



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
แก่ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

การติดเชื้อคลอสตริเดียม ดิฟฟิไซล์:
อัปเดตระบาดวิทยา การรักษา และการป้องกัน
(*Clostridium difficile* infection:
updated epidemiology, treatment, and prevention)

กิริติ เก่งกล้า ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 3.5 หน่วยกิต

วันที่รับรอง: 18 ธันวาคม 2561

วันที่หมดอายุ: 17 ธันวาคม 2562

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เมื่อได้อ่านบทความแล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. ทราบและเข้าใจเกี่ยวกับระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อคลอสตริเดียม ดิฟฟิไซล์ ได้
2. ระบุสาเหตุ พยาธิกำเนิด พยาธิสรีรวิทยาการก่อโรคติดเชื้อคลอสตริเดียม ดิฟฟิไซล์ ได้
3. มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษาโดยใช้ยา และการป้องกันการติดเชื้อคลอสตริเดียม ดิฟฟิไซล์

บทคัดย่อ

Clostridium difficile หรือ *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) เป็นเชื้อก่อโรคกลุ่มแบคทีเรียแกรม บวก รูปแท่งด่างซีฟโดยไม่อาศัยออกซิเจน (anaerobic gram-positive bacilli) ทำให้เกิดอาการที่สำคัญ คือ อุจจาระร่วง และมีความสัมพันธ์กับประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะยาที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antibiotics) เช่น ยา clindamycin ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 2 และ 3 และยากลุ่ม carbapenems โดยเชื้อสามารถเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวน สร้างและหลั่งสารพิษ (toxin) ทำให้เกิดการอักเสบของลำไส้ และอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ การเกิดพังผืดที่ลำไส้ (pseudomembranous colitis) บทความนี้จะทบทวนเนื้อหาเกี่ยวกับ ระบาดวิทยา สาเหตุ พยาธิกำเนิด การรักษา และการป้องกันการติดเชื้อคลอสตริเดียม ดิฟฟิไซล์

คำสำคัญ คลอสตริเดียม ดิฟฟิไซล์, *Clostridium difficile*, antibiotic associated-diarrhea

การติดเชื้อคลอสตริเดียม ดิฟฟิไซล์: อัปเดต ระบาดวิทยา การรักษา และการป้องกัน (*Clostridium difficile* infection: updated epidemiology, treatment, and prevention)

กิริติ เก่งกล้า ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

บทนำ

คลอสตริเดียม ดิฟฟิไซล์ (*Clostridium difficile*, CD) เป็นเชื้อก่อโรคที่จัดอยู่กลุ่มแบคทีเรียแกรมบวก รูปแท่งดำรงชีพโดยไม่อาศัยออกซิเจน (anaerobic gram-positive bacilli)[1] ปัจจุบัน *Clostridium difficile* ถูกจัดกลุ่มใหม่และเปลี่ยนชื่อเป็น *Clostridiodes difficile* ลักษณะอาการที่สำคัญของการติดเชื้อคลอสตริเดียม ดิฟฟิไซล์ (*Clostridium difficile* infection, CDI) คือ อาการอุจจาระร่วงและมีความสัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic associated-diarrhea, AAD)[2, 3] เนื่องจากยาปฏิชีวนะมีผลเปลี่ยนแปลงสมดุลของจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้ ทำให้เชื้อ *Clostridium difficile* สามารถเจริญเติบโตเพิ่มจำนวน สร้างและหลั่งสารพิษ (toxins) ทำให้เกิดการอักเสบของลำไส้ (enterocolitis) และนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ เกิดพังผืดที่ลำไส้ (pseudomembranous colitis)[4]

ระบาดวิทยา

ในปี ค.ศ. 1978 พบการติดเชื้อ CD ครั้งแรกในมนุษย์ โดยเชื้อ CD เป็นสาเหตุของ AAD [2, 3] ร้อยละ 10–29[5, 6] อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์และความชุกของการติดเชื้อ CD มีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคทั่วโลก[3, 7, 8] ในทวีปอเมริกาพบการติดเชื้อ CD มากกว่าภูมิภาคอื่น[3, 9]

CD เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล (healthcare-associated infection) ในสหรัฐอเมริกา[3] มีความชุกของการติดเชื้อ CD ประมาณ 3.82 รายต่อหนึ่งพันประชากรของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล[10] สำหรับการติดเชื้อ CD ในทวีปเอเชียพบเพียง 1.7 รายต่อหนึ่งพันประชากรของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล[11] อย่างไรก็ตาม อัตราการติดเชื้อ CD มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก ในประเทศสหรัฐอเมริกามีจำนวนผู้ที่ได้รับการวินิจฉัย CD เพิ่มขึ้นจาก 3.82 ในปี ค.ศ. 2003 เป็น 8.75 รายต่อหนึ่งพันประชากรในปี ค.ศ. 2008 โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี[10] เช่นเดียวกันกับในภูมิภาคเอเชีย ซึ่งมีอัตราการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้นจาก 1.7 รายต่อหนึ่งพันประชากร ในปี ค.ศ. 2004 เป็น 2.7 รายต่อหนึ่งพันประชากร ในปี ค.ศ. 2008 [11] สำหรับอัตราการ

