

A CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE INFEKCIÓK KORSZERŰ ELLÁTÁSA

Dr. Kassa Csaba

Dél-Pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,
Gyermekhematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A *Clostridioides difficile* az elmúlt két évtizedben jelentős számú megbetegedést és halálozást okozott hazánkban, nagy terhet róva a belgyógyászati- és infektológiai osztályokra. A fertőzés legfőbb rizikófaktora az idős életkor, valamint a szisztémás antibiotikum terápia; az egyes antibiotikumcsoportok között azonban ilyen szempontól nagy különbségek mutatkoznak. A fertőzés klinikuma széles skálán mozog, a tünetmentes hordozástól a fulmináns betegségig; leggyakoribb formája a görcsös, fájdalmas hasmenés fehérvérsejtszám-emelkedéssel, lázzal vagy a nélkül. A diagnosztika hazánkban hagyományosan az egyszerre végzett antigén- és toxinkimutatáson alapszik. Az utóbbi években nagymértékben bővült a tudásunk a *C. difficile* infekciók kezelésével kapcsolatban. Nem véletlen, hogy 2021-ben két nagy infektológiai társaság, az Infectious Diseases Society of America (IDSA) és a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) is új terápiás irányelvet adott ki. Fontos változás, hogy számos indikációban a fidaxomicin preferált szer lett a vancomycinnel szemben, a metronidazol pedig háttérbe szorult. Ezen túl bekerült az ajánlásokba a székletmikrobióta-transzplantáció és a bezlotoxumab is. A közlemény bemutatja az aktuális epidemiológiai adatokat, a diagnosztikus lehetőségeket, nagyobb hangsúllyal a terápiás opciókat és javaslatokat az új irányelvek tükrében, valamint a prevenció eszközeit is.

Kulcsszavak: *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile*, fidaxomicin, vancomycin, székletmikrobióta-transzplantáció

Kassa Cs: APPROPRIATE MANAGEMENT OF CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE INFECTIONS

SUMMARY: In Hungary, *Clostridioides difficile* has engendered significant morbidity and mortality over the past two decades, imposing a substantial burden upon internal medicine and infectology departments. Elderly age and systemic antibiotic treatment stand out as the most crucial risk factors for infections, with considerable variation observed among different antibiotic groups in this regard. The clinical spectrum ranges from asymptomatic colonization to fulminant disease, commonly presenting with symptoms such as diarrhea, abdominal cramping, and leukocytosis, sometimes accompanied by fever. In Hungary, a one-step diagnostic approach predominates, incorporating simultaneous antigen and toxin detection. Significant strides have been made in comprehending and managing *C. difficile* infection. Notably, in 2021, prominent organizations such as the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) issued updated guidelines. Key revisions include the preferential recommendation of fidaxomicin over vancomycin across various indications, with metronidazole reserved for use only in the absence of these agents. Furthermore, the guidelines now encompass fecal microbiota transplantation and bezlotoxumab as viable therapeutic modalities. This article will explore recent epidemiological data, diagnostic strategies, management approaches, and preventive measures, with particular emphasis on treatment modalities aligned with the latest guidelines.

Keywords: *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile*, fidaxomicin, vancomycin, fecal microbiota transplantation

Magy Belorv Arch 2024; 77: 208–215.

Dr. Kassa Csaba
Dél-Pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet
1097 Budapest, Albert Flórián út 5–7.
E-mail: kassa.csaba@dpckorhaz.hu

DOI: 10.59063/mba.2024.77.4.3

A kórokozó

A *Clostridioides difficile* egy anaerob, Gram-pozitív, spóraképző pálca. Első leírása 1935-ben történt, neve a hagyományos táptalajokon történő nehézkes tenyésztetőségére utal. Két formája létezik: a környezetben spóraként találkozhatunk vele, amely rendkívül ellenálló a hővel, a savakkal és az antibiotikumokkal szemben is. A spórák az emberi vékonybélbe érve vegetatív formát vesznek fel, amely toxint termelhet, és érzékennyé válik egyes antibiotikumokkal szemben.

A baktérium patogenitásáért a toxinok a felelősek (A és B toxin). A törzsek egy része nem toxintermelő, ezek nem okoznak emberi megbetegedést. A toxinok a bél epithel sejteibe jutva megváltoztatják azok működését, ezáltal a sejtek zsugorodnak, a sejtközötti kapcsolatok megszakadnak, fokozódik az érpermeabilitás és a citokinszekréció. Utóbbi hatására aktiválódnak a neutrophil sejtek, amelyek végül pseudomembránokat alakíthatnak ki.

A baktériumra kezdetben az újszülött bélfóra részeként tekintettek, míg az 1970-es években felfedezték kóroki szerepét az antibiotikum asszociált pseudomembranosus colitisben. A modern genetikai vizsgálatokkal világossá vált, hogy a korábban a fenotípusos jellemzői alapján *Clostridium* genusba sorolt baktérium ideális helye a Peptostreptococaceae családban van. A reklaszifikáció végül 2016-ban megtörtént, és a kórokozó új neve hosszas viták után *Clostridioides difficile* lett.¹ A minimális változtatásnak hála megmaradt tehát a *C. difficile* rövidített név, és elkerülhető lett sok potenciális félreértés és a leletek félreértelmezése.

