

***Clostridioides difficile*: zarys historyczny, czynniki ryzyka, objawy kliniczne, diagnostyka i leczenie**

***Clostridioides difficile*: historical overview, risk factors, clinical symptoms, diagnosis, and management**

Rafał Kochanowski ^{1/}, Paweł Lonser ^{2/}

^{1/} Oddział Nadzoru Przeciwpidemicznego, Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Bydgoszczy

^{2/} Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Żninie

Streszczenie. W ostatniej dekadzie obserwuje się znaczący wzrost zakażeń *Clostridioides difficile*, które stały się jedną z najczęstszych przyczyn infekcji szpitalnych w krajach rozwiniętych. *C. difficile* to Gram-dodatnia bakteria przetrwalnikująca, która naturalnie występuje w mikrobiomie jelitowym ludzi i zwierząt, jednak jej nadmierny rozwój jest często wynikiem stosowania antybiotyków, zwłaszcza fluorochinolonów i klindamycyny. Kluczowymi czynnikami ryzyka są: podeszły wiek, hospitalizacja oraz przewlekłe choroby, co sprawia, że osoby starsze, szczególnie po 85 r.ż., są najbardziej narażone na ciężki przebieg zakażeń. Zakażenia *C. difficile* przenoszone są drogą fekalno-oralną, co podkreśla znaczenie higieny w placówkach medycznych. Objawy kliniczne mogą się wahać od łagodnych bólów brzucha i biegunki do poważnych stanów wymagających interwencji chirurgicznej. W diagnostyce zaleca się zastosowanie dwóch testów, co pozwala na skuteczniejsze potwierdzenie zakażenia.

Słowa kluczowe: *Clostridioides difficile*, czynniki ryzyka, diagnostyka, zakażenia szpitalne, zapobieganie zakażeniom

Summary. In the last decade, there has been a significant increase in *Clostridioides difficile* infections, which have become one of the most common causes of hospital-acquired infections in developed countries. *C. difficile* is a Gram-positive spore-forming bacterium that naturally occurs in the gut microbiome of humans and animals; however, its overgrowth is often a result of antibiotic use, particularly fluoroquinolones and clindamycin. Key risk factors include advanced age, hospitalization, and chronic illnesses, making older individuals, especially those over 85 years old, particularly susceptible to severe infection outcomes. *C. difficile* infections are transmitted via the fecal-oral route, highlighting the importance of hygiene in medical facilities. Clinical symptoms can range from mild abdominal pain and diarrhea to severe conditions requiring surgical intervention. For diagnosis, it is recommended to use two tests, which allow for more effective confirmation of the infection.

Key words: *Clostridioides difficile*, risk factors, symptoms, diagnosis, hospital-acquired infections, infection prevention

© Hygeia Public Health 2025, 57(2): 51-58
www.h-ph.pth.pl

Nadesłano: 12.11.2024
Zakwalifikowano do druku: 05.05.2025

Adres do korespondencji / Address for correspondence
mgr Paweł Lonser
Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Żninie
ul. Adama Mickiewicza 24, 88-400 Żnin
tel. 609 907 193, e-mail: pawel.lonser@wp.pl

Wprowadzenie

W ostatniej dekadzie w krajach wysoko rozwiniętych częstość zakażeń spowodowanych przez *Clostridium difficile* wyraźnie wzrastała i stała się najczęstszą przyczyną infekcji szpitalnych. *Clostridium difficile*, a właściwie *Clostridioides difficile* jest Gram-dodatnią bakterią przetrwalnikującą. Jej nazwa została zmieniona, gdyż po wielu badaniach i analizach genetycznych oraz taksonomicznych uznano, że nowa nazwa trafniej odzwierciedla różnice między tym gatunkiem, a innymi przedstawicielami rodzaju *Clostridium*. Ta beztlenowa pałeczka po raz pierwszy opisana została w 1935 r., jako część mikrobiomu jelitowego noworodków [1, 2]. Aktualnie jej obecność stwierdza się nie tylko w przewodzie pokarmowym ludzi, ale również zwierząt oraz w środowisku

naturalnym, np. w wodzie (rzekach, basenach, ściekach, odchodach ludzkich i zwierzęcych, powietrzu, powierzchniach szpitalnych oraz glebie [3-6]. Drogą przenoszenia zarodników *C. difficile* jest droga fekalno-oralna. Należy wskazać, że skolonizowanie przez *C. difficile* obejmuje ok. 5% dorosłych i 25-75% niemowląt. W przypadku osób hospitalizowanych lub pensjonariuszy domów opieki – częstość kolonizacji jest kilkukrotnie wyższa [4, 7]. Warto podkreślić, że bakterie *Clostridioides* nie wchodzą w skład fizjologicznej flory osób zdrowych. W warunkach prawidłowych ich wzrost w świetle jelita jest ograniczany przez prawidłową mikrobiotę jelitową. Natomiast w sytuacji, gdy mikrobiom jelitowy jest niekorzystnie zmieniony, m.in. w wyniku stosowania leków redukujących liczbę bakterii probiotycznych, dochodzi do gwałtownego wzrostu *C. difficile* [8].

Czynniki predysponujące do wystąpienia ZCD

Do trzech najistotniejszych czynników ryzyka zakażenia *C. difficile* (ZCD) zalicza się stosowanie antybiotyków, podeszły wiek pacjenta oraz hospitalizację. Ryzyko to może być nawet 10-krotnie wyższe w trakcie trwania antybiotykoterapii oraz 4 tygodnie od jej zakończenia. Zwiększone ryzyko utrzymuje się również w ciągu następnych 2 miesięcy od zaprzestania przyjmowania antybiotyków [9, 10]. Uważa się, że prawie wszystkie grupy antybiotyków są związane z większym ryzykiem ZCD, choć niektóre z nich szczególnie. Mowa tu m.in. o fluorochinolonach, które powodują relatywnie niewielkie uszkodzenia mikrobiomu jelitowego, to jednak namnażanie się szczepu opornego na fluorochinolony doprowadziło do wzrostu liczby zachorowań ponad spodziewany poziom na całym świecie. W Wielkiej Brytanii dopiero po ścisłym ograniczeniu stosowania fluorochinolonów zauważono zmniejszenie ognisk epidemicznych ZCD [11]. Wykazano również, że stosowanie klindamycyny ok. 20-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju zakażenia w porównaniu do osób nie stosujących antybiotyków [12]. Do innych grup antybiotyków o dużym znaczeniu w rozwoju ZCD zalicza się cefalosporyny i karbapenemy. Ryzyko zakażeń wzrasta wraz z czasem stosowania i liczbą rodzajów antybiotyków [13].