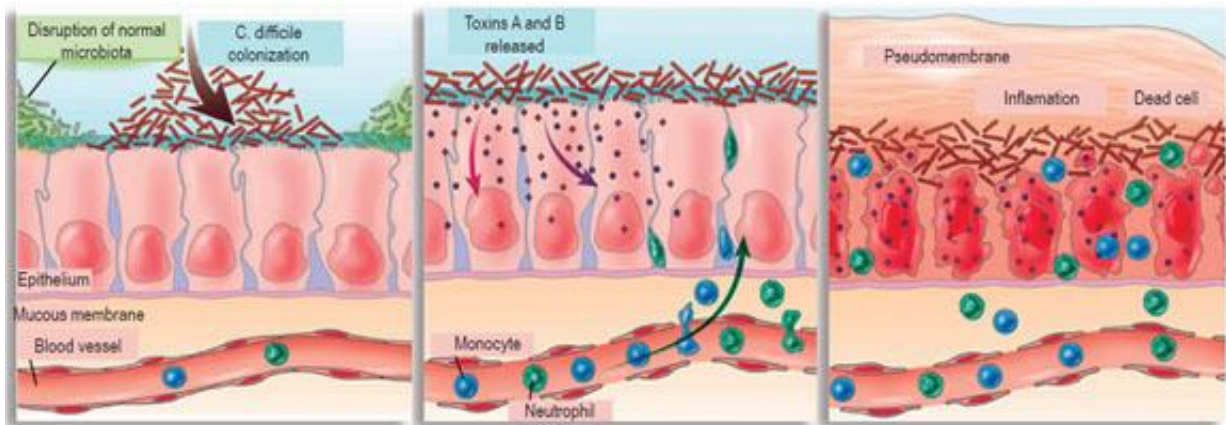
เสียชีวิตจากการติดเชื้อ CD ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อ CD 14,000 ราย ต่อปี[12]

CD พบได้หลากหลายสายพันธุ์ ซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค ในแคนาดาและอเมริกาพบสายพันธุ์ BI/NAP1/027 จำนวนมาก ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่สามารถสร้าง toxin A และ B ทำให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงและมีการกลับเป็นซ้ำในอัตราที่สูง[13, 14] ส่วนทวีปเอเชียพบเชื้อ CD สายพันธุ์ดังกล่าวน้อย แต่พบการติดเชื้อพันธุ์ BI/NAP1/017 เป็นหลัก ซึ่งสามารถสร้างได้เฉพาะ toxin B จึงมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า[7]

พยาธิกำเนิด

การติดเชื้อ CD มีความสัมพันธ์กับประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 14 วัน โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antibiotics) เช่น ยา clindamycin[15, 16] ยาในกลุ่ม carbapenems[15] และ ยาในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 2 และ 3[16] เนื่องจากยาปฏิชีวนะเหล่านี้มีผลเปลี่ยนแปลงโดยลดจำนวนเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่น (normal bacteria flora) บริเวณลำไส้ซึ่งปกติทำหน้าที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ CD ทำให้เชื้อ CD มีการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวน และหลัง toxin A และ B โดย toxin ทั้งสองชนิดมีเปลี่ยนแปลงการทำงานของไทต์ จังก์ชัน จึงเพิ่มการหลังของเหลว (fluid) สู่อำไส้มากขึ้น ทำให้เกิดอาการถ่ายเหลว อีกทั้ง toxin ดังกล่าวยังมีผลทำลายเยื่อบุทางเดินอาหาร นำไปสู่กระบวนการอักเสบ เกิดการสะสมของเม็ดเลือดขาวและไซโตไคน์บริเวณเยื่อบุทางเดินอาหารหนาตัวเกิดพังผืดขึ้น เรียกว่า pseudomembranous colitis[14] (รูป 1)

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ CD ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี การใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors เช่น ยา omeprazole เป็นต้น ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น การปลูกถ่ายอวัยวะหรือเนื้อเยื่อ การติดเชื้อ human immunodeficiency virus ผู้ป่วยไตวาย โรคมะเร็ง เป็นต้น และผู้ป่วยที่ได้รับอาหารทางสายยาง [17]



รูป 1 พยาธิกำเนิดของการติดเชื้อ *C. difficile* [18]

ลักษณะอาการทางคลินิก

อาการทั่วไปของการติดเชื้อ CD ได้แก่ อาการถ่ายเหลวเป็นน้ำ (≥ 3 ครั้งต่อวัน) เปื่อยอาหาร คลื่นไส้ ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงชนิดที่มีนิวโทรฟิลวัดเด่น และมีไข้[4] การติดเชื้อ CD สามารถพบได้ ตั้งแต่ระดับความรุนแรงน้อย ซึ่งสามารถหายได้เอง จนถึงระดับรุนแรงที่อาจทำให้เสียชีวิตได้ ซึ่งระดับความรุนแรงของโรคจะเป็นข้อมูลสำคัญในการพิจารณาแนวทางการรักษา[4]

ความรุนแรงของการติดเชื้อ CD สามารถจำแนกเป็น 3 ระดับ[19, 20] ได้แก่ ระดับไม่รุนแรง (non-severe) ระดับรุนแรง (severe) และระดับร้ายแรง (fulminant) (ตาราง 1) โดยผู้ป่วยที่มีระดับไม่รุนแรงจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาว $<15,000$ เซลล์ต่อมิลลิลิตร หรือมีระดับ serum creatinine <1.5 เท่า

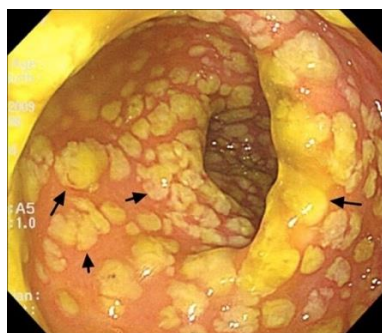
ตาราง 1 การจำแนกระดับความรุนแรงของการติดเชื้อ *C. difficile* [17]

เกณฑ์ (criteria)	ระดับไม่รุนแรง (non-severe)	ระดับรุนแรง (severe)	ระดับร้ายแรง (fulminant)
จำนวนเม็ดเลือดขาว (white blood cell count)	$<15,000$ เซลล์ต่อ มิลลิลิตร	$\geq 15,000$ เซลล์ต่อ มิลลิลิตร	$\geq 35,000$ เซลล์ต่อ มิลลิลิตร
ระดับซีรัม ครีเอตินีน (serum creatinine)	<1.5 เท่าของค่า พื้นฐานของผู้ป่วย	≥ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน ของผู้ป่วย	≥ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน ของผู้ป่วย
ภาวะ pseudomembranous colitis	ไม่พบ	ไม่พบ	พบ
ภาวะแทรกซ้อน เช่น ความดัน โลหิตต่ำ ภาวะช็อค และการ เปลี่ยนแปลงความรู้สึก	ไม่พบ	ไม่พบ	พบ

