

Estera JACHOWICZ^{1,2}
 Monika POBIEGA²
 Jadwiga WÓJKOWSKA-MACH¹

Zakażenia *Clostridium difficile* – narastający problem

The challenge of *Clostridium difficile* infections

¹Katedra Mikrobiologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
 Kierownik:
 Prof. dr hab. Małgorzata Bulanda

²Biophage Pharma SA
 Prezes Zarządu:
 Justyna Geller

Dodatkowe słowa kluczowe:

Clostridium difficile
 CDI
 biegunki poantybiotykowe
 profilaktyka i kontrola zakażeń

Additional key words:

Clostridium difficile
 CDI
 antibiotic diarrhea
 infection prevention and control

Ogromnym problemem współczesnej medycyny są zakażenia *Clostridium difficile* (CD), będące zazwyczaj objawem dysbiozy jelitowej przebiegającej pod różnymi postaciami klinicznymi począwszy od m.in. rzekomobłoniastego zapalenie jelit czy *megacolon toxicum*. W całej Europie codziennie leczy się ok. 43 przypadki CDI na każde 10 000 mieszkańców. Głównymi czynnikami ryzyka zakażenia CD jest długa antybiotykoterapia, szczególnie stosowanie klindamycyny, fluorochinolonów, cefalosporyn i karbapenemów, hospitalizacja, podeszły wiek oraz choroby jelit. Objawami CDI (ang. *Clostridium difficile* infections) są najczęściej wodniste biegunki, bóle brzucha, wymioty i gorączka. Poantybiotykowa dysbioza jelitowa sprzyja intensywnemu namnażaniu się w jelitach szczepów CD, w tym takich, które mają zdolność syntezy toksyny (A i/lub B i/lub binarnej). W następstwie działania toksyn na enterocyty następuje wydzielanie wody, elektrolitów do światła jelita oraz apoptoza komórek jelitowych. Epidemiologia CDI wskazuje na ogromne problemy dotyczące polskich pacjentów, przy ogólnoeuropejskiej chorobowości 2,9/10 000 pacjentów (mediana) w Polsce wartość ta wynosi 5,6/10 000 pacjentów. Biorąc pod uwagę, że opisywany patogen rozprzestrzenia się szybko i łatwo, niezwykle istotne jest postępowanie przy podejrzeniu i po rozpoznaniu CDI. Przede wszystkim, należy zastosować izolację kontaktową pacjenta – najlepiej w osobnej sali z węzłem sanitarnym i stosować indywidualny drobny sprzęt medyczny. W prewencji oraz w zwalczaniu zakażeń szpitalnych związanych z CD bardzo ważne jest zachowywanie higieny: częste mycie rąk przez personel medyczny oraz pacjentów, a także utrzymywanie sal w czystości. Jednak najważniejszym czynnikiem ograniczającym rozprzestrzenianie się CDI jest racjonalna polityka antybiotykowa, szczególnie ograniczenie stosowania antybiotyków o szerokim spectrum działania oraz stosowanie celowanej.

Clostridium difficile (CD) infection is a huge problem of modern medicine, the complications like antibiotic diarrhea, pseudomembranous intestinal inflammation or megacolon toxicum are very dangerous. Around 43 cases of CDI / 10.000 inhabitants are recognized daily in Europe. The main risk factors for CD infection are long antibiotic therapy, especially clindamycin, fluoroquinolone, cephalosporin and carbapenem, hospitalization, old age and intestinal diseases. The most common symptoms of CDI (*Clostridium difficile* infections) are watery diarrhea, abdominal pain, vomiting and fever. During intestinal dysbiosis, resulting from antibiotic therapy, there are favorable conditions for intense gut multiplication of CD strains, including those that have the ability to synthesize toxin (A and/or B and/or binary). Following the action of toxins on enterocytes, water and electrolytes are released into the lumen of the intestine and apoptosis of intestinal cells. The CDI epidemiology indicates huge problems of Polish patients, a European prevalence of 2.9/10.000 patients (median) in Poland of this value is 5.6/10.000 patients. Considering that the described pathogen spreads quickly and easily, it is extremely important to follow appropriate action: first of all, patient contact insulation should be used, individual small medical equipment and personal sheets, towels, toilet paper. Hygiene is very important in preventing and combating CD-associated hospital infections: frequent hand washing by medical personnel and patients, as well as keeping the rooms clean. However, the most important factor limiting the spread of CDI is a rational antibiotic policy, especially the reduction of the use of antibiotics with a broad spectrum of action and the most frequent use of targeted therapy.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano 28.11.2018
 Zaakceptowano 31.12.2018

