

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Dorota Książczyńska

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Biegunki poantybiotykowe – profilaktyka i leczenie

Antibiotic-associated diarrhoea – prophylaxis and treatment

Streszczenie

Biegunka jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych antybiotykoterapii. W określonych przypadkach może stanowić zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia pacjenta. Etiopatogeneza biegunki poantybiotykowej bywa różna, ale w większości przypadków dochodzi do niej wskutek zmiany składu jakościowego i ilościowego mikrobioty jelit wtórnej do antybiotykoterapii, tak więc biegunka poantybiotykowa jest w swej istocie na ogół przejawem jatrogennej dysbiozy. Szczególną postacią biegunki poantybiotykowej jest zespół objawów pojawiających się w wyniku nadmiernego namnażania się *Clostridium difficile*, co stanowi narastający problem kliniczny nie tylko u pacjentów hospitalizowanych, ale również w lecznictwie ambulatoryjnym. Artykuł przedstawia przegląd podstawowych danych na temat czynników ryzyka, profilaktyki i leczenia biegunki poantybiotykowej, ze szczególnym uwzględnieniem tej postaci, którą powoduje *Clostridium difficile*.

Słowa kluczowe

biegunka poantybiotykowa, *Clostridium difficile*, profilaktyka, probiotyki

Abstract

Diarrhoea is one of the most common adverse effects of antibiotic treatment. Sometimes it may endanger both the health and the life of the affected patient. The aetiopathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea may differ, but in the majority of cases this is the result of antibiotic-induced quantitative and qualitative changes of the gut microbiota composition. Therefore antibiotic-associated diarrhoea is usually, in fact, a clinical manifestation of iatrogenic dysbiosis. A set of symptoms caused by an overgrowth of *Clostridium difficile* is a specific type of antibiotic-associated diarrhoea of increasing clinical significance, not only in patients admitted to the hospital but also in outpatients. The paper reviews the basic data on risk factors, prophylaxis, and treatment of antibiotic-associated diarrhoea, in particular *Clostridium difficile*-associated diarrhoea.

Key words

antibiotic-associated diarrhoea, *Clostridium difficile*, prophylaxis, probiotics

Wstęp

Biegunka jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych leków przeciwdrobnoustrojowych. Ta szczególna postać biegunki, nazywana biegunką poantybiotykową (*antibiotic-associated diarrhea* – AAD), definiowana jest jako zespół biegunkowy występujący w trakcie lub do 2 miesięcy po zakończeniu terapii lekami przeciwdrobnoustrojowymi, głównie przeciwbakteryjnymi. Biegunka poantybiotykowa występuje u 5–49% (średnio ok. 20–30%) pacjentów poddanych antybiotykoterapii, zależnie od stosowanego leku [1, 2].

Biegunka poantybiotykowa jest istotnym problemem klinicznym, który w określonych przypadkach z kilku powodów może stanowić zagrożenie dla zdrowia, a nawet życia pacjenta. Po pierwsze, bezdyskusyjnie kłopotliwy charakter objawu, jakim jest biegunka, a także towarzyszące jej dolegliwości skłaniają pacjenta do samowolnego przerywania antybiotykoterapii przed wyleczeniem zakażenia, co jest równoznaczne z nieskutecznością leczenia i ryzykiem selekcji opornych szczepów drobnoustrojów. Po drugie, nasilona biegunka może wpłynąć na farmakokinetykę antybiotyku i innych leków stosowanych przez pacjenta, np. zmniejszyć ich wchłanianie z przewodu pokarmowego lub zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (nefrotoksyczność, zaburzenia rytmu serca, napady drgawek itd.) wskutek odwodnienia czy dyselektrolitemii. Po trzecie, nasilenie AAD może być tak duże, że istotnie zagraża zdrowiu pacjenta, zwłaszcza małych dzieci, osób w podeszłym wieku i chorych w wyjściowo złym stanie ogólnym z powodu współistniejących schorzeń.

Biegunka poantybiotykowa to w większości przypadków (ok. 70–80%) nieswoista biegunka związana z antybiotykoterapią, w której badania nie wykazują żadnego patogenu odpowiedzialnego za wystąpienie ostrego zespołu biegunkowego. U podłoża tej postaci AAD leży wiele przyczyn. Biegunka może pojawić się z powodu bezpośredniego pobudzenia perystaltyki przewodu pokarmowego przez antybiotyki będące agonistami receptorów motylinowych (tzw. motylidy) występujących najobficiej w części przedodźwiernikowej żołądka. Tak działa erytromycyna [3] i inne antybiotyki makrolidowe zawierające 14 atomów węgla w pierścieniu laktonowym [4] oraz azytromycyna (15 atomów węgla w pierścieniu laktonowym) [5]. Częste działania niepożądane erytromycyny, takie jak nudności, biegunka, kolkowe bóle brzucha, wynikają m.in. z tego, że ten antybiotyk przyspiesza opróżnianie

żołądkowe i skraca czas pasażu ustno-kątniczego [6]. Ponadto erytromycyna podana doustnie zmniejsza objętość pęcherzyka żółciowego na czczo i po posiłku testowym [7]. Działa prokinetycznie już w dawce odpowiadającej 1/4 dawki dobowej stosowanej w terapii zakażeń, a jej wpływ na kurczliwość układu pokarmowego ujawnia się zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym. Działanie prokinetyczne erytromycyny jest nie mniejsze niż typowych prokinetyków, np. metoklopramidu czy cizaprydu. Mimo niewątpliwych zalet, do których należy możliwość stosowania u dzieci, przeszkodą w praktycznym wykorzystaniu właściwości prokinetycznych erytromycyny i innych makrolidów w leczeniu przewlekłym zaburzeń motoryki układu pokarmowego jest zmniejszenie skuteczności działania podczas regularnego stosowania leku wskutek tachyfilaksji oraz selekcja szczepów opornych [8]. Z tego powodu prokinetyczne działanie erytromycyny wykorzystuje się w procedurach diagnostycznych, np. podając lek dożylnie w pojedynczej dawce przed esofagogastroduodenoskopią wykonywaną w trybie pilnym u chorych z objawami masywnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, co znalazło odzwierciedlenie w wytycznych [9].

Inne możliwe przyczyny AAD to np. bezpośrednie toksyczne oddziaływanie antybiotyku na enterocyty, zaburzenia trawienia i wchłaniania składników pożywienia wskutek uszkodzenia nabłonka błony śluzowej jelita cienkiego (neomycyna), reakcja alergiczna na substancję czynną (głównie penicyliny i sulfonamidy) lub substancje pomocnicze zawarte w preparacie, zbyt szybkie tempo wlewu dożylnego antybiotyku sprzyjające uwalnianiu histaminy w mechanizmie IgE-niezależnym, genetycznie uwarunkowana niealergiczna nietolerancja składników leku, np. cukrów lub glutenu, czy dekonjugacja kwasów żółciowych [10].

