LEKOOPORNOŚĆ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*- WYZWANIE TERAPEUTYCZNE

Hanna M. Pituch

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
hanna.pituch@wum.edu.pl

XII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa
Stare Jabłonki 2012

SHL.org.pl

Zakażenie *Clostridium difficile* - CDI

- Biegunki poantybiotykowe (AAD)
- Zapalenie okrężnicy bez błon rzekomych (AAC)
- Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy (PMC)

SHL.org.pl

Przyczyny wzrostu częstości CDI

- **Zmiany wrażliwości populacji**
  - ✓ starzejąca się populacja
  - ✓ pacjenci z obniżoną odpornością
  - ✓ grupy ,,niskiego ryzyka" – dzieci, kobiety w ciąży

- **Wzrost konsumpcji antybiotyków**
  - ✓ lecznictwo zamknięte
  - ✓ lecznictwo otwarte
  - ✓ antybiotyki o szerokim spektrum, nowe leki

- **Mikroewolucja gatunku *C. difficile*:**
  - ✓ mutacje, delecje, nabywanie ruchomych elementów

SHL.org.pl

Mikroewolucja szczepów *C. difficile* NAP1(PFGE)/BI (REA)/027 (PCR-ribotyping)

- **NIECZYNNY REPRESOR *tcdC* (gen regulacji negatywnej)**
  - **Dwie delecje: 18 pz w genie *tcdC* i w pozycji 117 jedno pz (stop kodon w pozycji 196)**

- **ZWIĘKSZONA TOKSYNOTWÓRCZOŚĆ**
  - **16X więcej toksyny A i 23 razy więcej toksyny B**

- **WZROST SPORULACJI**

- **WZROST LEKOOPORNOŚCI**

SHL.org.pl

Epidemie NAP1/027 (Kanada)

- 4,5X wyższa częstość 156.3/100.000 (2004) versus 35.6/100.000 (1991)
- 5X wzrost śmiertelności: 22% (2004) versus 4,5% w 1991
- 2,5X wzrost skomplikowanych CDI: 18,2% w 2004 versus 7,1% w 1991

SHL.org.pl

Omawiane problemy

- Lekooporność *C. difficile*
- Lekooporność CDI
- Wyzwania terapeutyczne

SHL.org.pl

Wrażliwość *C. difficile* in vitro

ROK/KRAJ	METRONIDAZOL	WANKOMYCYNA	RIFAMPICYNA	KLINDAMYCYNA	MOKSYFLOKSACYNA
1999-Hiszpania	6,3%	3%	-	-	-
2001-2009-Taiwan	0%	0%	-	46%	40%
2002-2004-NIemcy	0%	0%	-	65%	40%
2005-Szkocja	0%	-	-	63%	87%
2006-2007-Austria	1 szczep	-	-	57%	38%
2009-Szwecja	0%	-	-	16%	16%
2009-Irlandia	-	-	-	22%	57%
2008-2009 USA	0%	-	8	41%	38%
2004-2006 PL (1)	0%	0%	-	54%	39%
2004-2006 PL (2)	0%	0%	-	48%	38%

SHL.org.pl

Oporność na rifampicynę

KRAJ	Liczba szczepów	Odsetek opornych	Odsetek opornych 027	MIC 90 mg/L	Literatura
USA (1)	80	17,5%	64%	>32	O'Connor, 2008
USA (2)	163	7%	-	0,125	Zhi- Dong Jiang, 2009
Węgry	150	6,3%	-	0,5	Terhes, 2009
Szwecja	80	7%	-	0,5	Huang, 2009

SHL.org.pl

Leczenie CDI

- U 15%-23% chorych z CDI ustąpienie biegunki w ciągu 48-72 godzin po zaprzestaniu podawania antybiotyku prowokującego CDI.

  Teasly, 1983; Bartlett, 1983; Olson, 1994

- Czas między pojawieniem się objawów a rozpoznaniem CDI może wynosić kilka dni i może nastąpić pogorszenie dlatego trudne do wykonania w praktyce klinicznej.

  Aslam, Lancet Infect Dis, 2005, 5: 549-557

SHL.org.pl

Standardy leczenia CDI.
Pierwszy epizod.