Pomimo, że duża część ZCD występuje wśród osób młodych, to jednak osoby powyżej 65 r.ż. obarczone są 5-10 razy większym ryzykiem ZCD w porównaniu do osób młodszych. Wraz z wiekiem, ale również wraz z gorszym stanem klinicznym pacjenta, wzrasta również ciężkość przebiegu zakażenia i śmiertelność w jego wyniku [10].

O ZCD najczęściej mówi się w kontekście zakażeń szpitalnych. Rzeczywiście, większość przypadków związana jest właśnie z ekspozycją w placówkach opieki zdrowotnej, pobytem w szpitalu lub w domu opieki. *C. difficile* jest najczęstszą przyczyną biegunki szpitalnej. Wszelkie urządzenia medyczne, meble szpitalne, czy toalety mogą być zbiornikami dla przetrwalników *Clostridioides*. Kluczowa jest więc odpowiednia higiena rąk i używanie jednorazowych rękawiczek przez personel medyczny, gdyż może to spowodować korzystne przerwanie transmisji patogenu [11, 14, 15]. Nie mniej jednak, aby skutecznie zapobiegać ZCD należy podejmować wielokierunkowe interwencje. Placówki medyczne powinny skutecznie oczyszczać powierzchnie mogące stanowić rezerwuar bakterii, stosować sporobójcze środki czyszczące i dysponować środkami przeciwbakteryjnymi. Jak wskazują najnowsze badania, częstość występowania ZCD w warunkach pozaszpitalnych rośnie. Sugerować to może, że rozprzestrzenianie się *C. difficile* w społeczeństwie może również wynikać z kontaktu z ambulatoryjną opieką zdrowotną lub, że powszechne źródło infekcji jest wciąż słabo poznane. Wskazać należy również, że chorzy związani z pozaszpitalnym ZCD w porównaniu do szpitalnego zakażenia, charakteryzują się niższą śmiertelnością i krótszym czasem hospitalizacji [16-18].

Wśród czynników predysponujących do wystąpienia ZCD zalicza się przewlekłe choroby współistniejące, jak

niewydolność wątroby, niewydolność nerek, przewlekłe zapalne choroby jelit, zakażenie HIV, choroby nowotworowe i stosowana chemioterapia, a także wszystkie choroby związane z hipoalbuminemią i wyniszczeniem. Obarczone większym ryzykiem zakażenia są również osoby poddane zabiegom chirurgicznym, a zwłaszcza z zakresu chirurgii przewodu pokarmowego [8]. Odsetek pacjentów skolonizowanych przez *C. difficile* różni się w zależności od wieku, rodzaju zabiegu jakiemu został poddany, przyjmowania antybiotyków w okresie okołoperacyjnym i długości hospitalizacji. W okresie pooperacyjnym wiąże się to ze zwiększoną śmiertelnością, a zwłaszcza w momencie ZCD powikłanego z sepsą [4, 18].

Odsetek kolonizacji *C. difficile* wśród pacjentów, u których wystąpiła hospitalizacja różni się w zależności od wieku, choroby współistniejącej, kraju oraz występowania antybiotykoterapii [19-22]. W trakcie hospitalizacji częstość kolonizacji *C. difficile* waha się od 3 do 20% [23-25].

W badaniu Hensgens i wsp. (2011) wskazano, że w trakcie antybiotykoterapii oraz w pierwszym miesiącu po jej zakończeniu pacjenci mieli 7-10-krotnie zwiększone ryzyko zakażenia *C. difficile*. Samo ryzyko zakażenia ulegało zmniejszeniu w okresie 1-3 miesięcy po zakończeniu antybiotykoterapii. Wszystkie klasy antybiotyków, z wyjątkiem cefalosporyn I generacji i makrolidów, były związane z wystąpieniem ZCD. Cefalosporyny II i III generacji oraz karbapenemy były najsilniejszymi czynnikami ryzyka ZCD. Należy również zauważyć, iż wystąpienie kolonizacji niekoniecznie oznacza infekcję objawową. Szacuje się, że u ok. 25-30% bezobjawowych nosicieli rozwija się biegunka. Bezobjawowe nosicielstwo *C. difficile* może występować u ok. 4-15% osób zdrowych. Dodatkowo należy wskazać, iż przetrwalniki/spory *C. difficile* przeżywają w środowisku przez kilka miesięcy [26-28].

Patogeneza

Do ZCD dochodzi głównie w wyniku przeniesienia przetrwalników. Spory wykazują dużą odporność na kwasy, ciepło i antybiotyki. Główną ochroną przed ZCD jest prawidłowy mikrobiom jelitowy. W momencie dotarcia spor do jelita, kwasy żółciowe odgrywają istotną rolę w przekształceniu przetrwalników do form generatywnych [29]. Do wytwarzania kwasów żółciowych dochodzi w wątrobie; wpływają one na przyswajanie tłuszczów i witamin A, D, E i K w jelicie. Kwasy żółciowe wpływają na trawienie spożywanych pokarmów, pozytywnie oddziałują na motorykę przewodu pokarmowego, działając również na mikrobiom człowieka. Wyróżnia się kwasy żółciowe wtórne i pierwotne [30, 31]. Germinacja przetrwalników *C. difficile* zachodzi przez stymulację ze strony kwasów żółciowych [32]. Zakażenie *C. difficile*, prowadzi do zmniejszenia obecności wtórnych kwasów żółciowych, które są ujemnie skorelowane z wrażliwością na *C. difficile* [33]. Badanie Allegretti i wsp. (2016) wykazało, że stężenie wtórnych kwasów żółciowych jest wyższe w kale osób zdrowych w porównaniu z osobami z ZCD. Odmiennie, stężenie pierwotnych kwasów żółciowych w kale było wyższe u pacjentów

z nawracającym i pierwszym epizodem ZCD, w porównaniu z osobami zdrowymi [34].

