

Zakażenia *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka

Autorzy:

Prof. dr hab. med. **Gajane Martirosian**

Prof. dr hab. med. **Waleria Hryniewicz**

Dr n. med. **Tomasz Ozorowski**

Mgr **Katarzyna Pawlik**

Dr n. med. **Aleksander Deptuła**



Zakażenia *Clostridioides* *(Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka

Copyright © 2018 by:

**Gajane Martirosian
Waleria Hryniewicz
Tomasz Ozorowski
Katarzyna Pawlik
Aleksander Deptuła**

Warszawa 2018

All rights reserved
Wszystkie prawa zastrzeżone

Uwaga!

Autorzy zastrzegają sobie prawo do modyfikacji dokumentu bez uprzedniego powiadomienia.
Najbardziej aktualna wersja publikacji znajduje się na stronie www.antybiotyki.edu.pl

Wydanie drugie

Wydawca:

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu polityki zdrowotnej pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2016-2020”

Projekt okładki, łamanie:
Magdalena Borek

ISBN 978-83-949636-0-6

Nakład: 2000 egz.

Zakażenia *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka

Autorzy:

Prof. dr hab. med. Gajane Martirosian

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej
Wydział Lekarski w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. med. Waleria Hryniewicz

Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej
Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Dr n. med. Tomasz Ozorowski

Zespół ds. kontroli zakażeń szpitalnych:
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu

Mgr Katarzyna Pawlik

Szpital Bielański im. Ks. J. Popiełuszki SPZOZ w Warszawie

Dr n. med. Aleksander Deptuła

Katedra i Zakład Propedeutyki Medycyny Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Sekcja Antybiotykoterapii i Kontroli Zakażeń Szpitalnych,
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr Antoniego Jurasza w Bydgoszczy

Spis treści

1. Wprowadzenie.....	7
2. Definicje.....	8
3. Epidemiologia.....	9
4. Diagnostyka laboratoryjna CDI.....	10
5. Kontrola zakażeń.....	15
6. Inne działania zapobiegające zakażeniom <i>C. difficile</i>	17
7. Leczenie zakażeń <i>C. difficile</i>	18
8. Inne terapie.....	25
9. Nadzór epidemiologiczny.....	25

Wprowadzenie

Minęło 7 lat od publikacji w 2011 roku polskich rekomendacji Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, dotyczących diagnostyki, leczenia i profilaktyki zakażeń *Clostridium difficile* (CDI – *C. difficile* infection) [1]. Od tego czasu w oparciu o analizy fenotypowe, chemotaksonomiczne i filogenetyczne poddano gatunek reklasyfikacji do rodzaju *Clostridioides* (aktualnie poprawna nazwa gatunku brzmi *Clostridioides difficile*) [2], opublikowano szereg nowych rekomendacji, dotyczących zarówno leczenia zakażeń *C. difficile* [3-6], diagnostyki [7,8,9] i postępowania w ogniskach zakażeń szpitalnych oraz pozaszpitalnych [10] autorstwa towarzystw europejskich (ECDC, ESGCD), a także amerykańskich (IDSA i SHEA) i innych [11-14].

W oparciu o wymienione rekomendacje, a także na podstawie danych piśmiennictwa światowego postanowiono uaktualnić polskie rekomendacje, dotyczące zakażeń *C. difficile*, uwzględniając zmiany powstałe po 2011 roku.

Opracowane rekomendacje dotyczą zagadnień związanych z postępowaniem z pacjentem z zakażeniem *C. difficile*, a także kontrolą tych zakażeń w zakładach opieki zdrowotnej. Kierowane są one do lekarzy różnych specjalności, mikrobiologów, a także pielęgniarek, zwłaszcza pielęgniarek epidemiologicznych i innych specjalistów zajmujących się epidemiologią szpitalną.

W opracowaniu tych zaleceń zastosowano skalę GRADE (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation), która przedstawia wagę poszczególnych zaleceń, określając ich siłę i jakość (Tab. 1) [15].

Tabela 1. Siła i jakość zaleceń

Jakość zaleceń	
Wysoka	Jest pewność uzyskania oczekiwanego efektu
Umiarkowana	Jest umiarkowana pewność uzyskania ustalonego efektu
Niska	Zaufanie do ustalonego efektu jest ograniczone
Bardzo niska	Zaufanie do ustalonego efektu jest bardzo ograniczone
Siła zaleceń	
Silna	Jest pewność , że korzyści z wdrożonego zalecenia przeważają nad ryzykiem
Słaba	Brak pewności przewagi korzyści danego zalecenia nad potencjalnym ryzykiem

W aktualnych rekomendacjach uwzględnione zostały następujące zmiany [13]:

1) Schemat postępowania diagnostycznego musi być jasno ustalony między zleceniodawcą (zakładem opieki zdrowotnej) a pracownią diagnostyki mikrobiologicznej.

Należy przestrzegać następujących zasad:

- a) przesyłanie do badań tylko próbek kału biegunkowego pozwala na ograniczenie diagnostyki do wykonania testu molekularnego (zasada nie dotyczy pacjentów leczonych środkami przeczyszczającymi), choć nie jest to preferowana metoda diagnostyczna i zawsze należy dążyć do wykrycia wolnych toksyn w kale
- b) w innych przypadkach należy zastosować algorytm badania 2 lub 3-stopniowy.

- 2) Jeżeli jest dostępna wankomycyna leczenie CDI można rozpocząć od podania wankomycyny (lub alternatywnie fidaksomycyny).
- 3) IDSA i SHEA zalecają zrezygnowanie z leczenia metronidazolem, ze względu na wyniki ostatnich randomizowanych badań klinicznych, które wykazały, że skuteczność wankomycyny w leczeniu CDI znacznie przewyższa skuteczność metronidazolu. Podanie fidaksomycyny cechuje się mniejszym ryzykiem nawrotów.
- 4) Transplantacja mikrobioty jelitowej (FMT, ang. Fecal Microbiota Transplantation) coraz częściej jest stosowana w leczeniu pacjentów z nawrotami. Metodę FMT należy stosować w przypadku pacjentów z co najmniej trzecim nawrotem choroby.
- 5) Zalecenia IDSA i SHEA z 2018 roku odnoszą się także do grupy pacjentów pediatrycznych, wskazując, że badań należy pacjentów w wieku ≥ 2 lat w przypadku długotrwałej lub pogarszającej się biegunki. Tę grupę uwzględniono również w naszych zaleceniach.

Definicje

Przedstawione definicje zostały wprowadzone przez Centrum Profilaktyki i Kontroli Chorób (CDC) w Atlancie w 2007 roku w celu ujednoczenia sposobów monitorowania chorób spowodowanych przez *C. difficile* i są tożsame ze stanowiskiem Europejskiej Grupy Badawczej (ESGCD, ang. ESCMID Study Group on *Clostridioides Difficile*) działającej w ramach Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ESCMID, ang. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) [3,16], zaktualizowane w 2009 i 2014 roku [4,17].

- **Rozpoznanie zakażenia *C. difficile*** (CDI, ang. *Clostridioides Difficile* Infection): stwierdzenie objawów klinicznych tj. biegunki (w ciągu 24 godzin ≥ 3 luźnych stolców, dopasowujących się kształtem do pojemnika lub odpowiadających typom 5-7 w skali Bristol [18,19]) potwierdzonych wynikami badań mikrobiologicznych lub *megacolon toxicum* (okreźnica olbrzymia – patologiczne poszerzenie jelita grubego potwierdzone radiologicznie) bez innej ustalonej przyczyny, oraz spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:
 - 1) stwierdzenie obecności toksyn A i/lub B w stolcu lub wykazanie obecności szczepu *C. difficile* produkującego toksynę/y w posiewie kału lub przy zastosowaniu innych metod (np. wykrycie w kale genów kodujących toksyny A, B lub toksynę binarną *C. difficile* metodami amplifikacji kwasów nukleinowych NAAT, ang. Nucleic Acid Amplification Tests)
 - 2) stwierdzenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit (*colitis pseudomembranosa*) w badaniu endoskopowym lub w trakcie zabiegu
 - 3) stwierdzenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit w badaniu histopatologicznym
- **Nawrót CDI**: epizod CDI rozpoznany na podstawie wyżej wymienionych kryteriów, do którego dochodzi w okresie 2-8 tygodni od poprzedniego epizodu, którego objawy ustąpiły po/lub bez leczenia.
- **Ciężka postać CDI**: epizod CDI (jeden lub więcej swoistych objawów) z ciężkim zapaleniem jelita – *colitis* lub skomplikowanym przebiegiem choroby, ze znaczącym układowym działaniem toksyn i wstrząsem, w wyniku czego pacjent wymaga hospitalizacji na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii lub wykonania kolektomii lub jeżeli nastąpił zgon [4].

Grupy pacjentów z CDI bez objawów ciężkiego zapalenia jelit (*colitis*) będące w wieku >65 lat z poważnymi chorobami towarzyszącymi, hospitalizowanych na OAIIT, a także z niedoborami odporności należy zaliczyć do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia ciężkiego CDI.

- **Piorunująca postać CDI:** z grupy pacjentów z ciężkim CDI wyodrębniono postać kliniczną określoną jako piorunującą, czyli przebiegającą z hipotensją lub wstrząsem, niedrożnością lub jelitem olbrzymim [13].
- **Podział CDI w zależności od miejsca nabycia choroby:**
 - 1) **CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej:** pacjent z CDI, u którego objawy wystąpiły w trzecim dniu (> 48 godz.) licząc od dnia przyjęcia do ZOZ (**HO** – healthcare facility onset) lub CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej z początkiem objawów choroby poza zakładem (**CO-HCFA**: community onset, health-care facility associated): objawy wystąpiły poza ZOZ w okresie 4 tygodni od wypisania z ZOZ
 - 2) **CDI pozaszpitalne** (nabyte poza ZOZ; **CA** – community-associated): pacjent, u którego objawy wystąpiły poza ZOZ i nie był on hospitalizowany w ciągu poprzedzających 12 tygodni; lub w ciągu < 48 godz. od przyjęcia do szpitala pod warunkiem, że pacjent nie był hospitalizowany w ciągu poprzedzających 12 tygodni
 - 3) **CDI nieznanego pochodzenia:** przypadek pacjenta, który został wypisany z ZOZ w okresie 4-12 tygodni przed początkiem objawów, lub pacjenta którego z powodu braku danych nie można przypisać do wyżej wymienionych grup 1,2 [20]
- **Ognisko epidemiczne CDI:** wystąpienie 2 lub więcej powiązanych ze sobą przypadków ograniczonych czasowo i obszarem oraz zwiększenie zapadalności ponad tło endemiczne.

