

*Filip Przemysław Krzanowski¹, Anna Szymańska², Jakub Nowak³, Małgorzata Koziół⁴,
Jacek Krzanowski⁵*

**CLOSTRIDIODES DIFFICILE INFECTION IN THE EARLY PERIOD AFTER
AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION:
A SINGLE-CENTER RISK FACTOR ANALYSIS**

**ZAKAŻENIE CLOSTRIDIODES DIFFICILE WE WCZESNYM OKRESIE
PO PROCEDURZE AUTOLOGICZNEGO PRZESZCZEPIENIA KRWIOTWÓRCZYCH
KOMÓREK MACIERZYSTYCH:
JEDNOOŚRODKOWA ANALIZA CZYNNIKÓW RYZYKA**

¹Students Scientific Association at the Chair and Department of Medical Microbiology,
Medical University of Lublin, Poland
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet
Medyczny w Lublinie

² Department and Outpatient Clinic of Rheumatology, National Institute of Geriatrics,
Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland
Klinika Reumatologii i Poradnia Reumatologiczna, Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

³AGH University of Krakow, Poland
Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie

⁴Chair and Department of Medical Microbiology, Medical University of Lublin, Poland
Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁵Department of Hematology-Oncology, Specialist Hospital in Brzozów, Poland
Oddział Hematologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie

ABSTRACT

INTRODUCTION. *Clostridioides difficile* infection (CDI) is a frequent complication after hematopoietic stem cell transplantation, but data on its risk factors after autologous transplantation (autoHSCT) are limited. The aim of this study was to analyze the incidence of CDI after autoHSCT and its association with the underlying diagnosis, the conditioning regimen and fluoroquinolone prophylaxis (FQP).

MATERIAL AND METHODS. We conducted a retrospective analysis of 113 consecutive autoHSCT procedures performed in a single center between September 2020 and November 2023. Patients with multiple myeloma received melphalan conditioning and patients with lymphoma received BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan). Ciprofloxacin prophylaxis was given in 83 procedures and no antibacterial prophylaxis in 30. Groups were compared using nonparametric tests, and an exploratory logistic regression model with Firth correction was adjusted for the year of transplantation.

RESULTS. CDI was diagnosed after 26 of 113 procedures (23.0%). CDI was more frequent in lymphoma patients conditioned with BeEAM than in myeloma patients conditioned with melphalan (44.4% vs. 18.9%; $p = 0.030$), and this difference remained after adjustment for FQP and year of transplantation (OR = 4.25; 95% CI 1.37-13.22). CDI was less frequent after FQP than without prophylaxis (18.1% vs. 36.7%; $p = 0.046$). When only toxin-positive cases were counted, the difference between lymphoma and myeloma remained (41.2% vs. 14.4%; $p = 0.017$), whereas the difference related to FQP was not significant (15.0% vs. 29.6%; $p = 0.150$). No CDI-related deaths occurred.

CONCLUSIONS. CDI was common after autoHSCT, especially in lymphoma patients conditioned with BeEAM. The association between FQP and CDI was not consistent and was probably influenced by changes in clinical practice over time. These results should be confirmed in larger, multicenter cohorts.

Keywords: *Clostridioides difficile*, autologous hematopoietic stem cell transplantation, BeEAM, fluoroquinolone prophylaxis, risk factors

INTRODUCTION

High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT) is a standard treatment for multiple myeloma and for selected patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma (1,2). The early post-transplant period is associated with profound neutropenia and mucosal barrier injury. Infections of different etiologies are the main early complications (1). *Clostridioides difficile* infection (CDI) is the leading cause of diarrhea in transplant recipients (3,4). Most data on CDI risk factors come from allogeneic transplant cohorts (5,6). The 10th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10) recently published recommendations on CDI in hematological patients, emphasizing the high rate of *C. difficile* colonization and of non-infectious diarrhea in this population (7).

Fluoroquinolone prophylaxis (FQP) during neutropenia reduces bloodstream infections and febrile episodes. However, the ECIL appraisal found no effect on mortality in more recent studies and recommended that the decision on FQP should take local epidemiology and resistance rates into account (8,9). Fluoroquinolone exposure has also been associated with CDI and with the selection of resistant bacteria (10-12). For these reasons, many centers, including ours, have limited the routine use of FQP (13).

Conditioning regimens differ between diagnoses. Patients with multiple myeloma usually receive high-dose melphalan, whereas patients with lymphoma receive combination regimens such as BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) (14). Compared with BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan), BeEAM has been associated with a higher rate of severe mucositis (15). A higher incidence of *C. difficile*-associated diarrhea in lymphoma than in myeloma patients after autoHSCT was reported before BeEAM was introduced (16).

The aim of the study was to assess the incidence of CDI after autoHSCT and its association with the diagnosis and conditioning regimen, and with FQP.

MATERIAL AND METHODS

Study design and patients. This retrospective study included consecutive autoHSCT procedures performed at the Department of Hemato-Oncology with the Clinical Transplantation Unit, Specialist Hospital in Brzozów, Poland, between September 2020 and November 2023. Procedures with complete data on antibacterial prophylaxis and CDI status were analyzed (n = 113). The unit of analysis was a transplant procedure; 36 procedures were second or subsequent transplants. Patient characteristics are presented in the Results section.

