

Piotr Albrecht¹, Hanna Pituch²

¹Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny
²Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Clostridium difficile — narastający problem diagnostyczny i terapeutyczny

Clostridium difficile — a growing diagnostic and therapeutic problem

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Piotr Albrecht
 Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci,
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 ul. Działdowska 1, 01-184 Warszawa
 e-mail: dr.piotr.albrecht@gmail.com

STRESZCZENIE

W ostatnich 10 latach w krajach wysoko rozwiniętych nastąpił wyraźny wzrost zapadalności na poantybiotykowe zakażenia wywołane przez *C. difficile* (CDI) oraz ciężkości ich przebiegu. Wiąże się to między innymi z pojawieniem się nowego, zjadliwego klonu epidemicznego NAP1/BI/027 produkującego poza zwiększoną ilością toksyn A i B także toksynę binarną (ADP-rybozylotransferaza). Szczególnym problemem klinicznym są zakażenia nawrotowe, źle reagujące na standardowe leczenie. Do czynników ryzyka nawrotu CDI należą: obniżona odporność, poprzedni epizod CDI w historii pacjenta, ekspozycja na inne antybiotyki, niewydolność nerek, wiek powyżej 65 lat, osłabiona odpowiedź odpornościowa na toksyny *C. difficile*, ciężka choroba podstawowa, długa hospitalizacja, pobyt na oddziale intensywnej terapii (OIOM) oraz zakażenie szczepem NAP1/BI/027. Dotychczasowe metody terapii pierwszorazowych zakażeń (wankomycyna, metronidazol) nie tylko nie zawsze prowadzą do wyleczenia, ale i nie chronią przed nawrotami, zwłaszcza kolejnymi, ponieważ nie likwidują form przetrwalnikowych *C. difficile*. Trwają prace nad nowymi formami terapii i zapobiegania CDI. Jedną z budzących uzasadnione nadzieje jest nowo wprowadzony antybiotyk makrocycliczny — fidaksomycyna — niewchłaniająca się z przewodu pokarmowego, zwalczająca spory, wybiórczo nakierowana na *C. difficile* i o wykazanych w dobrych badaniach klinicznych lepszych wynikach niż wankomycyna. W pracy przedstawiono ponadto profilaktykę CDI, ich obraz kliniczny, czynniki ryzyka, zasady rozpoznawania i dostępne bardziej i mniej eksperymentalne zasady leczenia zakażeń pierwszorazowych oraz metody terapii nawrotów. **Słowa kluczowe:** zakażenia *C. difficile*, biegunka poantybiotykowa, fidaksomycyna, klinika, rozpoznawanie, zapobieganie, leczenie

ABSTRACT

In the last ten years in high-developed countries a distinct increase in the incidence and severity of antibiotic associated diarrhea caused by *C. difficile* (CDI) was observed. It is associated for example with the appearance of new epidemic strain of *C. difficile* (BI/NAP1/BI/0027) producing apart from the increased amount of toxins A and B, also a so-called binary toxin (ADP-ribosylotransferase). Recurrent infections have been identified as a special problem in CDI treatment because standard therapy failure rates are increasing. Risks of the CDI return belong to such factors as: lowered immunological response, previous CDI episode in the patients history, exhibition to other antibiotics, kidney failure, age over 65 years, weakened immunological reply to toxins *C. difficile*, serious basic illness, long hospitalization, stay at the intensive station and infection with the NAP1/BI/027 strain. Existing methods of first line therapy of CDI (vancomycin, metronidazole) not only not always lead it to healing but they aren't also sheltering from recrudescence's because they don't eliminate spores of *C. difficile*. Works on new forms of therapy and CDI preventing last. The one of them which justified hopes is a new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin, not absorbable from the digestive tract, fighting spores, selectively aimed at *C. difficile* and has good clinical results of very good conducted clinical trials, better results than vancomycin. At the work moreover a CDI prevention, their clinic, risk factors, principles of recognizing as well as available more and less experimental therapies for first and recurrent infections were presented.

Key words: *C. difficile* infection, antibiotic associated diarrhea, fidaxomicin, clinic, diagnosis, prevention, therapy

Wstęp

Biegunka poantybiotykowa (AAD, *antibiotic associated diarrhea*) to szerokie pojęcie, w którego skład wchodzi: biegunka poantybiotykowa wywołana przez bezpośrednie toksyczne oddziaływanie antybiotyku na enterocyty, wtórne do antybiotykoterapii i dysbakteriozy zaburzenia trawienia i wchłaniania cukrów (biegunka osmotyczna), dekonjugacja kwasów żółciowych, stymulacja perystaltyki przez motylinopodobne działanie na przykład erytromycyny, reakcje alergiczne, namnażanie się grzybów (np. *Candida albicans*) oraz biegunka związana z zakażeniem toksynotwórczymi szczepami *Clostridium difficile* (*C. difficile*) [1–6]. Biegunkę powstającą w tym mechanizmie określa się w piśmiennictwie różnymi synonimami (CDI, *C. difficile* infection; CDAD, *C. difficile* associated diarrhea; *C. difficile* colitis). Najcięższą postacią biegunki związanej z CDI jest rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (PMC, *pseudomembranous colitis*) występujące częściej u dorosłych niż u dzieci [7, 8]. Wyjątkowo, zwłaszcza u dorosłych, obraz zbliżony do PMC może wywołać *Klebsiella oxytoca* [9].

W ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych [10], Kanadzie [11] i Europie [12] nie tylko wzrasta częstość CDI, ale i ciężkość ich przebiegu. Wiąże się to z pojawieniem się nowego, zjadliwego klonu epidemicznego NAP1/BI/027 (*North American Pulsed Field Type*) — inaczej rybotypu-PCR 027, produkującego oprócz zwiększonej ilości toksyn A i B, także toksynę binarną (ADP-rybozylotransferaza), zbliżoną budową i właściwościami do produkowanej przez *Clostridium perfringens* [13–15].

Obraz kliniczny zakażenia *Clostridium difficile*

Obraz kliniczny zakażenia *C. difficile* może mieć bardzo szerokie spektrum: od łagodnej samoograniczającej się biegunki, aż po objawy toksycznej okrężnicy olbrzymiej (*megacolon toxicum*). Ta ostatnia postać występuje u około 3% chorych z CDI i u blisko 11% chorych zakażonych szczepem NAP1/BI/027 [16].

Objawy zakażenia zazwyczaj pojawiają się w 3–10 dni od rozpoczęcia antybiotykoterapii, mogą jednak wystąpić 2–10 tygodni po odstawieniu terapii antybiotykowej [17], a także bez antybiotykoterapii w wypadku zakażenia na przykład szpitalnego chorych z grup ryzyka (zwłaszcza osób starszych, chorych leczonych immunosupresyjnie) lub szczepami o podwyższonej zjadliwości. PMC może wystąpić nawet po jednej dawce antybiotyku (np. stosowanego w profilaktyce chirurgicznej) [18].

