

# Zakażenia *Clostridium difficile*

Diagnostyka, terapia, profilaktyka

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

Prof. dr hab.med. **Gayane Martirosian**

Dr n.med. **Tomasz Ozorowski**



**Ministerstwo Zdrowia**

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących  
w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.:  
„Narodowy Program Ochrony Antybiotyków”

Moduł I „Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych  
dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2009 - 2013”



Ministerstwo Zdrowia



Narodowy  
Program  
Ochrony  
Antybiotyków

SEKRETARZ  
Ministerstwa

Andrzej Włodarczyk

2011-09-27

# Zakażenia *Clostridium difficile*

## Diagnostyka, terapia, profilaktyka

Waleria Hryniewicz

Gayane Martirosian

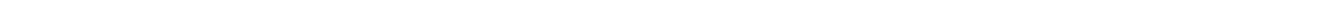
Tomasz Ozorowski

Warszawa , lipiec 2011

Opracowanie sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków” Moduł I „Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2009-2013”.

# Zakażenia *Clostridium difficile*

Diagnostyka, terapia, profilaktyka



**Copyright © 2011 by:**

**Waleria Hryniewicz  
Gayane Martirosian  
Tomasz Ozorowski**

**Warszawa 2011**

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](http://www.antybiotyki.edu.pl)

Wydanie pierwsze

**Wydawca:**

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków” Moduł I „Monitorowanie zakażeń szpitalnych oraz inwazyjnych zakażeń bakteryjnych dla celów epidemiologicznych, terapeutycznych i profilaktycznych na lata 2009 - 2013”

Projekt okładki:  
Magdalena Borek

ISBN 978-83-932196-8-1

---

# Zakażenia *Clostridium difficile*

Diagnostyka, terapia, profilaktyka

---

## Autorzy:

### **Waleria Hryniewicz**

Prof. dr hab.med. Waleria Hryniewicz  
Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej  
Narodowy Instytut Leków  
Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce  
Mikrobiologicznej

### **Gayane Martirosian**

Prof. dr hab.med. Gayane Martirosian  
Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Katedra i Zakład Histologii i Embriologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### **Tomasz Ozorowski**

Dr n.med. Tomasz Ozorowski  
Zespół ds. kontroli zakażeń szpitalnych:  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu  
Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera UM w Poznaniu  
Szpital Wojewódzki w Poznaniu



## Definicje

Przedstawione definicje zostały wprowadzone przez Centrum Kontroli Chorób w Atlancie w 2007 roku w celu ujednolicenia monitorowania chorób spowodowanych przez *Clostridium difficile* i są tożsame ze stanowiskiem europejskiej grupy badawczej – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [1,2]:

- Choroba związana z *Clostridium difficile* (CZCD): biegunka (luźny stolec, który dopasowuje się kształtem do pojemnika) 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 lub przy zastosowaniu innych metod
  - 2) stwierdzenie w badaniu endoskopowym lub w trakcie zabiegu *rzekomobłoniastego zapalenia jelit (colitis pseudomembranosa)*
  - 3) stwierdzenie *rzekomobłoniastego zapalenia jelit* w badaniu histopatologicznym
- Nawrót CZCD: epizod CZCD rozpoznany na podstawie wyżej wymienionych kryteriów, do którego dochodzi w okresie krótszym niż 8 tygodni od początku poprzedniego epizodu, którego objawy ustąpiły po/ lub bez leczenia
- Ciężka postać CZCD: pacjent ze stwierdzonym CZCD, u którego w ciągu 30 dni od początku CZCD zaistniała jedna z podanych poniżej sytuacji :
  - 1) Przyjęcie do szpitala w celu leczenia nabytego poza szpitalem zakażenia *C. difficile*
  - 2) Przyjęcie do Oddziału Intensywnej Terapii z powodu powikłań CZCD
  - 3) Wykonanie zabiegu operacyjnego (np. kolektomii) z powodu *megacolon toxicum*, perforacji jelita lub stwierdzenie zapalenia jelita grubego opornego na leczenie
  - 4) Zgon spowodowany CZCD w ciągu 30 dni od początku występowania objawów
- Podział CZCD w zależności od miejsca nabycia choroby
  - 1) CZCD związane z zakładem opieki zdrowotnej i z początkiem choroby w zakładzie: pacjent z CZCD, u którego objawy wystąpiły > 48 godz. od przyjęcia do ZOZ
  - 2) CZCD związane z zakładem opieki zdrowotnej z początkiem objawów choroby poza zakładem: objawy wystąpiły poza ZOZ w okresie < 4 tygodni od poprzedniego pobytu w ZOZ lub pojawiły się w okresie < 48 godz. od przyjęcia do zakładu, których powstanie mieści się jednak w okresie < 4 tygodni od poprzedniego pobytu w ZOZ
  - 3) CZCD nabyte poza ZOZ: pacjent, u którego objawy wystąpiły poza ZOZ lub w ciągu < 48 godz. od przyjęcia do zakładu a początek objawów nastąpił w okresie >12 tygodni od poprzedniego pobytu w ZOZ
  - 4) CZCD nabyte w nieokreślonym miejscu: pacjent, u którego objawy wystąpiły poza ZOZ w okresie 4-12 tygodni od wypisania z ZOZ, lub przypadek którego z innych powodów nie można przypisać do wymienionych wyżej grup 1-3
  - 5) CZCD nieznanego pochodzenia: pacjent z CZCD, ale z powodu braku danych przypadku nie można przypisać do wymienionych wyżej grup 1-4

Ognisko epidemiczne CZCD: pojawienie się 2 lub więcej powiązanych ze sobą przypadków w danym okresie czasu i określonej przestrzeni, biorąc pod uwagę zapadalność endemiczną.

- Nosicielstwo *C. difficile* jest stwierdzane u:
  - 3% populacji [3]
  - 20-40% hospitalizowanych pacjentów [4]
  - 50-60% noworodków i niemowląt i spada do 3% po 1 roku życia [5]
- Zakażenie *C. difficile* jest przyczyną 15-25% biegunek poantybiotykowych [6]
- Zapadalność na CZCD wśród hospitalizowanych pacjentów zależy m.in. od częstości stosowania antybiotyków w danym ośrodku i waha się w przedziale 1-10/1000 pacjentów [7,8,9]
- W grupie 2462 hospitalizowanych pacjentów biegunkę poantybiotykową stwierdzono u 4,9% pacjentów, w połowie zdiagnozowanych przypadków w kale wykryto toksynę *C. difficile* [10]
- W badaniu przeprowadzonym w Europie w 2002 roku w 212 szpitalach stwierdzono zapadalność na CZCD w 1,1 na 1000 hospitalizacji [11]
- W ciągu ostatnich lat zanotowano zdecydowany wzrost zapadalności na CZCD w USA i Europie: w USA w latach 2001-2005 liczba hospitalizowanych pacjentów z rozpoznaniem CZCD wzrosła o 100%, w 2005 roku zakażenie było stwierdzone u 0,77% hospitalizowanych [12]
- Częściowo za wzrost zapadalności na CZCD odpowiada pojawienie się i szybkie rozprzestrzenianie epidemicznego szczepu

NAP1 (North American Pulsed Field Type) - inaczej rybotypu PCR 027, inaczej B1/NAP1/027, powodującego zarówno szpitalne ogniska epidemiczne jak i regionalny wzrost zachorowań na CZCD [13]; epidemiczne rozprzestrzenianie szczepu NAP1 początkowo opisano w Kanadzie i USA i następnie w Wielkiej Brytanii, Francji, Holandii, Belgii [14]; w wielu szpitalach pojawienie się szczepu NAP1 powoduje kilkakrotne zwiększenie zapalności na CZCD (z 10 na 33, z 4 na 87 na 100000 pacjentów) [15]; w 2008 roku rybotyp 027 zidentyfikowano w 16 krajach Unii Europejskiej z częstością 0-76% szpitali danego kraju [16], w tym w 75% szpitali w Wielkiej Brytanii i 43% szpitali w Belgii; w niedawno opublikowanych wynikach badań w grupie 509 pacjentów zakażonych *C. difficile* z 34 krajów europejskich rybotyp 027 stwierdzono w 5% przypadków [17]

- Szczep epidemiczny, hiperwirulentny BI/NAP1 charakteryzuje się zwiększonym wytwarzaniem toksyn A i B (16-23 x więcej niż inne szczepy), wytwarzaniem toksyny przez dłuższy czas, produkcją dodatkowej binarnej toksyny, większą zdolnością do tworzenia spor, wysoką opornością na fluorochinolony i powodowaniem zakażeń o znacznie cięższym przebiegu klinicznym [18,19,20,21]
- W Polsce zapadalność na CZCD nie jest znana; opisywane są przypadki epidemicznego rozprzestrzeniania się szczepów *C. difficile* opornych na fluorochinolony oraz udział środowiska szpitalnego w zakażeniach [22,23]; przy ekstrapolacji danych dotyczących zapadalności z USA i Europy w szpitalu wojewódzkim (30000 hospitalizacji rocznie) może być stwierdzanych 30-260 a w szpitalu powiatowym (10000 hospitalizacji rocznie) 10-90 przypadków rocznie
- W środowisku pozaszpitalnym zauważalny jest wzrost zapadalności w populacjach bez czynników ryzyka wystąpienia zachorowania [24]; w jednym z badań wykazano, że wśród osób > 65 roku życia przyjmowanych do szpitala z powodu zakażenia *C. difficile* aż 46% nie otrzymywało antybiotyku w ciągu ostatnich 3 miesięcy [25]

## Czynniki ryzyka zakażeń *C. difficile*

- Stosowanie antybiotyków
  - Zastosowanie antybiotyku jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju zakażenia *C. difficile* [26,27]
  - Prawdopodobnie największe ryzyko stanowi stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, które znacząco niszczą mikroflorę jelitową i na które *C. difficile* wykazuje oporność [28,29,30]
  - Brak jest badań porównawczych, które mogłyby zróżnicować antybiotyki, na te które mniej lub bardziej predysponują do CZCD [31]; mimo zaznaczonego braku badań, podział na antybiotyki w zależności od ryzyka powstania CZCD przedstawia tabela 1 [29,30]
  - W szpitalach z wysoką endemiczną zapadalnością na *C. difficile*, nawet jednorazowa dawka antybiotyku podawana jako profilaktyka okołoperacyjna może prowadzić do rozwoju zakażenia [32].