- **Jeżeli terapia doustna:**
  - **Biegunka średnio nasilona:**
    - metronidazol 250 -500 mg 3 lub 4 X dziennie doustnie przez 10 dni
  - **Ciężka:**
    - wankomycyna 125 mg 3 x dziennie doustnie przez 10 dni
    - wankomycyna może być zamiennie stosowana z teikoplaniną w dawce 100 mg 2X dziennie
- **Jeżeli terapia doustna nie jest możliwa**
  - **Biegunka średnio nasilona**
    - metronidazol 500 mg 3 x dziennie dożylnie przez 10 dni
  - **Ciężka:**
    - metronidazol 500 mg 3x dziennie przez 10 dni + dookrężniczo wankomycynę - 500 mg w 100 ml soli fizjologicznej co 4-12 godzin i/lub wankomycyna 500 mg 4 x dziennie przez zgłębnik nosowo -żołądkowy.

SHL.org.pl

Koncentracja wankomycyny w zależności od dawki (125, 250, 500 mg)

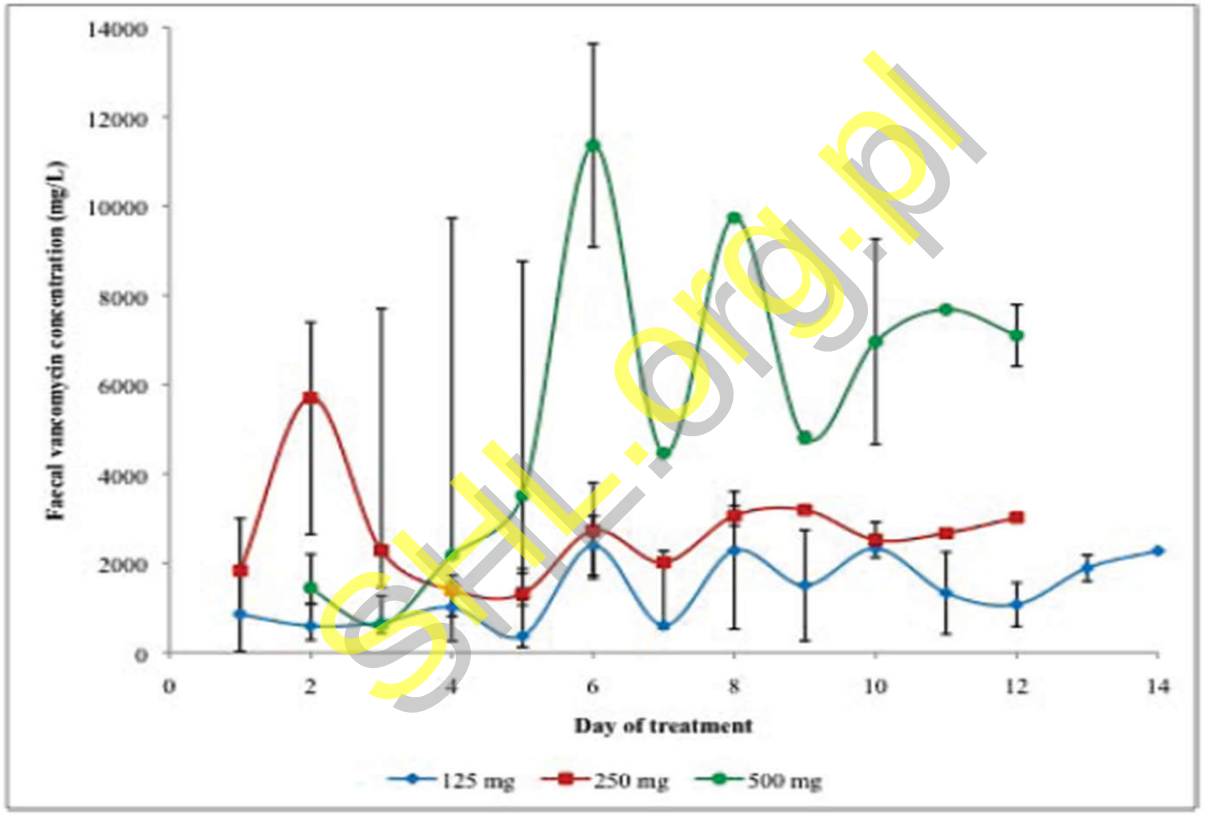


Figure 1 Median faecal vancomycin levels achieved with different oral vancomycin dosages. * Bars represent range. When no range is indicated, a single specimen was analyzed.

