

Michał Kukła, Katarzyna Cisek

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Diagnostyka, profilaktyka i leczenie infekcji *Clostridium difficile* według wytycznych *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) i *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) z 2017 roku

Diagnosis, prophylaxis and treatment of *Clostridium difficile* infection according to 2017 guidelines of Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

STRESZCZENIE

W artykule omówiono nowe wytyczne dotyczące diagnostyki, profilaktyki i leczenia infekcji *Clostridium difficile*, opublikowane w 2018 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (IDSA) i Amerykańskie Towarzystwo Opieki Zdrowotnej (SHEA). *Clostridium difficile* jest najczęstszą przyczyną biegunki poantybiotykowej oraz zakażenia wewnątrzszpitalnego. Dlatego diagnozowani w jego kierunku powinni być wszyscy pacjenci z biegunką, którzy w ciągu ostatnich trzech miesięcy otrzymywali antybiotyki, lub byli hospitalizowani. Do innych czynników ryzyka należą przewlekła choroba nerek, cukrzyca, stan po transplantacji narządu (z towarzyszącą

immunosupresją), stosowanie inhibitorów pompy protonowej. Podstawą diagnostyki jest stwierdzenie obecności dehydrogenazy mleczanowej (GDH) w stolcu w połączeniu z testem na obecność toksyny A i B. Nowe wytyczne redukują rolę metronidazolu w leczeniu infekcji *C. difficile* i ustanawiają wankomycynę lekiem pierwszego wyboru już w pierwszym epizodzie zachorowania. Alternatywą dla wankomycyny jest fidaksomycyna. Ważną nowością jest zastosowanie ryfaksyminy w leczeniu drugiego i kolejnych nawrotów. Podkreśla się także rolę przeszczepienia stolca w leczeniu nawrotowej infekcji *C. difficile*.

Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 2, 43–54

Słowa kluczowe: infekcja *Clostridium difficile*, rozpoznawanie, leczenie

ABSTRACT

In this article we discuss the updated guidelines on diagnosis, prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection, published in 2018 by Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clostridium difficile* is the most frequent cause of antibiotic-associated and hospital-acquired infection. Therefore all patients suffering from diarrhea who were treated with antibiotics or hospitalized in previous three months should be diagnosed for *C. difficile*. Other risk factors are chronic kidney disease, diabetes, solid organ transplantation (accompanied by immunosuppres-

sion), use of proton pump inhibitors. Diagnosis is based on detection of lactate dehydrogenase antigen (GDH) and toxins A and B in stool. The updated guidelines reduce the role of metronidazole, establishing vankomycin as a first choice antibiotic in the management of initial episode of *C. difficile* infection, with fidaxomicin as an alternative. An important novelty is introducing rifaximin in the treatment of second and subsequent recurrences. The role of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *C. difficile* infection is underlined.

Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 2, 43–54

Key words: *Clostridium difficile* infection, diagnosis, therapy

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Michał Kukła
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii
ul. Medyków 14
40–752 Katowice
tel.: 32 789 44 01
email: kuklamich@poczta.onet.pl

WSTĘP

Zapadalność na choroby związane z infekcją *Clostridium difficile* wykazuje w ostatnich latach tendencję wzrostową. Bakteria ta jest najczęstszą przyczyną biegunki poantybiotykowej, częste jest też jej bezobjawowe nosicielstwo. W 2017 roku Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (IDSA, *Infectious Diseases Society of America*) i Amerykańskie Towarzystwo Opieki Zdrowotnej (SHEA, *Society for Healthcare Epidemiology of America*) przedstawiły nowe wytyczne dotyczące diagnostyki, profilaktyki i leczenia infekcji *C. difficile*.

Clostridium difficile to bezwzględnie beztlenowa laseczka Gram-ujemna, która bytuje w ziemi, wodzie i przewodzie pokarmowym człowieka oraz zwierząt — koni, krów, świń, psów, kotów, ptaków, gryzoni. Jej formy wegetatywne przechodzą w spory, które są odporne na czynniki środowiskowe, takie jak ciepło, wysychanie czy rutynowo stosowane środki dezynfekcyjne. Wyróżnia się szczepy produkujące i nieprodukujące toksyn. Jedynie szczepy produkujące toksynę są chorobotwórcze. Do zakażenia *C. difficile* dochodzi drogą fekalno-oralną. W warunkach szpitalnych bakterie i spory są przenoszone na rękach pacjentów, personelu, osób odwiedzających oraz na przedmiotach i sprzęcie medycznym. Czynnikiem zjadliwości *C. difficile* są toksyny A i B oraz enzymy hydrolityczne: hialuronidaza, chondroitynosulfataza, gelatynaza i kolagenaza. Toksyna A to enterotoksyna, która pobudza produkcję cytokin i chemokin oraz substancji P, a także diapedezę neutrofilów do światła jelita, prowadząc do przerwania połączeń między enterocytami i ich apoptozy. Toksyna B to cytotoksyna, która również wywołuje apoptozę enterocytów po uprzednim uszkodzeniu ściany jelita przez toksynę A. Obie toksyny inaktywują Rho GTP-azę (hydrolazę guanozynotrifosforanu), prowadząc do depolimeryzacji włókien aktynowych i uszkodzenia szkieletu komórek nabłonka jelita grubego, a w następstwie do powstawania pseudobłon. Histologicznie pseudobłony składają się z neutrofilów, włókienka, śluzu i pozostałości enterocytów, a makroskopowo mają postać białych-żółtych nalotów na zmienionej zapalnie błonie śluzowej jelita grubego [1].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na szczepy *C. difficile* niewytwarzające toksyny A, a jedynie toksynę B (tak zwane TcdA-TcdB+). Szczepy te izoluje się coraz częściej w przypadku biegunki poantybiotykowej oraz ciężkich przypadków rzekomobłoniastego zapalenia jelit [2, 3].

North American Pulse-field type 1 (NAP1) to hiperwirulentny epidemiczny szczep *C. difficile*. Produkuje toksynę A w ilości 16 razy większej, a toksynę B w ilości 23 razy większej w porównaniu ze szczepem referencyjnym *C. difficile* VP110463. Wytwarza również toksynę binarną (CDT, *Clostridium difficile* transferase), co przekłada się na większą śmiertelność wśród zakażonych tym szczepem pacjentów. Ponadto NAP1 charakteryzuje się opornością typu MLSB (*macrolide-lincosamide-streptogramin B*) na erytromycynę, tetracyklinę i klindamycynę oraz wysoką opornością na nowe fluorochinolony (gatyfloksacynę, moksyflokscynę) [4, 5].

Bakterie z gatunku *C. difficile* wykazują naturalną oporność na aminoglikozydy, plazmidową oporność na erytromycynę, klindamycynę, tetracyklinę i chloramfenikol (istnieje możliwość transferu plazmidu między szczepami opornym i wrażliwym). Wszystkie bakterie z rodzaju *Clostridium* są niewrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe [6].