Epidemiologia

Na początku XXI wieku za wzrost zapadalności na CDI częściowo odpowiadało pojawienie się i szybkie rozprzestrzenienie epidemicznego szczepu NAP1 (**N**orth **A**merican **P**ulsed Field Type 1) - inaczej PCR rybotypu 027, inaczej B1/NAP1/027, powodującego zarówno szpitalne ogniska epidemiczne jak i regionalny wzrost zachorowalności na CDI. Szczep epidemiczny, hiperwirulentny B1/NAP1/027 charakteryzuje się zwiększonym wytwarzaniem toksyn A i B (odpowiednio 16 i 23 x więcej niż inne szczepy), produkcją dodatkowej binarnej toksyny, większą zdolnością do tworzenia spor, wysoką opornością na fluoro-chinolony i powodowaniem zakażeń o znacznie cięższym przebiegu klinicznym.

Według analizy z 2006 roku epidemiczne rozprzestrzenienie się szczepu NAP1 początkowo opisano w Kanadzie i USA, następnie w Wielkiej Brytanii, Francji, Holandii, Belgii. W wielu szpitalach pojawienie się szczepu NAP1 powodowało kilkakrotne zwiększenie zapadalności na CDI (np. w 2005 r. z 10 na 33, z 4 na 87 na 100.000 pacjentów) [21]. W 2008 roku PCR rybotyp 027 *C. difficile* wykryto w 16 krajach Unii Europejskiej. Rozprzestrzenienie rybotypu było zróżnicowane i występowało od 0 do 76% szpitali danego kraju, w tym w 75% szpitali w Wielkiej Brytanii i 43% szpitali w Belgii (2008 rok) [22]. W opublikowanych w 2011 roku wynikach badań w grupie 509 pacjentów z 34 krajów europejskich zakażonych *C. difficile*, w 5% przypadków stwierdzono PCR rybotyp 027, a w 2016 roku opublikowano pracę pokazującą dystrybucję różnych rybotypów *C. difficile* w krajach Europy [23].

W badaniach z Wielkiej Brytanii po 2006 roku wykazano spadek o 80% występowania CDI, głównie, jak uważają autorzy tej publikacji, dzięki wprowadzeniu odpowiedniej kontroli stosowania antybiotyków (polityki antybiotykowej), a także izolacji

pacjentów, odpowiednich zabiegów higienicznych i dezynfekcyjnych [12,24]. Z badań wykonanych w 2014 roku w 20 krajach UE wynika, że 23,1% przypadków CDI pozostaje niezdiagnozowanych, głównie z powodu braku podejrzeń klinicznych, co stanowi średnio 74 niezdiagnozowane przypadki na dobę [9]. W opisanym wyżej badaniu, obejmującym 20 krajów UE, w którym uczestniczyło 481 szpitali stwierdzono średnio 7 przypadków CDI na 10.000 osobodni hospitalizacji [9]. Według danych ECDC z 2016 roku poziom CDI w krajach UE wynosił 7,4 na 10.000 osobodni [12].

W Polsce wg danych NIZP-PZH w 2017 roku zapadalność na CDI wynosiła 30,4 na 100.000 mieszkańców (22,7 w 2016 roku), liczba zachorowań wynosiła 11667, hospitalizowano 88,1% chorych [25]. W badaniach przeprowadzonych w latach 2011-2013 w 13 szpitalach w Polsce stwierdzono, że w polskich szpitalach przeważają CDI wywołane przez PCR rybotyp 027 (62%), przy czym blisko spokrewniony rybotyp 176 jest drugim najczęstszym czynnikiem etiologicznym tych zakażeń (14%) [26]. Według danych z 2017 roku na terenie Śląska odsetek izolowanych szczepów *C. difficile* o PCR rybotypie 027 powodujących CDI wyniósł ponad 80% [27].

Diagnostyka laboratoryjna CDI

Materiałem do badania jest próbka kału pobrana od pacjenta z podejrzeniem CDI. Badana powinna być tylko płynna lub nieuformowana (przyjmująca kształt pojemnika) próbka kału, ponieważ dostępne testy nie pozwalają na odróżnienie objawowego CDI od nosicielstwa. Wyjątek stanowią pacjenci z niedrożnością jelit, którzy nie mają biegunki. Wymazy z odbytu nie mogą być materiałem do wykrywania toksyn *C. difficile* i mogą być badane metodą posiewu lub metodami biologii molekularnej, zwłaszcza u pacjentów z niedrożnością jelit lub badań w celach epidemiologicznych. Próbkę kału należy posiać w ciągu dwóch godzin od pobrania. Po tym czasie, podczas przechowywania próbki w lodówce, liczba komórek wegetatywnych istotnie zmniejsza się. Do badań toksyn w kale próbka może być przechowywana do 3 dni w temperaturze 4°C, a powyżej tego czasu próbka powinna być zamrożona w temperaturze -80°C [28].

Zróznicowanie wskaźników zapadalności na *C. difficile* między instytucjami może częściowo wynikać z różnic w częstości występowania biegunki szpitalnej. Jednak głównym powodem wydaje się być to, że testy mogą być wykonywane rutynowo (np. we wszystkich nieuformowanych próbkach kału przesłanych do laboratorium, niezależnie od zlecenia lekarskiego) lub tylko na prośbę lekarza. W Anglii, Irlandii i kilku innych krajach europejskich bada się wszystkie nieuformowane próbki kału otrzymane przez laboratorium na obecność *C. difficile*. Biorąc pod uwagę, że w przypadku wystąpienia zakażenia CD wymagane jest wzmocnienie procedur kontroli zakażeń celem zwiększenia bezpieczeństwa pacjentów, a także ze względu na to, że lekarze w niedostatecznym zakresie zlecają badania, zaleca się, aby badać wszystkie nieuformowane próbki kału wysyłane do laboratorium w celu potwierdzenia CDI (z wyjątkiem pacjentów przyjmujących leki przeciwszczepiające) [29].

Optymalny schemat diagnostyczny nadal jest przedmiotem wielu badań. Testy laboratoryjne w kierunku *C. difficile* wykrywają drobnoustrój lub jego toksyny. Wykrycie wolnej toksyny w kale lepiej identyfikuje pacjentów z objawami klinicznymi choroby, a więc ma większą, dodatnią wartość predykcyjną (PPV). Obecność szczepów toksynotwórczych nie jest równoznaczna z rozpoznaniem objawowego CDI, ponieważ *C. difficile* może być tylko przyczyną kolonizacji przewodu pokarmowego człowieka [28].

Zarówno w USA, jak i w Europie rekomenduje się dwu- lub trzyetapowy algorytm diagnostyczny. Najpierw wykonywany jest test wykrywający antygen GDH *C. difficile* lub NAAT celem wykrycia genu kodującego GDH. Następnym krokiem jest wykrywanie toksyn *C. difficile* w próbce kału pacjenta. Można też zastosować test kombinowany, wykrywający jednocześnie GDH i toksyny *C. difficile* w kale (Rycina 1).

1. W przypadku, gdy wynik testu wykrywającego toksyny w próbce kału jest ujemny, należy potwierdzić wytwarzanie toksyn w szczepie wyhodowanym z próbki kału (*siła zaleceń – silna, jakość zaleceń – umiarkowana*).
2. W przypadku diagnozowania CDI nigdy nie należy polegać na wynikach tylko jednego testu, zwłaszcza testu NAAT. Wcześniej należy ustalić czy badane są próbki kału pochodzące tylko od pacjentów z niewyjaśnioną przyczyną biegunki czy też z nowo stwierdzonymi jej przypadkami (≥ 3 nieufornych wypróżnień w ciągu 24 godzin). Jeżeli tak, to w tym przypadku stosuje się wybrany test wykrywający toksyny *C. difficile* jako część algorytmu wielostopniowego (np. GDH + toksyny; GDH + toksyny wykrywane metodą NAAT lub test NAAT + toksyny). Zastosowanie algorytmu jest bardziej rekomendowane niż tylko wykonanie samego testu NAAT, mimo waloru jego największej czułości, bowiem istnieje większe ryzyko uzyskania wyników dodatnich u pacjentów bez biegunki (nosiciele), co może prowadzić do niepotrzebnego wdrożenia leczenia (*siła zaleceń słaba, bardzo niska jakość dowodów*) [7,12,13,14].
3. Nie należy wykonywać powtórnej diagnostyki (w ciągu 7 dni) w trakcie tego samego epizodu biegunki i nie należy badać kału pobranego od pacjentów bezobjawowych, za wyjątkiem badań epidemiologicznych (*siła zaleceń silna, umiarkowana jakość dowodów*) [13]. Planche i wsp. opublikowali w 2013 roku pracę [30], w której porównali różne metody i algorytmy diagnostyczne zakażeń *C. difficile* i doszli do wniosku, że tylko test cytotosyczności pozytywnie koreluje ze stanem klinicznym pacjenta, dlatego metoda oznaczenia cytotosyny w kale najlepiej definiuje prawdziwe przypadki CDI. Autorzy tej publikacji wprowadzili także nową diagnostyczną kategorię „potencjalnych wydalaczy *C. difficile* – potential *C. difficile* excretor” [cytotosyna w szczepie (+), cytotosyna w kale (-)] dla scharakteryzowania pacjentów z biegunką, która prawdopodobnie nie jest wywołana przez *C. difficile*, ale pacjent taki może stanowić źródło zakażeń (cross-infection) dla innych pacjentów [30].
4. Wykrywanie laktoferyny lub innych markerów biologicznych, będących celem wielu badań szeroko dyskutowanych w piśmiennictwie [31, 32] nie znalazło istotnego miejsca w algorytmach diagnostycznych, więc wykrywanie tych markerów pozostaje w gestii samodzielnej decyzji lekarza (*brak rekomendacji*) [13].
5. Nie zaleca się wykonywania rutynowych badań kału w kierunku *C. difficile* dzieci do 2. roku życia, dopóki nie wykluczy się u nich innych infekcyjnych lub nieinfekcyjnych czynników etiologicznych biegunki (*siła zaleceń słaba, bardzo niska jakość dowodów*).
6. Badanie kału dziecka ≥ 2 roku życia w kierunku CDI zaleca się w każdym przypadku stwierdzenia długo utrzymującej się lub nasilającej biegunki i kiedy występują dodatkowe czynniki ryzyka jak np. zespół jelita drażliwego, obniżona odporność lub udowodniona ekspozycja na czynnik ryzyka wystąpienia CDI, np. kontakt ze służbą zdrowia lub antybiotykoterapia (*siła zaleceń słaba, umiarkowana jakość*) [13].
7. ESCMID nie zaleca wykonywania badania w kierunku *C. difficile* u pacjentów bezobjawowych i pracowników opieki zdrowotnej jako rutynowego nadzoru nad częstością występowania CDI (*siła zaleceń silna, bardzo niski poziom jakości*) [14], podobne zalecenie zawarte jest również w rekomendacjach IDSA i SHEA [13].