Tabela 1. Antybiotyki wg ryzyka powodowania CZCD [29,30]

Wysokie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Niskie ryzyko
Cefalosporyny II i III generacji Klindamycyna Fluorochinolony Penicyliny o szerokim spektrum działania z inhibitorami ( oprócz tykarcyliny z klawulaniumem i piperacyliny z tazobaktamem )	Makrolidy Kotrimoksazol Karbapenemy Amoksycylina Ampicylina Piperacylina/tazobaktam Tykarcylina/klawulanium Tygecyklina	Cefalosporyny I generacji Nitrofurantoina Aminoglikozydy Rifampicyna Metronidazol Wankomycyna Tetracyklina Penicylina Kloksacylina

- Rola inhibitorów pompy protonowej (PPI) i antagonistów receptorów H2
  - Jako czynników ryzyka CZCD:
    - na próbie 1187 hospitalizowanych pacjentów wykazano, że CZCD wystąpiło u 4,1% leczonych PPI, a w grupie kontrolnej tylko u 2,1% [33];
    - w trzech badaniach, w których CZCD stanowiły powikłanie po hospitalizacji, stwierdzono iloraz szans OD 3,6, 1,9 i 1,7 dla zastosowania PPI i 1,5 dla blokerów receptorów H2 [34,35,36]
    - w populacji pozaszpitalnej dostosowane ryzyko względne inhibitorów pompy protonowej dla rozwoju CZCD



- wyniosło 3,5 [37]
  - w metaanalizie z 12 badań, obejmujących 2958 pacjentów z CZCD stwierdzono iloraz szans OR = 1,5 dla antagonistów receptorów H2 i 2,0 dla PPI [38]
  - *Jako czynników ryzyka nawrotów CZCD lub rozwinięcia jej ciężkiej postaci:*
    - w nielicznych badaniach nie stwierdzono aby PPI i antagoniści receptorów H2 stanowiły czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu i nawrotów CZCD [39]
    - w jednym badaniu stwierdzono, że PPI mogą stanowić czynnik ryzyka nawrotu choroby [40]
- **Wiek pacjenta**
    - szczególnie predysponowane są osoby > 65 roku życia, u których zakażenia występują 20-krotnie częściej niż u osób < 20 roku życia [41]
    - zapadalność w poszczególnych grupach wiekowych prezentują dane brytyjskie [42]
      - > 65 roku życia: 200/100000
      - 45-64 rok życia: 30/10000
      - 5-14 rok życia: bardzo mała zapadalność
    - Zapadalność na CZCD u dzieci poniżej 1 roku życia jest trudna do oceny ze względu na bardzo wysoki odsetek nosicielstwa *C. difficile*, dochodzący do 70% w zależności od wieku dziecka i w około 20-70% przypadków są to szczepy toksynotwórcze [5,43]
  - **Hospitalizacja**
    - hospitalizacja stanowi wysoki czynnik ryzyka kolonizacji szczepami *C. difficile* (u 20-30% pacjentów leczonych w szpitalu vs. 3% w ogólnej populacji) [3,44]
    - wykazano wysoki stopień skażenia środowiska szpitalnego szczepami *C. difficile*, w szczególności toalet i rąk personelu [45]; rozprzestrzenianiu *C. difficile* w środowisku szpitalnym sprzyjają w szczególności:
      - brak aktywności środka alkoholowego stosowanego do antyseptyki rąk wobec spor *C. difficile* [46]
      - wysoka zdolność do przeżywania na powierzchniach szpitalnych i brak aktywności większości środków dezynfekcyjnych wobec spor *C. difficile* [47]

## Obraz kliniczny

- W ok. 90% przypadków w wywiadzie stwierdzane jest stosowanie antybiotyków w okresie 1-8 tygodni przed wystąpieniem objawów; nawet jednorazowa dawka antybiotyku może spowodować CZCD; najczęściej objawy występują między 5-10 dniem leczenia; objawy mogą wystąpić po 1 dniu leczenia i nawet aż po 10 tygodniach od zakończenia antybiotykoterapii [48]
- Obraz kliniczny obejmuje bardzo szeroki zakres intensywności objawów, od łagodnej biegunki do ciężkiego zapalenia jelita grubego z niedrożnością i okrężnicą olbrzymią *megacolon toxicum*; najczęstszymi objawami są biegunka ze skurczowymi bólami brzucha, nieznacznie podwyższona temperatura ciała i leukocytoza [48,49];
- Częstość występowania objawów towarzyszących biegunce [49,50]
  - Gorączka 30-50%
  - Leukocytoza 50-60%
  - Bóle brzucha 20-33%
- Średnia wartość leukocytów we krwi ok. 15000/mm<sup>3</sup> [51]
- Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego występuje u ok. 25% pacjentów z ciężkim przebiegiem; kolonoskopia jest mało czułym badaniem w diagnozowaniu CZCD, ale identyfikacja błon rzekomych jest wysoce specyficzna dla tego zakażenia
- Bardzo ciężka postać CZCD (*megacolon toxicum*, wstrząs, kolektomia, zgon) występuje u około 3 % chorych i aż u 11% zakażonych hiperwirulentnym szczepem NAP1 [52]
- Ciężkie i powikłane CZCD w 37% przypadków przebiega bez biegunki i może mieć obraz kliniczny tzw. „ostrego brzucha” [52]
- Kolektomia jest wykonywana u 0,5% chorych [12]
- Powikłania: odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, perforacja jelita, *megacolon toxicum*, enteropatia wysiękowa; powikłania pozajelitowe zdarzają się bardzo rzadko (bakteriemia, ropień śledziony, zapalenie kości)
- Nawroty występują u ok. 20% chorych [53]
- Śmiertelność związana z CZCD:
  - U pacjentów wymagających leczenia w Oddziale Intensywnej Terapii: 6,1% [54]
  - U zakażonych szczepem epidemicznym NAP1: w niektórych badaniach aż 16,7% [55]

- Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu CZCD: wiek > 70 roku życia, leukocytoza > 20000/mm<sup>3</sup>, (czy chodzi o leukocytozę?) poziom kreatyniny > 2 mg/dl, poziom albumin < 2,5 d/dl, odchylenia wykazane w badaniu tomografii komputerowej wskazujące na proces zapalny w obrębie jelita grubego, zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 30 dni, wcześniejsze leczenie immunoglobulinami [56,57]

## Diagnostyka

□ Badania diagnostyczne opierają się na:

- Stwierdzeniu obecności *C. difficile* w kale poprzez wykonanie posiewu lub poprzez wykrywanie antygenu lub produktów metabolizmu bakterii; badania te wykrywają szczepy wytwarzające i niewytwarzające toksyny; należy zaznaczyć, że nosicielstwo jest stwierdzane u 3% społeczeństwa i 20-40% hospitalizowanych; posiew i identyfikacja *C. difficile* wykonywane są również w celach epidemiologicznych i oceny lekowrażliwości; badanie na obecność GDH (glutamate dehydrogenase \_ dehydrogenazy glutaminianowej) może być wykonywane za pomocą szybkich testów lateksowych
- Wykrywaniu toksyny A i B odczynem aglutynacji lateksowej oraz w badaniu neutralizacji cytotoksyczności na hodowli komórkowej

Tabela 2. Czulość i swoistość testów diagnostycznych do wykrywania *C.difficile* [58,59,60]

Test	Czulość	Swoistość	PPV <sup>1</sup>	NPV <sup>2</sup>
Średnia dla wykrywania toksyny A <sup>3</sup>	60%	95%	88%	97%
Średnia dla wykrywania toksyny A+B <sup>3</sup>	70%	98%	92%	97%
Posiew	90-100%	Wykrywają również nosicielstwo		
EIA dla wykrywania GDH (dehydrogenazy glutaminianowej)	96-100%			
Neutralizacja cytotoksyczności komórkowej	70-100%	90-100%		
Endoskopia	50%	95-100%		

<sup>1</sup> dodatnia wartość przewidywalna

<sup>2</sup> ujemna wartość przewidywalna

<sup>3</sup> w porównaniu z badaniami cytotoksyczności komórkowej

Wykrywanie toksyn w kale w badaniu neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej charakteryzuje się największą czulością i specyficznością, jednakże nie jest badaniem dostępnym w laboratoriach szpitalnych i trwa ok. 3 dni

Wykrywanie toksyny A i B za pomocą testów lateksowych może być dostępne w każdym laboratorium szpitalnym, jednakże testy charakteryzują się mniejszą czulością niż badanie neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej

Ze względu na niską czulość wykrywania toksyny w dostępnych testach lateksowych rozważane jest stosowanie skojarzonych badań :

