

Terapijski tretman rekurirajuće crijevne infekcije uzrokovane *Clostridium difficile* – prikaz slučaja

*Therapeutic treatment of recurrent intestinal infection caused by
Clostridium difficile – case report*

Dobrinka Petković, Borislav Vuković*

Sažetak

Clostridium difficile infekcije (CDI) vodeći su uzrok nozokomijalne dijareje, a u 20-30% slučajeva povezuje se s postantimikrobnom dijarejom i stopom mortaliteta od 1-5%, ujedno je *C. difficile* treći po redu uzročnik infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi. Incidencija CDI i rekurirajućih infekcija je u porastu, unatoč efikasnim tretmanima. Rizik recidiva nakon prve epizode CDI je oko 25%, te više od 45 % nakon prvog relapsa. Metronidazol ili vankomicin preporučeni su u liječenju prve epizode, a za tretman druge i sljedećih epizoda bolesti, vankomicin ili fidaksomicin. Međutim, standardna antibiotska terapija nije dovoljno efikasna u prevenciji i liječenju rekurirajućih CDI, a pojava hipervirulentnog izolata *C. difficile* BI/NAP1/027 dodatno je veliki izazov u traženju novih antimikrobnih i alternativnih metoda liječenja. Cilj ovoga rada je prikazati epidemiološke i kliničke osobitosti, te terapijski tretman klinički srednje teškog multiplo rekurirajućeg enterokolitisa uzrokovanog *C. difficile* u 83-godišnje bolesnice, te efikasnost i sigurnost primjene inovativnog makrocikličkog antibiotika fidaksomicina u liječenju rekurirajuće CDI, koji se u prikazu našega slučaja pokazao superiornijim u odnosu na metronidazol i vankomicin.

Ključne riječi: rekurirajuća *C. difficile* infekcija (CDI), čimbenici rizika, terapija, fidaksomicin

Summary

Clostridium difficile infections (CDI) are the leading cause of nosocomial diarrhea, representing 20-30% of diarrhea caused by antibiotics, and the mortality rate of 1 to 5%. *C. difficile* also is the third cause of infections associated with health care. The incidence of CDI and recurrent infections is increasing in spite of effective treatments. The risk of recurrence after the first episode of CDI is about 25% and more than 45% after the first relapse. Metronidazole or vancomycin are recommended in the treatment of the first episode, and for the treatment of the second and following episodes of diseases vancomycin or fidaxomicin is recommended. However, standard antimicrobial therapy is not effective enough in the prevention and treatment of recurrent CDI. The recent emergence of the hypervirulent strain BI/NAP1/027 of *C. difficile* is a further major challenge in the search for new antimicrobial and alternative methods of treatment. The aim of this paper is to present the epidemiological and clinical features and therapeutic treatment of mild-to-moderate clinical form of recurrent enterocolitis caused by *C. difficile* in 83 year-old patient, and show the efficiency and safety of fidaxomicin, innovative macrocyclic bactericidal antibiotics, in the treatment of recurrent CDI which, in our case, demonstrated superior in comparison to vancomycin and metronidazole.

Key words: recurrent infection *C. difficile* (CDI), risk factors, treatment, fidaxomicin

Med Jad 2017;47(1-2):71-77

* Opća županijska bolnica Požega, Odjel infektologije (Dobrinka Petković, dr. med.); Odjel neurologije (mr. sc. Borislav Vuković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Dobrinka Petković, dr.med., Opća županijska bolnica Požega, Odjel infektologije, Osječka 107, 34 000 Požega. E-mail adresa: dobrinka.petkovic@po.t-com.hr

Primljeno/Received 2016-09-05; Ispravljeno/Revised 2016-10-26; Prihvaćeno/Accepted 2016-11-07.