W trakcie zaburzenia mikrobiomu jelita grubego dochodzi do kolonizacji *C. difficile*, co w krótkim czasie może doprowadzić do dominacji jelita grubego przez *C. difficile*, doprowadzając tym samym do infekcji objawowej [35]. Należy jednak zauważyć, iż duży odsetek ZCD, kończy się bezobjawowo, co dodatkowo ściśle zależy od wieku [36]. *Clostridioides difficile* jest odpowiedzialne za wytwarzane dwóch toksyn: A i B, powodujących patogenezę zakażenia. Toksyny te są enterotoksyczne oraz cytotoksyczne, jednakże toksyna A (TcdA) określana jest enterotoksyną A, a toksyna B (TcdB) cytotoksyną B. Toksyny A i B wytwarzane przez *C. difficile* działają głównie poprzez dwa mechanizmy. Obie toksyny są glukozylotransferazami, które powodują przerwanie struktury cytoszkieletu oraz połączeń ścisłych w komórkach nabłonkowych jelit. W rezultacie dochodzi do zaokrąglenia komórki, jej odłączenia i ostatecznie śmierci. Działanie toksyn prowadzi do uszkodzenia jelit oraz wywołania stanu zapalnego, co jest wynikiem przerwania bariery nabłonkowej. Ponadto, toksyny indukują produkcję mediatorów prozapalnych i cytokin, co prowadzi do apoptozy lub martwicy komórek nabłonkowych oraz komórek odpornościowych, a także do uszkodzenia błony śluzowej jelita [37, 38]. Ponadto, niektóre szczepy *C. difficile* produkują toksynę bierną, która to składa się z dwóch niezwiązanych polipeptydów, CdtA i CdtB. Po połączeniu tych polipeptydów toksyna nabywa charakter cytotoksyczny i enterotoksyczny [39].

Toksyny wytworzone przez *C. difficile* dostają się do cytozolu komórki gospodarza w siedmiu głównych etapach, tj.

- wiązanie toksyn z receptorem powierzchniowym komórki
- internalizacja toksyn za pośrednictwem receptora
- zakwaszenie endosomu
- powstawanie porów
- uwalnianie GTD do cytoplazmy komórki
- inaktywacja GTPaz Rho (białko Rho bierze udział w polimeryzacji aktyny, tym samym stabilizuje cytoszkielet komórki)
- działanie w komórce gospodarza (wywołane toksynami efekty cytopatyczne i cytotoksyczne) [40].

Toksyny powodujące cytopatyczne zmiany, prowadzą do kurczenia się i zaokrąglenia komórek. Powyższemu towarzyszą włókna retrakcyjne, odpowiedzialne za blokowanie sygnalizacji zależnej od Rho, co w konsekwencji prowadzi do rozerwania cytoszkieletu aktynowego i połączeń. To z kolei doprowadza do zwiększenia przepuszczalności nabłonka i w konsekwencji pojawienia się biegunki. Dodatkowo, ograniczona adhezja komórek prowadzi do apoptozy i utraty komórek, z powodu ograniczenia tworzenia nowych komórek nabłonka. Toksyny wytwarzane podczas ZCD mogą działać cytotoksycznie na komórki. Cytotoksyczność związana jest z aktywacją inflammasomu poprzez glikozylowany RhoA, co jest możliwą przyczyną zapalenia okrężnicy wywołanego przez *C. difficile*. Toksyny A i B wykazują zdolność do indukowania zaprogramowanej

śmierci komórki typu I (tj. apoptozy) i typu III (tj. martwicy) [40].

Do najbardziej wirulentnych i opornych na antybiotyki takie, jak fluorochionolony i klindamycynę należy szczep BI/NAP1/027. Szczep ten został zidentyfikowany jako szczep epidemiczny. *C. difficile* BI/NAP1/027 charakteryzuje się zwiększoną produkcją toksyn A i B. Nadprodukcja toksyn związana jest z delecją w genie TcdC powstałą w nukleotydzie 117. Hiperekspresja toksyn przez szczep NAP1/B1/027 prowadzi do wytwarzania toksyny A ok. 16 razy więcej i toksynę B ok. 23 razy więcej niż w szczepach kontrolnych [26, 41].

Objawy kliniczne

Nie jest niczym nadzwyczajnym stwierdzenie, iż ZCD może przebiegać bezobjawowo, mieć lekkie objawy, ciężkie, szybko występujące, czy może przebiegać jako postać nawracająca oraz doprowadzić do nosicielstwa. Jak wskazali w swojej pracy McDonald i wsp. (2018), czas inkubacji ZCD wynosi średnio 2-3 dni, ale istnieją również dowody wskazujące na okres inkubacji obejmujący ponad tydzień [42]. Obrazowanie chorego pokazuje zakażenie, które zazwyczaj ogranicza się swoim obszarem do okrężnicy, ale pojawiają się rzadkie zgłoszenia obejmujące zajęcie jelita cienkiego [43]. U większość chorych, ZCD objawia się łagodną biegunką, jednak często dochodzi do samodzielnego wyzdrowienia po 5-10 dniach zaprzestania leczenia antybiotykami. Początek biegunek wywołanych przez ZCD notowany jest w odstępie kilku tygodni od antybiotykoterapii, choć u większość przypadków biegunka objawia się w trakcie lub bezpośrednio po leczeniu. Objawem klinicznym ZCD jest wodnista biegunka, ale również występują m.in.: gorączka, wymioty, ból brzucha czy także nudności i utrata apetytu. Często dochodzi do występowania krwi utajonej w kale, jednakże same krwawienia występują rzadko. Znaczne odwodnienie, hipalbuminemia z obrzękami obwodowymi, wzdęcia brzucha, czy wystąpienie wstrząsu krążeniowego, to obraz kliniczny najcięższych ZCD. Dodatkowymi poważnymi powikłaniami ZCD może być perforacja okrężnicy, niewydolność nerek, rozdęcie okrężnicy, posocznica, porażenie jelit, ale także może dojść do zgonu [4, 5 13]. Objawy pozaokrężnicze ZCD są rzadkie, nie mniej jednak opisano również dodatkowe pozajelitowe objawy ZCD, m.in. zapalenie tkanki łącznej, zajęcie śledziony, infekcje kości, infekcje stawów okołoprotezowych, zajęcie czaszki w postaci ropni, zakażenia błony surowiczej opłucnej, czy też zapalenie osierdzia [44]. Śmiertelność z powodu ZCD wynosi ok. 2,3-3,7% zdiagnozowanych przypadków. Śmiertelność związana z powikłaniami ZCD takimi, jak toksyczne zapalenie jelita grubego, wynosi ok. 24-38% [45]. Gorsze rokowanie związane jest ze starszym wiekiem pacjenta, wysoką leukocytozą, hipalbuminemią i wysokim poziomem kreatyniny [46, 47]. Wykazano również, że ZCD wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka śmiertelności i dużym wpływem na całkowite koszty ochrony zdrowia w ciągu roku

następującego po zdarzeniu [48]. Wskazuje się, że po właściwej i skutecznej antybiotykoterapii wobec pierwszego ZCD, dochodzi do co najmniej jednego nawracającego ZCD u 18-35% pacjentów [26].

