

TERAPIJA OBOLJENJA IZAZVANIH *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

*Predrag Stojanović**, *Branislava Kocić**, *Gordana Ranđelović**, *Dobrila Stanković-Đorđević**, *Biljana Miljković-Selimović**, *Snežana Antić-Mladenović***, *Kristina Stojanović**** i *Tatjana Babić***

Clostridium difficile je anaerobna Gram-pozitivna, sporogena vrsta prisutna u zemlji i kolonu digestivnog trakta životinja, 3% zdrave dece i odraslih ljudi. *C. difficile* izaziva patološka stanja u digestivnom traktu lučenjem dva egzotoksina, enterotoksina A i citotoksina B, koji prouzrokuju dijareju i kolitis. Smatra se odgovornim za niz različitih stanja i to od asimptomatske kolonizacije, dijareja različite težine do po život opasnih pseudomembranoznih kolitisa. Danas su oboljenja koja izaziva poznata kao bolesti povezane sa prisustvom *C. difficile* (*Clostridium difficile* associated disease - CDAD).

Infekcije izazvane *C. difficile* mogu se završiti smrću, što nalaže hitan terapijski tretman koji podrazumeva prekid antibiotske terapije koja je prethodila infekciji, primenu etiološke i probiotske terapije a kod nekih kliničkih oblika CDAD i dodatnih terapijskih sredstava.

Prekid antibiotske terapije koja je prethodila infekciji je prva mera u lečenju CDAD. Etiološki terapijski pristup CDAD zahteva primenu efikasnih antibiotika kojima se uništava *C. difficile* (vankomicin, metronidazol, bacitracin itd.). Anjonske smole npr. colestipol i cholestyramin vezuju toksine *C. difficile* ali sa nedovoljno kliničkog efekta. Mehanizam dejstva probiotika nije u potpunosti razjašnjen. Mogući mehanizmi uključuju stimulaciju imunog sistema, kompeticiju za nutritivne supstance, inhibiciju adherencije patogena za epitel i mukoze, kao i produkciju antimikrobnih supstanci. *Acta Medica Medianae* 2007;46(2):31-36.

Ključne reči: *Clostridium difficile*, CDAD, terapija

Medicinski fakultet u Nišu*
Institut za javno zdravlje u Nišu**
Klinički centar u Nišu***

Kontakt: Predrag Stojanović
Medicinski fakultet
Bulevar dr Zorana Đinđića 81
18000 Niš, Srbija
Tel.: 018/326384
E-mail: pedjamicro@bankerinter.net

Uvod

Clostridium difficile je anaerobna Gram-pozitivna, sporogena vrsta prisutna u zemlji i kolonu digestivnog trakta životinja, 3% zdrave dece i odraslih ljudi. Izlučuje se stolicom domaćina, a infekcija nastaje od spora toksigenih sojeva *C. difficile* koje mogu biti prisutne u digestivnom traktu čoveka ili unosom spora kontaminiranom hranom, vodom kao i preko prljavih ruku. Do sada objavljena istraživanja ukazuju da *C. difficile* u najvećem broju slučajeva prouzrokuje infekcije hospitalizovanih bolesnika. Kontaminirane površine prostorija i ruke medicinskog osoblja su najčešći putevi prenosa infekcije u bolnicama (1).

C. difficile izaziva patološka stanja u digestivnom traktu lučenjem egzotoksina, enterotoksina A i citotoksina B, koji prouzrokuju dijareju i kolitis. Dugo se smatralo da toksigeni sojevi uvek produkuju oba toksina (A+/B+), međutim, novija istraživanja ukazuju na postojanje sojeva

koji produkuju samo toksin B (A-/B+). Pretpostavlja se da izmene u flori kolona i poremećaj funkcije motiliteta creva predstavljaju pogodnu podlogu za nastanak infekcije (2).