Uvod

Postantimikrobna dijareja (PAD) je komplikacija povezana s primjenom antimikrobnih lijekova širokoga spektra (cefalosporini, penicilini i klindamicin, rjeđe sulfonamid i aminoglikozidi) koji oštećuju mikrobiotu crijeva.^{1,2} Najčešći uzročnik PAD-a je *Clostridium difficile*, a rjeđi su *Cl. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Candida* spp i sl.³ Kliničke manifestacije *C. difficile* infekcije kreću se od asimptomatske kolonizacije blažih, srednje teških i teških formi dijarealnih bolesti, pseudomembranoznog kolitisa, te fulminantnog kolitisa s razvojem toksičnog megakolona i moguće perforacije crijeva.⁴ U izvještajima autora iz SAD-a (McDonald LC et al) incidencija PAD-a i bolesti povezanih s *C. difficile* (CDAD, od engl. *Clostridium difficile-associated disease*) tijekom 1990-ih je bila stabilna i kretala se oko 30-40 slučajeva na 100.000 stanovnika, a tijekom 2000-ih se utrostručila, kao i broj teških i smrtnih slučajeva CDAD-a (Lessa CF et al).^{5,6,7} Učestalost CDI u bolesnika nakon dva tjedna hospitalizacije iznosi 10%, a nakon mjesec dana i do 50%.² Najveći epidemijski potencijal ima hipervirulentni soj *C. difficile* BI/NAP1/027 s tri determinante patogenog potencijala – produkcija toksina A i B, rezistencija na fluorokinolone i stvaranje tzv. binarnog toksina s potencijalno fatalnim posljedicama.⁸ Glavni čimbenici rizika za pojavu CDI su ekspozicija antibiotiku ili kemoterapeutiku, prijenos *C. difficile* feko-oralnim putem, visoka životna dob, komorbiditeti, boravak u hospitalnom ambijentu, kronične upalne bolesti crijeva, te upotreba blokatora protonske pumpe.^{9,10,11,12} Sve veći broj oboljelih od CDI registrira se u dječjoj populaciji, nevezano za antibiotsku terapiju.¹³ Nakon prve atake CDI-a, unutar 1-3 mjeseca, najčešće unutar 2 tjedna, uslijedi recidiv u oko 25% slučajeva, dok u 45% slučajeva uslijede dugotrajne rekurirajuće epizode CDI s mogućom posljedičnom enteropatijom. Razlozi rekurirajućim CDI su klijanje vegetativnih formi *C. difficile* iz zaostalih spora kolona ili reinfekcija novim sojem *C. difficile* u 33-48% slučajeva. Recidivi istim sojem javljaju se prosječno 14,5 dana, a reinfekcije novim sojem oko 42,5 dana nakon provedenoga liječenja.^{14,15} Klinički i laboratorijski markeri rizika za razvoj teže bolesti povezane s *C. difficile* (CDAD) su životna dob > 70 godina, leukocitoza periferne krvi $L > 20 \times 10^9/L$, albumin < 2,5 g/dl, kreatinin > 2 mg/dl, crijevne opstrukcije, te MSCT verificirana kolorektalna inflamacija.^{16,17} Dijagnoza PAD-a postavlja se na temelju anamnestičkog podatka o prethodnoj antimikrobnoj terapiji, kliničke slike i laboratorijskih nalaza.¹⁸ Molekularni testovi kao RT-PCR (od engl. *real-time polymerase chain reaction*) vrlo su osjetljivi

