza przeprowadzona przez Browna i wsp. wykazała, że wyższe ryzyko zachorowania na CDAD związane jest z leczeniem cefalosporynami, fluorochinolonami, karbapenemami, klindamycyną, monobaktamami, niższe – z makrolitami, penicylinami, sulfonamidami i trimetoprimem, brakuje natomiast związku z przyjmowaniem tetracyklin (8). Zmieniająca się epidemiologia i obraz kliniczny CDAD spowodowały intensywne poszukiwania nowych możliwości leczenia tej choroby.

OGÓLNE ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA CDAD

We wszystkich postaciach klinicznych CDAD wskazane jest, jeżeli istnieje taka możliwość, zaprzestanie podawania antybiotyku, który spowodował zachorowanie, uzupełnienie niedoborów wodno-elektrolitowych i stosowanie leczenia objawowego z wyłączeniem leków przeciwpierwrostkowych. Stwierdzono, że preparaty z tej grupy zwiększają ryzyko wystąpienia toksycznego rozdęcia okrężnicy i pogarszają przebieg CDAD (9-11).

LEKI PRZECIWBAKTERYJNE STOSOWANE W CDAD

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) z 2009 roku oraz Amerykańskiego Towarzystwa Epidemiologii w Opiece Zdrowotnej (Society for Healthcare Epidemiology of America – SHEA) i Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America – IDSA) z 2010 roku lekami z wyboru w leczeniu CDAD są metronidazol i wankomycyna (10, 12).

Wskazania do stosowania metronidazolu w CDAD obejmują:

- 1) lekką lub umiarkowaną postać zachorowania, w których stosuje się metronidazol doustnie w dawce 3 x 0,5 g przez 10 dni (ESCMID) lub 10-14 dni (SHEA/IDSA),
- 2) ciężką postać zachorowania z powikłaniami, takimi jak: niedrożność jelit, posocznica, perforacja jelita grubego, toksyczne rozdęcie jelita grubego, wstrząs, w której metronidazol podawany dożylnie w dawce 3 x 0,5 g stanowi uzupełnienie leczenia wankomycyną,
- 3) pierwszy nawrót choroby, jeżeli przebiega w postaci lekkiej lub umiarkowanej, w którym metronidazol podaje się doustnie w dawce 3 x 0,5 g przez 10 dni (ESCMID) lub 10-14 dni (SHEA/IDSA). Zastosowanie tego leku podczas początkowego zachorowania nie stanowi przeciwwskazania do użycia go w czasie nawrotu. Nie jest wskazane podawanie metronidazolu w czasie kolejnych nawrotów ze względu na jego neurotoksyczność (9, 10).

Metronidazol posiada ograniczoną skuteczność w leczeniu CDAD. Musher i wsp. stwierdzili w grupie chorych na CDAD przyjmujących ten lek ustąpienie objawów u 78,0% badanych i nawrót choroby u 28,0% (13). Efekt leczenia metronidazolem zależy od

przebiegu CDAD. Badanie przeprowadzone przez Zara i wsp. wykazało, że metronidazol jest równie skuteczny jak wankomycyna w leczeniu lekkiej postaci choroby (odpowiednio 90,0 vs 98,0% wyleczeń klinicznych, $p = 0,36$), ale gorszy od wankomycyny w postaci ciężkiej (odpowiednio 76,0 vs 97,0% wyleczeń klinicznych, $p = 0,02$) (14). Wenisch i wsp. stwierdzili zależność efektów leczenia metronidazolem od drogi jego podania. W badanej przez nich grupie chorych na CDAD śmiertelność wynosiła 7,4% wśród osób leczonych postacią doustną i 38,1% wśród pacjentów otrzymujących postać dożylną ($p < 0,001$) (15). Nie wykazano skuteczności dodania metronidazolu do wankomycyny w leczeniu ciężkiej postaci CDAD (57,1% wyleczeń klinicznych po monoterapii vs 65,1% po leczeniu skojarzonym, $p = 0,49$) (16). Niepokój wzbudziło pojawienie się szczepów *Clostridium difficile* (*C. difficile*) opornych na metronidazol. Wśród 415 izolatów zbadanych przez Peláeza i wsp. 6,3% wykazywało oporność na ten lek (17). Podłożem zmniejszonej wrażliwości lub oporności *C. difficile* na metronidazol może być zwiększona produkcja białka Rec A, domniemanej nitroreduktazy i regulatora wychwyty żelaza (17).