C. difficile smatra se odgovornim za niz različitih stanja i to od asimptomatske kolonizacije, dijareja različite težine do po život opasnih pseudomembranoznih kolitisa. Danas su oboljenja koja izaziva poznata kao bolesti povezane sa prisustvom *C. difficile* (*Clostridium difficile* associated disease - CDAD). Tipične manifestacije CDAD su abdominalni bolovi i grčevi, profuzna dijareja (sluzava, prljavo-zelenkasta, tečna stolica neprijatnog mirisa) uz povišenu temperaturu i leukocitozu. CDAD se obično manifestuje nekoliko dana nakon uzimanja antibiotika. Razlog različitih kliničkih manifestacija je još nepoznat ali odgovor treba tražiti i u drugim mogućim faktorima virulencije, kao što su adhezija i sekrecija hidrolitičkih enzima. CDAD se nakon prve epizode bolesti može ponovo javiti kod 8-50% bolesnika. Smatra se da u osnovi rekurentnih infekcija stoji sporulacija *C. difficile* tokom terapije, a da nakon prekida terapije spore podležu germinaciji (1). Rekurentna bolest može biti izazvana istim (relaps) ili različitim sojem *C. difficile* (re-infekcija) (3).

Infekcije izazvane *C. difficile* mogu se završiti smrću, što nalaže hitan tretman koji podrazumeva prekid antibiotske terapije koja je prethodila infekciji, primenu etiološke i probiotske terapije a kod nekih kliničkih oblika CDAD i dodatnih terapijskih sredstava.

Prekid antibiotske terapije koja je prethodila infekciji je prva mera u lečenju CDAD. Rezultati tri nezavisne studije ukazuju da se kod 15-23% bolesnika javlja spontano povlačenje simptoma tokom 48-72 časa nakon prekida antibiotske terapije koja je prethodila CDAD. Međutim, u svakodnevnom radu je nemoguće predvideti spontano povlačenje simptoma CDAD kod bolesnika, a često prođe i nekoliko dana od početka simptoma do postavljanja dijagnoze CDAD, te odlaganje etiološke terapije najčešće vodi u pogoršanje kliničkog stanja bolesnika (4).

Etiološki terapijski pristup CDAD zahteva primenu efikasnih antibiotika kojima se uništava *C. difficile* (vankomicin, metronidazol, bacitracin itd.). Vankomicin pripada grupi glikopeptidnih antibiotika. Primenjivan je u tretmanu tzv. „stafilokoknog enterokolitisa“, i dijareja nastalih nakon uzimanja klindamicina pre nego je *C. difficile* otkriven kao uzročnik ovih oboljenja (5). Utvrđivanje etiološke uloge *C. difficile* u CDAD uputile su na istraživanje optimalnog tretmana infekcije vankomicinom. Između 1977. i 1980. godine lekari kliničari su najčešće propisivali vankomicin u terapiji potvrđenih slučajeva CDAD tokom 7-14 dana, pri čemu je kod 90% tretiranih bolesnika došlo do kliničkog poboljšanja. Primenjene doze vankomicina su bile od 125 do 500 mg, četiri puta dnevno, što se pokazalo efikasnim. Studije rađene nakon 1980. godine potvrđuju da je oralno dat vankomicin efikasan kod 86-100% bolesnika (6).

In vitro *C. difficile* je osetljiv na vankomicin, sa minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIC_{90}) od 0.75 - 2.0 $\mu\text{g/mL}$ (7). Slična istraživanja sprovedena u Madridu pokazuju da 3% izolata *C. difficile* ima intermedijarnu osetljivost na vankomicin (MIC 4-16 $\mu\text{g/mL}$), ali su klinički podaci ukazivali na poboljšanje u kliničkoj slici nakon terapije vankomicinom (8). Oralno dat, vankomicin ima ograničenu apsorpciju i stoga je koncentracija u stolici do 3100 $\mu\text{g/g}$ (9), što ukazuje da *in vitro* pokazana rezistencija možda nema klinički značaj.

Metronidazol je derivat nitroimidazola, primarno se koristi u lečenju amebijaze ali se početkom osamdesetih godina prošlog veka pokazao efikasnim u lečenju CDAD, što je pružilo mogućnost izbegavanja korišćenja vankomicina kod hospitalizovanih bolesnika. *In vitro* MIC_{90} metronidazola za *C. difficile* je bio od 0.20 do 2.0 $\mu\text{g/mL}$ (medijana < 1 $\mu\text{g/mL}$) (10). Rezistentni sojevi su opisani tokom devedesetih godina prošlog veka i to u Hong Kongu (MIC 64 $\mu\text{g/mL}$) i Francuskoj (3% izolata), gde se MIC kretao od 8 do 32 $\mu\text{g/mL}$ (11). Koristeći disk difuzionu metodu Pelaez i sar. (12) utvrđuju kod 26 od 415 izolata rezistentnost na metronidazol ($MIC \geq 32 \mu\text{g/mL}$). Rezistentni izolati su kultivisani iz uzoraka bolesnika sa CDAD koji su imali prvu epizodu bolesti, ali se *in vitro* rezistencija nije podudarila sa kliničkim poboljšanjem zdravstvenog stanja bolesnika nakon terapije. Sanches i sar. saopštavaju podatke po kojima je osetljivost *C. difficile* prema metronidazolu slična kod izolata bolesnika sa neuspešnim tretmanom i kod bolesnika sa dobrim kliničkim odgovorom na