Najczęstszą przyczyną AAD są jednak zaburzenia jakościowe i ilościowe mikrobioty jelit, a ich szczególna postać o największym znaczeniu praktycznym to zespół biegunkowy rozwijający się wskutek selekcji opornych szczepów bakterii, najczęściej *Clostridium difficile* (15–25%), rzadziej *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus* wytwarzający enterotoksynę oraz *Clostridium perfringens* typ A (3%).

Z powodu ograniczonej selektywności leków przeciwbakteryjnych, zwłaszcza podczas długotrwałej farmakoterapii antybiotykami o szerokim spektrum działania, dochodzi do zmniejszenia populacji nie tylko patogenów, lecz także korzystnych bakterii

bytujących w przewodzie pokarmowych człowieka. Ta ingerencja w homeostazę może prowadzić do AAD, w tym rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (*pseudomembranaceous colitis* – PMC) wywołanego przez *C. difficile* (*Clostridium difficile-associated diarrhea* – CDAD), które stwierdza się u 1–5% pacjentów z AAD. Zapadalność na CDAD i PMC wzrasta w krajach Europy i Ameryki Północnej, a nawet krajach rozwijających się [11, 12]. Zwiększa się liczba zarówno zakażeń szpitalnych, jak i pozaszpitalnych. Te ostatnie występują raczej u młodych osób, częściej kobiet oraz pacjentów chorujących na nieswoiste zapalenia jelit i nie zawsze są związane z antybiotykoterapią [13]. Trend wzrostowy zapadalności na zakażenie *C. difficile* (*Clostridium difficile infection* – CDI) przypisuje się m.in. powszechnemu, nie zawsze zgodnemu ze wskazaniami stosowaniu inhibitorów pompy protonowej (IPP) [14–16]. Mimo obowiązku zgłaszania CDI, dane epidemiologiczne dotyczące CDAD w Polsce są niepełne i najprawdopodobniej nie odzwierciedlają rzeczywistej liczby zachorowań. W przeszłości na podstawie dokumentacji z trzech mazowieckich szpitali średnią zapadalność na zakażenie CDI oceniono na 12,5/10 000 osobodni [12]. Opierając się na nowszych raportach z 27 ośrodków, wyliczono, że zapadalność na CDI u pacjentów hospitalizowanych wynosi 8,4/10 000 osobodni [17]. Szacuje się, że z powodu braku klinicznego podejrzenia lub stosowania testów diagnostycznych o niskiej czułości nie rozpoznaje się ok. 2/3 przypadków CDI [18].

Czynniki ryzyka

Najważniejszym czynnikiem ryzyka CDAD jest antybiotykoterapia, zwłaszcza długotrwała (szczególnie powyżej 4 tygodni), skojarzona oraz stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. Zwykle do leków przeciwbakteryjnych o najwyższym ryzyku wywołania CDAD zalicza się fluorochinolony, cefalosporyny II i III generacji oraz klindamycynę. Mniejsze ryzyko wiąże się ze stosowaniem ampicyliny, amoksycyliny (samej lub z kwasem klawulanowym) i makrolidów, a najmniejsze z podawaniem penicylin naturalnych o wąskim spektrum działania, tetracyklin, aminoglikozydów i trimetoprimu. Stosowanie wankomycyny czy metronidazolu nie wyklucza możliwości rozwoju CDAD ze względu na występowanie szczepów *C. difficile* opornych na te antybiotyki. Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego może wystąpić nawet po pojedynczej profilaktycznej dawce antybiotyku [19]. Mimo różnic w przyporządkowaniu poszczególnych grup leków przeciwbakteryjnych do odpowiednich

grup ryzyka rozwoju CDAD niewątpliwie największe prawdopodobieństwo wywołania PMC wiąże się z leczeniem klindamycyną (nawet u 20% leczonych), cefalosporynami o szerokim spektrum działania oraz fluorochinolonomi. Na szczególną uwagę zasługują te ostatnie z powodu pojawienia się szczepów *C. difficile* NAP1/BI/027 (*North American pulsed field type*) opornych na fluorochinolony i cefalosporyny, zwłaszcza II generacji, które charakteryzuje zdolność do kilkanaście razy większej produkcji toksyn A i B oraz wytwarzania tzw. toksyny binarnej o właściwościach zbliżonych do toksyny produkowanej przez *Clostridium perfringens*. W porównaniu z klasycznymi szczepami charakteryzują się one mniejszą wrażliwością na metronidazol. Szczep NAP1/BI/027, początkowo opisany w Stanach Zjednoczonych, rozprzestrzenił się w środowisku i odpowiada za wybuchy lokalnych epidemii CDAD o cięższym niż zwykle przebiegu [20]. W Polsce tego typu szczep po raz pierwszy wyhodowano w 2005 r. [21], ale obecnie jest izolowany w wielu szpitalach. Według danych opublikowanych w 2018 r. NAP1/BI/027 dominował (48%) wśród 87 rodzajów szczepów *C. difficile* [17].

Kolejnym czynnikiem ryzyka rozwoju CDAD oraz ciężkiego i powikłanego przebiegu CDI jest podeszły wiek chorego. Ponadto wymienia się: hospitalizację, zwłaszcza długotrwałą, kontakt z zakażonymi *C. difficile* podczas pobytu w szpitalu, stosowanie IPP i antagonistów receptora histaminowego typu 2 oraz zakażenie HIV [22]. Inne czynniki ryzyka CDAD to pobyt na oddziale intensywnej opieki medycznej, nieswoiste zapalenie jelit, ciężkie choroby towarzyszące, np. niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, chemioterapia nowotworów, wrodzone lub nabyte niedobory odporności inne niż zakażenie HIV. W pracy opublikowanej przez autorów z Chin za czynniki ryzyka AAD u pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii uznano m.in. żywienie pozajelitowe i stosowanie antybiotyków będących inhibitorami enzymów [23]. Czynniki ryzyka AAD i CDAD są podobne u dzieci i dorosłych, ale zwykle u dziecka jest ich mniej z powodu rzadszego występowania chorób współistniejących [24]. Ponadto częściej niż u dorosłych CDAD nie jest skojarzona z hospitalizacją, rzadziej dochodzi do lokalnych ognisk CDI i rzadziej izoluje się szczep NAP1/BI/027 [24].