Epidemiológia

A *Clostridioides difficile* fertőzés (CDI) viszonylag ritka betegségnek számított az 1990-es évekig, és elsősorban clindamycin használatát követően alakult ki. A 2000-es évek elején Észak-Amerikában, majd Európában is észlelték, hogy a fertőzés egyre gyakoribbá és súlyosabbá vált, valamint szaporodtak a terápiára nem reagáló és recidív esetek is; ezt a megfigyelést egy új, hipervirulens törzs megjelenésével lehetett összefüggésbe hozni (NAP1/BI/027, más néven 027-es ribotípus). Ezt követően Hollandiából indulva elterjedt a 078-as ribotípus, amely inkább fiatalabbakban okozott betegséget, ugyanakkor a 027-es típushoz hasonló patogenitást mutatott. Mikrobiológiai vizsgálatok alapján a 027-es és 078-as ribotípusok által okozott súlyos tünetekért feltehetőleg a fokozott toxintermelés a felelős. A hipervirulens törzsek világszerte elterjedtek, amelyben jelentős szerepet játszhatott a fluorokinolon széleskörűvé vált felhasználása.

A kórokozót elsősorban nozokomiális patogénként tartjuk számon. A hordozás kialakulása legtöbbször kórházi kezeléshez, valamint szociális otthonokhoz kapcsolódik; az átvitel fekoorális úton történik, kontaminált eszközökkel, ruházattal, kézzel. A spóra ellenál-

ló az alkohol alapú fertőtlenítőkkel szemben, viszont érzékeny a szappanos lemosásra.

Hazánkban 2012-től kötelező jelenteni az egészségügyi ellátással összefüggő CDI eseteket. Kezdetben évi 5-6000 körüli esetszámot jelentettek, azonban a COVID-19 pandémia ideje alatt kifejezett emelkedést észlelhetünk (2021-ben közel 8500 jelentett eset). A 2021-es adatok alapján a fertőzöttek medián életkora 75 év volt; a diagnózist a legtöbb esetben belgyógyászati és infektológiai osztályokon állították fel. A fertőzöttek 35%-a hunyt el; a CDI a halálesetek 12%-ában összefüggött a halálozással (hozzájárult a beteg halálához, vagy a halál oka volt).²

Rizikófaktorok

A CDI kialakulásának legfőbb rizikófaktorok az antibiotikumhasználat, amelyet azonban jelentősen befolyásol az alkalmazott antibiotikum típusa, a terápiás időtartam, illetve az ismételt vagy egyidejűleg adott másik antibiotikum. Nagy kockázatot jelent a clindamycin, a 2-3-4. generációs cefalosporinok, a fluorokinolonok, a carbapenemek és a béta-laktamáz gátlós kombinációk, míg kis-közepes a rizikó sulfamethoxazol/trimethoprim, makrolidek, aminoglikozidok és 1. generációs cefalosporinok esetén. CDI-re az antibiotikumterápiát követően akár 3 hónapig számíthatunk, de a veszély az első hónapban a legkifejezettebb.³

Ahogy a hazai statisztikák is tükrözik, előrehaladott életkorban (65 év felett) gyakrabban és súlyosabb formában alakul ki a betegség. Ennek magyarázata lehet a csökkenő immunválasz, a komorbiditások, valamint a gyakoribb hospitalizáció. Az antibiotikumokon és az életkoron túl a fertőzésre sok egyéb körülmény hajlamosít, például a kórházi és szociális intézménybeli tartózkodás, gyulladással járó betegségek, kemoterápia, hasi műtét, savcsökkentő kezelés (protonpumpa-gátló és H₂-gátló) és a mesterséges táplálás.

Rekurrenciára hajlamosít a 65–70 év feletti életkor, a 3 hónapon belüli hospitalizáció, a protonpumpagátló kezelés, és a szisztémás (nem *C. difficile* ellenes) antibiotikumterápia.

Klinikai kép, definíciók

A fertőzés spektruma a tünetmentes hordozástól a fulmináns betegségig terjedhet.

- Enyhe-középsúlyos CDI: jellemző a vizes hasmenés (napi ≥ 3 híg széklet), alhasi fájdalom, görcsök, étvágytalanság, amelyet láz kísérhet; a fehérvérsejt szám általában emelkedett.
- Súlyos CDI: a tünetek kezdetekor $38,5$ °C feletti a testhőmérséklet, >15 G/l a fehérvérsejtszám, vagy a szérumkreatinin-szint legalább 50%-kal emelkedett. Súlyos betegségre utal továbbá a bélfal megvastagodása, a tágtult vatagbél, valamint a vastagbél körüli zsírszövet gyulladása.
- Súlyos-komplikált CDI: amennyiben hypoten-

