

Σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση

N. Βιάζης

Διευθυντής, Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

Εισαγωγή

Παρά το μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών που έχουν δημοσιευθεί και αφορούν στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από *C. Difficile*, η θεραπεία εκλογής – ακόμα και σήμερα – παραμένει αμφιλεγόμενη. Μάλιστα σε μια πρόσφατη ανασκόπηση οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η λοίμωξη από το *C. difficile* είναι μία από τις λίγες λοιμώξεις στον αναπτυγμένο κόσμο, η οποία αντιμετωπίζεται σήμερα με τον ίδιο τρόπο που αντιμετωπιζόταν και τον προηγούμενο αιώνα¹. Παράλληλα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση καταδεικνύει την αδυναμία να καταλήξει σε συγκεκριμένες συστάσεις σχετικά με τη θεραπεία εκλογής της συγκεκριμένης λοίμωξης, δεδομένου ότι κανένα αντιβιοτικό δεν υπερτερεί στην αντιμετώπιση του *C. Difficile*, ενώ δεν είναι ξεκάθαρο αν ήπιες μορφές λοίμωξης απαιτούν θεραπεία^{2,3}. Ένας από τους λόγους που η θεραπεία της λοίμωξης από *C. Difficile* δεν έχει αλλάξει τα τελευταία χρόνια είναι και το γεγονός ότι δεν έχει αναπτυχθεί αντίσταση στα δύο κύρια αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, δηλαδή στη μετρονιδαζόλη και στη βανκομυκίνη⁴⁻⁶. Δυστυχώς, δεν μπορεί να ειπωθεί το ίδιο για τα υπόλοιπα αντιβιοτικά, δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί υψηλό ποσοστό ανθεκτικών στελεχών στις κινολόνες και στις μακρολίδες⁷.

Μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη

Στις περισσότερες περιπτώσεως η μετρονιδαζόλη προτιμάται της βανκομυκίνης, δεδομένου ότι είναι φτηνότερη και μπορεί να χορηγηθεί εύκολα, αφού κυκλοφορεί σε κάψουλες των 500mg. Οι αντίστοιχες κάψουλες βανκομυκίνης είναι υπερβολικά ακριβές και γι αυτό το λόγο στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται το ενδοφλέβιο σκεύασμα, όπου το παρασκεύασμα αραιώνεται σε νερό. Ένα ακόμα πρόβλημα που έχει αναφερθεί με τη χορήγηση βανκομυκίνης είναι η ανάπτυξη εντερόκοκκου ανθεκτικού στη βανκομυκίνη, αν και σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μικρής μελέτης που σχεδιάστηκε για να απαντήσει στο συγκεκριμένο ερώτημα δεν αναδείχθηκε η ανάπτυξη τέτοιων στελεχών⁸. Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά ανάμεσα στα δύο φάρμακα. Σε μία μελέτη το 95% αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με μετρονιδαζόλη έναντι του 100% που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με τη βανκομυκίνη⁹. Σε μια επόμενη μελέτη τα ποσοστά ήταν πανομοιότυπα και πιο συγκεκριμένα 94% για την κάθε ομάδα¹⁰.

Όσον αφορά στη φάρμακο-κινητική των δύο φαρμάκων θα πρέπει να σημειώσουμε ότι η μετρονιδαζόλη απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σύστημα και αποβάλλεται με

τη χολή, ενώ μόνο ένα ποσοστό 14% του φαρμάκου αποβάλλεται στα κόπρανα¹¹. Ορισμένες μελέτες, όμως, έχουν δείξει ότι σε περιπτώσεις φλεγμονής υπάρχει πιθανότητα να μειώνεται η αιματική ροή στο παχύ έντερο, με αποτέλεσμα λιγότερο φάρμακο και συγκεκριμένα λιγότερη μετρονιδαζόλη να φτάνει στον αυλό του παχέος εντέρου¹². Αντίθετα, το φαινόμενο αυτό δεν φαίνεται να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της βανκομυκίνης, η οποία παραμένει σε υψηλά επίπεδα στον αυλό του εντέρου, δεδομένου ότι δεν απορροφάται από το τοίχωμα του παχέος εντέρου¹³. Τέλος, ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της μετρονιδαζόλης είναι η συνέχιση ή η διακοπή των αντιβιοτικών που ευθύνονται για την εμφάνιση της λοίμωξης από *C. Difficile*. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μελέτης στην περίπτωση που ήταν απαραίτητη η συνέχιση της αντιβιοτικής αγωγής που ελάμβανε ο ασθενής πριν από την εμφάνιση της λοίμωξης από *C. Difficile* η αποτυχία της μετρονιδαζόλης έφτασε το 41%, ενώ αντίθετα όλοι οι ασθενείς που σταμάτησαν τα αντιβιοτικά είχαν υποστροφή της διάρροιας μετά από 14 ημέρες θεραπείας με μετρονιδαζόλη ($p=0.02$)¹⁴.