- Badanie kału w kierunku toksyn A i B *C. difficile* za pomocą szybkich testów: wynik dodatni raportowany jest zwrotnie; wynik ujemny wymaga potwierdzenia w badaniu neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej [ 61,62]
- Wykrywanie *C. difficile* w kale w badaniu I-rzutu poprzez identyfikację antygenu GDH; badanie ujemne oznacza wydanie wyniku ujemnego; badanie dodatnie wymaga potwierdzenia obecności toksyn szybkimi testami lateksowymi lub oceny neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej; wykonywanie posiewów zalecane jest gdy wynik badania przesiewowego jest dodatni ale nie stwierdzono toksyn w kale [63]
- Powtórzenie badania na obecność toksyn A i B zwiększa czulość o 5-10% ale znacząco podwyższa koszt diagnostyki [64]
- Wykonywanie badań w kierunku obecności toksyn A i B nie jest zalecane u dzieci < 1 roku życia ze względu na wysoką częstość nosicielstwa *C. difficile*, w tym również szczepów produkujących toksyny [65]
- Endoskopia: wykrycie rzekomobłoniastego zapalenia jelita jest wysoce specyficzne dla zakażenia *C. difficile*, jednakże charakteryzuje się niewielką czulością (ok. 50%); ponieważ 1/3 zmian występuje w prawej części jelita grubego zalecane jest wykonywanie kolonoskopii a nie sigmoidoskopii [66]
- Tomografia komputerowa jamy brzusznej: może być wykonana w ciężkich postaciach CZCD; w badaniu można stwierdzić zgrubienie ściany jelita grubego, wodobrzusze, oraz obraz typu "podwójnego halo" [67]
- Obecne na rynku testy do wykrywania toksyn *C. difficile* różnią się znacząco czulością, którą przedstawia tabela 3 [68,69]

Tabela 3. Porównanie czułości i swoistości dostępnych komercyjnie testów do wykrywania toksyn *C. difficile* [68, 69]

Test	Czułość	Specyficzność
TechLab Tox A/B II	83%	99%
TechLab Tox A/B Quik Chek	84%	100%
BioMerieux VIDAS	76%	93%
Meridian Immunocard	90%	99%
Remel Xpect	82%	96%
Gene-Xpert <i>C. difficile</i>	93%	94%

- Propozycje diagnostyki zakażeń *C. difficile* zostały przedstawione przez Society for Healthcare Epidemiology of America i Infectious Diseases Society of America w 2010 roku oraz European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases w 2009 roku i ich wspólne wnioski przedstawia tabela 4 [70,71]

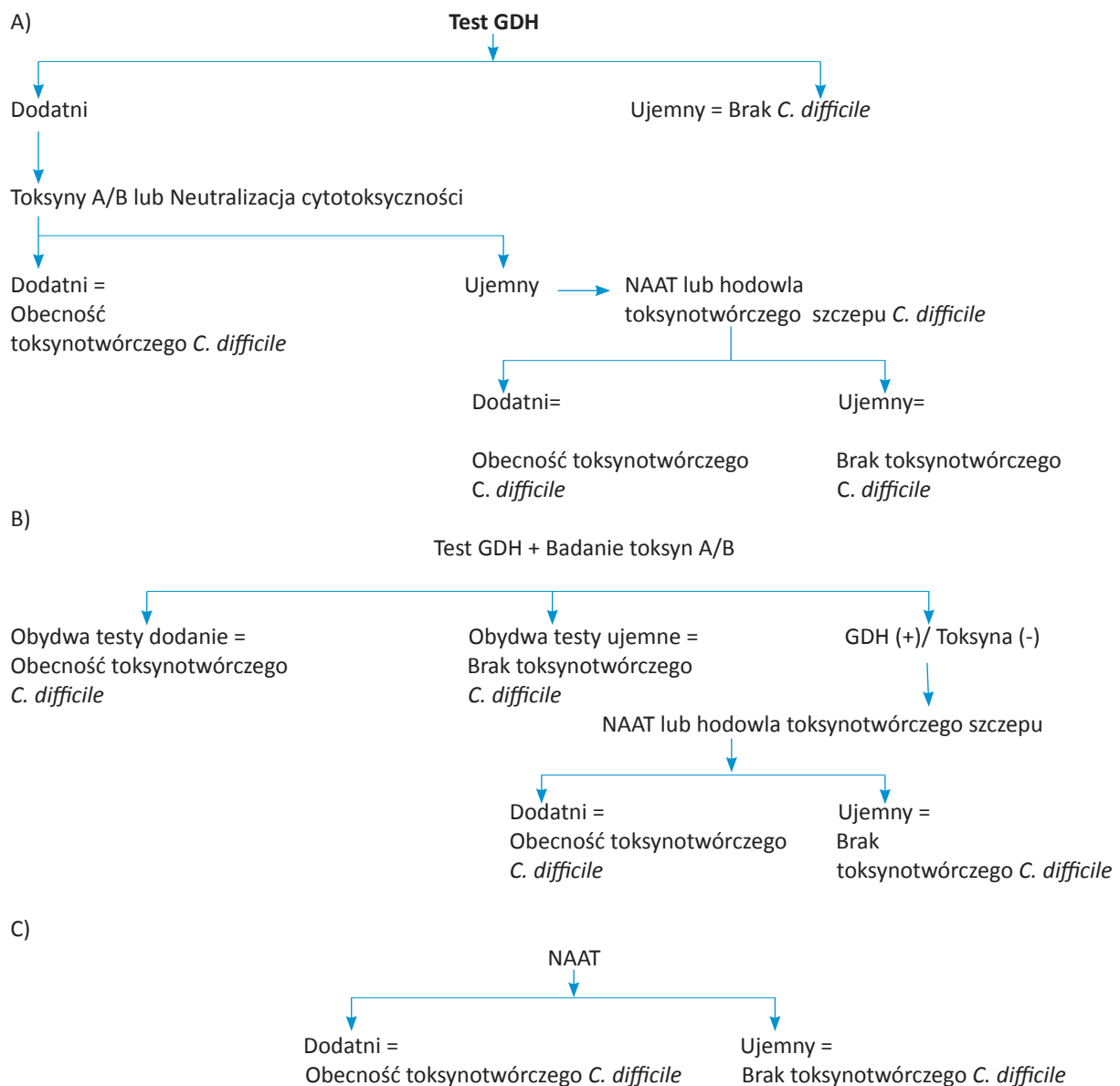
Tabela 4. Porównanie zaleceń SHEA, IDSA i ESCMID w diagnostyce zakażeń *C. difficile* [70,71]

	SHEA/IDSA	ESCMID
Wskazania do wykonywania badania	Badanie w kierunku <i>C. difficile</i> powinno być wykonywane tylko w kale biegunkowym (nieuformowanym) z wyjątkiem pacjentów z objawami niedrożności jelit. Badanie kału w kierunku <i>C. difficile</i> u osób bez objawów oraz jako kontrola leczenia jest nieuzasadnione za wyjątkiem niektórych wskazań epidemiologicznych	Badanie powinno być wykonywane tylko w przypadku nieuformowanego kału Badanie kału w kierunku <i>C. difficile</i> powinno być wykonywane u wszystkich pacjentów z potencjalnie zakaźną biegunką i ujemnymi badaniami w kierunku innych enteropatogenów, niezależnie od wieku, wcześniejszej antybiotykoterapii, chorób towarzyszących, stosowania innych leków i miejsca nabycia zakażenia (szpitalne – pozaszpitalne) Wszyscy pacjenci, hospitalizowani w ciągu 3 miesięcy przed wystąpieniem biegunki powinni być badani w kierunku <i>C. difficile</i>
Zalecenia badania I rzutu	Brak zaleceń, jedynie omówione metody	Zalecany jest dwuetapowy algorytm badań wykrywających toksyny A/B za pomocą testów immunoenzymatycznych, lub antygeny bakteryjne w kale: Pierwszy etap obejmuje: 1) wykrywanie toksyn A i B za pomocą testów immunoenzymatycznych; albo 2) wykrywanie GDH, lub Real-time PCR w kierunku toksyny B Badanie ujemne raportowane jest jako ujemne, badanie dodatnie wymaga wykonania II etapu i potwierdzenia odpowiednio testem RT-PCR i/lub testem neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej wyników uzyskanych w etapie pierwszym.

Inne uwagi	<p>Posiew kału jest najczulszym badaniem użytecznym w celach epidemiologicznych jednakże ze względu na czas trwania jest badaniem niepraktycznym z klinicznego punktu widzenia; ze względu na dużą czułość i specyficzność posiew kału z wykrywaniem produkcji toksyn przez wyhodowany szczep nadal uchodzi za złoty standard wobec którego porównywane są inne testy diagnostyczne</p> <p>Badanie immunoenzymatyczne w kierunku toksyny A i B jest mniej czułe aniżeli badanie cytotoksyczności komórkowej i stanowi suboptymalną alternatywę diagnostyczną</p> <p>Badanie toksyny jest najbardziej istotne klinicznie jednakże charakteryzuje się niską czułością. Jedną z metod zwiększenia czułości jest badanie dwustopniowe przy zastosowaniu testów immunoenzymatycznych do wykrywania GDH (dehydrogenazy glutaminianowej) jako wstępne badanie przesiewowe i następnie w próbkach dodatnich określenie cytotoksyczności komórkowej lub założenie hodowli z wykrywaniem produkcji toksyn przez szczep wyhodowany; wyniki różnią się w zależności od czułości badania w kierunku GDH i do czasu pojawienia się danych pochodzących z większej liczby badań ten sposób postępowania ma <b>pośrednią</b> rekomendację</p> <p>Badanie PCR charakteryzuje się szybkością, wysoką czułością i specyficznością jednakże konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań aby zalecać to badanie jako rutynowe</p>	<p>W porównaniu z posiewem i oznaczaniem toksynotwórczości wyhodowanego szczepu, inne badania diagnostyczne, z wyjątkiem badań genetycznych, charakteryzują się zbyt niską do zaakceptowania czułością</p>
------------	---	--