Adres do korespondencji:

Estera Jachowicz
 Katedra Mikrobiologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
 31-121 Kraków, ul. Czysła 18
 e-mail: estera.jachowicz@doctoral.uj.edu.pl

Wstęp

Znaczącym problemem współczesnej medycyny są biegunki poantybiotykowe, które mogą być spowodowane przez różne czynniki, w tym: drożdżaki, toksyczne działanie leku na komórki jelita lub zakażenie toksynotwórczymi szczepami *Clostridium difficile* (CD) [1]. Zakażenia CDI (ang. *C. difficile infection*) mogą prowadzić do rzekomobłoniastego zapalenia jelit, ostrego rozdzicia okrężnicy (*megacolon toxicum*), a nawet śmierci pacjenta. CD to przetrwalnikująca, beztlenowa laseczka stanowiąca naturalny składnik mikrobioty jelitowej, bytująca w jelicie u 14% zdrowej populacji [2]. Patogen ten ma wiele rezerwuarów w środowisku, w tym rezerwuar najwęższy – bezobjawowych nosicieli. Ogromne znaczenie ma też trwałość przetrwalników CD [3].

Głównymi czynnikami ryzyka zakażenia CD jest antybiotykoterapia, zwłaszcza długotrwała, a prowadzone dotychczas badania wskazują, że nawet po dwóch latach po leczeniu antybiotykami mikrobiota jelitowa nie wraca do stanu pierwotnego [4]. Uważa się, że najwyższe ryzyko CDI związane jest ze stosowaniem klindaminy, która około 20-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju zakażenia w porywaniu do osób nie leczonych antybiotykami, natomiast (często stosowane w leczeniu – również ambulatoryjnym) fluorochinolony, cefalosporyny i karbapenemy zwiększają to ryzyko 5-krotnie [5].

Również czynnikiem ryzyka jest hospitalizacja, 75% wszystkich zakażeń CD dotyczy pacjentów w trakcie albo po leczeniu w szpitalu [6]. Zakażenie CD często stanowi powikłanie hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii [7]. Wśród innych czynników ryzyka warto wskazać podeszły wiek [1] oraz choroby jelit, takie jak: choroby zapalne, choroba Leśniowskiego-Crohna, zespół jelita drażliwego, choroba Hirschsprunga [8,9]. Rzadkim, chociaż istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju CDI są przeszczepy narządów, związana z nimi immunosupresja oraz wysoka konsumpcja antybiotyków o szerokim spektrum działania w tej grupie pacjentów antybiotyków, dlatego nawet u 6% chorych po transplantacji nerek pojawiają się objawy CDI [10].

Podczas dysbiozy przewodu pokarmowego, spowodowanej antybiotykoterapią, pojawiają się sprzyjające warunki do namnażania się form wegetatywnych albo kielkowania spor CD, wytwarzającego podczas fazy stacjonarnego wzrostu toksyny (A i/lub B i/lub binarnej). Działanie toksyn na komórki enterocytów powoduje wydzielanie wody, elektrolitów do światła jelita oraz apoptozę komórek ludzkich [11]. Do najczęstszych objawów zakażenia CD można zaliczyć: wodniste biegunki, ból brzucha, wymioty, nudności i gorączkę, oraz kazuistyczne: reaktywne zapalenie stawów, zakażenia skóry, kości i krwi [12], przy zakażeniach może pojawić się również niedrożność jelit [13]. Należy podkreślić fakt, że chorobotwórcze są tylko szczepy CD toksynotwórcze [14].

