

Rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*: značenje i terapija

Antun BEUS, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog

Odjel za infektivne bolesti
Opća bolnica Varaždin

Ključne riječi

Clostridium difficile
rekurirajuća infekcija
terapija

Key words

Clostridium difficile
recurrent infection
treatment

Primljeno: 2011-06-23

Received: 2011-06-23

Prihvaćeno: 2011-09-22

Accepted: 2011-09-22

Aktualnost infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*

C. difficile je danas najznačajniji i najčešći uzročnik nozokomijalne dijareje s potencijalno fatalnim posljedicama. Kako su infekcije uzrokovane *C. difficile* (CDI) sve učestalije, a i klinički postaju teže, njihovo javnozdravstveno značenje postaje sve veće. U posljednjem desetljeću incidencija CDI je porasla nekoliko puta, a problem je postao još značajniji pojavom novijeg virulentnijeg soja koji uzrokuje teže slike bolesti i uzrokuje veću smrtnost [1] (Slika 1).

Poznato je da su glavni uzroci pojave CDI ekspozicija antibiotiku ili kemoterapeutiku (antineoplastiku), zatim visoka dob, komorbiditet i boravak u hospitalnom ambi-

Pregledni rad

Rekurirajuće infekcije uzrokovane *C. difficile* predstavljaju sve veći terapijski problem. One iscrpljuju i frustriraju pacijente, a zdravstvu uzrokuju dodatne troškove. Za njihovo liječenje i prevenciju nema pouzdanih metoda. Ispitivani su mnogi alternativni, moguće uspješni postupci liječenja, uključujući primjenu smanjujućih ili pulsniha doza vankomicina, alternativnih antibiotika, toksin-vezujućih supstancija, probiotika, fekalne transplantacije i pasivne i aktivne imunizacije. Nažalost, dobiveni rezultati ne podržavaju niti jedan alternativni terapijski postupak jer nisu provedena randomizirana ispitivanja na dovoljnom broju pacijenata. Pojava novih virulentnih sojeva *C. difficile* i pojava infekcija prethodno zdravih osoba bez predisponirajućih čimbenika ukazuje na hitnu potrebu za uspješnom i pouzdanom strategijom liječenja.

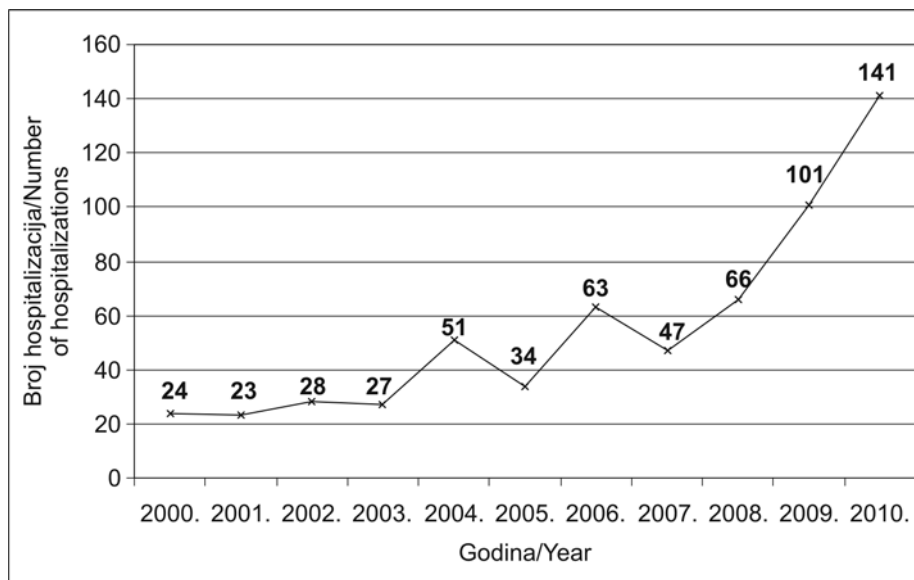
Recurrent *Clostridium difficile* infections: significance and treatment