Transplant procedure and supportive care. Patients with multiple myeloma received melphalan 140 or 200 mg/m², and patients with lymphoma received BeEAM (14). On admission, patients were screened for SARS-CoV-2, influenza virus, HBV and HCV, and for rectal colonization with multidrug-resistant organisms. All patients received filgrastim (30 or 48 million IU s.c., depending on body weight) from day 3-4 after transplantation until the neutrophil count exceeded 1,000/mm³. Neutropenic fever (body temperature > 38°C with a neutrophil count < 500/mm³) was treated with broad-spectrum antibiotics, mainly meropenem or piperacillin-tazobactam (17). The observation period covered hospitalization from admission to hematopoietic recovery and discharge.

Antibacterial prophylaxis. Ciprofloxacin 500 mg orally once daily from the onset of neutropenia was given in 83 procedures (FQP group); in 30 procedures no antibacterial prophylaxis was given (non-FQP group). The decision to initiate prophylaxis was made by the treating physician. FQP was used in almost all procedures in 2020-2022 and in a minority of procedures in 2023 (Table 1).

Diagnosis and treatment of CDI. Stool samples from patients with diarrhea (≥ 3 unformed stools in 24 hours) were tested with an enzyme immunoassay detecting glutamate dehydrogenase (GDH) and toxins A and B. CDI was diagnosed in patients with diarrhea and a positive test result. Nucleic acid amplification testing was not available; GDH-positive, toxin-negative results were interpreted together with the clinical picture. For the sensitivity analysis, cases were classified as toxin-positive (toxin A/B detected) or other (GDH-positive and toxin-negative, inconclusive, or result not documented). Strain typing was not performed. CDI was treated with oral vancomycin, with intravenous metronidazole added in case of insufficient response, and fecal microbiota transplantation was used in recurrent or severe cases, in line with the guidelines in use at that time (18).

Ethics. This retrospective, non-interventional study was based on anonymized data from medical records. According to the opinion of the Bioethics Committee of the Medical University of Lublin, formal approval was not required. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Because of the retrospective design and anonymized data, the requirement for informed consent was waived.

Statistical analysis. Categorical variables are presented as numbers and percentages, with 95% confidence intervals (CI) calculated using the Wilson method for CDI incidence. Continuous variables are presented as medians with interquartile ranges (IQR). Groups were compared using the Mann-Whitney U test and the chi-square or Fisher's exact test. Because of the small number of events, the analysis was primarily descriptive. An exploratory logistic

regression model was fitted with CDI as the dependent variable and diagnosis (lymphoma vs. multiple myeloma), FQP and year of transplantation (continuous variable) as covariates. The number of covariates was limited to three because of the number of events, and Firth's penalized likelihood was used to reduce small-sample bias. Two sensitivity analyses were performed: (1) counting only toxin-positive cases as CDI, and (2) restricting the analysis to procedures performed in 2023, the only year in which both FQP and non-FQP procedures were numerous. A p-value < 0.05 was considered significant. Analyses were performed in Python 3 (pandas, NumPy, SciPy).

Limitations. This was a retrospective, single-center study with a small number of events and unbalanced groups; only 18 procedures concerned lymphoma, and only 6 of them were performed in 2023. FQP use was strongly related to calendar time, and adjustment for year of transplantation cannot fully account for changes in practice. The effects of diagnosis and conditioning regimen could not be separated. Total antibiotic exposure was not recorded in relation to the onset of CDI and was not available for all procedures, so it was not included in the model. The unit of analysis was the procedure, and some patients underwent more than one transplant.

RESULTS

Patient characteristics. The median age was 60.5 years (range 34-75); 72 patients were men and 40 women (sex not recorded in one case). Multiple myeloma was diagnosed in 95 procedures (84.1%), non-Hodgkin lymphoma in 12 (10.6%) and Hodgkin lymphoma in 6 (5.3%). At transplantation, 46 patients were in complete response, 39 in very good partial response, 25 in partial response and 1 in minimal response (not recorded in 2). All myeloma patients received melphalan (140 mg/m² in 39, 200 mg/m² in 56) and all lymphoma patients received BeEAM. The FQP and non-FQP groups differed mainly in the year of transplantation. Grade IV neutropenia was slightly longer in the non-FQP group (Table 1).

Incidence of CDI. CDI was diagnosed after 26 of 113 procedures (23.0%; 95% CI 16.2-31.6). Diarrhea occurred after 68 procedures, and CDI was diagnosed in 26 of them (38.2%). CDI was more frequent in lymphoma than in myeloma (44.4% vs. 18.9%; p = 0.030) and less frequent in the FQP than in the non-FQP group (18.1% vs. 36.7%; p = 0.046) (Table 2). In the FQP group, CDI occurred in 6 of 14 lymphoma and 9 of 69 myeloma procedures; in the non-FQP group, in 2 of 4 and 9 of 26, respectively.

Diagnostic test results. Among the 26 CDI cases, toxins A/B were detected in 20 (GDH and toxin positive in 19, toxin only in 1). GDH was positive with a negative toxin result in 5 cases, and the result was inconclusive in 1 case.

Clinical course. The median maximum CRP was higher in patients with CDI than in those without CDI (126 [IQR 56-202] vs. 67 [34-124] mg/L; $p = 0.029$). The duration of grade IV neutropenia (median 6 vs. 5 days; $p = 0.23$) and length of hospitalization (23 vs. 21 days; $p = 0.20$) did not differ significantly. No case of severe CDI with toxic megacolon and no CDI-related death was recorded.

Exploratory regression and sensitivity analyses. In the model including diagnosis, FQP and year of transplantation ($n = 112$, 25 events; one procedure excluded because of a missing transplant date), lymphoma was associated with higher odds of CDI and FQP with lower odds of CDI, whereas the year of transplantation was not significantly associated with CDI (Table 3). FQP and year of transplantation were correlated ($r = -0.59$).