NOMENKLATURA

W zależności od miejsca nabycia choroby infekcje *C. difficile* dzieli się na [7]:

- zakażenie związane z zakładem opieki zdrowotnej (ZOZ) i z początkiem choroby w zakładzie: gdy początek objawów nastąpił po 48 godzinach od przyjęcia do ZOZ;
- zakażenie związane z ZOZ i z początkiem objawów poza zakładem: gdy objawy wystąpiły poza ZOZ w okresie krótszym niż 4 tygodnie od poprzedniego pobytu w ZOZ;
- zakażenie nabyte w nieokreślonym miejscu: gdy objawy wystąpiły poza ZOZ w okresie 4–12 tygodni od wypisania z ZOZ;
- zakażenie nabyte poza ZOZ: gdy objawy wystąpiły poza ZOZ w okresie ponad 12 tygodni od poprzedniego pobytu

w ZOZ lub w ciągu mniej niż 48 godzin od przyjęcia;

- zakażenie nieznanego pochodzenia: z powodu braku danych nie można przypisać pacjenta do żadnej z wymienionych wyżej grup.

OBRAZ KLINICZNY

Typowo infekcja *C. difficile* manifestuje się wodnistą biegunką, której mogą towarzyszyć ból w podbrzuszu, nudności, wymioty, gorączka, złe samopoczucie. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się podwyższone parametry stanu zapalnego (liczba leukocytów, OB, stężenie białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*]), a w kolonoskopii charakterystyczny jest obraz pseudobłon w jelicie grubym. *Clostridium difficile* powoduje schorzenia o zróżnicowanym przebiegu klinicznym. Odpowiada za 5–25% przypadków biegunki poantybiotykowej (AAD, *antibiotic-associated*), 50–70% przypadków zapalenia okrężnicy związanego z antybiotykoterapią (AAC, *antibiotic associated colitis*) oraz 100% przypadków rzekomobłoniastego zapalenia jelit (PMC, *pseudomembranous colitis*) z występowaniem błon rzekomych na powierzchni śluzówki jelita. U 1–3% pacjentów rozwija się zapalenie piorunujące, charakteryzujące się wystąpieniem wstrząsu, niedrożności jelit lub *megacolon toxicum* [1]. Odległym następstwem przebytego zakażenia może być rozwinięcie przez pacjenta zespołu jelita drażliwego [8].

Jedną z klasyfikacji określających ciężkość zakażenia *C. difficile* jest klasyfikacja według Zara [9] (tab. 1).

Jeśli pacjent uzyskał 0 punktów przebieg zakażenia kwalifikuje się jako lekki, 1 punkt

— jako średni, 2 punkty i więcej — jako ciężki. Jeżeli dodatkowo występuje wstrząs, niedrożność jelit lub *megacolon toxicum*, mowa o przebiegu ciężkim powikłanym.

Natomiast IDSA i SHEA określają przebieg zakażenia *C. difficile* jako:

- lekki: gdy leukocytoza wynosi do 15 000/ μ l i stężenie kreatyniny poniżej 1,5 mg/dl;
- ciężki: gdy leukocytoza wynosi co najmniej 15 000/ μ l lub stężenie kreatyniny ponad 1,5 mg/dl;
- ciężki powikłany: gdy występują hipotensja, wstrząs, niedrożność jelit lub *megacolon toxicum* [10].

Nawrót infekcji *C. difficile* występuje u około 20% chorych, a jego przyczynami są nietrwale zasiedlenie jelita grubego fizjologiczną mikrobiotą, nieskuteczność leczenia bądź występowanie form przetrwalnikowych bakterii w przewodzie pokarmowym.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 roku w sprawie rejestrów zakażeń zakładowych oraz raportów o występowaniu tych zakażeń *C. difficile* jest zaliczane do grupy drobnoustrojów alarmowych.

EPIDEMIOLOGIA

Szacuje się, że bezobjawowe nosicielstwo *C. difficile* dotyczy 3–15% zdrowych dorosłych, 20–30% pacjentów hospitalizowanych i do 57% pensjonariuszy domów opieki. Zapadalność na choroby związane z *C. difficile* znacznie wzrosła w ostatnich latach, zarówno w Europie, jak i USA [11]. W Polsce wynosi ona 76/10 000 przyjęć do szpitala, w krajach Europy Zachodniej średnio 23/10 000 przyjęć [12]. *Clostridium difficile* odpowiada za 15–25% przypadków biegunek związanych z antybiotykoterapią [13]. Śmiertelność u pacjentów, u których stwierdzono rzekomobłoniaste zapalenie jelit wynosi 6–30% [14, 15]. Cięższy przebieg choroby jest obserwowany u osób starszych. Aż 93% zgonów z powodu infekcji *C. difficile* dotyczy pacjentów po 65. rż. [13]. W USA w średnio 8,7 na 1000 przypadków infekcji *C. difficile* konieczna była kolektomia [13].

Tabela 1. Klasyfikacja ciężkości infekcji *C. difficile* według Zara [9]

Kryteria kwalifikacji ciężkości przebiegu zakażenia <i>C. difficile</i>	
Wiek > 60 lat	1 pkt
Gorączka	1 pkt
Hipoalbuminemia < 2,5 mg/dl	1 pkt
Leukocytoza > 15 tys. kom./ μ l	1 pkt
Błony rzekome w badaniu endoskopowym	2 pkt

CZYNNIKI RYZYKA

Do czynników ryzyka infekcji i nawrotu infekcji *C. difficile* należą: wiek powyżej 65 lat, antybiotykoterapia (szczególnie klindamycyna, cefalosporyny, fluorochinolony), zwłaszcza przedłużona i kilkoma antybiotykami naraz, hospitalizacja, kontakt ze służbą zdrowia, pobyt w stacjonarnym domu opieki, kontakt z nosicielami *C. difficile* w wywiadzie, chemioterapia, przebyte zabiegi endoskopowe lub operacje na przewodzie pokarmowym, towarzyszące choroby przewlekłe, szczególnie mukowiscydoza, cukrzyca, marskość wątroby, przewlekła choroba nerek, choroby zapalne jelit, stan po przeszczepieniu narządu lub komórek krwiotwórczych, palenie tytoniu, stan immunosupresji, niedożywienie, hipoalbuminemia, stosowanie leków blokujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku (szczególnie inhibitorów pompy protonowej [IPP]), obecność gastrostomii lub jejunostomii [13, 16].