Zapalenie jelita grubego cechuje oddawanie licznych (2–20/dobę) zielonkawych, luźnych, cuchnących stolców, w których mogą się pojawić śluz i krew [19]. Biegunce towarzyszą wtedy silne bóle brzucha, go-

rączka, leukocytoza, hipalbuminemia, hipowolemia i ciężkie odwodnienie. Następstwem *megacolon toxicum* może być perforacja jelita (niekiedy mnoga) [1, 20, 21]. W badaniu kolonoskopowym [22] (nie jest rutynowo zalecane) stwierdza się obecność białawych lub żółtawych błon na powierzchni przekrwionej błony śluzowej. W mniej nasilonym zapaleniu występuje jedynie obrzęk, przekrwienie i granulowanie błony śluzowej przypominające zmiany we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Histopatologicznie błony składają się ze śluzu, włókniaka oraz naciekających komórek zapalnych [23]. Swoistość badania endoskopowego jest wysoka (95–100%), czułość jednak niedostateczna (50%) [1]. Zmiany w końcowym odcinku jelita grubego są rzadkością, dlatego badanie rektoskopowe należy uznać za niewystarczające.

Epidemiologia

W ostatnim dziesięcioleciu w krajach wysoko rozwiniętych nastąpił wyraźny wzrost zapadalności na CDI. W Kanadzie między 1991 a 2003 rokiem zapadalność wzrosła z 36 do 156/100 000 [24]. W Stanach Zjednoczonych zaobserwowano dwukrotny wzrost liczby zakażeń ze 150 000 w 2000 roku do 300 000 w 2006 roku. Obecnie w Stanach Zjednoczonych wykrywa się około 500 000 przypadków CDI rocznie, wśród nich 15–20 tysięcy chorych umiera [25].

W Europie zapadalność na CDI w szpitalach w przeliczeniu na 10 000 osobodni stwierdzono od 0 w Luksemburgu do 19,1 w Finlandii [26]. Trzydziestodniowa śmiertelność spowodowana CDI waha się w Europie 2,8–29,8%, a dodatkowy czas spędzony w szpitalach przez chorych z CDI to 16–37 dni [26].

Polskie dane dotyczące CDI są raczej wyrwykowe i niedoszacowane. W badaniach ogólnoeuropejskich, w których brały udział trzy szpitale położone w województwie mazowieckim, zapadalność na CDI była znacznie zróżnicowana (3,8–36,3/10 000 osobodni; średnio 12,5/10 000 osobodni) [26].

Szacuje się, że 2 z 3 CDI zostaje przeoczone lub jest źle rozpoznawane z powodu używania testów o niskiej czułości lub braku klinicznego podejrzenia [27].

Nawroty

Nawracające CDI stanowią poważny problem kliniczny i ekonomiczny. Nawroty są spowodowane: 1) niestabilnością fizjologicznej flory jelitowej po zastosowaniu antybiotykoterapii; 2) pozostawianiem, mimo leczenia, w przewodzie pokarmowym chorego przetrwalników (spor) *C. difficile* (obecnie stosowane leki nie eliminują spor) oraz 3) suboptymalną odpowiedzią odpornościową ustroju na obecność *C. difficile* i jej toksyn.

Do czynników ryzyka nawrotu CDI należą: obniżona odporność, poprzedni epizod CDI w historii pacjenta, ekspozycja na inne antybiotyki, niewydolność nerek, wiek powyżej 65 lat, osłabiona odpowiedź odpornościowa na toksyny *C. difficile*, ciężka choroba podstawowa, długa hospitalizacja, pobyt na oddziale intensywnej terapii (OIOM) oraz zakażenie hiperwirulentnym szczepem *C. difficile* BI/NAP1/027 [28–30].

Śmiertelność

W przeglądzie epidemiologicznym z listopada 2008 roku odsetek zgonów wśród zakażonych wyniósł 22%, wśród nich w 2% przypadków CDI było bezpośrednią przyczyną zgonu, a w kolejnych 7% CDI odegrało istotną rolę w chorobie zakończoną zgonem [26]. W szpitalach w Kanadzie śmiertelność w okresie 30 dni od rozpoznania CDI wyniosła 16,3%, bezpośrednią przyczyną śmierci CDI było zaś w 2,2% przypadków [31].

Clostridium difficile — charakterystyka mikrobiologiczna

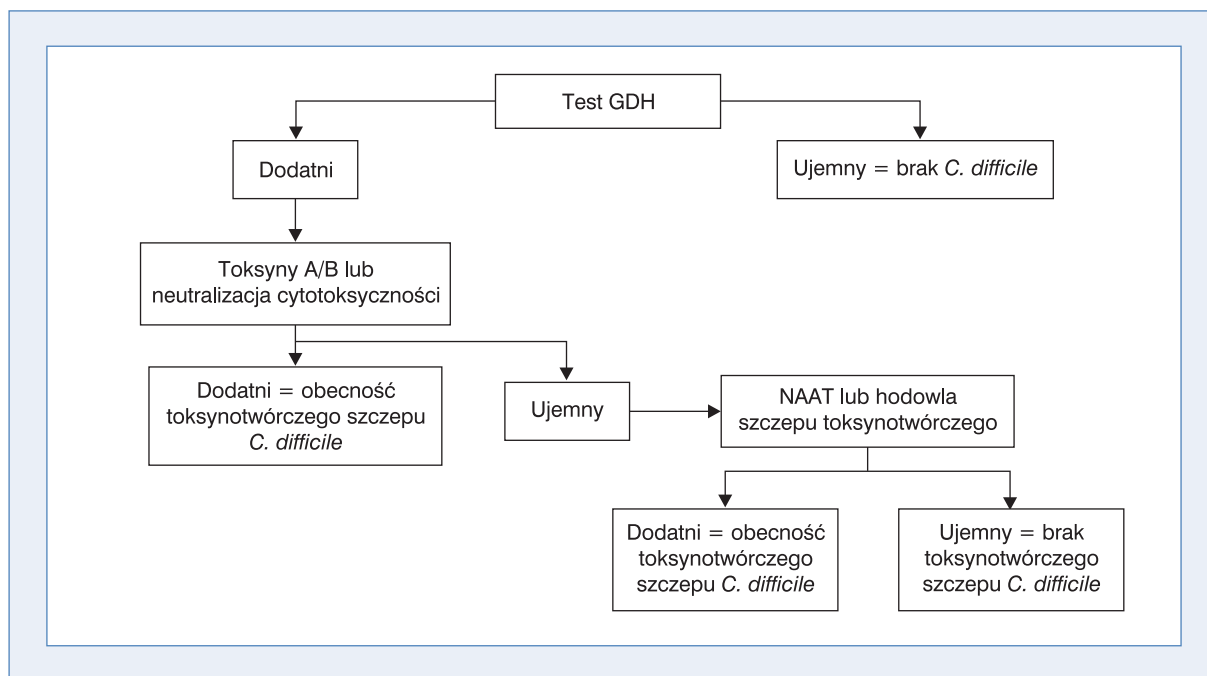
Clostridium difficile jest bezwzględnie beztlenową laseczką odkrytą w 1935 roku. Głównym czynnikiem jej wirulencji są toksyny A (TcdA) i B (TcdB), kodowane przez geny (*tcdA* i *tcdB*) zlokalizowane w regionie patogenności PaLoc (*pathogenicity locus*) o wielkości 19,6 kb [30]. W wypadku szczepów nietoksynotwórczych ten region jest zredukowany do 115 pz i nie zawiera on genów *tcdA* i *tcdB*. Około 5–6% światowych szczepów *C. difficile* ma geny *cdtA* i *cdtB*, kodujące trzecią toksynę — toksynę binarną (CDT). Toksyny A i B są wytwarzane w późnej fazie stacjonarnej, a ich liczba zależy od szczepu, czynników środowiskowych (stężenie glukozy, aminokwasów, temperatura, obecność w środowisku niektórych antybiotyków w stężeniu subinhibicyjnym) [32, 33].