Wskazania do stosowania wankomycyny w CDAD obejmują:

- 1) według zaleceń ESCMID lekką, umiarkowaną lub ciężką postać zachorowania, w których wankomycynę podaje się doustnie w dawce 4 x 0,125 g przez 10 dni. Zgodnie z rekomendacjami SHEA/IDSA antybiotyk ten przeznaczony jest do leczenia ciężkiej postaci CDAD w dawce 4 x 0,125 g podawanej doustnie przez 10-14 dni. W zachorowaniach ciężkich z powikłaniami dawka wankomycyny może być zwiększona do 4 x 0,5 g i podawana doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, a w przypadku niedrożności jelit jako wlewy dorektalne. SHEA/IDSA zalecają w takiej sytuacji równoczesne podawanie wankomycyny doustnie i dorektalnie w łącznej dawce 4,0 g/dobę,
- 2) pierwszy nawrót choroby, w którym wankomycynę podaje się w taki sposób, jak w początkowym zachorowaniu,
- 3) kolejne nawroty choroby, w których wankomycynę podaje się początkowo w dawkach zalecanych w leczeniu pierwszego zachorowania, a następnie kontynuuje podawanie antybiotyku w zmniejszających się dawkach lub pulsacyjnie (9, 10).

Wankomycyna jest lekiem z wyboru w leczeniu ciężkiej postaci CDAD (14). Analizy przypadków sugerują, że dodatkowe podanie jej we wlewach dorektalnych w czasie leczenia ciężkiej postaci CDAD jest korzystne (19). Badanie przeprowadzone przez Fekety i wsp. nie potwierdziło wyższej skuteczności dawki 4 x 0,5 g wankomycyny w porównaniu z dawką 4 x 0,125 g, jednakże objęło ono małą grupę osób (20). W leczeniu drugiego i kolejnych nawrotów CDAD pulsacyjne podawanie wankomycyny okazało się skuteczniejsze niż codzienne stosowanie dawki 1,0 - < 2,0 g (14,3 vs 71,4% nawrotów odpowiednio,

$p = 0,02$). Podobną zależność wykazano w przypadku leczenia wankomycyną w zmniejszających się dawkach (odpowiednio 31,0 vs 71,4% nawrotów, $p = 0,01$) (21).

Wśród stosowanych w leczeniu od wielu lat antybiotyków i chemioterapeutyków aktywność przeciw *C. difficile* wykazują: kwas fusydowy, linezolid, nitazoksanid, ryfaksymina, teikoplanina i tygecyklina (22-24).

Nitazoksanid jest lekiem przeciwprzewrotniakowym, który wykazuje silne działanie na bakterie beztlenowe. Najmniejsze stężenie hamujące (MIC) nitazoksanidu dla *C. difficile* wnosi 0,03-0,5 $\mu\text{g/ml}$ (średnio 0,076 $\mu\text{g/ml}$), a najmniejsze stężenie hamujące wzrost 90% szczepów *C. difficile* (MIC₉₀) – 0,125 $\mu\text{g/ml}$ (24). Po podaniu doustnym lek jest szybko deacetylowany w wątrobie do tizoksanidu, który również wykazuje aktywność przeciw *C. difficile*, a następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym i wydalany z moczem oraz kałem (odpowiednio 31,5 i 66,2% podanej dawki) (25). W randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą nitazoksanid okazał się przynajmniej tak skuteczny jak metronidazol w leczeniu CDAD (26). Podobnie wyniki randomizowanego badania z podwójną ślepą próbą, przeprowadzonego na małej grupie chorych z CDAD, wskazały na porównywalną z wankomycyną skuteczność nitazoksanidu (27).