Review article

Recurrent *C. difficile* infections (CDI) have emerged as an increasing treatment problem. These conditions exhaust and frustrate patients, and cause additional expenses to the health care system. There are no reliable methods for the treatment and prevention of recurrent episodes of CDI. Many alternative potentially effective strategies have been explored, including tapered or pulsed dosing of vancomycin, other antibiotics, toxin-binding agents, probiotics, fecal transplantation and passive and active immunization. Unfortunately, obtained results failed to support any particular treatment strategy because there have been no randomized studies with a sufficient number of patients conducted so far. The development of new virulent strains of *C. difficile* and the emergence of infections in previously low-risk population highlight also the need for successful and safe treatment strategies.

jentu. Od nedavno je zapaženo da dodatne čimbenike rizika za dobivanje CDI čine kronične upalne bolesti crijeva – ulcerozni kolitis i Crohnova bolest (IBD) [2], ali i farmakološka blokada gastričnog aciditeta prvenstveno blokatorima protonske pumpe [3].

Porast smrtnosti od CDI koja se bilježi od 2000. godine povezana je s pojavom hipervirulentnog soja *C. difficile* ribotip 027 koji je karakteriziran znatno jačom produkcijom toksina A i B, rezistencijom na fluorokinolone i stvaranjem binarnog toksina [4]. Nepovoljno je i to da kod velikog broja odraslih nisu više prisutni karakteristični predisponirajući čimbenici koji doprinose pojavi CDI. Istovremeno se u Sjevernoj Americi zapaža i sve veći broj oboljelih od CDI u dječjoj populaciji, gdje se bilježi za preko 50 % više oboljelih i to nevezano za antibiotsku terapiju [5, 6].



Slika 1. Broj hospitaliziranih bolesnika s dokazanom infekcijom *C. difficile* u razdoblju 2000. – 2010. godine u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Figure 1. The number of hospitalized patients with proven *C. difficile* infection treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb, in the period from 2000 to 2010

Dodatni problem: rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*

Na nesreću, oko 20 % onih koji su preboljeli prvu ataku CDI oboljet će ponovno od CDI [7]. Kod 45 % bolesnika koji su imali jedan recidiv, ponavljaju se epizode CDI mjesecima pa čak i godinama, što može u konačnici dovesti do enteropatije s gubitkom bjelančevina i iscrpljenja organizma [8]. Rekurirajuće CDI osim što donose dodatne troškove sustavu zdravstva zbog ponavljanih hospitalizacija i većih troškova liječenja, predstavljaju trajnu frustraciju za pacijente.

Rekurirajuće CDI nastaju zbog dva razloga: zbog klijanja vegetativnih formi *C. difficile* iz zaostalih spora u kolonu ili pak zbog reinfekcije novim sojem *C. difficile*. Koliki je udio recidiva prema reinfekcijama nije posve razjašnjeno. Prema nekim ranijim istraživanjima 33–48 % rekurirajućih CDI posljedica je reinfekcije novim sojem *C. difficile* [9, 10].

Recidivi uzrokovani istim sojem javljaju se prosječno 14,5 dana nakon završenog liječenja CDI, dok je kod reinfekcije period do ponovnog oboljenja duži, prosječno oko 42,5 dana [11].

Glavni čimbenik koji pridonosi rekuriranju CDI vjerojatno je slabi imuni odgovor na infekciju uzrokovanu *C. difficile*. Ustanovljeno je da pacijenti s recidivima CDI imaju znatno niže razine specifičnih IgM i IgG protutijela kao i fekalnog IgA na toksin A u odnosu na pacijente bez recidiva [12, 13].

Drugi razlog je svakako trajno smanjenje raznolikosti fiziološke flore kolona koja prirodno ograničava širenje *C. difficile* [14, 15]. Kod oboljelih od CDI i onih s rekurirajućim CDI nađeno je da se crijevna flora znatno razlikuje od zdravih u bogatstvu filotipova [15]. U intestinalnom traktu zdravog čovjeka prevladavaju bakterije koljena *Bacteroidetes* i *Firmicutes*. Molekularne tehnike nezavisne kultivacije pokazale su da čak preko 5600 vrsta čini visoko kooperativnu mikrofloru GI trakta [16]. Komenzalni organizmi žive u stanju homeostaze, koja dijelom održava zdravlje domaćina supresijom rasta patogenih mikroorganizama. Primjena antibiotika može remetiti ovaj ekološki ekvilibrij reducirajući prirodenu "kolonizacijsku rezistenciju" [17]. Može se reći da CDI nastaje zbog dramatičnog razaranja i debalansa komenzalne crijevne mikroflora koja inače funkcionira u dobrom uzajamnom međuodnosu s domaćinom.