Obraz kliniczny

Biegunka poantybiotykowa pojawia się zwykle w trakcie antybiotykoterapii i najczęściej ma przebieg łagodny i samoograniczający się, CDAD pojawia się 3–10 dni od rozpoczęcia antybiotykoterapii,

ale może wystąpić również 2–10 tygodni po jej zakończeniu, ponad połowa przypadków CDI ujawnia się w ciągu miesiąca od antybiotykoterapii [25]. Klinicznie objawia się zarówno jako łagodna wodnista biegunka, jak i toksyczne rozdęcie okrężnicy (3% chorych, 11% u zakażonych szczepem NAP1/BI/027). Pacjent z PMC oddaje liczne wodniste stolce, w których może pojawić się śluz i – rzadziej – krew. Biegunce mogą towarzyszyć gorączka, odwodnienie, kolkowe bóle brzucha, złe samopoczucie, osłabienie. W toksycznym rozdęciu okrężnicy występują objawy niedrożności jelit. Objawy pozajelitowe, np. zapalenie stawów, pojawiają się sporadycznie. Może dojść do perforacji jelit, ostrej niewydolności nerek, zespołu niewydolności wielonarządowej i zgonu.

Możliwe nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych to leukocytoza, wzrost OB i stężenia białka C-reaktywnego, hipoalbuminemia, dyselektrolitemia, wzrost stężenia kreatyniny i kwasica metaboliczna. Stężenie albumin poniżej 3 g/dl w połączeniu z liczbą leukocytów powyżej 15 000/ml, wzrostem stężenia kreatyniny powyżej 1,5 raza w stosunku do wartości wyjściowej lub tkliwością brzucha wskazuje na ciężki przebieg CDI. Do parametrów prognozujących ciężki przebieg CDI zalicza się też wiek powyżej 60 lat, temperaturę co najmniej 38,5°C, PMC w badaniu endoskopowym oraz hospitalizację na oddziale intensywnej terapii. O piorunującej lub powikłanej postaci CDI świadczą wstrząs, perforacja jelit, toksyczne rozdęcie okrężnicy, konieczność kolektomii, ostra niewydolność nerek, zwykle skojarzone z podeszłym wiekiem i wysoką leukocytozą. Wyznacznikiem ciężkości CDAD i czynnikiem prognostycznym (ryzyko zgonu) może być również stężenie toksyn *C. difficile* w kale (ponad 2500 ng/ml) oznaczane metodą immunoenzymatyczną [26]. U dzieci AAD i CDAD w porównaniu z dorosłymi charakteryzują szybsze pojawienie się objawów, krótszy czas trwania biegunki, rzadziej występujące powikłania wymagające przedłużonej hospitalizacji lub leczenia operacyjnego [24].

Badanie endoskopowe jelita grubego nie jest konieczne do ustalenia rozpoznania CDAD, ale umożliwia zdiagnozowanie PMC. Przeciwwskazaniem do diagnostycznej kolonoskopii są objawy toksycznego rozdęcia okrężnicy, które można potwierdzić, wykonując zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej. Na toksyczne rozdęcie okrężnicy wskazuje szerokość poprzecznicy w rzucie kręgosłupa wynosząca co najmniej 6 cm, której towarzyszą typowe objawy ogólne. Badanie endoskopowe ograniczone do odbytnicy może nie ujawnić żadnych zmian, ponieważ rzadko

występują one w najbardziej dystalnym odcinku jelita grubego. Za charakterystyczne dla PMC uchodzą kremowe lub żółte błony rzekome na powierzchni przekrwionej śluzówki jelita (tzw. tarczki), jednak ich nieobecność nie wyklucza CDAD. Czasami stwierdza się jedynie obrzęk, przekrwienie i granulowanie błony śluzowej. Histopatologicznie błony rzekome tworzą włóknik, śluz i komórki nacieku zapalnego.

Diagnostyka zakażenia *Clostridium difficile*

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ) podstawą rozpoznania objawowego zakażenia *C. difficile* jest obecność objawów klinicznych (najczęściej biegunki) u chorego z potwierdzoną obecnością toksyn *C. difficile* lub szczepów *C. difficile* wytwarzających toksyny w stolcu lub obecnością rzekomobłoniastego zapalenia jelit stwierdzonego w kolonoskopii [22]. Materiałem do diagnostyki zakażenia *C. difficile* jest kał. Teoretycznie można wykonać następujące badania: posiew na obecność *C. difficile* uzupełniony w drugim etapie o ocenę wytwarzania toksyn przez wyhodowany szczep bakterii (*toxigenic culture* – TC), oznaczanie toksyn A i B metodą immunoenzymatyczną, test neutralizacji cytotoksyczności komórkowej (*cell cytotoxic neutralization assay* – CCNA), oznaczanie dehydrogenazy glutaminianowej (GDH) metodą immunoenzymatyczną oraz testy amplifikacji kwasów nukleinowych (*nucleic acid amplification tests* – NAATs) [27].

Diagnostyka zakażenia *C. difficile* jest dwustopniowa. Według PTEiLChZ w pierwszej kolejności należy oznaczyć GDH, a następnie, w razie dodatniego wyniku, zbadać cytotoksyczność komórkową [22]. Wadą takiego postępowania, mimo wysokiej czułości i swoistości, jest czasochłonność. Szybką i tańszą metodą jest oznaczanie toksyn A i B *Clostridium difficile* w próbce kału, ale czułość tej metody wynosi nie więcej niż 60%, dlatego w razie klinicznego podejrzenia CDAD i uzyskania wyniku ujemnego diagnostykę należy poszerzyć. Zakażenia *C. difficile* można rozpoznać, wykonując badania molekularne, ale ich wykorzystanie w diagnostyce utrudnia wysoki koszt i mniejsza dostępność. W przypadkach wątpliwych można posiłkować się kolonoskopią, o ile nie jest przeciwwskazana, jest to jednak postępowanie praktykowane raczej u pacjentów hospitalizowanych z powodu długiego oczekiwania na badanie endoskopowe w warunkach ambulatoryjnych. Z kolei Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (*European Society*

for Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) zaleca w diagnostyce CDAD w pierwszej kolejności wykonanie jednego z czułych testów, tj. NAATs lub badania GDH metodą immunoenzymatyczną, a następnie, w razie wyniku dodatniego – testu o wysokiej swoistości, tj. badanie toksyn A i B metodą immunoenzymatyczną. Jeśli wynik jest dodatni, zaleca się wdrożenie leczenia, a jeśli jest ujemny – ocenę kliniczną (CDI lub nosicielstwo toksynogennego szczepu *C. difficile*) i wykonanie badania metodą NAATs (jeśli wyjściowo badano GDH) lub TC [28].

Alternatywny algorytm diagnostyczny proponowany przez ESCMID, w porównaniu z ww. częściej stosowany w praktyce, to badanie w pierwszej kolejności zarówno GDH, jak i toksyn A i B w kale [28]. Jeśli wyniki obu testów są dodatnie, rozpoznaje się CDI. Ujemne wyniki obu testów wykluczają CDI. Jeśli badanie GDH jest dodatnie, a toksyn ujemne, w dalszej kolejności należy wykonać inny test, tj. NAATs lub TC. Jeśli wynik jest ujemny, nie ma podstaw do rozpoznania CDI, jeśli dodatni – wskazana jest dalsza ocena kliniczna (CDI lub nosicielstwo toksynogennego szczepu *C. difficile*). Ten algorytm diagnostyczny przedstawia rycina 1.