Clostridium difficile jest w krajach rozwiniętych najczęstszą przyczyną biegunki wewnątrzszpitalnej. W ostatnich latach odnotowano wzrost zachorowalności i śmiertelności związanej z infekcją *C. difficile*, co zapewne wynika z pojawienia się hiperwirulentnego szczepu NAP1. Ryzyko infekcji *C. difficile* wzrasta wraz z czasem hospitalizacji. Ponadto pacjenci hospitalizowani często są też obciążeni innymi czynnikami ryzyka, takimi jak starszy wiek, antybiotykoterapia i leczenie IPP [17].

Przewlekła choroba nerek (PChN) dotyczy 8–16% ludzi na świecie. Phatharacharukul i wsp. [18] przeprowadzili w 2015 roku metaanalizę 20 badań obejmujących 162 mln osób, z której wynikało, że pacjenci cierpiący na PChN są obciążeni zwiększonym ryzykiem zachorowania na biegunkę wywołaną przez *C. difficile* (ryzyko względne [RR, *relative risk*] równe 1,9; 95% CI [*confidence interval*] 1,8–2,1). Powyższe ryzyko wzrasta wraz ze stopniem PChN i u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wynosi 2,6; 95% CI 2,0–3,4. Metaanaliza Thongprayoon i wsp. z 2015 roku [19], obejmująca 116 000 osób, wykazała, że pacjenci obciążeni PChN mają dodatkowo zwiększone także ryzyko nawrotu infekcji *C. difficile* (RR 2,7; 95% CI 1,4–5,5), jej ciężkiego przebiegu

(RR 15; 95% CI 1,0–2,3) oraz związanego z nią zgonu (RR 1,8; 95% CI 1,3–2,5). Zwiększenie ryzyka infekcji *C. difficile* u chorych z PChN może być spowodowane: częstą antybiotykoterapią, częstymi hospitalizacjami, upośledzeniem odporności, starszym wiekiem lub współistniejącą dysbiozą przewodu pokarmowego.

Istotnie zwiększone ryzyko infekcji *C. difficile* występuje też u chorych po przeszczepieniach narządów. Wynik badania obserwacyjnego przeprowadzonego w latach 1999–2005 w Innsbrucku (Austria) wykazał, że infekcja *C. difficile* wystąpiła u 1,7% chorych po przeszczepieniu narządów — 43 z 2474 pacjentów, przy czym zaledwie 5 zachorowań w obserwowanej grupie nastąpiło przed 2000 rokiem, pozostałe 38 zaś w latach 2001–2005. U 5 pacjentów wystąpiło *megacolon toxicum*, 3 spośród nich wymagało kolektomii, z tych jeden zmarł [20]. Natomiast wynik badania obserwacyjnego przeprowadzonego w latach 1999–2010 w Quebec (Kanada), obejmującego 1331 chorych po przeszczepieniu narządów, wykazał, że wystąpiło u nich zwiększenie zachorowalności na infekcję *C. difficile* z 5% w 1999 roku do 10% w 2010 roku [21].

Ryzyko infekcji *C. difficile* jest różne w zależności od rodzaju stosowanego antybiotyku [22].

Trifan i wsp. przeprowadzili w 2017 roku przegląd systematyczny i metaanalizę 55 badań obejmujących 356 683 pacjentów. Wykazali wzrost ryzyka infekcji *C. difficile* u osób stosujących IPP (RR 1,99; 95% CI 1,73–2,30, $p < 0,001$). Zarówno u pacjentów hospitalizowanych, jak i niehospitalizowanych ryzyko infekcji przy stosowaniu IPP ulegało podwojeniu (RR 1,95 dla pacjentów hospitalizowanych, RR 2,1 dla niehospitalizowanych, $p = 0,86$). Największy wzrost ryzyka odnotowano u pacjentów z krajów azjatyckich (RR 2,3; 95% CI 1,96–2,72), ale był on również istotny u pacjentów europejskich (RR 1,78; 95% CI 1,35–2,34) i północnoamerykańskich (RR 2,0; 95% CI 1,67–2,40). Nie było istotnej różnicy we wzroście ryzyka między pacjentami poniżej i powyżej 65. roku życia ($p = 0,86$) [23].

Ro i wsp. [24] przeprowadzili w 2016 roku retrospektywne badanie oceniające związek między częstością infekcji *C. difficile*

Tabela 2. Związek poszczególnych rodzajów antybiotyków z ryzykiem infekcji *C. difficile*

Antybiotyk	Związek z infekcją <i>Clostridium difficile</i>
Klindamycyna	Bardzo częsty
Ampicylina	Bardzo częsty
Amoksycylina	Bardzo częsty
Cefalosporyny	Bardzo częsty
Fluorochinolony	Bardzo częsty
Inne penicyliny	Dość częsty
Sulfonamidy	Dość częsty
Trimetoprym	Dość częsty
Trimetoprym — sulfametaksazol	Dość częsty
Makrolidy	Dość częsty
Aminoglikozydy	Rzadki
Bacytracyna	Rzadki
Metronidazol	Rzadki
Teikoplanina	Rzadki
Ryfampicyna	Rzadki
Chloramfenikol	Rzadki
Tetracykliny	Rzadki
Karbapenemy	Rzadki
Daptomycyna	Rzadki
Tygecyklina	Rzadki

a stosowaniem profilaktyki owrzodzenia stresowego żołądka. Badanie obejmowało 1005 pacjentów, którzy w latach 2005–2012 zostali przyjęci bezpośrednio na oddziały intensywnej terapii i przebywali tam dłużej niż 3 dni. Grupa 444 pacjentów otrzymywała w charakterze profilaktyki owrzodzenia stresowego IPP, a 561 leki blokujące receptor histaminowy H2 (H2RA). U 38 (3,8%) pacjentów stwierdzono infekcję *C. difficile*. Zapadalność była zdecydowanie wyższa u pacjentów otrzymujących IPP (u których wynosiła 6,7%) niż u tych, którzy otrzymywali H2RA (u których wynosiła 1,8%). Wykazano, że stosowanie IPP w prewencji owrzodzenia stresowego żołądka i cukrzyca są niezależnymi czynnikami ryzyka infekcji *C. difficile*: RR u chorych otrzymujących IPP wynosił 3,3; 95% CI 1,5–7,1 i $p = 0,003$, RR u chorych na cukrzycę wynosił 2,3; CI 1,2–4,7 i $p = 0,02$ [24].

DIAGNOSTYKA

Do zdiagnozowania infekcji *C. difficile* konieczne jest spełnienie poniższych kryteriów [10]:

- występuje biegunka lub *megacolon toxicum* lub ciężka niedrożność jelit;
- wynik badania laboratoryjnego w kierunku *C. difficile* (obecność antygeny dehydrogenazy mleczanowej [GDH, *lactate dehydrogenese antigen*] i toksyny A lub B) jest dodatni lub
- stwierdza się obecność pseudobłon w badaniu endoskopowym bądź histopatologicznym. Schemat diagnostyczny przedstawiono na rycinie 1.