Diagnostyka

Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ETMKCZ) opracowało wytyczne dotyczące diagnostyki ZCD. Towarzystwo określiło, że żaden pojedynczy test nie wystarczy do samodzielnego potwierdzenia ZCD. Według ETMKCZ optymalizacja diagnostyki w kierunku ZCD wymaga połączenia wykorzystania dwóch testów. Pierwszy test, który należy wykonać powinien charakteryzować się wysoką ujemnością wartości predykcyjnej (m.in. test immunoenzymatyczny, test oparty na wykrywaniu dehydrogenazy glutaminianowej lub test amplifikacji kwasów nukleinowych). Kolejny test powinien charakteryzować się wysoką dodatnią wartością predykcyjną (jest to test immunoenzymatyczny toksyny A/B). Jeżeli pierwszy test wyszedł negatywny, wyklucza on ZCD. Jeżeli w pierwszym teście otrzymamy wynik dodatni, należy wykonać drugi test (na obecność toksyny A/B). Jeśli, w drugim teście uzyskamy wynik pozytywny, potwierdza to ZCD. W przypadku, jeżeli w drugim teście otrzyma się wynik ujemny, przypadek należy poddać ocenie i analizie klinicznej. Powyższa sytuacja może mieć miejsce w przypadku gdy: ZCD występują z poziomem toksyny poniżej progu wykrywalności lub, gdy uzyskaliśmy fałszywie ujemny wynik testu immunoenzymatycznego na obecność toksyny A/B. Próbkę, w których uzyskano ujemny wynik testu opartego na wykrywaniu dehydrogenazy glutaminianowej, ale pozytywny w kontekście obecności toksyny, muszą zostać ponownie przetestowane, ponieważ uzyskane wyniki są nieważne [49].

W celu rozpoznania ZCD, wykonać można również badanie endoskopowe. Jednakże, istotnym jest zaznaczenie, że nie należy wykonywać endoskopii u osób z potwierdzonym ZCD. Endoskopia jest wskazana, jeśli istnieją problemy diagnostyczne – występują typowe objawy ZCD utrzymujące się po wdrożeniu leczenia antybiotykami, jednak wyniki diagnostyczne w kierunku ZCD pozostają negatywne [50].

Badanie powinno być przeprowadzane wyłącznie na próbkach kału od pacjentów, którzy wykazują objawy biegunki, chyba że istnieje podejrzenie niedrożności jelit – w takiej sytuacji można rozważyć pobranie próbki z wymazu z odbytnicy. Jednak, jeżeli celem jest analiza epidemiologiczna, nie zaleca się przeprowadzania badań kału u pacjentów, którzy nie wykazują żadnych objawów. Ponadto, po zakończeniu skutecznego leczenia nie jest wskazane ponowne badanie na obecność *C. difficile*, ponieważ u wielu pacjentów test wykaże wynik pozytywny, co niekoniecznie oznacza potrzebę kontynuowania lub powtarzania terapii [4].

Zapobieganie zakażeniom

Celem zapobiegania rozprzestrzenienia się ZCD, należy wprowadzać strategię nastawioną na wykorzystanie

jednorazowych rękawiczek, ale także fartuchów, przez osoby odwiedzające chorych, ale co ważniejsze personel medyczny. Chorych należy izolować, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się zakażenia. Jeśli dojdzie do licznych zachorowań, to należy rozważyć kohortowanie chorych. Najistotniejszą czynnością w zapobieganiu lub ograniczeniu rozprzestrzeniania się zakażeń w warunkach ambulatoryjnych i w lecznictwie zamkniętym wydaje się być opracowanie odpowiednich procedur higienicznych. Procedury powinny uwzględniać dezynfekcję rąk po każdym kontakcie z pacjentem, dezynfekcję toalet, mebli, otoczenia chorego i sprzętu medycznego przy użyciu odpowiednich środków, czy utylizację odpadów medycznych. Każda osoba po kontakcie z pacjentem zakażonym *C. difficile* powinna przeprowadzić procedurę mycia rąk z wykorzystaniem wody i mydła, gdyż umożliwi to usunięcie znacznej ilości spor ze skóry dłoni. Preparaty na bazie alkoholu możliwe do stosowania na skórę rąk są skuteczne jedynie wobec form wegetatywnych. Preparaty zawierające środki działające na formy przetrwale *C. difficile* dopuszczone są jedynie do dezynfekcji powierzchni płaskich i narzędzi medycznych, a nie na skórę ze względu na ich wysoką toksyczność względem skóry. Zalecane jest, aby osoba zakażona *C. difficile* była izolowana w pokoju wyposażonym we własną toaletę. Zaleca się też, aby izolacja trwała do dwóch dni po ustąpieniu biegunki, a także do oddania uformowanego stolca. W zależności od wykorzystywanego preparatu na bazie chloru, skutecznymi stężeniem dla preparatu z podchlorynem sodu (NaClO) jest stężenie powyżej 200 mg/l, a dla chloropochodnych powyżej 100 g/l. Należy zauważyć, że dwutlenek chloru (ClO₂), wykazuje wysoką skuteczność biobójczą w zwalczaniu form wegetatywnych i zarodników *C. difficile*, ale również niskie zagrożenie dla zdrowia człowieka i środowiska [26, 51-53].

