

Lukasz Lis¹, Andrzej Konieczny², Kinga Żłobicka¹, Wojciech Witkiewicz¹, Zbigniew Hruby¹

CLOSTRIDIODES DIFFICILE INFECTION IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE. IS IT PREVENTABLE?

INFEKCYJA CLOSTRIDIODES DIFFICILE U OSÓB ZE SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK. JAK JEJ ZAPOBIEGAĆ?

¹Research and Development Center, Provincial Specialist Hospital in Wrocław, Poland

²Wrocław Medical University, Department of Nephrology and Transplantation Medicine

¹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy

²Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

ABSTRACT

Clostridioides difficile infection (CDI) is a leading cause of a healthcare-associated diarrhea worldwide. Recently, an increased number of new cases and growing mortality due to CDI have been observed. Patients suffering from end-stage renal disease (ESRD) are most exposed to CDI. It has been proven that CDI in patients receiving renal replacement therapy (RRT) significantly increases mortality, prolongs hospitalization and increases the cost of treatment. Important risk factors of CDI in ESRD patients include hospitalization or stay in an intensive care unit in the last 90 days, HIV infection, bacteremia, prolonged antibiotic therapy and hypoalbuminemia. Cirrhosis, age over 65 years, hypoalbuminemia, longer hospitalization time and use of antibiotics are significant risk factors of death. Effective methods of preventing CDI include hand hygiene with soap and water, isolation of infected patients in a private room with a dedicated toilet, the use of masks, gloves, disinfection of the environment and systematic education and control of medical personnel, as well as rational antibiotic policy. In addition, it is important to avoid antibiotics with a proven risk of CDI, caution use of proton pump inhibitors (PPI) and H2 receptor antagonists. It is also important in the prevention of CDI in people with ESRD, to apply a fast diagnostic since the onset of the first symptoms. The use of probiotics and bile acids in the primary prevention of CDI requires further research. It seems that knowledge of these factors and methods of prevention will significantly reduce morbidity and mortality due to CDI.

Key words: end-stage renal disease, pseudomembranous enterocolitis, *clostridioides difficile*

STRESZCZENIE

Zakażenie *Clostridioides difficile* (CDI) jest wiodącą przyczyną biegunki związanej z opieką zdrowotną na całym świecie. W ostatnim czasie obserwuje się zwiększoną liczbę nowych przypadków i związany z tym wzrost śmiertelności. Pacjenci cierpiący na schyłkową niewydolność nerek (ESRD) są najbardziej narażeni na CDI. Udowodniono, że zakażenie *C. difficile* u pacjentów leczonych terapią nerkozastępczą (RRT) znacznie zwiększa śmiertelność, wydłuża hospitalizację i zwiększa koszty leczenia. Ważnymi czynnikami ryzyka u pacjentów z ESRD są: hospitalizacja lub pobyt na oddziale intensywnej terapii w ciągu ostatnich 90 dni, zakażenie wirusem HIV, bakteriemia, długotrwałe leczenie antybiotykami i hypoalbuminemia. Marskość wątroby, wiek powyżej 65 lat, hypoalbuminemia, dłuższy czas hospitalizacji i stosowanie antybiotyków są istotnymi czynnikami ryzyka śmierci. Skuteczne metody zapobiegania CDI obejmują mycie rąk ciepłą wodą z mydłem, izolację zakażonych pacjentów w osobnym pomieszczeniu z dostępem do własnej toalety, stosowanie masek, fartuchów jednorazowych, rękawiczek, dezynfekcję środowiska oraz systematyczną edukację i kontrolę personelu medycznego, a także racjonalną politykę antybiotykową. Ponadto ważne jest unikanie antybiotyków o udowodnionym zwiększonym ryzyku wystąpienia infekcji oraz ostrożne stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI) i antagonistów receptora H₂, ograniczając się do sytuacji, gdy są one bezwzględnie wskazane. Ważne jest także, aby wdrożyć jak najszybszą diagnostykę, w momencie pojawienia się pierwszych objawów. Zastosowanie probiotyków i kwasów żółciowych w profilaktyce pierwotnej wymaga dalszych badań. Wydaje się, że znajomość tych czynników i metod zapobiegania znacznie zmniejszy zachorowalność i umieralność z powodu CDI.

Słowa kluczowe: schyłkowa niewydolność nerek, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, *clostridioides difficile*

INTRODUCTION

Pseudomembranous colitis caused by *Clostridioides difficile* is one of the most leading causes of diarrhea among hospitalized patients (1). However, more recently there has also been a significant increase in environmental (non-hospital) *C. difficile* infections (CDI) (2). Their epidemiology and risk factors are not yet fully understood; however, it is estimated that they can be as high as 41% among all CDIs (3). Among the most vulnerable patients, both for hospital and community-acquired infections are those suffering from with end-stage renal disease (ESRD) (4). The explanation for this fact is, along the others, the frequent use of antibiotics, the need for permanent outpatient dialysis, and a more frequent need for hospital admission, both urgent and planned. It has been proven that CDI in patients treated with renal replacement therapy (RRT), by hemodialysis, results in prolonged hospitalization, is usually more severe, increases mortality and significantly multiply costs. It may cause serious problem and at the same time is calling for strategies to counteract its prevalence (4).

CDI is caused by a Gram-positive, obligatory anaerobic, spore-forming bacillus, resistant to high temperature, as well as to hydrochloric acid and antibiotics. CDI is transferred by a fecal-oral route. The spores are transformed in the small intestine into vegetative forms, capable of producing toxin A and/or toxin B and binary toxin, which are the main causes of virulence of this bacterium. They cause destruction of the intestinal mucosa, which in turn leads to the development of colitis, formation of purulent membranes and diarrhea (5-7). This disease, in most cases, proceeds mildly, in some patients is asymptomatic, but can also lead to severe dehydration, hypo-albuminemia, septic shock and even death, in extremely severe cases (8). In 2005, the first strain of *C. difficile*, named North American PFGE type 1 NAP1/BI/027 was described, with significantly greater virulence producing 16 times more toxin A and 23 times more toxin B, compared to previous strains. This strain is responsible for the recent CDI outbreaks, causing more severe disease and it is responsible for higher mortality (9).