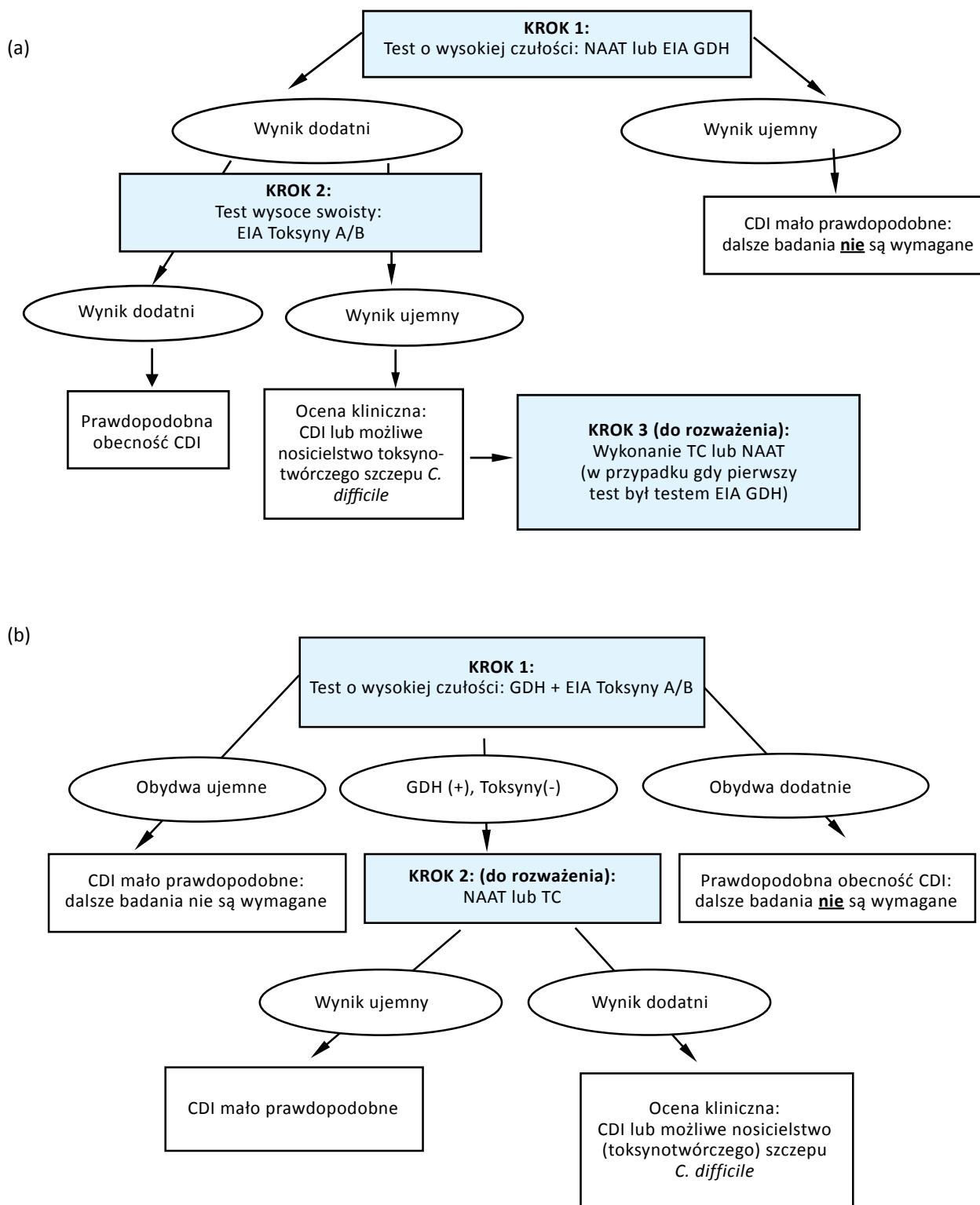
Uwzględniając pozytywne i negatywne wartości predykcyjne różnych testów diagnostycznych IDSA, SHEA i ECMID zalecają: – zastosowanie wielostopniowego algorytmu, wykrywającego obecność toksyn w kale (GDH + toksyny; GDH + toksyny, wykrywane metodą NAAT, lub NAAT + toksyny) jest postępowaniem z wyboru w porównaniu z metodą tylko NAAT, zwłaszcza dla przypadków kiedy nie są ustalone odpowiednie kryteria co do przesyłanych do laboratorium próbek kału (*słabe zalecenia, niska jakość*).

W chwili obecnej dysponujemy szeregiem testów laboratoryjnych do diagnostyki CDI. Testy można podzielić na: wykrywające szczep bakteryjny lub obydwie toksyny (A i B), lub jedną z nich bezpośrednio w próbce kału. Czułość i swoistość stosowanych testów przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Podsumowanie czułości i swoistości dostępnych testów, stosowanych w diagnostyce zakażeń *C. difficile* (czułość w malejącej kolejności) [13]

Test	Czułość	Swoistość	Wykrywana substancja
Wyhodowanie szczepu i określenie toksynotwórczości (Toxigenic Culture-TC)	Wysoka	Niska ^a	Formy wegetatywne lub spory <i>Clostridioides difficile</i>
Testy molekularne (Nucleic acid amplification tests-NAAT)	Wysoka	Niska/umiarkowana	Kwasy nukleinowe <i>C. difficile</i> (geny toksyn)
Dehydrogenaza glutaminianowa (GDH)	Wysoka	Niska ^a	Wspólny antygen <i>C. difficile</i>
Test cytotoksyczności (CCNA - Cell culture cytotoxicity neutralization assay)	Wysoka	Wysoka	Wolne toksyny
Testy immunoenzymatyczne w kierunku Toksyn A i B	Niska	Umiarkowana	Wolne toksyny

^a Powinno być skojarzone z testami w kierunku toksyn.



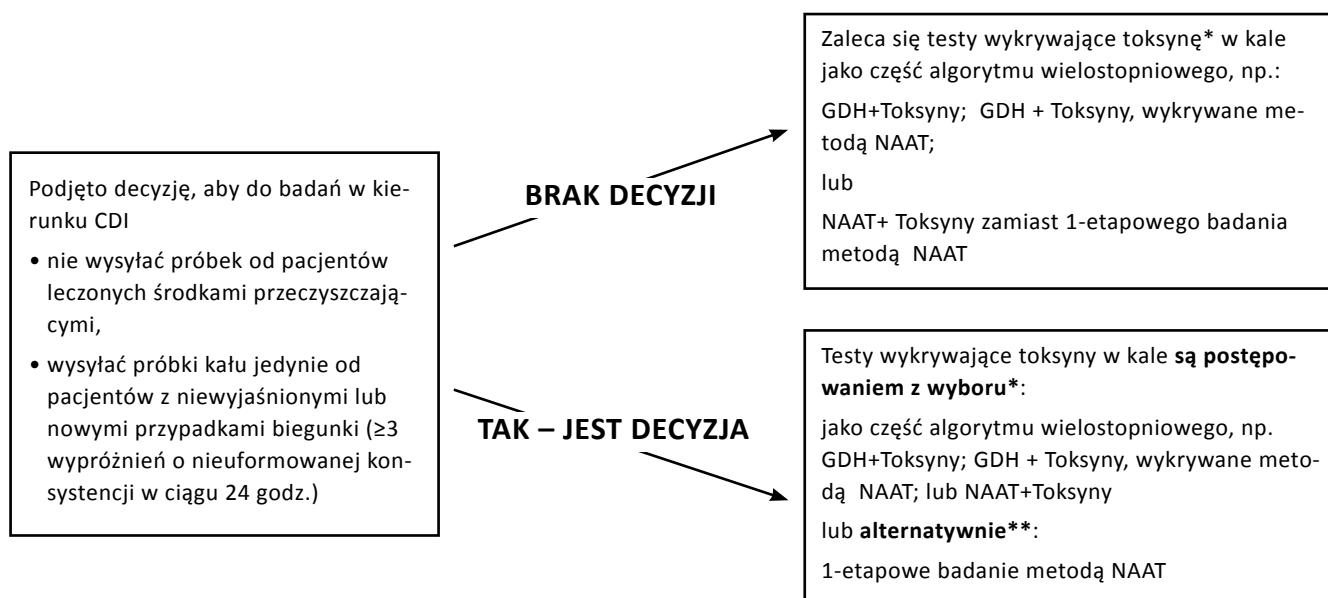
Legenda: algorytm (a) GDH lub NAAT – Toksyny A/B, algorytm (b) GDH i Toksyny A/B – NAAT/TC

Skróty: CDI – zakażenia *C. difficile*; GDH – dehydrogenaza glutaminianowa; NAAT (nucleic acid amplification test) – testy molekularne; TC – oznaczenie toksynotwórczości w szczepie wyhodowanym; EIA – testy immunoenzymatyczne; CCNA – test neutralizacji cytotoksyczności; EIA, testy immunoenzymatyczne.

Rycina 1. Algorytmy diagnostyczne zakażeń *C. difficile* zalecane przez ESCMID [33].