Istotną przyczyną wzrostu zapadalności na CDI jest pojawienie się szczególnie wirulentnych szczepów *C. difficile* powstałych w wyniku mikroewolucji. Szczepy te należą do różnych genotypów (rybotypów-PCR) i szybko rozprzestrzeniają się międzykontynentalnie. Dotyczy to w szczególności europejskiego rybotypu-PCR 027 i amerykańskiego genotypu NAP1/BI (*North American Pulse Type 1* typ w analizie restrykcyjnej BI), którym ostatecznie nadano wspólną nazwę BI/NAP1/027 [34, 35]. W ciągu ostatniego dziesięciolecia epidemie wywoływane przez ten szczep stały się główną przyczyną AAD w zakładach opieki zdrowotnej na całym świecie (nowe, odporne na fluorochinolony warianty *C. difficile* BI/NAP1/027). Szczepy te rozpowszechniły się początkowo w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych, następnie na kontynencie europejskim, a ostatnio spowodowały

poważną epidemię w Australii [36]. Na podstawie sekwencjonowania całego genomu i analizy filogenetycznej określono globalną strukturę populacji *C. difficile* BI/NAP1/027 i wykazano, że epidemie na świecie spowodowały szczepy mające dwa rodowody i stanowiące dwie linie genetyczne nazwane FQR1 i FQR2 [37]. Linie FQR1 i FQR2 pojawiły się w Ameryce Północnej stosunkowo szybko, po uzyskaniu tej samej oporności na fluorochinolony, w wyniku mutacji oraz obecności nowego transpozonu. Linia FQR2 szybko się rozpowszechniła w Wielkiej Brytanii oraz w Europie kontynentalnej, a także w Australii. Do Polski dotarły szczepy należące do linii FQR2, co wykazano, włączając do badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii szczepy z kolekcji *C. difficile* Pracowni Beztlenowców w Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego [38]. Pierwszy szczep należący do rybotypu-PCR 027 wyhodowano w Polsce w 2005 roku [35]. Do 2008 roku szczepy należące do genotypu 027 rzadko były wykrywane. Obecnie szczepy należące do rybotypu-PCR 027 powszechnie występują w wielu polskich szpitalach [39]. Szczepy *C. difficile* 027 wykazują zmniejszoną wrażliwość na metronidazol (ich MIC₉₀ jest 2-krotnie wyższy niż dla innych rybotypów-PCR) [40].

Zalecana diagnostyka oraz jej ograniczenia

Rozpoznanie CDI jest niezbędne w celu właściwego postępowania z chorymi oraz prawidłowo prowadzonej kontroli zakażeń. Głównym zadaniem laboratorium jest szybkie wykrycie *C. difficile* w próbce stolca pobranej od pacjenta z biegunką. Eksperti europejscy podkreślają, że laboratoryjna diagnostyka mikrobiologiczna w razie podejrzenia CDI nadal jest w fazie przejściowej, daleko jej jeszcze od ideału [41]. Testy cytotoksyczności na wrażliwych liniach komórkowych oraz hodowla toksynotwórczych szczepów *C. difficile* tradycyjnie znajdowały się w grupie testów referencyjnych. Wiele laboratoriów w Europie i na świecie zrezygnowało jednak z wykonywania tych testów ze względu na trudności w ich przeprowadzaniu i przestawiło się na szybkie testy komercyjne, oparte na reakcji immunoenzymatycznej (EIA, *enzyme immunoassay*) i wykrywające toksyny A i B [42]. W raporcie *Centre for Evidence Based Purchasing* z 2009 roku wskazano jednak, że testy te nie są wystarczająco czułe [43]. W 1–5 przypadków na 10 próbek stolca dawały one wynik fałszywie ujemny, a w 1–2 przypadkach na 10 próbek wynik fałszywie dodatni, co daje stosunkowo niską dodatnią wartość predykcyjną testu (PPV, *positive predictive value*). Fałszywie dodatni test skutkuje wprowadzeniem farmakoterapii oraz izolacją pacjenta, co w efekcie podnosi ogólne koszty leczenia, natomiast fałszywie negatywny test powoduje podjęcie leczenia



Rycina 1. Schemat diagnostyczny proponowany przez American Society of Microbiology. GDH (*glutamate dehydrogenase*) — dehydrogenaza glutaminianowa; NAAT (*nucleic acid amplification test*) — test amplifikacji kwasów nukleinowych

z opóźnieniem, co może stanowić znaczne ryzyko wystąpienia niekorzystnych następstw klinicznych oraz epidemiologicznych związanych z transmisją *C. difficile* na innych pacjentów. Dlatego też eksperci z *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) [44] oraz amerykańscy z *Society for Healthcare Epidemiology of America i Infectious Diseases Society of America* (SHEA/IDSA) [45] zalecają stosowanie co najmniej dwustopniowych algorytmów diagnostycznych. W pierwszym etapie diagnostyki stosuje się testy przesiewowe z wysoką negatywną wartością predykcyjną (NPV, *negative predictive value*). W Stanach Zjednoczonych jako test przesiewowy zaleca się: test do wykrywania dehydrogenazy glutaminianowej (GDH, *glutamate dehydrogenase*) [46], czyli antygeny somatycznego, test GDH wraz badaniem toksyn A i B lub test amplifikacji kwasów nukleinowych. Pierwszy z amerykańskich schematów diagnostycznych przedstawiono na rycinie 1.

Ekspert europejski zalecają w pierwszym etapie wykrycie GDH, a następnie toksyn A i B testem EIA lub testem molekularnym wykrywającym fragment genu *tcdB* [44]. Próbkę z negatywnym wynikiem GDH mogą być raportowane jako negatywne. Próbkę z pozytywnym wynikiem GDH należy potwierdzić, stosując test do wykrycia wolnej toksyny w próbce kału. Jeżeli w próbce stolca nie wykryje się wolnej toksyny *C. difficile*, natomiast wykryje się sam szczep *C. difficile*, gen *tcdB* lub GDH, to nie ma pewności co do rzeczywistego stanu

pacjenta, ponieważ taki wynik może wskazywać na stan nosicielstwa. Nie jest wskazane powtórzenie badania próbki pobranej od tego samego pacjenta w okresie endemicznego występowania *C. difficile* na oddziale, natomiast w sytuacji epidemicznej może być przydatne [47].

Profilaktyka biegunki poantybiotykowej

Obecna sytuacja epidemiologiczna CDI wymaga kontroli tych zakażeń i jest w tej chwili głównym priorytetem międzynarodowej ochrony zdrowia. Podstawową rolę odgrywa ograniczenie niepotrzebnej podaży antybiotyków. Ważną rolę odgrywa także identyfikacja rezerwuarów *C. difficile* w środowisku szpitalnym. Zaleca się stosowanie wytycznych przedstawionych przez ekspertów towarzystw SHEA/IDSA oraz ESCMID [1, 44, 45, 48, 49]. Według nich należy:

- stosować standardowe definicje zakażenia *C. difficile* (w tym zakażenia szpitalnego i pozaszpitalnego);
- stale monitorować sytuację epidemiologiczną (odnotowywać nowe przypadki CDI, w tym śmiertelne);
- stosować środki ochrony (jednorazowe rękawiczki oraz fartuchy ochronne w kontakcie z chorym z CDI);
- dbać o higienę rąk, stosując odpowiednie środki (mydło) z wyłączeniem w pierwszym etapie alkoholu;
- izolować chorych z CDI lub kohortować (w razie braku możliwości zabezpieczenia indywidualnej izolacji);

— regularnie czyścić i dezynfekować powierzchnie szpitalne, stosując w miarę możliwości środki sporebójcze (podchloryn sodowy, alkaliczny aldehyd glutarowy);

— unikać badań na nosicielstwo między innymi dlatego, że eradykacja *C. difficile* u nosicieli jest nieskuteczna.