Recognized risk factors of CDI are the following: antibiotic therapy, use of proton pump inhibitors (PPIs), antidepressants, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), older age, vitamin-D deficiency, prolonged hospitalization, chronic diseases, chemotherapy, immunosuppression, gastric tube feeding and post-operative milieu in the abdominal cavity (10-12). Many studies published in recent years indicate a greater incidence rate and mortality due to CDI in patients with chronic kidney disease (CKD), especially

WSTĘP

Rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile* jest jedną z najczęstszych przyczyn biegunki u pacjentów hospitalizowanych (1). Jednakże w ostatnim czasie obserwuje się również znaczny wzrost zakażeń środowiskowych (pozaszpitalnych) o etiologii *Clostridioides difficile* (2). Ich epidemiologia i czynniki ryzyka nie są jeszcze do końca poznane, jednakże szacuje się, iż mogą one stanowić nawet 41% spośród wszystkich zakażeń spowodowanych przez *Clostridioides difficile* (3). Jedną z grup chorych najbardziej narażonych, zarówno na szpitalne jak i pozaszpitalne zakażenie, są chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *End stage renal disease*) (4). Przyczyną tego faktu są m.in.: częste stosowanie antybiotyków, konieczność stałej ambulatoryjnej dializoterapii oraz częstsza potrzeba hospitalizacji, zarówno w trybie nagłym jak i planowym. Udowodniono, że zakażenie *Clostridioides difficile* (CDI, *Clostridioides difficile* infection) u osób leczonych nerkozastępczo metodą hemodializ wpływa na wydłużenie czasu hospitalizacji, ma zwykle cięższy przebieg, zwiększa śmiertelność oraz w istotnej mierze potęguje koszty, co stanowi poważny problem i wywołuje jednocześnie potrzebę przeciwdziałania (4).

CDI jest spowodowana przez beztlenową laseczkę, wytwarzającą przetrwalniki odporne na działanie wysokiej temperatury, a także kwasu solnego i antybiotyków. Do zakażenia dochodzi drogą fekalno - oralną. Wytworzone przetrwalniki przekształcają się w jelicie cienkim w postacię wegetatywnie zdolne do wytwarzania toksyny A i/lub toksyny B oraz toksyny binarnej, które są główną przyczyną zjadliwości tej bakterii. Powodują one niszczenie śluzówki jelita, co prowadzi do rozwoju zapalenia jelita grubego, tworzenia błon rzekomych i biegunki (5-7). Choroba ta w większości przypadków przebiega łagodnie, u części chorych bezobjawowo, jednak może prowadzić również do ciężkiego odwodnienia, hypoalbuminemii, wstrząsu septycznego oraz w skrajnych przypadkach zgonu (8). W 2005 roku po raz pierwszy opisano szczep *C. difficile* o znacznie większej zjadliwości, o nazwie North American PFGE type 1 NAP1/BI/027, który wytwarza 16 razy więcej toksyny A i 23 razy więcej toksyny B, w porównaniu do poprzednio występujących szczepów. Szczep ten odpowiada za ostatnio występujące epidemie CDI, powoduje cięższy przebieg choroby i jest odpowiedzialny za wyższą śmiertelność (9).

Do znanych czynników ryzyka CDI należą: antybiotykoterapia, leczenie inhibitorami pompy protonowej, stosowanie leków antydepresyjnych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), podeszły wiek, niedobór witaminy D, długi okres hospitalizacji, obecność schorzeń przewlekłych, chemioterapia,

those in the ESRD phase, in comparison to the general population (13,14).

The aim of this study is to identify risk factors of CDI outbreak in ESRD patients and to assess possible methods of prevention of its perpetuation and propagation.

For this review, original articles, meta-analyses and reviews have been considered. We searched the PubMed database for English language references published from 1990 to 2019, crossing the terms: “*Clostridioides difficile*” or “Pseudomembranous colitis”, “End stage renal disease” and “Chronic renal failure”.

CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE INFECTION IN ESRD PATIENTS

The population of ESRD patients is constantly growing. According to the latest data from The United States Renal Data System (USRDS), in 2016 there was a total of 724 075 people suffering from ESRD, of which 457 957 required RRT by hemodialysis, 51 057 were on peritoneal dialysis (PD) and over 215 000 underwent kidney transplantation (KTx) and had a functioning graft (15). Patients on maintenance dialysis are a specific group, strongly exposed not only to hospital infection with *C. difficile* etiology but also to environmental hazards. In this group, the incidence of infection is estimated at about 4.25% and is even 2-3 times higher than in the general population (4,16). For comparison, the prevalence of the CD infection among all patients is estimated at 9/1000 (0.9%) of admissions in USA and 7.6/1000 (0.76%) in Poland (17,18). This is most likely due to the fact that patients with ESRD are more often hospitalized, require frequent use of antibiotics or intervention in the emergency department, which, as recent report has documented, may be one of the main reservoirs of *C. difficile* environmental infection (19). In addition, these patients are chronically subjected to repeated hemodialysis sessions at least three times a week, at outpatient dialysis center, which also has been recognized as risk factor of CDI (18,20). According to the data included in the USRDS, in 2016 a patient with ESRD was admitted to the hospital on average 1.7 times (15). For comparison, in the general population, this rate was 0.1 times (21). It was also shown that patients with CKD have a reduced gastric acid secretion and bacterial overgrowth, caused by abnormalities of peristalsis, which in turn facilitates bacterial colonization and subsequent occurrence of infection (22). Those factors are associated with increased susceptibility to infection of various etiologies, in the course of uremia (23).

The vast majority of recent publications confirmed that CDI in patients receiving renal replacement

immunosupresja, karmienie przez sondę żołądkową oraz stan po operacji w jamie brzusznej (10-12). Wiele badań opublikowanych w ostatnich latach, wskazuje na większą częstość występowania i śmiertelność z powodu CDI u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), a w szczególności u tych w fazie ESRD, w odniesieniu do populacji ogólnej (13,14).

W niniejszym opracowaniu zidentyfikowano czynniki ryzyka CDI w grupie pacjentów z ESRD oraz wskazano możliwe metody zapobiegania szerzenia się infekcji.

Przeanalizowano wszystkie publikacje pogłodo-we oraz badawcze w bazie PubMed od 1990 do 2019 roku, dostępne po wpisaniu słów kluczowych: “*Clostridioides difficile*”, “*Pseudomembranous colitis*”, „*End stage renal disease*” i „*Chronic renal failure*”.