Metody wykrywania CDI

- Wyhodowanie szczepu *C. difficile* i wykrywanie toksynotwórczości izolowanego szczepu (TC-toxigenic culture) wymaga zastosowania odpowiednich podłoży i kilkudniowej inkubacji w warunkach beztlenowych. Identyfikację przeprowadza się na podstawie charakterystycznego końskiego zapachu kolonii, żółto-zielonej fluorescencji pod lampą Wooda, różnicowania biochemicznego lub z wykorzystaniem innych metod (chromatograficznych, MALDI-TOF itd.). W celu zwiększenia szans wyhodowania form wegetatywnych i kiełkowania spor, materiał przed posiewem należy poddać szokowi alkoholowemu lub cieplnemu. Po ostatecznej identyfikacji należy sprawdzić toksynotwórczość wyhodowanego szczepu stosując metody referencyjne (CCNA – test neutralizacji cytotoksyczności). Technika hodowlana z testem cytotoksyczności jest metodą referencyjną i stanowi ona metodę odniesienia dla nowych testów molekularnych (NAAT), jakkolwiek, w rutynowej diagnostyce jest ona zbyt czasochłonna (2-5 dni). W związku z powyższym, techniki hodowlane wykorzystywane są przede wszystkim w sytuacjach konieczności przeprowadzenia analiz molekularnych (np. genotypowania) i oznaczania lekowrażliwości.
- Za referencyjną metodę wykrywania toksyn w diagnostyce CDI uznano test CCNA, wykrywający toksynę B bezpośrednio w kale lub szczepie bakteryjnym [29]. Do wykonania tego testu należy przygotować filtrat badanego kału (lub supernatant zawiesiny bakteryjnej lub hodowli płynnej), odpowiednio rozcieńczyć i nanieść go na hodowlę komórkową (wybranej linii komórkowej: Vero, fibroblastów ludzkich lub innej). Inkubacja zwykle trwa 48 godzin, po której obserwuje się efekt cytopatyczny (CPE), czyli zaokrąglenie komórek. W celu potwierdzenia, że obserwowany efekt cytopatyczny spowodowany jest toksyną *C. difficile*, a nie innymi czynnikami obecnymi w próbce kału, do filtratu należy dodać antytoksynę *C. sordelli* lub *C. difficile* (przeciwciała neutralizujące CPE). Brak zaokrąglenia komórek wskaże na obecność cytotoksyny *C. difficile* w badanym materiale. Wadą testu jest brak standaryzacji. W związku z tym, test cytotoksyczności nie cieszy się dużą popularnością.
- Testy immunoenzymatyczne (EIA z zastosowaniem przeciwciał mono- lub poliklonalnych najczęściej używa się do wykrywania toksyn *C. difficile* w kale. Na rynku można znaleźć cały szereg takich testów o różnej czułości, ostatnio pojawiają się testy z coraz wyższą czułością w porównaniu z testami z poprzednich lat.
- Testy w kierunku GDH wykrywają bardzo konserwatywny region tego enzymu, który jest obecny w dużych ilościach u wszystkich szczepów *C. difficile*. Ze względu na to, że antygen jest obecny zarówno w szczepach toksynotwórczych jak i nietoksynotwórczych należy dodatkowo wykonać testy wykrywające toksyny w kale. Dlatego też test GDH wykonuje się jako pierwszy test przesiewowy w 2- lub 3-etapowym algorytmie razem z testem wykrywającym toksyny. W tym celu stosuje się również testy NAAT wykrywające geny toksyn. Pozwala to na szybkie uzyskanie wyników, a także poprawia czułość w porównaniu z samodzielnym testem w kierunku toksyn.
- FDA dopiero w 2009 roku zatwierdziło molekularne testy NAAT wykrywające *C. difficile* w kale. Dostępnych jest co najmniej 12 różnych testów komercyjnych, wykrywających różne fragmenty łącznie z *tcdA*, *tcdB* i 16S rRNA. Testy te są bardziej czułe niż samodzielny test EIA w kierunku toksyn, lub test EIA wykrywający GDH, jednak są mniej czułe niż TC – test wykrywający toksynę B w wyhodowanym szczepie. Należy zaznaczyć także, że pozytywna wartość predykcyjna dla NAAT jest niska i zależy od zapadalności i granicy wykrywalności testu.



Skróty: CDI – zakażenia *C. difficile*; EIA, testy immunoenzymatyczne; GDH - dehydrogenaza glutaminianowa; NAAT (nucleic acid amplification test) – testy molekularne.

*Znane testy EIA w kierunku toksyn różnią się znacznie czułością. Laboratorium powinno wybierać testy o najwyższej czułości.

** Dopuszcza się wykonanie jedynie testu NAAT, ale nie jest to postępowanie optymalne [13].

Rycina 2. Zalecane testy diagnostyczne zakażeń *C. difficile* w zależności od ustaleń pomiędzy zleceniodawcą a diagnostycznym laboratorium mikrobiologicznym [13].

Kontrola zakażeń [13,14]

1. Celem ograniczenia szerzenia się zakażenia *C. difficile* w szpitalu należy izolować pacjentów z CDI w jednoosobowych salach z własną łazienką i toaletą. Jeżeli liczba takich sal jest ograniczona, priorytet mają pacjenci z nietrzymaniem stolca (*silne zalecenia, jakość umiarkowana*).
2. W przypadku wymaganej kohortacji zalecana jest kohortacja pacjentów zakażonych lub skolonizowanych jednocześnie tym samym drobnoustrojem. Nie należy kohortować pacjentów z CDI, z pacjentami skolonizowanymi/zakażonymi równocześnie różnymi wieloopornymi drobnoustrojami, np. MRSA, VRE itd. (*silne zalecenia, umiarkowana jakość*).
3. Personel medyczny powinien zakładać rękawiczki (*silne zalecenia, wysoka jakość*) i fartuch ochronny (*silne zalecenia, jakość umiarkowana*) w chwili wejścia do sali pacjenta z CDI i podczas opieki nad tym pacjentem.
4. Środki zapobiegawcze muszą być zastosowane w przypadku pacjenta z podejrzeniem CDI oczekującego na wyniki badania w kierunku *C. difficile*, jeżeli wyniki nie mogą być uzyskane w ciągu tego samego dnia (*silne zalecenia, jakość umiarkowana*).
5. Kontaktowe środki ostrożności należy utrzymywać co najmniej przez 48 godzin po ustąpieniu biegunki (*słabe zalecenia, niska jakość dowodów*).

6. Wydłużenie izolacji kontaktowej można zastosować do czasu wypisu jeżeli zapadalność na CDI w oddziale pozostaje wysoka, bez względu na wprowadzenie standardowych środków kontroli zakażeń wobec *C. difficile* (*słaba siła zaleceń, niska jakość dowodów*).
7. Rutynowo i w sytuacjach endemicznych w jednostkach szpitalnych należy przed i po kontakcie z pacjentem z CDI i po zdjęciu rękawiczek wykonywać procedurę higieny rąk poprzez mycie mydłem pod bieżącą wodą lub stosując środki do higieny rąk na bazie alkoholu (*silne zalecenia, umiarkowana jakość dowodów*).
8. W przypadku ogniska CDI lub oddziałów z utrzymującym się wysokim poziomem zapadalności należy przeprowadzać higienę rąk preferując mydło z wodą zamiast środków na bazie alkoholu. Mycie rąk mydłem i wodą zaleca się również przed i po wykonaniu jakichkolwiek procedur medycznych u pacjenta w przypadku bezpośredniego kontaktu z kałem lub strefą mocno skontaminowaną florą kałową (np. okolica krocza). Jest to ważne ze względu na większą skuteczność mydła z wodą w usuwaniu spor – przetrwalników (*słabe zalecenia, jakość niska*).
9. Od pacjentów należy wymagać mycia rąk mydłem i wodą, a także kąpieli pod prysznicem w celu zredukowania liczby spor na powierzchni skóry (*rekomendacje dobrej praktyki*).
10. Jeżeli jest to możliwe należy używać jednorazowego sprzętu dla pacjentów z CDI. W przypadku sprzętu wielorazowego użytku należy zapewnić dokładną dekontaminację z zastosowaniem środków dezynfekcyjnych o właściwościach sporobójczych (*silne zalecenia, umiarkowana jakość dowodów*).
11. Sprzątnięcie końcowe sali szpitalnej (po wypisie pacjenta) należy wykonać stosując środki sporobójcze (*słabe zalecenia, niska jakość dowodów*).
12. Należy monitorować jakość sprzątnięcia w celu zapewnienia czystości środowiska szpitalnego (*rekomendacje dobrej praktyki*).
13. Brak wystarczających danych, aby w celu prewencji CDI zalecać automatyczną metodę dezynfekcji końcowej z zastosowaniem środków sporobójczych (*brak rekomendacji*) [13], choć w sytuacjach endemicznych i ognisk epidemicznych mogą być one skuteczne (*bardzo niska jakość dowodów*) [14].
14. Codzienne sprzątnięcie sal z zastosowaniem środków sporobójczych należy rozważyć w połączeniu z innymi metodami zapobiegawczymi na oddziałach w trakcie ognisk epidemicznych zakażeń, również na oddziałach o wysokiej zapadalności, lub jeżeli są powtarzające się przypadki CDI na tej samej sali szpitalnej (*słabe zalecenia, niska jakość dowodów*).
15. Nie ma wystarczających danych do zalecenia badań przesiewowych bezobjawowych nosicieli, a także do izolacji tych nosicieli (*brak zaleceń*) [13,14].

W ostatnich latach stwierdzono ważną rolę nosicieli w szerzeniu się *C. difficile* w szpitalu. Wyniki analiz molekularnych sugerują, że wiele przypadków infekcji *C. difficile*, które pojawiły się w szpitalu, nie miały związku z innymi przypadkami CDI w tym szpitalu. Nowe przypadki mogą być spowodowane transmisją od bezobjawowych nosicieli lub przez przejście bezobjawowego zakażenia *C. difficile* (obecnego przy przyjęciu) do objawowej postaci zakażenia [34,35].

W celu zapobiegania rozprzestrzenienia się CDI w szpitalu należy stosować cały „pakiet” metod, włączając higienę rąk, izolację pacjentów, dezynfekcję środowiska szpitalnego i politykę antybiotykową. Często trudno jest spośród wymienionych działań wybrać te, które są najbardziej skuteczne w kontrolowaniu ognisk epidemicznych, ponieważ są one prowadzone równolegle. Optymalnie należy izolować pacjentów w osobnych salach. W przypadku braku jednoosobowych sal szpitalnych jest możliwe kohortowanie pacjentów w salach wieloosobowych. Badanie ryzyka nawrotów u pacjentów kohortowanych wykazało, że wiek, choroby towarzyszące i kontynuacja antybiotykoterapii są czynnikami ryzyka nawrotu choroby. Samą kohortację uznano również za niezależny czynnik ryzyka nawrotu CDI [36].