Analizy skuteczności probiotyków w zapobieganiu biegunce poantybiotykowej wykazały skuteczność w wypadkach niektórych pałeczek z rodzaju *Lactobacillus* (w tym *LGG*) [50, 51] i drożdży *Saccharomyces boulardii* [52–55]. Zmniejszenie ryzyka w tych badaniach wyniosło około 60–70%. Większość prac i wniosków odnosi się jednak do populacji dziecięcej, u dorosłych natomiast efektywność profilaktyczna probiotyków budzi duże wątpliwości. Przemawiają za tym także wyniki najnowszej pracy Pozzoni i wsp. [56] przeprowadzonej u hospitalizowanych chorych w wieku powyżej 70. roku życia, w której nie wykazano profilaktycznej roli *S. boulardii* w zapobieganiu biegunce związanej z *C. difficile*.

Koszty ogólne zakażeń *Clostridium difficile*

Koszty mogą mieć zarówno charakter bezpośredni (np. koszty antybiotykoterapii, operacji, opieki pooperacyjnej), jak i równie istotny pośredni, związany z około 1–3 tygodni dłuższym pobytem szpitalnym oraz izolacją, kohortacją chorych, dezynfekcją łóżek, pomieszczeń, licznymi badaniami dodatkowymi w postaci posiewów i na przykład rybotypowania szczepów *C. difficile* [57], a niekiedy nawet koniecznością zamknięcia oddziału.

W europejskich analizach wskazuje się, że ogólne koszty terapii chorego z CDI wynoszą 33 840 euro (w grupie kontrolnej 18 981 euro) [58]. Systematyczny przegląd 13 badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Irlandii wskazuje, że w 2008 roku koszty terapii pierwszorazowego CDI wahały się od 9822 dolarów do 13 854 dolarów (6950–9008 dolarów w grupie kontrolnej). Koszty te istotnie rosły w przypadku wystąpienia poważnych chorób towarzyszących, na przykład nieswoistego zapalenia jelit. U tych chorych koszt terapii wynosił 22 873 dolary (w grupie kontrolnej 15 762 dolary). Dodatkowe koszty, które trzeba uwzględnić, dotyczą terapii nierzadkich nawrotów zakażenia i szacowane są na 13 655 dolarów na każdy przypadek nawrotu i są 3-krotnie wyższe niż terapii pierwszego epizodu [59]. Roczne koszty społeczne zakażeń *C. difficile* są szacowane w Stanach Zjednoczonych na 796 milionów dolarów [60], a w Europie roczne koszty terapii CDI sięgają 3000 milionów euro. Koszty te będą z roku na rok wzrastać w związku z postępującym starzeniem się społeczeństw. Szacuje się, że w Europie w 2050 roku będzie ponad 134 milionów osób w wieku co najmniej 65 lat [61].

Czynniki ryzyka zakażenia *Clostridium difficile*

Czynnikiem ryzyka CDI, oprócz samej antybiotykoterapii, zwłaszcza długotrwałej i wielolekowej [62], są: hospitalizacja [62–66], długotrwała hospitalizacja [62], pobyt na OIOM [62], podeszły wiek [62, 67, 68], nieswoiste zapalenia jelit [69, 70], steroidoterapia [71], ciężkie choroby towarzyszące (np. chorzy przewlekle dializowani) [29, 62], niechirurgiczne procedury gastroenterologiczne [62], nabyte lub wrodzone niedobory odpornościowe oraz stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) [62]. Ten ostatni czynnik ryzyka budzi jednak wciąż pewne kontrowersje i jego rola nie została ostatecznie i jednoznacznie wykazana, choć wiele danych na taki związek wskazuje [72–75]. W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa Leonardo i wsp. [76] obejmującym 12 badań klinicznych oraz 2958 chorych z CDI wykazali dla inhibitorów receptora H₂ iloraz szans (OR, *odds ratio*) 1,5, dla IPP zaś OR wynosił 2,0.

Antybiotykami najczęściej prowadzącymi do rozwoju PMC są: cefalosporyny II i III generacji, fluorochinolony, klindamycyna, amoksycylina z kwasem klawulanowym. Rzadziej chorobę wywołują: ampicylina, amoksycylina, makrolidy, kotrimoksazol, karbapenemy. Bardzo rzadko za chorobę odpowiadają: penicylina, cefalosporyny I generacji, tetracykliny, aminoglikozydy, rifampicyna, kloksacylina, wankomycyna i metronidazol [1, 50, 77]. W szpitalach z wysoką endemiczną zapadalnością na CDI nawet jednorazowa dawka antybiotyku stosowana w wyniku profilaktyki okołoperacyjnej może prowadzić do rozwoju CDI [78].

Leczenie pierwszego incydentu zakażenia *Clostridium difficile*

W 25–50% łagodniejszych przypadków CDI skuteczne jest samo natychmiastowe odstawienie antybiotyku. Ponieważ określenie, u którego z chorych to postępowanie będzie wystarczające, a także opóźnienie leczenia mogą mieć niekiedy fatalne skutki, większość chorych poddawana jest specyficznemu leczeniu.

Obecnie stosuje się praktycznie tylko dwa antybiotyki — wankomycynę i metronidazol. Doustna wankomycyna (nie wchłania się z przewodu pokarmowego) jest zalecana w ciężkich przypadkach jako leczenie pierwszego rzutu przez ESCMID [44], w polskich [49] i amerykańskich [45] zaleceniach. W lżejszych przypadkach alternatywą jest metronidazol, który choć wchłania się prawie całkowicie w górnym odcinku przewodu pokarmowego, dotychczas wykazywał zbliżoną do wankomycyny skuteczność, a jednocześnie jest znacznie tańszym lekiem [79]. Wielu badaczy wskazuje jednak, że skuteczność metronidazolu na przestrzeni ostatnich lat systematycznie spada. W przeglą-

Tabela 1. Dawkowanie leków u chorych z *Clostridium difficile* [50, 78, 79]

Lek	Dawkowanie	Długość terapii
Wankomycyna	10 mg/kg/dawkę 4 × dobę u dzieci 125–250 mg co 6 godz. u dorosłych	10 dni
Metronidazol	5–7 mg/kg/dawkę 4 × dobę u dzieci 500 co 8 godz. u dorosłych	10 dni
Fidaksomycyna*	200 mg 2 × dziennie	10 dni
Nitazoksanid*	500 mg 2 × dziennie	10 dni
Kwas fusydowy*	250 mg 3 × dziennie	10 dni
Teikoplanina*	100 mg 2 × dziennie	10–14 dni
Rifaksymina*	400 mg 3 × dziennie 400 mg 2 × dziennie	10 dni 14 dni
Bacytracyna*	20 000 jm. co 6 godz.	10 dni

*Brak dokładnych danych na temat dawkowania bacytracyny, nitazoksaniidu, kwasu fusydowego, teikoplaniny, rifaksyminy i fidaksomycyny u dzieci (w omawianym tutaj wskazaniu)

dzie badań opublikowanych w latach 1966–2005 wykazano znaczny wzrost niepowodzeń terapeutycznych: z 3% przed 2000 rokiem do średnio 18% (16–38%) po 2000 roku [80]. Szczególnie niekorzystne wyniki terapeutyczne uzyskuje się, stosując metronidazol parenteralnie [w jednym z badań śmiertelność w ciągu 30 dni od początku terapii była statystycznie znacznie wyższa ($p < 0,001$), jeśli porównano ramię badania, w którym stosowano metronidazol dożylnie — 38,1%, metronidazol doustnie — 7,4% i wankomycynę doustnie — 9,5%] [81].