Leczenie

Leczenie pacjentów z infekcją *C. difficile* należy rozpocząć w momencie występowania objawów. Należy wyróżnić tutaj dwa antybiotyki – metronidazol i wankomycynę. Metronidazol jest stosowany do leczenia pacjentów z pierwszym zakażeniem lub pierwszym nawrotem, łagodnie przebiegającego ZCD, jeżeli oczywiście nie występują przeciwwskazania. Wankomycyna jest lekiem droższym od metronidazolu, jednak stanowi niezawodną metodą leczenia. Wankomycynę należy stosować w leczeniu ciężkich przypadków ZCD oraz w połączeniu z metronidazolem w ciężkich powikłanych zakażeniach. Chociaż pomiędzy powyższymi antybiotykami odpowiedzi na leczenie są praktycznie identyczne w łagodnej lub umiarkowanej chorobie, to leczenie wankomycyną jest preferowanym sposobem dla ciężkich przypadków. Spowodowane jest to wyższym odsetkiem wyleczeń u tych pacjentów, 97% dla wankomycyny, a 76% dla metronidazolu.

Jednakże stosunek nawrotów nie różnił się istotnie dla dwóch powyższych metod leczenia [54].

Kolejną substancją czynną wykorzystywaną w leczeniu ZCD jest fidaksozyna – antybiotyk makrocycliczny,

o większej aktywności niż wankomycyna i wąskim spektrum działania, skierowanym głównie przeciwko bakteriom Gram-dodatnim. Wysoka aktywność z minimalnym wchłanianiem ogólnoustrojowym, wysokie stężenie w kale i ograniczona aktywność wobec mikrobiomu jelitowego, sprawia, że fidaksoamycyna jest antybiotykiem, który może w przyszłości zapewnić bardziej selektywną terapię infekcji ZCD. Wskaźniki skuteczności terapii z wykorzystaniem

fidaksoamycyny były porównywalne do wankomycyny (88,2 vs. 85,8%). Jednakże, znacznie mniejszy odsetek pacjentów leczonych fidaksoamycyną niż wankomycyną miał nawrót infekcji (15,4 vs. 25,3%) [55]. Podobnie w innym badaniu Croock i wsp. (2012) wykazali, że fidaksoamycyna przoduje pod względem wyleczalności, a także występują rzadziej nawroty ZCD, niż po wankomycynie [56].

Tabela I. Antybiotykoterapia w różnych postaciach zakażenia *C. difficile* [42, 57, 58]

Antybiotyk Postać choroby, nawrót	Fidaksoamycyna	Metronidazol	Wankomycyna
postać lekka	200 mg doustnie 2x dziennie przez 10 dni	w ostateczności 500 mg doustnie, 3x dziennie przez 10 dni	125 mg doustnie 4x dziennie przez 10 dni
postać ciężka	200 mg doustnie 2x dziennie przez 10 dni		125 mg doustnie 4x dziennie przez 10 dni lub 500 mg 4x dziennie przez 10 dni
postać piorunująca		Metronidazol 500 mg doustnie 3x dziennie przez 10 dni / Wankomycyna 500 mg doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową 4x dziennie, dodatkowo metronidazol. Jeśli doszło do niedrożności jelit wankomycyna doodbytniczo (500 mg w 100 ml soli fizjologicznej jako lewatywa) 4x dziennie (10-14 dni)	
pierwszy nawrót	200 mg doustnie 2x dziennie przez 10 dni		doustnie 125 mg 4x dziennie przez 10 dni
drugi nawrót	200 mg doustnie 2x dziennie przez 10 dni		doustnie 125 mg 4x dziennie przez 10 dni, następnie strategia pulsu wankomycyny lub strategia stopniowego zmniejszania

W sytuacji częściowej niedrożności jelit, leczenie wankomycyną może obejmować zarówno jej podawanie doustne, jak i doodbytnicze. W przypadku wystąpienia całkowitej niedrożności jelit, zaleca się stosowanie wyłącznie wankomycyny w formie doodbytniczej. Ważne jest, aby zauważyć, że podawanie wankomycyny doodbytniczo niesie ze sobą pewne ryzyko, w szczególności ryzyko perforacji jelita grubego. Dlatego tę metodę leczenia powinno się rozważać jedynie w przypadku pacjentów, u których leczenie doustne nie przynosi oczekiwanych efektów. Ponadto, w niektórych przypadkach może zająć potrzeba wydłużenia czasu trwania terapii z 10 do 14 dni, zwłaszcza gdy odpowiedź na leczenie jest opóźniona [4].

Wykorzystywane są również inne antybiotyki, które wykazują potencjalne działanie aktywne przeciwko *C. difficile*; są to: ryfaksymina, tygecyklina, linezolid i fosfomycyna. Jednakże, należy stwierdzić, iż antybiotyki te nie są preferowane w leczeniu ZCD, a dodatkowo nie są uwzględnione w zaleceniach dotyczących leczenia ZCD. Mogą służyć jako alternatywa w leczeniu ZCD, w przypadku wyczerpania podstawowych opcji terapeutycznych. Kobiety w ciąży i karmiące piersią powinny być leczone doustnie wankomycyną w typowych dawkach [59-63]. Wykorzystywanie innych antybiotyków w trakcie leczenia ZCD, wiąże się z nawrotem oraz przedłużeniem się biegunki, dlatego wskazanym byłoby odstawienie antybiotyków współbranych. Jeżeli jednak niezbędnym jest, aby terapia była dalej stosowana, należy kontynuować terapię tak, aby niwelować ryzyko ZCD [64, 65].

Działanie probiotyków w leczeniu i profilaktyce ZCD jest mało poznane. Jednakże odpowiednia suplementacja probiotyków może zapobiegać oraz leczyć biegunkę

poantybiotykową. Specyficzne szczepy probiotyczne mogą powodować modulację błony śluzowej jelita wywołując antagonizm wobec patogenów poprzez wytwarzanie substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Dodatkowo, może dochodzić do korzystnej zmiany flory jelitowej i tworzyć barierę przed kolonizacją przez patogen, co może prowadzić do ograniczenia częstości zakażeń szpitalnych i nawrotów ZCD. Przykładowo suplementacja *S. boulardii* może wpływać na zmniejszenie częstości nawrotów *C. difficile*. Badania wykonane u dzieci i niemowląt potwierdzają skuteczność działań zapobiegawczych przeciwko biegunce związanej z *C. difficile* [66]. Jak wskazuje metaanaliza Patani R (2013) probiotyki, które podawane są jednocześnie z antybiotykami zmniejszają ryzyko wystąpienia ZCD [67]. Do podobnych wniosków doszedł Johnston BC i wsp. (2012), którego to metaanaliza wykazała, że profilaktyka probiotyczna prowadzi do znacznego zmniejszenia biegunki związanej z ZCD [68]. Biorąc pod uwagę doniesienia naukowe, ale również patofizjologię ZCD, możliwym jest, aby probiotyki stanowiły kluczowy element profilaktyki lub leczenia ZCD [4].