- Zalecenia American Society of Microbiology w kierunku diagnostyki zakażeń *Clostridium difficile* [72]
  - Badanie w kierunku toksynotwórczych szczepów *C. difficile* należy ograniczyć do pacjentów z  $\geq 3$  luźnymi wypróżnieniami w ciągu 24 godz., za wyjątkiem przypadku podejrzenia niedrożności jelit
  - Ze względu na niską czułość nie jest zalecane stosowanie do celów diagnostycznych tylko i wyłącznie testów EIA wykrywających toksyny A/B *Clostridium difficile*
  - Wykrywanie antygeny GDH jest zalecane jako badanie przesiewowe zakażeń *C. difficile*; udowodniono wysoką czułość i negatywną wartość predykcyjną tego testu;
  - Dodatkowo wyniki testu GDH należy potwierdzić innymi metodami; pozytywny wynik GDH razem z pozytywnym wynikiem testu A/B EIA lub pozytywnym wynikiem testu neutralizacji cytotoksyczności lub pozytywnym wynikiem testu PCR (NAAT - amplifikacja kwasów nukleinowych) jest raportowany jako zakażenie toksynotwórczym szczepem *C. difficile*
  - Jeżeli w teście A/B EIA lub teście neutralizacji cytotoksyczności uzyska się negatywne wyniki, należy wykonać test PCR (NAAT) lub założyć hodowlę celem oznaczenia produkcji toksyn przez wyhodowany szczep
  - Laboratorium może wykorzystać metodę NAAT do wykrywania genów toksyn *C. difficile* jako jedyną metodę diagnostyczną

- Wykonywanie powtórnych badań po uzyskaniu dodatnich wyników (np. jako ocena skuteczności leczenia) nie jest zalecane, ponieważ pacjent może być nosicielem toksynotwórczych szczepów przez lata po ustąpieniu objawów klinicznych; powtórne badania są zalecane tylko w przypadku nawrotu choroby po wyleczeniu poprzedniego epizodu; wykonywanie powtórnych badań po uzyskaniu negatywnych wyników nie jest zalecane jeżeli zastosowano jeden z wymienionych poniżej algorytmów diagnostycznych (Ryc.1), ponieważ charakteryzuje je wysoka czułość.
- Ponad 50% noworodków jest skolonizowana toksynotwórczymi szczepami *C. difficile*; badanie w kierunku zakażeń *C. difficile* w tej grupie wiekowej powinno być przeprowadzone tylko po konsultacji z klinicystami

Rycina 1. Algorytmy badania w kierunku *C. difficile* wg American Society of Microbiology**Legenda**

GDH - dehydrogenaza glutaminianowa

NAAT – test amplifikacji kwasów nukleinowych

W ostatnich latach w związku z doniesieniami o ogniskach ciężkich zakażeń o podwyższonej śmiertelności wywołanych przez hiperepidemiczny szczep *C. difficile* 027/NAP1/BI, produkujący większe ilości toksyn A i B a także toksynę binarną i posiadający delecję wielkości 18 bp i 1bp w pozycji 117 w genie *tcdC* (negatywny regulator toksynotwórczości), zarówno w Ameryce Północnej jak i w Europie i innych krajach, powstaje potrzeba jak najszybszego wykrywania takich szczepów. Jest to ważne zarówno z punktu widzenia terapeutycznego, jak i odpowiedniego postępowania epidemiologicznego. Taką możliwość daje test Gene-Xpert *C. difficile* PCR jednocześnie wykrywający toksynę B, toksynę binarną, a także określający hiperepidemiczny typ 027/NAP1/BI (test zawiera startery i sondy do wykrywania sekwencji w genach toksyny B (*tcdB*), toksyny binarnej (*cdt*) i delecji *tcdC* nt 117). Test wykazał wyższą czułość i swoistość w porównaniu z testami immunoenzymatycznymi, a także testem cytotoksyczności [73,74].

## Leczenie

### I rzut choroby

#### Odstawienie antybiotyku

- Odstawienie antybiotyku jest wystarczające do ustąpienia objawów u 23% pacjentów w ciągu 48-72 i może być wystarczające u pacjentów z łagodną postacią zakażenia [75]
- Dalsze stosowanie antybiotyku, który był przyczyną zakażenia *C. difficile* skutkowało utrzymywaniem się objawów u 40% chorych (7 z 17) vs. u żadnego z tych (10 z 10) u których antybiotyk był odstawiony [76]
- Brakuje badań oceniających efekt zmiany antybiotykoterapii na antybiotyki o teoretycznie mniejszym potencjale wywołania zakażeń *C. difficile*, jednakże należy rozważyć możliwość zakończenia antybiotykoterapii lub zamiany na antybiotyk o węższym spektrum działania
- Jeżeli nie można przerwać antybiotykoterapii która doprowadziła do CZCD zalecana jest zmiana antybiotyku na jeden z grupy niskiego ryzyka wywołania CZCD

#### Odstawienie inhibitorów pompy protonowej

- Brak jest publikacji wskazujących na zwiększenie skuteczności leczenia zakażeń *C. difficile* po odstawieniu PPI; w jednym z badań wykazano, że stosowanie tej grupy leków nie stanowi czynnika ryzyka cięższego przebiegu zakażenia *C. difficile* [39]

#### Stosowanie leków zapierających

- stosowanie leków zapierających w zakażeniach *C. difficile* do niedawna nie było zalecane [77,78] ze względu na zatrzymanie pracy jelit, intensywne namnażanie się szczepów *C. difficile* i zwiększenie absorpcji toksyn [79]
- wpływ stosowania leków powodujących zaparcia na CZCD analizowano do tej pory jedynie w 2 badaniach, w jednym z nich, na niewielkiej grupie chorych nie stwierdzono negatywnego wpływu leków zwalniających motorykę przewodu pokarmowego głównie loperamidu na przebieg zakażenia [80]; w drugim badaniu porównano małą grupę 6 pacjentów których leczono loperamidem z grupą kontrolną bez loperamidu, u leczonych stwierdzono nieznaczne wydłużenie czasu trwania biegunki [81]
- równocześnie brak jest dowodów na to, że leki powodujące zaparcia wspomagają leczenie czy też skracają czas trwania objawów; na podstawie przesłanek teoretycznych można założyć, że stosowanie tej grupy leków może utrudniać ocenę ustępowania objawów oraz utrudniać docieranie leków doustnych do jelita grubego [82]

#### Wankomycyna i metronidazol

- Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu CZCD jest metronidazol lub wankomycyna podawane doustnie [70, 83]
- Dawkowanie i okres leczenia: metronidazol 4 x 250 mg lub 3 x 500 mg a wankomycyna 4 x 125- 500mg, oba leki podawane przez 10-14 dni [70, 84]
- Wcześniejsze zalecenia wskazują na konieczność ograniczenia stosowania wankomycyny ze względu na ryzyko rozprzestrzeniania się enterokoków opornych na wankomycynę [85]; jednakże potwierdzono również negatywny wpływ metronidazolu na szerzenie się VRE (wanokomycynooporne enterokoki), natomiast uzyskano sprzeczne wyniki dotyczące doustnej wankomycyny [86]
- Skuteczność kliniczna metronidazolu i wankomycyny jest porównywalna w łagodnych i umiarkowanych CZCD, natomiast wankomycyna jest skuteczniejsza w ciężkich postaciach choroby (76 vs. 97%) [87]; przewaga wankomycyny w ciężkich zakażeniach nie została potwierdzona dla szczepów BI/NAP1/027; ryzyko nawrotów choroby jest porównywalne dla leczonych metronidazolem jak i wankomycyną

- Ciężka postać CZCD, dla której wykazano przewagę wankomycyny nad metronidazolem, definiowana była w przypadku uzyskania sumy  $\geq 2$  punktów na podstawie kryteriów przedstawionej poniżej [87]:
  - Wiek  $> 60$  r.ż.: = 1 punkt
  - Gorączka  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  = 1 punkt
  - Albuminy  $< 2,5$  mg/dl = 1 punkt
  - Leukocyty  $> 15000$  /mm<sup>3</sup> = 1 punkt
  - W endoskopii cechy rzekomobłoniastego zapalenia jelit = 2 punkty
  - Leczenie w Oddziale Intensywnej Terapii = 2 punkty
- Niepowodzenia w leczeniu metronidazolem stwierdzone są w 16-38% [88,89]
- W leczeniu bardzo ciężkiej postaci CZCD, przebiegającej z niedrożnością jelit należy podawać wankomycynę doustnie 4 x 500 mg i metronidazol dożylnie 3 x 500 mg [70]; w przypadku niedrożności wankomycyna może być ponadto podawana przez cewnik bezpośrednio do jelita grubego w dawce 500 mg w 100 ml roztworu soli fizjologicznej podawanej co 6 godz. [70]
- Ocena skuteczności leczenia: przy skutecznym leczeniu czas trwania objawów wynosi w leczeniu metronidazolem średnio 4,6 dnia, a wankomycyną średnio 3 dni [90]

#### Nawrót choroby:

- Do nawrotu dochodzi w około 20% przypadków
- Z reguły następuje po 3-21 dniach od zakończenia leczenia (aż do 4-8 tygodni od zakończenia leczenia [91])
- Nawrót nie wynika z oporności *C. difficile* na zastosowany wcześniej lek [92]
- Nawrót w połowie przypadków jest powodowany przez ten sam szczep [83]
- Czynniki ryzyka nawrotów:
  - Przebyty już wcześniej nawrót – ryzyko wzrasta wraz z kolejnym nawrotem: 15-35% po 1 epizodzie i 33-65% po  $> 2$  epizodach [94,95,96]
  - słaba odpowiedź układu odpornościowego pacjenta i zbyt mały poziom wytwarzanych przeciwciał pełniących funkcję antytoksyn, przede wszystkim zauważalna u osób w podeszłym wieku [97]
- Leczenie nawrotu
  - Ponieważ obecność toksyny *C. difficile* utrzymuje się przez dłuższy czas po wyleczeniu, należy w diagnostyce różnicowej brać pod uwagę również inne przyczyny biegunki
  - Zalecane jest zastosowanie tego samego leku, z pomocą którego wyleczono pierwszy epizod, z wyjątkiem sytuacji gdy drugi epizod ma cięższy przebieg, w tej sytuacji należy stosować wankomycynę [98,99]