Inne działania zapobiegające zakażeniom *C. difficile*

- 1) Celem zredukowania ryzyka wystąpienia CDI należy zminimalizować częstotliwość i czas terapii antybiotykami wysokiego ryzyka oraz ogólną liczbę stosowanych antybiotykoterapii (*silne zalecenia, umiarkowana jakość*) (Tab.3).
- 2) Należy wprowadzić politykę antybiotykową, uwzględniającą zalecenia punktu 1 (*rekomendacje dobrej praktyki*).
- 3) Polityka antybiotykowa powinna uwzględnić lokalną sytuację epidemiologiczną i analizę szczepów *C. difficile* występujących na danym oddziale (rybotyp, lekooporność). Nadzór i ograniczone stosowanie musi dotyczyć zwłaszcza fluorochinolonów, klindamycyny i cefalosporyn (*silne zalecenia, umiarkowana jakość*).
- 4) Ze względu na to, że istnieją epidemiologiczne korelacje między stosowaniem inhibitorów pompy protonowej – PPI a przypadkami CDI, zbędne stosowanie PPI musi być ograniczone, chociaż brakuje istotnych dowodów, iż przerwanie stosowania PPI ma znaczenie w prewencji CDI (*brak zaleceń*). W ostatnich randomizowanych badaniach stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia CDI po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej, zwłaszcza u osób starszych, a także zwiększone ryzyko występowania innych chorób (łamliwość kości, pozaszpitalne zapalenie płuc, niedobór witaminy B₁₂ itd.) [37].
- 5) Aktualnie brakuje istotnych, konkluzywnych danych do zalecenia probiotyków w celu zapobiegania CDI (*brak zaleceń*).

Opublikowano szereg metaanaliz na temat skuteczności probiotyków w profilaktyce CDI podawanych pacjentom podczas leczenia antybiotykami, ale dotyczyły one tylko pacjentów bez uprzednich epizodów CDI [38,39]. Jednak krytyczne podejście do tych publikacji i odrzucenie publikacji opisujących bardzo wysoką zapadalność na CDI, a także uwzględnienie różnic w zastosowanych probiotykach i okresie czasu ich stosowania, oraz faktu, że nawet w ogniskach CDI występowanie tych zakażeń wśród pacjentów > 65 r. życia, hospitalizowanych powyżej 2 dni stanowi tylko około 3% [22,38], może świadczyć o braku podstaw do zalecenia stosowania probiotyków nawet w celach profilaktycznych. Należy także wziąć pod uwagę opisane przypadki wywoływania zakażeń u hospitalizowanych pacjentów przez niektóre probiotyki [41,42].

W przypadku stosowania probiotyków w profilaktyce *C. difficile* nadal jest wiele niewiadomych takich jak który probiotyk, w jakiej dawce i jak długo stosować, aby uzyskać spodziewany, korzystny efekt. Na podstawie wyżej opisanych wyników badań, dotyczących stosowania probiotyków, nie ma wystarczających dowodów zalecenia ich do pierwotnej prewencji CDI.

Tabela 3. Antybiotyki a ryzyko wywołania zakażeń *C. difficile* [24,43-47]

Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Fluorochinolony Cefalosporyny II i III generacji Klindamycyna Ampicylina Amoksylicyna Penicyliny o szerokim spektrum działania z inhibitorami (oprócz tykarcyliny z klawulanianem i piperacyliny z tazobaktamem)	Makrolidy Trimetoprim/Sulfametoksazol Inne penicyliny Sulfonamidy	Aminoglikozydy Bacytracyna Metronidazol Teikoplanina Wankomycyna Rifampicyna Chloramfenikol Tetracyklina Karbapenemy Daptomycyna Tygocyklina

W literaturze medycznej szeroko dyskutuje się rolę stosowania cefalosporyn jako czynnika ryzyka CDI [42]. W ich ocenie należy wziąć pod uwagę sposób wydalania antybiotyku z organizmu. Uważa się, że cefalosporyny wydane przez nerki tj I i IV generacja cefalosporyn, osiągające stosunkowo niskie stężenia w jelitach i minimalnie uszkadzające mikrobiotę jelit, zwłaszcza populację bakterii beztlenowych, stanowią mniejsze ryzyko rozwoju CDI. Należy rozważyć także częściowo hamujące działanie niektórych cefalosporyn na wzrost *C. difficile* [43], co też może przyczynić się do stosunkowo niskiego ryzyka wywołania CDI w porównaniu z cefalosporynami innych generacji [44]. Ponadto różnice we właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych cefalosporyn tej samej generacji powodują odmienne ich działanie na mikrobiotę jelita. Wymagany jest rozważny wybór antybiotyku, ponieważ ryzyko CDI związane jest z szeregiem antybiotyków. Należy pamiętać, że każdy antybiotyk może być przyczyną biegunki o etiologii *C. difficile*, nawet ten stosowany w leczeniu CDI. Stosowanie terapii wieloantybiotykowej, a także leczenie długotrwałe – są kluczowymi czynnikami ryzyka CDI, chociaż zależy ono także od populacji pacjentów.

Leczenie zakażeń *C. difficile*

- 1) W miarę możliwości należy jak najszybciej zaprzestać stosowania antybiotyków, które spowodowały CDI, ponieważ mogą one stanowić ryzyko nawrotów zakażenia (*silne zalecenia, umiarkowana jakość*).
- 2) Należy rozpocząć antybiotykoterapię CDI, w przypadku trudności z uzyskaniem z laboratorium wyników potwierdzających lub w przypadku zakażenia piorunującego (*słabe zalecenia, niska jakość*).
- 3) Zaleca się zgodnie z IDSA i SHEA jako początkowe leczenie doustne podawanie wankomycyny (125 mg 4 x dziennie p.o.) lub fidaksomycyny (200 mg 2 x dziennie p.o.) przez 10 dni [13] (*silne zalecenia, wysoka jakość*). W przypadku braku zadawalającej odpowiedzi w ciągu 48 godzin można zwiększyć dawkę wankomycyny do 500 mg p.o. co 6 godzin [45]. ESCMID zaleca podawanie metronidazolu (500 mg 3 x dziennie przez 10 dni p.o.) jako leku pierwszego rzutu, ale zaznacza, że dotyczy to tylko przypadków łagodnych zakażeń [46,47]. Takie postępowanie nie jest optymalne.
- 4) W przypadku ograniczonego dostępu do wankomycyny i fidaksomycyny, IDSA i SHEA także zalecają podawanie w początkowej terapii metronidazolu, jednak tylko w przypadkach łagodnych, w dawkach jak w pkt. 3 (*słabe zalecenia, wysoka jakość*). Należy jednak unikać powtarzania lub przedłużania kursu leczenia metronidazolem ze względu na kumulacyjny i potencjalnie nieodwracalny efekt neurotoksyczności (*silne zalecenia, umiarkowana jakość*) [13].

5) W przypadku piorunującego CDI wankomycyna podawana doustnie jest lekiem z wyboru (*silne zalecenia, umiarkowana jakość*). Dawkowanie wankomycyny: 500 mg 4 razy dziennie p.o. lub 500 mg w ~ 100 ml soli fizjologicznej doodbytniczo co 6 godzin w postaci lewatywy retencyjnej. Dożylnemu podawaniu metronidazolu (500 mg co 8 godzin) powinna towarzyszyć wankomycyna, podawana doustnie lub doodbytniczo, zwłaszcza jeżeli stwierdzono niedrożność jelit (*silne zalecenia, umiarkowana jakość*).

6) W przypadku, gdy istnieje konieczność leczenia chirurgicznego należy wykonać subtotalną kolektomię z zachowaniem odbytnicy (*silne zalecenia, umiarkowana jakość*) [13]. Czasowa ileostomia pętlowa (dwulufowa) z płukaniem jelit wankomycyną jest postępowaniem alternatywnym (*słabe zalecenia, niska jakość*) [13].

7) Opcje antybiotykoterapii CDI u pacjentów z pierwszym nawrotem:

- leczenie wankomycyną w dawkach malejących lub pulsacyjnych przedkładane jest nad powtórny terapią wankomycyną w dawkach standardowych przez 10 dni (*słabe zalecenia, niska jakość*) lub,
- leczenie fidaksomycyną przez 10 dni przedkładane jest nad zastosowanie standardowo podawanej wankomycyny przez 10 dni (*słabe zalecenia, niska jakość*) lub,
- leczenie wankomycyną przez 10 dni przedkładane jest nad stosowanie metronidazolu, zwłaszcza jeżeli metronidazol był podawany w leczeniu pierwszego epizodu (*słabe zalecenia, niska jakość*) [13].

8) Opcje antybiotykoterapii pacjentów z >1 nawrotem CDI:

- leczenie malejącymi lub pulsacyjnymi dawkami wankomycyny (*słabe zalecenia, niska jakość*),

lub

- leczenie standardowe wankomycyną a następnie rifaksymina (*słabe zalecenia, niska jakość*), lub fidaksomycyną (*słabe zalecenia, niska jakość*).

9) Transfer mikrobioty jelitowej od osoby zdrowej zaleca się w przypadku pacjentów z mnogimi nawrotami CDI, u których nie powiodło się odpowiednie leczenie antybiotykowe (*silne zalecenia, umiarkowana jakość*).

Skuteczność FMT w leczeniu nawrotów zależy od drogi wprowadzenia mikrobioty i wynosi od 77% do 94% gdy jest wprowadzana bezpośrednio do proksymalnego odcinka jelita cienkiego [48, 49]. Najwyższy odsetek skuteczności (80-100%) uzyskuje się podczas wprowadzenia mikrobioty przez okrężnicę [50-52]. Pierwsze prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano standardową terapię antybiotykową z FMT opublikowano w 2003 roku [51]. Porównano leczenie pacjentów z ≥ 2 epizodami nawrotów, leczonych następująco: otrzymujących doustnie tylko wankomycynę przez 14 dni, wankomycynę z płukaniem jelit lub 4-dniowym leczeniem wankomycyną z następującym płukaniem jelit, a następnie FMT podawaną przez sondę nosowo-dwunastniczą. Wyniki wykazały że u 81% badanych pacjentów po pierwszej infuzji FMT biegunka ustąpiła w porównaniu z 27% pacjentów leczonych wankomycyną ($p < 0,001$). Następne cztery randomizowane badania opublikowano w 2016 roku [53-56]. Faktyczna skuteczność FMT wykazana w badaniach z randomizacją jest niższa niż wykazana w badaniach bez randomizacji.

Należy wziąć pod uwagę, że nie wiemy jakie są długoterminowe konsekwencje FMT, ponieważ nie ma opublikowanych kontrolowanych badań na ten temat.