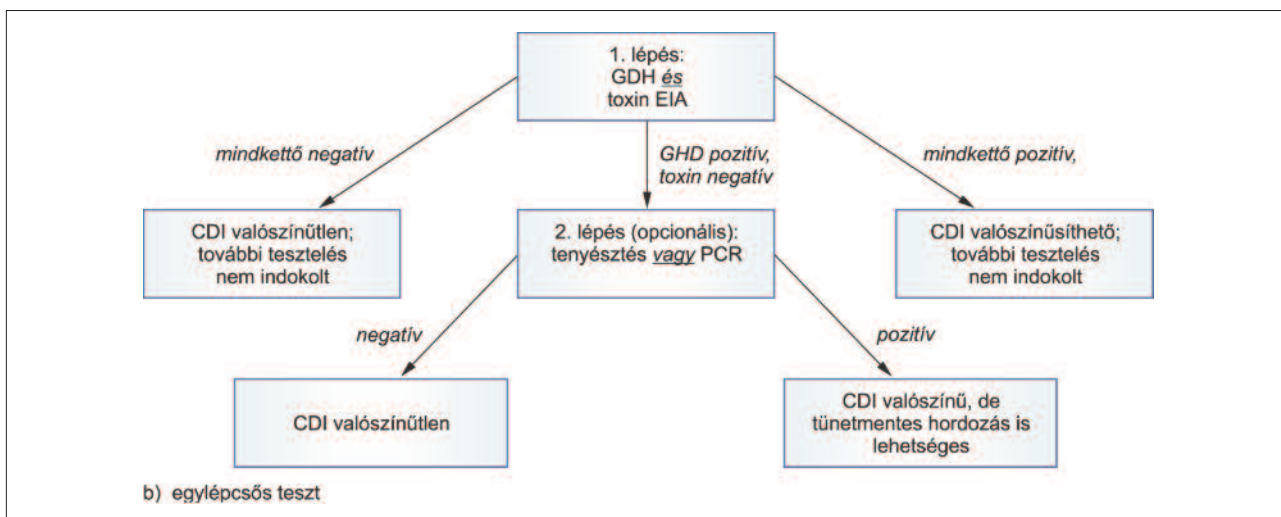
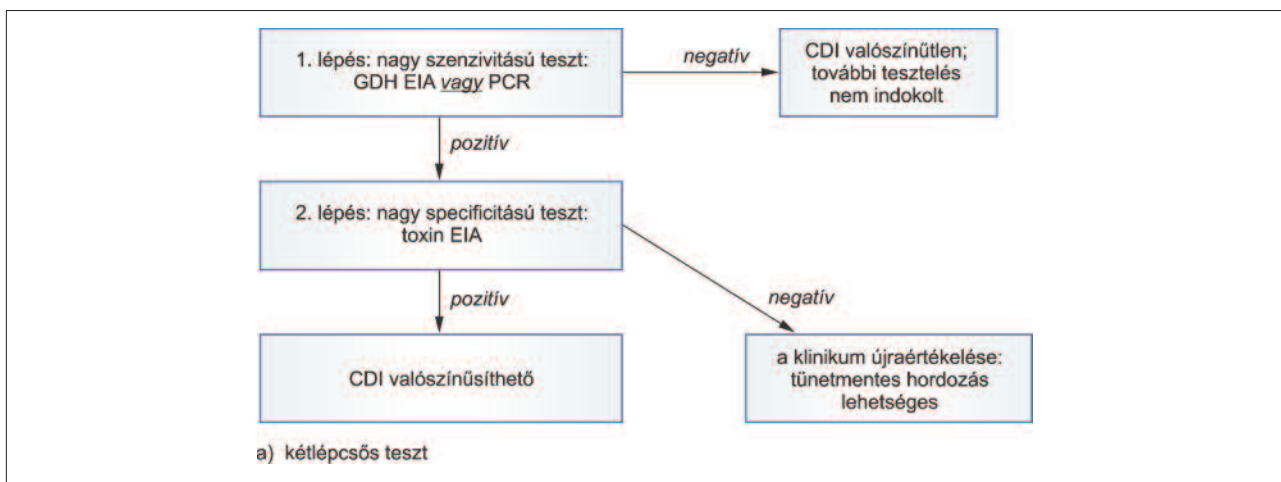
sio, szeptikus sokk, magas szérumlaktátszint, ileus, toxikus megacolon, bélperforáció vagy drasztikus állapotromlás alakul ki.

- Refrakter CDI: 3–5 nap adekvát antibiotikumterápia ellenére sincs klinikai javulás (függetlenül attól, hogy milyen súlyosságú betegségről van szó).
- CDI recidíva: egy megfelelően kezelt és gyógyult CDI epizódot követően 8 héten belül visszatérő betegség. Meg kell jegyezni, hogy a valódi recidíva és a reinfekció a mindennapi gyakorlatban nem elkülöníthető, mivel a genotipizálás nem mindenhol érhető el és időigényes.

Diagnózis

CDI fennáll, ha a jellegzetes tünetek mellett a beteg széklestében kimutatható a kórokozó és a toxin. Bizonytalan esetekben a kolonoszkópia segíthet, amennyiben pseudomembranosus colitis makroszkópos

képe látható. A mindennapi laboratóriumi diagnosztika tenyésztésből és különböző gyors kimutatású tesztek-ből áll. Az anaerob tenyésztés megbízható módon mutatja ki a baktérium jelenlétét, vizsgálható az adott törzs toxintermelő képessége, sőt molekuláris tipizálásra, s így járványok terjedésének követésére is alkalmas lehet. Mindazonáltal munkaigényes és lassú, így a klinikai gyakorlatban háttérbe szorult, és főleg bizonytalan esetekben, a toxintermelő képesség megítélésére használjuk. A gyors kimutatás terjedt el leginkább a rutin klinikai gyakorlatban, amely enzim-immunoassay (EIA) tesztekkel, valamint nukleinsav amplifikációval valósul meg. Az antigén gyorseszteszt nagy érzékenységgel mutatja ki a glutamát-dehidrogenázt (GDH), mely a *C. difficile* által termelt enzim; a pozitívítása a baktérium jelenlétére utal (megjegyzendő, hogy a GDH pozitívítás a nem toxintermelő törzsekre is jellemző). A baktérium által termelt toxint is ki lehet mutatni EIA teszttel: a legtöbb teszt mind az A, mind a B toxint kimutatja, tehát pozitív reakciót ad akkor is,