W państwach Unii Europejskiej każdego dnia obserwuje się 42,9 przypadki

CDI na każde 10 000 pacjentów. Niestety, epidemiologia CDI wskazuje na ogromne problemy dotyczące zwłaszcza polskich pacjentów, przy ogólnoeuropejskiej chorobowości 2,9/10 000 pacjentów (mediana) w Polsce wartość ta wynosi 5,6/10 000 pacjentów [6]. Jeszcze w latach 90-tych XX wieku, czy w pierwszej dekadzie XXI wieku problem CDI nie był w Polsce znaczącym albo tylko słabo rozpoznany: rocznie zgłaszano tylko kilkadziesiąt przypadków, prawdopodobnie wiązało się to ze zbyt niskim wykrywaniem i zgłaszaniem choroby, obecnie, zarówno świadomość, jak i możliwości diagnostyczne są nieporównywalnie wyższe, a o wadze problemu świadczą dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny, NIZP-PZH za rok 2016, wg których CDI było drugą po gruźlicy przyczyną zgonów spośród chorób zakaźnych w Polsce [15]. Ale zmieniła się również epidemiologia samej choroby, co ma głównie związek z rozprzestrzenieniem się wysokowirulentnego szczepu NAP1, rzadkiego przed rokiem 2001, a obecnie odpowiedzialnego za wiele epidemii szpitalnych [16,17].

Wg. Centers of Disease Control and Prevention CD jest jednym z trzech najgroźniejszych patogenów, w Stanach Zjednoczonych dochodzi rocznie do 250 000 CDI, a ich leczenie kosztuje około 1 miliarda dolarów [18]. W Azji w latach 2006-2014 zaobserwowano wzrost zachorowań, np. w Hong Kongu zachorowalność wzrosła ponad 2-krotnie z 1,5/10 000 osób w 2006 roku do 3,6/10 000 w roku 2014 [19]. Zazwyczaj w przebiegu CDI rozróżnia się trzy stadia choroby: łagodny, ciężki oraz ciężki z powikłaniami [8]. Niestety, poważne komplikacje, takie jak np.: konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, *megacolon toxicum* czy śmierć chorego dotyczą nawet 16,7% wszystkich pacjentów ze zdiagnozowanym CDI [6].

Pojawienie się hiperwirulentnego szczepu NAP1 (ang. *North American Pulsed Field Type 1*) zwany również B1/NAP1/027, inaczej rybotyp PCR 027, spowodowało wzrost zachorowalności oraz śmiertelności [1]. Szczep 027 charakteryzuje się zwiększoną opornością na antybiotyki, wytwarza więcej przetrwalników oraz toksyn A/B oraz toksynę binarną [12]. Jednocześnie, co ważne – jest to najczęściej spotykany rybotyp w Europie (22,9%) oraz w Polsce [20].

Szybka i precyzyjna diagnostyka CDI jest niezwykle ważna, gdyż pozwala na szybkie rozpoczęcie leczenia przeciwdrobnoustrojowego oraz zminimalizowanie prawdopodobieństwa pojawienia się powikłań. Podążając za wytycznymi ESCMID (ang. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), w pierwszej kolejności należy wykonać test na obecność toksyn oraz bakteryjnej dehydrogenazy glutaminowej, GDH lub test NAAT (ang. *nucleic acid amplification*), wykrywanie materiału genetycznego, np. metodą Real Time PCR. Pozytywny wynik testu należy potwierdzić przy pomocy testu ELISA, wykrywającego toksyny CD – uzyskany pozytywny wynik potwierdza

CDI. Negatywny wynik testu ELISA należy potwierdzić posiewając próbę badaną na selektywne podłoże mikrobiologiczne lub wykonując test NAAT/GDH – inny niż wykonany w pierwszym etapie diagnozowania. Drugi algorytm postępowania pozwala na skrócenie czasu diagnostyki i obejmuje wykonanie w pierwszym kroku dwóch testów jednocześnie – GDH oraz testu ELISA. Pozytywne wyniki obu testów interpretowane są jako obecność CDI, natomiast oba negatywne jako jego brak. Jeśli tylko jeden z testów jest pozytywny, wynik należy potwierdzić: posiewając materiał na selektywne podłoże mikrobiologiczne lub wykonując test NAAT [21]. Na rynku, również w Polsce dostępne są liczne testy ELISA wykrywające toksynę A i B [22].