Ryfaksymina jest antybiotykiem o silnym działaniu bakteriobójczym na *C. difficile* (MIC 0,0038 - > 16 $\mu\text{g/ml}$, średnio 0,009 $\mu\text{g/ml}$; MIC₉₀ 0,015 $\mu\text{g/ml}$) (24). Podana doustnie wchłania się w niewielkich ilościach i osiąga wysokie stężenie w kale, wynoszące 4000-8000 $\mu\text{g/g}$ po trzecim dniu leczenia dawką 0,8 g/dobę (28). Pomimo tak niskiej wartości MIC₉₀ i wysokiego stężenia antybiotyku w kale, leczenie CDAD ryfaksyminą może okazać się nieskuteczne w przypadku zakażenia szczepami *C. difficile* opornymi na ten lek. Mutacje w genie *rpoB*, kodującym β podjednostkę polimerazy RNA, doprowadzają do utraty wrażliwości *C. difficile* na ryfaksyminę i ryfampicynę (29). Odsetek takich szczepów wśród izolatów *C. difficile* uzyskanych od chorych na CDAD jest zmienny i może osiągnąć ekstremalnie wartość 36,8% (30). W leczeniu CDAD ryfaksymina podawana jest głównie po zakończeniu standardowej terapii w celu zmniejszenia częstości nawrotów. Skuteczność takiego postępowania oceniana jest różnie: od pozytywnych opinii wynikających z leczenia małych grup pacjentów, przez wyniki badania Mattili i wsp. wskazujących na 53,0% trwałych wyleczeń, aż po dane wynikające z randomizowanego badania z podwójną ślepą próbą, które nie wykazało skuteczności ryfaksyminy w zapobieganiu nawrotom (31-35).

Tygecyklina jest antybiotykiem o szerokim spektrum działania, które obejmuje również *C. difficile* (MIC 0,06-1,0 $\mu\text{g/ml}$, średnio 0,142 $\mu\text{g/ml}$; MIC₉₀ 0,25 $\mu\text{g/ml}$) (24). W badaniu na modelu ludzkiego jelita nie powoduje kiełkowania przetrwalników ani produkcji toksyn *C. difficile* (36). Próby stosowania tygecykliny w CDAD dotyczą zwykle ciężkiej postaci, w której była dodawana do standardowego leczenia. Analizy przypadków dostarczają zarówno argumentów za, jak i przeciw takiemu postępowaniu (37, 38).

NOWE LEKI PRZECIWBAKTERYJNE STOSOWANE W CDAD

Fidaksomycyna jest antybiotykiem makrocyclicznym o wąskim zakresie działania, który został zaaprobowany do leczenia CDAD przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków oraz Europejską Agencję Leków w 2011 roku (39-41). Wykazuje silne działanie bakteriobójcze na *C. difficile* (MIC 0,015-0,25 $\mu\text{g/ml}$, średnio 0,081 $\mu\text{g/ml}$; MIC₉₀ 0,25 $\mu\text{g/ml}$) związane z hamowaniem aktywności bakteryjnej polimerazy DNA na etapie inicjacji transkrypcji (24, 39, 42). Fidaksomycyna w badaniach *in vitro* zapobiega zarówno wytwarzaniu przetrwalników, jak i produkcji toksyn przez *C. difficile*. Działania te związane są z hamowaniem ekspresji genów *spolIID*, *spolIR*, *tcdR*, *tcdA* i *tcdB* (43, 44). Zalecana dla dorosłych dawka wynosi 2 x 0,2 g leku przez 10 dni (39). Fidaksomycyna wchłania się w małych ilościach z przewodu pokarmowego, osiągając niskie stężenie w osoczu: 22,8 ± 26,7 ng/mL w pierwszym dniu leczenia i 28,5 ± 33,4 ng/mL w ostatnim. Koncentracja antybiotyku w kale jest wysoka i przekracza 1000 $\mu\text{g/g}$ (45). Fidaksomycyna, w przeciwieństwie do wankomycyny, wpływa w niewielkim stopniu na fizjologiczną florę jelit, pozwalając zachować wysoką koncentrację *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium coccoidec*, *Clostridium leptum*, *Lactobacillus*, *Prevotella* i *Veillonella* w kale (46). Działania niepożądane antybiotyku są łagodne i przejawiają się najczęściej nudnościami (2,7% leczonych osób), wymiotami (1,2%) lub zaparciami (1,2%). Opisano reakcję nadwrażliwości na lek, która może przebiegać pod postacią obrzęku naczynioruchowego (39, 47). Skuteczność fidaksomycyny w leczeniu CDAD została potwierdzona w kilku randomizowanych badaniach z podwójną ślepą próbą. W badaniu klinicznym typu *non-inferiority* wykazano, że fidaksomycyna nie jest gorsza od wankomycyny w leczeniu CDAD (odpowiednio 87,7 vs 86,8% wyleczeń klinicznych, $p = 0,75$ w zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia oraz odpowiednio 91,7 vs 90,6% wyleczeń klinicznych w analizie zgodnej z protokołem) (48). Fidaksomycyna zastosowana w leczeniu CDAD powoduje istotnie rzadsze występowanie nawrotów niż wankomycyna (odpowiednio 15,4 vs 25,3%, $p = 0,005$ w zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia oraz 13,3 vs 24,0%, $p = 0,004$ w analizie zgodnej z protokołem). Różnica ta została wykazana dla rybotypów *C. difficile* innych niż 027 (49). Leczenie pierwszego nawrotu CDAD fidaksomycyną jest równie skuteczne jak wankomycyną, ale powoduje rzadsze występowanie kolejnego epizodu choroby (odpowiednio 19,7 vs 35,5%, $p = 0,045$ w analizie zgodnej z protokołem oraz 20,3 vs 32,3%, $p = 0,08$ w zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia) (50).