Kandydatami do leczenia FMT są pacjenci z mnogimi nawrotami. Ogólnie jest przyjęte, że FMT wykonuje się u pacjentów po co najmniej dwóch nawrotach. Przed wykonaniem FMT należy dokładnie wybrać dawkę, wykluczając możliwe patogeny, wykonując badania krwi i kału, kierując się opublikowanymi już wcześniej schematami badań [57]. W niektórych krajach działają „banki kału”, gdzie są przechowywane pobrane i przygotowane wcześniej przesącze mikrobioty jelitowej [58].

Aktualnie brakuje jeszcze dostatecznych danych do zalecenia przedłużonego kursu leczenia zakażeń *C. difficile* poza omówionym leczeniem nawrotów, lub do wznowienia empirycznego podawania leków przeciw *C. difficile* w przypadku pacjentów, wymagających przedłużonej antybiotykoterapii przeciw innym zakażeniom, lub pacjentów, wymagających antybiotykoterapii krótko po zakończonym leczeniu CDI (Tabela 4).

Tabela 4. Leczenie zakażeń *C. difficile* u pacjentów dorosłych wg zaleceń IDSA i SHEA [13].

Definicje kliniczne	Dane kliniczne	Rekomendowane leczenie ^a	Siła zaleceń/ jakość dowodów
Początkowy epizod, łagodny	Leukocytoza ≤ 15000 komórek/ μ L; kreatynina w surowicy < 1.5 mg/dL	• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni, LUB	silna/wysoka
		• fidaksoamycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni	silna/wysoka
		• alternatywnie, jeżeli wankomycyna i fidaksoamycyna są niedostępne: metronidazol p.o. 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni	słaba/wysoka
Początkowy epizod, ciężki ^b	Leukocytoza ≥ 15000 komórek/ μ L lub kreatynina w surowicy > 1.5 mg/dL	• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni LUB	silna/wysoka
		• fidaksoamycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni	silna/wysoka
Początkowy epizod, piorunujący	Hipotensja lub wstrząs, niedrożność, jelito olbrzymie	<ul style="list-style-type: none"> • wankomycyna p.o. lub przez sondę nosowo-żołądkową 500 mg 4 x dziennie • w przypadku niedrożności, należy rozważyć dodatkowe doodbytnicze podanie wankomycyny • dożylny metronidazol (500 mg 3 x dziennie) musi być podany razem z doustną lub doodbytniczą wankomycyną, zwłaszcza w przypadku niedrożności 	silna/umiarkowana (doustna VAN); słaba/niska (doodbytnicza VAN); silna/umiarkowana (dożylny metronidazol)
Pierwszy nawrót	...	• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni jeżeli w początkowym epizodzie był podany metronidazol, LUB	słaba/niska
		• przedłużona terapia malejącymi i pulsacyjnymi dawkami wankomycyny p.o., jeżeli standardowe leczenie było zastosowane w początkowym epizodzie (125 mg 4 x dziennie przez 10–14 dni, 2 x dziennie przez tydzień, raz dziennie przez następny tydzień, potem co drugi lub trzeci dzień przez 2–8 tygodni), LUB	słaba/niska
		• fidaksoamycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni, jeżeli w początkowym epizodzie zastosowano wankomycynę	słaba/umiarkowana
Drugi lub kolejny nawrót	...	• wankomycyna p.o. w dawkach malejących lub pulsacyjnych, LUB	słaba/niska
		• wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni, następnie rifaksymina p.o. 400 mg 3 x dziennie przez 20 dni, LUB	słaba/niska
		• fidaksoamycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni, LUB	słaba/niska
		• transplantacja mikrobioty jelitowej ^c	silna/umiarkowana

^a Wszystkie randomizowane badania porównywały 10-dniową terapię, ale niektórzy pacjenci (zwłaszcza leczeni metronidazolem) mogą wykazywać opóźnioną odpowiedź na leczenie i lekarz w takiej sytuacji musi rozważyć przedłużenie okresu leczenia do 14 dni.

^b Kryteria ciężkiego lub piorunującego CDI zaproponowano na podstawie opinii ekspertów. Przed publikacją potencjalnie zwalidowanej skali ciężkości dla pacjentów z CDI należy przeprowadzić odpowiedni ekspercki przegląd badań klinicznych.

^c Według opinii ekspertów leczenie standardowe należy zastosować w przypadku co najmniej dwóch nawrotów (czyli, trzech epizodów CDI) i dopiero potem zaproponować FMT.

Rekomendacje ESCMID leczenia CDI z 2018 roku przygotowano na podstawie poprzednich zaleceń z 2014 i 2016 roku [4,46]. Ostatni przegląd i aktualizację leczenia CDI według ESCMID przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Leczenie zakażeń *C. difficile* wg zaleceń ESCMID [4,47].

Epizod	Leki pierwszego rzutu	Leki drugiego rzutu	Leki trzeciego rzutu	Uwagi
Pierwszy epizod łagodnego CDI	Metronidazol p.o. 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni ^a	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni ^a	Odstawienie antybiotyków indukujących CDI i obserwacja odpowiedzi klinicznej przez 48 godzin
Ciężki epizod CDI	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni		W przypadku perforacji jelit lub ciężkiego zakażenia układowego, jest wskazane postępowanie chirurgiczne
Ciężki epizod, kiedy doustne leczenie nie jest możliwe	Metronidazol iv 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni PLUS wankomycyna we wlewie doodbytniczym 500 mg 4 x dziennie przez 10 dni			W przypadku perforacji jelit lub ciężkiego zakażenia układowego, jest wskazane postępowanie chirurgiczne
Pierwszy nawrót CDI	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni ^a	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni ^a		
Wiele nawrotów CDI	Fidaksomycyna p.o. 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni ^a	Wankomycyna p.o. 125 mg 4 x dziennie przez 10 dni, następnie wankomycyna w dawkach pulsacyjnych lub malejących ^a		FMT – transplantacja mikrobioty jelitowej dodana do leczenia antybiotykiem

ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) – Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych; FMT (Fecal Microbiota Transplantation) – transplantacja mikrobioty jelitowej

^a Jednakowo skuteczne klinicznie.

W Tabeli 6 przedstawiono leki do rozważenia w leczeniu pierwotnych epizodów zakażeń *C. difficile* z uwzględnieniem nitazoksanidu, kwasu fusydowego, rifaksyminy, tigecykliny i bacytracyny według zaleceń IDSA i SHEA [13].

Tabela 6. Antybiotyki stosowane u dorosłych w leczeniu pierwotnych epizodów zakażeń *C. difficile* według zaleceń IDSA i SHEA [13].

Leki	Dawki dla dorosłych	Odpowiedź pierwotna na leczenie ^a	Ryzyko nawrotów ^a	Oporność izolatów klinicznych	Zjawiska niekorzystne	Dowody skuteczności
Potwierdzona skuteczność						
Wankomycyna	125 mg p.o. 4 × dziennie przez 10 dni	+++	++	Nie zgłoszono	Minimalne wchłanianie z przewodu pokarmowego	Wiele RCTs; Zatwierdzona przez FDA
Fidaksomycyna	200 mg p.o. 2 × dziennie przez 10 dni	+++	+	Jeden izolat z podwyższonym MIC	Minimalne wchłanianie z przewodu pokarmowego	Dwa RCT w fazie 3, porównanie z wankomycyną zatwierdzona przez FDA
Metronidazol	500 mg p.o. 3 × dziennie przez 10 dni	++	++	Podwyższony MIC w niektórych pracach; również opisana oporność heterogenna	Neuropatie, nudności	Wiele RCTs
Prawdopodobna skuteczność						
Nitazoksanid	500 mg p.o. 2 × dziennie przez 10 dni	+++	++	Nie zgłoszono	Objawy żołądkowo-jelitowe	Kilka RCT, porównanie z wankomycyną w małej liczbie
Kwas fusydowy	250 mg p.o. 3 × dziennie przez 10 dni	++	++	Zgłoszono rozwój oporności <i>in vivo</i>	Objawy żołądkowo-jelitowe	CT w małej liczbie, porównanie z metronidazolem i mała liczba RCT porównanie z wankomycyną
Niedostateczne dane, potwierdzające skuteczność						
Rifaksymina	400 mg p.o. 3 × dziennie przez 10 dni	++	+?	Ma potencjał do rozwoju oporności wysokiego stopnia	Minimalne wchłanianie z przewodu pokarmowego	1 małe RCT porównanie z wankomycyną w leczeniu pierwotnym; opisy przypadków i 1 obiecujące RCT-pilotażowe badanie oceniające stosowanie rifaksyminy po wankomycynie, jako „wzmocnienie” („chaser strategy”) w leczeniu nawrotów CDI
Tygecyklina	50 mg i.v. 2 × dziennie przez 10 dni	+++?	?	Nie zgłoszono	Objawy żołądkowo-jelitowe	Opisy przypadków i małe grupy pacjentów
Bacytracyna	25000 jednostek p.o. 4 × dziennie przez 10 dni	+	+?	Rosnąca oporność	Minimalne wchłanianie z przewodu pokarmowego	Dwa małe RCT porównanie do wankomycyny

Skróty: CDI – zakażenie *C. difficile*; FDA – Food and Drug Administration; iv – dożylnie; MIC – minimalne stężenie hamujące; NA – niedostępny; p.o. – doustnie; RCT – badania z randomizacją

– doustnie; RCT – badania z randomizacją

^a+ najniższe; ++, średnie; +++, najwyższe; ? nieznanne.

Leczenie pacjentów pediatrycznych

- 1) Metronidazol lub wankomycynę zaleca się w leczeniu dzieci w przypadku wystąpienia początkowego epizodu lub pierwszego nawrotu łagodnego CDI (dawkowanie przedstawiono w Tabeli 7 [13]).
- 2) W przypadku występowania początkowego ciężkiego epizodu CDI, podawanie doustne wankomycyny ma przewagę nad metronidazolem (*silne zalecenia, niska jakość*).
- 3) Transfer kału w populacji pediatrycznej należy rozważyć tylko w przypadku wystąpienia mnogich nawrotów CDI i dopiero po przeprowadzeniu standardowego cyklu leczenia (*słabe zalecenia, bardzo niska jakość*).

Tabela 7. Leczenie zakażeń *C. difficile* u dzieci według zaleceń IDSA i SHEA [13].