O nawrocie mówi się, gdy kolejna infekcja *C. difficile* nastąpi w czasie 2–8 tygodni od poprzedniej [10].

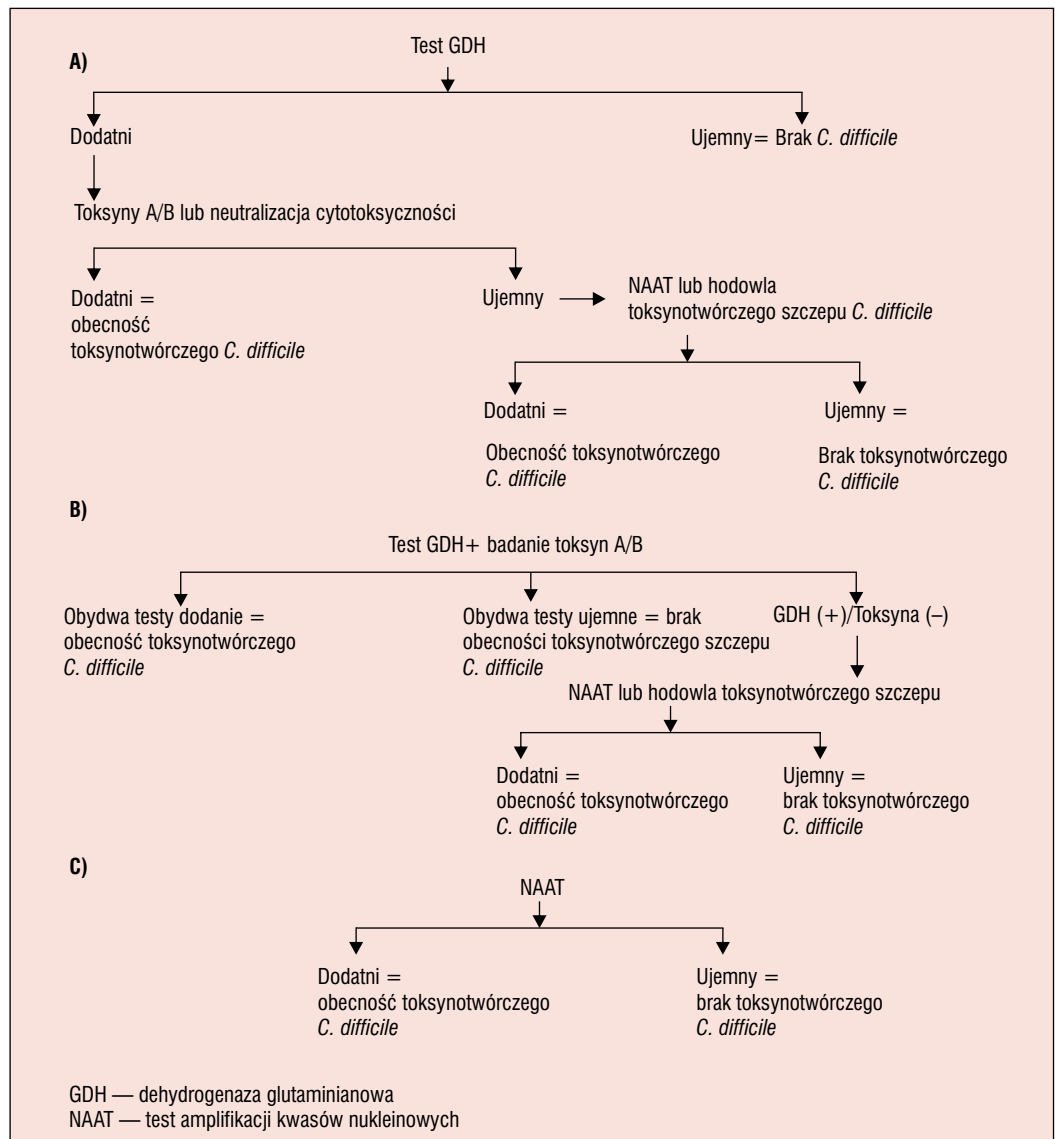
Badanie w kierunku infekcji *C. difficile* należy przeprowadzić u wszystkich pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 24 h oddali co najmniej 3 luźne stolce o niejasnej przyczynie. Nie zaleca się wykonywania badania w kierunku *C. difficile* u pacjentów bezobjawowych ani w celu oceny skuteczności leczenia [10].

Preferowanym sposobem diagnostyki jest opisany na rycinie 1 kilkietapowy algorytm.

Etap pierwszy stanowi test przesiewowy na obecność GDH — enzymu wytwarzanego w dużych ilościach przez wszystkie szczepy *C. difficile*, zarówno toksynotwórcze, jak i nietoksynotwórcze. Cechuje się on bardzo wysoką czułością (> 90%), ma zatem negatywną wartość predykcyjną. Wynik dodatni oznacza konieczność potwierdzenia toksynotwórczości (najlepiej w badaniu z tej samej próbki kału).

Należy wówczas przejść do etapu drugiego, którym jest test na obecność toksyn A i B *C. difficile* (badanie immunologiczne lub immunoenzymatyczne).

Gdy wynik testu na obecność GDH jest dodatni, a rezultat testu na obecność toksyn ujemny etap trzeci algorytmu stanowi wykrywanie DNA *C. difficile* metodą łańcuchowej reakcji polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym (*real time PCR* [*polimerase chain reaction*]) lub test neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej jako ostateczny test potwierdzający. Wykrywanie materiału genetycznego (wykrywanie genu *tcdB* — genu toksyny B *C. difficile*) umożliwia detekcję *C. difficile* z wyjątkowo wysokim poziomem czułości i swoistości. Metoda *real time* jest jedną z technik testu amplifi-



Rycina 1. Zalecane schematy diagnostyczne infekcji *C. difficile*

kacji kwasów nukleinowych (NAAT, *nucleic acid amplification test*) zalecaną przez ekspertów Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków do potwierdzenia uzyskanego pozytywnego wyniku GDH. Według powyższych zaleceń badanie to może być także jedyną metodą stosowaną w laboratorium do wykrywania toksynotwórczych szczepów *C. difficile*. Materiałem jest kał przechowywany i transportowany w temperaturze 2–8°C. Test neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej polega na hodowli *C. difficile*, a następnie ocenie wytwarzania toksyn przez namnożony patogen. Jest to metoda o najwyższej czułości, uznawana za „złoty standard”, jednak ze względu na hodowlę wiąże się długim czasem oczekiwania na wynik

(2–4 dni), co może stanowić ograniczenie w jej użyteczności. Badanie to nie pozwala odróżnić nosicielstwa od zakażenia wywołanego przez *C. difficile* [10].