When only toxin-positive cases were counted as CDI (20 events; 6 procedures with other test results excluded), CDI occurred after 7 of 17 lymphoma (41.2%) and 13 of 90 myeloma procedures (14.4%; $p = 0.017$), and after 12 of 80 FQP (15.0%) and 8 of 27 non-FQP procedures (29.6%; $p = 0.150$). Among procedures performed in 2023 ($n = 38$), CDI occurred after 2 of 11 FQP (18.2%) and 9 of 27 non-FQP procedures (33.3%; $p = 0.45$); this subgroup included only 6 lymphoma procedures.

DISCUSSION

In our study, CDI was diagnosed after almost one in four autoHSCT procedures and accounted for more than one third of diarrheal episodes. CDI was more than twice as frequent in lymphoma patients conditioned with BeEAM as in myeloma patients conditioned with melphalan. This difference was also present when only toxin-positive cases were counted and after adjustment for FQP and year of transplantation. The lower incidence of CDI in the FQP group was not confirmed in the sensitivity analyses.

A higher incidence of *C. difficile*-associated diarrhea in lymphoma than in myeloma patients after autoHSCT was reported by Arango et al. before BeEAM was introduced (16). In our cohort, the effect of diagnosis could not be separated from that of the conditioning regimen, because all lymphoma patients received BeEAM. BeEAM has been associated with more frequent severe mucositis (15), and mucosal barrier injury may facilitate CDI. In our data, grade 3 mucositis was recorded in 7 of 18 lymphoma and 21 of 89 myeloma procedures ($p = 0.24$),

so this mechanism could not be confirmed. Other differences between the groups, such as previous treatment and antibiotic exposure, may also contribute.

The lower crude incidence of CDI in patients receiving FQP contrasts with reports linking fluoroquinolone use to CDI (10-12). We do not interpret this as a protective effect. FQP was given mainly in 2020-2022, while most non-FQP procedures were performed in 2023. The comparison therefore largely reflects different time periods, in which empirical antibiotic use, infection control and testing practice may have differed. According to ECIL, the decision on FQP should be based on local epidemiology (8), and our results do not provide an argument for or against it with respect to CDI.

Hematological patients often have *C. difficile* colonization and diarrhea caused by mucositis or chemotherapy toxicity, which makes the diagnosis of CDI difficult. ECIL-10 proposed definitions of proven, probable and possible CDI for use in clinical research (7). PCR was not performed in GDH-positive, toxin-negative cases, so some of these cases may represent colonization. For this reason, the analysis restricted to toxin-positive cases is presented separately.

In clinical practice, our results suggest that lymphoma patients conditioned with BeEAM may require closer monitoring for CDI, a low threshold for testing in case of diarrhea and careful antibiotic stewardship. Because the number of lymphoma patients was small, this observation needs confirmation.

CONCLUSIONS

CDI was common after autoHSCT, especially in lymphoma patients conditioned with BeEAM. The association between FQP and CDI was not consistent and was probably influenced by changes in clinical practice over time. These results should be confirmed in larger, multicenter cohorts.

Funding. This research received no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Data availability. The data are not publicly available due to patient confidentiality. Anonymized data are available from the corresponding author upon reasonable request.

REFERENCES

1. Rahman S, Rybicki L, Ky Hamilton B, Pohlman B, Jagadeesh D, Cober E, et al. Early infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(4):e13114.
2. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004024.
3. Bruminhent J, Wang ZX, Hu C, Wagner J, Sunday R, Bobik B, et al. Clostridium difficile colonization and disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1329–1334.
4. Rosignoli C, Petruzzellis G, Radici V, Facchin G, Girgenti M, Stella R, et al. Risk factors and outcome of C. difficile infection after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Med.* 2020;9(11):3673.
5. Amberge S, Kramer M, Schröttner P, Heidrich K, Schmelz R, Middeke JM, et al. Clostridium difficile infections in patients with AML or MDS undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation identify high risk for adverse outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):367–375.
6. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, Bommarito KM, Seiler S, Silveira FP, et al. Risk for Clostridium difficile infection after allogeneic hematopoietic cell transplant remains elevated in the postengraftment period. *Transplant Direct.* 2017;3(4):e145.
7. Mikulska M, Robin C, Neofytos D, Oltolini C, Piekarska A, Reigadas E, et al. Management of Clostridioides difficile infection in patients with haematological malignancies and after cellular therapy: guidelines from 10th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10). *EClinicalMedicine.* 2025;87:103371. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103371.
8. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 2018;76(1):20–37. doi: 10.1016/j.jinf.2017.10.009.
9. Kern WV, Weber S, Dettenkofer M, Kaier K, Bertz H, Behnke M, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia on bloodstream infection: data from a

- surveillance program in 8755 patients receiving high-dose chemotherapy for haematologic malignancies between 2009 and 2014. *J Infect.* 2018;77(1):68–74.
10. Wren CM, Cowper J, Greer N, Goldin L, Perry A. Effect of reduced fluoroquinolone use on cephalosporin use, susceptibilities and *Clostridioides difficile* infections. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(10):1312.
 11. Couture S, Frenette C, Schiller I, Alfaro R, Dendukuri N, Thirion D, et al. The changing epidemiology of *Clostridioides difficile* infection and the NAP1/027 strain in two Québec hospitals: a 17-year time-series study. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2024;4(1):e99.
 12. Hoffman T, Atamna A, Litchevsky V, Amitai I, Yahav D. Fluoroquinolone prophylaxis during conventional chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia – pros and cons. *Acta Haematol.* 2024;147(2):186–197.
 13. Stern A, Henig I, Cohen M, Gur I, Henig O, Zuckerman T, et al. Impact of discontinuing routine fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: an observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(12):3289–3296.
 14. Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galieni P, Gaudio F, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011;118(12):3419–3425.
 15. Wu R, Ma L. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) versus BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning regimen before autologous haematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Cell Transplant.* 2023;32:9636897231179364.
 16. Arango JJ, Restrepo A, Schneider DL, Callander NS, Ochoa-Bayona JL, Restrepo MI, et al. Incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea before and after autologous peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(5):517–521.
 17. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 5):v111–v118.
 18. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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):e1–e48.