Definicje kliniczne	Zalecane leczenie	Dawki pediatryczne	Dawki maksymalne	Siła zaleceń/ jakość dowodów
Początkowy epizod, łagodny	• Metronidazol p.o. przez 10 dni LUB • Wankomycyna p.o. przez 10 dni	• 7.5 mg/kg/dawka 3 lub 4 x dziennie • 10 mg/kg/dawka 4 x dziennie	• 500 mg 3 lub 4 x dziennie • 125 mg 4 x dziennie	slaba/niska slaba/niska
	• Wankomycyna (p.o. lub p.r.) przez 10 dni bez LUB z Metronidazolem i.v. przez 10 dni ^a	• 10 mg/kg/dawka 4 x dziennie • 10 mg/kg/dawka 3 x dziennie	• 500 mg 4 x dziennie • 500 mg 3 x dziennie	silna/umiarkowana slaba/niska
Pierwszy nawrót, łagodny	• Metronidazol p.o. przez 10 dni LUB • Wankomycyna p.o. przez 10 dni	• 7.5 mg/kg/dawka 3 lub 4 x dziennie • 10 mg/kg/dawka 4 x dziennie	• 500 mg 3 lub 4 x dziennie • 125 mg 4 x dziennie	slaba/niska slaba/niska
	• Wankomycyna p.o. w dawkach malejących lub pulsacyjnych ^b , LUB • Wankomycyna p.o. przez 10 dni, a następnie rifaksymina p.o. ^c przez 20 dni, LUB • Transplantacja mikrobioty jelitowej	• 10 mg/kg/dawka 4 x dziennie • Wankomycyna: 10 mg/kg/dawka 4 x dziennie; rifaksymina: brak dawek dla dzieci < 12 roku życia	• 125 mg 4 x dziennie • Wankomycyna: 500 mg 4 x dziennie; rifaksymina: 400 mg 3 x dziennie -	slaba/niska slaba/niska slaba/bardzo niska

Skróty: iv – dożylnie; p.o. – doustnie; p.r. – doodbytniczo.

^a W przypadku ciężkiego lub piorunującego CDI skojarzonego ze stanem krytycznym, rozważyć dodanie metronidazolu dożylnie do doustnej wankomycyny. ^bMalejące lub pulsacyjne dawki wankomycyny: 10 mg/kg z max dawkowaniem 125 mg x 4 dziennie przez 10-14 dni, potem 10 mg/kg z max 125 mg x 2 dziennie przez tydzień, potem 10 mg/kg z max 125 mg x 1 dziennie przez następny tydzień i 10 mg/kg z max 125 mg co 2 lub 3 dzień przez 2-8 tygodni. ^c Brak pediatrycznych dawek dla rifaksyminy; nie jest zatwierdzona przez FDA do zastosowania u dzieci <12 roku życia.

Zapadalność na CDI u dzieci poniżej 2 roku życia nie jest łatwo ocenić ze względu na bardzo wysoki odsetek nosicielstwa *C. difficile*, który w zależności od wieku dziecka wynosi nawet do 70%, (w około 20-70% przypadków są to szczepy toksynotwórcze). W szeregu publikacji rozważana jest kwestia czy u dzieci do drugiego roku życia, zwłaszcza niemowląt to kolonizacja toksynotwórczymi szczepami *C. difficile*, czy łagodne zakażenie [57,58]. Wśród 5887 badanych pacjentów pediatrycznych obecność szczepów *C. difficile* najczęściej stwierdzano u dzieci w wieku poniżej pierwszego roku życia. Ostatnio w oparciu o podobieństwo genetyczne szczepów *C. difficile* izolowanych od niemowląt i powodujących CDI u pacjentów hospitalizowanych dyskutuje się o wspólnym rezerwuarze tych szczepów [59,60]. Jak pokazały badania autorów z Oxfordshire w UK [61], wśród 158 przypadków kolonizacji/nosicielstwa *C. difficile* 68% stanowiły szczepy toksynotwórcze. Początkowo kolonizację wiązano tylko z wiekiem, jednak stwierdzono zmniejszenie liczby skolonizowanych niemowląt po wprowadzeniu obowiązku karmienia piersią. Nosicielstwo obecnie wiąże się raczej z wiekiem niemowlęcia, sposobem porodu (cesarskim cięciem) i biegunką. Około 13% szczepów powodujących CDI było genetycznie podobnych do szczepów niemowlęcych, a 18% szczepów pochodzących od niemowląt wykazało sekwencje podobne do szczepów wywołujących CDI w Oksfordshire (≤ 2 SNV), 50% szczepów posiadało wspólne źródło ze szczepami powodującymi CDI w ciągu 5 ostatnich lat badań. Autorzy tego badania wykazali, że u niemowląt najczęściej występował rybotyp 020/014 (22%) *C. difficile*, a na drugim miejscu był rybotyp 015 [61].

Planuje się dalsze badania celem wyjaśnienia wymienionych wyżej zagadnień.

W wieku 2-3 lat tylko około 3% dzieci jest bezobjawowymi nosicielami *C. difficile*, podobnie do populacji osób dorosłych. Jednak mali pacjenci z chorobą Hirschrunga mają predyspozycje do CDI, dlatego też badania w kierunku *C. difficile* powinny być uwzględnione w tej populacji [62]. W przypadku dzieci hospitalizowanych z powodu ostrych nieżytów żołądkowo-jelitowych o udokumentowanych innych czynnikach zakażeń, u >50% izolowano *C. difficile* [63]. W jednej z publikacji z ostatnich lat opisano, że spośród 100 dzieci <2 roku życia, hospitalizowanych z powodu biegunki, u których stwierdzono obecność *C. difficile* zaobserwowano ustąpienie biegunki bez względu na to czy zostało zastosowane leczenie przeciw CDI, czy nie [64]. Niektóre dane wskazują, że identyfikacja kilku patogenów jelitowych łącznie z *C. difficile* może wskazywać na cięższy przebieg choroby [13].

Postępowanie na oddziałach intensywnej terapii noworodka

Aktualne stanowisko IDSA i SHEA nie zaleca rutynowego wykonywania badań u niemowląt poniżej 12. miesiąca życia w kierunku CDI na oddziałach intensywnej terapii noworodka (NICU – ang. Neonatal Intensive Care Unit). Badania można wykonywać jedynie w przypadku potwierdzonego, rzekomobłoniastego zapalenia jelita lub biegunki, której inne przyczyny infekcyjne lub niezakaźne zostały wykluczone. Diagnostyka powinna być ukierunkowana na wykrycie toksyn w kale, zgodnie z algorytmem opisanym powyżej. Powtarzanie badania w przypadku wyniku ujemnego nie jest wskazane, ze względu na ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego (kolonizacja), podobnie jak w przypadku badań kontrolnych po leczeniu. Izolację kontaktową należy wdrażać jedynie w przypadku noworodków i niemowląt z dodatnim wynikiem badania i biegunką. Izolację należy stosować przez 48 godzin od ustąpienia biegunki, następnie należy przenieść pacjenta na salę i/lub do nowego inkubatora. Nie ma dostępnych badań potwierdzających, że inkubator może być rezerwuarem *C. difficile*, dlatego stosowanie preparatów sporobójczych w przypadku sporadycznych zakażeń jest uzależnione od decyzji i możliwości oddziału, natomiast w przypadkach ognisk epidemicznych i sytuacji zwiększonej zapadalności na CDI należy stosować dekontaminację preparatami aktywnymi wobec spor. Należy myć ręce wodą i mydłem zamiast dezynfekcji w sytuacjach ogniska epidemicznego lub w okresie zwiększonej zapadalności. W sytuacjach sporadycznych zachorowań nie ma konsensusu i można rozważyć następujące opcje: (1) rutynowa dezynfekcja rąk preparatem alkoholowym, (2) dezynfekcja rąk w trakcie wejścia do sali i w razie konieczności, a mycie przed wyjściem z sali i po widocznym zabrudzeniu rąk, (3) rutynowe mycie rąk przed wejściem i po wyjściu z sali [65].

Nie ma dowodów wpływu polityki antybiotykowej na występowanie CDI u noworodków. Ustalono, że przedłużona antybiotykoterapia empiryczna u noworodków zwiększa zachorowalność na martwicze zapalenie jelit i umieralność z nią związaną, oraz na występowanie inwazyjnej kandydozy. Należy wdrażać na NICU strategię ograniczającą nadużywanie antybiotyków. Z obserwacji populacji pacjentów dorosłych wynika, że spadek zużycia antybiotyków sprzyja obniżeniu zapadalności na CDI, i ten efekt uznać można również za prawdopodobny na NICU [65].

Inne terapie

W ubiegłym roku Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) zarejestrowała bezlotoksumab (Zinplava), przeciwciało monoklonalne, które łącząc się z toksyną B *C. difficile* blokuje jej działanie i tym samym dalszy postęp choroby. Wskazany jest do stosowania u osób dorosłych, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu biegunki *C. difficile*, jako wsparcie prowadzonej antybiotykoterapii [66].

Trwają prace nad szczepionką przeciwko *C. difficile*, które aktualnie są w 2 i 3 fazie badań klinicznych, aczkolwiek jedna z firm wycofała się z kontynuacji badań. Prowadzone są także badania nad bioterapeutykami - preparatami, zawierającymi nietoksynotwórcze szczepki *C. difficile*, jak również szczepki mikrobioty jelit (SER-109). Bardzo obiecujące są badania inhibitorów antybiotyków, np. doustna β -laktamaza (SYN-004), redukująca nadmierne stężenie antybiotyków w jelitach i chroniąca mikrobiotę jelit przed jej działaniem [67].

Nadzór epidemiologiczny

Dla prawidłowego prowadzenia nadzoru epidemiologicznego (tzw. *surveillance*) **należy**:

- a) prowadzić nadzór nad przypadkami HO-CDI na wszystkich oddziałach szpitalnych celem wykrycia podwyższonego ryzyka wystąpienia ognisk CDI na oddziale (słabe zalecenia, niska jakość).
- b) wskazywać poziom HO-CDI jako liczbę przypadków na 10.000 osobodni; poziom częstości występowania CO-HCFA jako liczbę przypadków na 1000 przyjęć do szpitala (*rekomendacje dobrej praktyki*)
- c) dane zbierać uwzględniając lokalizację pacjenta by ukierunkować środki kontroli, gdy zapadalność na CDI przewyższa poziom krajowy i/ lub jeśli odnotowano wystąpienie ogniska zakażenia (*słabe zalecenia, niska jakość*).