Dodatni čimbenici koji pogoduju ponavljanju CDI slični su onima koji uzrokuju i primarnu CDI: starija dob, duga hospitalizacija, primjena antacida, nastavak antimikrobne terapije koja ne djeluje na *C. difficile* [18].

Kako liječiti i prevenirati rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*

Učestalost pravih reinfekcija uzrokovanih drugim sojevima *C. difficile* može se smanjiti rigoroznijim mjerama suzbijanja bolničkih infekcija. Međutim, liječenje recidiva CDI zbog klijanja zaostalnih spora u kolonu predstavlja veliki problem.

Antimikrobno liječenje

U liječenju CDI uglavnom se koriste dva antimikrobi-ka: **metronidazol** i **vankomicin**. Povremeni neuspjesi liječenja, poglavito metronidazolom, porasli su istovremeno s pojavom novog virulentnog soja *C. difficile* 027 [19, 20]. Prije toga su uspjesi ovim lijekom u liječenju CDI bili oko 95 %, dok se u novijim radovima spominje uspjeh liječenja metronidazolom kod teških kliničkih oblika bolesti od 62–78 % [21, 22]. U liječenju srednje teških CDI može se reći da su metronidazol i vankomicin podjednako uspješni. Vankomicin (peroralni) se koristi tek kao druga linija liječenja zbog njegove više cijene i da bi se preveniralo stvaranje na vankomicin rezistentnog enterokoka u bolničkoj sredini. Usput spominjemo da su noviji radovi pokazali da je kod srednje teških CDI doza vankomicina od 4×125 mg podjednako učinkovita kao i viša doza, ona od 4×250 mg [23]. Kod teških kliničkih oblika CDI vankomicin ima prednost, [21, 22, 23] a doza se može u takvim slučajevima povisiti do najviše 2 g dnevno. Kod pacijenata s ileusom ili toksičnim megakolonom oralno primijenjen antibiotik neće dospjeti do kolona te se treba dati metronidazol intravenozno ($3\text{--}4 \times 500$ mg). Metronidazol se resorbira u tankom crijevu i izlučuje u upalno promijenjenom kolonu. Smatra se da vankomicin primijenjen intravenozno ne dopijeva do kolona te ga se iznimno može dati putem nazogastrične sonde ili u klizmi [23]. Rekurirajuće CDI javljaju se podjednako nakon liječenja metronidazolom kao i nakon liječenja vankomicinom [24].

Danas prevladava stav, a takav navodi i ESCMID-ov napatuk o liječenju CDI, [25] da bi prvi recidiv CDI trebalo liječiti istim lijekom kao i prvu epizodu CDI – metronidazolom ili vankomicinom ovisno o tome koji je od njih prvi puta upotrijebljen.

Sljedeće recidive se preporučuje liječiti samo vankomicinom (4×125 mg/10 dana peroralno) zbog lakše podnošljivosti i potencijalne neurotoksičnosti i hepatotoksičnosti metronidazola. Da bi se preveniralo ponovne recidive neki autori preporučuju po smirenju simptoma liječenje nastaviti postupnim smanjivanjem doze vankomicina (2×125 mg/7 dana, potom 1×125 mg/7 dana) te iza toga pulsnom terapijom (125 mg svaki 2./3. dan tijekom 2–8 tjedana) [18, 25, 26].

Umjesto vankomicina može se davati teikoplanin (2×100 mg peroralno).

Drugačiji pokušaji

Pored navedenog liječenja, koje nije uvijek uspješno, u prevenciji recidiva postoje i drugi različiti pokušaji da ih se suzbije. Tako se pokušava s primjenom alternativnih antibiotika, davanjem preparata koji vezuju toksine, korištenjem probiotika i prebiotika, fekalnom obnovom ili imunološkim liječenjem.