Badanie przeprowadzone przez Leav i wsp. (2010), wskazuje na kluczową rolę toksyny B w infekcji. Pacjenci z niskim poziomem przeciwciał specyficznych dla toksyny B, ale nie dla toksyny A, są bardziej skłonni mieć nawracającą chorobę [69]. Wiedza na temat występowania przeciwciał oraz ich wpływ na rozwój i zahamowanie zakażenia, prowadzi do badań nad dożylnym podawaniem immunoglobulin oraz przeciwciał monoklonalnych, które mogą być przydatne zarówno w leczeniu, jak i zapobieganiu nawrotom ZCD. Właściwie skierowana terapia immunologiczna byłaby nowatorskim i mniej szkodliwym dla organizmu

sposobem leczenia, ale także zapobiegania ZCD, ze względu na brak oddziaływania na naturalny mikrobiom chorego, w przeciwieństwie do tradycyjnych metod leczenia m.in. wankomycyną czy metronidazolem, które mogą doprowadzać do zaburzeń i wpływu na mikrobiom chorego. Pojawiają się coraz częstsze doniesienia o skutecznie przeprowadzanych badaniach wykazujących, że immunoterapia znacząco zmniejsza nawroty ZCD. Przykładem może być tu bezlotoksumab, czyli przeciwciało monoklonalne. Badanie przeprowadzone przez Gerding DN i wsp. (2018) wykazało, że zastosowanie bezlotoksumabu, u pacjentów z więcej niż 3 czynnikami ryzyka, wykazywało największą redukcję nawrotów ZCD w stosunku do placebo. Jak wykazano osoby z 1 lub 2 czynnikami ryzyka również mogą odnieść korzyści, choć mniejsze niż u osób obciążonych większym ryzykiem zakażenia. Niewątpliwie, preparat zawierający bezlotoksumab jest znaczącym osiągnięciem w profilaktyce nawracających ZCD, jednakże zastosowanie tego preparatu, jak i innych swoistych przeciwciał jest jeszcze ograniczone wysokimi kosztami i potencjalnymi skutkami ubocznymi [4, 70, 71].

Postępowanie z zakażeniami *C. difficile* na oddziale

Zakażenia *C. difficile* stanowią poważne wyzwanie w opiece zdrowotnej, szczególnie w warunkach szpitalnych. Zakażenia w podmiotach szpitalnych wymuszają skuteczną pielęgnację pacjentów, w celu zminimalizowania ryzyka przenoszenia patogenu oraz poprawienia wyników leczenia. Kluczowym elementem w zapobieganiu rozprzestrzenienia się ZCD jest izolacja pacjentów z potwierdzonym zakażeniem. Pacjenci powinni być umieszczani w jednoosobowych salach z własną toaletą, co zmniejsza ryzyko zakażeń krzyżowych [72], a w przypadku wzrostu zachorowań można rozważyć kohortowanie pacjentów [73]. Niezbędne jest także przestrzeganie rygorystycznych zasad higieny. Personel medyczny powinien stosować jednorazowe rękawiczki i fartuchy ochronne, a po każdym kontakcie z pacjentem myć ręce wodą i mydłem, ponieważ środki dezynfekcyjne na bazie alkoholu są niewystarczające do usunięcia przetrwalników *C. difficile* [74]. Regularne monitorowanie stanu pacjenta, zwracanie uwagi na objawy odwodnienia, ból brzucha i ogólne samopoczucie, jest niezbędnym elementem pielęgnacji. W razie potrzeby należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta [42]. Ważnym aspektem jest również edukacja pa-

cjenta i jego rodziny, co może pomóc w zapobieganiu nawrotom zakażeń oraz poprawić współpracę pacjenta z personelem medycznym [75]. Odpowiednie zarządzanie antybiotykoterapią ma kluczowe znaczenie w leczeniu pacjentów z ZCD, a szybkie wdrożenie leczenia farmakologicznego w przypadku wystąpienia objawów może być decydujące dla powodzenia terapii [76]. Ponadto, pacjenci z ZCD mogą doświadczać znacznego stresu, co wymaga zapewnienia im wsparcia emocjonalnego i psychicznego, aby ułatwić radzenie sobie z chorobą [77]. Wdrożenie tych procedur może znacząco wpłynąć na poprawę wyników leczenia oraz jakości życia pacjentów.

Podsumowanie

Wzrost liczby ZCD w ostatnich latach wskazuje na rosnące znaczenie tego patogenu jako jednego z kluczowych czynników etiologicznych zakażeń szpitalnych w krajach rozwiniętych. Jako Gram-dodatnia, przetrwalnikująca bakteria bytująca naturalnie w jelitowym mikrobiomie ludzi i zwierząt, *C. difficile* wykorzystuje zaburzenia równowagi mikrobiologicznej, szczególnie po antybiotykoterapii, do ekspansji i produkcji toksyn. Najsilniejszy związek z wystąpieniem choroby wykazują antybiotyki o szerokim spektrum działania, w tym fluorochinolony i klindamycyna, a szczególnie podatne na zakażenie są osoby w podeszłym wieku, przewlekłe chore i hospitalizowane. Transmisja fekalno-oralna oraz zdolność przetrwalnikowania czynią patogen trudnym do eliminacji, co zwiększa znaczenie standardów higieny i kontroli zakażeń. Obraz kliniczny zakażenia obejmuje szerokie spektrum – od łagodnych objawów jelitowych po ciężkie przypadki wymagające leczenia chirurgicznego. Skuteczna diagnostyka wymaga zastosowania kombinacji metod, co poprawia trafność wykrycia toksyn. W obliczu wzrostu częstości zachorowań oraz nawrotów, konieczne jest rozwijanie nie tylko nowych terapii (jak przeszczep mikrobioty jelitowej czy fidaksumycyna), ale również strategii prewencyjnych, w tym nadzoru nad antybiotykoterapią i analiz epidemiologicznych. W perspektywie kolejnych lat niezbędne będzie zintegrowane podejście łączące precyzyjną diagnostykę molekularną, innowacyjne rozwiązania terapeutyczne oraz badania nad immunoprofilaktyką, które mogą wyznaczyć nowe standardy postępowania w walce z ZCD.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.
Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 2016, 40: 95-99.
2. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009, 7(7): 526-536.
3. Cizek A, Masarikova M, Mares J, et al. Detection of Plasmid-Mediated Resistance to Metronidazole in *Clostridioides difficile* from River Water. *Microbiol Spectr* 2022, 10(4): e0080622.
4. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019, 38(7): 1211-1221.
5. Mada PK, Alam MU. *Clostridioides difficile* Infection [in:] StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/> (20.04.2024).
6. Turner NA, Smith BA, Lewis SS. Novel and emerging sources of *Clostridioides difficile* infection. *PLoS Pathog* 2019, 15(12): e1008125.