Ze względu na beztlenowe warunki *C. difficile*, rzadko określa się jej lekowrażliwość w rutynowej diagnostyce, mimo że w 2016 roku w Europie wyizolowano 4,6% szczepów CD opornych na metronidazol [6]. Obowiązujące w Europie zalecenia EUCAST (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, 2018), wskazują dodatkowo na problemy w interpretacji wyników antybiogramów i nie rekomendują rutynowego badania lekowrażliwości CD. Jednak przede wszystkim w celach epidemiologicznych EUCAST zaleca ocenić lekooporność na osiem antybiotyków (moksyfloksacyne, wankomycynę, tigeicyklinę, daptomycynę, kwas fusydynowy, metronidazol, ryfampicynę oraz fidaksomycynę), chociaż tylko trzy z nich stosuje się klinicznie: wankomycynę, metronidazol oraz fidaksomycynę (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

Szacuje się, że nawroty choroby dotyczą nawet 10-25% chorych, w grupie pacjentów >1 epizodu CDI nawet 65%, a według danych z europejskiego programu nadzoru ECDC: 7,9% wszystkich zakażeń CD to następny epizod choroby [6,12]. Zgodnie z wytycznymi (IDSA/SHEA z 2018 roku) standardowo, podczas pierwszego epizodu choroby podaje się doustnie wankomycynę – w dawce 125 mg 4 razy dziennie p.o. lub fidaksomycynę w dawce 200 mg 2 razy dziennie p.o. przez 10 dni [12]. Leczenie doustne metronidazolem może być stosowane przy łagodnych objawach choroby, lub wtedy, gdy inne antybiotyki są niedostępne – dawkowanie: 500 mg 3 razy dziennie przez 10 dni [12]. Przy braku poprawy klinicznej, można zwiększyć dawkę wankomycyny do 500 mg p.o. 4 razy dziennie lub 500 mg w ok. 100 ml soli fizjologicznej doodbytniczo w skojarzeniu z metronidazolem podawanym doustnie – w dawce 500 mg co 8 godzin [12]. U pacjentów w ciężkim stanie klinicznym, stosuje się wankomycynę 500 mg 4 razy dziennie przez 10 dni podawaną doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową [12]. Również do leczenia zakażeń u dzieci rekomendowane są zarówno metronidazol, jak i wankomycyna doustnie w dawce zależnej od ciężkości przebiegu choroby i masy ciała dziecka [12]. Skuteczność metranizadolu i wankomycyny w łagodnych zakażeniach jest porównywalna, ale u dzieci z ciężkim

Tabela I
Efektywność ograniczania ryzyka CDI podczas łącznego stosowania wybranych elementów profilaktyki CDI, schematów zachowań higieniczno-medycznych (na podstawie [1]).
 Effectiveness of CDI risk reduction during the prevention bundles (based on [1]).

Pierwszy autor: proponowane interwencje	Efekt obniżenia ryzyka CDI
Abbett ²⁸	
W przypadku podejrzenia CDI, w możliwy sposób ograniczyć podawanie pacjentowi środków przeciwdrobnoustrojowych. Zachowanie zasad higieny, tj. stosowanie fartuchów, rękawiczek, mycie rąk – przed i po kontakcie z pacjentem. Edukacja lekarzy i pielęgniarek. Dezynfekcja środowiska z zastosowaniem podchlorynu. Izolacja kontaktowa pacjentów z podejrzeniem CDI. Poprawa komunikacji między laboratorium a pielęgniarkami, standaryzacja leczenia CDI.	RR 0,60 (95% CI 0,52-0,68) P < ,001
Muto ²⁹	
Administracyjne ograniczenia w stosowaniu wybranych antybiotyków: klindamycyna, ceftriakson, lewofloksacyna, inne leki przeciwdrobnoustrojowe o szerokim spektrum działania wymagają zatwierdzenia. Edukacja pracowników. Codzienne czyszczenie wybielaczem (w rozcieńczeniu 1:100) powierzchni często dotykanych/stosowanych, następnie rozcieńczenie: 1:10. Mycie rąk wodą z mydłem. Kohortowanie pacjentów z CDI. Poprawa komunikacji między laboratorium a pielęgniarkami oraz lekarzami.	OR 0,29 (95% CI 0,19- 0,44) P < ,001
Weiss ³⁰	
Izolacja kontaktowa pacjentów z CDI lub podejrzeniem zakażenia. Stosowanie antybiotyków zgodnie z wytycznymi Quebec. Higiena rąk. Edukacja personelu medycznego na temat epidemiologii i dróg rozprzestrzeniania zakażeń CD. Czyszczenie powierzchni rozcieńczonym 1:50 wybielaczem. Kohortowanie pacjentów z CDI w warunkach osobnego oddziału.	OR 0,38 (95% CI 0,33-0,44) P < ,001
You ³¹	
Stosowanie przez personel medyczny fartuchów i rękawiczek. Edukacja personelu medycznego. Dezynfekcja powierzchni przy użyciu podchlorynu sodu dwa razy dziennie. Higiena rąk przy użyciu mydła oraz 0,3 % triklosanu. Pacjenci z CDI pozostają w izolacji. Odległość między łóżkiem i umywalką wynosi 2,2 m. Pacjenci pozostają w izolacji jeszcze przez 48 godzin – po ustąpieniu objawów CDI.	OR 0,36 (95% CI, 0,13-0,85) P < ,012

Gdzie, OR – iloraz szans, ang. odds ratio; RR- ryzyko względne, ang. relative risk

przebiegiem choroby skuteczniejsze jest działanie wankomycyny [23,24].