Alternativni antimikrobici

Od alternativnih antimikrobika postoje stanovita iskustva s **rifaksiminom**, derivatom rifamicina koji se za razliku od ovoga slabo resorbira iz probavnog trakta te postiže vrlo visoke fekalne koncentracije, a neznatno mijenja sastav fekalne flore [27]. Na animalnom modelu se pokazao u prevenciji recidiva superiornijim od vankomicina ($p < 0,01$) [28]. Daje ga se nakon provedenog liječenja vankomicinom da bi imao učinak "lovca" na zaostale klice *C. difficile* u dozi od 2×400 mg tijekom 2 tjedna. Ograničavajući faktor za rifaksimin je porast rezistencije na ovaj lijek, slično kao i na rifamicin, osobito kod epidemijskog soja 027 [29].

Novi makrociklički antibiotik tzv. **OPT-80**, koji se primijenjen oralno slabo ili gotovo uopće ne resorbira iz probavnog trakta, *in vitro* se pokazao vrlo učinkovitim u malim dozama na *C. difficile* [30]. Budući da ima uži spektar djelovanja na gram-pozitivne aerobne i anaerobne bakterije mogao bi se očekivati manji broj recidiva [30].

Antiprotozoarno-antihelmintički preparat **nitazoksamid** pokazao se u provedenom ispitivanju podjednako učinkovit kao i vankomicin u liječenju CDI (2×500 mg/10 dana), [31] ali potrebna su također dodatna ispitivanja.

Preparati koji vezuju toksine

Od preparata koji vezuju toksine korišten je **kolestiramin**, anion-izmjenjivačka smola, sa svrhom vezivanja toksina *C. difficile*. Davao se kao dodatno sredstvo antibioticima u liječenju CDI. Iako se činilo da su prvi rezultati bili dobri, odustalo se od njegove primjene zbog mogućeg afiniteta za vankomicin i slabljenja afiniteta za toksin *C. difficile* [11]. Noviji preparat vezač toksina polimer **tolevamer** pokazao se na animalnom modelu 16 puta učinkovitijim od kolestiramina u vezivanju A-toksina *C. difficile*, [32] dok se na modelu humanog crijeva pokazao neučinkovitim [33].

Probiotici i prebiotici

Obnova sastava normalne crijevne flore je alternativna metoda za liječenje rekurirajućih CDI u slučaju kada je konvencionalno liječenje antibioticima zakazalo. Najčešće se u tzv. bioterapiji koriste **probiotici**.

Glavnu skupinu probiotskih pripravaka, koja se koristi u prehrani i bioterapiji čini velika skupina bakterija označenih kao bakterije mliječne kiseline (*Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *Bifidobacterium* spp.). One su inače važni sastavni dio zdrave humane flore probavnog trakta. Uz ove bakterije koristi se probiotička uloga i drugih mikroba, koji se inače normalno ne nalaze u probavnom traktu kao npr. apatogena gljiva *Saccharomyces boulardii*. Oralno davani probiotici kao živi mikroorganizmi trebali bi djelovati nakon ingestije, tako što bi

koristili domaćinu mijenjajući imunitet sluznica i opći imunitet; popravljali bi nutritivski i mikrobní disbalans u probavnom traktu [34].

Iako se probiotici koriste stoljećima u humanoj prehrani, tek nedavno su rađena neka klinička istraživanja. Većina radova u kojima je istraživana korist probiotika uglavnom je insuficijentna [35, 35]. Klinička primjena navedenih i drugih rezultata je ograničena zbog nedostatka odgovarajućih komparativnih istraživanja s prihvatljivim probiotičkim preparatima i definiranim dozama.