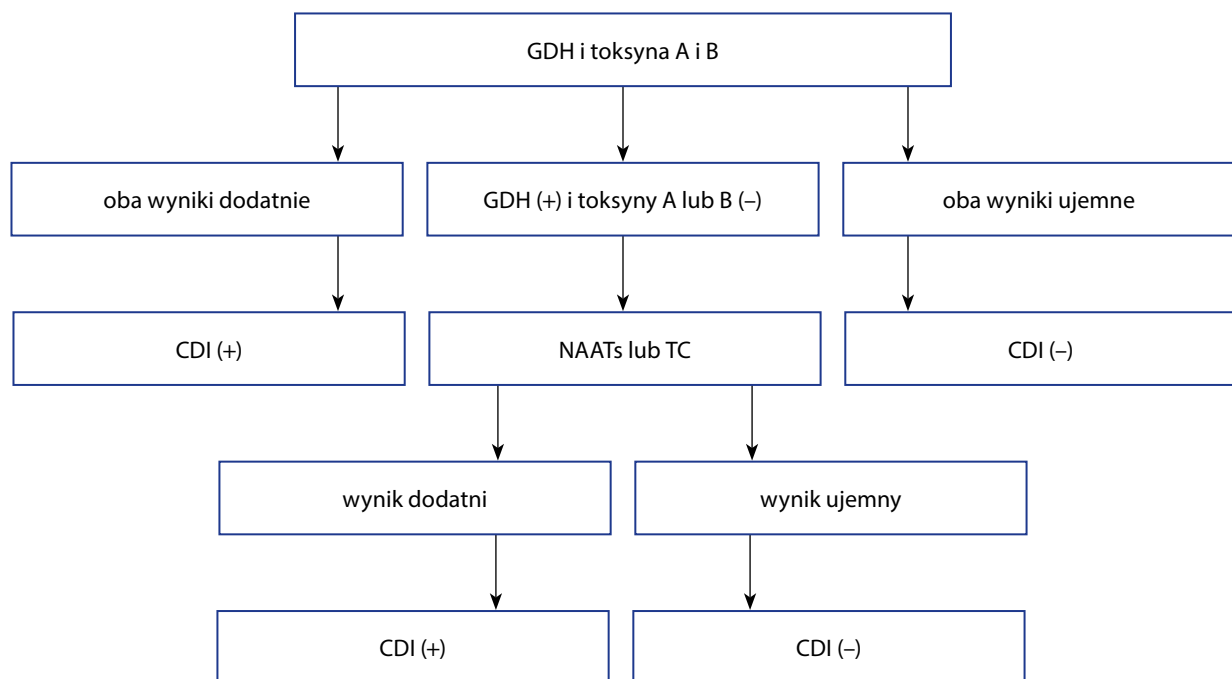
Leczenie

Większość przypadków AAD niezwiązanych z CDI ma charakter łagodny i samoograniczający się.

Zwykle po zaprzestaniu antybiotykoterapii objawy ustępują w ciągu kilku dni. Można zalecić przejściowe zastosowanie diety bezlaktozowej i ubogoresztkowej oraz zwiększenie ilości przyjmowanych płynów, np. niegazowanej wody mineralnej, herbaty bez cukru czy doustnego płynu nawadniającego. Gdy przyczyną biegunki jest prokinetyczne działanie makrolidów, jej nasilenie może się zmniejszyć w miarę trwania antybiotykoterapii z powodu tachyfilaksji. Tachyfilaksja w odniesieniu do działania prokinetycznego makrolidów, zwłaszcza o krótkim okresie półtrwania, sprawia, że AAD i inne działania niepożądane tej grupy antybiotyków wynikające z ich właściwości prokinetycznych mogą się zmniejszyć w miarę trwania terapii, o czym warto poinformować pacjenta.

W CDAD, jeśli sytuacja kliniczna na to pozwala, należy natychmiast zaprzestać stosowania antybiotyku i monitorować pacjenta przez 48 godzin. Takie postępowanie jest skuteczne w 25–50% CDI o łagodnym przebiegu [29]. Gdy nie można przerwać antybiotykoterapii, należy rozważyć zamianę aktualnie stosowanego leku przeciwdrobnoustrojowego na taki, który rzadziej powoduje PMC.

W praktyce farmakoterapię stosuje się u niemal wszystkich pacjentów, których objawy są następstwem CDAD. W leczeniu CDI znajdują zastosowanie metronidazol, wankomycyna, fidaksoamycyna, a teoretycznie również, zależnie od dostępności:



Rycina 1. Algorytm diagnostyki zakażenia *Clostridium difficile* [28]

GDH – dehydrogenaza glutaminianowa (oznaczenie metodą immunoenzymatyczną), CDI – zakażenie *C. difficile*, NAATs (nucleic acid amplification tests) – test amplifikacji kwasów nukleinowych, TC (toxigenic culture) – hodowla i identyfikacja szczepu toksynogennego

teikoplanina, rifaksymina, kwas fusydowy, bacytracyna, nitazoksanid i tigecyklina. Inną opcją terapii jest przeszczep mikrobioty jelit (*fecal microbiota transplantation* – FMT) oraz bierna immunoterapia nieswoista (γ -globuliny) i swoista [30]. W fazie badań pozostaje immunoterapia czynna (inaktywowane toksyny A i B) [31] oraz nowe leki przeciwdrobnoustrojowe aktywne wobec *C. difficile*, np. cadazolid, surotomycyna czy ridinilazol. Wybór leku zależy przede wszystkim od ciężkości CDI, wywiadu chorobowego dotyczącego ewentualnych epizodów CDI w przeszłości oraz miejsca, w którym prowadzi się leczenie (ambulatoryjnie czy w ramach hospitalizacji).

Lekiem z wyboru w terapii pierwotnego CDI o nieciężkim przebiegu jest metronidazol u dorosłych podawany doustnie w dawce 500 mg co 8 godzin przez 10–14 dni [22]. Dawkowanie metronidazolu u dzieci wynosi 5–7 mg/kg m.c. co 6 godzin. Skuteczność metronidazolu w terapii CDAD się zmniejsza (97% przed 2000 r. vs. 88% po 2000 r.) [32].

W przypadku pierwotnego CDI o ciężkim przebiegu oraz u kobiet w ciąży stosuje się wankomycynę doustnie w dawce 125 mg co 6 godzin przez 10–14 dni. Gdy leczenie nie jest skuteczne, można zwiększyć dawkę do 500 mg co 6 godzin doustnie i dodać wankomycynę we wlewie doodbytniczym w dawce 500 mg w 100 ml roztworu soli fizjologicznej, również co 6 godzin. Dodatkowo w przypadkach o ciężkim przebiegu należy zastosować metronidazol dożylnie w dawce 500 mg co 8 godzin [22]. Dawka wankomycyny u dzieci wynosi 10 mg/kg m.c. co 6 godzin. Wankomycynę można podać również dojelitowo przez sondę. Wankomycyna stosowana jest wyłącznie w leczeniu zamkniętym. U dzieci obserwuje się lepszą odpowiedź na metronidazol, a u dorosłych na wankomycynę [24].