7. Kuiper GA, van Prehn J, Ang W, et al. Clostridium difficile infections in young infants: Case presentations and literature review. *IDCases* 2017, 10: 7-11.
8. Piekarska A, Panasiuk A, Stępień PM. Postępowanie w zakażeniach Clostridioides (Clostridium) difficile wraz z zasadami transferu mikrobioty jelitowej – rekomendacje polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. *Przegl Epidemiol* 2020, 74(1): 69-87.
9. Abukhalil AD, AbuKhdeir L, Hamed M, et al. Characteristics, Risk Factors, and Prevalence of Clostridioides difficile Among Hospitalized Patients in a Tertiary Care Hospital in Palestine. *Infect Drug Resist* 2021, 14: 4681-4688.
10. Jump RL. Clostridium difficile infection in older adults. *Aging health* 2013, 9(4): 403-414.
11. Davies K, Lawrence J, Berry C, et al. Risk Factors for Primary Clostridium difficile Infection; Results From the Observational Study of Risk Factors for Clostridium difficile Infection in Hospitalized Patients With Infective Diarrhea (ORCHID). *Front Public Health* 2020, 8: 293.
12. Jachowicz E, Pobjega M, Wójkowska-Mach J. Zakażenia Clostridium Difficile - narastający problem. *Prz Lek* 2018, 75(12): 598-601.
13. Guh AY, Kutty PK. Clostridioides difficile Infection. *Ann Intern Med* 2018, 169(7): 49-64.
14. Langley JM, LeBlanc JC, Hanakowski M, Goloubeva O. The role of Clostridium difficile and viruses as causes of nosocomial diarrhea in children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, 23(11): 660-664.
15. Miller AC, Sewell DK, Segre AM, et al. Risk for Clostridioides difficile Infection Among Hospitalized Patients Associated With Multiple Healthcare Exposures Prior to Admission. *J Infect Dis* 2020, 224(4): 684-694.
16. Fellmeth G, Yarlagadda S, Iyer S. Epidemiology of community-onset Clostridium difficile infection in a community in the South of England. *J Infect Public Health* 2010, 3(3): 118-123.
17. Juneau C, Mendias EN, Wagal N, et al. Community-Acquired Clostridium Difficile Infection: Awareness and Clinical Implications. *J Nurse Pract* 2013, 9(1): 1-6.
18. Turner NA, Anderson DJ. Hospital Infection Control: Clostridioides difficile. *Clin Colon Rectal Surg* 2020, 33(2): 98-108.
19. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, et al. Nosocomial Clostridium difficile colonisation and disease. *Lancet* 1990, 336(8707): 97-100.
20. Podlaszewska K, Małecka-Panas E, Gąsiorowska A. Zakażenie Clostridium difficile u pacjentów hospitalizowanych w oddziale gastroenterologicznym – analiza retrospektywna. *Pol Przegl Chir* 2018, 90(1): 7-12.
21. Shin JH, High KP, Warren CA. Older Is Not Wiser, Immunologically Speaking: Effect of Aging on Host Response to Clostridium difficile Infections. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016, 71(7): 916-922.
22. Hung YP, Lee JC, Lin HJ, et al. Clinical impact of Clostridium difficile colonization. *J Microbiol Immunol Infect* 2015, 48(3): 241-248.
23. Arvand M, Ruscher C, Bettge-Weller G, et al. Prevalence and risk factors for colonization by Clostridium difficile and extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in rehabilitation clinics in Germany. *J Hosp Infect* 2018, 98(1): 14-20.
24. Cui Y, Dong D, Zhang L, et al. Risk factors for Clostridioides difficile infection and colonization among patients admitted to an intensive care unit in Shanghai, China. *BMC Infect Dis* 2019, 19(1): 961.
25. Hung YP, Lin HJ, Wu TC, et al. Risk factors of fecal toxigenic or non-toxigenic Clostridium difficile colonization: impact of Toll-like receptor polymorphisms and prior antibiotic exposure. *PLoS One* 2013, 8(7): e69577.
26. De Roo AC, Regenbogen SE. Clostridium difficile Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg* 2020, 33(2): 49-57.
27. Hensgens MPM, Keessen EC, Squire MM, et al. Clostridium difficile infection in the community: a zoonotic disease? *Clin Microbiol Infect* 2012, 18(7): 635-645.
28. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67(3): 742-748.
29. Smith AB, Ocana JS, Zackular JP. From Nursery to Nursing Home: Emerging Concepts in Clostridioides difficile Pathogenesis. *Infect Immun* 2020, 88(7): e00934-19.
30. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2014, 30(3): 332-338.
31. Staels B, Fonseca VA. Bile acids and metabolic regulation: mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration. *Diabetes Care* 2009, 32(suppl 2): 237-245.
32. Zhu D, Sorg JA, Sun X. Clostridioides difficile Biology: Sporulation, Germination, and Corresponding Therapies for C. difficile Infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2018, 8: 29.
33. Jenior ML, Leslie JL, Young VB, Schloss PD. Clostridium difficile Alters the Structure and Metabolism of Distinct Cecal Microbiomes during Initial Infection To Promote Sustained Colonization. *mSphere* 2018, 3(3): e00261-18.
34. Allegretti JR, Kearney S, Li N, et al. Recurrent Clostridium difficile infection associates with distinct bile acid and microbiome profiles. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43(11): 1142-1153.
35. Ross CL, Spinler JK, Savidge TC. Structural and functional changes within the gut microbiota and susceptibility to Clostridium difficile infection. *Anaerobe* 2016, 41: 37-43.
36. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, et al. Asymptomatic Clostridium difficile colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis* 2015, 15: 516.
37. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, et al. Clostridium difficile Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica (Cairo)* 2014, 2014: 916826.
38. Rineh A, Kelso MJ, Vatansever F, et al. Clostridium difficile infection: molecular pathogenesis and novel therapeutics. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014, 12(1): 131-150.
39. Carman RJ, Stevens AL, Lyerly MW, et al. Clostridium difficile binary toxin (CDT) and diarrhea. *Anaerobe* 2011, 17(4): 161-165.
40. Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, et al. Clostridium difficile Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. *Toxins* 2016, 8(5): 134.
41. Fatima R, Aziz M. The Hypervirulent Strain of Clostridium Difficile: NAP1/B1/027 – A Brief Overview. *Cureus* 2019, 11(1): e3977.
42. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018, 66(7): 1-48.
43. Bartlett JG. Clostridium difficile Infection. *Infect Dis Clin North Am* 2017, 31(3): 489-495.
44. Urbán E, Terhes G, Gajdács M. Extraintestinal Clostridioides difficile Infections: Epidemiology in a University Hospital in Hungary and Review of the Literature. *Antibiotics (Basel)* 2020, 9(1): 16.

45. Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011, 8(1): 17-26.
46. Du H, Siah KTH, Ru-Yan VZ, et al. Prediction of in-hospital mortality of Clostridioides difficile infection using critical care database: a big data-driven, machine learning approach. *BMJ Open Gastroenterol* 2021, 8(1): e000761.
47. Kee VR. Clostridium Difficile Infection in Older Adults: A Review and Update on Its Management. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012, 10(1): 14-24.
48. Shorr AF, Zilberberg MD, Wang L, et al. Mortality and Costs in Clostridium difficile Infection Among the Elderly in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016, 37(11): 1331-1336.
49. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2016, 22(suppl 4): 63-81.
50. Salen P, Stankewicz HA. Pseudomembranous Colitis. [in:] StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470319/> (20.04.2024).
51. Augustyn W, Chruściel A, Hreczuch W, et al. Inactivation of Spores and Vegetative Forms of Clostridioides difficile by Chemical Biocides: Mechanisms of Biocidal Activity, Methods of Evaluation, and Environmental Aspects. *Int J Environ Res Public Health* 2022, 19(2): 750.
52. Joško-Ochojska J, Spandel L. Zakażenia Clostridium difficile jako problem zdrowia publicznego. *Probl Hig Epidemiol* 2014, 95(3): 568-573.
53. Olczak A, Grąbczewska E. Rzekomobłoniaste zapalenie jelit o etiologii Clostridium difficile. *Przegl Epidemiol* 2012, 66(1): 59-65.
54. Khanna S, Pardi DS. Clostridium difficile infection: management strategies for a difficult disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2014, 7(2): 72-86.
55. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med* 2011, 364(5): 422-431.
56. Crook DW, Walker AS, Kean Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012, 55 (suppl 2): 93-103.
57. Martirosian G. Zakażenia Clostridium difficile – aktualny punkt widzenia. *Narodowy Program Ochrony Antybiotyków*. 2015, https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Biuletyn/biuletyn-npoa-2015_4.pdf (20.04.2024).
58. Ooijsaar RE, Beurden YH, Terveer EM, et al. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2018, 24(5): 452-462.
59. Baines SD, Noel AR, Huscroft GS, et al. Evaluation of linezolid for the treatment of Clostridium difficile infection caused by epidemic strains using an in vitro human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66(7): 1537-1546.
60. Larson KC, Belliveau PP, Spooner LM. Tigecycline for the Treatment of Severe Clostridium difficile Infection. *Ann Pharmacother* 2011, 45(7-8): 1005-1010.
61. Ng QX, Loke W, Xinhui NF, et al. A systematic review of the use of rifaximin for Clostridium difficile infections. *Anaerobe* 2019, 55: 35-39.
62. Tariq R, Cho J, Kapoor S, et al. Low Risk of Primary Clostridium difficile Infection With Tetracyclines: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2018, 66(4): 514-522.
63. Tekin S, İrkören P, Sucu S, Kartal K. A Case of Clostridioides difficile infection of a pregnant woman treated with colectomy. *Infect Dis Clin Microbiol* 2022, 4(4): 293-298.
64. Gupta A, Savanti F, Singh B, et al. Risk Factors Associated With Clostridium difficile-Associated Diarrhea. *Cureus* 2021, 13(9): e18115.
65. Teng C, Reveles KR, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Clostridium difficile Infection Risk with Important Antibiotic Classes: An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci* 2019, 16(5): 630-635.
66. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The Use of Probiotics in the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea With Special Interest in Clostridium difficile – Associated Diarrhea. *Nutr Clin Pract* 2019, 24(1): 33-40.
67. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med* 2013, 7(2): 56-67.
68. Johnston BC, Ma SSY, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the Prevention of Clostridium difficile – Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012, 157(12): 878-888.
69. Leav BA, Blair B, Leney M, et al. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent Clostridium difficile infection (CDI). *Vaccine* 2010, 28(4): 965-969.
70. Al-Jashaami LS, DuPont HL. Management of Clostridium difficile Infection. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2016, 12(10): 609-616.
71. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis* 2018, 67(5): 649-656.
72. Balsells E, Filipescu T, Kyaw MH, et al. Infection prevention and control of Clostridium difficile: a global review of guidelines, strategies, and recommendations. *J Glob Health* 2016, 6(2): 020410.
73. Weber DJ, Anderson DJ, Sexton DJ, Rutala WA. Role of the environment in the transmission of Clostridium difficile in health care facilities. *Am J Infect Control* 2013, 41(5 suppl): 105-110.
74. WHO. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. WHO, Geneva 2009. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf (20.04.2024).
75. Martin JS, Monaghan TM, Wilcox MH. Clostridium difficile infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016, 13(4): 206-216.
76. Nuila F, Cadle RM, Logan N, Musher DM. Antibiotic Stewardship and Clostridium difficile – Associated Disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29(11): 1096-1097.
77. Guillemin I, Marrel A, Lambert J, et al. Patients' experience and perception of hospital-treated Clostridium difficile infections: a qualitative study. *Patient* 2014, 7(1): 97-105.