Još uvijek nisu znanstveno razjašnjeni mehanizmi kojima bi probiotici povoljno djelovali na domaćina, odnosno kako suprimiraju patogene uzročnike. Osnovno pitanje je čime se probiotici natječu prema patogenim mikroorganizmima za ograničeni broj receptora na epitelnim stanicama kolona. Zna se da probiotici luče antimikrobne tvari; stimuliraju lučenje mucina što sprječava patogene bakterije da se vezuju za receptore. Mogu pojačati aktivnost intestinalnog imunog sistema stimulacijom makrofaga i NK-stanica, potiču proliferaciju limfocita i pojačavaju sekreciju imunoglobulina A. Neki probiotici mogu utjecati na sluzničke i sistemne imune funkcije na mnogim razinama uključivši stimuliranje sluzničkog stvaranja interleukina-10 i sistemnog T2-pomoćničkog odgovora [34]. Ostaje, međutim, da se ustanovi koji i da li ikoji od ovih mehanizama ima povoljni utjecaj na mijenjanje patofiziologije bolesti probavnog trakta. Jednom kada zaštitni mehanizmi budu proučeni, moći će se ustanoviti koji bakterijski speciji imaju povoljan učinak i u kojoj dozi.

Uvriježeno je davanje probiotika u fermentiranim mliječnim proizvodima, ali se mogu primjenjivati i u kapsulama ili u tabletama. Kod davanja probiotika pitanje je kako osigurati njihovo preživljavanje prolazom kroz gornji dio probavnog trakta, a zatim je pitanje u kojoj dozi i koliko dugo ih se mora uzimati da bi kolonizirali kolon i zadržali se u njemu.

Na tržištu postoji veliki broj različitih pripravaka probiotičkih sojeva spravljenih od pojedinačnih ili kombiniranih mikroorganizama. Međutim, u ponuđenim proizvodima na tržištu nema jamstva da uvijek sadrže na etiketi navedene bakterije ili pak da su one žive [37]. Obično proizvodi sadrže manji broj bakterija od navedenog na etiketi. S druge strane niti se ne zna koja je točno potrebna količina mikroorganizama da bi se postigao terapijski učinak. U radovima s donekle uspješnim rezultatima korišten je *Lactobacillus rhamnosus* GG (Gorbach i Goldin) u dozi od 1×10^{10} živih mikroorganizama na dan i gljivica *S. boulardii* u dozi od 1 g/dan [34].

Lactobacillus rhamnosus soj GG je jedini soj za kojega je utvrđeno da tolerira žuč i želučanu kiselinu [38]. Adherira na crijevne stanice *in vitro* i stvara antimikrobnu tvar. *Saccharomyces boulardii* je rezistentan na želučani aciditet [39]. Stvara proteazu koja inaktivira toksin A i B C. *difficile* i njihove receptore na animalnom modelu [32].

Drugi laktobacili imaju također kvalitete da budu dobri probiotici. Tako *L. acidophilus* i *L. casei* stimuliraju plazma-stanice na stvaranje IgA. Laktobacili induciraju produkciju interleukina-12, IL-18 i γ -interferona u mononuklearnim stanicama u humanoj perifernoj krvi [40].

U provedenim ispitivanjima probiotike se najčešće davalo uz antimikrobnu terapiju. Najbolje rezultate u liječenju rekurirajućih CDI se dobilo u istraživanjima gdje je korištena nepatogena gljiva *S. boulardii* [41, 42]. Kada se nakon liječenja vankomicinom (2 g dnevno kroz 10 dana) nastavilo s primjenom *S. boulardii* (1 g dnevno peroralno kroz 28 dana) stopa recidiva se približno značajno smanjila u odnosu na vankomicin s placebom (50:16 %; $p = 0,05$) [41]. Podjednake rezultate se dobilo u radu kada se davao metronidazol 10 dana zajedno sa *S. boulardii* [42]. Za razliku od ovih rezultata, u ispitivanju na malom uzorku kada se davao metronidazol 10 dana i *Lactobacillus* spp. 38 dana, nije bilo razlike prema placebo grupi [43].

Probiotici su uglavnom sigurni za primjenu, ali postoje izvješća o bakterijemiji *Lactobacillus rhamnosus* GG i drugih laktobacila [44, 46] te fungemiji *S. bolularidii* [46, 47, 48] kod imunodeficientnih pacijenata.