ESCMID w rekomendacjach z 2014 roku zaleciło stosowanie fidaksomycyny w lekkiej, umiarkowanej i ciężkiej postaci CDAD oraz w pierwszym i kolejnych nawrotach, zaznaczając jednocześnie, że nie istnieją dowody potwierdzające skuteczność tego antybiotyku w leczeniu zagrażających życiu zakażeń *C. difficile* (9).

KANDYDACI NA LEKI PRZECIWBAKTERYJNE STOSOWANE W CDAD – SUBSTANCJE W TRAKCIE BADAŃ

Cadazolid jest nowym antybiotykiem oksazolidynowym, który wykazuje aktywność przeciw *C. difficile* (MIC 0,064-0,5 mg/l, MIC₉₀ 0,5 mg/l) (51). Jego działanie polega głównie na hamowaniu syntezy białek, w mniejszym stopniu DNA. Zdolność cadazolidu do wywoływania spontanicznych mutacji powodujących lekooporność jest mała (52). W badaniach *in vitro* antybiotyk ten blokował wytwarzanie toksyn A i B oraz przetrwalników *C. difficile* (53). W badaniu na modelu ludzkiego jelita cadazolid powodował szybki spadek liczby form vegetatywnych, spor oraz miana toksyn *C. difficile*. Jego działanie na fizjologiczną florę jelit jest zróżnicowane: od braku wpływu na *Bacteroides fragilis* i *Lactobacillus* sp. po całkowity zanik *Bifidobacterium* sp. (54). Cadazolid wchłania się nieznacznie z przewodu pokarmowego, osiągając w osoczu stężenie poniżej 3,3 ng/mL po podaniu jednej dawki i 6,9 ng/mL po wielu dawkach. Wydalanie substancji odbywa się głównie z kałem (81,0-93,5% podanych dawek), w małych ilościach z moczem (55).

LFF 571 jest półsyntetycznym tiopeptydem, który hamuje syntezę białek prawdopodobnie przez połączenie z czynnikiem elongacyjnym Tu (56). MIC LFF 571 dla *C. difficile* wynosi $\leq 0,06-0,5$ mg/L, a MIC₉₀ 0,25 mg/L (57). Punktowa mutacja G782A w genie *tufB* kodującym czynnik elongacyjny Tu *C. difficile* jest przyczyną obniżenia wrażliwości na LFF 571 i występuje z częstością $< 4,5 \times 10^{-11}-1,2 \times 10^{-9}$ (56). W badaniu na modelu zwierzęcym LFF 571 istotnie zmniejszył w porównaniu z wankomycyną ryzyko śmierci i nawrotu CDAD (58). U ludzi stężenie LFF 571 w osoczu, po doustnym podaniu dawki 4 x 0,2 g przez 10 dni, nie przekracza 3,2 ng/mL. 60-100% podanej substancji wydalana jest z kałem (59).