PROFILAKTYKA

Pacjent z infekcją *C. difficile* powinien być izolowany w osobnym pomieszczeniu z własną toaletą. Dotyczy to szczególnie pacjentów z nietrzymaniem stolca. Jeśli z przyczyn lokalowych jest to niemożliwe, dopuszcza się dzielenie sali przez kilku pacjentów zakażonych *C. difficile*, natomiast nie powinni oni przebywać razem z pacjentami zakażonymi innymi patogenami wielolekoopornymi. Izolację najlepiej rozpocząć

już u pacjentów podejrzewanych o infekcję, a powinna trwać co najmniej 48 godzin po ustaniu biegunki. Personel opiekujący się pacjentem z infekcją *C. difficile* powinien używać ochronnych rękawiczek i fartuchów. Przed i po kontakcie z pacjentem należy umyć ręce wodą z mydłem lub zdezynfekować je środkiem odkażającym na bazie alkoholu. W ośrodkach o wysokiej zapadalności na infekcję *C. difficile* mycie rąk wodą z mydłem jest preferowanym sposobem ich higieny. Pacjenci hospitalizowani również powinni być zachęcani do częstego mycia rąk. W miarę możliwości należy używać sprzętu jednorazowego, sprzęt wielorazowy powinien być dezynfekowany z użyciem zarodnikobójczych [10].

Niezwykle istotne w profilaktyce zakażeń *C. difficile* jest rozważne podejmowanie decyzji o zastosowaniu antybiotyków oraz ograniczenie czasu ich stosowania. Do grupy leków szczególnie zwiększających ryzyko infekcji należą wspomniane już cefalosporyny, klindamycyna i fluorochinolony [10].

Wyniki licznych badań wskazują na wzrost ryzyka infekcji *C. difficile* u pacjentów stosujących IPP. W związku z powyższym istotne jest staranne rozważenie wskazań do stosowania tych leków [23].

LECZENIE

Należy możliwie najszybciej przerwać terapię antybiotykiem odpowiedzialnym za infekcję [10].

W przypadku pierwszego epizodu infekcji *C. difficile* lekiem pierwszego wyboru jest wankomycyna w dawce 125 mg 4 razy na dobę doustnie lub fidaksomycyna 200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni. W przypadku niedostępności wankomycyny i w razie łagodnego przebiegu choroby można zastosować metronidazol w dawce 500 mg 3 razy na dobę doustnie przez 10 dni. Należy unikać jego przedłużonego stosowania z uwagi na ryzyko neurotoksyczności [10].

W zakażeniu o piorunującym przebiegu (jako infekcję o piorunującym przebiegu definiuje się tę, w przebiegu której występują wstrząs, niedrożność jelit lub *megacolon toxicum*) leczeniem z wyboru jest wankomycyna w dawce 500 mg 4 razy na dobę

doustnie. W przypadku niedrożności jelit można również zastosować wankomycynę *per rectum* w dawce 500 mg w 100 ml 0,9% NaCl co 6 godzin. Należy również dołączyć podawany dożylnie metronidazol w dawce 500 mg 3 razy na dobę. W razie nieskuteczności leczenia zachowawczego konieczne może być leczenie chirurgiczne w postaci subtotalnej kolektomii z oszczędzeniem odbytnicy.

W leczeniu nawrotów poleca się przedłużone stosowanie wankomycyny w stopniowo zmniejszanych dawkach (125 mg 4 razy na dobę przez 10–14 dni, następnie 2 razy na dobę przez tydzień, następnie 1 raz na dobę przez tydzień, następnie co 2–3 dni przez 2–8 tygodni) lub stosowanie fidaksomycyny 200 mg 2 razy dziennie przez 10 dni zamiast standardowego 10-dniowego leczenia wankomycyną. Standardową 10-dniową kurację wankomycyną można zastosować, jeśli pierwszy epizod choroby leczony był metronidazolem [10].

Przy kolejnym nawrocie (drugim lub kolejnym) zaleca się przedłużoną kurację wankomycyną (125 mg 4 razy na dobę przez 10–14 dni, następnie 2 razy na dobę przez tydzień, następnie 1 raz na dobę przez tydzień, następnie co 2–3 dni przez 2–8 tygodni) lub też standardowe 10-dniowe leczenie wankomycyną, a następnie kontynuację terapii ryfaksymyną α (400 mg 3 razy na dobę przez 20 dni) lub standardową terapię fidaksomycyną (200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni) [10].

Zastosowanie ryfaksyminy α w leczeniu nawrotu infekcji *C. difficile* to jedna z ważniejszych nowości wytycznych z 2018 roku. Stosuje się ją w przypadku drugiego i kolejnych nawrotów w dawce 400 mg 3 razy dziennie przez 20 dni bezpośrednio po zakończeniu standardowej 10-dniowej terapii wankomycyną [10]. Garey i wsp. [25] przeprowadzili w 2011 roku badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 68 pacjentów z infekcją *C. difficile*. Ryfaksyminę α , w dawce 400 mg 3 razy dziennie przez 20 dni po zakończeniu standardowej antybiotykoterapii, otrzymało 33 pacjentów, a 35 placebo. Pacjentów poddano 3-miesięcznej obserwacji, na zakończenie której nawrót infekcji *C. difficile* stwierdzono u 31% osób otrzymujących

Tabela 3. Porównanie skuteczności różnych schematów/metod leczenia infekcji *C. difficile* według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych i Amerykańskiego Towarzystwa Opieki Zdrowotnej [10]

Oceniany rezultat	Liczba uczestników (liczba badań)	Podział procentowy badanych	Ryzyko względne (95% CI)	p	Jakość danych	Piśmiennictwo
Bezpośrednie porównanie metronidazolu i wankomycyny						
Ustąpienie biegunki po 10-dniowym leczeniu	RCT przed 2000 rokiem: 156 (2)	95 (MTR) 98 (VAN)	RR: 0,97 (0,91–1,03)	0,4		Teasley i wsp. [31], Wenisch i wsp. [32]
	RCT po 2000 roku: 687 (3)	75 (MTR) 85 (VAN)	RR: 0,89 (0,82–0,96)	0,002		Zar i wsp. [9], Johnson i wsp. [33]
	Wszystkie RCT: 843 (5)	78 (MTR) 87 (VAN)	RR: 0,89 (0,85–0,96)	0,0008	Wysoka	
Ustąpienie biegunki po leczeniu bez nawrotu infekcji <i>C. difficile</i> przez miesiąc po zakończeniu leczenia	RCT przed 2000 rokiem: 156 (2)	85 (MTR) 84 (VAN)	RR: 1,0 (0,9–1,2)	1,0		Teasley i wsp. [31], Wenisch i wsp. [32]
	RCT po 2000 roku: 687 (3)	59 (MTR) 70 (VAN)	RR: 0,84 (0,74–0,94)	0,002		Zar i wsp. [9], Johnson i wsp. [33]
	Wszystkie RCT: 843 (5)	63 (MTR) 73 (VAN)	RR: 0,87 (0,79–0,96)	0,003	Wysoka	
Bezpośrednie porównanie wankomycyny i fidaksomycyny						
Ustąpienie biegunki po 10-dniowym leczeniu	1105 (2)	88 (FDX) 86 (VAN)	RR: 1,0 (0,98–1,1)	0,36	Wysoka	Louie i wsp. [34], Cornely i wsp. [35]
Ustąpienie biegunki po leczeniu bez nawrotu infekcji <i>C. difficile</i> przez miesiąc po zakończeniu leczenia	1105 (2)	71 (FDX) 57 (VAN)	RR: 1,2 (1,1–1,4)	< 0,0001	Wysoka	Louie i wsp. [34], Cornely i wsp. [35]
Bezpośrednie porównanie przeszczepienia stolca i wankomycyny						
Ustąpienie biegunki po leczeniu bez nawrotu infekcji <i>C. difficile</i> przez 56 dni po zakończeniu leczenia	29 (1)	81 (FMT) 31 (VAN)	RR: 2,6 (1,1–6,2)	0,01	Średnia	van Nood i wsp. [29]