ของค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย[19, 20] ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของการติดเชื้อในระดับรุนแรงจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาว $\geq 15,000$ เซลล์ต่อมิลลิลิตร[19, 20] หรือภาวะไตวายเฉียบพลัน (มีระดับ serum creatinine ≥ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย[19, 20] มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (มีระดับอัลบูมินน้อยกว่า 30 กรัมต่อลิตร)[19, 20] หรือตรวจพบ pseudomembranous colitis[20] ส่วนผู้ป่วยระดับร้ายแรงคือ ผู้ป่วยที่จัดอยู่ในระดับรุนแรงร่วมกับมีภาวะแทรกซ้อน โดยพบจำนวนเม็ดเลือดขาว $\geq 35,000$ เซลล์ต่อมิลลิลิตร[19] ภาวะความดันต่ำ[19] ภาวะช็อค[20] มีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึก (mental status change)[19] มีภาวะลำไส้เคลื่อนไหวน้อยลง (ileus)[19–21] หรือมีการขยายใหญ่ขึ้นของลำไส้ใหญ่ (megacolon)[20]

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยการติดเชื้อ CD พิจารณาจากอาการและอาการแสดง ได้แก่ อาการถ่ายเหลวเป็นน้ำ (ตั้งแต่ 3 ครั้งภายใน 24 ชั่วโมง) ร่วมกับตรวจพบ toxin ของเชื้อ CD ในอุจจาระโดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือตรวจพบ pseudomembranous colitis (รูป 2) โดยการส่องกล้องภายในลำไส้ใหญ่ (colonoscopy)[19, 21] สำหรับวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อ CD นั้นมีหลายวิธี โดยวิธีมาตรฐานคือ nucleic acid amplification testing (NAAT) เนื่องจากเป็นวิธีมีความไวและความจำเพาะสูงที่สุด[4, 19] และทราบผลการตรวจเร็ว อย่างไรก็ตามสามารถใช้ glutamate dehydrogenase assay (GDH) ในการตรวจคัดกรองร่วมกับ toxin enzyme immunoassay (EIA) เพื่อยืนยันผลการตรวจ toxin ได้เช่นกัน ซึ่งวิธีนี้มีราคาถูกแต่มีความไวต่ำกว่า NAAT[4, 19]



รูป 2 ลักษณะของ pseudomembranous colitis [18]

การรักษา

การรักษาการติดเชื้อ CD ด้วยยาปฏิชีวนะขึ้นกับชนิดของการติดเชื้อและความรุนแรงของโรค ซึ่งแนวทางการรักษาของสมาคมโรคติดเชื้อและสมาคมโรคระบบทางเดินอาหารและการดูแลทางสาธารณสุขของ

ประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2017 [17] แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยา vancomycin หรือ fidaxomicin เป็นอันดับแรกสำหรับการติดเชื้อครั้งแรก (initial episode) โดยพิจารณาใช้ยา vancomycin 125 มิลลิกรัม รับประทานก่อนหรือหลังอาหาร วันละ 4 ครั้ง หรือ fidaxomicin 200 มิลลิกรัม รับประทานก่อนหรือหลังอาหาร วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน อย่างไรก็ตาม กรณีที่ไม่มียา vancomycin หรือ fidaxomicin และมีอาการไม่รุนแรง สามารถพิจารณาใช้ยา metronidazole 500 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 10 วันเป็นยาทางเลือก (alternative) แทนได้ โดยแนะนำยา metronidazole (ตาราง 2) สำหรับการรักษาผู้ป่วยระดับร้ายแรงแนะนำให้ใช้ยา vancomycin เป็นอันดับแรก ยาปฏิชีวนะ สำหรับรักษาการติดเชื้อ CD มีดังนี้ (ตาราง 3)

Vancomycin เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม glycopeptides และเป็นยาตัวแรกที่ถูกรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในปี ค.ศ. 1954 สำหรับรักษาการติดเชื้อ CD[22] ยา vancomycin ดูดซึมผ่านกระเพาะอาหารได้น้อย มีความเข้มข้นของยาในลำไส้สูง และทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบ (systemic) ต่ำ จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยติดเชื้อ CD ระดับรุนแรงพบว่า ยา vancomycin มีประสิทธิภาพในการหายทางคลินิกเหนือกว่ายา metronidazole (ร้อยละ 97 และ 76 ตามลำดับ, $p\text{-value} = 0.02$)[23] ทั้งนี้ อัตราการกลับเป็นซ้ำของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน[24] ตามแนวทางการรักษาของสมาคมโรคติดเชื้อและสมาคมโรคทางเดินอาหารของอเมริกา แนะนำยา vancomycin ชนิดรับประทาน ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นระยะเวลา 10-14 วัน สำหรับผู้ป่วยระดับรุนแรง และแนะนำยา vancomycin รับประทานขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ร่วมกับยา metronidazole 500 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง ในผู้ป่วยระดับรุนแรงและมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ความดันโลหิตต่ำ ภาวะช็อค [19, 21] และแนะนำยา vancomycin 500 มิลลิกรัม บริหารทางทวารหนักในกรณีที่ผู้ป่วยมี megacolon หรือ ileus[19] นอกจากนี้ ยา vancomycin จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา metronidazole แล้ว ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดเกร็งช่องท้อง ปวดหัว และผื่น ไม่แตกต่างจากยา metronidazole [25]

Fidaxomicin (OPT-80, PAR-101, tiacumicin B) เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides ที่ออกฤทธิ์ แคบ (narrow spectrum) สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแกรมบวกที่ไม่ใช้ออกซิเจนบางชนิด รวมถึงเชื้อ CD [26] ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดน้อย[27] ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) สำหรับรักษาการติดเชื้อ CD ในปี ค.ศ. 2011[28] จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายา fidaxomicin มีประสิทธิภาพในการรักษาหายทางคลินิก ไม่แตกต่างกับยา vancomycin (ร้อยละ 88.2 และ 85.8, $p\text{-value} = 0.55$) [29, 30] นอกจากนี้ ยัง