1. ábra. A *Clostridioides difficile* infekciók diagnosztikus algoritmusai
(CDI: Clostridioides difficile fertőzés; GDH: glutamát-dehidrogenáz, EIA: enzim-immunoassay)

ha a törzs például csak B toxint termel; a vizsgálat erőssége a jó specificitás. A nukleinsav amplifikációs technikák közül a polimeráz láncreakció (PCR) módszerei a legelterjedtebbek, amelyek többsége a B toxin génjét (tcdB) hivatott kimutatni. A PCR előnye a kiváló szenzitivitás, azonban gyakran a toxintermelő *C. difficile* törzset tünetmentesen hordozókban is pozitív eredményt ad. Összességében, a gyors detektálásra alkalmas tesztek hátránya, hogy önállóan egyik sem rendelkezik egyszerre megfelelő szenzitivitással és specificitással. Emiatt a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) által kiadott diagnosztikus irányelv kétféle megközelítést javasol: először egy nagy érzékenyséű tesztet (GDH vagy PCR), utána pedig a magas specificitású A+B toxin EIA tesztet (*I.a. ábra*).⁴ Alternatív lehetőségként a két lépést egyszerre is el lehet végezni, például antigén és toxin gyorseszttel (*I.b. ábra*). Ez utóbbi vizsgálómódszer terjed hazánkban leginkább.

A széklet mikrobiológiai vizsgálatát *C. difficile* fertőzés irányában csak hasmenés esetén végezzük el, formált székletből vagy tünetmentes betegből ne. Az ileussal vagy toxikus megacolonnal járó esetekben – székletminta hiányában – perianális törlésből kisérelhető meg a vizsgálat. A székletmintát gyorsan, 1-2 órán belül a laboratóriumba kell juttatni, mivel a toxin szobahőmérsékleten hamar elbomlik; ha ez nem valósítható meg, a mintát hűtve, 4 °C-on kell tárolni. A nem megfelelő tárolás és szállítás tehát álnegatív toxin kimutatást eredményezhet, amely napokkal késleltetheti a diagnózis megállapítását és a terápia elkezdését. A szindróma alapú, multiplex PCR vizsgálatok elterjedésével hangsúlyozni kell, hogy a pozitív PCR lelet önmagában nem jelent CDI-t; azt meg kell erősíteni toxin EIA gyorseszttel.

Terápiás lehetőségek *Clostridioides difficile* fertőzésben

Vancomycin

Glikopeptid típusú, nem felszívódó antibiotikum, amely a sejtfal szintézis gátlásán keresztül fejti ki hatását. A Gram-pozitív baktériumok széles köre esik hatásspektrumába, köztük rezisztens, nehezen kezelhető kórokozók is, pl a methicillin rezisztens *S. aureus* (MRSA). Általában intravénás módon alkalmazzuk, ez alól az egyetlen kivételt a CDI képezi, amikor *per os* adagoljuk; ekkor a bélben magas koncentrációt ér el, és helyileg hat. Az intravénásan (IV) alkalmazott vancomycin azonban csak csekély koncentrációt ér el a bélben, így alkalmatlan CDI kezelésére. A *per os* és intravénás alkalmazás tehát nem felcserélhető! *Per os* adagolás esetén nem kell számolni súlyos szisztémás mellékhatással (úgy mint nephro- és ototoxicitás, Redman szindróma stb.), és nem indokolt ilyenkor a gyógyszeres terápia monitorozása. A leggyakoribb lokális (bélrendszeri) mellékhatásai a hányinger és a hasfájás.

Standard dózisa 4×125 mg, 10 napig. A recidíva esélyének csökkentése céljából kezdtek el alkalmazni egy lassú leépítéssel járó adagolási sémát, amelynek lényege, hogy 14 nap standard kezelés után, leállítás helyett hetente csökkentjük a dózist (1 hétig napi 2×125 mg, majd 1 hétig 1×125 mg, majd 1 hétig kétnaponta 125 mg, végül 1 hétig 3 naponta 125 mg). E sémának a hatékonyságát kisebb, retrospektív, nem randomizált klinikai vizsgálatok sugallják.^{5,6}

Fidaxomicin

Egy viszonylag új csoport, a makrociklusos antibiotikumok egyetlen forgalomban lévő képviselője, a bakteriális RNS polimerázt gátolja. Orálisan használt, nem felszívódó gyógyszer, hatását a bélben fejti ki. Baktericid, szűk hatásspektrumú, viszonylag szelektívnek tekinthető *C. difficile*-re. E szelektivitás kifejezetten előnyös, ugyanis a bélflóra nagy része megőrződik a kezelés során, amelynek szerepe van a kolonizációs rezisztencia felépülésében és a recidíva elkerülésében. A fidaxomicin gátolja a *C. difficile* spóráképzését is, amelynek szintén szerepe lehet a recidívák számának csökkentésében.⁷ Mellékhatásprofilja kedvező, legtöbbször hányinger, hasfájás fordul elő.

Standard dózisa 2×200 mg, 10 napig. Alternatív lehetőség a kiterjesztett-pulzáló adagolás: 5 napi standard dózist követően 20 napig másnaponta 200 mg. Ezzel a sémával ugyanannyi gyógyszert használunk fel, mint egy standard kezelés során, de jóval hosszabb időn keresztül. A kiterjesztett-pulzáló kezelés hatékonyságát randomizált, kontrollált tanulmányban vizsgálták, amelyben rendkívül kedvező recidíva arányt találtak.⁸ Az új adagolási módot a fidaxomicin hazai törzskönyvébe is bejegyezték.

Az utóbbi években számos jól kivitelezett klinikai vizsgálat is bizonyította, hogy a fidaxomicin kezelés előnyösebb lehet a betegek számára, mint a vancomycin. Tashiro és mtsai szisztematikus irodalomlemezést és metaanalízist végeztek, összehasonlítva a CDI-ben használt fidaxomicin- és vancomycin-terápia eredményességét és biztonságát. Ennek során kimutatták, hogy fidaxomicinnel szignifikánsan magasabb a globális gyógyulási és alacsonyabb a recidíva arány, mint vancomycinnel, míg a mellékhatások arányában nem észleltek különbséget.⁹ Felhasználását a viszonylag nagy terápiás költség korlátozza.