Niedawno do arsenału antybiotyków stosowanych w terapii CDI dołączyła fidaksomycyna, którą charakteryzuje wąskie spektrum działania (niewielki wpływ na prawidłową mikrobiotę jelit), długotrwały efekt poantybiotykowy, zdolność hamowania wytwarzania toksyn przez *C. difficile* i przekształcania się postaci wegetatywnych w formy przetrwalnikowe, nikłe wchłanianie z przewodu pokarmowego do krwiobiegu (niewielkie ryzyko ogólnych działań niepożądanych i toksyczności), dobra tolerancja (nieczęste i łagodne działania niepożądane, takie jak nudności u mniej niż 3% oraz zaparcia i wymioty u 1,2% leczonych), rzadkie interakcje z innymi lekami, mniejsza niż w przypadku metronidazolu i wankomycyny zdolność do indukowania oporno-

ści na antybiotyki oraz znikoma oporność krzyżowa. Fidaksomycynę stosuje się wyłącznie u osób dorosłych. Lek podaje się doustnie w dawce 200 mg co 12 godzin przez 10 dni. Fidaksomycyna jest skuteczniejsza od wankomycyny zarówno w leczeniu pierwszego epizodu CDI (90% vs. 79,4%, odpowiednio), jak i w redukcji częstości nawrotów zakażenia w ciągu 30 dni od zakończenia terapii (29,2% vs. 42,2%, odpowiednio) [33]. Fidaksomycyna, w Polsce dostępna pod nazwą Difclir®, jest zarejestrowana wyłącznie do leczenia zakażeń wywołanych przez *C. difficile*. Jej niewątpliwą wadą jest bardzo wysoka cena w porównaniu z metronidazolem i wankomycyną.

W 2016 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zaaprobowowała ludzkie przeciwciała monoklonalne blokujące wiązanie toksyny B z komórkami nabłonka jelit (bezlotosumab). Pojawił się również aktoksumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne neutralizujące toksynę A *Clostridium difficile*.

Leczenie CDI wymaga dodatkowo wyrównania zaburzeń wodno-elektrolitowych. Przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit. Niepowodzenie farmakoterapii lub niektóre powikłania, np. perforacja jelit, stanowią wskazanie do leczenia chirurgicznego – subtotalnej kolektomii z wyłonieniem stomii, optymalnie zanim mleczan osiągnie stężenie w surowicy powyżej 5,0 mmol/l.

Nawroty

W ciągu 30 dni od zakończenia leczenia CDAD pojawia się ponownie u blisko 25% chorych, z których 45–65% ma kolejne, niekiedy liczne nawroty [32]. Odsetek chorych z nawrotem CDI wzrasta [32]. Nawrót CDI może być następstwem zarówno reinfekcji nowym szczepem, jak i oporności *C. difficile* na zastosowany antybiotyk, przekształcenia form wegetatywnych w spory, subterapeutycznego stężenia antybiotyku w miejscu docelowym czy niedostatecznej odpowiedzi immunologicznej organizmu (obniżona synteza przeciwciał przeciw toksynom *C. difficile*). U dzieci w porównaniu z dorosłymi nawroty CDI występują rzadziej [24].

Pierwszy nawrót CDI należy leczyć w ten sam sposób jak pierwotne zachorowanie. W kolejnym nawrocie stosuje się wankomycynę. Po 10–14 dniach podawania wankomycyny w dawce 125 mg co 6 godzin leczenie należy przedłużyć w następujący sposób: 125 mg co 12 godzin przez 7 dni, następnie 125 mg co 24 godziny przez 7 dni, a potem 2–3 razy w tygodniu przez kolejne 2–8 tygodni [22]. Czasami

stosuje się wankomycynę pulsacyjnie, tj. 125–500 mg co 3. dzień przez 4 tygodnie [34]. Oba ww. sposoby podawania wankomycyny mają na celu zniszczenie form przetrwalnikowych bakterii, które mogą być przyczyną nawrotu CDI po zakończeniu antybiotykoterapii.

Zgodnie z rekomendacjami PTEiLChZ stosowanie *Saccharomyces boulardii* nie wpływa istotnie na wyniki leczenia CDI, ale prawdopodobnie może zapobiegać nawrotom choroby [22]. Z tego powodu jako leczenie uzupełniające do terapii wankomycyną można zastosować *Saccharomyces boulardii* w dawce 2×10^{10} CFU/dobę przez 4 tygodnie. Czasami dodatkowo do wankomycyny stosuje się immunoglobulinę dożylnie w dawce 0,4 g/kg m.c. lub rifaksyminę jako kontynuację leczenia.

Przeszczep mikrobioty jelit

Od niedawna coraz powszechniej w razie niepowodzenia klasycznego leczenia zachowawczego CDI i w razie braku bezwzględnych wskazań do operacji stosuje się FMT [35]. Ciężkie CDI niepoddające się leczeniu w ciągu 24–48 godzin oraz wielokrotne nawroty CDI są najlepiej udokumentowanymi wskazaniami do tego typu terapii [36]. W ciężkiej lub nawracającej postaci CDI u dorosłych odsetek wyleczeń waha się w granicach 87–90% [37]. Równie wysoką skutecznością charakteryzuje się FMT w terapii nawrotów CDI u dzieci [38].

Przełomowe znaczenie dla popularyzacji FMT w CDAD miało badanie opublikowane w 2013 r., w którym wykazano, że dodwunastnicze podanie mikrobioty jelit jest skuteczne u 81% pacjentów z nawracającym CDI, podczas gdy skuteczność doustnie stosowanej wankomycyny wynosi 31% [39]. Skuteczność FMT u pacjentów z wielokrotnymi nawrotami CDI waha się w granicach 65–80% po jednokrotnym przeszczepie mikrobioty jelit i wzrasta do 90–95% po powtarzanych procedurach, podczas gdy wyniki dla antybiotykoterapii wynoszą 25–27% [40]. Podobne rezultaty uzyskuje się w wyniku stosowania materiału świeżego, mrożonego oraz niezależnie od drogi podania (przez górny lub dolny odcinek przewodu pokarmowego) [41]. Wśród czynników ryzyka mniejszej od oczekiwanej skuteczności leczenia FMT wymienia się: starszy wiek, płęć żeńską, ciężką postać CDI oraz stosowanie opioidów w początkowym okresie leczenia CDI i podczas FMT [42].