RCT— badanie kontrolne z randomizacją; RR — ryzyko względne; CI — przedział ufności; MTR — metronidazol; VAN — wankomycyna; FDX — fidaksomycyna; FMT — przeszczepienie stolca; RR oznaczano wobec wankomycyny — < 1 wynik na korzyść wankomycyny, RR > 1 wynik na korzyść drugiego, porównywanego z wankomycyną sposobu leczenia

placebo i 15% otrzymujących ryfaksyminę. Ryfaksymina α to antybiotyk niewchłaniający się ze światła jelita, który ponadto odgrywa istotną rolę w przywracaniu eubiozy (stanu, gdy bakterie, w odpowiednim składzie i ilości, żyją we wzajemnej symbiozie i równowadze z organizmem gospodarza). Ryfaksymina α zwiększa koncentrację bakterii o korzystnym profilu metabolicznym i immunologicznym, takich jak *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillaceae*, które stabilizują skład mikrobiomu jelitowego [26–28].

Przy wielokrotnych nawrotach należy zalecić przeszczepienie stolca, którego skuteczność w takich wypadkach jest większa niż wankomycyny [29, 30]. Przed przeszczepieniem stolca należy podać pacjentowi doustnie wankomycynę w dawce 125 mg

4 razy na dobę przez 4 dni w celu zmniejszenia ilości *C. difficile* w jelicie grubym [10].

Porównanie skuteczności różnych schematów/metod leczenia infekcji *C. difficile* przedstawiono w tabeli 3. Zestawienie zalecanych obecnie sposobów leczenia infekcji *C. difficile* przedstawiono natomiast w tabeli 4.

Powyższe zalecenia IDSA i SHEA opierają się na wynikach licznych badań naukowych, które wykazały przewagę 10-dniowej terapii wankomycyną nad 10-dniową terapią metronidazolem, zarówno w leczeniu biegunki wywołanej przez *C. difficile*, jak i zapobieganiu jej nawrotom w ciągu miesiąca po leczeniu, podobną skuteczność terapii wankomycyną i fidaksomycyną w leczeniu biegunki wywołanej przez *C. difficile*, ale przewagę fidaksomycyny w zapobieganiu nawrotom w ciągu miesiąca po leczeniu oraz zdecydowaną przewagę prze-

Tabela 4. Leczenie infekcji *C. difficile* u dorosłych według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych i Amerykańskiego Towarzystwa Opieki Zdrowotnej [10]

Rodzaj zachorowania	Dodatkowe informacje	Zalecane leczenie
Pierwszy epizod o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu	Leukocytoza $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, kreatynina $< 1,5\ \text{mg/dl}$	Wankomycyna 125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni lub fidaksomycyna 200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni, jeśli powyższe są niedostępne: metronidazol 500 mg 3 razy na dobę doustnie przez 10 dni
Pierwszy epizod o ciężkim przebiegu	Leukocytoza $> 15\ 000/\mu\text{l}$, kreatynina $\geq 1,5\ \text{mg/dl}$	Wankomycyna 125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni lub fidaksomycyna 200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni
Pierwszy epizod o piorunującym przebiegu	Wstrząs, niedrożność jelit, <i>megacolon toxicum</i>	Wankomycyna 500 mg 4 razy na dobę doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową, w razie niedrożności jelit rozważyć dołączenie wankomycyny <i>per rectum</i> Metronidazol 500 mg co 8 h dożylnie powinien być podawany razem z wankomycyną, szczególnie jeśli występuje niedrożność jelit
Pierwszy nawrót		Jeśli pierwszy epizod był leczony metronidazolem: wankomycyna 125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni Jeśli pierwszy epizod był leczony wankomycyną w standardowych dawkach: wankomycyna — leczenie przedłużone ze stopniowo zmniejszającymi się dawkami: 125 mg 4 razy na dobę przez 10–14 dni, następnie 2 razy na dobę przez tydzień, następnie 1 raz na dobę przez tydzień, następnie co 2–3 dni przez 2–8 tygodni lub Fidaksomycyna 200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni
Drugi lub kolejny nawrót		Wankomycyna — leczenie przedłużone zmniejszającymi się dawkami j.w. lub Wankomycyna 125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni, następnie ryfaksymina α 400 mg 3 razy na dobę przez 20 dni lub fidaksomycyna 200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni lub Przeszczepienie stolca

szczepienia stolca nad terapią wankomycyną w leczeniu biegunki i zapobieganiu nawrotom przez 56 dni po leczeniu [10].

Jednym z badań, w których wykazano, że przeszczepianie mikrobioty jelitowej jest zdecydowanie skuteczniejsze w leczeniu nawrotu infekcji *C. difficile* niż terapia wankomycyną, jest próba van Nood i wsp. [29]. Porównywano w nim trzy grupy pacjentów: 1) otrzymujących wankomycynę w dawce 500 mg 4 razy na dobę doustnie przez 4 dni, a następnie poddanych płukaniu jelita i podaniu stolca dawcy przez zgłębnik nosowo-dwunastniczy, 2) otrzymujących typowe leczenie wankomycyną w dawce 500 mg 4 razy na dobę doustnie przez 14 dni oraz 3) otrzymujących typowe leczenie wankomycyną, z płukaniem jelita po antybiotykoterapii. Efekt oceniano po 10 tygodniach. Ustąpienie biegunki i brak nawrotu obserwowano u 81% pacjentów leczonych przeszczepieniem stolca w porównaniu z 31% pacjentów leczonych wankomycyną oraz 23% pacjentów leczonych wankomycyną i płukaniem jelita [29].