Metronidazol

Az 5-nitroimidazol származéka, a kórokozók DNS-szintézisét gátolja. Baktericid hatással rendelkezik a legtöbb anaerob baktérium és protozoon, valamint néhány fakultatív anaerob fajjal szemben. Míg a 2000-es évek elején bázisszernek számított a CDI kezelésében, ilyen irányú alkalmazása egyre inkább háttérbe szorul. Ennek fő oka, hogy gyógyulási arány és recidíva vonatkozásában alulmaradt a *per os* vancomycinnel szemben, ráadásul kedvezőtlenebb mellékhatásprofilal is rendelkezik (pl. perifériás neuropathia, fémés

szájíz).¹⁰ Kiterjedt anaerobellenes aktivitásának köszönhetően jelentős bélflóra-eltolódást okoz, és a vancomycinhez hasonlóan szerepe van rezisztens baktériumok kiszelektálásában.¹¹ CDI kezelésében indikációja főleg gyermekbetegekben, enyhe-középsúlyos esetekben van. Az aktuális irányelvek felnőttekben a használatát azokra az esetekre korlátozzák, amikor nem elérhető sem vancomycin, sem fidaxomicin. Előnye lehet, hogy nem csak per os, hanem intravénásan is adható, így kiegészítő szerként szóba jöhet olyan helyzetekben, amikor a per os gyógyszerelés nem megoldható. Dózisa 3×500 mg naponta.

Bezlotoxumab

IgG1 kapa típusú, monoklonális, toxinellenes antitest. Hosszú felezési idejű, intravénásan alkalmazott szer. A keringésből a sérült bél falon át a bélbe jut, ahol a *C. difficile* „B” toxinjához kötődik és semlegesíti azt. A bezlotoxumab tehát nem antibiotikum, a bélflórára nincs hatással. Szerepe elsősorban a recidíva megelőzésében van. Dózisa egyszeri 10 mg/kg, intravénásan. Hazánkban e közlemény megírásának pillanatában nincs forgalomban; felhasználását erősen korlátozza az igen magas költség, valamint a nehéz rendelkezés, hozzáférhetőség.

Tigecyclin

A glicilciklinek közé tartozó antibiotikum, a 30S riboszóma alegységen hatva a bakteriális fehérjeszintézist gátolja. Széles hatásspektrumú, Gram-pozitív és Gram-negatív, valamint aerob és anaerob baktériumok ellen is hatékony. Magas szöveti koncentrációt képes elérni, így használata leginkább intraabdominalis, bőr-lágyrész, valamint alsó légúti infekciókban javasolt. A súlyos, súlyos-komplikált CDI esetekben lehet indokolt a használata. Intravénásan alkalmazzuk, 100 mg telítés után napi 2×50 mg dózisban.

Széketmikrobióta-transzplantáció

A korábban széket-transzplantáció néven ismertté vált folyamat során egészséges ember széketét juttatjuk be a CDI-ben szenvedő beteg bélrendszerébe. A széket nemcsak „hasznos” baktériumokat tartalmaz, hanem számos egyéb mikroorganizmust (ösbaktériumokat, egysejtűeket, vírusokat), valamint metabolitokat, bakteriális enzimeket is, amelyek szintén szerepet játszanak a hatékonyságában. A kezelés során bejuttatott készítmény elősegíti a bélflóra felépülését, a nyálkahártya regenerációját, a gyulladás mérséklődését, valamint a kolonizációs rezisztencia kialakításával véd a recidívával szemben. A széketmikrobióta-transzplantáció általában többször recidiváló, vagy súlyos, egyéb kezelésre nem reagáló CDI esetén jön szóba.¹²

Hazánkban a folyamat nincs megfelelően szabályozva, és nincs egységesen alkalmazott módszer. Kezdő lépés a donor kiválasztása, amelynek során vizsgáljuk multirezisztens baktériumok hordozását, és a székettel átvihető kórokozók jelenlétét. A széket-procesz-

szálása fiziológiás sóoldattal hígítva, majd homogenizálva történik. A készítményt lehet akár fagyasztani későbbi felhasználásra, vagy liofilizálni és kapszulázni. Az elkészített szuszpenzió beadható nasogastricus vagy nasojejunalis szondán át, esetleg kolonoszkóp segítségével.

A *Clostridioides difficile* fertőzések korszerű kezelése

A CDI megfelelő ellátása komplex stratégiát igényel, amely nemcsak célzott antibiotikum terápiából áll, hanem szupportációból (folyadékterápia), infekciókontroll intézkedésekből (pl. izoláció), illetve az egyéb indikációval alkalmazott szisztémás antibiotikumkezelés újragondolásából, lehetőség szerinti leállításából. Ez utóbbi mérlegelésében, illetve alternatív terápiára váltásban infektológusok nyújthatnak segítséget.

Az utóbbi évek fontos változásokat hoztak: új *C. difficile* elleni antibiotikum és más készítmények kerültek forgalomba, a terápiás lehetőségekről, illetve azok eredményességéről sokat bővült a tudásunk. Mindez oda vezetett, hogy 2021-ben az Infectious Diseases Society of America (IDSA) és a European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) is új terápiás irányelvet jelentetett meg.^{13, 14} A két irányelv nagyrészt átfedő, mindössze néhány kisebb eltérés fedezhető fel. Szemléletbeli különbség a korábbi megközelítéshez képest, hogy a terápia megtervezésében fontos tényező lett a recidívaveszély értékelése. Jelentős változás, hogy a fidaxomicin első vonalbeli terápiaként, preferált opcióként jelenik meg a *per os* vancomycinnel szemben, valamint a metronidazol javallata beszűkült. Ezen túl az irányelvekben helyet kapott a bezlotoxumab, valamint a széketmikrobióta-transzplantáció (FMT) is. Az ESCMID irányelv alapján a CDI korszerű terápiáját az 1. táblázatban foglaljuk össze.