Minimalny nadzór, który powinien być prowadzony we wszystkich oddziałach, to śledzenie wszystkich przypadków CDI, ze szczególnym uwzględnieniem związanych z opieką zdrowotną (HO), które pozwolą na wykrycie podwyższonych wskaźników lub ogniska choroby w obrębie oddziału, monitorowanie liczby wykonywanych badań w kierunku CDI, jak i przestrzegania algorytmu diagnostycznego.

Wzmocniony nadzór powinien dodatkowo uwzględniać ocenę rybotypu, obecności toksyn lub ich genów i lekowrażliwości na metronidazol, wankomycynę, moksifloksacynę i fidaksomycynę [68].

Piśmiennictwo

1. Hryniewicz W., Martirosian G., Ozorowski T.: Zakażenia *C. difficile*, diagnostyka, terapia, profilaktyka. 2011, Warszawa.
2. Lawson P., Citron D., Tyrrell K., Finegold S.: Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 2016; 40: 95-9.
3. Bauer M., Kuijper E., van Dissel J., European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067-1079.
4. Debast S., Bauer M., Kuijper E., on behalf of the Committee. 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.
5. Napolitano L., Edmiston C.: *Clostridium difficile* disease: diagnosis, pathogenesis and treatment update. *Surgery* 2017; 162(2): 325-348.
6. Fitzpatrick F., Skally M., Brady M., et al.: European practice for CDI treatment. In: Updates on *C. difficile* in Europe. Ed. Mastrantonio P. and Rupnik M. *Advances in microbiology, infectious diseases and public health*. 2018; 8: 117-137.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory procedures for diagnosis and typing of human *Clostridium difficile* infection. Stockholm: ECDC; 2018.
8. Crobach M., Planche T., Eckert C., i wsp.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *C. difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: S63-S81.
9. Davies K., Longshaw C., Davis G., i wsp. Under-diagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: results from the European, multi-centre, prospective bi-annual point prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 1208-1219.
10. Davies K., Davis G., Barbut F., i wsp.: Variability in testing policies and impact on reported *C. difficile* infection rates: results from the pilot Longitudinal European *C. difficile* infection diagnosis surveillance study (LuCID). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1949-1956.
11. Wiuff C., Banks A., Fitzpatrick F., Cottom L.: The Need for European Surveillance of CDI. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1050: 13-25.
12. ECDC: European surveillance of *Clostridium difficile* infections. Surveillance protocol version 2.3. Stockholm: ECDC; 2017.
13. McDonald L., Gerding D., Johnson S., et al.: Clinical practice guidelines for *C. difficile* infection 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; XX(00): 1-49.
14. Tschudin-Sutter S., Kuijper E., Durovic A., et al.: Guidance document for prevention of *C. difficile* infection in acute healthcare setting. *Clin Microbiol Infect* 2018; doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.020.
15. www.gradepro.org; <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
16. McDonald C., Coignard B., Dubberke E. i wsp.: Recommendation for surveillance of *Clostridium difficile* associated diseases. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140-145.
17. Kuijper E., Coignard B., Tull P. i wsp.: Emergence of *Clostridium difficile* associated diseases In North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12; 2-18.
18. Lewis S., Heaton K.: Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time, *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924.
19. Caroff D., Edelstein P., Hamilton K., Pegues D.A., for the CDC Prevention Epicenters Program: The Bristol stool scale and its relationship to *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3437-3439.

20. ECDC/NPOA: Badanie punktowe występowania zakażeń związanych z opieką zdrowotną i stosowania antybiotyków w europejskich szpitalach pełniących ostry dyżur. Protokół i książka kodów wersja 5.1.PL1. Tłum. A. Deptuła. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/PPSHAIAUprotokol51PL1.pdf>.
21. Kuijper E.J., et al.: Update of CDI due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008;13 (7,8): 1-7.
22. Dubberke E., Butler A., Yokoe D., et al.: Multicenter study of *C. difficile* infection rates from 2000 to 2006. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:1030-1037.
23. Davies K., et al.: Diversity of *C. difficile* PCR ribotypes in Europe: results from the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of CDI in hospitalized patients with diarrhea (EUCLID), 2012-2013. *Euro Surveill* 2016, 21:30244.
24. Dingle K., Dibelot X., Quan T., et al.: Effects of control interventions of *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 411-421.
25. http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017_wstepne_dane.pdf
26. Pituch H., Obuch-Woszczatyński P., Lachowicz D., et al.: Hospital-based *Clostridium difficile* infection surveillance reveals high proportions of PCR ribotypes 027 and 176 in different areas of Poland, 2011 to 2013. *Euro Surveill*. 2015; 20:pii=30025. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.38.30025>
27. Aptekorz M., Szczegieliński A., Wiechuła B., et al.: Occurrence of *Clostridium difficile* ribotype 027 in hospitals of Silesia, Poland. *Anaerobe* 2017;45:106-113.
28. Gateau C., Cauturier J., Coia J., Barbut F.: How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 463-68.
29. Planche T., Wilcox M.: Diagnostic pitfalls in *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29(1): 63-82.
30. Planche T., Davies K., Coen P., et al.: Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing: a prospective multicentre diagnostic validation study of CDI. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:936-945.
31. Chilton C., Crowther G., Śpiewak K., et al.: Potential of lactoferrin to prevent antibiotic-induced *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(4): 975-85.
32. Gallo A., Vallone C., Sabatelli L. et al.: Fecal calprotectin in management of *Clostridium difficile* infection: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 24: 1-6.
33. Crobach M., Planche T., Eckert C., et al.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *C. difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: S63-S81.
34. Caroff D., Yokoe D., Klompas M.: Evolving insights into the epidemiology and control of *Clostridium difficile* in hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2017; 65: 1232-38.
35. Durovic A., Widmer A., Tschudin-Sutter S.: New insights into transmissions of *Clostridium difficile* – narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 483-92.
36. Islam J., Cheek E., Navani V., et al.: Influence of cohorting patients with *C. difficile* infection on risk of symptomatic recurrence. *J Hosp Infect* 2013; 85: 17-21.
37. Maes M., Fixen D., Linnebur S.: Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf* 2017; 8(9): 273-297.
38. Pattani R., Palda V., Hwang S., Shah P.: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *C. difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med*. 2013; 7: e56-67.
39. Goldenberg J., Ma S., Saxon J., et al.: Probiotics for the prevention of *C. difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD006095.

-
40. Loo V., Poirier L., Miller M., 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.
 41. Enache-Angoulvant A., Hennequin C.: Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1559-1568.
 42. Gouriet F., Million M., Henri M., et al.: *Lactobacillus rhamnosus* bacteremia: an emerging clinical entity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2469-2480.
 43. Wilcox M., Chalmers J., Nord C., i wsp.: Role of cephalosporines in the era of *C. difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1-18.
 44. Nerandzic M., Donskey C.: Effect of ceftobiprole treatment on growth of and toxin production by *C. difficile* in cecal contents of mice. *Antimicrob Agent Chemother* 2011; 55: 2174-2177.
 45. Baines S., Chilton C., Crowther G., i wsp.: Evaluation of antimicrobial activity of ceftaroline against *C. difficile* and propensity to induce CDI in an *in vitro* human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2013; 58: 133-136.
 46. Ooijevaar R., Beurden Y., Terveer E., et al.: Update of treatment algorithms for *C. difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.022>
 47. Lamont T.: *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015; 372:1539-1548.
 48. Ass J., Gestert C., Bakken J.: Recurrent *C. difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a naso-gastric tube. *Clin. Infect Dis* 2003; 36:580-585.
 49. MacConnachie A., Fox R., Kennedy D., Seaton R.: Fecal transplant for recurrent *C. difficile*-associated diarrhea : a UK case series. *QJM* 2009; 102:781-784 2011; 53: 994-1002.
 50. Gough E., Shaikh H., Marges A.: Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002.
 51. Mattila E., Uusitalo-Seppala R., Wuorela M., et al.: Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 490-496.
 52. Van Nood E., Vrieze A., Neuworp M., et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *C. difficile*. *N Engl J Med*. 2003; 368: 407-415.
 53. Cammarota G., Masucci I., Ianiro G., et al.: Randomized clinical trial fecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *C. difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 835-843.
 54. Youngster I., Sauk J., Pindat C., et al.: Fecal microbiota transplant for relapsing *C. difficile* infection using frozen inoculum from unrelated donor: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1515-1522.
 55. Lee C., Steiner T., Petrof E., et al.: Frozen vs. fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 142-149.
 56. Kelly C., Khoruts A., Staley C., et al.: Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *C. difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 609-616.
 57. Bakken J., Borody T., Brandt L., et al.: Fecal microbiota transplantation workgroups treating *C. difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-1049.
 58. Terveer E., van Beurden Y., Goorhuis A., et al.: How to: Establish and run stool bank. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23(12): 924-930.
 59. Enoch D., Butler M., Pai S., Karas J.: *Clostridium difficile* in children: colonisation and disease. *J Infect* 2011; 63(2): 105-113.
-

-
60. Toltzis P., Kim J., Dul M., et al.: Presence of epidemic North American Pulsed Field type 1 *C. difficile* strain in hospitalized children. *J Pediatr* 2009; 28(9): 847-848.
 61. Stoesser N., Eyre D., Quan T., et al.: Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants in Oxfordshire, UK: Risk factors for colonization and carriage, and genetic overlap with regional *C. difficile* infection strains. Modernising Medical Microbiology Informatics Group (MMMIG). *PLoS One*. 2017; 16:12(8):e0182307.
 62. Parsons S., Fenton E., Dargaville P.: *C. difficile*-associated severe enterocolitis: a future of Hirschprung's disease in a neonate presenting late. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:689-690.
 63. Valentini D., Vittucci A., Grandin A., et al.: Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:909-915.
 64. Gonzalez-Del Vecchio M., Alvarez-Uria A., Marin M., et al.: Clinical significance of *C. difficile* in children less than 2 years old: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 53: 281-285.
 65. Sandora T., Bryant K., Cantey J., et al.: SHEA neonatal intensive care unit (NICU) white paper series: Practical approaches to *Clostridioides difficile* prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 0; 1-5. doi: 10.1017/ice.2018.209.
 66. Charakterystyka produktu leczniczego ZINPLAVA 25 mg/ml, European Medicines Agency.
 67. Ooijevaar R., van Beurden Y., Terveer E., et al.: Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 452-62.
 68. Krutova M., Kinross P., Barbut F., et al.: How to: Surveillance of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 469-75.
-



ISBN 978-83-949636-0-6