i korisni za dokaz toksina *C. difficile* i etiološku potvrdu bolesti.¹⁹ U uporabi su i brzi imunokromatografski testovi za dokaz toksina A i B *C. difficile* u stolici.²⁰ U liječenju CDI-a koriste se metronidazol i vankomicin s uspjehom liječenja 62-78%.^{15,21} Za liječenje blažih oblika bolesti koristi se metronidazol kroz 10-14 dana. Oralni vankomicin se koristi kao druga linija liječenja zbog više cijene i prevencije stvaranja vankomicin rezistentnog enterokoka (VRE) u bolničkoj sredini, te ima prednost kod teških kliničkih oblika CDI. Kod srednje teških infekcija vankomicin se daje u dozi 4 x 125 mg kroz 10-14 dana i jednako je učinkovit kao i u dozi od 4 x 250 mg peroralno. Kod teških infekcija doza se povisuje na 2 g dnevno. Kod bolesnika s ileusom ili toksičnim megakolonom, preporučuje se davanje metronidazola parenteralno, a vankomicin iznimno putem nazogastrične sonde ili u klizmi.^{22,23} ESCMID-ov (od engl. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) stav je da prvi recidiv treba liječiti istim lijekom, metronidazolom ili vankomicinom, ovisno koji je dan u prvoj epizodi CDI-a, a za sljedeći recidiv preporučuje se vankomicin kroz 10 dana peroralno ili fidaksomicin.²⁴ Primarne i rekurirajuće CDI uspješno se tretiraju fidaksomicinom peroralno, koji je superiorniji u smanjenju ukupnoga broja vegetativnih formi i spora u odnosu na metronidazol, te superiorniji u reduciranju broja spora u odnosu na vankomicin.²⁵ U liječenju akutne dijareje učinkovitost fidaksomicina se može usporediti s vankomicinom (88%, odnosno 86%), ali fidaksomicin je znakovito superiorniji u reduciranju rizika recidiva bolesti 4 tjedna nakon završetka liječenja, u odnosu na vankomicin (25-27% prema 13-15%), odnosno ima manju stopu rekurencije.^{26,27,28,29} Razlog tomu između ostalog je i prolongiran postantimikrobni efekt (u modelu crijeva perzistira >20 dana nakon instilacije), te očuvanje crijevne flore.³⁰ Terapijske opcije rekurirajuće CDI su limitirane, od alternativnih antibiotika navodi se ridinidazol, antiprotozoarni lijek nitazoksanid, ramoplanin, tigeciklin, te rifaksimim.^{2,4,31} Fidaksomicin je makrociklični baktericidni antibiotik indiciran u odraslih za liječenje rekurirajućeg CDI kolitisa (više od 2 recidiva) prethodno liječenog peroralnim metronidazolom i/ili vankomicinom, a dozira se peroralno 2 x 200 mg kroz 10 dana.³² Postoje radovi koji ukazuju na znakovito smanjenje rizika razvoja dijareje povezane s *C. difficile* kod bolesnika na antimikrobnoj terapiji koji su uzimali probiotike za oko 60,5%.³³ Radi se o bakterijama mliječne kiseline (*Lactobacillus* spp, *Streptococcus* spp, *Bifidobacterium* spp) koje su sastavni dio zdrave humane flore probavnoga trakta i drugim mikrobima, kao što je apatogena gljiva *Saccharomyces boulardii*.³⁴ Vrlo

efikasna metoda je fekalna transplantacija-FMT (od engl. Fecal Microbiota Transplantation) humane flore zdravoga donora. Publicirano je više studija koje pokazuju da 85-90% bolesnika tretiranih fekalnom bakterioterapijom ne razvijaju rekurirajuću CDI u razdoblju praćenja 3-5 godina.³⁵ Razvija se i imunoterapija u vidu monoklonskih protutijela protiv toksina A i B, kao i cjepivo protiv *C. difficile*.^{2,4,15}