Prebiotici su neprobavljivi sastavni dijelovi hrane, niskomolekularni ugljikohidrati, koji povoljno djeluju selektivno stimulirajući rast i djelovanje stanovitog broja korisnih bakterija, a suprimirajući rast štetnih. Ne mogu se hidrolizirati ili apsorbirati u gornjem dijelu probavnog trakta, ali su dostupni bakterijama koje se nalaze u kolonu. Nalaze se u nekom povrću, a proizvode se i industrijski. Tu spadaju fruktooligosaharidi (FOS), inulin, laktuloze i sl. Mogu se davati zajedno s probioticima da bi se postiglo simbiotsko djelovanje. Ova kombinacija pomaže probiotičkim bakterijama preživljavanje pri prolazu kroz gornji dio probavnog trakta te njihovu implantaciju u kolonu, a stimuliraju i endogene bakterije [34]. U kontroliranoj studiji FOS davan u dozi od 15 g/dan povisio je 10 puta broj *Bifidobacterium* spp. u fecesu, dok je reducirao broj klostridija i enterobakterija [49]. U ovoj dozi FOS može uzrokovati nepoželjne gastrointestinalne simptome.

Fekalna transplantacija

Najbolje složena mješavina probiotičkih bakterija je sveukupna fekalna flora [50]. S obzirom na kompleksnost humanog gastrointestinalnog trakta pretpostavljalo se da bi najbolji način za postizanje tog zadatka bila obnova crijevne flore prijenosom bakterija – kompletne fiziološke mikroflore koja se nalazi u fecesu zdravog donatora. Do sada je publicirano više studija [51–55] o liječenju bakterioterapijom (fekalnom transplantacijom) putem rektalne instilacije [51], nazogastrične infuzije [53] ili pomoću kolonoskopa [52].

Fekalna bakterioterapija koristi kompletnu normalnu humanu floru kao terapijsku probiotičku mješavinu živih

organizama [52]. Točan mehanizam djelovanja fekalne bakterioterapije nije posve jasan. Moguće je da donatorova zdrava crijevna mikroflora ili drugi solubilni sastojci u stolici suprimiraju *C. difficile* kompeticijom za nutrijente ili receptore te njegovom direktnom neutralizacijom ili pak poticanjem funkcije crijevne barijere ili oporavka tkiva. Dodatno crijevne bakterije mogu mijenjati primarni imunitet lučenjem antimikrobnih supstancija (npr. bakteriocina), povećanjem ekspresije antiinflamatornih čimbenika (npr. transformiranjem faktora rasta β , interleukina-10), suprimiranjem proupalnih čimbenika (npr. blokadom degradacije inhibitora nuklearnog faktora κ B), stimulacijom protektivnih prirodnih imunih odgovora (npr. aktiviranjem dendritičnih stanica) ili stimulacijom fagocita, NK-stanica i regulatornih T-stanica [17, 53].

Prema podacima u literaturi fekalna bakterioterapija, ako je na vrijeme primijenjena imala je dramatično povoljan i dugotrajan uspjeh [53, 54, 55]. Pri tome se uzimala svježa stolica donatora iz obiteljskog kruga bolesnika (od supruga, oca, majke i sl.) s time da je prethodno trebalo kod donatora isključiti moguće rizične infekcije (pretragom seruma na HIV, hepatitis B i C, stolice na infekciju *C. difficile*, bakterijske i parazitarne infekcije). Ograničenje ove terapije u rutinskoj upotrebi je potencijalna opasnost prijenosa neidentificiranih infekcijskih uzročnika, invazivnost postupka, cijena pretraga donatora i konačno estetska strana cijelog zahvata.

Nešto estetičnije i manje rizično je davanje mješavine anaeroba u klizmi što može rezultirati uklanjanjem *C. difficile*. Pet pacijenata s recidivirajućim pseudomembranoznim kolitisom liječeno je tako rektalnom instilacijom 10 različitih fakultativno aerobnih i anaerobnih bakterija s brzim nestankom *C. difficile* i njegovih toksina iz stolice [51]. Ovaj rad je ujedno pokazao da je *Bacteroides* spp. bio odsutan za vrijeme bolesti, a po izlječenju je bio prisutan u stolici. To bi ukazivalo da kolonizacija *Bacteroides* spp. ima posebno važnu ulogu u održavanju normalne funkcije crijeva [51, 56]. Sposobnost *Bacteroides* spp. u obnovi crijevne homeostaze je možda povezano s njegovom produkcijom β -laktamaze [38].