#### Leczenie nawrotów CZDZ

- wankomycyna w wysokich dawkach tj 2 g/dobę przez 10 dni i następnie dawki 125-500 mg podawane co 3 dzień przez 4 tygodnie [100]
- wymienniki anionowe np. cholestyramina, colestipol nie powinny być stosowane: brak przewagi nad placebo, mogą wiązać wankomycynę zmniejszając jej skuteczność [101,102]
- immunoglobuliny: brak randomizowanych badań – jedynie obserwacyjne, należy rozważyć przy braku innych opcji terapeutycznych [103]
- Rifaxymina stosowana w skojarzeniu z wankomycyną: pozytywny efekt wykazano na małej grupie pacjentów [104]
- Probiotyki: wankomycyna 2 g/dobę z dodatkiem *Saccharomyces boulardii* [105,106,107]
- Wlewki dojelitowe kału oraz płukanie jelita grubego [108]

#### Inne leki

- Teikoplanina : skuteczność teikoplaniny w porównaniu z wankomycyną była badana co najmniej w 4 badaniach, i jednej pracy, określającej optymalne dawki teikoplaniny [109,110,11,112]; skuteczność była porównywalna z wankomycyną, stosowana dawka doustna 100-400 mg podawana dwa razy dziennie
- Rifaxymina: skuteczność rifaxyminy w leczeniu CZCD określają bardzo nieliczne badania; w jednym z nich, rifaxymina była stosowana w nawrotowej postaci choroby w dawce dobowej 400-800 mg, podawanej przez 2 tygodnie tuż po zakończeniu kuracji wankomycyną; wyniki były zadowalające jednakże badanie nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do skuteczności tego postępowania, zauważalne było wyraźne narastanie oporności szczepów na rifaxyminę w trakcie leczenia [104]
- Fidaxomicyna: została zatwierdzona przez Food and Drug Administration (USA) w czerwcu 2011 roku do leczenia CZCD. Makrolidowy antybiotyk nie wchłania się z przewodu pokarmowego, skutecznie działa na szczepy *C. difficile*. W odróżnieniu od wankomycyny nie wpływa negatywnie na fizjologiczną mikroflorę jelitową, wykazano porównywalną z wankomycyną

skuteczność kliniczną i mniejsze ryzyko nawrotu (10 vs. 28%) w zakażeniach powodowanych przez inne szczepy niż NAP1 [113].

- Probiotyki:
  - Stosowanie probiotyków jako profilaktyka zakażeń: nie jest zalecane ze względu na brak dowodów ich skuteczności [114,115]
  - W metaanalizie Cochrane w 4 badaniach randomizowanych wykazano brak wystarczających dowodów upoważniających zalecanie stosowania probiotyków w leczeniu CZCD [116]
- Przeciwciała: wykazano zmniejszenie ryzyka nawrotu zakażenia z 25% do 7% przy stosowaniu przeciwciał monoklonalnych przeciw toksynom *C. difficile*, podawanych razem z wankomycyną lub metronidazolem [117].

### Leczenie chirurgiczne

- Wskazania obejmują *megacolon toxicum*, perforację jelita, objawy toksemii nieodpowiadające na leczenie zachowawcze; powinno być rozważone u pacjentów w wieku > 65 r.ż. z leukocytozą > 20000/mm<sup>3</sup> oraz podwyższonym poziomem mleczanów z ciężkim zakażeniem wymagającym pobytu w Oddziale Intensywnej Terapii, [118,119]

### Postępowanie w przypadku stwierdzenia zakażenia *Clostridium difficile* u pacjenta hospitalizowanego

Zakażenia spowodowane przez *C. difficile* należą aktualnie do najczęstszych zakażeń szpitalnych. Szybkie rozprzestrzenianie się tego drobnoustroju w środowisku szpitalnym wynika z następujących przyczyn: skażenia środowiska szpitalnego, długotrwałego przeżywania spor, oporności na większość rutynowo stosowanych środków dezynfekcyjnych, możliwości przenoszenia na rękach personelu, ekspozycji wielu pacjentów na antybiotyki [120].

W przypadku stwierdzenia zakażenia *C. difficile* należy:

- niezwłocznie wdrożyć izolację kontaktową pacjenta: ze względu na duży potencjał rozprzestrzeniania i kontaminacji środowiska konieczne jest wydzielenie osobnego pomieszczenia z własną toaletą [121]
- przed wejściem na salę personel medyczny oraz osoby odwiedzające zakładają rękawiczki i jednorazowy fartuch
- po kontakcie z pacjentem należy umyć ręce ciepłą bieżącą wodą z zastosowaniem mydła; wcieranie środka alkoholowego nie jest wystarczające gdyż nie działa skutecznie na spory, nie wykazano przewagi innych środków antyseptycznych nad wodą z mydłem [122,123,124]
- pacjent powinien być izolowany na okres do ok. 48 godz. od ustąpienia biegunki i uzyskania uformowanego stolca [125, 126]; ponieważ toksyna w kale może być wykrywana również u osób u których objawy już ustąpiły to w przypadku prawdopodobnego pojawienia się szczepów hiperepidemicznych, łatwo rozprzestrzeniających się w oddziale, należy rozważyć izolację pacjenta przez cały okres hospitalizacji [127, 128]
- dezynfekcja powierzchni
  - do dezynfekcji powierzchni należy stosować środki dezynfekcyjne skuteczne wobec spor *C. difficile*, zastosowanie niewłaściwych środków dezynfekcyjnych np. czwartorzędowych soli amoniowych prowadzi do nasilenia tworzenia spor i trudniejszej eradykacji drobnoustroju ze środowiska [128, 129]; do dezynfekcji powierzchni należy stosować środki zawierające wolny chlor w stężeniu 5000 PPM [70, 131, 132]; ponieważ tak wysokie stężenie chloru może powodować niszczenie niektórych powierzchni w wyjątkowych sytuacjach możliwe jest zastosowanie również środków chlorowych z zawartością wolnego chloru w stężeniu 1000 PPM, jednakże wyniki badań potwierdzających skuteczność tego stężenia są sprzeczne [128,133,134]
  - zastosowanie nadtlenku wodoru w stanie gazowym tzw. HPV – Hydrogen Peroxide Vapor): ten sposób dezynfekcji pomieszczeń wykazuje skuteczne działanie wobec spor *C. difficile* [135, 136] i może być stosowany głównie do dekontaminacji sali po opuszczeniu jej przez pacjenta zakażonego *C. difficile*; skuteczność takiej dekontaminacji uzależniana jest od stopnia przeszkolenia personelu, jednak procedura nie jest skuteczna wobec bardzo zabrudzonych powierzchni.
  - Dwutlenek chloru: zalecany do stosowania głównie w przypadkach epidemicznego występowania *C. difficile* [126,137]
- Dezynfekcja sprzętu medycznego i przedmiotów stosowanych przez pacjenta
  - sprzęt medyczny zwykle wymieniany między pacjentami powinien być wydzielony tylko dla pacjenta zakażonego *C. difficile*
  - sprzęt medyczny opuszczający salę chorego powinien przejść dekontaminację z zastosowaniem środków skutecznych wobec spor *C. difficile*; do dekontaminacji sprzętu można stosować
    - sterylizację
    - 2% roztwór aldehydu glutarowego przez 10-20 min. [138]
    - 0,55% ortho-phtalaldehid (dialdehyd ftalowy) przez 12 min. [138]



- 0,26% kwas nadoctowy przez 15 min.[139,140,141]
- Inne środki o wykazanym działaniu wobec spor *C. difficile* wg bieżącego przeglądu piśmiennictwa
- Pościel pacjenta: z reguły w pralniach stosowane metody dezynfekcji są nieskuteczne wobec spor *C. difficile*, z tego powodu zalecana jest dekontaminacja pościeli za pomocą środków sporobójczych lub sterylizacja przed wystaniem do pralni
- kaczki, podsuwacze oraz sprzęt kuchenny, który jest rutynowo dezynfekowany w myjce -dezynfektorze powinien być wcześniej zdezynfekowany w środku chlorowym lub sterylizowany; dezynfekcja termiczna stosowana w myjkach jest niewystarczająca do niszczenia spor *C. difficile* nawet jeżeli temperatura 90°C jest utrzymywana przez 5 minut; skuteczność dekontaminacji jest większa jeżeli w cyklu stosowany jest alkalizujący detergent [142]

### Postępowanie w przypadku epidemicznego rozprzestrzeniania się zakażeń *C. difficile*

- Ognisko epidemiczne CZDC: pojawienie się 2 lub więcej powiązanych ze sobą przypadków w danym okresie czasu i określonej przestrzeni, biorąc pod uwagę zapadalność endemiczną [42]
- Zalecane jest wdrożenie szkoleń dla personelu medycznego dotyczących metod zapobiegania transmisji *C.difficile* [143]
- Zalecane jest przeprowadzenie rozmów edukacyjnych z pacjentem zakażonym *C.difficile* i jego rodziną dotyczących zasad izolacji kontaktowej [144]
- Zalecane jest wdrożenie działań w celu szybkiej identyfikacji pacjentów zakażonych *C. difficile*: niezwłoczne wykonywanie badań u pacjentów z objawami zakażenia oraz izolacja pacjentów w oczekiwaniu na wynik [128]
- Zalecane jest wydzielenie osobnych sal chorych lub odcinka oddziału lub oddziału w celu kohortacji pacjentów z *C. difficile* – ich przestrzennego oddzielenia od pacjentów bez zakażenia [143]
- Należy dokonać przeglądu metod dekontaminacji środowiska oddziału, jeżeli możliwe to należy wydzielić osobny, dobrze przeszkolony personel sprzątający [128]
- Nie jest zalecana identyfikacja bezobjawowych nosicieli [70]
- Zalecane jest stosowanie środków działających na spory *C. difficile* do wszystkich powierzchni, w szczególności tych często dotykanych [128, 144]
- Zalecana jest analiza sytuacji, kiedy dochodzi do nadużywania antybiotyków oraz identyfikacja antybiotyków, których stosowanie sprzyja zakażeniom *C. difficile* i zastępowanie ich innymi antybiotykami [128]
- Nie jest zalecane stosowanie metronidazolu i wankomycyny jako profilaktyki zakażenia *C. difficile* u pacjentów bez objawów [145]
- Zalecane jest nadzorowanie pacjentów przeniesionych na inne oddziały, będących poprzednio w kontakcie z osobami zakażonymi [144]
- Jeżeli dochodzi do dalszego rozprzestrzeniania się zakażeń mimo podjętych działań, należy wstrzymać przyjęcia i po wypisaniu ostatniego pacjenta poddać oddział dekontaminacji z zastosowaniem środków działających na spory *C. difficile* [128]