SHL.org.pl

Gonzales M i wsp. BMC Infectios Diseases 2010,10:363

Nawroty

- 20%-30% pacjentów
  - 209 pacjentów: średni czas między I epizodem a nawrotem wynosił 69,6 dni (najczęściej 2 tygodnie)
- Czynniki ryzyka nawrotów:
  - brak stabilizacji mikroflory
  - stosowanie środków zobojętniających kwas żołądkowy
  - ekspozycja na dodatkowy antybiotyk
  - zredukowana odpowiedź na zakażenie (toksyny)

SHL.org.pl

Standardy w leczeniu nawrotów CDI.

- **Jeżeli terapia doustna:**
  - Pierwszy nawrót tak jak pierwszy epizod
- Drugi nawrót:
  - wankomycyna 125 mg 4 x dziennie doustnie przez 10 dni;
  - leczenie sekwencyjne
  - leczenie pulsacyjne (np. 125 mg każdego trzeciego dnia przez 3 tygodnie)
- Jeżeli terapia doustna jest niemożliwa to:
  - metronidazol 500 mg 3x dziennie dożylnie przez 10-14 dni
  - zastosowanie wlewu z wankomycyny 500 mg w 100 ml soli fizjologicznej, 4-12 godzin
  - i/lub wankomycyna 500 mg 4x dziennie przez zgłębnik

SHL.org.pl

Leczenie nawrotów.
Doustna terapia sekwencyjna wankomycyną

- **Drugi nawrót - terapia sekwencyjna:**
  - 125 mg 4 x dziennie - 1 tydzień
  - 125 mg 2 x dziennie - 1 tydzień
  - 125 mg 1x dziennie - 1 tydzień
  - 125 mg co drugi dzień - 1 tydzień
  - 125 mg co trzeci dzień - 1 tydzień
- **Trzeci nawrót:**
  - terapia sekwencyjna,
  - dożylnie immunoglobuliny w dawce 400 mg/kg raz na trzy tygodnie
  - Wankomycyna a następnie rifamycyna w dawce 400 mg dwa razy dziennie przez 14 dni
  - kał zdrowego człowieka

SHL.org.pl

Leffler D, LamontT J.
Gastroenterology.
2009, 136:1899-1912

Skuteczność terapii przy użyciu metronidazolu.

Rodzaj badania	Liczba /odsetek wyleczonych	Liczba/odsetek nawrotów
Randomizowane, Teasley, 1983	40/42 (95%)	2/39 (5%) 21 dni
Randomizowane Wenisch, 1996	29/31 (94%)	5/29 (17%) > 30 dni
Obserwacja, Pepin, 2005	323/438 (74%)	96/622 (15%) 60 dni 109/323 (34%) 60 dni
Obserwacja, Musher, 2005, CID, 40:1586-90	161/207 (78%) (103 (50%) wyleczeni, po pierwszym kursie)	13/161 (8%) 21 dni 47/161 (29%) 90 dni

SHL.org.pl

Przyczyny niepowodzeń terapeutycznych. Metronidazol (1)

- Oporność na metronidazol rzadko spotykana (0%-9%)
- Brak terapeutycznego stężenia (Matilla, 1983; Bolton, 1986; Loft 1986)
  - Pacjent z biegunką: 9,3mg/L (0,8mg/L-24 mg/L)
  - Kał półpłynny: 3,3 mg/L (zakres (0,5 mg/L-10,4mg/L)
  - Pacjent bez biegunki: 0 mg/L do 10,2 mg/L
- Heterogenność populacji komórek (Pelaez, 2008)
  - Początkowy MIC: 16 - 64mg/L, po rozmrożeniu spadek MIC do mg/L
  - Przedłużona ekspozycja na metronidazol: MIC 256 mg/L
  - Brak genu *nim*

SHL.org.pl

Przyczyny niepowodzeń terapeutycznych. Metronidazol (2)

- **Inaktywacja leku w wyniku działania flory jelitowej**
  - ***Enterococcus faecalis*** **formy wegetatywne jak i ekstrakt z komórek inaktywuje metronidazol do formy nieaktywnej (Nagy i Foldes. J. Antimicrobial Chemother. 1991, 227: 63 – 70)**
  - **Inaktywacja metronidazolu przez enterokoki może mieć istotne implikacje kliniczne w leczeniu CDI**