Przeszczep zwiększa liczebność i przywraca bioróżnorodność mikrobioty jelit. Dodatkowo *Bacillus thuringiensis* zawarty w materiale podawanym podczas

FMT wydziela bakteriocynę (turicynę) o działaniu hamującym *C. difficile* [43]. Ponadto po antybiotykoterapii stwierdza się wzrost stężenia w kale pierwotnych kwasów żółciowych korzystnych dla rozwoju *C. difficile* (sprzyjają przekształcaniu spor *C. difficile* w postacię wegetatywną), podczas gdy po FMT zwiększa się stężenie wtórnych kwasów żółciowych, niekorzystnie wpływających na namnażanie *C. difficile* [44]. Korzystne efekty FMT tłumaczy się m.in. pojawieniem się w mikrobiocie biorcy nowych bakterii, zwiększeniem liczby korzystnych drobnoustrojów występujących w znikomych ilościach w jelitach chorego przed FMT, wypieraniem z niszy i konkurencją o składniki odżywcze, co hamuje namnażanie *C. difficile*. Ważna jest też odbudowa populacji *Firmicutes* i *Bacteroidetes* z towarzyszącym zmniejszeniem ilości *Proteobacteria*.

Przeszczep mikrobioty jelit nie jest procedurą standardową, a szczegółowe wskazania do zastosowania FMT w leczeniu CDI różnią się zależnie od rekomendacji [45, 46]. W jednym ze szpitali uniwersyteckich za wskazania do FMT uznano: co najmniej trzy nawroty CDI, co najmniej dwie hospitalizacje z powodu ciężkiego CDI oraz pierwszy epizod powikłanego CDI [42]. Inne źródło podaje następujące wskazania do FMT: 1) nawracająca postać CDI, tj. a) trzy lub więcej epizodów łagodnego do ciężkiego CDI i niepowodzenie 6–8-tygodniowej terapii wankomycyną w stopniowo redukowanej dawce z lub bez alternatywnego antybiotyku, np. rifaksyminy, nitazoksanidu lub fidaksomycyny, b) przynajmniej dwa epizody CDI wymagające hospitalizacji i związane ze znaczną chorobowością; 2) średnio ciężka CDI nieodpowiadająca na antybiotykoterapię (wankomycyna lub fidaksomycyna) stosowaną przez co najmniej tydzień; 3) ciężka lub piorunująca postać CDI niereagująca na leczenie standardowe po 48 godzinach [47]. Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych zaleca FMT po wielokrotnych nawracających CDI nieodpowiadających na antybiotykoterapię [48].

Profilaktyka

Najskuteczniejszym sposobem profilaktyki AAD w dalszym ciągu pozostaje racjonalne stosowanie antybiotyków. Nieuzasadniona antybiotykoterapia nie jest zjawiskiem rzadkim. W jednym z badań wykazano, że 1/3 pacjentów otrzymała antybiotyki (najczęściej fluorochinolony i antybiotyki β-laktamowe związane z istotnym ryzykiem CDAD) niezgodnie z wytycznymi, zwykle w celu zapobiegania zakażeniu ran chirurgicznych lub z powodu

niepotwierdzonego zakażenia dróg moczowych albo zapalenia płuc [25]. Należy szczególnie unikać niepotrzebnego stosowania antybiotyków w leczeniu chorób o niejasnej etiologii, stanów gorączkowych u dzieci i dorosłych (bez rzetelnej diagnostyki i ustalonego rozpoznania) oraz zakażeń, których przyczyną są raczej wirusy niż bakterie, np. pozaszpitalne ostre infekcyjne zapalenie oskrzeli u osoby bez czynników ryzyka.

Powinno się również identyfikować źródła zakażenia *C. difficile* w środowisku szpitalnym, monitorować sytuację epidemiologiczną, stosować jednorazowe rękawiczki i fartuchy ochronne w kontakcie z chorym zakażonym *C. difficile*, dbać o higienę rąk, stosując odpowiednie środki (mydło) z wyłączeniem w pierwszym etapie alkoholu, izolować lub kohortować chorych, regularnie czyścić i dezynfekować powierzchnie, najlepiej środkami sporobójczymi (podchloryn sodowy, alkaliczny aldehyd glutarowy) [29].

Według PTEiLChZ nie istnieją rekomendowane metody zapobiegania CDI u chorych przyjmujących antybiotyki [22]. Mimo to stosowanie probiotyków, czyli żywych bakterii lub grzybów podawanych w odpowiednich ilościach, aby wywierały korzystny wpływ na zdrowie makroorganizmu [49], jest jednym z postulowanych sposobów zapobiegania AAD.

Antybiotykoterapia jest jedną z najważniejszych przyczyn dysbiozy jelit, dlatego wielokrotnie badano możliwość zastosowania probiotyków, w większości należących do rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* [50] oraz *Saccharomyces boulardii* [51] w profilaktyce i leczeniu AAD, w tym jej szczególnej postaci, tj. CDAD. Szajewska i wsp. wykazali, że

Lactobacillus rhamnosus GG i *Saccharomyces boulardii* są skuteczne w profilaktyce AAD u dzieci i dorosłych [52, 53]. Również metaanaliza 37 badań, w tym 10 poświęconych roli probiotyków w AAD, obejmująca 1246 pacjentów potwierdziła, że określone probiotyki pomagają zapobiec AAD, skrócić czas trwania AAD lub zmniejszyć nasilenie objawów [50]. W jednej z ostatnio opublikowanych prac wykazano, że *Lactobacillus rhamnosus* GG w dawce co najmniej 2×10^9 najskuteczniej zmniejsza ryzyko AAD [54]. W tabeli 1 wymieniono przykłady szczepów probiotycznych potencjalnie skutecznych w AAD u dorosłych.

W metaanalizie, którą opublikowali Hayes i wsp., AAD wystąpiła u 8% dzieci przyjmujących jakiegokolwiek probiotyk w porównaniu z 19% badanych w grupie kontrolnej [55]. Grupa Robocza ds. Probiotyków Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii Dziecięcej, Hepatologii i Żywienia (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN*) w profilaktyce AAD u dzieci zaleca stosowanie *Lactobacillus* GG (LGG) w dawce $1-2 \times 10^{10}$ CFU lub *Saccharomyces boulardii* w dawce 250–500 mg/dobę, czyli szczepów probiotycznych, które są również rekomendowane w ostrym zapaleniu żołądka i jelit w populacji pediatrycznej [56]. Również według wytycznych ESPGHAN z 2016 r. u dzieci zaleca się *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 i *Lactobacillus rhamnosus* GG (średnia jakość danych, silne zalecenia). Rozważa się możliwość zbadania zastosowania innych szczepów probiotycznych [57].