Imunoterapija

Postoji nekoliko izvješća o intravenoznoj primjeni **imunoglobulina** kod teških oblika recidivirajućih CDI s dugotrajnim proljevom. Imunoglobuline se davalo obično u nekoliko doza (1–6), po dozi prosječno 400 mg/kg tjelesne težine [57, 58]. Ne postoje sigurni podaci o koristi ovog liječenja. S obzirom da se imunoglobuline davalo bolesnicima s uznapredovalim pseudomembranoznim kolitisom, ishod terapije nije uvijek bio povoljan [57].

S time u vezi je i ideja o proizvodnji **hiperimunog seruma** s visokim titrovima protutijela na toksine *C. difficile*, no za sada takav još nije dostupan [56]. Također pos-

toji i ideja o **aktivnoj imunizaciji** A i B toksoidom *C. difficile*. Pokus se pokazao uspješnim kod tri pacijenta [59].

Ultimum refugium: kirurška terapija

Kod pojave komplikacija pseudomembranoznog kolitisa (ileus, toksični megakolon, perforacija crijeva) treba pristupiti hitnoj kolektomiji. Prema vlastitom iskustvu kod uznapredovale bolesti smrtnost kirurškog zahvata je visoka te se treba za njega na vrijeme odlučiti.

Konačni zaključak?

Na kraju se postavlja pitanje: kako zapravo adekvatno terapijski pristupiti problemu CDI i posljedičnih rekurirajućih CDI? S obzirom da postoji niz raznolikih mogućnosti, kako se iz prikazanoga može vidjeti, zaključak je da za sada nema posve pouzdanog i zadovoljavajućeg odgovora.

Pseudomembranozni kolitis uzrokovan CDI predstavlja hitnu i nerijetko životno ugrožavajuću bolest; stoga terapeut uz osnovne smjernice liječenja mora poznavati i alternativne terapijske mogućnosti, znati kada i kako ih primijeniti da bi pravovremeno spriječio nepoželjan ishod bolesti.

U svjetlu stalno rastuće učestalosti CDI uz sve češće registriranje fatalnih hipervirulentnih sojeva, a s time da provedena terapijska istraživanja nisu u potpunosti dala pravi odgovor, hitno su neophodna znanstveno utemeljena randomizirana klinička istraživanja s dovoljnim brojem pacijenata koja će moći dati učinkovite i pouzdane preporuke za liječenje CDI.

Literatura

- [1] Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile—more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932–40.
- [2] Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 339–44.
- [3] Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 613–9.
- [4] Stabler RA, Dawson LF, Phua LT, Wren BW. Comparative analysis of BI/NAP1/027 hypervirulent strains reveals novel toxin B-encoding gene (tcdB) sequences. *J Med Microbiol* 2008; 57: 771–5.
- [5] Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in Clostridium difficile-related hospitalizations among infants in the United States, 2000–2005. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(12): 1111–3.
- [6] Warny M, Pepin J, Fang A, i sur. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366(9491): 1079–84.
- [7] Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(9): 549–57.