Metaanaliza przeprowadzona przez Health Quality Ontario w 2016 roku wykazała, że przeszczepianie mikrobioty jelitowej jest skuteczniejsze niż antybiotykoterapia w uzyskiwaniu ustąpienia biegunki w przebiegu nawrotowej infekcji *C. difficile* (choć brak dowodów na to, że prowadzi również do zmniejszenia śmiertelności związanej z opisaną infekcją). Co prawda metoda ta wiąże się również z większą liczbą działań niepożądanych, takich jak ból brzucha i biegunka, ale są one zwykle krótkotrwałe i łatwe do opanowania. Przeszczepianie mikrobioty jelitowej jest także korzystniejszą pod względem finansowym metodą leczenia infekcji *C. difficile*. Większość pacjentów podawała poprawę jakości życia w związku ze skutecznym leczeniem infekcji *C. difficile* za pomocą przeszczepienia stolca, choć niektórzy mieli zastrzeżenia natury psychologicznej przed otrzymaniem stolca od innej osoby. Nie ma do tej pory wiarygodnych badań porównujących skuteczność różnych dróg podawania mikro-

bioty jelitowej (zgiębnik nosowo-żołądkowy v. kolonoskopia) [30].

Według wytycznych IDSA i SHEA nie ma wystarczających dowodów na to, że profilaktyczne stosowanie probiotyków zapobiega infekcji *C. difficile* [10], choć wyniki kilku metaanaliz wydają się na to wskazywać [36–38]. Również wynik polskiego badania z 2015 roku wykazał, że stosowanie *Lactobacillus plantarum 299v* u chorych poddanych antybiotykoterapii zmniejsza częstość występowania infekcji *C. difficile* [39]. Probiotyki mogą odgrywać rolę w leczeniu infekcji *C. difficile* poprzez kilka mechanizmów: 1) współzawodnictwo z patogenem o substancje odżywcze i miejsce adhezji, 2) poprawa funkcji bariery jelitowej, 3) wpływ na kanały wodne i jonowe, 4) wpływ na układ nerwowy, 5) modulacja przekazywania sygnałów oraz 6) stymulacja układu odpornościowego [40]. Niestety, do tej pory nie potwierdzono jednoznacznie ich skuteczności w badaniach klinicznych [41].

PODSUMOWANIE

1. Zakażenie *C. difficile* należy podejrzewać u każdej osoby z biegunką, poddanej antybiotykoterapii w okresie 3 miesięcy poprzedzających wystąpienie objawów lub gdy biegunka wystąpiła w ciągu 48 godzin lub później po rozpoczęciu hospitalizacji.
2. Wszyscy pacjenci, hospitalizowani w ciągu 3 miesięcy przed wystąpieniem biegunki powinni być badani w kierunku *C. difficile*.
3. *C. difficile* jest najczęstszą przyczyną biegunki poantybiotykowej oraz zakażenia wewnątrzszpitalnego.
4. Podstawą diagnostyki jest stwierdzenie obecności GDH w stolcu w połączeniu z testem na obecność toksyny A i B, ewentualnie potwierdzonym NAAT.
5. Wśród czynników ryzyka chorób związanych z infekcją *C. difficile* znajdują się przewlekła choroba nerek, cukrzyca i przeżyta transplantacja (z immunosupresją).
6. Niezbędna jest edukacja pacjenta z chorobą związaną z infekcją *C. difficile* i jego rodziny.
7. W zapobieganiu szerzenia się chorób związanych z infekcją *C. difficile* ważne, obok właściwego leczenia, jest przestrzeganie zasad higieny.

8. Podstawę leczenia stanowią wankomycyna i fidakso-mycyna stosowane doustnie.
9. Użycie metronidazolu jest dopuszczalne jedynie w przypadku niedostępności wankomycyny i fidakso-mycyny, w razie łagodnego przebiegu choroby.
10. Ryfaksymina α jest lekiem, który wykazuje skuteczność w leczeniu chorób związanych z infekcją *C. difficile*, a szczególnie może być przydatna po niepowodzeniu terapii konwencjonalnymi antybiotykami w zwalczaniu nawracającej biegunki.
11. Probiotyki, zwłaszcza *Lactobacillus plantarum 299v*, mogą odgrywać rolę prewencyjną w zapobieganiu zakażeniom *C. difficile*. Zmniejszają również nasilenie objawów chorób związanych z infekcją *C. difficile*.
12. Stosowanie IPP jest czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko chorób związanych z infekcją *C. difficile*. Jest ono zdecydowanie mniejsze w przypadku H2RA.
13. Przeszczepienie stolca wydaje się bardzo obiecującą metodą leczenia chorób związanych z infekcją *C. difficile* szczególnie w przypadku nieskutecznego leczenia i kolejnych nawrotów (≥ 2) pełnego leczenia wankomycyną lub fidakso-mycyną.
14. Rosnąca antybiotykoo-porność, przy zwiększającej się częstości infekcji *C. difficile* stanowi narastający problem epidemiologiczny, mikrobiologiczny oraz ekonomiczny.

Piśmiennictwo:

1. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. CMAJ. 2004; 171(1): 51–58, indexed in Pubmed: [15238498](#).
2. Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ, et al. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant clostridium difficile strain not detected by toxin A immunoassay. Ann Intern Med. 2001; 135(6): 434–438, doi: [10.7326/0003-4819-135-6-200109180-00012](#), indexed in Pubmed: [11560456](#).
3. Alfa MJ, Kabani A, Lyerly D, et al. Characterization of a toxin A-negative, toxin B-positive strain of Clostridium difficile responsible for a nosocomial outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea. J Clin Microbiol. 2000; 38(7): 2706–2714, indexed in Pubmed: [10878068](#).
4. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Euro-