A nem súlyos, nem komplikált CDI terápiájában tehát preferált szer lett a fidaxomicin a vancomycinnel szemben, a metronidazol pedig csak e két opció elérhetőségének hiányában javasolt. Az ESCMID ajánlás, finansiális szempontokat is figyelembe véve, a korlátozott forrásokkal rendelkező ellátóhelyeknek a recidivarizikó felmérését javasolja, és csak nagy rizikó esetén az első vonalbeli fidaxomicint, egyéb esetekben *per os* vancomycin is alkalmazható. CDI recidíva szempontból a legfőbb rizikófaktor az életkor (65–70 év felett); ha ezen túl legalább egy egyéb rizikófaktora van a betegnek (pl. kórházban szerzett CDI, 3 hónapon belüli hospitalizáció, együtt adott szisztémás antibiotikumterápia, protonpumpagátló kezelés vagy korábbi CDI), úgy nagyon kell tekinteni a recidíva veszélyét.

Súlyos, súlyos-komplikált esetekben vancomycin (4×125 mg) is és fidaxomicin is választható; a két szer között hatékonyságbeli különbséget ebben a betegcsoportban eddig nem igazoltak. A *per os* gyógyszerbevitel lehetetlensége esetén e szerek gyomorszondán át,

4. táblázat. A *Clostridioides difficile* fertőzések kezelése a 2021-es ESCMID irányelv alapján

	Elsőként javasolt (preferált) kezelés	Alternatív kezelés	Ha a preferált és alternatív terápia nem elérhető
Első epizód	fidaxomicin ¹	vancomycin ³	metronidazol ⁵
Első epizód, nagy recidíva rizikó*	fidaxomicin ²	fidaxomicin/vancomycin + bezlotoxumab ⁶	
Súlyos CDI	vancomycin vagy fidaxomicin (ha <i>per os</i> kezelés nem működik: a fentiek rectalis vagy gyomorszondán keresztüli bejuttatása, +/- iv. metronidazol vagy iv. tigecyclin)		
Súlyos-komplikált CDI	vancomycin vagy fidaxomicin multidiszciplináris megközelítés sebészeti konzultációval		
Refrakter CDI	vancomycin vagy fidaxomicin multidiszciplináris megközelítés sebészeti konzultációval iv. tigecyclin és székletmikrobióta-transzplantáció mérlegelendő		
Első recidíva	fidaxomicin/vancomycin + bezlotoxumab ⁶	fidaxomicin ²	vancomycin, lassú leépítéssel ⁴
Második vagy többedik recidíva	székletmikrobióta-transzplantáció	fidaxomicin/vancomycin + bezlotoxumab ⁶	vancomycin, lassú leépítéssel ⁴

* Nagy a rizikó, ha a beteg 65 év feletti, és fennáll: kórházban szerzett CDI, vagy 3 hónapon belüli hospitalizáció, vagy együtt adott szisztémás antibiotikum terápia, vagy protonpumpa-gátló kezelés, vagy korábbi CDI

¹ Fidaxomicin: 2x200 mg, 10 napig

² Fidaxomicin: megfontolandó a kiterjesztett adagolás: 2x200 mg 5 napig, majd 2 naponta 200 mg 20 napig

³ Vancomycin: *per os* 4x125 mg, 10 napig

⁴ Vancomycin: 4x125 mg 2 hétig, majd 2x125 mg 1 hétig, majd 1x125 mg 1 hétig, majd kétnaponta 125 mg 1 hétig, majd háromnaponta 125 mg 1 hétig

⁵ Metronidazol: 3x500 mg, 10 napig

⁶ Bezlotoxumab: egyszeri 10 mg/kg

vagy beöntés formájában javasoltak, IV metronidazolal vagy IV tigecyclinnel kombinálva. Eltérés az IDSA ajánlásban, hogy súlyos-komplikált CDI-ben nagy dózisu vancomycint (4x500 mg) javasolnak IV metronidazzalal kiegészítve. Komplikált esetekben képalkotó vizsgálatok és sebészeti konzultáció szükséges.

Refrakter, terápiára nem reagáló esetekben fontos a klinikum újraértékelése és a kiterjesztett diagnosztika. Nem kifejezetten romló klinikum mellett alternatív etiológiát kell keresnünk (más bakteriális vagy vírusinfekciók, malignitás, gyulladásoos bélbetegség stb.), a kolonoszkópia általában javasolt a kóreredet tisztázására. Kifejezett, gyors progresszió esetén sebészeti beavatkozás válhat szükségessé, illetve annak hiánya vagy indokolatlansága esetén székletmikrobióta-transzplantáció jön szóba.

Recidív CDI-ben vancomycin vagy fidaxomicin javasolt (ha az első epizódban vancomycinkezelést kapott a beteg, akkor fidaxomicin, ellenkező esetben fordítva). Egyre gyakrabban alkalmazott és az irányelvek által is támogatott megközelítés recidíva esetén az elnyújtott, pulzáló, lassú leépítés. Vancomycin esetén ez hetente csökkentett dózist jelent (lásd fentebb), a terápia teljes időtartama 6 hét. A fidaxomicin esetében a nyújtott adagolás 5 napi „hagyományos” dózist követően (napi 2x200 mg) kétnaponta 200 mg adását jelen-

ti; a terápia teljes időtartama így 25 nap. A nyújtott-csökkenő antibiotikumadagolás mellett a bél mikrobióta felépülése nagyobb eséllyel megtörténik, amely védőfaktor a későbbi recidívával szemben. Többedik recidíva esetén elsőként választandó terápia a székletmikrobióta-transzplantáció.