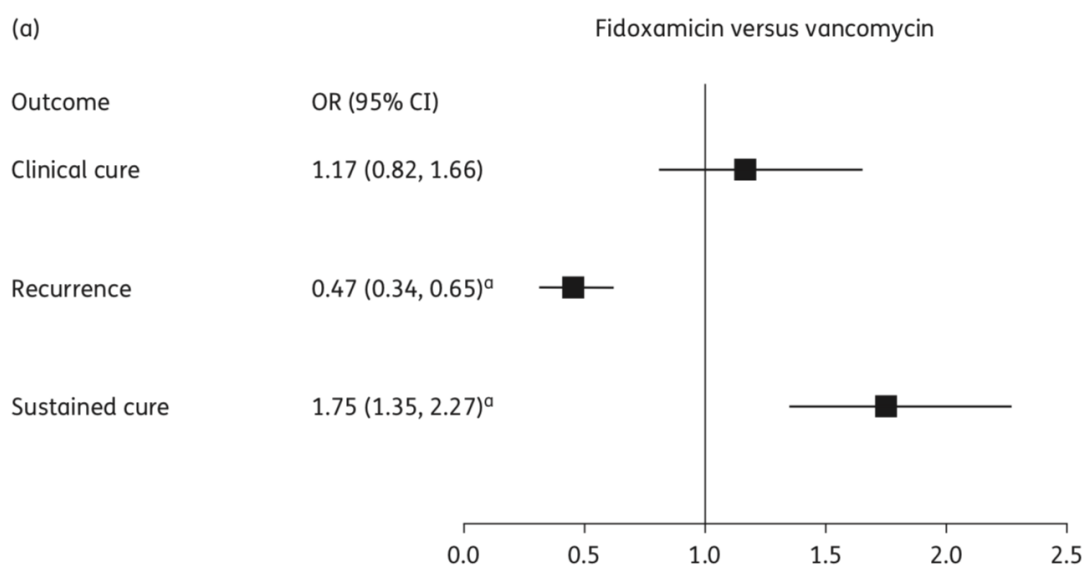
พบว่าผู้ป่วยในทุกระดับความรุนแรงที่ได้รับยา fidaxomicin มีอัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[29, 30] (ร้อยละ 12.7 และ 26.9, p-value = 0.031)

ตาราง 2 แนวทางการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ในผู้ใหญ่ [17]

ชนิดของการติดเชื้อ	ข้อมูลสนับสนุน	การรักษา	ระดับคำแนะนำ/ คุณภาพของหลักฐาน
ติดเชื้อครั้งแรก ไม่รุนแรง (Initial episode, non-severe)	Leukocytosis with a white blood cell count of ≤ 15000 cells/mL and a serum creatinine level < 1.5 mg/dL	Vancomycin 125 mg รับประทาน วันละ 4 ครั้ง จำนวน 10 วัน หรือ Fidaxomicin 200 mg รับประทาน วันละ 2 ครั้ง จำนวน 10 วัน Metronidazole 500 mg รับประทาน วันละ 3 ครั้ง จำนวน 10 วัน	Strong/High Strong/High Weak/High
ติดเชื้อครั้งแรก รุนแรง (Initial episode, severe)	Leukocytosis with a white blood cell count of ≥ 15000 cells/mL or a serum creatinine level ≥ 1.5 mg/dL	Vancomycin 125 mg รับประทาน วันละ 4 ครั้ง จำนวน 10 วัน หรือ Fidaxomicin 200 mg รับประทาน วันละ 2 ครั้ง จำนวน 10 วัน	Strong/High Strong/High
ติดเชื้อครั้งแรก ร้ายแรง (Initial episode, fulminant)	Hypotension or shock, ileus, megacolon	Vancomycin 500 mg บริหารยาทางปาก หรือทางสายอาหารวันละ 4 ครั้ง ร่วมกับการให้ยา vancomycin ทางทวารหนักกรณีพบภาวะ ileus Metronidazole 500 mg บริหารยาทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับการให้ยา vancomycin บริหารยาทางปากหรือทวารหนักกรณีพบภาวะ ileus	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate
ติดเชื้อซ้ำครั้งแรก (first recurrence)	-	Vancomycin 125 mg รับประทาน วันละ 4 ครั้ง จำนวน 10 วัน (กรณีที่ได้รับการรักษาด้วยยา metronidazole สำหรับรักษาการติดเชื้อครั้งแรก) Vancomycin แบบยาวนาน และค่อย ๆ ลดขนาดยา (Prolonged tapered and pulsed vancomycin) 125 mg วันละ 4 ครั้ง จำนวน	Weak/Low Weak/Low

		14 วัน ตามด้วย วันละ 2 ครั้ง จำนวน 7 วัน และ วันละ 2 ครั้ง ทุก ๆ 2 หรือ 3 วัน ต่อเนื่องอีกเป็นเวลา 2-8 สัปดาห์ (กรณีที่เคยได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐาน) หรือ Fidaxomicin 200 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง จำนวน 10 วัน (กรณีเคยได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin สำหรับการติดเชื้อครั้งแรก)	Weak/Moderate
ติดเชื้อซ้ำครั้งสอง (second recurrence)	-	Vancomycin แบบยาวนาน และค่อย ๆ ลดขนาดยา (Prolonged tapered and pulsed vancomycin) หรือ Fecal microbiota transplantation	Weak/Low Strong/Moderate

อีกทั้ง ผู้ป่วยที่ได้รับยา fidaxomicin มีการหายขาด มากกว่ายา vancomycin (ร้อยละ 76.6 และ 63.4, p-value = 0.006)[30] ซึ่งสอดคล้องกับผลของการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis) (รูป 3) พบว่ายา fidaxomicin มีอัตราการหายทางคลินิกไม่ต่างจากยา vancomycin (Odds ratio (OR) และ 95% CI) เท่ากับ 1.17 (0.82, 1.66) แต่กลุ่มที่ได้รับยา fidaxomicin มีอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา vancomycin (OR 0.47, 95%CI 0.34, 0.65)] และมีพบอัตราการหายขาดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา vancomycin [OR 1.75, 95%CI 1.35, 2.27)][31]