- pe. *Lancet*. 2005; 366(9491): 1079–1084, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67420-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67420-X), indexed in Pubmed: [16182895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182895/).
5. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2433–2441, doi: [10.1056/NEJMoa051590](https://doi.org/10.1056/NEJMoa051590), indexed in Pubmed: [16322603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322603/).
 6. Sebald M. Genetic basis for antibiotic resistance in anaerobes. *Clin Infect Dis*. 1994; 18 Suppl 4: S297–S304, doi: [10.1093/clinids/18.supplement_4.s297](https://doi.org/10.1093/clinids/18.supplement_4.s297), indexed in Pubmed: [8086579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8086579/).
 7. Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T. *Clostridium difficile*. Diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Narodowy Instytut Leków, Warszawa. 2011.
 8. Wadhwa A, Al Nahhas MF, Dierkhising RA, et al. High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44(6): 576–582, doi: [10.1111/apt.13737](https://doi.org/10.1111/apt.13737), indexed in Pubmed: [27444134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444134/).
 9. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorathi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(3): 302–307, doi: [10.1086/519265](https://doi.org/10.1086/519265), indexed in Pubmed: [17599306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17599306/).
 10. McDonald LC, Diekema DJ, McDonald LC, 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): 987–994, doi: [10.1093/cid/ciy149](https://doi.org/10.1093/cid/ciy149), indexed in Pubmed: [29562266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562266/).
 11. Jurkowska G, Kostrzewska M, Świdnicka-Siergiejko A. Zakażenie *Clostridium difficile* – diagnostyka i leczenie. *Gastroenterologia Praktyczna*. 2014; 3: 61–74.
 12. Bauer M, Notermans D, Bentham Bv, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *The Lancet*. 2011; 377(9759): 63–73, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61266-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61266-4).
 13. Depestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract*. 2013; 26(5): 464–475, doi: [10.1177/0897190013499521](https://doi.org/10.1177/0897190013499521), indexed in Pubmed: [24064435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064435/).
 14. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002; 346: 334–339.
 15. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5(9): 549–557, doi: [10.1016/S1473-3099\(05\)70215-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70215-2), indexed in Pubmed: [16122678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16122678/).
 16. Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(11): 1106–1117, doi: [10.1016/j.mayocp.2012.07.016](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.07.016), indexed in Pubmed: [23127735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127735/).
 17. Enoch DA, Aliyu SH. Is *Clostridium difficile* infection still a problem for hospitals? *CMAJ*. 2012; 184(1): 17–18, doi: [10.1503/cmaj.111449](https://doi.org/10.1503/cmaj.111449), indexed in Pubmed: [22143231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22143231/).
 18. Phatharacharukul P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. The Risks of Incident and Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(10): 2913–2922, doi: [10.1007/s10620-015-3714-9](https://doi.org/10.1007/s10620-015-3714-9), indexed in Pubmed: [25986528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25986528/).
 19. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Phatharacharukul P, et al. Chronic kidney disease and end-stage renal disease are risk factors for poor outcomes of *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(9): 998–1006, doi: [10.1111/ijcp.12672](https://doi.org/10.1111/ijcp.12672), indexed in Pubmed: [26147121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26147121/).
 20. Stelzmueller I, Goegele H, Biebl M, et al. *Clostridium difficile* colitis in solid organ transplantation — a single-center experience. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(11): 3231–3236, doi: [10.1007/s10620-007-9770-z](https://doi.org/10.1007/s10620-007-9770-z), indexed in Pubmed: [17406820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17406820/).
 21. Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, et al. *Clostridium difficile* colitis: increasing incidence, risk factors, and outcomes in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2012; 93(10): 1051–1057, doi: [10.1097/TP0b013e31824d34de](https://doi.org/10.1097/TP0b013e31824d34de), indexed in Pubmed: [22441318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441318/).
 22. Leffler DA, Lamont JT, Leffler DA, et al. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2015; 372(16): 1539–1548, doi: [10.1056/NEJMra1403772](https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772), indexed in Pubmed: [25875259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875259/).
 23. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(35): 6500–6515, doi: [10.3748/wjg.v23.i35.6500](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6500), indexed in Pubmed: [29085200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085200/).
 24. Ro Y, Eun CS, Kim HS, et al. Risk of *Clostridium difficile* Infection with the Use of a Proton Pump Inhibitor for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients. *Gut Liver*. 2016; 10(4): 581–586, doi: [10.5009/gnl15324](https://doi.org/10.5009/gnl15324), indexed in Pubmed: [27021503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021503/).
 25. Garey KW, Ghantouji SS, Shah DN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(12): 2850–2855, doi: [10.1093/jac/dkr377](https://doi.org/10.1093/jac/dkr377), indexed in Pubmed: [21948965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21948965/).
 26. Maccaferri S, Vitali B, Klinder A, et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(12): 2556–2565, doi: [10.1093/jac/dkq345](https://doi.org/10.1093/jac/dkq345), indexed in Pubmed: [20852272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20852272/).
 27. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60042, doi: [10.1371/journal.pone.0060042](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060042), indexed in Pubmed: [23565181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23565181/).
 28. Xu D, Gao J, Gilliland M, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology*. 2014; 146(2): 484–96.e4, doi: [10.1053/j.gastro.2013.10.026](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.026), indexed in Pubmed: [24161699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161699/).
 29. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368(5): 407–415, doi: [10.1056/NEJMoa1205037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037), indexed in Pubmed: [23323867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323867/).
 30. Health Quality Ontario. Fecal Microbiota Therapy for *Clostridium difficile* Infection: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016; 16(17): 1–69, indexed in Pubmed: [27516814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27516814/).

31. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile-associated diarrhoea and colitis. *Lancet*. 1983; 2(1043): 1046.
32. Wenisch C, Parschak B, Hasenhundl M, et al. of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(813): 818.
33. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Polymer alternative for CDI treatment (PACT) Investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(345): 354.
34. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 422–431.
35. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 281–289.
36. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis*. 2012; 16(11): e786–e792, doi: [10.1016/j.ijid.2012.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.06.005), indexed in Pubmed: [22863358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863358/).
37. 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, doi: [10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563](https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563), indexed in Pubmed: [23362517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23362517/).
38. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5): CD006095, doi: [10.1002/14651858.CD006095.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub3), indexed in Pubmed: [23728658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728658/).
39. Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecień K, et al. The Effect of Lactobacillus plantarum 299v on the Incidence of Clostridium difficile Infection in High Risk Patients Treated with Antibiotics. *Nutrients*. 2015; 7(12): 10179–10188, doi: [10.3390/nu7125526](https://doi.org/10.3390/nu7125526), indexed in Pubmed: [26690209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690209/).
40. Fitzpatrick LR. Probiotics for the treatment of Clostridium difficile associated disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013; 4(3): 47–52, doi: [10.4291/wjgp.v4.i3.47](https://doi.org/10.4291/wjgp.v4.i3.47), indexed in Pubmed: [23946887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23946887/).
41. Na Xi, Kelly C. Probiotics in clostridium difficile Infection. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45 Suppl: S154–S158, doi: [10.1097/MCG.0b013e31822ec787](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31822ec787), indexed in Pubmed: [21992956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21992956/).

Unikalny szczep

Lactobacillus plantarum 299v

Probiotyk
SANPROBI
IBS 



Uzupełnienie codziennej diety o **Lactobacillus plantarum 299v** - główny składnik **SANPROBI® IBS** - zachowuje i wspiera mikroflorę jelitową. Produkt uzyskał pozytywną opinię Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” oraz Instytutu Jakości Jagiellońskiego Centrum Innowacji, która stwierdza, że **SANPROBI® IBS** posiada dobre własności probiotyczne i jest bezpieczny dla konsumenta.

1 kapsułka zawiera

1x10¹⁰CFU* żywych szczepów bakterii probiotycznych

*CFU – jednostka tworząca kolonię

Suplement diety

www.sanprobi.pl

 facebook.com/sanprobi