Jedną z metod leczenia zwłaszcza pacjentów z nawracającymi CDI, charakteryzującą się dobrymi wynikami, potwierdzonymi w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów, jest przeszczep flory bakteryjnej – (FMT, ang. *Fecal Microbiome Transplantation*). Zabieg ten polega na pobraniu flory jelitowej od zdrowej osoby i podanie jej choremu, najczęściej za pomocą wlewu doodbytniczego [25]. FMT można wykonać przy leczeniu wielu dolegliwości, w tym w nieswoistym (nieokreślonym) zapaleniu jelit, zespole jelita nadwrażliwego, schorzeniach układu nerwowego [26]. Efekt terapeutyczny uzyskuje się już po 1-2 wlewach doodbytniczych lub po podaniu za pomocą kolonoskopu. FMT przyjmuje różną formę podania: zawiesiny w chlorku sodu, liofilizowanego proszku, preparatów w kapsułkach. Skuteczność terapii ocenia się na ok. 90%. Metoda FMT coraz częściej jest stosowana w leczeniu zakażeń CD m.in. w Australii, Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach Europy [9]. W najnowszych polskich wytycznych leczenia zakażeń CD w uzasadnionych przypadkach i po rozważeniu wszystkich opcji terapeutycznych FMT jest rekomendowaną metodą leczenia nawracających CDI [27]. Mimo, że jest metodą tanią i skuteczną nie bez znaczenia są opory psychiczne pacjentów przed tego typu terapią [9]. Warto zwrócić uwagę na trwające badanie kliniczne (ClinicalTrials.gov, NCT01868373), w którym w którym wykonuje się przeszczep laboratoryjnie wytworzonego inokulum bakterii z rodzaju *Bacteroides*, badacze spodziewają się obniżenia gorączki, spadku leukocytozy i zatrzymania biegunki. Istnieją również badania kliniczne nad wpływem FMT na chroniczne zaparcia, których przyczynę dopatruje się

w dysbiozie jelitowej (ClinicalTrials.gov, NCT02526849) oraz na chorobę Leśniowskiego-Crohna (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02272868).

W profilaktyce zakażeń nowoczesna medycyna często stosuje zasadę jednoczesnego wykorzystania różnorodnych narzędzi, tzw. „care bundles” czy też ‘bundle strategies’, czyli schematów wykorzystujących zestaw kilku interwencji równocześnie, ma to również zastosowanie w profilaktyce CDI (Tab. I) [3]. Mając na uwadze fakt dużego i łatwego rozprzestrzeniania się patogenu, niezwykle istotne jest postępowanie dla zapobiegania rozprzestrzeniania się CDI – izolację kontaktową należy zastosować już w momencie podejrzenia zakażenia, a drobny sprzęt medyczny (np. termometr, stetoskop) powinien zostać wydzielony dla pacjenta z CDI [27,12]. Według zaleceń SHEA (ang. *Society for Healthcare Epidemiology of America*) IIDSA (ang. *Infectious Diseases Society of America*) najlepiej aby chory miał zapewnioną indywidualną łazienkę, a w niej jednorazowe ręczniki. Należy zachęcać pacjenta do częstego mycia rąk oraz brania prysznicy, w celu pozbycia się przetrwalników bakterii ze skóry. Sale szpitalne powinny być sprzątane codziennie, a efekt wykonanego sprzątania weryfikowany. Do czyszczenia pomieszczeń zaleca się stosowanie preparatów, które wykazują skuteczność także przeciwko sporom: 10% podchloryn sodu, 0,04% formaldehyd lub 0,03% aldehyd glutarowy [27,32] (Tab. I). W trakcie pobytu na oddziale pacjenta z objawami CDI higiena rąk powinna być realizowana techniką ich umycia wodą z mydłem, a podczas bezpośredniego kontaktu z chorym personel powinien stosować jednorazowe rękawiczki oraz jednorazowe fartuchy [1,3,12,32,33] (Tab. I). Jednak kluczem do profilakty-