INFEKCJA CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE U OSÓB ZE SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

Populacja chorych z ESRD stale rośnie. Według ostatnich danych z „The United States Renal Data System” (USRDS) w Stanach Zjednoczonych w 2016 roku odnotowano łącznie 724 075 osób chorujących na ESRD, z czego 457 957 wymagało leczenia nerkoza-stępczego metodą hemodializ, 51 057 było dializowa-nych otrzewnowo, a ponad 215 tysięcy było po przesz-czepie nerki i miało funkcjonujący graft (15). Chorzy dializowani są specyficzną grupą chorych, która jest mocno narażona nie tylko na szpitalne zakażenie o etio-logii *C. difficile*, ale także na środowiskowe. Częstość zakażenia szacuje się na około 4,25% i jest nawet 2-3 razy wyższa niż w ogólnej populacji (4,16). Dla porównania, częstość występowania CDI wśród wszystkich pacjentów jest szacowana na 9/1000 (0,9%) przy-jąć do szpitala w Stanach Zjednoczonych czy 7,6/1000 (0,76%) przyjęć do szpitala w Polsce (17,18). Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż pacjenci z ESRD są częściej hospitalizowani, częściej wymagają zasto-sowania antybiotyku czy zaopatrzenia w szpitalnym oddziale ratunkowym, który jak przedstawiają ostat-nie doniesienia może być jednym z głównych rezer-wuarów środowiskowego zakażenia *C. difficile* (19). Poza tym pacjenci ci są przewlekle poddawani zabie-gom hemodializy, przynajmniej trzy razy w tygodniu, w ambulatoryjnych stacjach dializ, co również zostało uznane za czynnik ryzyka zakażenia (18,20). Zgodnie z danymi zawartymi w USRDS, w 2016 roku pacjent z ESRD był przyjmowany do szpitala średnio 1,7 razy (15). Dla porównania, w populacji ogólnej wskaźnik ten natomiast wyniósł 0,1 raza w 2016 roku (21). Wy-kazano ponadto, iż chorzy z PChN mają zmniejszone wydzielanie kwasu żołądkowego oraz przerost flory bakteryjnej spowodowany przez zaburzenie perystal-tyki, co z kolei ułatwia kolonizację bakterii, a następ-

therapy with dialysis, significantly increases mortality, prolongs hospitalization and significantly increases the cost of care (4,16). Pant et al. showed that among patients with ESRD, who suffered from CDI, compared to those without CDI, the duration of hospitalization is on average longer by 9 days, hospitalization costs by on average of 68 thousand dollars, and mortality even twice as high (16). In a similar publication, comparing patients with ESRD and without ESRD, infected by *C. difficile*, higher mortality, mean longer hospital stay time by 2 days (9 vs. 7 days) and higher costs of hospitalization (\$ 35 588 vs. \$ 23 505 respectively) were found (24).

In a study in ESRD patients in Mexico, it was found that the most common symptoms of CDI, except diarrhea, were abdominal pain and bloating. Fever occurred less frequently, while in additional studies, the presence of leukocytes in the stool was characteristic (25). In one of the last papers, dealing with CDI in people with ESRD, risk factors of infection, death and recurrence of infection were examined at once. It has been shown that important risk factors include hospitalization in general wards or stay in an intensive care unit in the proceeding 90 days, age over 65 years, human immunodeficiency virus (HIV) infection and bacteremia. HIV infection increased this risk 2.6 times compared to sero-negative patients (4). Additional risk factors were pneumonia, rheumatoid arthritis (RA), hepatitis C virus (HCV), urosepsis, gastrointestinal tract bleeding and diabetes. Among people of Latino American origin and in African Americans, there was a lower incidence of CDI, in contrast to Caucasians, which accounted for 72.5% of all patients (4).

In addition, this study showed that cirrhosis and age over 65 years were considered as significant risk factors for death in patients with ESRD infected by *C. difficile*. The risk of death was also increased, although to a lesser extent, by peptic ulcer, leukopenia, HCV and HIV infection, hospitalization in the intensive care unit, laparotomy and gastrointestinal bleeding. Kidney transplant recipients, patients treated by peritoneal dialysis, and patients of Latino American origin were less likely to have a statistically lower risk of death in the examined group (4).

Other significant risk factors for CDI in ESRD patients may include hypoalbuminemia and prolonged hospitalization. On the other hand, hypoalbuminemia, prolonged hospitalization and more frequent use of antibiotics were considered as risk factors of death, what was shown in our previous study (13). Although it concerned patients with CKD of various stages, it should be emphasized that 67% of patients, positive for presence of *C. difficile*, had advanced chronic kidney insufficiency.

nie wystąpienie zakażenia. Czynniki te powiązane są z obniżoną odpornością w przebiegu mocznicy, przez co powodują w sposób istotny zwiększoną częstość infekcji o różnej etiologii u osób dializowanych (23).

Zdecydowana większość ostatnich publikacji potwierdziła, że CDI u osób leczonych nerkozastępczo dializami zwiększa w sposób istotny śmiertelność, wydłuża czas hospitalizacji i znacznie zwiększa koszty opieki w tej grupie chorych (4,16). Pant i wsp. wykazali, iż wśród pacjentów z ESRD, u których wystąpiło CDI, w porównaniu do tych, u których CDI nie wystąpiło, czas hospitalizacji jest średnio dłuższy o 9 dni, koszty hospitalizacji wyższe o średnio 68 tysięcy dolarów, a śmiertelność nawet dwukrotnie wyższa na niekorzyść pacjentów zakażonych (16). W podobnej publikacji, porównującej osoby z ESRD i bez schyłkowej niewydolności nerek, które były zakażone *C. difficile*, wykazano wyższą śmiertelność, średni czas pobytu dłuższy o 2 dni (9 vs 7 dni) oraz wyższy koszt hospitalizacji, na niekorzyść pacjentów z ESRD (odpowiednio \$35 588 vs \$23 505) (24).