terapiju metronidazolom (13). Nakon istraživanja sprovedenih na zdravim volonterima, zaključeno je da se metronidazol kompletno resorbuje iz digestivnog trakta i da se u stolici ne detektuje njegovo prisustvo. Međutim, koncentracija ovog antibiotika je značajno viša u vodenastoj ili poluformiranoj stolici nego u čvrstoj-formiranoj ($p < 0.5$), pri čemu generalno rastu vrednosti MIC -a izolata *C. difficile* ukoliko je dijareja prisutna (koncentracija metronidazola 0.8- 24 $\mu\text{g/g}$ stolice, mean 9.3 $\mu\text{g/g}$). Ova pojava može biti rezultat ubrzane peristaltike digestivnog trakta što dovodi do nekompletne apsorpcije ili povratnog filtriranja leka kroz inflamiranu sluzokožu kolona (14). Korelacije između koncentracije metronidazola u fecesu i kliničkog ishoda nisu rađene.

Malobrojni podaci ukazuju da parenteralno dat metronidazol takođe može biti uspešan u tretmanu CDAD. Kod tri bolesnika kojima je intravenozno dat metronidazol, koncentracija leka u fecesu se kretala od 6.3 do 24 $\mu\text{g/g}$ tokom akutne bolesti i bila je signifikantno niža u formiranoj stolici ($p < 0.5$) (14). Intravenozna primena metronidazola, prosečno tokom 4 dana, pokazala se uspešnom kod devet od deset bolesnika sa CDAD. Parenteralna primena metronidazola pokazala se uspešnom i u lečenju toksičnog megakolona ali prikazi slučajeva govore da intravenozno dat metronidazol nije uspešan u tretmanu pseudomembranoznog kolitisa (15). Do sada nisu rađene studije koje bi upoređivale uspešnost oralne i intravenozne terapije CDAD metronidazolom.

Metronidazol i vankomicin su tokom poslednjih 25 godina najčešće primenjivani lekovi u terapiji CDAD. Tokom 1982. godine Cherry i sar. (16) opisuju 13 bolesnika sa CDAD koji su tretirani sa 1,5 - 2,0 g metronidazola oralnim putem tokom 7-10 dana. Svi bolesnici su ozdravili, međutim, kod dva bolesnika se javila rekurentna CDAD. Nakon ovog istraživanja, rađena je studija kod 92 bolesnika sa CDAD, kojom je upoređivan terapijski efekat metronidazola (250 mg) i vankomicina (500 mg) davanih četiri puta dnevno tokom 10 dana. Efekti ova dva leka bili su slični (88% bolesnika je uspešno izlečeno sa vankomicinom a 90% metronidazolom, kod 12% bolesnika lečenih vankomicinom došlo je povratka bolesti tokom perioda od 21 dana praćenja, dok je kod bolesnika lečenih metronidazolom broj bio manji - 5%). Većina studija potvrđuju da je metronidazol bio uspešan kod 98% bolesnika sa CDAD sa malim brojem relapsa (do 7%) (17).

Terapija CDAD metronidazolom i vankomicinom ima nekoliko nedostataka, što se pre svega odnosi na alergijske reakcije i nuspojave tokom davanja lekova. Alergijske reakcije (rash i anafilaksa) su utvrđene kod 5.7 % bolesnika kojima je davan intravenozno vankomicin u terapiji CDAD. Primena vankomicina može dovesti do pojave vankomicin-rezistentnih enterokoka koje kolonizuju digestivni trakt. Zbog sličnih terapijskih efekata ova dva antibiotika, a usled pojave rezistentnih bakterija na vankomicin, američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti preporučuje metronidazol kao lek izbora u terapiji CDAD, koji

može biti zamenjen drugim antibiotikom ukoliko nakon 2-3 dana ne da dobar efekat (18).