ki CDI jest optymalna szpitalna polityka antybiotykowa czyli ograniczenie bezzasadnego stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania, które wiążą się z dużym ryzykiem CDI: klindamycyny, cefaloporyny, fluorochinolony. Ponadto antybiotykoterapia powinna być stosowana tylko w uzasadnionych przypadkach i najlepiej jako antybiotykoterapia celowana, tj. oparta o wynik antybiogramu.

Co ciekawe, w wydanych 2016 roku wytycznych Infectious Diseases Society of America (IDSA), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) i Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) dotyczących zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym, które mają za zadanie racjonalizację, a przez to ograniczenie ich stosowania, spośród wielu wskázówek pierwszą i jednocześnie kluczową jest konieczność uzyskania zgody (pre-authorization) przez lekarza leczącego na zastosowanie pewnych antybiotyków, co w znaczący sposób zmniejsza ich użycie i m.in. redukuje ryzyko zakażeń wywołanych przez CD [34].

Dla ograniczenia antybiotykoterapii alternatywną metodą leczenia jest również stosowanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych i bakteriofagów [35]. Równie ważne są wszelkie formy edukacji personelu medycznego i szkolenia na temat ekologii CD, tj. dróg rozprzestrzeniania się oraz zasad stosowania higieny [3].

Żaden z wymienionych elementów sam w sobie nie jest wystarczający, aby ograniczyć rozprzestrzeniania się zakażeń CD, jednak wszystkie razem stanowią podstawę prewencji CDI. Łączne stosowanie wybranych elementów gwarantuje nawet 3-krotne obniżenie ryzyka CDI w oddziałach szpitalnych (Tab. I). W literaturze przedmiotu rozważa się również inne

elementy opieki nad pacjentem, które być może mają znaczenie dla rozwoju CDI, np. mimo że związek między stosowaniem inhibitorów pompy protonowej (IPP) a zwiększoną podatnością na CDI nie został potwierdzony, sugeruje się aby nie stosować IPP, jeśli nie jest to absolutnie konieczne [12].

Wzrost zachorowalności związanej z CDI w ostatnich latach staje się zjawiskiem coraz bardziej niebezpiecznym, zwłaszcza dla polskiego pacjenta. Nieodpowiedzialna polityka antybiotykowa oraz pojawienie się szczepu hiperwirusulentnego są głównymi przyczynami wysokiego odsetka CDI w Polsce oraz innych krajach. W świetle problemu związanego z zakażeniami CD monitorowanie stosowania antybiotyków, edukacja personelu medycznego oraz ograniczenie terapii empirycznych zdają się być znamienne.