Rekomendacje WHO z 2017 r. zalecają w tym wskazaniu u dorosłych *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* i *Lactobacillus reuteri* DSM

Tabela 1. Probiotyki w profilaktyce i leczeniu AAD u dorosłych [50]

Skład	Dawkowanie	Wskazanie
<i>L. acidophilus</i> NCFM <i>L. paracasei</i> LPC 37 <i>B. lactis</i> Bi-07 <i>B. lactis</i> BI-04	$1,7 \times 10^{10}$ CFU	zapobieganie AAD u pacjentów hospitalizowanych
<i>L. reuteri</i> 17938	1×10^8 CFU 2 razy na dobę	zapobieganie AAD u pacjentów hospitalizowanych
<i>L. casei</i> DN 114 <i>L. bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i>	$\geq 10^{10}$ CFU/dobę	profilaktyka – lecnictwo otwarte i zamknięte
<i>L. acidophilus</i> CL1285 <i>L. casei</i>	$\geq 10^{10}$ CFU/dobę	profilaktyka – lecnictwo otwarte i zamknięte
<i>L. rhamnosus</i> GG	kapsułka 10^{10} CFU 2 razy na dobę	profilaktyka – lecnictwo otwarte i zamknięte
<i>S. boulardii</i> CNCMI-745	kapsułka 5×10^9 CFU lub 250 mg 2 razy na dobę	profilaktyka – lecnictwo otwarte i zamknięte

CFU (*colony forming unit*) – jednostka tworząca kolonię

17938, natomiast Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologii (*American College of Gastroenterology* – ACG) wprawdzie zaleca stosowanie probiotyków w profilaktyce AAD, ale nie wymienia żadnych konkretnych szczepów. Z kolei w wytycznych Światowej Organizacji Gastroenterologii (*World Gastroenterology Organization* – WGO) z 2017 r. do zapobiegania AAD u dorosłych rekomenduje się *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus plantarum* 299v i *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Wyniki niektórych badań wskazują, że przyjmowanie probiotyków może zmniejszać ryzyko CDAD. Wciąż dyskutuje się, który szczep probiotyczny jest najlepszy w tym wskazaniu u dorosłych, natomiast dzieciom zwykle zaleca się *Saccharomyces boulardii* [58, 59]. Ważne jest, aby probiotyk zastosować wcześniej, tj. w ciągu pierwszych 2 dni antybiotykoterapii [60]. Takie postępowanie może być korzystne z punktu widzenia kosztów leczenia, zwłaszcza u hospitalizowanych pacjentów w podeszłym wieku lub gdy ryzyko biegunki spowodowanej przez *C. difficile* przekracza 1,6% [61]. Jedna z ostatnich metaanaliz uwzględniająca dane blisko 7000 pacjentów (dorośli i dzieci) potwierdza zasadność stosowania probiotyków w profilaktyce biegunki związanej z zakażeniem *C. difficile*, zwłaszcza w przypadku stosowania co najmniej dwóch antybiotyków oraz podczas hospitalizacji, gdy ryzyko infekcji *C. difficile* wynosi co najmniej 5% [62]. Poza *Saccharomyces boulardii* wyniki badań wskazują na skuteczność innych probiotyków w profilaktyce CDAD, np. *Lactobacillus plantarum* 299v w dawce 1 kapsułka dziennie (co najmniej 10×10^9 CFU) zmniejszył częstość występowania CDI u pacjentów hospitalizowanych na oddziale nefrologii [63].

W metaanalizie obejmującej 382 pacjentów poddanych leczeniu z powodu zakażenia *H. pylori* (cztery badania z wykorzystaniem pięciu probiotyków, które porównano z placebo) w dwóch badaniach obserwowano korzyść po jednym tygodniu, ale nie 2 tygodniach farmakoterapii, w postaci mniejszej liczby dni z biegunką, krótszego czasu trwania epizodów biegunki, nie stwierdzając różnic w częstotliwości jej występowania [64]. W wytycznych Maastricht V stwierdza się, że tylko w odniesieniu do niektórych probiotyków (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., np. *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium* spp., *Bacillus clausii*) istnieją dobrze zaplanowane badania potwierdzające ich skuteczność w zmniejszaniu żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych terapii zakażenia bakterią *Helicobacter pylori* [65]. W kolejnym

punkcie tego dokumentu stwierdza się, że niektóre probiotyki mogą mieć korzystny wpływ na skuteczność leczenia, jest to jednak zalecenie o słabej sile dowodów wg autorów ww. dokumentu. Aktualnie nie zaleca się stosowania probiotyków w leczeniu zakażenia bakterią *Helicobacter pylori* u dzieci [66]. W celu zapewnienia optymalnego działania probiotyków preparat należy stosować zgodnie z zaleceniami producenta. Niezastosowanie się do nich może zniweczyć korzystne efekty przypisywane probiotykowi. Powinno się brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania probiotyków oraz stosunek korzyści do ryzyka powikłań infekcyjnych, np. ropni wątroby, sepsy, bakteryjnego zapalenia wsierdza u pacjentów o znacznie upośledzonej odporności, zwłaszcza z ciężkim CDI.

Być może w przyszłości w profilaktyce AAD znajdą zastosowanie podawane doustnie β -laktamazy niewchłaniane z przewodu pokarmowego, które hydrolizują antybiotyki β -laktamowe w świetle jelita, ograniczając ich niekorzystny wpływ na mikrobiotę jelit [67].

Podsumowanie

Biegunka poantybiotykowa, a zwłaszcza CDAD, jest istotnym problemem, który w określonych przypadkach może stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Pojawienie się na polskim rynku fidaksomycyny to niewątpliwie postęp w terapii CDI. Wysoka skuteczność FMT przy akceptowalnych kosztach tej procedury pozwala przypuszczać, że ta metoda leczenia CDI niepoddających się klasycznej farmakoterapii może zyskać w przyszłości na znaczeniu, zwłaszcza gdy zwiększy się dostępność kapsułek do stosowania doustnego zawierających wyselekcjonowane składniki mikrobioty jelit.

W dalszym ciągu najskuteczniejszym sposobem zapobiegania AAD jest racjonalna antybiotykoterapia, choć wyniki badań wskazują na zasadność stosowania określonych probiotyków w trakcie leczenia przeciwdrobnoustrojowego.

Piśmiennictwo

1. Bergogone-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 521-526.
2. Eser A, Thalhammer F, Burghuber F i wsp. Probiotics for the prevention of antibiotic-induced diarrhea. *Z Gastroenterol* 2012; 20: 1089-1095.
3. Peeters T, Matthijs G, Depoortere I i wsp. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol* 1989; 257: G470-G474.