Bacitracin predstavlja mešavinu polipeptida koji su izolovani iz kultura *Bacillus subtilis*-a i uspešno je korišćen u tretmanu pojedinih slučajeva CDAD tokom osamdesetih godina prošlog veka, pri čemu je njegov efekat upoređivan sa efektom vankomicina. Rezultati tri kliničke studije pokazale su da nema razlike između terapijskog efekta ova dva antibiotika, pri čemu je uspešnost tretmana bila od 76 do 100% (19,20,21).

Teicoplanin i fusidinska kiselina pokazuju slične efekte kao oralno dati vankomicin i metronidazol. Rezultati studije evropskih istraživača (22), kojom je prospektivno upoređivana efikasnost oralno davanog vankomicina, metronidazola, teicoplanina i fusidinske kiseline kod 119 bolesnika sa CDAD, pokazuju da su primenjeni antibiotici postigli klinički efekat kod 93-96% bolesnika. Međutim, tretman fusidinskom kiselinom je povezan sa značajno višim procentom rekurentne CDAD (28%, $p = 0.04$) i visokim procentom štetnog dejstva (31% bolesnika je imalo gastrointestinalne smetnje nakon završene terapije, $p = 0.001$).

Nitazoxanid se koristi u terapiji oboljenja izazvanih protozoama i helmintima u SAD. Blokira anaerobni metabolizam te deluje i na anaerobne bakterije (*in vitro* i na *C. difficile*; MIC₉₀ 0.06 - 0.5 µg/mL). *In vivo*, u istraživanjima sprovedenim na hrčcima, prevenira kolitis nakon njihovog izlaganja *C. difficile*, ali njegov efekat na ljudima nije do kraja istražen. Kod ljudi se dve trećine oralno date doze leka izlučuju fecesom u obliku aktivnog metabolita tizoxanida (MIC₉₀ 0.06 µg/mL za *C. difficile*). Ovaj metabolički produkt je nađen u koncentraciji od 200 µg/mL u ljudskoj žuči nakon oralnog uzimanja doze od 1000 mg, pri čemu se postiže visoka koncentracija leka u lumenu intestinuma (23). Rezultati istraživanja Aslama i sar. (24) ukazuju na efikasnost nitazoxanida kod 75% bolesnika kod kojih je prethodna terapija metronidazolom bila neuspešna, ali se kod jedne trećine bolesnika javio relaps CDAD.

OPT-80 je novi makrolidni antibiotik koji pokazuje snažno *in vitro* dejstvo protiv *C. difficile*. Mehanizam dejstva antibiotika zasniva se na prekidu sinteze RNA inhibicijom RNA-polimeraze. Antibiotik se ne resorbuje u sistemsku cirkulaciju i trenutno se nalazi u Fazi I kliničkog ispitivanja (25).

Ramoplanin je novi lipoglikozopeptidni antibiotik, aktivan protiv Gram-pozitivnih mikroorganizama i deluje na sintezu ćelijskog zida blokirajući prethodnika peptidoglikana poznatog kao Lipid II. Ramoplanin pokazuje *in vitro* baktericidnu aktivnost prema velikom broju sojeva *C. difficile* i nalazi se u fazi II istraživanja (25).

Anjonske smole, npr. colestipol i cholestyramin, vezuju toksine *C. difficile* ali sa nedovoljno kliničkog efekta. Tokom istraživanja je zapaženo da ove supstance mogu da vezuju i lekove koji se primenjuju u etiološkoj terapiji CDAD (npr. vankomicin) (26).

Tolvamer je lek razvijen sa ciljem neutralizovanja toksina *C. difficile* u digestivnom traktu čoveka. Aktivna komponenta tolvamera (GTI 160-246) je visoko solubilni anjonski polimer

velike molekularne težine koji se ne resorbuje u cirkulaciju a ima dobar terapijski efekat na kolitis izazvan *C. difficile* tokom eksperimenata na hrčcima. Rezultati faze II kliničkog istraživanja efikasnosti ovog leka ukazuju da uspešnost u tretmanu CDAD ne zaostaje za vankomicinom, ali da to u mnogome zavisi od date doze (3 ili 6 g tokom 14 dana). Istovremeno davanje sa vankomicinom je u fazi istraživanja ali se teoretski mogu očekivati i neželjeni efekti slični onim kod primene anjonskih smola (27).