Received: 23.07.2026

Accepted for publication: 21.10.2026

Otrzymano: 23.07.2026 r.

Zaakceptowano do publikacji: 21.10.2026 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Filip Przemysław Krzanowski

Students Scientific Association at the Chair and Department of Medical Microbiology

Medical University of Lublin

email: filip.krzanowski@gmail.com

Table 1. Characteristics of procedures with and without fluoroquinolone prophylaxis (FQP)
Tabela 1. Tabela 1. Charakterystyka procedur z profilaktyką fluorochinolonową (FQP) i bez niej

Characteristic	FQP (n = 83)	Non-FQP (n = 30)	p
Age, years, median (IQR)	59.5 (54.0-66.0)	62.0 (57.0-68.8)	0.074
Female sex, n/N (%)	27/82 (32.9)	13/30 (43.3)	0.37
Lymphoma (BeEAM), n (%)	14 (16.9)	4 (13.3)	0.78
Melphalan 200 mg/m ² (myeloma only), n/N (%)	45/69 (65.2)	11/26 (42.3)	0.061
Second or subsequent transplant, n (%)	25 (30.1)	11 (36.7)	0.50
Renal insufficiency, n/N (%)	3/78 (3.8)	2/14 (14.3)	0.16
Prior lines of therapy, median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-1)	0.092
Grade IV neutropenia, days, median (IQR)	5 (4-7)	6 (5-7)	0.028
Hospitalization, days, median (IQR)	21 (19-25)	22 (20-28)	0.090
Year of transplantation 2020/2021/2022/2023, n	6/23/43/11	0/2/0/27*	< 0.001

*Transplant date missing in one procedure. IQR, interquartile range

Table 2. Incidence of *Clostridioides difficile* infection (CDI) by diagnosis and fluoroquinolone prophylaxis (FQP).

Tabela 2. Częstość zakażenia *Clostridioides difficile* (CDI) w zależności od rozpoznania i profilaktyki fluorochinolonowej (FQP)

Group	CDI / n	% (95% CI)
Multiple myeloma (melphalan)	18/95	18.9 (12.3-28.0)
Lymphoma (BeEAM)	8/18	44.4 (24.6-66.3)
Non-Hodgkin lymphoma	6/12	50.0
Hodgkin lymphoma	2/6	33.3
FQP	15/83	18.1 (11.3-27.7)
Non-FQP	11/30	36.7 (21.9-54.5)
Total	26/113	23.0 (16.2-31.6)

CI – confidence interval (Wilson method)

Table 3. Factors associated with CDI. Crude p-values from Fisher's exact test (year: univariable logistic regression); adjusted estimates from logistic regression with Firth correction including all three variables
Tabela 3. Czynniki związane z CDI. Surowe wartości p z dokładnego testu Fishera (rok: jednoczynnikowa regresja logistyczna); oszacowania skorygowane z regresji logistycznej z korektą Firtha uwzględniającej wszystkie trzy zmienne

Variable	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Lymphoma (BeEAM) vs. myeloma (melphalan)	3.42 (1.18-9.90)	0.030	4.25 (1.37-13.22)	0.012
FQP vs. no prophylaxis	0.38 (0.15-0.97)	0.046	0.24 (0.06-0.87)	0.030
Year of transplantation (per year)	1.08 (0.63-1.86)	0.79	0.65 (0.32-1.30)	0.22

OR – odds ratio; CI – confidence interval

*Filip Przemysław Krzanowski¹, Anna Szymańska², Jakub Nowak³, Małgorzata Koziół⁴,
Jacek Krzanowski⁵*

***CLOSTRIDIODES DIFFICILE* INFECTION IN THE EARLY PERIOD AFTER
AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION:
A SINGLE-CENTER RISK FACTOR ANALYSIS**

**ZAKAŻENIE *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* WE WCZESNYM OKRESIE
PO PROCEDURZE AUTOLOGICZNEGO PRZESZCZEPIENIA KRWIOTWÓRCZYCH
KOMÓREK MACIERZYSTYCH:
JEDNOOŚRODKOWA ANALIZA CZYNNIKÓW RYZYKA**

¹Students Scientific Association at the Chair and Department of Medical Microbiology,
Medical University of Lublin, Poland
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet
Medyczny w Lublinie

² Department and Outpatient Clinic of Rheumatology, National Institute of Geriatrics,
Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland
Klinika Reumatologii i Poradnia Reumatologiczna, Narodowy Instytut Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

³AGH University of Krakow, Poland
Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie

⁴Chair and Department of Medical Microbiology, Medical University of Lublin, Poland
Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁵Department of Hematology-Oncology, Specialist Hospital in Brzozów, Poland
Oddział Hematologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie

STRESZCZENIE

WSTĘP. Zakażenie *Clostridioides difficile* (CDI) jest częstym powikłaniem po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, jednak dane dotyczące czynników ryzyka po przeszczepieniu autologicznym (autoHSCT) są ograniczone. Celem badania była ocena częstości CDI po autoHSCT oraz jego związku z rozpoznaniem, schematem kondycjonowania i profilaktyką fluorochinolonową (FQP).