### Zakażenia *Clostridium difficile* w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT)

- Definicja biegunki w OIT:  $\geq 3$  luźne stolce w ciągu doby lub w objętości  $> 250$  ml na dobę [146]
- Częstość występowanie biegunek u pacjentów OIT jest zmienna i może dochodzić do 40% [147]
- Większość biegunek nie ma przyczyn infekcyjnych i wynika z prowadzenia żywienia dojelitowego, stosowania leków, niedokrwienia, stresu, niedożywienia, hypoalbuminemii [148]
- Nieliczne badania kliniczne charakteryzują zapadalność związaną z zakażeniem *C. difficile* w OIT: w dwóch badaniach na dużych populacjach pacjentów hospitalizowanych w OIT częstość występowania zakażeń *C. difficile* wyniosła 4,0 i 5,3% [148, 149], w jednym z badań połowa zakażeń wystąpiła w trakcie hospitalizacji a połowa pacjentów została już przyjęta do szpitala z tym zakażeniem [149]; objawy zakażenia *C. difficile* pojawiały się średnio w 7 dobie pobytu w OIT [150]
- Przebieg kliniczny zakażenia *C. difficile* u leczonych w OIT został opisany w 2 kolejnych badaniach: obraz wstrząsu septycznego lub ciężkiej sepsy wystąpił u 43% chorych, śmiertelność całkowita wyniosła 40%, śmiertelność bezpośrednio związana z *C. difficile* wyniosła 6% [151, 152] ; zakażenie było powodem wydłużenia okresu hospitalizacji w OIT o 2-3 dni [152,153]
- U ok. 20% pacjentów krytycznie chorych zakażenie *C. difficile* nie objawiało się biegunką a raczej obserwowano ostry brzuch i niedrożność [154]
- Kluczowe aspekty diagnostyki: ze względu na brak możliwości zebrania wywiadu, powszechność występowania biegunki o etiologii nieinfekcyjnej w warunkach OIT, *C. difficile* powinno być diagnozowane u każdego pacjenta, u którego wystąpi obraz ostrego brzucha bez innej uchwytnej przyczyny, biegunce towarzyszy niespodziewanie wysoka leukocytoza oraz gdy wodniśta biegunka rozwinęła się u pacjenta po antybiotykoterapii , leczonego inhibitorami pompy protonowej, z niskim poziomem albumin[155,156]

- W leczeniu zakażenia *C. difficile* trudności sprawia fakt, że większość pacjentów w OIT z zakażeniem *C. difficile* równocześnie jest leczonych z powodu innego zakażenia i odstawienie antybiotyku jest trudne lub niemożliwe
  - Zapobieganie przeniesienia zakażenia *C. difficile* w warunkach OIT jest wyjątkowo trudne gdyż konieczna jest zmiana sposobów dekontaminacji sprzętu, powierzchni oraz zmiana środka do higieny rąk na wodę z mydłem lub z chlorheksydyną [157]
-

## Piśmiennictwo

1. McDonald C., Coignard B., Dubberke E. i wsp.: Recommendation for surveillance of *Clostridium difficile* associated diseases, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:140-5.
2. Kuijper E., Coignard B., Tull P. i wsp.: Emergence of *Clostridium difficile* associated diseases in North America and Europe, *Clin Microbiol Infect* 2006;12; suppl 6:2-18.
3. Viscidi R., Willey S., Bartlett J.G. i wsp.: Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations, *Gastroenterology* 1981;81:5-9.
4. McFarland L., Mulligan M., Kwok R., i wsp.: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection, *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
5. Tullus K., Aronsson B., Marcus S., i wsp.: Intestinal colonization with *Clostridium difficile* in infants up to 18 months of age, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8:390-3.
6. Bartlett J.G.: Antibiotic-associated diarrhea, *Clin Infect Dis* 1992; 15:573-81.
7. Lai K.K., Melvin Z.S., Menard M.J., i wsp.: *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:628-32.
8. Ho M., Yang D., Wyle F.A., i wsp.: Increased incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea following decreased restriction of antibiotic use, *Clin Infect Dis* 1996;23; suppl. 1:S102-6.
9. Manian F.A., Meyer L.: CDAD rates, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:63-5.
10. Wistrom J., Norrby S., Myhre E. i wsp.: Frequency of antibiotic associated diarrhea in 2462 antibiotic treated hospitalized patients: a prospective study, *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43-50.
11. Barbut F., Delmee M., Brazier J. S., i wsp.: A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*, *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:989-96.
12. Elixhauser A., Jhung M.: *Clostridium difficile* Diseases in US Hospitals; AHRQ, Centre for Delivery, Organization and Markets, Healthcare Cost and Utilization Project. Nationwide Inpatient Sample, april 2008
13. Eggertson L.: Quebec strain of *C. difficile* in 7 provinces, *Can Med Assoc J* 2006; 174: 607-8.
14. Kuijper E., Coignard B., Tull P. i wsp.: Emergence of *Clostridium difficile* associated diseases in North America and Europe, *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 suppl 6: 2-18.
15. Warny M., Pépin J., Fang A, i wsp.: Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe, *Lancet* 2005; 366:1079-84.
16. Kuijper I., Poxton I.R., Monnet D. L.: Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill*. 2008 13(31): pii\_1894
17. Bauer M., Notermans D., van Benthem B. i wsp.: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based Survey, *Lancet* 2011;377:63-73
18. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A., i wsp.: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*, *N Engl J Med* 2005; 353:2433-41.
19. Underwood S., Stephenson K., Fawley W.N., i wsp.: Effects of hospital cleaning agents on spore formation by North American and UK outbreak *Clostridium difficile* (CD) strains [poster LB-28]. In: Program and abstracts of the 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy (New Orleans, LA). 2005.
20. Pituch H., Kreft D., Obuch-Woszczyński P. i wsp.: Clonal spread of a *Clostridium difficile* strain with a complete set of a toxin A, toxin B, and binary toxin genes among Polish patients with *Clostridium difficile* associated diarrhea, *J Clin Microbiol* 2005;43:772-5.
21. Freeman J., Fawley W. N., Baines S., i wsp.: Measurement of toxin production by *Clostridium difficile*, *Lancet* 2006;367:982-3.
22. Pituch, H., D. Bakker, E. Kuijper, P., i wsp.: First isolation of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027/toxinotype III in Poland, *Pol J Microbiol* 2008;57:267-8.
23. Martirosian G., Szczesny A., Cohen S., i wsp.: Analysis of *Clostridium difficile* associated diarrhea among patients hospitalized in tertiary care academic hospital, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:153-5.
24. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:1201-5.
25. Dial S.: Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection, *CMAJ* 2008;179(8):767-72.
26. Bignard G.: Risk factors for *Clostridium difficile* infection, *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.
27. Mertz D., Frei R., Plagge H., i wsp.: Stronger correlation between antibiotic use and the incidence of *Clostridium difficile*

- determined by culture results instead of faecal toxin detection only, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(12):1575-8.
28. Thomas C., Stevenson M., Riley T.V.: Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(6):1339–50.
  29. Vernaz N., Hill K., Leggeat S., i wsp.: Temporal effects of antibiotic use and *Clostridium difficile* infections, *J Antimicrob Chemother* 2009;63:6, 1272-5.
  30. Owens R., Donskey C., Gaynes R., i wsp.: Antimicrobial associated risk factors for *Clostridium difficile* infection, *Clin Infect Dis* 2008;46 suppl 1:S19-31
  31. Blondeau J.M.: What we have learned about antimicrobial use and the risk for *Clostridium difficile* associated diarrhoea, *J Antimicrob Chemother* 2009;63: 238-42.
  32. Yee J., Dixon C., McLean A., i wsp.: *Clostridium difficile* disease in a department of surgery: the significance of prophylactic antibiotics, *Arch Surg* 1991; 126:241–6.
  33. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C., i wsp.: Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control study. *CMAJ* 2004;127:33-8
  34. Howell M., Novak V., Grgurich P.: Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* Infection, *Arch Intern Med* 2010;170:784-90.
  35. Schroeder A.: Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalized patients, *Am J Gastroenterol* 2008;103:2314-6.
  36. Yearsley K.: Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile* associated diarrhoea, *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:613-9.
  37. Dial S., Delaney J.A., Schneider V., i wsp.: Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy, *CMAJ* 2006; 175:745–8.
  38. Leonard J., Marshall J. K., Moayyedi P.: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression, *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047–56.
  39. Henrich T.J., Krakower D., Bitton A., i wsp.: Clinical risk-factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease, *Emerg Infect Dis* 2009;15:415-22.
  40. Nassir A.I.: A comparison of clinical and microbiologic response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin, *Clin Infect Dis* 2008; 47:56–62.
  41. Wistrom J., Noorby S., Myhre E., i wsp.: Frequency of antibiotic associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study, *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43–50.
  42. National *Clostridium difficile* Standards Group. National *Clostridium difficile* Standards Group: Report to the Department of Health. *J Hosp Infect* 2004;56(suppl 1):1–38.
  43. Collington A., Ticchi L., Depitre C., i wsp.: Heterogeneity of *Clostridium difficile* isolates from infants, *Eur J Pediatr* 1993;152:319-22.
  44. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y.Y, i wsp.: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection, *N Engl J Med* 1989;320:204-6.
  45. Verity P., Wilcox M.H., Fawley W., i wsp. Prospective evaluation of environmental contamination by *Clostridium difficile* in isolation side rooms, *J Hosp Infect* 2001;49:204-9.
  46. Leischner J., Johnson S., Sambol S., i wsp.: Effect of alcohol hand gels and chlorhexidine hand wash in remove in spores of *Clostridium difficile* from hand; abstracts LB-29 of the Annual Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy, Washington 2005
  47. Wilcox M., Fawley W.: Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*, *Clin Infect Dis* 2000;31:995-1000.
  48. Tedesco J.: Pseudomembranous colitis, *Med.Clin North Am* 1982;66:655-64.
  49. Hurley B., Ngyuen C.: The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic associated diarrhoea, *Arch Intern Med*. 2002;162:2177-84.
  50. Thielman N.: Antibiotic associated colitis in: Mandell G., Bennett J. Dolin R.: Principles and practice of infectious diseases; 5-th ed Churchill Livingstone 2000.
  51. Bulusu M., Narayan S., Shetler K., i wsp.: Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhoea, *Am J Gastroenterol* 2000;95:3137– 41.
  52. Pepin J., Routhier S., Gagnon S., B., i wsp. : Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada, *Clin Infect Dis* 2006; 42: 758–64.
  53. Wilcox M., Fawley W., Settle A., i wsp.: Recurrence of symptoms In *Clostridium difficile* infection-relapse or reinfection, *J Hosp Infect* 1998;38:93-100 .
-