Orytawancyna jest półsyntetycznym antybiotykiem lipoglikopeptydowym, który hamuje tworzenie peptydoglikanu ściany komórki bakteryjnej przez połączenie z sekwencjami D-Ala-D-Ala- lub D-Ala-D-Lac- jego prekursorów (60). MIC orytawancyny dla *C. difficile* oznaczony w metodzie seryjnych rozcieńczeń na podłożu płynnym wynosi średnio 0,31 mg/L, a MIC₉₀ 1,0 mg/L (61). W badaniu na modelu ludzkiego jelita orytawancyna obniżała w ciągu dwóch dni liczbę form vegetatywnych i przetrwalników *C. difficile* poniżej progu wykrywalności, powodowała wolniejszy niż wankomycyna zanik mian toksyn tej bakterii oraz zapobiegała nawrotowi zakażenia (62). To ostatnie działanie związane było prawdopodobnie z adsorbcją antybiotyku na powierzchni spor i hamowaniem powstawania form vegetatywnych *C. difficile* (63). W badaniu na modelu zwierzęcym orytawancyna zapewniała pełną ochronę przed rozwojem CDAD (64).

SMT 19969 jest pochodną bibenzimidazolu, która silnie hamuje wzrost *C. difficile* (MIC 0,125-0,5 µg/ml, MIC₉₀ 0,25 µg/ml). Zakres działania SMT 19969 jest wąski i nie obejmuje wielu bakterii wchodzących w skład

fizjologicznej flory jelit (MIC dla *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus*, *Prevotella* sp., *Veillonella* sp. > 512 µg/ml) (65). W badaniu na modelu zwierzęcym SMT 19969 nie wchłaniał się z przewodu pokarmowego i wykazywał większą od wankomycyny skuteczność w zapobieganiu CDAD (66).

Surotomycyna (CB-183,315) jest antybiotykiem lipopeptydowym, który zaburza potencjał błonowy bakterii (67). MIC surotomycyny dla *C. difficile* wynosi 0,06-2,0 µg/ml, MIC₉₀ 0,5 µg/ml (68). W badaniu na modelu zwierzęcym CB-183,315 wykazywał porównywalną z wankomycyną skuteczność w zapobieganiu CDAD i jej nawrotom (67). Podobnie w randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą surotomycyna okazała się nie mniej skuteczna niż wankomycyna w leczeniu CDAD (69).

PROBIOTYKI W LECZENIU CDAD

Pomimo pojedynczych doniesień wskazujących na skuteczność *Saccharomyces boulardii* w zapobieganiu nawrotom CDAD, analiza przeprowadzona przez Pillai i wsp. nie dostarczyła dowodów na rekomendowanie probiotyków w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwbakteryjnymi w leczeniu CDAD (70-72).

TERAPIA BAKTERIAMI KAŁOWYMI W LECZENIU CDAD

Od pierwszego opisu terapii bakteriami kałowymi (ang. *fecal microbiota transplantation* – FMT) w 1958 roku do czasów obecnych nastąpił rozwój tej metody leczenia (73, 74). ESCMID w zaleceniach z 2014 roku rekomenduje FMT w przypadku wielokrotnych, niereagujących na leczenie antybiotykami nawrotów CDAD (9). Teoretyczną podstawą tej terapii jest założenie, że zaburzenie flory jelit zarówno leży u podłoża, jak i towarzyszy CDAD. Faktycznie, w kale chorych na tę chorobę stwierdzono obniżoną koncentrację *Bacteroides* sp. i podwyższoną *Actinobacteria*, *Firmicutes* i *Proteobacteria* (75). Po FMT następuje przywrócenie fizjologicznej flory jelit i usunięcie *C. difficile* z przewodu pokarmowego (76, 77). Techniczne aspekty przeprowadzenia terapii bakteriami kałowymi dotyczą wyboru dawcy (krewny lub osoba anonimowa), badań przesiewowych dawcy w kierunku chorób zakaźnych, preparatyki zawiesiny kału, drogi podania (zgiębnik nosowo-żołądkowy, kolonoskop, wlew dorektalny) (74). Aktualnie trwa badanie kliniczne numer NCT01372943 z zastosowaniem hodowli probiotycznych bakterii jelitowych w leczeniu CDAD (78). Skuteczność FMT w leczeniu nawrotów CDAD jest wysoka. W randomizowanym badaniu, które przeprowadzono w grupie pacjentów z nawrotem CDAD, jednorazowa terapia bakteriami kałowymi spowodowała ustąpienie objawów u 81,0% chorych w porównaniu z 31,0% po leczeniu wankomycyną ($p < 0,001$) (77). Przeprowadzony przegląd systematyczny, który objął publikacje dotyczące 317 chorych z nawrotem CDAD leczonych bakteriami kałowymi, wykazał 92,0% skuteczność tej metody przy częstości nawrotów wynoszącej