Prikaz slučaja

U radu prikazujemo 83-godišnju bolesnicu s anamnestičkim podatkom o kroničnom liječenju arterijske hipertenzije ACE inhibitorom-enalapril hidrokloridom, te gastroenterološkoj obradi GERB-a 2010. godine. Također je bolesnici od ranije poznata alergija na penicilinske preparate. Bolesnica se prezentirala srednje teškom kliničkom slikom akutnog enteritisa u trajanju od 10-ak dana, imala je intermitentne vodene stolice od 6 do 10 puta dnevno bez patoloških primjesa i bez abdominalnih bolova, te bez porasta tjelesne temperature. Negirala je respiratorne i urinarne simptome. Od lijekova je po preporuci nadležnoga liječnika uzimala loperamid kapsule, te je u konzultaciji s infektologom ambulantno provedena terapija metronidazolom 4 x 500 mg peroralno kroz 10 dana s obzirom na granične vrijednosti toksina *C. difficile* u stolici (0,22) detektirane drugoga dana terapije metronidazolom, uz ostale negativne mikrobiološke pretrage stolice (bakteriološke, parazitološke, mikološke), te negativan nalaz stolice na okultno krvarenje. Sedam dana po završetku liječenja bolesnica je razvila prvi recidiv enteritisa, evakuirala je vodene stolice do tri puta dnevno bez patoloških primjesa i bez drugih popratnih simptoma bolesti uz podatak o gubitku teka i padu tjelesne težine za oko 17 kg unazad dva mjeseca, što je indiciralo reevaluacije kliničkoga stanja u sklopu hospitalizacije na Infektološkom odjelu Opće županijske bolnice Požega. Epidemiološka anamneza bila je negativna, bolesnica je negirala kontakt s oboljelima od crijevnih infekcija, kao i prethodno uzimanje antimikrobnih lijekova, uz povremeno uzimanje inhibitora protonske pumpe. Somatski status bio je bez posebnosti. Bolesnica je bila afebrilna, svjesna, kontaktibilna, eupnoična, kardiocirkulatorno suficijentna, urednih vrijednosti krvnoga tlaka i pulsa (RR 120/80 mmHg, cp 85/min), umjereno dehidrirana, hipodinamična, opće stanje nije bilo teže ledirano. Meningitički sindrom bio je negativan, limfni čvorovi u dostupnim regijama neznakoviti, koža bez osipa i znakova manifestnog krvarenja, fizikalni nalaz ždrijela srca i pluća bio je uredan. Abdomen je bio mekan, palpatorno bezbolan,

bez organomegalije, uz pretakanja. LS bezbolna. Ekstremiteti bez edema, urednih perifernih arterijskih pulzacija. Neurološki status bio je uredan. U hematološko biokemijskim laboratorijskim nalazima registrirane su povišene vrijednosti SE 66 mm/3,6 ks, CRP-a (96 mg/L) uz normocitnu anemiju (E $3,27 \times 10^{12}/L$, Hb 102 g/L, Htc 0,302 L/L, MCV 92 fL, MCH 31,2 pg), te uredne vrijednosti leukograma, hepatograma i parametara renalne funkcije. Onkomarkeri, LDH, TSH, periferni hormoni štitnjače bili su unutar referentnih vrijednosti. Nalaz urinokulture bio je sterilan, mikrobiološka obrada stolice bakteriološki i mikološki bila je negativna. Imunoenzimatski test ImmunoCard Toxin A&B, by Meridian za dokazivanje toksina A i B *C. difficile* u stolici bio je pozitivan s vrijednošću 0,40 (referentne vrijednosti testa – negativan < 0,13-0,37 > pozitivan). Potom je provedeno liječenje prvoga recidiva CDI-a metronidazolom 4 x 500 mg peroralno kroz 10 dana, uz simptomatske mjere liječenja. Obavljena je i šira dijagnostička obrada (AP i profilna snimka torakalnih organa, UZV gornjega abdomena i bubrega, ginekološki pregled, MSCT abdomena i zdjelice nativno, uz markiranje probavnoga kanala peroralnim kontrastom) bez detektiranja drugog patološkog supstrata. Gastroskopski je jedino verificiran blaži kronično atrofični gastritis, a bojanjem po Giemsi *H. pylori* nije pronađen. Četvrtoga dana liječenja regrediraju dijarealni simptomi uz negativizaciju toxina *C. difficile* u stolici. Međutim, trećega dana, po završetku liječenja uslijedio je drugi recidiv afebrilnog enteritisa, uz blaži porast CRP-a (22 mg/l), s vrijednostima leukocita periferne krvi na gornjoj granici normale, uz urednu DKS i porast toxina *C. difficile* u stolici (4,74). Nastavljeno je liječenje vankomicinom 4 x 250 mg peroralno kroz 10 dana. Neposredno po završetku liječenja nalaz toxina *C. difficile* u stolici bio je negativan, te je bolesnica otpuštena kući urednog kliničkoga statusa i normaliziranih kontrolnih reaktanata upale. 13 dana kasnije uslijedila je ponovna hospitalizacija bolesnice i to drugoga dana razvoja klinički srednje teškog enterokolitisa. Radilo se o trećem recidivu bolesti. U kliničkom statusu se izdvajala hipodinamija i dehidracija bolesnice, uz subfebrilitet (Tax 37,2°C), umjerena palpatorna bolna osjetljivost abdomena u donjim segmentima, bez peritonealnog nadražaja, a u laboratorijskim nalazima umjereno ubrzana SE 34 mm/3,6 ks, CRP 42,5 mg/L, leukocitoza periferne krvi sa skretanjem u desno (L $19,2 \times 10^9/L$, segmentirani neutrofilni 84,9%, limfociti 11%, monociti 3,8%, eozinofili 0,1%, bazofili 0,2%), te od ranije normocitna anemija. Nalaz stolice na *C. difficile* toxin bio je ponovno pozitivan 1,14. Bolesnica je tretirana