- 
54. Kenneally C., Rosini J., Skrupky L.: Analysis of 30-day mortality for *Clostridium difficile* associated disease In the ICU setting, *Chest* 2007;132:418-24.
  55. Pepin J, Baliquette L, Cossette B.: Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec, *CMAJ* 2005;173:1037-42.
  56. Greenstein A.: Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis, *Surgery* 2008 ;143 :623-9.
  57. Henrich T.: Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease, *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 415-22.
  58. Shanholtzer C., Willard K., Holter J. i wsp.: Comparison of the Vidas *Clostridium difficile* toxin A immunoassay with *C. difficile* culture and cytotoxin and latex tests, *J Clin Microbiol* 1992; 30:1837-40.
  59. Ticehurst J., Aird D., Dam L., i wsp.: Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin, *J Clin Microbiol* 2006; 44:1145-9.
  60. Turgeon D., Novicki T., Quick J. i wsp.: Six rapid tests for direct detection of *Clostridium difficile* and its toxins in fecal samples compared with fibroblast cytotoxicity assay, *J Clin Microbiol* 2003;41:667-70.
  61. Guerrant R.L., van Gilder T., Steiner T., i wsp.: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea, *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.
  62. Gerding D.N., Johnson S., Peterson L.R., i wsp.: *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:459-77.
  63. Fenner L., Widmer A., Goy G., i wsp.: Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of *Clostridium difficile*, *J Clin Microbiol* 2008;46:328-30.
  64. Manabe Y.C., Vinetz J.M., Moore R.D, i wsp.: *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis, *Ann Intern Med* 1995; 123:835-40.
  65. Larson H., Barclay E., Hill I. :Epidemiology of *Clostridium difficile*, *J Infect Dis* 1982;146:727-33.
  66. Tedesco F.J., Corless J.K., Brownstein R.E.: Rectal sparing in antibiotic associated pseudomembranous colitis: a prospective study, *Gastroenterology* 1982; 83:1259-60.
  67. Kawamoto S., Horton K.M., Fishman E.K.: Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation, *Radiographics* 1999; 19:887-97.
  68. Planche T.: Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review, *Lancet Infect Dis* 2008;8:777-84.
  69. Babady N.E., Stiles J., Ruggiero P., i wsp.: Evaluation of the Cepheid Xpert *Clostridium difficile* Epi Assay for diagnosis *C. difficile* infection and typing of the NAP1 Strain at a Cancer Hospital, *J Clin Microbiol* 2011; 48: 4519-24
  70. Cohen S., Gerding D., Jonson S., i wsp.: Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA), *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-55.
  71. Crobach M., Dekkers O, Wilcox M., i wsp.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases(ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI), *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1053-66.
  72. American Society of Microbiology: A Practical Guidance Document for the Laboratory Detection of Toxigenic *Clostridium difficile* September 21, 2010. [www.asm.org](http://www.asm.org)
  73. Babady N.E., Stiles J., Ruggiero P., i wsp.: Evaluation of the Cepheid Xpert *Clostridium difficile* Epi Assay for diagnosis *C. difficile* infection and typing of the NAP1 Strain at a Cancer Hospital, *J Clin Microbiol* 2011; 48: 4519-24.
  74. Novak-Weekley S.M., Marlowe E.M., Miller J.M., i wsp.: *Clostridium difficile* testing in the clinical laboratory using multiple testing algorithms, *J Clin Microbiol* 2010; 48: 889-93.
  75. Easley D., Gerding D., Olson M., I wsp.: Prospective randomised trial of metronidazol vs. Vancomycin for *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis, *Lancet* 1983;2:143-6.
  76. Modena S., Gollamudi S., Friedenber F.: Continuation of antibiotics is associated with failure of metronidazol for *Clostridium difficile* asociated diarrhea , *J Clin Gastroenterol* 2006;40:49-54.
  77. Fekety R., Shah A. : Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis, *JAMA* 1993; 269:71-5.
  78. Fekety R. : Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee, *Am J Gastroenterol* 1997; 92:739-50.
  79. Church J.M., Fazio V.W.: A role for colonic stasis in the pathogenesis of disease related to *Clostridium difficile*, *Dis Colon Rectum* 1986;29:804-09.
  80. Koo H.L., Koo D.C., Musher D.M., i wsp.: Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis, *Clin Infect Dis* 2009; 48:598-605.
  81. Kato H.: Inappropriate use of loperamide worsens *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *J Hosp Infect* 2008; 70:194-5.
  82. Gerding G.: Antimotility Agents for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection: Is the Juice Worth the Squeeze? *Clin Infect Dis* 2009;48:606-8.
-

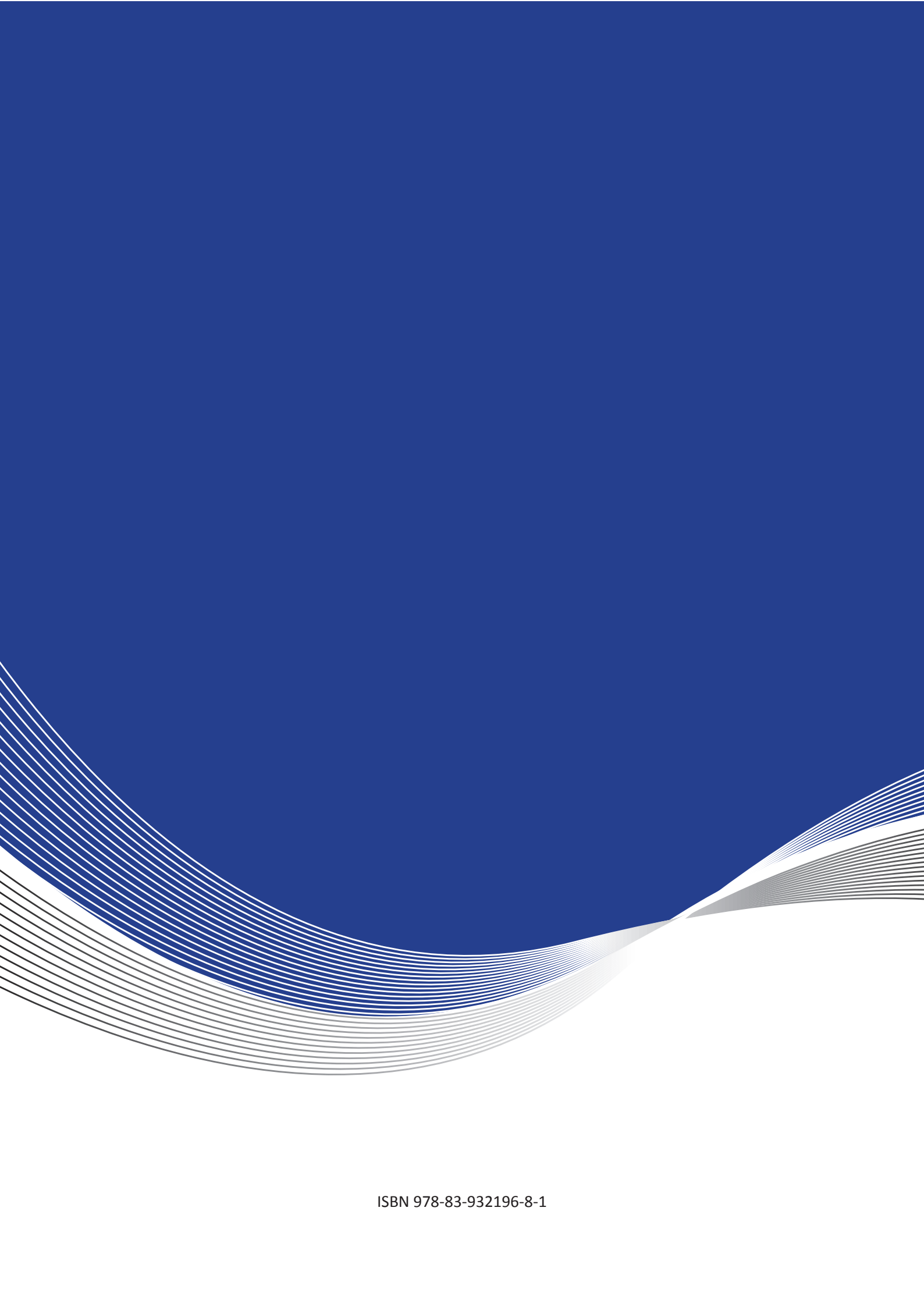
83. Bauer M., Kuijper E., van Disel J.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI), *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067–79
84. Bricker E., Garg R., Nelson R., i wsp.: Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*–associated diarrhea in adults, *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004610.
85. Carmeli Y., Eliopoulos G.M., Samore M.H.: Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*, *Emerg Infect Dis* 2002; 8:802–7.
86. Gerding D.: Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection, *Clin Infect Dis* 1997; 25; suppl 2:S206–10.
87. Zar F., Bakkanagari S., Moorthi K.: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*–associated diarrhea, stratified by disease severity, *Clin Infect Dis* 2007; 45:302–7.
88. Musher D.M., Aslam S., Logan N., i wsp.: Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole, *Clin Infect Dis* 2005; 40:1586–90.
89. Pepin J., Alary M.E., Valiquette L., i wsp.: Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada, *Clin Infect Dis* 2005; 40:1591–7.
90. Wilcox M.: Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin, *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:673–9.
91. Fekety R., McFarland L.V., Surawicz C.M., i wsp.: Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial, *Clin Infect Dis*. 1997;24:324–33.
92. Sanchez J.L., Gerding D.N., Olson M.M., i wsp.: Metronidazole susceptibility in *Clostridium difficile* isolates recovered from cases of *C. difficile*–associated disease treatment failures and successes, *Anaerobe* 1999; 5:201–4.
93. Johnson S., Adelmann A., Clabots C.R., i wsp.: Recurrences of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism, *J Infect Dis*. 1989;159:340–3.
94. Barbut F., Richard A., Hamadi K., i wsp.: Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*–associated diarrhea, *J Clin Microbiol* 2000; 38:2386–8.
95. Aas J., Gessert C.E., Bakken J.S.: Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube, *Clin Infect Dis* 2003; 36:580–5.
96. Fekety R., Silva J., Kauffman C., i wsp.: Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens, *Am J Med* 1989; 86:15–9.
97. Kyne L., Warny M., Qamar A., i wsp.: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea, *Lancet* 2001; 357:189–93.
98. Van Nispen, Tot M., Pannerden C.M., i wsp.: Recurrent *Clostridium difficile* infection : what are the treatment options? *Drugs* 2011; 71:853–68.
99. Pepin J., Routhier S., Gagnon S., i wsp.: Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*–associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*, 2006; 42,758–64
100. McFarland L.V., Elmer G.W., Surawicz C.M.: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease, *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769–75.
101. Mogg G.A., George R.H., Youngs D., i wsp.: Randomized controlled trial of colestipol in antibiotic-associated colitis. *Br J Surg* 1982; 69:137–9.
102. Taylor N.S., Bartlett J.G.: Binding of *Clostridium difficile* cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins, *J Infect Dis* 1980; 141:92–7.
103. McPherson S., Rees C.J., Ellis R., i wsp.: Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea, *Dis Colon Rectum* 2006; 49:640–5.
104. Johnson S., Schriever C., Galang M., i wsp.: Interruption of recurrent *Clostridium difficile*–associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin, *Clin Infect Dis* 2007;44: 846–8.
105. Surawicz C.M., McFarland L.V., Greenberg RN, i wsp.: The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*, *Clin Infect Dis* 2000; 31:1012–7.
106. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg RN, i wsp.: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease, *JAMA* 1994; 271:1913–8.
107. Pillai A., Nelson R.: Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*–associated colitis in adults, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004611. DOI: 10.1002/14651858.CD004611.pub2.
108. Persky S.E., Brandt L.J.: Treatment of recurrent *Clostridium difficile*–associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope, *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3283–5.
109. Wenisch C.: Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea, *Clin Infect Dis* 1996;22:813–8.