รูป 3 ผลการวิเคราะห์อภิมานของยา fidaxomicin เทียบกับยา vancomycin [31]

สำหรับผลการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่า ยา fidaxomicin เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ปวดท้อง เป็นต้น ไม่แตกต่างจากยา vancomycin[29, 30] อย่างไรก็ตาม ยา fidaxomicin มีราคาค่อนข้างสูง แต่จากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า ยา fidaxomicin มีความคุ้มค่า (cost-effective) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CD ระดับรุนแรงและผู้ที่ยากลับเป็นซ้ำครั้งแรก [32] ดังนั้น ยา fidaxomicin จึงอาจใช้เป็นยาทางเลือก (alternative therapy) สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อ CD ระดับรุนแรงโดยเฉพาะผู้ที่มีโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำสูง เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ CD ในระดับรุนแรง ผู้ป่วยไตบกพร่อง และภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นต้น [33]

Metronidazole เป็นยาทางเลือก (alternative) สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อ CD แม้ว่ายา metronidazole ไม่ได้ถูกรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) สำหรับรักษา CDI ก็ตาม แต่การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยติดเชื้อ CD ระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลางพบว่า ยา metronidazole มีประสิทธิภาพในการรักษาหายทางคลินิกไม่แตกต่างจากยา vancomycin (ร้อยละ 90 และ 98 ตามลำดับ $p\text{-value} = 0.36$)[8, 23] อย่างไรก็ตาม ยา metronidazole ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ รับรู้รสผิดปกติ (metallic taste) ปวดปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) และ disulfiram-like reaction มากกว่า vancomycin[2] อีกทั้งไม่แนะนำการใช้ยา metronidazole ในเด็ก หญิงมีครรภ์และให้นมบุตร[19] ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา metronidazole ภายใน 3-4 วันหลังเริ่มการรักษา แนะนำให้ค้นหาสาเหตุอื่น และเปลี่ยนการรักษาเป็นยา vancomycin[21] อย่างไรก็ตาม ยา vancomycin มีราคาสูงกว่าและมีโอกาสทำให้เกิดเชื้อดื้อยา โดยเฉพาะ vancomycin-resistant enterococci (VRE)[23]

Fusidic acid หรือ fusidin ถูกใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* บริเวณเนื้อเยื่ออ่อน กระดูก และผิวหนังตั้งแต่ปี ค.ศ.1960 และส่วนใหญ่นิยมใช้เป็นยาเฉพาะที่[34, 35] อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า เชื้อ CD มีความไวต่อยา fusidic acid[36] จึงมีการศึกษาประสิทธิภาพของยา fusidic acid สำหรับรักษาการติดเชื้อ CD เปรียบเทียบกับยา metronidazole, vancomycin และ teicoplanin พบว่าประสิทธิภาพในการหายทางคลินิกไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 93, 94, 94, และ 96 ตามลำดับ, $p\text{-value} > 0.05$)[37] แต่พบอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงสุด (ร้อยละ 28) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา metronidazole (ร้อยละ 16), vancomycin (ร้อยละ 16) และ teicoplanin (ร้อยละ 7) [37] อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ อาการไม่สบายท้อง (ร้อยละ 31)[37] อย่างไรก็ตาม ยา fusidic acid ยังไม่ได้รับการแนะนำให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ CD

Cadazolid เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม oxazolidinones ถูกพัฒนาขึ้นใหม่เพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อ CD[38] อยู่ในขั้นตอนการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 [39] ยังไม่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) จากการศึกษาทางคลินิก พบว่าการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ CD ทุกระดับความรุนแรง ยา cadazolid มีประสิทธิภาพในการหายทางคลินิกสูงกว่ายา vancomycin (ร้อยละ 68.4 –80.0 และ 68.2)[39] และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่ายา vancomycin (ร้อยละ 18.2–25 และ 50)[39] อีกทั้ง ยังมีอัตราการหายขาด มากกว่ายา vancomycin (ร้อยละ 46.7–60 และ 33.3) [39] อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ[38, 39] เวียนศีรษะ[39] และท้องอืด[39]

Tolevamer เป็นซัลโฟนาไมด์ไตรนพอลิเมอร์ที่พัฒนาขึ้นใหม่เพื่อรักษาอาการท้องร่วงจากการติดเชื้อ CD เนื่องจากสามารถต้านพิษของเชื้อ CD ได้[40] จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 พบว่ายา tolevamer ขนาด 6 กรัม รับประทานต่อวัน มีประสิทธิภาพในการหายทางคลินิกน้อยกว่ายา vancomycin และยา metronidazole แต่มีระยะเวลาที่ทำให้หายจากอาการท้องร่วง (time to resolution of diarrhea) ไม่แตกต่างจากยา vancomycin นอกจากนี้ยา tolevamer มีอัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่ายา vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 7 และ 19) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ [41]

Teicoplanin เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม glycopeptides สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ไม่ใช้ออกซิเจน[42] จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยติดเชื้อ CD ทุกระดับความรุนแรง พบว่ายา teicoplanin มีอัตราการหายทางคลินิก (ร้อยละ 96) ไม่แตกต่างจากยา vancomycin (ร้อยละ 94) และ metronidazole (ร้อยละ 94) [37] เช่นเดียวกับอัตราการกลับเป็นซ้ำ พบว่ายา teicoplanin มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ 7) ต่ำกว่ายา vancomycin (ร้อยละ 16) และ metronidazole (ร้อยละ 16) [37] นอกจากนี้ ยา teicoplanin ยังมีอัตราการหายทางคลินิกสูงถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่มีภาวะ pseudomembranous colitis สูงกว่ายา vancomycin (ร้อยละ 94) และ metronidazole (ร้อยละ 95) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value >0.1)[37] อย่างไรก็ตามปัจจุบัน ไม่ได้เป็นยาที่ถูกแนะนำให้ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อ CD ในเวชปฏิบัติ