SHL.org.pl

Nowe strategie w leczeniu i zapobieganiu CDI

- Nowe leki (lub nowe zastosowanie)
  - Chemioterapeutyki minimalnie wpływające na florę
  - Inne leki (absorbanty)
  - lantybiotyki
  - Leki przeciwzapalne, przeciwbiegunkowe (laktoferyna, loperamid)
- Immunoprofilaktyka i inne
  - Przeciwciała monoklonalne
  - Szczepionki
  - Czynniki bioterapeutyczne

SHL.org.pl

Nowe leki w badaniach klinicznych CDI

Firma	Produkt	Klasa leku	Mechanizm	Obecny status
Salix Pharm.	Rifaximina	ATB	Inhibicja RNA	zaniechano
Oscient Pharm.	Ramoplanina	ATB	synteza ściany (lipid II)	Brak wiedzy
Optimer Pharm	Fidaxomycyna	ATB	Inhibitor RNAsy	Rejestracja FDA
Cubist Pharm	CB 183,315	ATB	Antybakteryjne lipopeptydy	faza II
Genzyme Corp.	Tolevamer	adsorbent	Wiązanie toksyn	zaniechano
Synsorb	Synsorb	adsorbent	Wiązanie toksyn	zaniechano
Romark Labs	Nitazoxanid	ATB	Inhibicja metabolizmu	Zaniechano
Medarex	mAb	Substancja biologiczna	Bierna immunizacja	Zawieszone
Viropharma,Inc	Non-toxi CDiff	probiotyk	współzawodnict.	Faza II

SHL.org.pl

Teikoplanina

- II faza:
  - 10 dni, randomizacja: teikoplanina, wankomycyna, metronidazol, kwas fusydowy
  - Początkowy efekt terapeutyczny i nawroty w ciągu 30 dni
  - Początkowe leczenie podobny efekt: 93-96%
  - Nawroty: teikoplanina (7%) wankomycyna, metronidazol (16%), kwas fusydowy (28%)
- Brak dalszych informacji (II, III faza)?

SHL.org.pl

Rifaksymina

- Słabo absorbowana z przewodu pokarmowego
- Inhibicja bakteryjnej RNA-zy
- Aktywna wobec Gram-dodatnich i Gram-ujemnych
- Potwierdzona oporność szczepów
- Faza II:
- Porównywalne wyniki skuteczności dla wankomycyny (90% versus 100%

- Faza III w 2005 roku –badania niepublikowane

SHL.org.pl

Nitazoxanid versus metronidazol

- Badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą metronidazol vs nitazoxanid
- Nitazoxanid miał podobną skuteczność jak metronidazol.

Lek	Liczba/ odsetek wyleczonych	Liczba /odsetek nawroty
Metronidazol 250 mg qid X 10 dni	28/34 (82,4%)	8/27 (29,6%)
Nitazoxanid 500 mg bid X 7 lub 10 dni	68/76 (89,5%)	14/65 (21,5%)

Musher, Clin. Infect. Dis. 2006;43: 421-7

SHL.org.pl

Nitazoxanid versus wankomycyna

- Badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą
- 50 pacjentów: 27 otrzymało wankomycynę, 23 nitazoxanid
- 23 (wankomycyna), 18 (nitazoxanid) otrzymało pełne leczenie (10 dni)
- Nitazoxanid podobna skuteczność jak wankomycyna

Lek	Liczba/ odsetek wyleczonych	Liczba nawrotów
Wankomycyna 125 qid X 10 dni	20/27 (74%) 20/23 (87%)	2 (10%)
Nitazoxanid 500 mg bid x 10 dni – dawka lecznicza	17/22 (77%) 17/18 (94%)	1 (6%)

SHL.org.pl

Ramoplanina versus wankomycyna

	200 mg bid ramoplanina	400 mg bid ramoplanina	125 mg qid wankomycyna
Liczba/Odsetek wyleczonych	22/28 (79%)	25/29 (86%)	25/29 (86%)
Odsetek nawrotów	22,7%	20%	20%

SHL.org.pl

ICCS 2004, Washington DC

Orytawancyna (LY333328)

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) **62**, 1078–1085
doi:10.1093/jac/dkn358
Advance Access publication 4 September 2008

JAC

Comparison of oritavancin versus vancomycin as treatments for clindamycin-induced *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 infection in a human gut model

Simon D. Baines[1], Rachael O'Connor[1], Katie Saxton[1], Jane Freeman[2] and Mark H. Wilcox[1,2]*

[1]*Department of Microbiology, Institute of Molecular and Cellular Biology, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK;* [2]*Department of Microbiology, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, The General Infirmary, Old Medical School, Leeds, Leeds LS1 3EX, UK*

sHL.org.pl

Tygecyklina-alternatywny lek w leczeniu ostrego CDI.