Financiális megfontolások

Az új irányelveket számos szakmai szereplő kritikával illette, mivel jelentős extra terápiás költséget jelent a korábbi kezelési sémával összehasonlítva. Az irányelvet kidolgozó szerzők, munkacsoportok feladata azonban nem gazdasági, hanem tisztán szakmai jellegű: meg kell állapítaniuk, hogy van-e bizonyítékon alapuló hatásbeli, kimenetelbeli különbség a rendelkezésre álló lehetőségek között, illetve melyik terápia a legkedvezőbb a beteg számára. A költséghatékonyság kérdése ráadásul relatív: az országok között rendkívül nagy különbségek adódhatnak a betegség epidemiológiája, a kórházi napok-, eszközök-, gyógyszerek ára, valamint az egészségügyi személyzet bére között. Így előfordul, hogy országonként eltérő megoldás a költséghatékony. Elgondolkodtató, hogy költséghatékonyság szempontjából első CDI epizódban a legtöbb vizsgálatban a fidaxomicin bizonyult előnyösebbnek, még

olyan helyeken is, mint Spanyolország vagy Szerbia; rekurrencia esetén pedig leginkább a székletmikrobióta-transzplantáció tűnik jó megoldásnak.¹⁵

Hazánkban fekvőbeteg-osztályok számára a fidaxomicin kezelés általában nem fér bele a finansziális keretekbe, különösen első epizódban. Járóbetegek részére infektológus szakorvos 100% támogatással írhat fel fidaxomicint bizonyos indikációkban (recidív vagy súlyos CDI, eredménytelen metronidazol- vagy vancomycinkezelés után, immunszupprimáltaknak, malignus betegségben szenvedők számára, ha a CDI a terápi késleltetésével jár). Sajnos az új irányelvek javaslatai, a publikált költséghatékonysági adatok, és az ártámogatott indikációk csak kis részben mutatnak átfedést. Támogatott esetekben, infektológus bevonásával megfontolandó az ajánlásoknak megfelelően a fidaxomicin használata. Jó alternatíva azonban a vancomycinterápia, különösképp nyújtott, lassú leépítéssel. Elfogadható gyakorlat lehet, hogy a lassan leépített vancomycinkezelés ellenére is recidiváló esetekben alkalmazunk fidaxomicint.

A fentiek alapján aktuálisnak tűnik a hazai terápiás irányelv újragondolása, és akár megújított finanszírozási rendszer kialakítása, figyelembe véve a hazai epidemiológiai, infrastrukturális, és költséghatékonysági jellegzetességeket.

Prevenció

A CDI megelőzésére tett erőfeszítések kulcsfontosságúak. Helyes megközelítéssel jelentősen csökkenthető a kórházi terjedés, ezáltal a nozokomiális infekciók és halálozások száma. Magyar nyelven az egykori Országos Epidemiológiai Központ 2016-ban kiadott módszertani levele részletesen bemutatja a kötelező infekciókontroll intézkedéseket, valamint állást foglal az antibiotikumok megfelelő alkalmazásáról¹⁶; evidencián alapuló preventív ESCMID irányelvet 2018-ban publikáltak.¹⁷

A tünetes, igazoltan CDI-ben szenvedő betegek kontakt izolációja szükséges egészségügyi intézményben történő kezelés során. Az izolációt mielőbb meg kell kezdeni. Az egészségügyi dolgozók számára egyszerű használatos védőfelszerelés javasolt (kesztyű, köpeny). Nagy hangsúlyt kell fektetni a megfelelő technikával végzett kézmosásra; mivel a baktérium spóráját az alkoholos kézfertőtlenítő nem pusztítja el, szappanos kézmosás javasolt.

A globális és intézményi szintű antibiotikum stewardship fontos eszköze a megelőzésnek: a tudatos antibiotikumválasztás, a szűkebb hatásspektrumú célzott terápiára váltás, egyes antibiotikumcsoportok használatának korlátozása, valamint a terápia időtartamának lerövidítése. A súlyos, komplex esetek kezeléséről javasolt infektológussal konzultálni.

Az aktuális ESCMID és IDSA ajánlások értelmében nem javasolt a probiotikumok alkalmazása, sem

terápiás, sem preventív célzattal. A probiotikumok hatékonysága kérdéses, sőt egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy az általános meggyőződéssel szemben lassítják antibiotikumterápiát követően a bélmikrobiom helyreállítását.¹⁸

Antibiotikumprofilaxis CDI megelőzésére általában ellenjavallt. Egyes válogatott helyzetekben (pl. többszöri CDI recidívát követően szisztémás antibiotikumterápia indokoltsága esetén), a feltételezett veszély és haszon gondos mérlegelésével, infektológiai konzílium bevonásával azonban szóba jöhet.

Kitekintés

A CDI világszerte sok embert érintő probléma, kezelése nagy kihívást jelent. Aktív kutatások irányulnak új terápiás és profilaktikus lehetőségek, valamint innovatív modalitások kidolgozására.