ตาราง 3 ยาสำหรับรักษาการติดเชื้อติดเชื้อ *C. difficile* ในผู้ใหญ่ [17]

ยา	ขนาดยา (ผู้ใหญ่)	การตอบสนองต่อการรักษา	ระดับความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซ้ำ	อาการ
กลุ่มที่มีข้อมูลยืนยันประสิทธิภาพ (Proven efficacy)				
Vancomycin	125 mg รับประทาน วันละ 4 ครั้ง จำนวน 10 วัน	+++	++	ดูดซึมต่ำ (minimal absorbed)
Fidaxomicin	200 mg รับประทาน วันละ 2 ครั้ง จำนวน 10 วัน	+++	+	ดูดซึมต่ำ (minimal absorbed)
Metronidazole	500 mg รับประทาน วันละ 3 ครั้ง จำนวน 10 วัน	++	++	คลื่นไส้/อาเจียน
กลุ่มที่อาจมีประสิทธิภาพ (Probable efficacy)				
Nitazoxanide	500 mg รับประทาน วันละ 2 ครั้ง จำนวน 10 วัน	+++	++	อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ไม่สบายท้อง
Fusidic acid	250 mg รับประทาน วันละ 3 ครั้ง จำนวน 10 วัน	++	++	อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ไม่สบายท้อง
กลุ่มที่มีข้อมูลไม่เพียงพอ (Inadequate data)				
Rifamixin	400 mg รับประทาน วันละ 3 ครั้ง จำนวน 10 วัน	++	+	ดูดซึมต่ำ (minimal absorbed)
Tigecycline	50 mg ทางหลอดเลือดดำ วันละ 2 ครั้ง จำนวน 10 วัน	++	?	อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ไม่สบายท้อง

+: ต่ำ (low), ++: ปานกลาง (intermediate), +++: สูง (high), ?: ไม่ทราบ (unknown)

Nitazoxanide เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม thiazolides ที่มีโครงสร้างแบบ 5-nitrothiazole มีฤทธิ์ต้านเชื้อโปรโตซัว และแบคทีเรียชนิดที่ไม่ใช้ออกซิเจน[43] อยู่ในขั้นตอนการทดลองทางคลินิกสำหรับรักษาการติดเชื้อ CD[44] ยังไม่ถูกรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อ CD จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยติดเชื้อ CD ทุกระดับความรุนแรง พบว่ายา nitazoxanide มีประสิทธิภาพในการหายทางคลินิกและการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างจากยา

vancomycin แต่มีอัตราการหายขาดสูงกว่ายา vancomycin (ร้อยละ 89 และ 78)[44] อย่างไรก็ตาม ยังไม่แนะนำให้ใช้ยา nitazoxanide สำหรับรักษาการติดเชื้อ CD เนื่องจากยังมีการศึกษาไม่เพียงพอ

การป้องกันการติดเชื้อ/การกลับเป็นซ้ำ

การกลับเป็นซ้ำของการติดเชื้อ CD (recurrent CDI) หมายถึง การกลับมามีอาการแสดงของการติดเชื้อ CD ภายใน 8 สัปดาห์ หลังได้รับการรักษาการติดเชื้อครั้งก่อน ปัจจุบันพบการกลับเป็นซ้ำของการติดเชื้อ CD ร้อยละ 20.8–47.2 [45] ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ทั้งนี้การกลับเป็นซ้ำขึ้นกับสายพันธุ์ของเชื้อและลักษณะของผู้ป่วย ผู้ป่วยร้อยละ 15–30 อาจตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่เคยได้รับ อย่างไรก็ตาม โอกาสในการเกิดการติดเชื้อซ้ำในผู้ป่วยที่เคยกลับเป็นซ้ำ (subsequent recurrent) อาจเพิ่มสูงขึ้นถึง ร้อยละ 45 – 65 [33] การกลับเป็นซ้ำที่สูงส่งผลต่อค่าใช้จ่ายในการรักษา[45] ปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาใหม่ หรือวิธีการต่าง ๆ เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของการติดเชื้อ CD เช่น โมโนโคลนอล แอนติบอดี (monoclonal antibodies) การปลูกถ่ายเชื้อจุลินทรีย์ในอุจจาระ (fecal microbiota transplantation, FMT) การให้ nontoxigenic *C. difficile* และการให้วัคซีน (ตาราง 4)

Monoclonal antibodies เช่น ยา bezlotoxumab ซึ่งเป็นยากลุ่ม monoclonal antibodies ออกฤทธิ์ จับกับ toxin B ของ *C. difficile* ป้องกัน toxin B ไม่ให้จับกับผิวเซลล์ลำไส้ใหญ่ (colonocyte) จึงมีผลป้องกันการถูกทำลายของเซลล์เยื่อในลำไส้ใหญ่จาก toxin ของเชื้อ CD[46] ยา bezlotoxumab ได้ขึ้นทะเบียนและรับรองโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ค.ศ. 2016[47] สำหรับป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อ CD ระหว่างได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐาน[46] โดยแนะนำการใช้ยา bezlotoxumab ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม บริหารทางหลอดเลือดดำนาน 60 นาที[48, 49] จากการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ bezlotoxumab ระยะที่ 2 ในผู้ป่วยที่แสดงอาการของการติดเชื้อ CD และเคยได้รับการรักษาด้วยยา metronidazole หรือยา vancomycin ทำการศึกษาแบบสุ่มและเปรียบเทียบผลการรักษาของยา bezlotoxumab กับยาหลอก (0.9% saline) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา bezlotoxumab มีอัตราการติดเชื้อ CD ซ้ำต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 7 และ 25 ตามลำดับ (95%CI 7–29; $p < 0.001$) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือ ปวดศีรษะ อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยา bezlotoxumab คือ ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว (cardiorespiratory arrest) ร้อยละ 1