Intravenous Tigecycline as Adjunctive or Alternative Therapy for Severe Refractory *Clostridium difficile* Infection

Bjorn L. Herpers,[1] Bart Vlaminckx,[1] Olaf Burkhardt,[2] Harmjo Blom,[2] Hazra S. Biemond-Moeniralam,[3] Mathias Hornef,[4] Tobias Welte,[5] and Edward J. Kuijper[6]

Departments of [1]Medical Microbiology and Immunology and [2]Internal and Intensive Care Medicine, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, [3]Department of Internal Medicine, Hofpoort Medical Center, Woerden, and [6]National Reference Laboratory for *Clostridium difficile*, Department of Medical Microbiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; and Departments of [4]Pulmonary Medicine and [5]Microbiology, Medical School Hannover, Hannover, Germany

1734 • CID 2009:48 (15 June) • BRIEF REPORT

SHL.org.pl

Kliniczna charakterystyka 4 pacjentów z CDI leczonych tygecykliną

Płeć/wiek	objawy	Leczenie początkowe	Leczenie tigecykliną	Ustąpienie objawów potigecyklinie/EIA neg/relaps
M/59	Biegunka >8/dzień temp.38,5°C; szok hipowolemiczny; PMC; krew w kale	MZ (16-20 dni) VM (21-25 dni) VM+MZ 26-57)	3 tygodnie w kombinacji z VM (58-78)	3/3/brak
K/36	Niedrożność jelit; temp.38,5°C; szok hipowolemiczny; PMC	VM (22-26) VM+MZ (27-35)	15 dni (36-50)	5/5/brak
M/36	Biegunka >8/dzień temp.38,5°C; szok hipowolemiczny	Brak standardowej terapii	7 dni (36-42) VM (43-70)	5/13/brak
K/82	Biegunka >8 temp.38,5°C; szok hipowolemiczny; PMC; krew w kale	MZ (6-16) VM (17-27)	24 dni (28-51) 2 kursy leczenie pulsacyjne (59-65 i 73-79)	7/4/brak

SHL.org.pl

Preparaty wiążące toksyny

- Cholestyramina (Questran)
- Synsorb 90 (Synsorb Biotech. Calgary, Alberta, Kanada)
- Tolevamer (dawniej GT160-246) Genzyme Corporation (Cambridge, MA)

SHL.org.pl

Terapia przy użyciu preparatów wiążących toksyny. Cholestyramina

- żywica jonowymienna, czynnik wiążący kwasy żółciowe
- używana w leczeniu choroby Crohna w zapobieganiu biegunki
- dawka 4 g tid-qid (max 24 g)
- wiąże wankomycynę
- w 2 godziny po podaniu wankomycyny

SHL.org.pl

Terapia przy użyciu preparatów wiążących toksyny. Tolevamer. Faza II

- Rozpuszczalny, anionowy polimer o ciężarze molekularnym (>400 kDa)
- Wiąże i neutralizuje toksyny *C. difficile* (w tym PCR-rybotyp 027)
- Brak aktywności przeciwbakteryjnej
- Faza II – 289 chorych, 58 szpitali, USA
  - Tolevamer dawka 3 g/dziennie - skuteczność 67%, (n=97 chorych)
  - Tolevamer dawka 6 g/ dziennie - skuteczność 83% (n=95 chorych)
  - Wankomycyna - dawka 500 mg/dziennie skuteczność 91%, (n=97)

Tolevamer Study Investigator Group,
Clin. Infect. Dis. 2006: 43:411-420

SHL.org.pl

Terapia przy użyciu preparatów wiążących toksyny. Tolevamer. III faza

Badanie	Lek	Kliniczna odpowiedź	Nawroty
GD3-170-301 (1)	Tolevamer (n=266)	46%	3%
GD3-170-301 (1)	Wankomycyna (n-134)	81%	23%
GD3-170-301 (1)	Metronidazol (n=143)	72%	27%
GD3-170-302 (2)	Tolevamer (n=268)	42%	6%
GD3-170-302 (2)	Wankomycyna(n=125)	81%	18%
GD3-170-302 (2)	Metronidazol (n=135)	73%	19%