Primena probiotika-nepatogenih mikroorganizama. Mehanizam dejstva probiotika nije u potpunosti razjašnjen. Mogući mehanizmi uključuju stimulaciju imunog sistema, kompeticiju za nutritivne supstance, inhibiciju adherencije patogena ze epitel i mukoze, kao i produkciju antimikrobnih supstanci. Dopunski mehanizmi mogu biti i kompeticija za receptore, delovanje na sekreciju mucina i imunomodulacija limfoidnog tkiva creva (28).

Dosadašnjim istraživanjima analizirani su terapijski efekti primene *Lactobacillus(L.) rhamnosus* soj GG i *Saccharomyces(S.) boulardii*.

L. rhamnosus soj GG su izolovali Gorbach i sar. tokom 1987. godine. Otporan je na dejstvo žuči i želudačne kiseline i pasažom dospeva do intestinalnog trakta gde perzistira danima. *L. rhamnosus* soj GG adherira na ćelije mukoze, kompetirajući za hranjive materije i proizvodi supstance koje inhibiraju druge bakterije. Utvrđeno je da stimuliše lokalni imunski odgovor (produkciju IgA), naročito kod infekcije rotavirusima (29). Kompeticija prema receptorima između *L. rhamnosus* soj GG i patogenih mikroorganizama je proučavana na Caco-2 ćelijama i rezultati ukazuju da je probiotik odlična smetnja patogenim mikroorganizmima (30). Tokom devedesetih godina prošlog veka rađeno je nekoliko studija o efikasnosti *L. rhamnosus* soj GG u tretmanu dijareja nastalih kao posledica primene antibiotika. Podaci istraživanja kod bolesnika kojima je pre pojave CDAD davan eritromicin pokazuju da primena ovog probiotika ima terapijski efekat u odnosu na kontrolne grupe. Rezultati tri različita istraživanja ukazuju da je *L. rhamnosus* soj GG bio uspešan u tretmanu CDAD kod 8 od 11 odraslih bolesnika, 2 od 4 deteta i 5 od 9 odraslih (30).

S. boulardii proizvodi proteaze koje inaktiviraju receptore za toksin A kod životinja, utiče na povišenje nivoa sekretornog IgA i IgA antitoksina A, konkuriše za vezna mesta u ileumu zečeva i može blokirati adherenciju *C. difficile* za ćelije *in vivo* (31). McFarland i sar. (32) su istraživali efekat davanja *S. boulardii* zajedno sa vankomicinom ili metronidazolom kod 60 bolesnika sa rekurentnom CDAD. CDAD se ponovo javila kod 35% bolesnika ali je kod 66% bilo poboljšanja ($p=0.04$). Međutim, tretman sa *S. boulardii* nije smanjio rekurentnu CDAD kod bolesnika lečenih ovim probiotikom tokom prve epizode CDAD.

Najmanji je broj opisa slučajeva gde se u terapiji rekurentne CDAD koristi stolica druge osobe. Do sada su opisana dva slučaja bolesnika kod kojih je klizmom data stolica donora sa potpunim terapijskim uspehom, što je potvrđeno

kolonoskopskim pregledom i negativnim nalazom nakon mikrobiološkog pregleda (33).

Antiperistaltičke lekove, npr. loperamid i diphenoxylate, treba izbegavati u tretmanu CDAD. Nekoliko prikaza slučaja ukazuje da antiperistaltički lekovi kod bolesnika sa CDAD mogu dovesti do nastanka toksičnog megakolona, verovatno zbog usporene ekskrecije toksina stolicom (34).

Humani imunoglobulini (200-500 mg/kg) su korišćeni sa različitim uspehom u tretmanu CDAD kod pojedinih bolesnika. Anti *C. difficile* goveđa antitela neutrališu efekat toksina B na ćelije koje se koriste u citotoksičnom testu, i mogu se koristiti u tretmanu i prevenciji kolitisa izazvanog *C. difficile* kod glodara (35). Upotreba monoklonalnih antitela prema toksinu A se pokazala uspešnom kod životinja i tek će faza II istraživanja na ljudima pokazati pravi terapijski efekat (36).