Niestety zarówno leczenie wankomycyną, jak i metronidazolem nie zabezpiecza przed nierzadkimi nawrotami zakażenia. U blisko 25% chorych CDI ponownie pojawia się w ciągu 30 dni od zakończenia terapii [82, 83], z których około 45–65% ma kolejne, niekiedy liczne nawroty [84, 85]. Jak wykazali Aslam i wsp. [80], w ostatniej dekadzie znacznie wzrósł odsetek nawrotów po obu tych terapeutykach.

W razie niemożności podania obu tych leków doustnie zaleca się: w lżejszych przypadkach metronidazol dożylnie 3 × 500 mg przez 10 dni, a w ciężkich przypadkach metronidazol dożylnie 3 × 500 mg przez 10 dni wraz z wlewkami doodbytniczymi z wankomycyny 500 mg w 100 ml soli fizjologicznej co 4–12 godzin i/lub wankomycyną 3 × 500 mg przez sondę przelnosową dojelitowo [44].

Innymi opcjami terapeutycznymi są: kwas fusydowy [86, 87], teikoplanina [88, 89], rifaksymina [90], nitazoksanid [91–93] czy bacytracyna [94]. Trzeba jednak podkreślić, że kwas fusydowy jest mniej efektywny niż doustny metronidazol czy wankomycyna, a oporność na rifaksyminę systematycznie wzrasta, zwłaszcza jeśli chodzi o szczep BI/NAP1/027 [95]. Wiele z tych terapii ma niezadowalające metodologicznie lub ilościowo badania lub preparaty są bardzo słabo dostępne. Nową opcją, która zostanie omówiona dokładniej w dalszej części opracowania, jest fidaksomycyna. Dawkowanie leków stosowanych w CDI zestawiono w tabeli 1.

W fazie badań znajduje się immunoterapia bierna (przeciwciała przeciwtoksynowe) [82] oraz czynna (szczepionka) [96, 97], a także transplantacja flory fizjologicznej pochodzącej z przewodu pokarmowego zdrowych osób (FMT, *fecal microbiota transplantation*), zarówno w terapii pierwszorazowej, jak i nawrotów [98–101].

W skrajnie ciężkich przypadkach spełniających kryteria *megacolon toxicum* optymalnym rozwiązaniem jest kolektomia — wskaźnikiem ciężkości zakażenia może być stężenie mleczanu w surowicy krwi (należy operować, zanim stężenie przekroczy 5,0 mmol/l) [44].

Terapia nawrotów zakażenia *Clostridium difficile*

Nawroty wiążą się z niedostateczną odpowiedzią odpornościową (syntezą przeciwciał przeciw toksynom), niemożnością zabicia bakterii na skutek ich przekształcania się w spory lub niedostateczną penetracją antybiotyku do miejsca namnażania się bakterii (niedrożność, *megacolon toxicum*) i narastaniem oporności na antybiotyki. Mogą one być także następstwem reinfekcji zupełnie nowym szczepem.

W pierwszym nawrocie zaleca się podawanie tego samego leku, który doprowadził do wyleczenia pierwszego rzutu choroby. W kolejnych nawrotach stosuje się zwykle wankomycynę (na ogół z korzystnym efektem) [16, 44, 45, 49, 102].

Gdy ten sposób zawodzi, wankomycynę stosuje się niekiedy metodą pulsacyjną (125–500 mg co 3 dzień przez 4 tygodnie) [84] lub stopniowego zmniejszania dawki (u dorosłych 125 mg co 6 godzin 10–14 dni, następnie 125 mg co 12 godzin przez 7 dni, 125 mg/dobę przez 7 dni, przez kolejne 8 dni 125 mg co drugi dzień i kolejne 15 dni 125 mg/dobę co trzeci dzień) [103].

Istotą podaży pulsacyjnej lub metodą obniżających się dawek jest zniszczenie wszystkich form wegetatywnych *C. difficile* odradzających się z form przetrwalnikowych (spor) po ostatniej antybiotykoterapii [104].

Wykazano również skuteczność wankomycyny z następowym leczeniem rifaksymina [105].

W opornych na kolejne cykle leczenia przypadkach uzyskano korzystne efekty, podając po doustnej podaży wankomycyny w wysokich dawkach drożdże *Saccharomyces boulardii* w dawce 2×10^{10} CFU/dobę przez 4 tygodnie [106], a niekiedy stosując dodatkowo dożylną podaż immunoglobulin (0,4 g/kg). Należy jednak pamiętać o pewnym ryzyku stosowania probiotyków u chorych z niedoborami odporności (bakteriemia, fungemia) [105].

Znakomite efekty daje także wlewka doodbytnicza ze stolca pochodzącego od zdrowego człowieka [107] lub jego dojelitowa podaż [108, 109], choć ten sposób leczenia budzi pewne opory i znajduje się jeszcze w fazie eksperymentalnej. Mniej kontrowersyjną formą terapii może być podawanie dojelitowe mieszaniny bakterii beztlenowych (istotną rolę odgrywa w tym przypadku obecność w mieszaninie *Bacteroides*) [62, 110] lub substytutu stolca w postaci mieszaniny bakterii izolowanych ze stolca zdrowego człowieka [111].

Inną opcją terapeutyczną jest immunizacja czynna inaktywowanymi toksynami A i B — metoda ta wymaga dalszych badań, choć wstępne wyniki są bardzo obiecujące [112].

Fidaksomycyna — nowa perspektywa w terapii CDI

Zasadniczym ograniczeniem współczesnych terapii CDI jest narastająca nawrotowość tych infekcji, dlatego poszukuje się terapeutyków ograniczających to ryzyko. Olbrzymie nadzieje wzbudza fidaksomycyna z nowej grupy antybiotyków makrocyclicznych hamujących polimerazę RNA, mająca wiele unikatowych cech w terapii CDI. Jest to antybiotyk nakierowany na *C. difficile* [113] i wykazujący minimalny wpływ na normalną florę jelitową, w tym *Bacteroides spp.* [114, 115]. Pozytywną cechą fidaksomycyny jest tak zwany długotrwały efekt poantybiotykowy, czyli utrzymywanie się efektu supresyjnego na wzrost bakterii już po spadku stężenia leku poniżej minimalnego stężenia hamującego (wankomycyna i metronidazol tego efektu nie wykazują) [116]. Ponieważ fidaksomycyna hamuje polimerazę RNA na wczesnych etapach transkrypcji, hamuje także geny odpowiedzialne za przemianę *C. difficile* w formy przetrwalnikowe oraz produkcję toksyn [98]. Ważną i korzystną cechą fidaksomycyny jest wysokie stężenie uzyskiwane w jelicie grubym i niskie wchłanianie systemowe [117]. Dodatkowo jej metabolizm nie jest związany z układem cytochromu P450, co zmniejsza ryzyko interakcji z innymi lekami [118]. Ponadto cechuje się mniejszą zdolnością indu-

kowania oporności oraz znikomą opornością krzyżową z innymi grupami antybiotyków [119].