Πιθανώς η επιλογή του αντιβιοτικού σχετίζεται και με τη βαρύτητα της λοίμωξης που έχουμε να αντιμετωπίσουμε. Πιο συγκεκριμένα ερευνητές από τον Καναδά ανέδειξαν ότι στις περιπτώσεις που τα λευκά αιμοσφαίρια είναι περισσότερα από $20.000/\text{mm}^3$ και η κρεατινίνη ορού είναι $> 200\mu\text{mol/L}$ είναι προτιμότερο να χορηγούμε βανκομυκίνη από το στόμα εξ αρχής, δεδομένου ότι μια τέτοια προσέγγιση θα μειώσει τις επιπλοκές κατά 79%¹⁵.

Σε μια άλλη μελέτη, η οποία είναι και η πρώτη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη σύγκρισης της μετρονιδαζόλης και της βανκομυκίνης, με βάση κριτήρια βαρύτητας της νόσου, αναδείχθηκε ίδια αποτελεσματικότητα ανάμεσα στα δύο φάρμακα, στην περίπτωση ήπιας βαρύτητας νόσου (90%), ενώ αναδείχθηκε υπεροχή της βανκομυκίνης έναντι της μετρονιδαζόλης στην περίπτωση σοβαρής νόσου (97% έναντι 76%, $p=0.02$)¹⁶. Η υποτροπή ήταν παρόμοια και για τα δύο φάρμακα, με ποσοστό 15% για τη μετρονιδαζόλη και 14% για τη βανκομυκίνη. Η βαθμολόγηση της βαρύτητας της νόσου έγινε με ένα σύστημα που έδινε 1 βαθμό για την ηλικία > 60 ετών, τη θερμοκρασία > 38.3 , την αλβουμίνη $< 2.5\text{mg/dl}$ ή τα λευκά αιμοσφαίρια $> 15.000/\text{mm}^3$. Επίσης έδιναν 2 βαθμούς αν υπήρχαν ψευδομεμβράνες στην ενδοσκόπηση και νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Η ήπια νόσος χαρακτηριζόταν με βαθμολογία 0-1 και η σοβαρή με βαθμολογία > 2 . Μια ακόμα μελέτη ανέδειξε σαν παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο την παρουσία κοιλιακής διάτασης, πυρετού, λευκών αιμοσφαιρίων $> 20.000/\text{mm}^3$ και αλβουμίνης $< 3\text{mg/dL}$ ¹⁷.

Με βάση τις παραπάνω μελέτες το Αμερικανικό Κολέγιο Γαστρεντερολογίας και η Αμερικανική Εταιρεία Αντιμετώπισης Λοιμώξεων διαχωρίζει τη νόσο από *C. Difficile* σε ήπια-μέτρια και σοβαρή, όπου σοβαρή θεωρείται εκείνη κατά την οποία ο ασθενής έχει αλβουμίνη $< 3\text{mg/dL}$ και ένα ακόμα από τα ακόλουθα δύο κριτήρια, δηλαδή λευκά αιμοσφαίρια $> 15.000/\text{mm}^3$ ή κοιλιακή ευαισθησία. Στις περιπτώσεις ήπιας – μέτριας νόσου προτείνεται η χορήγηση μετρονιδαζόλης 500mg από του στόματος 3 φορές την ημέρα για 10 μέρες και για τις περιπτώσεις σοβαρής νόσου η χορήγηση βανκομυκίνης 125mg από του στόματος 4 φορές την ημέρα και πάλι για 10 μέρες¹⁸.

Νεότερα αντιβιοτικά

Η ριφαξιμίνη είναι ένα ευρέως φάσματος αντιβιοτικό, το οποίο δεν είναι απορροφήσιμο και γι αυτό αποβάλλεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα κόπρανα. Μια μελέτη που

συμπεριέλαβε 20 ασθενείς ανέδειξε αποτελεσματικότητα 90% για τη ριφαξιμίνη σε δόση 200mg tid έναντι αποτελεσματικότητας 100% για τη βανκομυκίνη στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από *C. Difficile*¹⁹. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν θετικά δεδομένα για τη χρήση της ριφαξιμίνης στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από *C. Difficile*, φαίνεται ότι νεότερες μελέτες - που βρίσκονται σε εξέλιξη - προσπαθούν να τεκμηριώσουν τη χρήση του συγκεκριμένου αντιβιοτικού στην πρόληψη των υποτροπών.

Η φινταξομισίνη είναι ένα νέο αντιβιοτικό στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από *C. Difficile*, το οποίο επιτυγχάνει πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στα κόπρανα, ενώ έχει ένα προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με αυτό της βανκομυκίνης²⁰.