- [8] McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(7): 1769–75.
- [9] Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2386–8.
- [10] Tang-Feldman Y, Mayo S, Silva Jr J Jr, Cohen SH. Molecular analysis of *Clostridium difficile* strains isolated from 18 cases of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3413–4.
- [11] Johnson S, Adelman A, Clabots CR, Peterson LR, Gerding DN. Recurrences of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism. *J Infect Dis* 1989; 159: 340–3.
- [12] Warny M, Vaerman JP, Avesani V, Delmée M. Human antibody response to *Clostridium difficile* toxin A in relation to clinical course of infection. *Infect Immun* 1994; 62: 384–9.
- [13] Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001; 357: 189–93.
- [14] Wilson KH. The microecology of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 1993; 16: S214–8.
- [15] Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, i sur. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008; 197: 435–8.
- [16] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JJ. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915–20.
- [17] Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology* 2009; 136: 2015–31.
- [18] Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403–10.
- [19] Musher DM, Aslam S, Logan N, i sur. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1586–90.
- [20] Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, Smaill F, Lee C. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for the treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 547–52.
- [21] Pepin J, Alary ME, Valiquette L, i sur. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1591–7.
- [22] Fernandez A, Anand G, Friedenberg F. Factors associated with failure of metronidazole in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 414–8.
- [23] Yoo J, Lightner AL. *Clostridium difficile* Infections: What Every Clinician Should Know. *Perm J* 2010; 14: 35–40.
- [24] 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: 302–7.
- [25] 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: 1067–79.
- [26] McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769–75.
- [27] Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846–8.
- [28] Kokkotou E, Moss AC, Michos A, i sur. Comparative efficacies of rifaximin and vancomycin for treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and prevention of disease recurrence in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1121–6.
- [29] Curry SR, Marsh JW, Shutt KA, i sur. High frequency of rifampin resistance identified in an epidemic *Clostridium difficile* clone from a large teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 425–9.
- [30] Gerber M, Ackermann G. OPT-80, a macrocyclic antimicrobial agent for the treatment of *Clostridium difficile* infections: a review. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 547–53.
- [31] Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e41–6.
- [32] Kurtz CB, Cannon EP, Brezzani A, i sur. GT160-246, a toxin binding polymer for treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2340–7.
- [33] Baines SD, Freeman J, Wilcox MH. Tolevamer is not efficacious in the neutralization of cytotoxin in a human gut model of *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2202–4.
- [34] Madsen KL. The use of probiotics in gastrointestinal disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 817–22.
- [35] Sartor RB. Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 44–50.
- [36] Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 146–55.
- [37] Hamilton-Miller JM, Shah S, Winkler JT. Public health issues arising from microbiological and labelling quality of foods and supplements containing probiotic microorganisms. *Public Health Nutr* 1999; 2(2): 223–9.
- [38] Surawicz CM. Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(Suppl 2): 64–70.
- [39] Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67: 302–7.
- [40] Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, i sur. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun* 1998; 66: 6058–62.
- [41] Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, i sur. 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: 1012–7.
- [42] McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 409–15.
- [43] Wullt M, Hagslätt ML, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 365–7.

- [44] Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, i sur. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 62–9.
- [45] Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115: 178–81.
- [46] Niault M, Thomas F, Prost J, Ansari FH, Kalfon P. Fungemia due to *Saccharomyces* species in a patient treated with enteral *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 930.
- [47] Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM, i sur. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 41–3.
- [48] Graf C, Gavazzi G. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an immunocompromised patient not treated with *Saccharomyces boulardii* preparation. *J Infect* 2007; 54: 310–1.
- [49] Hayakawa K, Mizutani J, Wada K i sur. Effects of soybean oligosaccharides on human faecal microflora. *Microb Ecol Health Dis* 1990; 3: 293–303.
- [50] Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2009; 15: 285–9.
- [51] Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989; 1: 1156–60.
- [52] Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(6): 475–83.
- [53] Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 2010; 126: e239–42.
- [54] Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354–60.
- [55] Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 562–6.
- [56] Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: causality and therapeutic approaches. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: S33–6.
- [57] Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 882–4.
- [58] Beales IL. Intravenous immunoglobulin for recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Gut* 2002; 51: 456.
- [59] Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, i sur. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 128: 764–70.

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA INFEKTIVNE BOLESTI
ODJEL ZA INFEKTIVNE BOLESTI OPĆE BOLNICE "DR. IVO PEDIŠIĆ" SISAK

organiziraju

81. ZNANSTVENO STRUČNI SIMPOZIJ s međunarodnim sudjelovanjem
"NOVOSTI U INFEKTOLOGIJI"

Topusko, 3.-5. svibnja 2012.

Kontakt osoba: Nevenka Jakopović, oec., e-mail: njakopovic@bfm.hr

Više informacija na web stranici: www.bfm.hr