Badania kliniczne trzeciej fazy z randomizacją i podwójnie ślepą próbą przeprowadzone u ponad 1000 chorych z CDI, z których jedna grupa otrzymywała doustnie fidaksomycynę w dawce 200 mg $2 \times$ dziennie przez 10 dni, a druga doustnie wankomycynę 125 mg $4 \times$ dziennie przez 10 dni, wykazały zarówno w analizie *intent-to-treat* (ITT), jak i *per protocol* (PP) identyczną skuteczność obu leków. Leki te okazały się natomiast wyraźnie różne w analizie częstości nawrotów zakażenia w ciągu 30 dni od zakończenia terapii. W obu badaniach z fidaksomycyną redukcja nawrotów była statystycznie wyższa dla obu sposobów oceny [badanie amerykańskie: analiza ITT 9,9% ($p = 0,005$); PP 10,7% ($p = 0,004$); badanie amerykańsko-europejskie: odpowiednio, 14,2% ($p = 0,0002$) i 12,5% ($p = 0,002$)]. Różnica ta spowodowała, że fidaksomycyna w obu badaniach łącznie zdecydowanie częściej dawała stałe wyleczenie kliniczne definiowane jako brak nawrotu przez kolejne 30 dni obserwacji (ITT 75,5% i PP 78,6%) niż wankomycyna (odpowiednio: 63,8% i 66,4%).

Crook i wsp. [120] w metaanalizie obu badań (łącznie 1164 chorych) wykazali, że fidaksomycyna redukuje przewlekłą biegunkę, nawroty oraz liczbę zgonów o 40% częściej (95% przedział ufności [CI, *confidence interval*] 26–51%; $p < 0,0001$) niż wankomycyna aż do 40. dnia obserwacji. Niskie stężenie albumin, niska eozynofilia i leczenie CDI przed włączeniem do badania były czynnikami ryzyka przewlekłej biegunki i śmierci do 12. dnia, a CDI w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem było istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu (wszystkie różnice $p < 0,01$). Jej autorzy wskazują, że fidaksomycyna może istotnie poprawić rokowanie w CDI.

Fidaksomycyna u chorych z czynnikami ryzyka nawrotów CDI

W analizie chorych z obu badań rejestracyjnych pod względem wybranych i predefiniowanych czynników ryzyka nawrotu zakażenia wykazano [98]:

- lepszą skuteczność fidaksomycyny u pacjentów, u których wystąpiło CDI w ciągu ostatnich 3 miesięcy (u pacjentów z wcześniejszym epizodem CDI w porównaniu z wankomycyną — 44,5% względnego zmniejszenia odsetka nawrotów CDI) [98];
- rzadsze nawroty oraz częstsze całkowite wyleczenie w populacji starszych osób (≥ 65 lat) leczonej fidaksomycyną;
- podobne wyniki jak wyżej u chorych z ciężkim przebiegiem zakażenia;
- u pacjentów otrzymujących równoczesową antybiotykoterapię kliniczne wyleczenie uzyskano u 90,0% osób leczonych fidaksomycyną w porównaniu z 79,4% osób leczonych wankomycyną ($p = 0,04$),

a nawroty były zmiernie rzadsze (odpowiednio 16,9 v. 29,2%; $p = 0,048$; 42,2% względnego zmniejszenia odsetka nawrotów CDI) [121];

- w przypadku niewydolności nerek fidaksomycyna okazała się zdecydowanie skuteczniejsza od wankomycyny w zapobieganiu nawrotom CDI [98];
- w odniesieniu do zakażeń wywołanych przez szczep BI/NAP1/027 fidaksomycyna i wankomycyna wykazały podobną skuteczność [98].

Fidaksomycyna u chorych onkologicznych

Zwiększone ryzyko CDI szczególnie dotyczy pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych immunosupresyjnie i onkologicznie oraz na jednoczesnej antybiotykoterapii [122]. W subanalizie obu badań trzeciej fazy, w której uczestniczyło 183 chorych na nowotwory, wykazano, że 97,3% pacjentów stosujących fidaksomycynę uzyskuje wyleczenie kliniczne w porównaniu z 87,5% w przypadku wankomycyny ($p = 0,041$). Nawrót po terapii fidaksomycyną miało 14,1% chorych w stosunku do 30,0% pacjentów stosujących wankomycynę ($p = 0,025$) (53% względnego zmniejszenia liczby nawrotów). Trwałe wyleczenie wykazywało odpowiednio 83,6% i 61,3% chorych ($p = 0,03$) (36,4% względnego zwiększenia odsetka trwałych wyleczeń CDI). Iloraz szans wykazał, że fidaksomycyna 5-krotnie częściej niż wankomycyna wywołuje odpowiedź kliniczną (OR 5,07; 95% CI 1,07–23,98; $p = 0,025$) i 3-krotnie częściej niż wankomycyna prowadzi do trwałego wyleczenia (OR 3,22; 95% CI 1,50–6,91; $p = 0,002$) oraz że po wankomycynie ponad 2,6-krotnie częściej dochodzi do nawrotu niż po fidaksomycynie (OR 0,38; 95% CI 0,16–0,89; $p = 0,023$). W analizie wskazuje się, że w tej grupie chorych fidaksomycyna jest zdecydowanie lepszą opcją niż wankomycyna [123].

Bezpieczeństwo i tolerancja fidaksomycyny

W analizie porównawczej fidaksomycyny oraz wankomycyny w obu badaniach rejestracyjnych wykazano identyczne bezpieczeństwo i tolerancję fidaksomycyny oraz wankomycyny [98]. Wśród najczęstszych działań niepożądanych stwierdzono: nudności (2,7%), wymioty (1,2%) i zaparcie (1,2%) [124].

Podsumowanie

W ostatnim dziesięcioleciu narastają częstość występowania zakażeń spowodowanych przez *C. difficile* i ciężkość ich przebiegu. Dotychczas stosowane terapie są niedoskonałe zarówno w leczeniu pierwszorazowych zakażeń, jak i ich nawrotów. Trwają prace nad znalezieniem nowych rozwiązań. Jednym z nich, który ma

udokumentowane dane kliniczne, jest nowy antybiotyk makrocykliczny — fidaksomycyna — wykazujący przewagę nad wankomycyną w obu okolicznościach.