4,0% (79). Podobnie wysoki odsetek wyleczeń klinicznych, stanowiący 91,0%, uzyskano wśród chorych leczonych z powodu nawrotów CDAD w pięciu centrach medycznych w Stanach Zjednoczonych (80).

LECZENIE CHIRURGICZNE W CDAD

ESCMID i SHEA/IDSA zalecają w swoich rekomendacjach leczenie chirurgiczne w ciężkiej postaci CDAD, która przebiega z perforacją jelita grubego lub pogarszającym się stanem ogólnym pomimo stosowanego leczenia zachowawczego, zwłaszcza w przypadku wystąpienia niedrożności jelit, objawów zapalenia otrzewnej lub toksycznego rozdęcia jelita grubego (9, 10). Leczenie chirurgiczne polegające na wycięciu okrężnicy, wdrożone w tej grupie chorych odpowiednio wcześniej, zanim stężenie mleczanów w krwi osiągnie wartość 5 mmol/L lub leukocytoza $50 \times 10^9/L$, powoduje zmniejszenie śmiertelności z 58,0 do 34,0% ($p = 0,02$) (81). Alternatywnym zabiegiem jest wytworzenie dwulufowej przetoki jelita krętego, śródoperacyjne płukanie jelita grubego za pomocą glikolu polietylenowego lub roztworu elektro-

litów, a następnie podawanie w okresie pooperacyjnym dojelitowych wlewów wankomycyny. Takie postępowanie obniża śmiertelność do 19,0% (82).

IMMUNOTERAPIA W LECZENIU CDAD

Pomimo prób stosowania dożylnych preparatów immunoglobuliny standardowej w ciężkich postaciach CDAD, brakuje przekonujących dowodów potwierdzających jej skuteczność w leczeniu i zapobieganiu nawrotom (83). U chorych na CDAD wykazano, że niskie stężenia surowiczych przeciwciał przeciw toksynom A i B są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi wystąpienia nawrotu (84). W randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą stwierdzono, że podanie chorym na CDAD monoklonalnych przeciwciał przeciw toksynom A i B *Clostridium difficile* nie wpływa wprawdzie na natężenie ani czas trwania objawów, ale istotnie zmniejsza w porównaniu z placebo częstość nawrotów (odpowiednio 7,0 vs 21,0%, $p < 0,001$) (85). Ustąpienie nawrotów CDAD opisano również po podaniu eksperymentalnej szczepionki zawierającej antatoksyny A i B *Clostridium difficile* (86).