simptomatski, dijetalno, parenteralno rehidrirana, uz 14-dnevni tretman vankomicinom 4 x 250 mg peroralno. Od drugoga dana liječenja bolesnica je postala afebrilna, uz postupno poboljšanje općega stanja, normalizaciju stolice i kontrolnih hematološko-biokemijskih laboratorijskih nalaza, kao i negativizaciju toksina *C. difficile* u stolici na kraju liječenja. Tijekom druge hospitalizacije obavljena je i totalna kolonoskopija koja je bila urednoga nalaza, osim što se na 18 cm od anokutane granice prikazivao manji polip koji se u istom aktu odstranio, a PHD je odgovarala tubularnom adenomu. Bolesnica je otpuštena na kućnu njegu s preporukama simptomatskog tretmana. Četvrtoga dana po otpustu javila se treskavica, uz recidiv febrilnog enterokolitisa, nalaz kliničkoga statusa bio je sličan kao kod prethodnog prijama. U laboratorijskim nalazima izdvajala se povišena SE 41, CRP 150,4 mg/l, L 14.1 i segmentirani neutrofilni 73%, urinokultura i bakte-

riološki nalazi stolice bili su negativni, a stolica na toxin *C. difficile* bila je pozitivna 1,68. Kako se radilo o četvrtom recidivu CDI-a, provedeno je hospitalno liječenje fidaksomicinom peroralno 2 x 200 mg /10 dana. Od trećega dana liječenja bolesnica je postala afebrilna, uz postupnu normalizaciju stolice. Tijekom terapije prvih dana osjećala je blažu mučninu bez drugih nuspojava. Kod otpusta bolesnica je bila urednih vrijednosti reaktanata upale i dobrog općeg stanja. Nalaz stolice na toxin *C. difficile* bio je negativan četvrtoga dana, te desetoga dana tretmana fidaksomicinom. Nastavljene su ambulantne kontrole svakih 10-ak dana kroz naredna tri mjeseca, bez rekuriranja bolesti u razdoblju praćenja, a nalaz stolice na toxin *C. difficile* višekratno je bio negativan. Dinamika laboratorijskih nalaza tijekom liječenja bolesnice prikazana je u Tablici 1. Zaključno, kod naše bolesnice postignuto je izlječenje rekurirajuće CDI fidaksomicinom.