MATERIAŁ I METODY. Wykonano retrospektywną analizę 113 procedur autoHSCT wykonanych w jednym ośrodku od września 2020 r. do listopada 2023 r. Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego otrzymywali kondycjonowanie melfalanem, a chorzy na chłoniaki protokół BeEAM (bendamustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan). Profilaktykę cyprofloksacyną zastosowano w 83 procedurach, a w pozostałych 30 nie. Grupy porównano testami nieparametrycznymi, a eksploracyjny model regresji logistycznej z korektą Firtha uwzględniał rok przeszczepienia.

WYNIKI. CDI rozpoznano po 26 ze 113 procedur (23,0%). CDI występowało częściej u chorych na chłoniaki kondycjonowanych protokołem BeEAM niż u chorych na szpiczaka kondycjonowanych melfalanem (44,4% vs. 18,9%; $p = 0,030$), a różnica utrzymała się po uwzględnieniu FQP i roku przeszczepienia ($OR = 4,25$; 95% CI 1,37-13,22). CDI występowało rzadziej po FQP niż bez profilaktyki (18,1% vs. 36,7%; $p = 0,046$). Po uwzględnieniu wyłącznie przypadków z dodatnim wynikiem toksyn różnica między chłoniakami a szpiczakiem utrzymała się (41,2% vs. 14,4%; $p = 0,017$), natomiast różnica związana z FQP nie była istotna (15,0% vs. 29,6%; $p = 0,150$). Nie odnotowano zgonów związanych z CDI.

WNIOSKI. CDI było częstym powikłaniem po autoHSCT, zwłaszcza u chorych na chłoniaki kondycjonowanych protokołem BeEAM. Związek między FQP a CDI nie był spójny i prawdopodobnie wynikał ze zmian praktyki klinicznej w czasie. Wyniki wymagają potwierdzenia w większych, wielośrodkowych analizach.

Słowa kluczowe: *Clostridioides difficile*, autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, BeEAM, profilaktyka fluorochinolonowa, czynniki ryzyka

WSTĘP

Wysokodawkowa chemioterapia z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT) jest standardowym leczeniem szpiczaka plazmocytozy oraz wybranych chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze (1,2). Wczesny okres po przeszczepieniu wiąże się z głęboką neutropenią i uszkodzeniem bariery śluzówkowej. Zakażenia o różnej etiologii są najczęstszą przyczyną wczesnych powikłań (1). Zakażenie *Clostridioides difficile* (CDI) jest główną przyczyną biegunki u biorców przeszczepów (3,4). Większość danych dotyczących czynników ryzyka CDI pochodzi z kohort chorych po przeszczepieniu allogenicznym (5,6). Europejska Konferencja ds. Zakażeń w Białaczkach, 10. edycja (ECIL-10), opublikowała niedawno zalecenia dotyczące CDI u chorych hematologicznych, podkreślając wysoką częstość kolonizacji *C. difficile* oraz biegunek o podłożu niezakaźnym w tej populacji (7).

Profilaktyka fluorochinolonowa (FQP) w okresie neutropenii zmniejsza liczbę zakażeń krwi i epizodów gorączkowych. Jednak w ocenie ECIL w nowszych badaniach nie wykazano wpływu na śmiertelność, a decyzję o stosowaniu FQP zalecono podejmować z uwzględnieniem lokalnej epidemiologii i odsetka oporności (8,9). Ekspozycję na fluorochinolony wiązano też z CDI oraz z selekcją opornych bakterii (10-12). Z tych powodów wiele ośrodków, w tym nasz, ograniczyło rutynowe stosowanie FQP (13).

Schematy kondycjonowania różnią się w zależności od rozpoznania i stanu zdrowia chorego. Chorzy na szpiczak plazmocytozy otrzymują zwykle wysokodawkowany melfalan, natomiast chorzy na chłoniaki otrzymują schematy wielolekowe, takie jak BeEAM (bendamustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) (14). W porównaniu ze schematem BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) stosowanie BeEAM wiązano z większą częstością ciężkiego zapalenia błon śluzowych (15). Wyższą częstość biegunki związanej z *C. difficile* u chorych na chłoniaki niż u chorych na szpiczaka po autoHSCT opisano jeszcze przed wprowadzeniem schematu BeEAM (16).

Celem badania była ocena częstości CDI po autoHSCT oraz jego związku z rozpoznaniem, schematem kondycjonowania i FQP.

MATERIAŁ I METODY

Projekt badania i chorzy. To retrospektywne badanie obejmowało kolejne procedury autoHSCT wykonane w Oddziale Hematoonkologii z Pododdziałem Transplantacji Szpitala Specjalistycznego w Brzozowie w okresie od września 2020 r. do listopada 2023 r. Analizie poddano procedury z kompletnymi danymi dotyczącymi profilaktyki przeciwbakteryjnej i

statusu CDI (n = 113). Jednostką analizy była procedura przeszczepienia; 36 procedur stanowiło drugie lub kolejne przeszczepienie. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w rozdziale Wyniki.