W badaniu na pacjentach z ESRD przeprowadzonym w Meksyku, wykazano, że do najczęstszych objawów CDI, poza biegunką, należą bóle brzucha oraz wzdęcia. Gorączka występowała rzadziej, natomiast w badaniach dodatkowych, charakterystyczna była obecność leukocytów w stolcu (25). W jednej ze ostatnich prac poruszających temat CDI u osób z ESRD, zbadano jednorazowo czynniki ryzyka infekcji, zgonu a także nawrotu infekcji. Wykazano, że do istotnych czynników ryzyka należą: hospitalizacja lub pobyt na oddziale intensywnej terapii w ciągu ostatnich 90 dni, wiek > 65 lat, zakażenie HIV oraz bakteriemia. Zakażenie HIV zwiększało to ryzyko o 2,6 raza w porównaniu do osób seronegatywnych (4). Dodatkowymi czynnikami ryzyka były: zapalenie płuc, RZS, HCV, urosepsa, krwawienie z przewodu pokarmowego oraz cukrzyca. Wśród osób pochodzenia latynoamerykańskiego oraz u osób rasy czarnej, odnotowano mniejszą częstość CDI, w przeciwieństwie do rasy kaukaskiej, która stanowiła 72,5% wszystkich chorych (4). Ponadto w pracy tej wykazano, że do istotnych czynników ryzyka zgonu u pacjentów z ESRD zakażonych *C. difficile* należy marskość wątroby oraz wiek > 65 lat. Ryzyko śmierci zwiększały również, chociaż w mniejszym stopniu, choroba wrzodowa żołądka, leukopenia, zakażenie HCV i HIV, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, laparotomia oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. Pacjenci po przeszczepieniu nerki, dializowani otrzewnowo oraz chorzy pochodzenia latynoamerykańskiego mieli statystycznie mniejsze ryzyko śmierci w badanej grupie (4).

Do kolejnych istotnych czynników ryzyka CDI u osób z ESRD, które nie zostały wymienione wyżej, może należeć hypoalbuminemia oraz dłuższy czas hospitalizacji, a do czynników ryzyka zgonu hypoalbuminemia, dłuższy czas hospitalizacji oraz większa ilość stosowanych antybiotyków, co zostało przedstawione w naszej pracy (13).

The incidence of CDI recurrence in patients with ESRD is estimated at approximately 23.6%, and the risk factors include age and Caucasians (4). Unlike the general population, in a study, published by Tirath et al., the relapse rate was neither affected by hospitalization nor its length (4).

At the moment, there are no specific recommendations regarding the treatment of CDI in subject with ESRD. First and foremost, antibiotic therapy should be discontinued as fast as possible. In the initial treatment of mild CDI either vancomycin or fidaxomicin, over metronidazole, is recommended. For fulminant CDI, vancomycin administered orally is the regimen of choice (26). However, there was no advantage of vancomycin use, compared to fidaxomicin. Furthermore, in the case of fidaxomicin treatment, a reduced number of CDIs recurrences and greater efficacy were found (27,28). However the high cost of fidaxomicin treatment, remains a major problem. Bezlotoxumab, a human monoclonal antibody, against *Clostridioides difficile* toxin B, was recently approved by FDA, to reduce CDI's recurrence in high-risk adults, receiving antibiotic therapy for CDI. Given its high cost, it should be reserved for patients, at high risk for recurrence in order to be cost-effective (29,30). Fecal transplantation is the method of choice in dialysis patients with recurrent CDI, however, data on its efficacy and safety are still inadequate (31).

METHODS OF PREVENTING CDI IN PATIENTS WITH ESRD AND IN THE GENERAL POPULATION

Over the past 15 years, there has been a significant increase in the incidence of CDI and also a much more severe course has been observed (32). This applies to both patients treated by hemodialysis and also to the general population. It is estimated that in the United States, CDI now accounts for as many as 15-25% of all antibiotic-related diarrhea cases, with mortality oscillating around 3-15%, with 20% relapse rate and total annual treatment cost of 4 billion dollars (33,34). There is an increasing number of deaths caused by CDI, including people with ESRD, which is primarily associated with the occurrence of an epidemic, hypervirulent strain BI/NAP1/027 and the fact of starting RRT by increasingly elderly patients, with a number of concomitant diseases (4). Therefore, we have interested on extensive research aimed at development of effective methods for prevention of both primary and secondary infection, limiting its spread and seeking new and effective forms of therapy.

The CDI prevention strategies mainly involve methods of reducing patients' exposure to the pathogen and minimize risk factors. In addition to basic practices such as hand hygiene with soap and water, preferentially

Badanie, co prawda dotyczyło osób z PChN w różnych stadiach, natomiast należy podkreślić, że 67% pacjentów, u których test w kierunku *C. difficile* był pozytywny, miało schyłkową niewydolność nerek.

Częstość nawrotu CDI u osób z ESRD szacuje się na około 23,6%, a do czynników ryzyka zaliczono podeszły wiek oraz rasę kaukaską (4). W odróżnieniu od ogólnej populacji, w badaniu opublikowanym przez Tirath i wsp., na częstość nawrotu nie miały wpływu przebyta hospitalizacja, jak i jej długość (4).

W chwili obecnej nie ma specjalnych zaleceń odnośnie leczenia CDI u osób z ESRD. Przede wszystkim, o ile to możliwe, należy przerwać antybiotykoterapię, którą stosowano przed wystąpieniem biegunki. W leczeniu CDI o łagodnym przebiegu preferowane jest stosowanie wankomycyny lub fidaksomycyny nad metronidazolem. W postaciach o ciężkim przebiegu wankomycyna powinna być lekiem pierwszego rzutu, chociaż nie wykazano przewagi leczenia fidaksomycyną w porównaniu do wankomycyny (26). W przypadku stosowania fidaksomycyny stwierdzono jednak zmniejszoną liczbę nawrotów *C. difficile* oraz większą skuteczność w przypadku konieczności kontynuowania pierwotnej antybiotykoterapii (27,28). Istotnym problemem jednak pozostaje wysoki koszt leczenia tym lekiem. Bezlotoxumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko toksynie B *Clostridioides difficile* zostało w ostatnim czasie zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w leczeniu u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem nawrotu CDI. Biorąc pod uwagę wysoki koszt leczenia, lek ten jest zarezerwowany jedynie dla pacjentów narażonych na wysokie ryzyko nawrotu choroby (29,30). Przeszczep kału jest metodą z wyboru u osób dializowanych z nawracającą infekcją *Clostridioides difficile*, jednak dane na temat jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są niewystarczające (31).