PIŚMIENNICTWO

- Pépin J, Valiquette L, Alary ME et al.: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Can Med Assoc J* 2004; 171: 466-472.
- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB: *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 409-415.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tull P et al.: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(suppl. 6): 2-18.
- Clements AA, Magalhães RJS, Tatem AJ et al.: *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risk of further worldwide spread. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 395-404.
- Pituch H, Bakker D, Kuijper E et al.: First isolation of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027/toxinotype III in Poland. *Pol J Microbiol* 2008; 57: 267-268.
- Merrigan M, Venugopal A, Mallozzi M et al.: Human hypervirulent *Clostridium difficile* strains exhibit increased sporulation as well as robust toxin production. *J Bacteriol* 2010; 192: 4904-4911.
- Karas JA, Enoch DA, Aliyu SH: A review of mortality due to *Clostridium difficile* infection. *J Infect* 2010; 61: 1-8.
- Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN: Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2326-2332.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (suppl. 2): 1-26.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al.: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-455.
- Kato H, Kato H, Nakamura M, Nakamura A: A case of toxic megacolon secondary to *Clostridium difficile*-associated diarrhea worsened after administration of an antimotility agent and molecular analysis of recovered isolates. *J Gastroenterol* 2007; 42: 507-512.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067-1079.
- Musher DM, Aslam S, Logan N et al.: Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1586-1590.
- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302-307.
- Wenisch JM, Schmid D, Kuo HW et al.: Prospective observational study comparing three different treatment regimens in patient with *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1974-1978.
- Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW: Comparison of treatment outcomes with vancomycin alone versus combination therapy in severe *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2013; 85: 22-27.
- Peláez T, Alcalá R, Alonso M et al.: Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1647-1650.
- Chong PM, Lynch T, McCorrister S et al.: Proteomic analysis of NAP1 *Clostridium difficile* clinical isolate resistant to metronidazole. *PLoS ONE* 2014; 9: e82622.
- Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM: Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 690-696.
- Fekety R, Silva J, Kauffman C et al.: Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med* 1989; 86: 15-19.
- McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-1775.
- Norén T, Wullt M, Åkerlund T et al.: Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C. difficile*-associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3028-3032.
- Citron DM, Merriam CV, Tyrrell KL et al.: *In vitro* activities of ramoplanin, tecoplanin, vancomycin, linezolid, bacitracin, and four other antimicrobials against intestinal anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2334-2338.
- Hecht DW, Galang MA, Sambol SP et al.: *In vitro* activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2716-2719.
- Broekhuysen J, Stockis A, Lins RL et al.: Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 387-394.
- Musher DM, Logan N, Bressler AM et al.: Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 421-427.
- Musher DM, Logan N, Bressler AM et al.: Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e41-64.
- Jiang Z-D, Ke S, Palazzini E et al.: *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2205-2206.
- O'Connor JR, Galang MA, Sambol S et al.: Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2813-2817.
- Curry SR, Marsh JW, Shutt KA et al.: High frequency of rifampin resistance identified in an epidemic *Clostridium difficile* clone from a large teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 425-429.
- Johnson S, Schriever C, Galang M et al.: Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846-848.
- Johnson S, Schriever, Patel U C et al.: Rifaximin redux: treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections with rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe* 2009; 15: 290-291.
- Mattila E, Arkkila P, Mattila PS et al.: Rifaximin in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 122-128.

34. Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2850-2855.
35. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01670149?term=NCT+01670149&rank=1>.
36. Baines SD, Saxton K, Freeman J et al.: Tigecycline does not induce proliferation or cytotoxin production by epidemic *Clostridium difficile* strains in a human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1062-1065.
37. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O et al.: Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1732-1735.
38. Kopterides P, Papageorgiou C, Antoniadou A et al.: Failure of tigecycline to treat severe *Clostridium difficile* infection. *Anesth Intensiv Care* 2010; 38: 755-758.
39. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf.
40. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM249354.pdf>.
41. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf.
42. Artsimovitch I, Seddon J, Sears P: Fidaxomicin is an inhibitor of the initiation of bacterial RNA synthesis. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (suppl. 2): 127-131.
43. Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A et al.: Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (suppl. 2): 162-169.
44. Babakhani F, Bouillaut L, Sears P et al.: Fidaxomicin inhibits toxin production in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 515-522.
45. Sears P, Crook DW, Louie TJ et al.: Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (suppl. 2): 116-120.
46. Louie TJ, Cannon K, Byrne Bet al.: Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (suppl. 2): 132-142.
47. Iarikov DE, Alexander J, Nambiar S: Hypersensitivity reactions associated with fidaxomicin use. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 537-539.
48. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-289.
49. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422-431.
50. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ et al.: Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (suppl. 2): 154-161.
51. Rashid M-U, Lozano HM, Weintraub A et al.: *In vitro* activity of cadazolid against *Clostridium difficile* strains isolated from primary and recurrent infections in Stockholm, Sweden. *Anaerobe* 2013; 20: 32-35.
52. Locher HH, Caspers P, Bruyère T et al.: Investigations of the mode of action and resistance development of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *J Antimicrob Chemother* 2014; 58: 901-908.
53. Locher HH, Seiler P, Chen X et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *J Antimicrob Chemother* 2014; 58: 892-900.
54. Chilton CH, Crowther GS, Baines SD et al.: *In vitro* activity of cadazolid against clinically relevant *Clostridium difficile* isolates and in an *in vitro* gut model of a *C. difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 697-705.
55. Baldoni D, Gutierrez M, Timmer W et al.: Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 706-714.
56. Leeds JA, Sachdeva M, Mullin S et al.: Mechanism of action of and mechanism of reduced susceptibility to the novel anti-*Clostridium difficile* compound LFF571. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4463-4465.
57. Debast SB, Bauer MP, Sanders IM et al.: Antimicrobial activity of LFF571 and three treatment agents against *Clostridium difficile* isolates collected for a pan-European survey in 2008: clinical and therapeutic implications. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1305-1311.
58. Trzasko A, Leeds JA, Praestgaard J et al.: Efficacy of LFF571 in a hamster model of *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4459-4462.
59. Ting LSL, Praestgaard J, Grunenberg N et al.: A first-in-human, randomized, double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-ascending oral dose study to assess the safety and tolerability of LFF571 in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5946-5951.
60. Bouza E, Burillo A: Oritavancin: a novel lipoglycopeptide active against Gram-positive pathogens including multiresistant strains. *Inter J Antimicrob Agents* 2010; 36: 401-407.
61. O'Connor R, Baines SD, Freeman J et al.: *In vitro* susceptibility of genotypically distinct and clonal *Clostridium difficile* strains to oritavancin. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 762-765.
62. Baines SD, O'Connor R, Saxton K et al.: Comparison of oritavancin versus vancomycin as treatments for clindamycin-induced *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 infection in a human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1078-1085.
63. Chilton CH, Freeman J, Baines SD et al.: Evaluation of the effect of oritavancin on *Clostridium difficile* spore germination, outgrowth and recovery. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2078-2082.
64. Freeman J, Marquis M, Crowther GS et al.: Oritavancin does not induce *Clostridium difficile* germination and toxin production in hamsters or a human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2919-2926.
65. Goldstein EJC, Citron DM, Sears P et al.: Comparative *in vitro* activities of SMT19969, a new antimicrobial agent, against *Clostridium difficile* and 350 Gram-positive and Gram-negative aerobic and anaerobic intestinal flora isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4872-4876.
66. Weiss WJ, Vickers R, Pulse M et al.: Efficacy of SMT19969 and SMT21829 in a hamster model of *Clostridium difficile* associated disease (CDAD). *Abstr. B-1195. Abstr. 51st Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother*, 17-20 September 2011, Chicago.
67. Mascio CTM, Martin LI, Howland KT et al.: *In vitro* and *in vivo* characterization of CB-183,315, a novel lipopeptide antibiotic for treatment of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5023-5030.
68. Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV, Goldstein EJ: *In vitro* activities of CB-183,315, vancomycin, and metronidazole against 556 strains of *Clostridium difficile*, 445 other intestinal anaerobes, and 56 Enterobacteriaceae species. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1613-1615.
69. Patino H, Louie T, Howland KT: Efficacy and safety of the lipopeptide CB-183,315 for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Abstr. K-205a. Abstr. 51st Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother*, 17-20 September 2011, Chicago.
70. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN et al.: The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1012-1017.
71. McFarland LV Surawicz CM, Greenberg RN et al.: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-1918.
72. Pillai A, Nelson R: Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD004611.
73. Eiseman B, Silen W, Bascom G, Kauvar A: Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859.
74. Vecchio AL, Cohen MB: Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: benefits and barriers. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 47-53.
75. Manges AR, Labbe A, Loo VG et al.: Comparative metagenomic study of alterations to the intestinal microbiota and risk of nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease. *J Infect Dis* 2010; 202: 1877-1884.
76. Broecker F, Kube M, Klumpp J et al.: Analysis of the intestinal microbiome of a recovered *Clostridium difficile* patient after fecal transplantation. *Digestion* 2013; 88: 243-251.
77. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415.
78. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01372943?term=fecal+transplantation&rank=27>.
79. Gough E, Shaikh H, Manges AR: Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002.
80. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M et al.: Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1079-1087.
81. Lamontagne F, Labbé A-C, Haecck O et al.: Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267-272.
82. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE et al.: Diverting loop ileostomy and colonic lavage an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg* 2011; 254: 423-429.
83. Abougergi MS, Kwon JH: Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 19-26.
84. Leav BA, Blair B, Leney M et al.: Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). *Vaccine* 2010; 28: 965-969.
85. Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al.: Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197-205.
86. Sougioultzis S, Kyne L: *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 128: 764-770.