Tablica 1. Prikaz laboratorijskih vrijednosti tijekom liječenja rekurirajuće *C. difficile* infekcije (CDI)
Table 1. Laboratory findings during the treatment of recurrence *C. difficile* infection (CDI)

Laboratorijski nalazi/ referentne vrijednosti <i>Laboratory findings/ the reference value</i>	<i>C. difficile</i> infekcija (CDI) / <i>C. difficile</i> infection (CDI)					
	Primarna CDI <i>Primary CDI</i>	Prvi recidiv <i>The first recurrence</i>	Drugi recidiv <i>The second recurrence</i>	Treći recidiv <i>The third recurrence</i>	Četvrti recidiv <i>The fourth recurrence</i>	Kontrola iza tretmana fidaksomicinom – 30 dana <i>Follow-up after fidaxomicin treatment – 30 days</i>
Brzina sedimentacije eritrocita (SE) <i>Erythrocytes sedimentation rate</i> 5-28 mm/3.6 ks	39	66	50	34	41	28
Leukociti (L) <i>Leukocytes total</i> 3.4-9.7x10 ⁹ /L	5.5	6.4	9.1	19.2	14.1	6.6
Neutrofilni granulociti <i>Neutrophilic granulocytes</i> 44-72%	50.7	50.4	66.9	84.9	73	49
Limfociti <i>Lymphocytes</i> 20-46%	38.9	28.3	23.8	11	19	39
Monociti <i>Monocytes</i> 2-12%	8.4	18.2	7.4	3.8	6	8
Eozinofilni granulociti <i>Eosinophilic granulocytes</i> 0-7%	1.5	2.5	1.5	0.1	1.7	1.8

Bazofilni granulociti <i>Basophils</i> 0-1%	0.5	0.6	0.4	0.2	0.3	0.5
Eritrociti (E) <i>Erythrocytes</i> 3.86-5.08x10 ¹² /L	3.75	3.27	3.57	3.66	3.73	3.52
Hemoglobin (Hb) <i>Hemoglobin</i> 119-157 g/L	111	102	106	107	109	101
Hematokrit (Htc) <i>Hematocrit</i> 0.356-0.470 L/L	0.347	0.302	0,327	0.333	0.335	0.323
Prosječni volumen eritrocita (MCV) <i>Mean corpuscular volume erythrocytes</i> 83.0-97.2 fL	92.5	92.4	91.6	91	89.8	91
Trombociti (Trc) <i>Platelets</i> 158-424x10 ⁹ /L	363	409	393	367	268	343
C-reaktivni protein (CRP) <i>C-reactive protein</i> <5.0 mg/L	17.1	96.3	22.6	42.5	150.4	6.8
Kalij (K ⁺) <i>Potassium</i> 3.9-5.1 mmol/L	4.7	4.3	4.4	3.9	3.4	4.9
Kreatinin/Creatinine 64-104 umol/L	76	153	87	91	81	94
Bilirubin ukupni <i>Bilirubin total</i> 3-20 umol/L	/	/	/	18	6	6.5
Alanin aminotransferaza (ALT) <i>Alanine aminotransferase</i> 10-36 U/L	7	11	10	36	14	12
Gama glutamiltransferaza (GGT) <i>Gamma glutamyl transferase</i> 9-35 U/L	9	/	/	11	17	16
Alkalna fosfataza (AF)/ <i>Alkaline phosphatase</i> 64-153 U/L	46	/	/	51	52	60
Alfa amilaza u serumu (AMS) <i>Alpha amylase in serum</i> 23-91 U/L	53	74	/	168	102	110
Stolica na <i>C. difficile</i> toxin (EIA) / <i>Stool C. difficile toxin test (EIA) negative <0.13-0.37 >positive</i>	0.22	0.40	4.74	1.14	1.68	negativan