Procedura przeszczepienia i leczenie wspomagające. Chorzy na szpiczaka plazmocytowego otrzymywali melfalan w dawce 140 lub 200 mg/m², a chorzy na chłoniaki schemat BeEAM (14). Przy przyjęciu u wszystkich chorych wykonywano badania przesiewowe w kierunku SARS-CoV-2, wirusa grypy, HBV i HCV oraz kolonizacji odbytnicy wielolekoopornymi drobnoustrojami. Wszyscy chorzy otrzymywali filgrastym (30 lub 48 mln j.m. s.c., zależnie od masy ciała) od 3.– 4. doby po przeszczepieniu do czasu, gdy liczba neutrofilów przekroczyła 1000/mm³. Gorączkę neutropeniczną (temperatura ciała > 38°C przy liczbie neutrofilów < 500/mm³) leczono antybiotykami o szerokim spektrum, głównie meropenemem lub piperacyliną z tazobaktamem (17). Okres obserwacji obejmował hospitalizację od przyjęcia do odnowy hematopoezy i wypisu.

Profilaktyka przeciwbakteryjna. Cyprofloksacynę w dawce 500 mg doustnie raz na dobę od początku kondycjonowania chemioterapią wysokodawkową podano w 83 procedurach (grupa FQP); w 30 procedurach nie stosowano profilaktyki przeciwbakteryjnej (grupa bez FQP). Decyzję o rozpoczęciu profilaktyki podejmował lekarz prowadzący. FQP stosowano w prawie wszystkich procedurach w latach 2020-2022 i w mniejszości procedur w 2023 r. (Tab.1).

Rozpoznawanie i leczenie CDI. Próbkę stolca od chorych z biegunką (≥ 3 luźne stolce w ciągu 24 godzin) badano testem immunoenzymatycznym wykrywającym dehydrogenazę glutaminianową (GDH) oraz toksyny A i B. CDI rozpoznawano u chorych z biegunką i dodatnim wynikiem testu. Testy amplifikacji kwasów nukleinowych nie były dostępne; wyniki GDH-dodatnie z ujemnym wynikiem toksyn interpretowano łącznie z obrazem klinicznym. Na potrzeby analizy wrażliwości przypadki sklasyfikowano jako toksynododatnie (wykryto toksyny A/B) lub pozostałe (wynik GDH-dodatni z ujemnym wynikiem toksyn, wynik niejednoznaczny lub brak udokumentowanego wyniku). Nie wykonywano typowania szczepów. CDI leczono doustną wankomycyną, z dołączeniem metronidazolu dożylnie w przypadku niedostatecznej odpowiedzi, a przeszczepienie mikrobioty kałowej stosowano w nawrotach lub ciężkim przebiegu, zgodnie z obowiązującymi wówczas wytycznymi (18).

Etyka. To retrospektywne badanie nieinterwencyjne oparto na zanonimizowanych danych z dokumentacji medycznej. Zgodnie z opinią Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie nie było wymagane formalne zatwierdzenie badania. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Ze względu na retrospektywny charakter badania i zanonimizowane dane odstąpiono od wymogu uzyskania świadomej zgody.

Analiza statystyczna. Zmienne kategoryczne przedstawiono jako liczby i odsetki, a dla częstości CDI podano 95% przedziały ufności (CI) obliczone metodą Wilsona. Zmienne ciągle przedstawiono jako mediany z rozstępami międzykwartylowymi (IQR). Grupy porównywano testem U Manna-Whitneya oraz testem chi-kwadrat lub dokładnym testem Fishera. Ze względu na małą liczbę zdarzeń analiza miała głównie charakter opisowy. Dopasowano eksploracyjny model regresji logistycznej, w którym zmienną zależną było CDI, a zmiennymi objaśniającymi rozpoznanie (chłoniak vs. szpiczak plazmocytowy), FQP oraz rok przeszczepienia (zmienna ciągła). Liczbę zmiennych w modelu ograniczono do trzech ze względu na liczbę zdarzeń, a w celu zmniejszenia obciążenia estymatorów w małej próbie zastosowano regresję metodą Firtha. Wykonano dwie analizy wrażliwości: (1) uwzględniającą jako CDI wyłącznie przypadki z dodatnim wynikiem toksyn oraz (2) ograniczoną do procedur wykonanych w 2023 r., czyli w jedynym roku, w którym liczne były zarówno procedury z FQP, jak i bez FQP. Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$. Analizy wykonano w języku Python 3 (pandas, NumPy, SciPy).

Ograniczenia badania. Było to retrospektywne badanie jednoośrodkowe z małą liczbą zdarzeń i nie zrównoważonymi grupami; tylko 18 procedur dotyczyło chłoniaków, a tylko 6 z nich wykonano w 2023 r. Stosowanie FQP było silnie związane z czasem kalendarzowym, a korekta na rok przeszczepienia nie pozwala w pełni uwzględnić zmian praktyki klinicznej. Nie można było rozdzielić wpływu rozpoznania i schematu kondycjonowania. Całkowita ekspozycja na antybiotyki nie była rejestrowana w odniesieniu do początku CDI i nie była dostępna dla wszystkich procedur, dlatego nie włączono jej do modelu. Jednostką analizy była procedura, a niektórzy chorzy przeszli więcej niż jedno przeszczepienie.