การปลูกถ่ายเชื้อจุลินทรีย์ในอุจจาระ (Fecal microbiota transplantation, FMT) คือ การนำจุลินทรีย์ที่มีชีวิตจากอุจจาระของผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงมาใส่ในลำไส้ใหญ่ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CD ระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ (colonoscopy) ซึ่งการนำจุลินทรีย์ที่มีชีวิตจากอุจจาระจากบุคคลหนึ่ง เข้าสู่ลำไส้ใหญ่บุคคลอื่นเสมือนเป็นการเปลี่ยนถ่ายหรือการนำสิ่งมีชีวิตไปใส่จึงเรียกว่า fecal transplantation ซึ่งเท่ากับเป็นการเพิ่มศักยภาพของจุลินทรีย์ประจำถิ่นที่ถูกทำลายจากการใช้ยาปฏิชีวนะ (restoration of normal gut microbiota) จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม (randomized controlled trial) ทำการศึกษาเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของ FMT โดยให้ทางสายอาหาร (nasogastric tube) เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา vancomycin พบว่ากลุ่มที่ได้รับ FMT หายขาดจากการติดเชื้อ CD มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา vancomycin อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 81 และ 31 ตามลำดับ, p -value < 0.05) อย่างไรก็ตาม วิธีการทำการปลูกถ่ายเชื้อจุลินทรีย์ในปัจจุบันมีหลากหลายและยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน [33]

ตาราง 4 ทางเลือกสำหรับป้องกันการติดเชื้อ *C. difficile* [45]

ทางเลือกสำหรับ ป้องกัน	ข้อมูลประสิทธิภาพ	ระยะเวลาที่เห็นผลใน ป้องกัน (onset of prevention)	ระยะเวลาที่มีฤทธิ์ ป้องกัน (Duration of prevention)	การใช้สำหรับป้องกันการติด เชื้อ CD ครั้งแรก (primary CDI prevention)	การใช้สำหรับป้องกัน การกลับเป็นซ้ำ (Use for recurrent CDI prevention)	ราคา
การปลูกถ่าย เชื้อจุลินทรีย์ใน อุจจาระ (Fecal microbiota transplantation, FMT)	มีประสิทธิภาพสูงในการ ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ การติดเชื้อ CD โดยเฉพาะ ในผู้ป่วยที่มีประวัติติดเชื้อ CD หลายครั้ง	เร็ว (1–2 วัน)	คาดว่ามีประสิทธิภาพจน กระทั่งเกิดการ colonization และได้รับยา ปฏิชีวนะอีกครั้ง)	ยังไม่มีทดสอบ (Untested)	ใช่	ต่ำ
Nontoxicogenic <i>C. difficile</i>	มีประสิทธิภาพดีในการ ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ การติดเชื้อ CD	เร็ว (1–2 วัน)	คาดว่ามีประสิทธิภาพจน กระทั่งเกิดการ colonization และได้รับยา ปฏิชีวนะอีกครั้ง)	ยังไม่มีทดสอบ (Untested)	ใช่	ต่ำ
โมโนโคลนอล แอนติ บอดี (monoclonal antibodies)	มีประสิทธิภาพดีในการ ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ การติดเชื้อ CD	เร็วมาก (ทันที)	ยาว (3–6 เดือน)	ยังไม่มีทดสอบ (Untested)	ใช่	สูง
การฉีดวัคซีน (Injectable vaccine)	ไม่แน่ชัด	ช้า (สัปดาห์–เดือน)	ไม่มีข้อมูล	ใช่	ไม่มีข้อมูล	ต่ำ

(ขึ้นกับระยะเวลาในการ

ตอบสนองของระบบ

ภูมิคุ้มกัน)

Nontoxigenic *C.difficile* (NTCD) คือ การให้เชื้อ CD สายพันธุ์ที่ไม่สามารถสร้าง toxin A และ B ให้กับผู้ป่วยซึ่งเชื้อกลุ่มนี้จะไม่ก่อโรคแต่จะให้ผลป้องกัน (protective effect) การติดเชื้อ CD ที่สร้าง toxin แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด จากการศึกษาแบบสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ในระยะที่ 2 ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 168 คน โดยให้ยาหลอก หรือ NTCD ขนาด 1×10^4 spores ต่อวัน เป็นระยะเวลา 7 วัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ NTCD มีการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 11 และ 30 ตามลำดับ $p\text{-value} < 0.05$) อย่างไรก็ตาม การป้องกันวิธีนี้ยังต้องมีการศึกษาด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและกลไกที่ชัดเจนในการป้องกันต่อไป และอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในอนาคต [33]

วัคซีน (vaccine) การพัฒนาวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ CD โดยการดัดแปลงโครงสร้างของ toxin ของเชื้อ CD และให้กับผู้ป่วยเพื่อกระตุ้นการหลั่ง anti-toxin A และ anti-toxin B ซึ่งปัจจุบัน อยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก[33]

บทสรุป

Clostridioides difficile (*C. difficile*) เป็นเชื้อก่อโรคที่จัดอยู่กลุ่มแบคทีเรียแกรมบวกรูปแท่ง สามารถเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวน สร้างและหลั่งสารพิษ (toxin) ทำให้เกิดการอักเสบของลำไส้ และเกิดอาการอุจจาระร่วง และนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ pseudomembranous colitis การติดเชื้อ *C. difficile* มีความสัมพันธ์กับประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะยาที่มีฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum antimicrobials) เช่น ยา clindamycin ยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 2 และ 3 ยากลุ่ม carbapenems การวินิจฉัยการติดเชื้อ *C. difficile* พิจารณาจากอาการและอาการแสดง ได้แก่ อาการถ่ายเหลว ร่วมกับตรวจพบ toxin ของเชื้อ *C. difficile* หรือพบ pseudomembranous colitis

การรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ด้วยยาปฏิชีวนะขึ้นกับความรุนแรงของโรค ยามาตรฐานสำหรับรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ *C. difficile* คือ ยา fidaxomicin หรือยา vancomycin หรือกรณีไม่มียามาตรฐาน อาจใช้ยาทางเลือก คือ ยา metronidazole อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *C. difficile* มีโอกาสกลับมาติดเชื้อซ้ำภายหลังได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐาน จึงมีการพัฒนายาและวิธีการรักษาแบบใหม่ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ เช่น โมโนโคลนอล แอนติบอดี (monoclonal antibodies) การปลูกถ่ายเชื้อจุลินทรีย์ในอุจจาระ (Fecal Microbiota Transplantation, FMT) การให้ nontoxigenic *C.difficile* และ

การให้วัคซีน ซึ่งปัจจุบันมีเพียงยา bezlotoxumab ซึ่งเป็นยากลุ่ม monoclonal antibodies ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับป้องกันการติดเชื้อ CD ซ้ำเท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Buonomo EL, Petri WA, Jr. The microbiota and immune response during *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2016;41:79–84.
2. Tariq R, Khanna S. *Clostridium difficile* infection: Updates in management. *Indian J Gastroenterol*. 2017;36(1):3–10.
3. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2:S65–70.
4. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut Liver*. 2014;8(1):1–6.
5. Wongwanich S, Rugdeekha S, Pongpech P, Dhiraputra C. Detection of *Clostridium difficile* toxin A and B genes from stool samples of Thai diarrheal patients by polymerase chain reaction technique. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(10):970–5.
6. Haider Naqvi SA, Chaudhry FF. *Clostridium difficile* postantibiotic diarrhoea diagnosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012;22(10):640–3.
7. Collins DA, Hawkey PM, Riley TV. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Asia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2(1):21.
8. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825–34.
9. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*–related hospitalizations and case–fatality rate, United States, 2000–2005. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(6):929–31.
10. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium Difficile* Infections (CDI) in hospital stays, 2009: statistical brief #124. Healthcare cost and utilization project (HCUP) statistical briefs. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
11. Kim YS, Han DS, Kim YH, Kim WH, Kim JS, Kim HS, et al. Incidence and clinical features of *Clostridium difficile* infection in Korea: a nationwide study. *Epidemiol Infect*. 2013;141(1):189–94.
12. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi–institutional outbreak of *Clostridium difficile*–associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2442–9.
13. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005;366(9491):1079–84.
14. Popoff MR. Multifaceted interactions of bacterial toxins with the gastrointestinal mucosa. *Future Microbiol*. 2011;6(7):763–97.
15. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta–analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(1):1–10.

16. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):881–91.
17. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases.* 2018;66(7):e1–e48.
18. Blanco Pérez Á, Ruiz Morales Ó, Otero Regino W, Gómez Zuleta M. Infección por *Clostridium difficile* en ancianos. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2013;28:53–63.
19. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):478–98.
20. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 2:1–26.
21. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. 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;31(5):431–55.
22. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis.* 2005;40(11):1586–90.
23. 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(3):302–7.
24. Di X, Bai N, Zhang X, Liu B, Ni W, Wang J, et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(4):339–49.
25. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):345–54.
26. Credito KL, Appelbaum PC. Activity of OPT-80, a novel macrocycle, compared with those of eight other agents against selected anaerobic species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(11):4430–4.
27. Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, Weiss K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2:S116–20.
28. Venugopal AA, Johnson S. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2012;54(4):568–74.

29. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J of Med*. 2011;364(5):422–31.
30. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(4):281–9.
31. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):2892–900.
32. Nathwani D, Cornely OA, Van Engen AK, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA. Cost-effectiveness analysis of fidaxomicin versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):2901–12.
33. Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* infection: risk factors, treatment, and prevention. *Gut Liver*. 2018 Oct:1–9.
34. Noren T, Wullt M, Akerlund T, Back E, Odenholt I, Burman LG. Frequent emergence of resistance in *Clostridium difficile* during treatment of *C. difficile*-associated diarrhea with fusidic acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):3028–32.
35. Howden BP, Grayson ML. Dumb and dumber--the potential waste of a useful antistaphylococcal agent: emerging fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2006;42(3):394–400.
36. Burdon DW, Brown JD, Youngs DJ, Arabi Y, Shinagawa N, Alexander-Williams J, et al. Antibiotic susceptibility of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother*. 1979;5(3):307–10.
37. Wensch 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(5):813–8.
38. Baldoni D, Gutierrez M, Timmer W, Dingemanse J. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(3):706–14.
39. Louie T, Nord CE, Talbot GH, Wilcox M, Gerding DN, Buitrago M, et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase 2 study evaluating the novel antibiotic cadazolid in patients with *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6266–73.
40. Braunlin W, Xu Q, Hook P, Fitzpatrick R, Klinger JD, Burrier R, et al. Toxin binding of tolevamer, a polyanionic drug that protects against antibiotic-associated diarrhea. *Biophys J*. 2004;87(1):534–9.
41. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):411–20.
42. de Lalla F, Nicolini R, Rinaldi E, Scarpellini P, Rigoli R, Manfrin V, et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(10):2192–6.

43. White CA, Jr. Nitazoxanide: a new broad spectrum antiparasitic agent. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2(1):43–9.
44. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):e41–6.
45. Kociolek LK, Gerding DN. Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(3):150–60.
46. Bezlotoxumab. In: DRUGDEX® System [Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics LLC; 2017 [cited 2018 Jan 20]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>.
47. Original approvals or tentative approvals: U.S. Department of Health and Human Services; 2016 [cited 2018 Feb 18]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=761046>.
48. Lee Y, Lim WI, Bloom CI, Moore S, Chung E, Marzella N. Bezlotoxumab (Zinplava) for *Clostridium Difficile* infection: the first monoclonal antibody approved to prevent the recurrence of a bacterial Infection. *Phar Ther.* 2017;42(12):735–8.
49. Markham A. Bezlotoxumab: first global approval. *Drugs.* 2016;76(18):1793–8.