SHL.org.pl

Terapia przy użyciu preparatów wiążących toksyny. Synsorb 90

- Preparat zawiera trójsacharyd Gal-α1-3Gal-β1-4GlcNAc (zwierzęcy receptor dla toksyny A)
- Synsorb Pk (R) - zapobieganie HUS ($O_{157}H_7$)
- Synsorb Cd (R) - leczenie CDI
- Faza II- obiecujące wyniki (SYNSORB Biotech inc.)
- Faza III - brak danych (badania zakończono)

SHL.org.pl

DRUG FORECAST

Fidaxomicin (Dificid), a Novel Oral Macrocyclic Antibacterial Agent For the Treatment of *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea in Adults

Martin Paspe Cruz, PharmD, CGP, BCPP

SHL.org.pl

Fidaksomycyna
(difimicyna, OPT-80, PAR-101, tiakumycyna B)

- 18 członowy słabo absorbowany makrocykliczny antybiotyk
- Hamuje syntezę RNA poprzez hamowanie polimerazy RNA w stężeniu 20 X mniejszym niż np. *E.coli* (1 mikromol versus 20 mikromole)
- Aktywny w stosunku do *C. difficile* i innych laseczek beztlenowych oprócz *C. ramosum* i Gram - dodatnich beztlenowców
- Słabo aktywny w stosunku do Gram-ujemnych beztlenowców

SHL.org.pl

Fidaksomycyna

W II faza badań klinicznych:

- odsetek wyleczonych śr. 91%
  - **50 mg (10 dni) - 71%**
  - **100 mg (10 dni) - 80%**
  - **200 mg (10 dni) - 94%**
  - **Nawroty - 5%**
  - **Koncentracja w kale w dawce 400 mg/dzienne przekraczała 10.000 X MIC 90% (0,125 mg/L)**

SHL.org.pl

Louie i wsp., Antimicrobial Agents Chemother. 2009; 53: 223-228

Wyniki metaanalizy: fidaxomycyna versus wankomycyna (Crook i wsp. CID, 2012)

- 1164 pacjentów w dwóch badaniach: 003 i 004
- Kryteria wyłączenia: pacjenci z ostrym CDI, inne schorzenia jelit
- Fidaxomycyna versus wankomycyna
- 40% redukcja uporczywej biegunki, nawrotów i śmiertelności) w ciągu 40 dni
- 37% jak wyżej w ciągu 12 dni

SHL.org.pl

Profil wrażliwości na fidaxomycynę 716 szczepów z różnych REA grup z III fazy badań klinicznych

Grupa REA	Liczba szczepów	Średnia geometryczna	MIC50	MIC90
BI	244	0,18 (0,015-1)	0,25	0,5
BK	12	0,09 (0,03-0,25)	0,125	0,125
CF	7	0,09 (0,015-0,25)	0,25	0,25
G	54	0,08 (0,015-0,25)	0,125	0,125
J	43	0,02 (0,08-0,12)	0,125	0,125
Wszystkie szczepy	**716**	**0,10(0,04-1)**	**0,125**	**0,25**

SHL.org.pl

Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Reduces Both Toxin Reexpression and Recurrence of CDI

Thomas J. Louie,[1,2,3] Kris Cannon,[2] Brendan Byrne,[1] Judy Emery,[1] Linda Ward,[3] Melissa Eyben,[3] and Walter Krulicki[3]

[1]Department of Medicine, and [2]Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases, University of Calgary, and [3]Infection Control Program, Calgary Zone, Alberta Health Services, Canada

SHL.org.pl

Clinical Infectious Diseases, 2012,55(S2): S132-42

Reduced Acquisition and Overgrowth of Vancomycin-Resistant Enterococci and *Candida* Species in Patients Treated With Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Michelle M. Nerandzic,[1] Kathleen Mullane,[2] Mark A. Miller,[3] Farah Babakhani,[4] and Curtis J. Donskey[1,5]

SHL.org.pl

Clinical Infectious Diseases, 2012,55(S2)S 121-6

CB 183,315

- Cubitis Pharmaceutical (rok 2008-FDA)
- Doustny, bakteriobójczy lipopeptyd
- Minimalny wpływ na florę jelitową

- Podano 8 ochotnikom w I fazie badań klinicznych (500 mg, 1g, 2 g. dziennie)

SHL.org.pl

Alternatywne metody leczenia CDI

- Rekonstrukcja flory fizjologicznej przewodu pokarmowego leży u podstaw sukcesu terapeutycznego.