Rasprava

Cilj prikaza slučaja naše bolesnice bio je navesti epidemiološke, kliničke i laboratorijske karakteristike rekurirajuće *C. difficile* dijarealne infekcije u osobe starije životne dobi, te terapijske procedure i ishod liječenja. Prema rezultatima ostalih studija, najzastupljenija populacija bolesnika s PAD-om je ona životne dobi ≥ 60 godina s često pridruženim komorbiditetima uglavnom kardiovaskularne, neurološke i endokrinološke bolesti.^{2,5,9,10,11} Kod naše bolesnice osim čimbenika rizika starije životne dobi (83 godine), te komorbiditeta kardiovaskularne bolesti, dodatni čimbenik razvoja CDI je povremeno uzimanje inhibitora protonske pumpe (pantoprazol), na što upućuju neki autori.¹² Ostali rizični čimbenici kao što su prethodno uzimanja antimikrobnih lijekova i prethodna hospitalizacija ≤ 30 dana prije razvoja bolesti, nisu bili slučaj kod naše bolesnice.^{1,2} Bolesnica je u tri navrata hospitalizirana na Infektološkom odjelu Opće županijske bolnice Požega pod blagom do srednje teškom slikom kolitisa, krvne pretrage obavljene se u hematološko-biokemijskom laboratoriju, a mikrobiološke u mikrobiološkom laboratoriju naše bolnice. Dijagnoza je postavljena na temelju epidemioloških i anamnestičkih podataka, a klinička i laboratorijska obilježja nisu odstupala od onih opisanih u drugim istraživanjima.^{1,2,16,17,18,20} Leukocitoza periferne krvi ($L > 20 \times 10^9/L$) i povišen CRP često se u literaturi opisuju kao surogat marker težine bolesti povezane s *C. difficile* u bolesnika hospitaliziranih zbog dijareje.^{2,16} Naša bolesnica se razboljela 4 tjedna prije hospitalizacije, a liječenje prve epizode CDI provodilo se ambulantno u nekontroliranim uvjetima, što je jedan od mogućih razloga rekurirajućim CDI. Također, vrijednosti CRP-a bile su povišene od 17-150 mg/L, uz leukocitozu periferne krvi sa skretanjem u desno ($L 19 \times 10^9/L$), što je surogat marker težine bolesti, kao i potencijalni razlog rekuriranju infekcije koja se prema nekim studijama očekuje u oko 25% slučajeva.^{14,15,16} Bolesnica je tretirana sukladno smjernicama ESCMID-a, pa su prva epizoda bolesti i prvi recidiv liječeni metronidazolom peroralno, a daljnja dva recidiva vankomicinom peroralno u trajanju od 10, odnosno 14 dana, bez terapijskog efekta, što je indiciralo liječenje fidaksomicinom peroralno, uz postizanje terapijskoga izlječenja.^{2,4,18,21,24,25} Nakon tri mjeseca ambulantnog praćenja nije evidentiran novi recidiv CDI-a, što potvrđuje efikasnost fidaksomicina u liječenju rekurirajućih CDI, gdje se signifikantno očekuje manja stopa rekuriranja (oko 7-15%) u odnosu na vankomicin (25-27%).^{26,27,28,29,30} Zaključno,

potrebna je racionalna upotreba fidaksomicina, odnosno ciljano davanje ovoga lijeka.³²

Zaključak

S obzirom na porast incidencije CDI i pojavu hipervirulentnoga soja, važno je rano postavljanje etiološke dijagnoze i provođenje specifične terapije u skladu s osnovnim smjernicama, uz primjenu i alternativnih terapijskih mogućnosti u svrhu povoljnijega ishoda liječenja bolesti, preveniranja rekurirajućih CDI, te smanjenja bolničkih troškova liječenja. U slučaju naše bolesnice fidaksomicin se pokazao kao efikasan lijek izbora u tretmanu srednje teškog rekurirajućeg *C. difficile* kolitisa.