METODY ZAPOBIEGANIA INFEKCJI CLOSTRIDIoidES DIFFICILE U OSÓB ZE SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK I W POPULACJI OGÓLNEJ

W ciągu ostatnich 15 lat doszło do znacznego wzrostu częstości CDI, obserwowany jest również znacznie cięższy ich przebieg (32). Dotyczy to zarówno osób leczonych nerkozastępczo metodą hemodializ, jak również populacji ogólnej. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych CDI stanowi obecnie nawet 15-25% wszystkich przypadków biegunek związanych z antybiotykoterapią, ze śmiertelnością oscylującą w granicach 3-15%, częstością nawrotów 20% i całkowitym rocznym kosztem leczenia wynoszącym 4 biliony dolarów (33,34). Ponadto obserwowana jest wzrastająca liczba zgonów wywołanych przez CDI, m.in. u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, co wiąże się w pierwszym rzędzie z występowaniem epidemicznego,

instead of alcohol-based hand hygiene products, before and after contact of a patient with CDI, isolation of infected patients in a private room with a dedicated toilet, the use of masks, gloves, disinfection of the environment, medical equipment and systematic education and control of medical personnel, nonetheless the most important factor, impacting on a significant reduction in CDI frequency, appears to be rational antibiotics policy (35). The scale of the problem is very important, as it is estimated that approximately 50% of outpatient antibiotics, employed in case of respiratory tract infections, and even as much as 50% of antibiotics used in hospitals, have been considered as unnecessary (36,37). In studies analyzing the use of antibiotics in dental prophylaxis, it was shown that in about 59% of cases the use of antibiotics was not accordant with the current guidelines (19). These findings indicate how important is to create effective programs, aimed at reducing the use of unwarranted antibiotic therapy (antibiotic stewardship program). For this purpose, special infection teams have been established in hospitals, with the purpose of education, to ensure compliance with current guidelines, in order to reduce the problem of the antibiotics abuse. It is estimated that this strategy would result in reduction of infections caused by *C. difficile*, even by 52%. These activities would apply not only to nosocomial infections but also to the increasing incidence of environmental infections (35). It is worth mentioning that these measures would also limit the incidence of other infections, such as those caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or *Pseudomonas aeruginosa* resistant to fluoroquinolones.

Another important guideline to avoid use of antibiotics with proven risk of CDI, such as: clindamycin, fluoroquinolones or third generation cephalosporins, as well as unnecessarily prolonging duration of therapy with these drugs. This applies in particular to patients on maintenance dialysis who are more frequently diagnosed with pneumonia, sepsis, urinary tract infections and other infections associated both with peritoneal dialysis and hemodialysis (38). Recent studies have shown differences in the effect of various antibiotics on the incidence of CDI, depending on whether they were used in hospital or outpatient treatment. It has been documented that in the case of hospitalization, the use of clindamycin, cephalosporin, fluoroquinolones or carbapenems increases the risk of CDI twice, whereas in the case of ambulatory treatment, the risk increases about 8–20 times for clindamycin and 3–5 times for cephalosporin and fluoroquinolones. Another study showed that macrolides increase the risk of CDI twice in outpatient settings, but do not affect the frequency of infection in a hospital setting. On the other hand, there was no increased risk of infection

hiper-wirulentnego szczepu BI/NAP1/027 oraz faktem rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego przez coraz starszych pacjentów, którzy ponadto obciążeni są licznymi schorzeniami dodatkowymi (4). W związku z powyższym, trwają szeroko zakrojone badania mające na celu opracowanie skutecznych metod prewencji pierwotnej i wtórnej zakażenia, ograniczenia rozprzestrzeniania oraz poszukiwania nowych i skutecznych form terapii.

Strategia zapobiegania CDI obejmuje głównie metody zmniejszające ekspozycję pacjentów na patogen oraz minimalizujące czynniki ryzyka. Poza podstawowymi praktykami, takimi jak: mycie rąk ciepłą i bieżącą wodą z mydłem przed i po każdym kontakcie z pacjentem, preferowaną zamiast preparatów na bazie alkoholu, izolacją zakażonych pacjentów w osobnym pomieszczeniu z dostępem do własnej toalety, używaniem masek, rękawiczek, dezynfekcji otoczenia, sprzętu medycznego oraz systematycznej edukacji i kontroli personelu medycznego w tym zakresie, najistotniejszą kwestią, która ma wpływ na istotną redukcję częstości CDI, jest stosowanie racjonalnej polityki antybiotykowej (35). Skala problemu jest bardzo istotna, gdyż szacuje się, że około 50% antybiotyków przepisywanych ambulatoryjnie, np. w przypadku infekcji dróg oddechowych, jak i nawet aż 50% stosowanych w szpitalach, w badaniach retrospektywnych zostało uznanych za niepotrzebne (36,37). W badaniach analizujących stosowanie antybiotykoterapii w profilaktyce w stomatologii wykazano, że w około 59% przypadków było ono niezgodne z aktualnymi wytycznymi (19). To pokazuje, jak istotne jest stworzenie skutecznych programów mających na celu ograniczenie stosowania niezasadnej antybiotykoterapii (*antibiotic stewardship program*). W tym celu w szpitalach powoływane są specjalne zespoły do spraw zakażeń, które poprzez edukację, a także czuwanie nad przestrzeganiem aktualnych wytycznych, zmarginalizowałyby problem nadużywania antybiotyków. Szacuje się, że takie działania mogłyby skutkować redukcją zakażeń wywołanych przez *C. difficile* nawet o 52% i dotyczyłoby to nie tylko zakażeń szpitalnych, ale także wzrastającej częstości występowania zakażeń środowiskowych (35). Warto nadmienić, że działania te ograniczyłyby również częstość występowania innych infekcji, takich jak metacylinopornego gronkowca złocistego MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) czy *Pseudomonas aeruginosa* opornego na fluorochinolony.

Kolejną istotną rzeczą jest konieczność unikania stosowania antybiotyków o udowodnionym większym ryzyku infekcji *C. difficile*, takich jak: klindamycyna, fluorochinolony czy cefalosporyny III generacji, a także niepotrzebnego wydłużania czasu trwania antybiotykoterapii. Dotyczy to w szczególności osób dializowanych, u których znacznie częściej stwierdza się zapalenia płuc, posocznice, zakażenia układu moczowego czy inne infekcje związane z dostęпами do dializy otrzewnowej i hemodializy (38). W ostatnich badaniach

when using tetracycline and aminoglycosides, both in the hospital and outpatient settings (39-42). This work shows that sensible selection of antibiotics may reduce the risk of CDI, in particular in patients at high risk such as dialyzed patients.