4. Depoortere I, Peeters TL, Matthijs G i wsp. Macrolides antibiotics are motilin receptor agonists. *Hepatogastroenterology* 1988; 35: 198.
5. Broad J, Sanger GJ. The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: comparison with erythromycin. *Brit J Pharmacol* 2013; 168: 1859-1867.
6. Lehtola J, Jauhonen P, Kesaniemi A i wsp. Effect of erythromycin on the oro-caecal transit time in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 555-558.
7. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC i wsp. Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal and gallstone subjects. *Gastroenterology* 1992; 102: 2071-2076.
8. Richards RD, Davenport KG, Hurm KD i wsp. Acute and chronic treatment of gastroparesis with erythromycin. *Gastroenterology* 1990; 98: A385.
9. Marek T, Baniukiewicz A, Wallner G i wsp. Wytyczne postępowania w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego pochodzenia nieżylakowego. *Prz Gastroenterol* 2008; 3: 1-22.
10. Silvermann SA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 61-76.
11. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-822.
12. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH i wsp. ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63-73.
13. Leffler DA, Lamont JT. Not so nosocomial anymore: the growing threat of community-acquired *Clostridium difficile*. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 96-98.
14. Leontiadis GI, Miller MA, Howden CW. How much do PPI contribute to *C. difficile* infections? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1020-1021.
15. Arriola V, Tischendorf J, Musuza J i wsp. Assessing the risk of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 1408-1417.
16. Książdźyna D, Szeląg A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wew* 2015; 125: 289-298.
17. Pituch H, Obuch-Woszczatyński P, Lachowicz D. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea: results of a Polish multicenter, prospective, biannual point-prevalence study. *Adv Med Sci* 2018; 63: 290-295.
18. Alcalá L, Martín A, Martín 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.
19. Yee J, Dixon CM, McLean AP i wsp. *Clostridium difficile* disease in a department of surgery. The significance of prophylactic antibiotics. *Arch Surg* 1991; 126: 241-246.
20. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A i wsp. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-2441.
21. Pituch H, Bakker D, Kuiper E i wsp. First isolation of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027/toxinotype III in Poland. *Pol J Microbiol* 2008; 57: 267-268.
22. Piekarska A. Standardy postępowania w objawowym zakażeniu *Clostridium difficile* (CDI). *Przegl Epidemiol* 2015; 69: 401-402.
23. Litao G, Jingjing S, Yu L i wsp. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea in critically-ill patients. *Med Sci Monit* 2018; 24: 5000-5007.
24. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC i wsp. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3078-3104.
25. Shaughnessy MK, Amundson WH, Kuskowski MA i wsp. Unnecessary antimicrobial use in patients with current or recent *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 109-116.
26. Cohen NA, Miller T, Na'aminh W i wsp. *Clostridium difficile* fecal toxin level is associated with disease severity and prognosis. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 773-780.
27. Martinez-Melendez A, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero R i wsp. Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 1552-1567.
28. Crobach MJT, Planché T, Eckert C i wsp. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: S63-S81.
29. Albrecht P, Pituch H. *Clostridium difficile* – narastający problem diagnostyczny i terapeutyczny. *Gastroenterol Klin* 2013; 5: 40-51.
30. Qiu H, Cassan R, Johnstone D i wsp. Novel *Clostridium difficile* antitoxin (TcdA and TcdB) humanized monoclonal antibodies demonstrated in vitro neutralization across a broad spectrum of clinical strains and in vivo potency in a hamster spore challenge model. *PLOS One* 2016; 11: e0157970.
31. De Bruyn G, Saleh J, Workman D i wsp. Defining optimal formulation and schedule of a candidate toxoid vaccine against *Clostridium difficile* infection: a randomized phase 2 clinical trial. *Vaccine* 2016; 34: 2170-2178.
32. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile* – associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 549-557.
33. Mullane KM, Miller MA, 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.
34. McFarland MV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-1775.
35. Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ i wsp. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: "RePOOPulating" the gut. *Microbiome* 2013; 1: 3-14.
36. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P i wsp. Update on fecal microbiota transplantation 2015: Indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology* 2015; 149: 223-237.
37. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702.
38. Pierog A, Mencin A, Reilly NR. Fecal microbiota transplantation in children with recurrent *C. difficile* infection. *The Pediatr Inf Dis J* 2014; 33: 1198-1200.
39. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M i wsp. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415.
40. Meyers S, Shih J, Neher JO i wsp. Clinical inquiries: how effective and safe is fecal microbial transplant in

- preventing *C. difficile* recurrence? *J Fam Pract* 2018; 67: 386-388.
41. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y i wsp. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 500-508.
 42. Duarte-Chavez R, Wojda TR, Zanders TB. Early results of fecal microbial transplantation protocol implementation at a community-based university hospital. *J Glob Infect Dis* 2018; 10: 47-57.
 43. Rea MC, Sit CS, Clayton E i wsp. Thuricin CD, a post-translationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9352-9357.
 44. Weingarden AR, Hamilton MJ, Sadowsky MJ i wsp. Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 735-737.
 45. Chai J, Lee CH. Management of primary and recurrent *Clostridium difficile* infection: an update. *Antibiotics* 2018; 7: E54.
 46. Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP i wsp. The use of fecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018; 67: 1920-1941.
 47. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ i wsp. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-1049.
 48. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ i wsp. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; suppl. 2: 1-26.
 49. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food. Cordoba, Argentina 2001.
 50. Hungin AP, Mulligan C, Pot B i wsp. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 864-886.
 51. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE i wsp. Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut Microbes* 2017; 8: 17-32.
 52. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1149-1157.
 53. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 793-801.
 54. Agamennone V, Crul CAM, Rijkers G i wsp. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in the Netherlands. *BMC Gastroenterology* 2018; 18: 103.
 55. Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore (NY)* 2016; 12: 463-466.
 56. Guarino A, Ashkenazi S, Genrel D i wsp. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152.
 57. Łukasik J, Szajewska H. Effect of a multispecies probiotic on reducing the incidence of antibiotics-associated diarrhea in children: a protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open* 2018; 8: e021214.
 58. McFarland MV. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes* 2015; 6: 189-194.
 59. Szajewska H, Canani RB, Guarino A i wsp. ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 495-506.
 60. Shen NT, Maw A, Tmanova LL i wsp. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1889-1900.
 61. Shen NT, Leff JA, Schneider Y i wsp. Cost-effectiveness analysis of probiotic use to prevent *Clostridium difficile* infection in hospitalized adults receiving antibiotics. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx148.
 62. Johnston BC, Lytvyn L, Lo CK i wsp. Microbial preparations (probiotics) for the prevention of *Clostridium difficile* infection in adults and children: an individual patient data meta-analysis of 6851 participants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39: 771-781.
 63. Dudzicz S, Adamczak M, Więcek A. *Clostridium difficile* infection in the nephrology ward. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42: 844-852.
 64. Zhang MM, Qian W, Qin YY i wsp. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345-4357.
 65. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i wsp. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
 66. Jones NL, Koletzko S, Goodman K i wsp. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 991-1003.
 67. Kaleko M, Bristol JA, Hubert S i wsp. Development of SYN-004, an oral beta-lactamase treatment to protect gut microbiome from antibiotic-mediated damage and prevent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2016; 41: 58-67.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dorota Książczyńska
Katedra i Zakład Farmakologii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2
50-345 Wrocław
e-mail: dorota.ksiazczynska@umed.wroc.pl