WYNIKI

Charakterystyka chorych. Mediana wieku wyniosła 60,5 lat (zakres 34-75); 72 chorych stanowili mężczyźni, a 40 kobiety (u jednego chorego nie odnotowano płci). Szpiczak plazmocytowy był rozpoznaniem w 95 procedurach (84,1%), chłoniak nieziarniczny w 12 (10,6%), a chłoniak Hodgkina w 6 (5,3%). W momencie przeszczepienia 46 chorych było w całkowitej remisji, 39 w bardzo dobrej remisji częściowej, 25 w remisji częściowej, a 1 w remisji minimalnej (brak danych u 2). Wszyscy chorzy na szpiczaka otrzymali melfalan (140 mg/m² u 39, 200 mg/m² u 56), a wszyscy chorzy na chłoniaki schemat BeEAM. Grupy z FQP i bez FQP różniły się głównie rokiem przeszczepienia. Czas trwania neutropenii stopnia IV był nieco dłuższy w grupie bez FQP (Tab. 1).

Częstość CDI. CDI rozpoznano w 26 ze 113 procedur (23,0%; 95% CI 16,2-31,6). Biegunka wystąpiła po 68 procedurach, a CDI rozpoznano w 26 z nich (38,2%). CDI występowało częściej u chorych na chłoniaki niż u chorych na szpiczaka (44,4% vs. 18,9%; $p = 0,030$) i rzadziej w grupie z FQP niż w grupie bez FQP (18,1% vs. 36,7%; $p = 0,046$) (tabela 2). W grupie z FQP CDI wystąpiło w 6 z 14 procedur u chorych na chłoniaki i w 9 z 69 procedur u chorych na szpiczaka; w grupie bez FQP odpowiednio w 2 z 4 i w 9 z 26.

Wyniki badań diagnostycznych. Wśród 26 przypadków CDI toksyny A/B wykryto w 20 (GDH i toksyny dodatnie w 19, same toksyny w 1). Wynik GDH-dodatni z ujemnym wynikiem toksyn stwierdzono w 5 przypadkach, a w 1 przypadku wynik był niejednoznaczny.

Przebieg kliniczny. Mediana maksymalnego stężenia CRP była wyższa u chorych z CDI niż u chorych bez CDI (126 [IQR 56-202] vs. 67 [34-124] mg/l; $p = 0,029$). Czas trwania neutropenii stopnia IV (mediana 6 vs. 5 dni; $p = 0,23$) oraz czas hospitalizacji (23 vs. 21 dni; $p = 0,20$) nie różniły się istotnie. Nie odnotowano przypadku ciężkiego CDI z toksycznym rozděciem okrężnicy ani zgonu związanego z CDI.

Analiza regresji eksploracyjnej i analizy wrażliwości. W modelu uwzględniającym rozpoznanie, FQP i rok przeszczepienia ($n = 112$, 25 zdarzeń; jedną procedurę wyłączono z powodu braku daty przeszczepienia) chłoniak wiązał się z wyższymi szansami wystąpienia CDI, a FQP z niższymi, natomiast rok przeszczepienia nie był istotnie związany z CDI (tabela 3). FQP i rok przeszczepienia były skorelowane ($r = -0,59$).

Gdy do CDI zaliczono wyłącznie przypadki z dodatnim wynikiem toksyn (20 zdarzeń; wykluczono 6 procedur z innymi wynikami testu), CDI wystąpiło po 7 z 17 procedur u chorych na chłoniaki (41,2%) i po 13 z 90 procedur u chorych na szpiczaka (14,4%; $p = 0,017$) oraz po 12 z 80 procedur z FQP (15,0%) i po 8 z 27 procedur bez FQP (29,6%; $p = 0,150$). Wśród procedur wykonanych w 2023 r. ($n = 38$) CDI wystąpiło po 2 z 11 procedur z FQP (18,2%) i po 9 z 27 procedur bez FQP (33,3%; $p = 0,45$); w tej podgrupie znalazło się tylko 6 procedur u chorych na chłoniaki.

DYSKUSJA

W naszym badaniu CDI rozpoznano w prawie co czwartej procedurze autoHSCT i stanowiło ono ponad jedną trzecią epizodów biegunki. CDI występowało ponad dwukrotnie częściej u chorych na chłoniaki kondycjonowanych schematem BeEAM niż u chorych na szpiczaka kondycjonowanych melfalanem. Różnica ta utrzymywała się także po uwzględnieniu wyłącznie przypadków z dodatnim wynikiem toksyn oraz po korekcie na FQP i rok

przeszczepienia. Mniejsza częstość CDI w grupie z FQP nie została potwierdzona w analizach wrażliwości.

Wyższą częstość biegunki związanej z *C. difficile* u chorych na chłoniaki niż u chorych na szpiczaka po autoHSCT opisali Arango i wsp. jeszcze przed wprowadzeniem schematu BeEAM (16). W naszej kohorcie nie można było oddzielić wpływu rozpoznania od wpływu schematu kondycjonowania, ponieważ wszyscy chorzy na chłoniaki otrzymali BeEAM. Stosowanie BeEAM wiązano z częstszym ciężkim zapaleniem błon śluzowych (15), a uszkodzenie bariery śluzówkowej może sprzyjać CDI. W naszych danych zapalenie błon śluzowych stopnia 3 odnotowano w 7 z 18 procedur u chorych na chłoniaki i w 21 z 89 u chorych na szpiczaka ($p = 0,24$), więc tego mechanizmu nie można było potwierdzić. Do różnic między grupami mogły się też przyczyniać inne czynniki, takie jak wcześniejsze leczenie i ekspozycja na antybiotyki.