Tretman rekurentne CDAD. Najčešće se primenjuje produžena etiološka antibiotska terapija, međutim, ona nije efikasna zbog sporulacije mikroorganizama. Vankomicin treba davati u ritmičnim dozama ili u mnogo malim dozama sa ciljem da dođe do germinacija spora *C. Difficile*, što bi omogućilo dejstvo anti-biotika. Rekurentna CDAD se u nekim slučajevima uspešno leči davanjem mikroorganizama koji čine normalnu floru kolona. Obično se daju 10 različitih vrsta aerobnih i anaerobnih bakterija, a smatra se da *Bacteroides spp.* ima najznačajniju ulogu (37).

Rekurentna CDAD može biti tretirana u nekim slučajevima i intravenskom terapijom imunoglobulina (38). Za sada nema preciznih podataka u kojim slučajevima i kod kojih bolesnika postoji najveći efekat primene ovih preparata.

Tretman asimptomatskih osoba. Asimptomatske kliconoše imaju relativno mali rizik da obole od CDAD, te se iz tog razloga ne primenju-

je nijedan terapijski postupak. Međutim, asimptomatske kliconoše mogu biti izvor širenja bolesti u bolnicama, te postoje predlozi da ove bolesnike treba lečiti u cilju sprečavanja epidemije. Većina autora se slaže da asimptomatske kliconoše ne treba lečiti (39).

Na osnovu dosadašnjih istraživanja, asocijacija gastroenterologa SAD predlaže sledeće postupke i mere kojih se treba pridržavati u terapiji CDAD (18):

- ukoliko je moguće odmah prekinuti antibiotsku terapiju koja je prethodila CDAD,
- nadoknaditi tečnost i elektrolite,
- ne koristiti antiperistaltičke lekove,
- u etiološkoj terapiji (ukoliko je potrebna) koristiti metronidazol 500 mg per os na svakih 6-8 sati tokom 7-10 dana. Vankomicin u oralnoj dozi od 125 mg na svakih 6 sati primeniti kao lek druge linije i to samo ako početna terapija metronidazolom ne pokazuje uspeh. Ukoliko bolesnik ne toleriše oralno primenjene lekove, onda metronidazol davati intravenski infuzijom. U slučajevima ileusa ili toksičnog megakolona dati intravenozno metronidazol, a ako je moguće vankomicin, klizmom, 500 mg pomešan sa 100 ml fiziološkog rastvora,
- izbegavati primarno davanje vankomicina sem kod trudnica, alergije na metronidazol, utvrđene rezistencije na metronidazol ili ako se radi o osobama mlađim od deset godina ili teško bolesnim bolesnicima (intezivna nega),
- u slučajevima rekurentne bolesti, ponoviti tretman lekom kojim je tretirana i primarna epizoda CDAD, pre svega metronidazolom,
- u slučajevima višestruke CDAD ili uporne (otporne) bolesti razmotriti upotrebu probiotika, imunoglobulina ili steroida,
- u svim slučajevima CDAD, potrebno je izolovati bolesnike radi kontrole širenja bolesti,
- ne lečiti asimptomatske kliconoše.

Literatura

1. McFarland LV, Stamm WE. Review of *Clostridium difficile* associated diseases. *Am J Infect Control* 1986; 14: 99-109.
2. Borriello SP. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl. C):13-9.
3. Kuijper EJ, Coignard B. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clinical Microbiology and Infectious disease* 2006; 12: 2-18.
4. Olson MM, Lee JT. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 371-81.
5. Khan MY, Hall WH. Staphylococcal enterocolitis: treatment with oral vankomicin. *Ann Intern Med* 1966; 65: 1-8.
6. Bartlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 235-41.
7. Jamal WY, Mokaddas EM, Verghese TL, Rotimi VO. In vitro activity of 15 antimicrobial agents against clinical isolates of *Clostridium difficile* in Kuwait. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 270 - 4.
8. Pelaez T, Alcala L, Alonso R, Rodriguez-Creixems M, Garcia-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1647 - 50.
9. Tedesco F, Markham R, Gurwith M, Christie D, Bartlett JG. Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 2: 226-8.
10. Dzinj J, Bartlett JG. In vitro susceptibility of *Clostridium difficile* isolates from patients with antibiotic-associated diarrhea or colitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 695 - 98.
11. Wong SS, Woo PC, Luk WK, Yuen KY. Susceptibility testing of *Clostridium difficile* against metronidazole and vancomycin by disk diffusion and E test. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 1 - 6.