Piśmiennictwo

1. Kelly C.P., Lamont J.T. Antibiotic-associated Diarrhea, Pseudomembranous Enterocolitis, and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Colitis w Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. W: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (red.). Pathophysiology, Diagnosis, Management. 9th Edition, Mosby Elsevier, Philadelphia 2011; 1889–1903.
2. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. Clin. Infect. Dis. 1992; 15: 573–581.
3. Rao S.S.C., Edwards C.A., Austen C.J. i wsp. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin. Gastroenterology 1988; 94: 928–932.
4. Clausen M.R., Bonnvén H., Tvede M. i wsp. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea. Gastroenterology 1991; 101: 1497–1504.
5. Hoerstad T., Carlstedt-Duke B., Lingsaas E. i wsp. Influence of ampicillin, clindamycin, and metronidazole on fecal excretion of short-chain fatty acids in healthy subjects. Scand. J. Gastroenterol. 1986; 21: 621–626.
6. Ponnuel K.M., Rajkumar R., Menon T., Sankaranarayanan V.S. Role of *Candida* in indirect pathogenesis of antibiotic associated diarrhea in infants. Mycopathologia 1996; 135: 145–147.
7. National *Clostridium difficile* Standards Group. Report to the Department of Health. J. Hosp. Infect. 2004; 56 (supl. 1): 1–38.
8. Collignon A., Ticchi L., Depitre C. i wsp. Heterogeneity of *Clostridium difficile* isolates from infants. Eur. J. Pediatr. 1993; 152: 319–322.
9. Högenauer C., Langner C., Beubler E. i wsp. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2418–2426.
10. Johnson S. The *Clostridium difficile* epidemic in the US and Canada: implications and strategies. Abstract booklet of the Symposium *Clostridium difficile*: an old bug with new tricks? Washington, 20th May 2007; 4–10.
11. Pepin J., Valiquette L., Alary M.E. i wsp. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171: 466–472.
12. Delmee M. The *Clostridium difficile* epidemic in Europe: difficulties and diagnosis. Abstract booklet of the Symposium *Clostridium difficile*: an old bug with new tricks? Washington, 20th May 2007; 12–18.
13. Kim J., Smathers S., Prasad P. i wsp. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at Children's Hospitals in the United States, 2001–2006. Pediatrics 2008; 122: 1266–1270.
14. Loo V., Poirier L., Miller M. i wsp. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N. Engl. J. Med. 2005; 23: 2442–2449.
15. McDonald L.C., Killgore G., Thompson A. i wsp. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N. Engl. J. Med. 2005; 23: 2433–2441.
16. Pépin J., Routhier S., Gagnon S., Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. Clin. Infect. Dis. 2006; 42: 758–764.
17. Knoop F. *Clostridium difficile*: clinical disease and diagnosis. Clin. Microb. Rev. 1993; 6: 251–265.
18. Yee J., Dixon C.M., McLean A.P., Meakins J.L. *Clostridium difficile* disease in a department of surgery. The significance of prophylactic antibiotics. Arch. Surg. 1991; 126: 241–246.
19. Triadafilopoulos G., Hallstone A.E. Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. Gastroenterology 1991; 101: 685–691.
20. Hurley B.W., Nguyen C.C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 2177–2184.
21. Bulusu M., Narayan S., Shetler K., Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95: 3137–3141.
22. Price A.B., Davies D.R. Pseudomembranous colitis. J. Clin. Pathol. 1977; 30: 1.
23. Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T. *Clostridium difficile* colitis. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 257–262.
24. Pépin J., Valiquette L., Alary M.E. i wsp. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171: 466–472.

25. Rupnik M., Wilcox M.H., Gerding D.N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7: 526–536.
26. Bauer M.P., Notermans D.W., van Benthem B.H. i wsp.; ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63–73.
27. Alcalá L., Martín A., Marín M. i wsp. Spanish *Clostridium difficile* Study Group. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18: E204–E213.
28. Eyre D.W., Walker A.S., Wyllie D. i wsp. Infections in Oxfordshire Research Database Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (supl. 2): S77–S87.
29. Bauer M.P., Hensgens M.P., Miller M.A. i wsp. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (supl. 2): S149–S153.
30. Marsh J.W., Arora R., Schlackman J.L. i wsp. Association of relapse of *Clostridium difficile* disease with BI/NAP1/027. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 4078–4082.
31. Gravel D., Miller M., Simor A. i wsp.; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 568–576.
32. Hundsberger T., Braun V., Weidmann M. i wsp. Transcription analysis of the genes *tcdA-E* of the pathogenicity locus of *Clostridium difficile*. *Eur. J. Biochem.* 1997; 244: 735–742.
33. Dupuy B., Govind R., Antunes A., Matamouros S. *Clostridium difficile* toxin synthesis is negatively regulated by *TcdC*. *J. Med. Microbiol.* 2008; 57: 685–689.
34. Kuijper E.J., Barbut F., Brazier J.S. i wsp. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill.* 2008; 13: 18942.
35. Pituch H., Bakker D., Kuijper E. i wsp. First isolation of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027/toxinotype III in Poland. *Pol. J. Microbiol.* 2008; 57: 267–268.
36. Richards M., Knox J., Elliott B. i wsp. Severe infection with *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 acquired in Melbourne, Australia. *Med. J. Aust.* 2011; 194: 369–371.
37. He M., Miyajima F., Roberts P. i wsp. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat. Genet.* 2012; 45: 109–113.
38. Nyč O., Pituch H., Matějková J. i wsp. *Clostridium difficile* PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet* 2011; 377: 1407.
39. Pituch H., Obuch-Woszczyński P., Wulfańska D., Młynarczyk G.; Grupa do Badań nad *Clostridium difficile*. Ocena sytuacji epidemiologicznej zakażeń *Clostridium difficile* w Polsce. Pierwsza sieć *C. difficile* w Polsce. XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów „Drobnoustroje bez granic” 5–8 września 2012 Lublin, sesja XIV, Zakażenia przewodu pokarmowego. Książka abstraktów, s. 30.
40. Jones A.M., Kuijper E.J., Wilcox M.H. *Clostridium difficile*: A European perspective. *J. Infect.* 2013; 66: 115–128.
41. Wilcox M.H. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection: in a state of transition or confusion or both? *J. Hosp. Infect.* 2011; 79: 1–3.
42. Chand M.A., Fleming M.J., Wellsted S., Kelsey M.C. Impact of changes in *Clostridium difficile* diagnostic testing on detection of *C. difficile* infection and all England mandatory surveillance data. *J. Hosp. Infect.* 2011; 79: 8–12.
43. NHS Purchasing and Supply Agency, Evaluation report: *Clostridium difficile* toxin detection assays. 2009. www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalasset/documents/digitalasset/dh_127743.pdf (dostęp: 30.09.2011).
44. Bauer M.P., Kuijper E.J., van Dissel J.T.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 1067–1079.
45. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. i wsp.; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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.
46. Carman R.J., Wickham K.N., Chen L. i wsp. Glutamate dehydrogenase is highly conserved among *Clostridium difficile* ribotypes. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 1425–1426.
47. Wilcox M.H. Overcoming barriers to effective recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (supl. 6): 13–20.
48. Shannon-Lowe J., Matheson N.J., Cooke F.J. i wsp. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ* 2010; 340: 641–646.
49. Hryniewicz W., Martirosian G., Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile*. Diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2011; s. 6 (www.antybiotyki.edu.pl).
50. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L. i wsp. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J. Pediatr.* 1999; 135: 564–568.
51. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S. i wsp. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999; 104: e64.
52. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 583–590.
53. Erdevė O., Tiras U., Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J. Trop. Pediatr.* 2004; 50: 234–236.
54. Szajewska H., Setty M., Mrukowicz J. i wsp. Probiotics in Gastrointestinal Diseases in Children: Hard and Not-So-Hard Evidence of Efficacy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 454–475.
55. Szajewska H., Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 960–961.
56. Pozzoni P., Riva A., Bellatorre A.G. i wsp. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 922–931.
57. Bouza E. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (supl. 6): 5–12.
58. Vonberg R.P., Reichardt C., Behnke M. i wsp. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Hosp. Infect.* 2008; 70: 15–20.
59. Ghantaji S.S., Sail K., Lairson D.R. i wsp. Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J. Hosp. Infect.* 2010; 74: 309–318.
60. McGlone S.M., Bailey R.R., Zimmer S.M. i wsp. The economic burden of *Clostridium difficile*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18: 282–289.
61. Kuijper E.J., Coignard B., Tüll P.; ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12 (supl. 6): 2–18.
62. Bignardi G.E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 1998; 40: 1–15.
63. Manian F.A., Meyer L. CDAD rates. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1995; 16: 63–65.
64. Viscidi R., Willey S., Bartlett J.G. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterology* 1981; 81: 5–9.
65. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y., Stamm W.E. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 204–210.
66. Wilcox M.H., Fawley W.N. Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*. *Lancet* 2000; 356: 1324.
67. Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B. i wsp. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47: 43–50.
68. National *Clostridium difficile* Standards Group. Report to the Department of Health. *J. Hosp. Infect.* 2004; 56 (supl. 1): 1–38.
69. Jen M.H., Saxena S., Bottle A. i wsp. Increased health burden associated with *Clostridium difficile* diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 1322–1331.
70. Pascarella F., Martinelli M., Miele E. i wsp. Impact of *Clostridium difficile* infection on pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr.* 2009; 154: 854–858.
71. Das R., Feuerstadt P., Brandt L.J. i wsp. Glucocorticoids are associated with an increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 2040–2049.
72. Howell M.D., Novack V., Grgurich P. i wsp. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 784–790.
73. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C. i wsp. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171: 33–38.
74. Yearsley K.A., Gilby L.J., Ramadas A.V. i wsp. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 613–619.
75. Dial S., Delaney J.A., Schneider V., Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006; 175: 745–748.

76. Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2047–2056.
77. Thomas C., Stevenson M., Riley T.V. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51: 1339–1350.
78. Yee J., Dixon C.M., McLean A.P., Meakins J.L. *Clostridium difficile* disease in a department of surgery. The significance of prophylactic antibiotics. *Arch. Surg.* 1991; 126: 241–246.
79. Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorathi K.M., Davis M.B. 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.
80. Aslam S., Hamill R.J., Musher D.M. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5: 549–557.
81. Wenisch J.M., Schmid D., Kuo H.W. i wsp. Prospective observational study comparing three different treatment regimes in patients with *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56: 1974–1978.
82. Lowy I., Molrine D.C., Leav B.A. i wsp. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 197–205.
83. Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M. i wsp. OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 422–431.
84. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1769–1775.
85. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. i wsp. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913–1918.
86. Norén T., Wullt M., Akerlund T. i wsp. Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C. difficile*-associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 3028–3032.
87. Wullt M., Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54: 211–216.
88. de Lalla F., Privitera G., Rinaldi E. i wsp. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with teicoplanin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33: 1125–1127.
89. de Lalla F., Nicolini R., Rinaldi E. i wsp. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992; 36: 2192–2196.
90. Garey K.W., Jiang Z.D., Bellard A., Dupont H.L. Rifaximin in treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an uncontrolled pilot study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 91–93.
91. Freeman J., Baines S.D., Todhunter S.L. i wsp. Nitazoxanide is active against *Clostridium difficile* strains with reduced susceptibility to metronidazole. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66: 1407–1408.
92. Venuto C., Butler M., Ashley E.D. i wsp. Alternative therapies for *Clostridium difficile* infections. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 1266–1278.
93. Musher D.M., Logan N., Bressler A.M. i wsp. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 41–46.
94. Young G.P., Ward P.B., Bayley N. i wsp. Antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*: double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. *Gastroenterology* 1985; 89: 1038–1045.
95. Huhulescu S., Sagel U., Fiedler A. i wsp. Rifaximin disc diffusion test for *in vitro* susceptibility testing of *Clostridium difficile*. *J. Med. Microbiol.* 2011; 60: 1206–1212.
96. Kotloff K.L., Wasserman S.S., Losonsky G.A. i wsp. Safety and immunogenicity of increasing doses of a *Clostridium difficile* toxoid vaccine administered to healthy adults. *Infect. Immun.* 2001; 69: 988–995.
97. Foglia G., Shah S., Luxemburger C., Pietrobon P.J. *Clostridium difficile*: development of a novel candidate vaccine. *Vaccine* 2012; 30: 4307–4309.
98. Cornely O.A. Current and emerging management options for *Clostridium difficile* infection: what is the role of fidaxomicin? *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18 (supl. 6): 28–35.
99. Brandt L.J., Aroniadis O.C., Mellow M. i wsp. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1079–1087.
100. Guo B., Harstall C., Louie T. i wsp. Systematic review: fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 865–875.
101. Hamilton M.J., Weingarden A.R., Sadowsky M.J., Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 761–767.
102. van Nispen tot Pannerden C.M., Verbon A., Kuipers E.J. Recurrent *Clostridium difficile* infection: what are the treatment options? *Drugs* 2011; 71: 853–868.
103. Surawicz C.M. Treatment challenges in *Clostridium difficile*-associated disease: severe refractory and recurrent disease. Abstract booklet of the Symposium *Clostridium difficile*: an old bug with new tricks? Washington, 20th May 2007; 20–30.
104. Gerding D.N., Muto C.A., Owens R.C. Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (supl. 1): S32–S42.
105. Johnson S., Schriever C., Galang M. i wsp. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 846–848.
106. Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg R.N. i wsp. 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.
107. Schwan A., Sjolín S., Trottestam U. i wsp. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of normal feces. *Scand. J. Infect. Dis.* 1984; 16: 211–215.
108. Russell G., Kaplan J., Ferraro M. i wsp. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 2010; 126: 239–242.
109. Brandt L.J., Aroniadis O.C., Mellow M. i wsp. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1079–1087.
110. You D.M., Franzos M.A., Holman R.P. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 632–633.
111. Petrof E.O., Gloor G.B., Vanner S.J. i wsp. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1: 3.
112. Sougioultzis S., Kyne L., Drudy D. i wsp. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 128: 764–770.
113. Babakhani F., Gomez A., Robert N., Sears P. Killing kinetics of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. *J. Med. Microbiol.* 2011; 60: 1213–1217.
114. Louie T.J., Emery J., Krulicki W. i wsp. OPT-80 eliminates *Clostridium difficile* and is sparing of bacteroides species during treatment of *C. difficile* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53: 261–263.
115. Tannock G.W., Munro K., Taylor C. i wsp. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. *Microbiology* 2010; 156: 3354–3359.
116. Babakhani F., Gomez A., Robert N., Sears P. Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55: 4427–4429.
117. Shue Y.K., Sears P.S., Shangle S. i wsp. Safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of OPT-80 in healthy volunteers following single and multiple oral doses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52: 1391–1395.
118. Mullane K.M., Gorbach S. Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2011; 9: 767–777.
119. European Medicines Agency. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) Assessment report for DIFCLIR (fidaxomicin), 22 September 2011; EMA/857570/2011. London 2011.
120. Crook D.W., Walker A.S., Kean Y. i wsp.; Study 003/004 Teams. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (supl. 2): S93–S103.
121. Mullane K.M., Miller M.A., Weiss K. i wsp. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53: 440–447.
122. Hojsak I., Ferenc T., Bojanić K. i wsp. Incidence of *Clostridium difficile* infection in children with inflammatory bowel disease compared to oncology and immunocompetent patients. *Digestion* 2012; 86: 6–11.
123. Cornely O.A., Miller M., Fantin B. i wsp. Clinical outcomes for cancer patients with *Clostridium difficile* infection. Abstract 2289. 22nd ECCMID, 31 march – 3 April 2012, London.
124. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dificlir 200 mg tabletki powlekanie, 03/2012.