It is also important to notice, that most studies have confirmed the effect of PPIs and H2 receptor antagonists, on the increased risk of CDI in the general population (43-46). These drugs are estimated to increase the risk of infection about 1.7–2.3 times (47). However, there are also reports that did not confirm this relationship (48). Given the widespread abuse of above-mentioned drugs and the simultaneous reduced gastric acid secretion in dialysis patients, caution in their use is recommended, limiting to situations where they are absolutely necessary. This could significantly contribute to the reduction of CDI in both dialysis patients and in the general population.

Another important issue in preventing the spread of CDI is the need of obtaining the material for examination as soon as possible. Slowing down this process delays the patient's isolation and increases the risk of disease transmission. Therefore, it is necessary to establish an appropriate procedure preventing delays both in the diagnosis of CDI and implementation of appropriate preventive and therapeutic measures.

Methods of preventing CDI, whose efficacy and role is not yet fully understood, or the results of the conducted tests are ambiguous, are the use of probiotics and bile acid compounds. In the case of probiotics, there are currently no recommendations for their routine use. However, there is moderate documented evidence on their effectiveness in the prevention of primary infection (32,49-51). There is also insufficient evidence for their effectiveness in secondary prevention. In the recent paper, concerning the role of probiotics in CDI prevention, in the nephrology and transplantation ward, a significant decrease of the CDI incidence after administration of *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v) was observed and subsequently significant increase after cessation of the above-mentioned prophylaxis (52). Bile acid compounds, by shaping gut physiological flora, could be crucial in both primary and secondary prevention of infection, but to confirm this, further research is necessary (49).

See et al. found that the presence of a tunneled catheter for hemodialysis or arteriovenous fistula, made by the use of graft, significantly increased the risk of CDI, compared to arteriovenous fistula made from patient's own vessels (20). However, this may be because vascular accesses types, described above, are used in patients who are more burdened and therefore require more frequent hospitalization, than those in whom native vessels fistula.

wykazano różnice we wpływie różnych antybiotyków na częstość CDI, w zależności od tego, czy były one stosowane w leczeniu szpitalnym czy ambulatoryjnie. Udowodniono, że w przypadku hospitalizacji zastosowanie klindamycyny, cefalosporyn, fluorochinolonów lub karbapenemów zwiększa ryzyko CDI dwukrotnie, natomiast w przypadku leczenia ambulatoryjnego ryzyko to rośnie około 8-20 razy dla klindamycyny i 3-5 razy dla cefalosporyn i flurochinolonów. W innym badaniu wykazano, że makrolidy zwiększają dwukrotnie ryzyko CDI w warunkach ambulatoryjnych, natomiast nie mają wpływu na częstość zakażenia w warunkach szpitalnych. Natomiast nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zakażenia w przypadku stosowania tetracyklin i aminoglikozydów, zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych (39-42). Prace te dowodzą, że rozsądny dobór antybiotykoterapii może zmniejszać ryzyko CDI, w szczególności u pacjentów z dużej grupy ryzyka jak pacjenci dializowani.

Istotne znaczenie ma również fakt, że większość badań potwierdziło wpływ inhibitorów pompy protonowej (IPP) i antagonistów receptora H2 na wzrost ryzyka CDI w populacji ogólnej (43-46). Szacuje się, że leki te zwiększają ryzyko wystąpienia zakażenia 1,7-2,3 razy (47). Istnieją jednak doniesienia, które nie potwierdziły tego związku (48). Zważywszy na fakt powszechnego nadużywania tych leków oraz jednocześnie zmniejszone wydzielanie kwasu żołądkowego u osób dializowanych wynikające z zaburzeń perystaltyki w przebiegu PChN, zaleca się ostrożność w ich stosowaniu, ograniczając się do sytuacji, gdy są one bezwzględnie wskazane. Mogłoby to w istotnej mierze przyczynić się do redukcji CDI zarówno u osób dializowanych jak i w populacji ogólnej.

Następną istotną sprawą w zapobieganiu rozprzestrzeniania się CDI jest kwestia jak najszybszego pobrania materiału do badania w przypadku podejrzenia infekcji, a w przypadku potwierdzenia zakażenia niezwłoczne powiadomienie personelu oddziału szpitalnego czy stacji dializ o wyniku pozytywnym. Spowolnienie tego procesu opóźnia izolację chorego i zwiększa ryzyko transmisji choroby. Niezbędne jest zatem stworzenie odpowiedniej procedury, która zapobiegałaby opóźnieniom zarówno w rozpoznaniu CDI oraz podjęciu odpowiednich działań prewencyjnych i terapeutycznych.

Do kolejnych sposobów zapobiegania CDI, których skuteczność i rola nie jest jeszcze do końca poznana lub wyniki przeprowadzanych badań są niejednoznaczne, należy stosowanie probiotyków i związków kwasów żółciowych. W przypadku probiotyków nie ma obecnie zalecenia ich rutynowego stosowania. Istnieją jednak umiarkowane dowody (*moderate evidence*) na ich skuteczności w profilaktyce pierwotnej zakażenia (32,49-51). Brak jest również wystarczających dowodów na ich skuteczność w profilaktyce wtórnej.

Table.1 The main methods of CDI prevention

The main methods of CDI prevention	
1	Hand hygiene before and after contact of a patient with CDI and after removing gloves, with either soap and water or an alcohol-based hand hygiene product. Handwashing with soap and water is preferred in routine and endemic settings or if there is direct contact with feces and an area where fecal contamination is likely - given the increased efficacy of spore removal.
2	Accommodate patients with CDI in a private room with a dedicated toilet, to decrease transmission to other patients. If there is a limited number of private single rooms, prioritize patients with stool incontinence for placement in private rooms. If cohorting is required, it is recommended to cohort patients infected or colonized with the same organism(s).
3	Use gloves and gowns on entry to a room of a patient with CDI and while caring for patients with CDI. Continue contact precautions for at least 48 hours after diarrhea has resolved.
4	Use disposable patient equipment when possible and ensure that reusable equipment is thoroughly cleaned and disinfected.
5	Obtain the material for CDI examination as soon as possible.
6	Systematic education and control of medical personnel.
7	Use antibiotics rationally. Avoid those with proven risk of CDI (fluoroquinolones, clindamycin and cephalosporins), if it's possible. Implement an antibiotic stewardship program.
8	Cautious use PPIs and H2 receptor antagonists, limiting to situations where they are absolutely necessary.