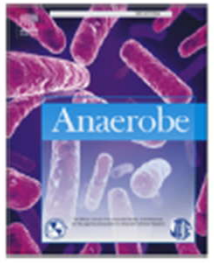
- Probiotyki lub preparaty o działaniu probiotycznym
- Podanie kału zdrowego człowieka (najczęściej członka rodziny) doodbytniczo poprzez wziernik lub przez zgłębnik
- 1958 rok- chirurg Eiseman podał kał zdrowego człowieka 4 pacjentom. Eiseman i wsp. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958; 44(5); 54-859
- Nietoksynotwórcze *C. difficile* (ViroPharma)
    - Ochrona przeciw zakażeniu *C. difficile* u chomików 90-100%
    - Badania przedkliniczne

SHL.org.pl

Contents lists available at ScienceDirect

Anaerobe

journal homepage: www.elsevier.com/locate/anaerobe



The fascination with probiotics for *Clostridium difficile* infection: Lack of evidence for prophylactic or therapeutic efficacy

Mark Miller*

SMBD-Jewish General Hospital, McGill University, 3755 Cote-Ste-Catherine, Montreal, Quebec, H3T 1E2, Canada

SHL.org.pl

Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associate colitis in adults (Review)

Pillai A, Nelson RL

is is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane*
08, Issue 3
http://www.thecochranelibrary.com

SHL.org.pl

MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Cochrane IBD/ FBD Specilized Trial

Wyniki metaanalizy

Autor	Liczba pacjentów	Antybiotyk/probiotyk	Wyniki
McFarland, 1994	57 67	VA/*S.boulardii* MZT/ *S. boulardii*	Podobny odsetek niepowodzeń w I epizodzie CDI
Surawicz, 2000	18 24	VA/ *S. boulardii* duża dawka VA/ *S. boulardii*	Powodzenie tylko w przypadku dużej dawki VA
Wullt, 2003	12 9	MZT/ *L. plantarum* placebo	Brak różnic
Lawrence, 2005	8 7	*MZT/L. rhamnosus* lub VA/L. rhamnosus (8 dni) Placebo (28 dni)	Brak dowodów

SHL.org.pl

Immunoprofilaktyka

- **Bierna immunizacja:**
  - iv. gammmaglobuliny 400 mg/kg (1 i 21 dzień)
  - kolostrum bydlęce 200 ml tid, 14 dni (van Dissel , 2008)
  - przeciwciała monoklonalne A/B (Medarex Inc., Bloomsbury, USA) II faza badań klinicznych (Taylor, Vaccine, 2008, 26:3404-9; http://www.umassed.edu/Content.aspx?id=62670)
- **Czynna immunizacja :**
  - szczepionka toksoid (Acambis, faza II)
  - Szczepionka DNA (receptor RBD- receptor binding domain) (Gardiner, Vaccine 2009, 27: 3598-3604)

SHL.org.pl

Leki w badaniach przedklinicznych

- Lantybiotyki (peptydy):
  - Mersacidin (Bacillus sp.)
  - Actagardin (Actinoplanes sp.)
  - Microbisporicidin (Actinoplanes sp.)
- ThuricidinCD (B. thuringiensis) , Acidocin (L. acidophilus)
- REP 123: wąskie spectrum, diaryldiamina (blok syntezy białek) (MIC=0,5-1,0 mg/L)

SHL.org.pl

Leczenie nosicieli *C. difficile*

Brak dowodów na skuteczność profilaktyki farmakologicznej w zapobieganiu CDI a leczenie skolonizowanych osób jest nieefektywne (B-I)

Cohen SH., Gerding DN., Johnson SJ, Kelly CP, Loo, VG, Mc Donald LC, Pepin J, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Upadate by the Society for Healtcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2010, 31: 431-455

sHL.org.pl

Wyzwanie terapeutyczne-podsumowanie

- Skrócenie czasu trwania objawów biegunki
- Ograniczenie niepowodzeń terapeutycznych
- Redukcja częstości nawrotów

SHL.org.pl

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

SHL.org.pl