Mniejsza częstość CDI u chorych otrzymujących FQP kontrastuje z doniesieniami wiążącymi stosowanie fluorochinolonów z CDI (10-12). Nie interpretujemy tego jako efektu ochronnego. FQP stosowano głównie w latach 2020-2022, natomiast większość procedur bez FQP wykonano w 2023 r. Porównanie odzwierciedla więc w dużej mierze różne okresy czasu, w których mogły się różnić empiryczne stosowanie antybiotyków, kontrola zakażeń i praktyka diagnostyczna. Według ECIL decyzja o stosowaniu FQP powinna opierać się na lokalnej epidemiologii (8), a nasze wyniki nie dostarczają argumentu za ani przeciw jej stosowaniu w odniesieniu do CDI.

U chorych hematologicznych często występuje kolonizacja *C. difficile* oraz biegunka spowodowana zapaleniem błon śluzowych lub toksycznością chemioterapii, co utrudnia rozpoznanie CDI. ECIL-10 zaproponowało definicje potwierdzonego, prawdopodobnego i możliwego CDI do stosowania w badaniach klinicznych (7). Nie wykonywano PCR w przypadkach GDH-dodatnich z ujemnym wynikiem toksyn, więc część z nich może odpowiadać kolonizacji. Z tego powodu analizę ograniczoną do przypadków z dodatnim wynikiem toksyn przedstawiono osobno.

W praktyce klinicznej nasze wyniki sugerują, że chorzy na chłoniaki kondycjonowani schematem BeEAM mogą wymagać ściślejszego monitorowania pod kątem CDI, niskiego progu do wykonania badania w przypadku biegunki oraz ostrożnego stosowania antybiotyków. Ze względu na małą liczbę chorych na chłoniaki obserwacja ta wymaga potwierdzenia.

WNIOSKI

CDI było częstym powikłaniem po autoHSCT, zwłaszcza u chorych na chłoniaki kondycjonowanych schematem BeEAM. Związek między FQP a CDI nie był spójny i prawdopodobnie pozostawał pod wpływem zmian praktyki klinicznej w czasie. Wyniki wymagają potwierdzenia w większych, wielośrodkowych kohortach.

Finansowanie. Badanie nie otrzymało zewnętrznego finansowania.

Konflikt interesów. Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Dostępność danych. Dane nie są publicznie dostępne ze względu na poufność danych pacjentów. Zanonimizowane dane są dostępne od autora korespondencyjnego po uzasadnionej prośbie.

PIŚMIENNICTWO

1. Rahman S, Rybicki L, Ky Hamilton B, Pohlman B, Jagadeesh D, Cober E, et al. Early infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(4):e13114.
2. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004024.
3. Bruminhent J, Wang ZX, Hu C, Wagner J, Sunday R, Bobik B, et al. Clostridium difficile colonization and disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1329–1334.
4. Rosignoli C, Petruzzellis G, Radici V, Facchin G, Girgenti M, Stella R, et al. Risk factors and outcome of C. difficile infection after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Med.* 2020;9(11):3673.
5. Amberge S, Kramer M, Schröttner P, Heidrich K, Schmelz R, Middeke JM, et al. Clostridium difficile infections in patients with AML or MDS undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation identify high risk for adverse outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):367–375.
6. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, Bommarito KM, Seiler S, Silveira FP, et al. Risk for Clostridium difficile infection after allogeneic hematopoietic cell transplant remains elevated in the postengraftment period. *Transplant Direct.* 2017;3(4):e145.

7. Mikulska M, Robin C, Neofytos D, Oltolini C, Piekarska A, Reigadas E, et al. Management of *Clostridioides difficile* infection in patients with haematological malignancies and after cellular therapy: guidelines from 10th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10). *EClinicalMedicine*. 2025;87:103371. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103371.
8. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018;76(1):20–37. doi: 10.1016/j.jinf.2017.10.009.
9. Kern WV, Weber S, Dettenkofer M, Kaier K, Bertz H, Behnke M, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia on bloodstream infection: data from a surveillance program in 8755 patients receiving high-dose chemotherapy for haematologic malignancies between 2009 and 2014. *J Infect*. 2018;77(1):68–74.
10. Wren CM, Cowper J, Greer N, Goldin L, Perry A. Effect of reduced fluoroquinolone use on cephalosporin use, susceptibilities and *Clostridioides difficile* infections. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(10):1312.
11. Couture S, Frenette C, Schiller I, Alfaro R, Dendukuri N, Thirion D, et al. The changing epidemiology of *Clostridioides difficile* infection and the NAP1/027 strain in two Québec hospitals: a 17-year time-series study. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2024;4(1):e99.
12. Hoffman T, Atamna A, Litchevsky V, Amitai I, Yahav D. Fluoroquinolone prophylaxis during conventional chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia – pros and cons. *Acta Haematol*. 2024;147(2):186–197.
13. Stern A, Henig I, Cohen M, Gur I, Henig O, Zuckerman T, et al. Impact of discontinuing routine fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: an observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(12):3289–3296.
14. Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galieni P, Gaudio F, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*. 2011;118(12):3419–3425.
15. Wu R, Ma L. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) versus BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning regimen before

autologous haematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Cell Transplant*. 2023;32:9636897231179364.

16. Arango JI, Restrepo A, Schneider DL, Callander NS, Ochoa-Bayona JL, Restrepo MI, et al. Incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea before and after autologous peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(5):517–521.
17. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):v111–v118.
18. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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):e1–e48.

Received: 23.07.2026

Accepted for publication: 21.10.2026

Otrzymano: 23.07.2026 r.

Zaakceptowano do publikacji: 21.10.2026 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Filip Przemysław Krzanowski

Students Scientific Association at the Chair and Department of Medical Microbiology

Medical University of Lublin

email: filip.krzanowski@gmail.com