A significant percentage of recent research on CDI focuses on new antibacterial agents, such as cadazolid, surotomycin, ridinilazole, LFF571, ramoplanin, CRS3123, fusidic acid, nitazoxanide, rifampin, rifaximin, tigecycline, auranofin, NVB302, thuricin CD, lacticin 3147 and acyldepsipeptide antimicrobials, as well as new treatment methods for recurrent CDI, such as non-toxigenic *C. difficile* strains, monoclonal antibodies against toxins A and B (actoxumab and bezlotoxumab) and vaccines. However, it should be remembered that primary prevention (Table 1) is the most important and it arrests mainly the escalation of CDI.

SUMMARY

CDI is a serious problem for patients with both with ESRD and in the general population, associated with high costs of treatment. Patients on dialysis are a special group of patients, in whom the disease is associated with a more severe course, greater mortality and the number of complications. Knowledge of risk factors and methods of prevention, which were presented in the above study, are the basic tools to combat the epidemic of nosocomial and non-hospital infections with *C. difficile* etiology. Rational antibiotic therapy, aseptic behavior, rapid diagnosis from the onset of first symptoms and systematic education of patients and medical personal, could significantly reduce morbidity and mortality due to CDI, and significantly reduce the costs associated with hospitalization.

W jednej z nowszych prac dotyczącej roli probiotyków w zapobieganiu CDI na oddziale nefrologii i transplantologii zaobserwowano znaczny spadek występowania CDI po zastosowaniu profilaktyki pod postacią *Lactobacillus plantarum 299v (LP299v)*, a następnie znaczny wzrost zachorowań po zaprzestaniu stosowania probiotyku (52). Związki kwasów żółciowych, poprzez kształtowanie flory fizjologicznej jelit, mogłyby mieć kluczowe znaczenie zarówno w profilaktyce pierwotnej i wtórnej zakażenia, jednak, aby to potwierdzić, niezbędne są kolejne badania (49).

W publikacji *See i* wsp. stwierdzono, że obecność cewnika tunelizowanego do hemodializ lub zespolenia tętniczo-żylnego wykonanego z zastosowaniem protezy, zwiększały w sposób istotny ryzyko CDI, w porównaniu do przetoki tętniczo-żylnej z własnych naczyń (20). Może to być związane z tym, że opisane powyżej dostępy naczyniowe stosuje się u pacjentów bardziej obciążonych i przez to wymagających częstszej hospitalizacji.

Znaczny odsetek ostatnich badań dotyczących infekcji *C. difficile* skupia się na nowych lekach przeciwbakteryjnych, takich jak: cadazolid, surotomycin, ridinilazole, LFF571, ramoplanin, CRS3123, fusidic acid, nitazoxanide, rifampin, rifaximin, tigecycline, auranofin, NVB302, thuricin CD, lacticin 3147 and acyldepsipeptide antimicrobials, jak i nowych metodach leczenia nawracającego CDI takich jak niezdadliwe szczepy *C. difficile*, przeciwciała monoklonalne przeciwko toksynie A i B (actoxumab i bezlotoxumab) oraz szczepionkach. Należy jednak pamiętać, że to profilaktyka pierwotna (Tab.1) jest najważniejsza i to ona zapobiega przede wszystkim eskalacji zakażenia *C. difficile*.

Tabela 1. Główne metody zapobiegania CDI

Główne metody zapobiegania CDI	
1	Mycie rąk pod bieżącą i ciepłą wodą z mydłem lub środkami do higieny rąk na bazie alkoholu, po zdjęciu rękawiczek oraz przed i po kontakcie z pacjentem z CDI. Używanie wody z mydłem jest preferowane w oddziałach z utrzymującym się wysokim poziomem zapadalności lub jeśli istnieje bezpośredni kontakt z kałem czy strefą, w której prawdopodobne jest jej zanieczyszczenie – ze względu na zwiększoną skuteczność w usuwaniu zarodników.
2	Izolowanie pacjentów z CDI w jednoosobowych salach z własną łazienką i toaletą celem zmniejszenia ryzyka transmisji zakażenia. Jeśli liczba takich sal jest ograniczona, priorytet mają pacjenci z nietrzymaniem stolca. W przypadku wymaganej kohortacji, zalecana jest kohortacja pacjentów zakażonych lub skolonizowanych jednocześnie tym samym drobnoustrojem.
3	Używanie rękawiczek, masek, fartucha ochronnego od chwili wejścia do sali pacjenta z CDI i podczas opieki nad tym pacjentem. Należy stosować środki ostrożności przez co najmniej 48 godzin po ustąpieniu biegunki.
4	Używanie jednorazowego sprzętu, jeśli to możliwe i upewnianie się, że sprzęt wielokrotnego użytku jest dokładnie czyszczony i dezynfekowany.
5	W przypadku podejrzenia CDI należy pobrać materiał do badania tak szybko, jak to możliwe.
6	Systematyczna edukacja i kontrola personelu medycznego.
7	Racjonalne stosowanie antybiotyków. Jeśli to możliwe, należy unikać tych z udowodnionym zwiększonym ryzykiem CDI (fluorchinolonów, klindamycyny oraz cefalosporyn). Wprowadzenie programu ochrony antybiotyków.
8	Ostrożne stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) i antagonistów receptora H ₂ , ograniczając się do sytuacji, gdy są one bezwzględnie wskazane.

REFERENCES

- Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2012;55:982-9.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med 2015;372:825-34.
- Dubberke ER, Nyazee HA, Yokoe DS, et al. Implementing automated surveillance for tracking *Clostridium difficile* infection at multiple healthcare facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:305-8.
- Tirath A, Tadros S, Coffin SL, et al. *Clostridium difficile* infection in dialysis patients. J Investig Med 2017;65:353-7.
- Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2015;373:287-8.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. 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.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478-98; quiz 99.
- Lo Vecchio A, Zacur GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:1-9.