110. de Lalla F., Privitera G., Rinaldi E., et al.: Treatment of *Clostridium difficile*- associated disease with teicoplanin, Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1126-7.
111. de Lalla F., Nicolin R., Rinaldi E., i wsp.: Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea, Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2192-6.
112. Wistroń J.: On behalf of the Swedish CDAD study group. Treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis with an oral preparation of teicoplanin; a dose finding study, Scand J Infect Dis 1994; 26: 309-316.
113. Linsky A., Gupta K., Hermos J.A.: Fidaxomicin for *Clostridium difficile* infection, N Engl J Med 2011;364:1875-6.
114. Surawicz C.: Role of Probiotics in Antibiotic-associated Diarrhea, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea, J Clin Gastroenterol 2008; 42:S64-70.
115. Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M., i wsp. : Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea, Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub2.
116. Pillai A., Nelson R.: Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults, Cochrane Database Syst Rev 2008; CD004611. DOI: 10.1002/14651858.CD004611.pub2.
117. Lowy J., Molrine D.C., Leav B.A., i wsp.: treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. N Engl J Med 2011;362:197-205
118. Morris J., Zollinger R., Stellato T., i wsp: Role of the surgery in antibiotic induced pseudomembranous enterocolitis, Am J Surg 1990;160:535-9.
119. Synnott K., Mealy K., Merry C. i wsp.: Timing of surgery for fulminant pseudomembranous colitis, Br J Surg 1998;85:229-31.
120. McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y., i wsp.: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection, N Engl J Med 1989;320(4):204-10.
121. CDC 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings.
122. Oughton M., Loo V., Dendukuri N., i wsp.: Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*, Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:939-44.
123. Jabbar U., Leischner J., Kasper D., i wsp.: Effectiveness of Alcohol-Based Hand Rubs for Removal of *Clostridium difficile* Spores from Hands, Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:565-70.
124. Leischner J., Johnson S., Sambol S., I wsp.: Effect of alcohol hand gels and chlorhexidine hand wash in removing spores of *Clostridium difficile* from hands [abstr]. In: Program and abstracts of the 45th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2005:LB-29.
125. al Barrak A., Embil J., Dyck B., i wsp.: An outbreak of toxin A negative, toxin B positive *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Canadian tertiary-care hospital, Can Commun Dis Rep 1999;25: 65-69.
126. *Clostridium difficile* infection: How to deal with the problem. UK Department of health, 2009
127. Akerlund T., Svenungsson B., Lagergren A., I wsp.: Correlation of disease severity with fecal toxin levels in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea and distribution of PCR ribotypes and toxin yields in vitro of corresponding isolates, J Clin Microbiol 2006; 44: 353-358.
128. European C. difficile-Infection Control Group and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (Suppl. 5): 2-20.
129. Wilcox M.H., Fawley W.N.: Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*, Lancet 2000; 356: 1324.
130. Warren N.: Efficacy of Hospital Cleaning Agents and Germicide Against Epidemic *Clostridium difficile* Strains, Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28:920-5.
131. Wilcox M.H., Fawley W.N., Wigglesworth N., i wsp.: Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection, J Hosp Infect 2003; 54:109-14.
132. Wilcox M.H.: Comparison of effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection, J Hosp Infect 2003; 54:109-14.
133. Mayfield J.L., Leet T., Miller J., i wsp.: Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*, Clin Infect Dis 2000; 31: 995-1000.
134. Rutala W.A., Gergen M.F., Weber D.J.: Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants, Infect Control Hosp Epidemiol 1993; 14: 36-39.
135. Barbut F.: Comparison of the efficacy of a hydrogen peroxide dry-mist disinfection system and sodium hypochlorite solution for eradication of *Clostridium difficile* spores, Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:507-14
136. Boyce J.: Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29:723-729
137. Perez J.: Activity of selected oxidizing microbicides against the spores of *Clostridium difficile*: Relevance to environmental control, Am J Infect Control 2005;33:320-5.

138. National Patient Safety Agency: The revised healthcare cleaning manual. NHS 2009.
139. CDC guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008
140. Wullt M. : Activity of three disinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:765-68.
141. Block C.: The effect of Perasfe and sodium dichloroisocyanurate against spores of *Clostridium difficile* and *Bacillus atrophaeus* on stainless steel and polyvinyl chloride surfaces, *J Hosp Infect* 2004;57:144-8.
142. Alfa M.: *Clostridium difficile* is not reliably eradicated by ward bedpan washers unless alkaline detergent is used. Abstract number: O467 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Barcelona, Spain, 19–22 April 2008.
143. Control of *Clostridium difficile* infection outbreaks in hospitals. A guide for hospital and health unit staff. Public Health Division, Ontario 2009.
144. Whelan K.: Enteral feeding: the effect on faecal output, the faecal microflora and SCFA concentrations, *Proc Nutr Soc* 2004;63:105-13.
145. Gerding D., Muto C., Owens R.: Measures to Control and Prevent *Clostridium difficile* Infection, *Clin Infect Dis* 2008;46:S43-9.
146. Kell T.: Study of diarrhea in critically ill patients, *Crit Care Med.* 1983;11(1):7-9.
147. Wiesen P.: Diarrhea In critically ill, *Curr Op Crit Care* 2006;12:149-54.
148. Ziberberg M.: Epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile* associated disease among patient on prolonged acute mechanical ventilation, *Chest* 2009;136:752-8.
149. Steven J.: *Clostridium difficile* in the Intensive Care Unit: Epidemiology, Costs, and Colonization Pressure, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:123-30.
150. Ang C.: The acquisition and outcome of ICU-acquired *Clostridium difficile* infection in a single centre in the UK, *J Infect* 2008;57:435-40.
151. Marra A.: Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome, *BMC Infect Dis* 2007;7:42.
152. Kenneally C.: Analysis of 30-Day Mortality for *Clostridium difficile* -Associated Disease in the ICU setting, *Chest* 2007;132:418-24.
153. Lawrence S.: *Clostridium difficile* in the Intensive Care Unit: epidemiology, costs, and colonization pressure, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:123-30.
154. Sheth S.G., LaMont J.T.: Gastrointestinal problems in the chronically critically ill patient, *Clin Chest Med* 2001;22:135–47.
155. Riddle D.: *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit, *Infect Dis Clin N Am* 2009: 727–43.
156. Peled N.: Predicting *Clostridium difficile* toxin in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:377-81.
157. Bobo L.: Recognition and prevention of hospital-associated enteric infections in the intensive care unit, *Crit Care Med* 2010; 38; suppl 8: S324-S334.







ISBN 978-83-932196-8-1