Literatura

- Breitenfeld V, Beus A. Postantimikrobna dijareja i *Clostridium difficile*. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil, 2006:291-3.
- Čivljak R, Bukovski S, Bambir I, i sur. Postantimikrobni proljev i bolest povezana s *Clostridium difficile*: opservacijsko retrospektivno istraživanje u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Infektološki glasnik. 2014; 34:133-143.
- Hunt JJ, Ballard JD. Variations in virulence and molecular biology among emerging strains of *Clostridium difficile*. Microbiol Mol Biol Rev. 2013; 77:567-581.
- Gerding DN, Young VB. *Clostridium difficile* infection. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; p. 2744-56.
- Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, Herwaldt LA, Polgreen PM. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. BMC Infect Dis. 2011; 11:194.
- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg. Infect Dis 2006;12:409-415.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med. 2015;372:825-834.
- Gaulton T, Misra R, Rose G, et al. Complete genome sequence of the hypervirulent bacterium *Clostridium difficile* strain G46, Ribotype 027. Genome Announc. 2015;3:e00073-15.
- Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. Emerg Infect Dis. 2009;15: 415-22.

10. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2326-32.
11. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1951-61.
12. Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, Nguyen B, Raney CR. Proton pump inhibitors and the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:1085-90.
13. Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997 – 2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:604-9.
14. 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.
15. Beus A. Rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*: značenje i terapija. *Infektol Glasn.* 2011;31:155-61.
16. 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; 95:3137-41.
17. Jacobson SM, Slain D. Evaluation of a bedside scoring system for predicting clinical cure and recurrence of *Clostridium difficile* infections *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72:1871-5.
18. Dupont HL. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1216-23.
19. Reigadas E, Alcalá L, Valerio M, Marín M, Martín A, Bouza E. Toxin B PCR cycle threshold as a predictor of poor outcome of *Clostridium difficile* infection: a derivation and validation cohort study. 2016;71:1380-5.
20. Xie J, Horton M, Zorman J, et al. Development and optimization of a high-throughput assay to measure neutralizing antibodies against *Clostridium difficile* binary toxin. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21:689-697.
21. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:549-57.
22. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* – associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis.* 2007;45:302-307.
23. Lewis BB, Buffie CG, Carter RA et al. Loss of microbiota-mediated colonization resistance to *Clostridium difficile* infection with oral vancomycin compared with metronidazole. *J Infect Dis.* 2015; 212:1656-1665.
24. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(suppl2):1-26.
25. Mullane K. Fidaxomicin in *Clostridium difficile* infection: latest evidence and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5:69-84.
26. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2892-900.
27. Crook DW, Walker AS, Kean Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: Meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2012;55(suppl 2):S93-S103. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013;77:567-581.
28. Eyre DW, Babakhani F, Griffiths D et al. Whole-genome sequencing demonstrates that fidaxomicin is superior to vancomycin for preventing reinfection and relapse of infection with *Clostridium difficile*. *J Infect Dis.* 2014; 209:1446-51.
29. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:281-9.
30. Chilton CH, Crowther GS, Todhunter SL et al. Efficacy of alternative fidaxomicin dosing regimens for treatment of simulated *Clostridium difficile* infection in an in vitro human gut model. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2598-607.
31. Chilton CH, Crowther GS, Todhunte SL et al. Efficacy of surotomycin in an in vitro gut model of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2426-33.
32. Penziner S, Dubrovskaya Y, Press R, Safdar A. Fidaxomicin therapy in critically ill patients with *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015;59:1776-81.
33. Varughese CA, Vakil NH, Phillips KM. Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics – continuing education article. *J Pharm Pract.* 2013;26:476-82.
34. Chilton CH, Crowther GS, Śpiewak K et al. Potential of lactoferrin to prevent antibiotic – induced *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:975-985.
35. Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2009; 15:285-9.