PODSUMOWANIE

CDI to poważny problem pacjentów zarówno z ESRD, jak i ogólnej populacji związany z dużymi kosztami leczenia. Chorzy dializowani są szczególnie grupą chorych u których zachorowanie wiąże się z cięższym przebiegiem choroby oraz większą śmiertelnością i ilością powikłań. Znajomość czynników ryzyka oraz metod zapobiegania, które przedstawiliśmy w tej pracy, to podstawowe narzędzia walki z epidemią zakażeń szpitalnych jak i pozaszpitalnych o etiologii *Clostridioides difficile*. Wydaje się, że racjonalna antybiotykoterapia, zachowanie zasad aseptyki, szybka diagnoza od pojawienia się pierwszych objawów oraz systematyczna edukacja pacjentów oraz personelu medycznego mogłyby zmniejszyć w sposób znaczący zachorowalność i śmiertelność z powodu CDI, a także w sposób istotny zredukować koszty leczenia.

- Petrella LA, Sambol SP, Cheknis A, et al. Decreased cure and increased recurrence rates for *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic C. difficile BI strain. Clin Infect Dis 2012;55:351-7.
- Daniel A, Rapose A. The evaluation of *Clostridium difficile* infection (CDI) in a community hospital. J Infect Public Health 2015;8:155-60.
- Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med 2010;170:784-90.

12. Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, et al. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:626-34.
13. Lis L, Jerzak P, Konieczny A, et al. Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:1081-4.
14. Eui Oh S, Lee SM, Lee YK, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2013;32:27-31.
15. System USRD. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2018.
16. Pant C, Deshpande A, Anderson MP, Sferra TJ. *Clostridium difficile* infection is associated with poor outcomes in end-stage renal disease. *J Investig Med* 2012;60:529-32.
17. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium Difficile* Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD)2006.
18. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011;377:63-73.
19. Guh AY, Adkins SH, Li Q, et al. Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection in Adults: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx171.
20. See I, Bagchi S, Booth S, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* Infections at an Outpatient Hemodialysis Facility-Michigan, 2012-2013. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:972-4.
21. 1999 - 2016 AHA Annual Survey.
22. Kim SC, Seo MY, Lee JY, et al. Advanced chronic kidney disease: a strong risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Korean J Intern Med* 2016;31:125-33.
23. Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:255-65.
24. Goyal A, Chatterjee K, Yadlapati S, Rangaswami J. Impact of end stage kidney disease on costs and outcomes of *Clostridium difficile* infection. *Int J Infect Dis* 2017;62:8-9.
25. Morfin-Otero R, Garza-Gonzalez E, Garcia Garcia G, et al. *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease in Mexico. *Clin Nephrol* 2018;90:350-6.
26. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66:987-94.
27. Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, et al. Renal impairment and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in two randomized trials. *Am J Nephrol* 2013;38:1-11.
28. Rubio-Terres C, Cobo Reinoso J, Grau Cerrato S, et al. Economic assessment of fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) in special populations (patients with cancer, concomitant antibiotic treatment or renal impairment) in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2213-23.
29. Alonso CD, Mahoney MV. Bezlotoxumab for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist* 2019;12:1-9.
30. Chahine EB, Cho JC, Worley MV. Bezlotoxumab for the Prevention of *Clostridium difficile* Recurrence. *Consult Pharm* 2018;33:89-97.
31. Lahtinen P, Mattila E, Anttila VJ, et al. Faecal microbiota transplantation in patients with *Clostridium difficile* and significant comorbidities as well as in patients with new indications: A case series. *World J Gastroenterol* 2017;23:7174-84.
32. Cooper CC, Jump RL, Chopra T. Prevention of Infection Due to *Clostridium difficile*. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:999-1012.
33. Evans CT, Safdar N. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2015;60 Suppl 2:S66-71.
34. Davies KA, Ashwin H, Longshaw CM, et al. Diversity of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in Europe: results from the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID), 2012 and 2013. *Euro Surveill* 2016;21.
35. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, et al. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1748-54.
36. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-73.
37. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:864-7.
38. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Leivaditis K, et al. Infections in hemodialysis: a concise review - Part 1: bacteremia and respiratory infections. *Hippokratia* 2011;15:12-7.

39. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, et al. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired Clostridium difficile Infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:132-41.
40. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2326-32.
41. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1951-61.
42. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:881-91.
43. Gordon D, Young LR, Reddy S, et al. Incidence of Clostridium difficile infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *J Hosp Infect* 2016;92:173-7.
44. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-9.
45. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent Clostridium difficile Infection. *JAMA Intern Med* 2015;175:784-91.
46. Tleyjeh IM, Abdulhak AB, Riaz M, et al. The association between histamine 2 receptor antagonist use and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e56498.
47. 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;23:6500-15.
48. Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, et al. Acid suppression therapy does not predispose to Clostridium difficile infection: the case of the potential bias. *PLoS One* 2014;9:e110790.
49. Cataldo MA, Granata G, Petrosillo N. Clostridium difficile infection: new approaches to prevention, non-antimicrobial treatment, and stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:1027-40.
50. Evans CT, Johnson S. Prevention of Clostridium difficile Infection With Probiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60 Suppl 2:S122-8.
51. Carvour ML, Wilder SL, Ryan KL, et al. Predictors of Clostridium difficile infection and predictive impact of probiotic use in a diverse hospital-wide cohort. *Am J Infect Control* 2019;47:2-8.
52. Dudzicz S, Kujawa-Szewieczek A, Kwiecien K, et al. Lactobacillus plantarum 299v Reduces the Incidence of Clostridium difficile Infection in Nephrology and Transplantation Ward-Results of One Year Extended Study. *Nutrients* 2018;10.

Received: 24.10.2019

Accepted for publication: 15.02.2020

Otrzymano: 24.10.2019 r.

Zaakceptowano do publikacji: 15.02.2020 r.

Adres do korespondencji:

Address for correspondence:

Zbigniew Hruby MD, PhD

Department of Nephrology, Diabetology and

Transplantology

Voivodeship Speciality Hospital

73a, Kamińskiego Street

51-124 Wrocław, Poland

tel. +048 603 805 207

e-mail: Hruby@wssk.wroc.pl