Piśmiennictwo

1. Pituch H, Albrecht P: *Clostridium difficile* – narastający problem diagnostyczny i terapeutyczny. *Gastroenterol Klin.* 2013; 5: 40-51.
2. Murphy C, Veron M, Cullen M: Intravenous immunoglobulin for resistant *Clostridium difficile* infection. *Age Ageing* 2006; 35: 85-86.
3. Barker AK, Ngam C, Musuza JS, Vaughn VM, Safdar N: Reducing *Clostridium difficile* in the inpatient settings: a systematic review of the adherence to and effectiveness of *C. difficile* prevention bundles, infect control. *Hosp Epidemiol.* 2017; 38: 639-650.
4. Jenberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK: Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 2007; 1: 56-66.
5. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota, P, Pant C, Rolston DD. et al: Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:1951-1961. doi:10.1093/jac/dkt129
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium difficile* infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; ECDC; 2018 https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-C-difficile_0.pdf (data pobrania 4.11.2018)
7. Stermal S, Cieniawski D, Lason B, Konturek K: Analiza kliniczna zakażenia *Klebsiella pneumoniae* KPC w oddziale intensywnej terapii – opis 7 przypadków klinicznych. *Przegl Lek.* 2017; 74: 445-449.
8. Meglicka MK, Kierkuś J: Rola probiotyków w nawracających zakażeniach *Clostridium difficile* u dzieci. *Forum Zakażeń* 2015; 6: 29-36.
9. Borody TJ, Connelly N, Mitchell SW: Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal diseases. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125: 852-858.
10. Cieniawski D, Ignacak E, Dudzik B, Walatek B, Kuźniewski M. i wsp: Nawracająca infekcja *Clostridium difficile* u chorego po przeszczepieniu nerki leczonego rytuksymabem z powodu PTLD (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder). Pierwsze doświadczenie ze stosowaniem fidakso-mycyny – opis przypadku. *Przegl Lek.* 2014; 71: 724-727.
11. Costaguliolo I, LaMont JT, Nikulasson ST, Pothoulakis C: *Sacharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun.* 1993; 64: 5225-5232.
12. McDonald LC, Gerding N, Johnson S, Bakken J, Carroll KC. et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infections in adults and children: 2017. Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018; 66: 1-48. doi: 10.1093/cid/cix1085
13. Zanella Terrier MC, Simonet ML, Richard P, Frossard JL: Recurrent *Clostridium difficile* infections: the importance of the intestinal microbiota. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 7416-7423.
14. Burdon DW, George RH, Mogg GA, Arabi Y, Thompson H. et al: Faecal toxin and severity of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *J Clin Pathol.* 1981; 34: 548-551.
15. Sadowska-Todys M, Zieliński A, Czarkowski MP: Infectious diseases in Poland in 2016. *Przegl Epidemiol.* 2018; 72: 129-141.
16. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV. et al: An epidemic, toxin-gene variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2433-2441.
17. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD. et al: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2442-2449.
18. Voth DE, Ballard J: *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 247-263.
19. Ho J, Dai RZW, Kwong TNY, Wang X, Zhang L. et al: Disease burden of *Clostridium difficile* infections in adults, Hong Kong, China, 2006–2014. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23: 1671-1679.
20. Pituch H, Obuch-Woszczyński P, Lachowicz D, Kuthan R, Dzierżanowska-Fangrat K. et al: Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhoea: results of a polish multicenter, prospective, biannual point-prevalence study. *Ad Med Sci.* 2018; 63: 290-295.
21. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM. et al: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *CMI* 2016; 22: 63-81.
22. Keessen EC, Hopman NEM, van Leengoed LANG, van Asten AJAM, Hermanus C. et al: Evaluation of four different diagnostic tests to detect *Clostridium difficile* in piglets. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 1816-1821.
23. Zar FA, Bakkangari SR, Moorthi KMLST, Davis MBA: Comparison of vancomycin and metronidazole for treatment of *Clostridium difficile* – associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 302-307.
24. Di X, Bai N, Zhang X, Liu B, Ni W. et al: A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. *Braz J Infect Dis.* 2015; 19: 339-349.
25. Bakken JS: Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2009; 15: 285-289.
26. Borody TJ, Khoruts A: Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 88-96.
27. Martirosian G, Hryniewicz W, Ozorowski T, Pawlik K, Deptuła A: Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. *Narodowy Instytut Leków.* Warszawa. 2018: 7-25.
28. Abbett SK, Yokoe D, Lipsitz SP, Bader AM, Berry WR. et al: Proposed checklist of hospital interventions to decrease the incidence of healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 1062-1069.
29. Muto CA, Blank M, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM. et al: Control of outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin Infect Dis.* 2000; 45: 1266-1273.
30. Weiss K, Boisvet A, Chagnon M, Duchesne C, Habash S. et al: Multipronged intervention strategy to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection (CDI) and its impact on the rates of CDI from 2002 to 2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 155-162.
31. You E, Song H, Cho J, Lee J: Reduction in the incidence of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection through infection control interventions other than the restriction of antimicrobial use. *Int J Infect Dis.* 2014; 45: 112-121.
32. Struelens MJ, Maas A, Nonhoff C, Deplano A, Rost F. et al: Control of nosocomial transmission of *Clostridium difficile* based on sporadic case surveillance. *Am J Med.* 1991; 91: 138-144.
33. Whitaker J, Brown B, Vidal S, Calcaterra M: Designing a protocol that eliminates *Clostridium difficile*: a collaborative venture. *Am J Infect Control.* 2007; 35: 310-314.
34. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN. et al: Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 51-77.
35. Żelechowska P, Agier J, Kozłowska E, Brzezińska – Błaszczak E: Alternatywy dla antybiotykoterapii – peptydy przeciwdrobnoustrojowe i bakteriofagi. *Przegl Lek.* 2016; 75: 334-339.