Έχουν δημοσιευθεί δύο πολυκεντρικές, προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες, οι οποίες δεν ανέδειξαν υπεροχή του νέου σκευάσματος έναντι της βανκομυκίνης. Στην πρώτη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 629 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε φινταξομισίνη 200mg δύο φορές την ημέρα είτε βανκομυκίνη 125mg τέσσερις φορές την ημέρα αναδείχθηκε αποτελεσματικότητα 88.2% για τη φινταξομισίνη και 85.8% για τη βανκομυκίνη²¹. Όμως, το ποσοστό υποτροπής, μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων ήταν μικρότερο για τους ασθενείς που έλαβαν φινταξομισίνη έναντι εκείνων που έλαβαν βανκομυκίνη (15.4% έναντι 25.3%, $p=0.005$). Η δεύτερη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν κέντρα από την Ευρώπη, τις Η.Π.Α. και τον Καναδά επίσης ανέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα για τα δύο φάρμακα (φινταξομισίνη 91.7%, βανκομυκίνη 90.6%)²².

Επιπλοκή λοίμωξης από *C. Difficile*

Επιπλοκή λοίμωξης από *C. Difficile* χαρακτηρίζεται η σοβαρή νόσος, η οποία απαιτεί νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, υπάρχει ανάγκη κολεκτομής ή εμφανίζεται ειλεός, τοξικό megacolon, υπόταση ή διάτρηση του παχέος εντέρου. Για τις περιπτώσεις αυτές απαιτείται η χορήγηση υψηλών δόσεων βανκομυκίνης (500mg τέσσερις φορές την ημέρα) από το στόμα ή μέσω ρινο-γαστρικού καθετήρα αν αυτό είναι απαραίτητο ή η χορήγηση μετρονιδαζόλης ενδοφλεβίως σε δόση 500-750mg, τρεις φορές την ημέρα²³. Σε περιπτώσεις ειλεού έχει προταθεί η χορήγηση μετρονιδαζόλης ενδοφλεβίως, παράλληλα με τη χορήγηση βανκομυκίνης per rectum με τη μορφή ενέματος²⁴.

Βιβλιογραφία

1. Pepin J. Improving the treatment of Clostridium difficile-associated disease: where should we start? Clin Infect Dis 2006;43:553–555.
2. Nelson R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile – associated diarrhea in adults (Review) Cochrane Database Systematic Review 2011;(9):CD004610.
3. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile – associated diarrhea in adults (Review) Cochrane Database Systematic Review 2007;(3):CD004610.
4. Aspevall O, Lundberg A, Burman LG, Akerlund T, Svenungsson B. Antimicrobial susceptibility pattern of Clostridium difficile and its relation to PCR ribotypes in a Swedish university hospital. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1890–1892.

5. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, Osmolski JR, Johnson S, Gerding DN. *In vitro* activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic clostridium difficile clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2716–2719.
6. Bourgault AM, Lamothe F, Loo VG, Poirier L. *In vitro* susceptibility of Clostridium difficile clinical isolates from a multi-institutional outbreak in Southern Québec, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3473–3475.
7. Sebahia M, Wren BW, Mullany P, Fairweather NF, Minton N, Stabler R, Thomson NR, Roberts AP, Cerdeño-Tárraga AM, Wang H, et al. The multidrug-resistant human pathogen Clostridium difficile has a highly mobile, mosaic genome. *Nat Genet* 2006;38:779–786.
8. Salgado CD, Giannetta ET, Farr BM. Failure to develop vancomycin-resistant Enterococcus with oral vancomycin treatment of Clostridium difficile. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:413–417.
9. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, Lee JT. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043–1046.
10. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüendl 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;22:813–818.
11. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, Quick JN, Clabots CR, Peterson LR, Gerding DN. Treatment of asymptomatic Clostridium difficile carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:297–302.
12. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, Hamill RJ. Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586–1590.
13. Al-Nassir WN, Sethi A, Bobulsky G, Riggs M, Donskey C. Metronidazole treatment failure in Clostridium difficile – associated disease is associated with suboptimal microbiologic response. 45th Annual Infectious Diseases Society of America, October 2007. LB-7: 64. Available from: <http://idsa.confex.com/idsa/2007/webprogram/Paper24530.html>.
14. Modena S, Gollamudi S, FriedenberG F. Continuation of antibiotics is associated with failure of metronidazole for Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:49–54.
15. Pépin J, Valiquette L, Gagnon S, Routhier S, Brazeau I. Outcomes of Clostridium difficile-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2781–2788.
16. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302–307.
17. Fujitani S, George WL, Murthy AR. Comparison of clinical severity score indices for Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:220–228.

18. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al for the Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 May;31(5):431-55.
19. Boero M, Berti E, Morgando A, Verme G. Treatment of colitis caused by Clostridium difficile: results of a randomized open study of rifaximin vs. vancomycin. *Microbiologia Medica* 1990;5:74–77.
20. Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S110–S115.
21. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011;364:422–431.
22. Cornley OA, Crook DW, Esposio R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized control trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281–289.
23. Baird DR. Comparison of two oral formulations of vancomycin for treatment of diarrhoea associated with Clostridium difficile. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:167–169.
24. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe Clostridium difficile colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;35:690–696.