12. Pelaez T, Alcalá L, Alonso R, Rodríguez-Creixems M, García-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1647 - 50.
13. Sanchez JL, Gerding DN, Olson MM, Johnson S. Metronidazole susceptibility in *Clostridium difficile* isolates recovered from cases of *C. difficile*-associated disease treatment failures and successes. *Anaerobe* 1999;5:205-8.
14. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 1986;27:1169-72.
15. FriedenberG F, Fernandez A, Kaul V, Niami P, Levine GM. Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1176-80.
16. Cherry RD, Portnoy D, Jabbari M, Daly DS, Kinnear DG, Goresky CA. Metronidazole: an alternate therapy for antibiotic-associated colitis. *Gastroenterology* 1982;82:849-51.
17. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
18. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-50.
19. Young GP, Ward PB, Bayley N. Antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*: double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. *Gastroenterology* 1985;89:1038-45.
20. Dudley MN, McLaughlin JC, Carrington G, Frick J, Nightingale CH, Quintiliani R. Oral bacitracin vs vancomycin therapy for *Clostridium difficile*-induced diarrhea. A randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 1986;146:1101-4.
21. Chang TW, Gorbach SL, Bartlett JG, Saginur R. Bacitracin treatment of antibiotic-associated colitis and diarrhea caused by *Clostridium difficile* toxin. *Gastroenterology* 1980;78:1584-6.
22. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-8.
23. McVay CS, Rolfe RD. In vitro and *in vivo* activities of nitazoxanide against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2254-8.
24. Aslam S. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005;5:549-57.
25. Ackermann G. In vitro activity of OPT-80 against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2280-2.
26. Mogg GA, Arabi Y, Youngs D. Therapeutic trials of antibiotic associated colitis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1980;22:41-5.
27. Kurtz CB, Cannon EP, Brezzani A. GT160-246, a toxin binding polymer for treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2001;45:23-40.
28. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003;36:580-5.
29. Gorbach SI, Chang TW, Goldin B. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus GG*. *Lancet* 1987;11:1519.
30. Surawics C. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in humans. Best practice and research *Clinical Gastroenterology* 2003;5:775-83.
31. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 1993;104: 108-15.
32. McFarland LV, Surawicz CM. Prevention of *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *American Journal of Gastroenterology* 1995;90:439-48.
33. Shwan A, Sjolín S. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of normal faeces. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1994;16:211-5.
34. Elinav E, Planer D, Gatt ME. Prolonged ileus as a sole manifestation of pseudomembranous enterocolitis. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:273-6.
35. Lyerly DM, Bostwick EF, Binion SB, Wilkins TD. Passive immunization of hamsters against disease caused by *Clostridium difficile* by use of bovine immunoglobulin G concentrate. *Infect Immun* 1991;59:2215-8.
36. Babcock GJ, Coccia JA, Eshaki DJ. Human monoclonal antibody against toxin A protects hamsters from *Clostridium difficile* disease. 42nd Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, Boston, Sept 30-Oct 3, 2004; Abstract 567.
37. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324:1361 - 4.
38. Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, Pothoulakis C, LaMont JT, Flores A. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr* 1991;118:633-7.
39. Johnson S, Homann SR, Bettin KM. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:297-302.

TREATMENT OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE- ASSOCIATED DISEASE

Predrag Stojanovic , Branislava Kocic, Gordana Randjelovic, Dobrila Stankovic-Djordjevic, Biljana Miljkovic-Selimovic, Snezana Antic-Mladenovic, Kristina Stojanovic and Tatjana Babic

Clostridium difficile is a Gram-positive, spore-forming, anaerobic bacillus that is widely distributed in the environment, but is found as a part of a normal large bowel flora in approximately 3% of normal adults. *C. difficile* produces two protein exotoxins: toxin A and toxin B. Both toxins are responsible for causing the signs and symptoms of disease.

C. difficile is now thought to be responsible for a spectrum of diseases, ranging from asymptomatic colonization to diarrhea of varying severity, life-threatening colitis, often as a consequence of long-term antibiotic exposure. This spectrum has become known as *C. difficile*-associated disease (CDAD).

Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease demand administration of efficient antibiotics (vancomycin, metronidazole), anion exchange resins and probiotics (*Lactobacillus spp.*, *Saccharomyces boulardii*). *Acta Medica Medianae* 2007;46(2):31-36.

Key words: *Clostridium difficile*, CDAD, treatment