Az Amerikai Egyesült Államokban 2022-ben forgalomba hozatali engedélyt kapott az első mikrobióta alapú gyógyszer (Rebyota[®]), melyet CDI terápiában lehet felhasználni. A következő évben Vowst[®] néven újabb mikrobióta alapú gyógykészítmény jelent meg, preventív célzattal. Bár jelenleg extrém drága termékekről van szó, a piac bővülésével számítani lehet az árak mérséklődésére és a szélesebb körű felhasználásra.

A fidaxomicin 2011-es bevezetése óta nem került forgalomba újabb *C. difficile* ellenes antibiotikum. Jelenleg azonban két új szer is közel áll a piacra kerüléshez, a ridinilazol és az ibezapolstat. Mindkét gyógyszerre nagy fokú szelektivitás, szűk hatásspektrum jellemző, a mikrobiótát nagyrészt érintetlenül hagyják.

Új megközelítést jelent a ribaxamase, amely orálisan adható béta-laktamáz. Hatásmechanizmusa, hogy elbontja a szisztémásan használt, széles spektrumú béta-laktám antibiotikumokat, melyek az epével kiválasztódnak, és ezáltal dybiosist okoznának. A ribaxamáz tehát béta-laktám (pl. ceftriaxon) terápia mellett alkalmazható, bélflóramegőrző szer.

C. difficile toxin elleni vakcina piacra kerülése várható a közeljövőben. Ugyan a toxoid oltások fejlesztése a legelőrehaladottabb, de biztató kísérletek folynak nem toxoid oltásokkal kapcsolatban is.^{19, 20}

A fágterápia izgalmas, új mechanizmusú lehetőség az orvostudományban. A bakteriofágok olyan vírusok, amelyek baktériumokat fertőznek meg, és képesek akár el is pusztítani őket. Az újgenerációs szekvenálás elterjedésének köszönhetően eddig már több mint 40 olyan fág ismert, amely képes a *C. difficile*-t megfertőzni.²¹ Intenzív kutatások zajlanak, hogy a fágterápia minél közelebb kerüljön a klinikai alkalmazáshoz.

A szuppportív terápiában várható újdoság a Toll-like receptorok működésére ható kismolekulájú vegyületek alkalmazása. Segítségükkel jelentősen csökkenthető a bélben zajló gyulladás és szövetkárosodás, a kiemelés javítható.

Irodalom

1. **Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL és mtsai:** Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016; **40**: 95-99. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008.
2. A Nemzeti Népegészségügyi Központ tájékoztatója a Nemzeti Nozokomiális Surveillance Rendszer kötelező moduljainak 2021. évi eredményeiről.
3. **Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM és mtsai:** Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 742-748. doi: 10.1093/jac/dkr508.
4. **Crobach MJ, Planche T, Eckert C és mtsai:** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; **22 Suppl 4**: S63-81. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.010.
5. **Sirbu BD, Soriano MM, Manzo C és mtsai:** Vancomycin Taper and Pulse Regimen With Careful Follow-up for Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2017; **65**: 1396-1399. doi: 10.1093/cid/cix529.
6. **Umamura T, Ota A, Mutoh Y és mtsai:** Efficacy of prolonged tapered and pulsed vancomycin regimen on recurrent *Clostridioides difficile* infection in the Japanese setting: a case control study. *J Pharm Health Care Sci* 2019; **5**: 19. doi: 10.1186/s40780-019-0147-1.
7. **Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A és mtsai:** Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2012; **55 Suppl 2(Suppl 2)**: S162-9. doi: 10.1093/cid/cis453.
8. **Guery B, Menichetti F, Anttila VJ és mtsai:** Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis* 2018; **18**: 296-307. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30751-X.
9. **Tashiro S, Mihara T, Sasaki M és mtsai:** Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother* 2022; **28**: 1536-1545. doi: 10.1016/j.jiac.2022.08.008.
10. **Johnson S, Louie TJ, Gerding DN és mtsai:** Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; **59**: 345-354. doi: 10.1093/cid/ciu313.
11. **Stevens VW, Khader K, Echevarria K és mtsai:** Use of Oral Vancomycin for *Clostridioides difficile* Infection and the Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis* 2020; **71**: 645-651. doi: 10.1093/cid/ciz871.
12. **Drekonja D, Reich J, Gezahegn S és mtsai:** Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2015; **162**: 630-638. doi: 10.7326/M14-2693.
13. **Johnson S, Lavergne V, Skinner AM és mtsai:** Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021; **73**: e1029-e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549.
14. **van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH és mtsai:** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021; **27 Suppl 2**: S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
15. **Gupta A, Ananthakrishnan AN:** Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; **14**: 17562848211018654. doi: 10.1177/17562848211018654.
16. **Kurucz A, Hajdu Á, Milassin M és mtsai:** Az Országos Epidemiológiai Központ Módszertani Levele a *Clostridium difficile* fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről (2. átdolgozott kiadás), 2016.
17. **Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A és mtsai:** Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clin Microbiol Infect* 2018; **24**: 1051-1054. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.020.
18. **Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G és mtsai:** Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 2018; **174**: 1406-1423.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.047.
19. **Razim A, Górška S, Gamian A:** Non-Toxin-Based *Clostridioides difficile* Vaccination Approaches. *Pathogens* 2023; **12**: 235. doi: 10.3390/pathogens12020235.
20. **Christensen S, Bouguermouh S, Ilangovan K és mtsai:** A phase 3 study evaluating the lot consistency, immunogenicity, safety, and tolerability of a *Clostridioides difficile* vaccine in healthy adults 65 to 85 years of age. *Vaccine* 2023; **41**: 7548-7559. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.11.003.
21. **Fujimoto K, Uematsu S:** Phage therapy for *Clostridioides difficile* infection. *Front Immunol* 2022; **13**: 1057892. doi: 10.3389/fimmu.2022.1057892.