

Perbandingan Efektivitas Vancomycin versus Metronidazole pada Terapi Infeksi *Clostridioides difficile* (Narrative Review)

Sri Rahmat Molidia^{1*}
Ade Wirastuti²
Kharina Anisya³
Salsabela⁴
Kathina Deswi Aqsa⁵
Fortunata Saesarria
Deisberanda⁶
Abdurraafi' Maududi
Dermawan⁷
Fakhruddin⁸
Muhammad Nur Ajwad⁹
Rommy¹⁰

¹⁻¹⁰Universitas Tanjungpura,
Pontianak, Indonesia

*email:
sriahmat@pharm.untan.ac.id

Kata kunci:
Vancomycin
Metronidazole
Clostridioides difficile
Efektivitas
Infeksi

Abstract

Clostridioides difficile infection (CDI) causes diarrhea and inflammation of the large intestine (colitis), with a high morbidity and mortality rate, making it necessary to consider appropriate and effective treatment. Metronidazole and vancomycin are the two most commonly used antibiotics for the treatment of CDI and have different clinical outcomes. This review assesses the comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole on recurrence and mortality. Cohort studies were included in this literature review following the PRISMA checklist and using the ScienceDirect, PubMed, and JAMA databases with the keywords "Vancomycin, Metronidazole, *Clostridioides difficile*, Effectiveness, and Infection." The results of the review of 5 cohort journals showed that both metronidazole and vancomycin have similar effectiveness in treating *Clostridioides difficile* infection (CDI), with no significant differences in clinical response, recurrence, and mortality. However, vancomycin showed a slight advantage in the treatment of patients with severe CDI, including reducing the risk of death within 30 days. In general, both treatments can be considered equivalent in the treatment of CDI in hospitalized patients.

Received: Agustus 2025

Accepted: September 2025

Published: September 2025



© 2025. Published by Institute for Research and Innovation Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

LATAR BELAKANG

Infeksi *Clostridioides difficile* (CDI) merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia, khususnya di fasilitas kesehatan. CDI dapat menyebabkan berbagai reaksi dengan tingkat keparahan yang bervariasi, mulai dari diare yang mematikan hingga kolitis pseudomembranosa nonfatal dan kondisi yang fatal. Dampak serius dari CDI adalah kematian, terutama pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan faktor risiko tertentu seperti komorbiditas atau penggunaan antibiotik dalam jangka waktu yang lama. Insiden dan keparahan CDI saat ini

meningkat seiring dengan munculnya strain CDI yang sangat virulen, seperti BI/NAP1/027, yang telah menyebabkan lonjakan angka kematian dan kasus yang sulit dikendalikan, terutama di Amerika Utara dan Eropa dalam dua dekade terakhir (1)

Selama beberapa dekade, metronidazol dan vancomycin telah menjadi dua antibiotik yang paling sering digunakan untuk pengobatan CDI, dengan penggunaan vancomycin dimulai pada tahun 1995 setelah pembatasan penggunaannya untuk mencegah resistensi *Enterococcus*. Metronidazol umumnya digunakan sebagai terapi lini

pertama, terutama untuk kasus ringan hingga sedang. Namun, bukti terbaru yang diperoleh dari penelitian acak dan meta-analisis internasional menunjukkan bahwa vancomycin memiliki efektivitas yang jauh lebih tinggi, terutama pada kondisi CDI yang parah (1)

Meta-analisis yang melibatkan studi acak terkontrol dan kohort dari Amerika Serikat dan Eropa menunjukkan bahwa vancomycin secara signifikan lebih unggul dibandingkan metronidazol dalam hal tingkat kesembuhan awal klinis pada semua tingkat keparahan CDI (RR=0.91, 95% CI=0.84-0.98; p=0.02). Untuk CDI berat, keunggulan vancomycin semakin jelas (RR=0.81, 95% CI=0.69-0.95; p=0.009), sementara pada kasus ringan, tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kedua antibiotik (RR=0.94, 95% CI=0.84-1.04; p=0.21). Di sisi lain, tingkat kekambuhan dan mortalitas tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kedua regimen pada kelompok ringan maupun berat (1). Sedangkan, Vancomycin menunjukkan tingkat kesembuhan awal dan berkelanjutan yang lebih tinggi dibandingkan metronidazol, terutama pada kasus CDI yang berat. Hal ini juga ditekankan dalam pedoman Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2021 (2,3).

Berdasarkan temuan ini, beberapa pedoman internasional, termasuk dari IDSA, kini merekomendasikan vancomycin (atau fidaxomicin jika tersedia) sebagai terapi lini pertama, khususnya untuk CDI dengan tingkat keparahan sedang hingga berat. Metronidazol masih dapat dipertimbangkan untuk kasus ringan jika vancomycin tidak tersedia, terutama di negara-negara yang menghadapi kendala akses atau biaya (3,4)

Dengan demikian, studi perbandingan efektivitas antara vancomycin dan metronidazol sangat penting sebagai dasar dalam pengambilan keputusan klinis serta penyusunan kebijakan tata laksana CDI di berbagai

negara, termasuk Indonesia, mengingat meningkatnya insiden infeksi dan tantangan resistensi antibiotic.

METODE

Pemilihan artikel dalam *narrative review* ini dilakukan berdasarkan daftar checklist PRISMA yang tercantum pada gambar 1. Pengumpulan literatur diambil dari publikasi jurnal penelitian yang diterbitkan antara tahun 2016 hingga 2025 pada database ScienceDirect, PubMed, dan JAMA dengan menggunakan kata kunci "Vancomycin, Metronidazole, Clostridioides difficile, Efektivitas, dan Infeksi". Selanjutnya, pemilihan pustaka yang relevan dilakukan secara manual dari artikel penelitian dan dilakukan analisis perbandingan hasil terkait perbedaan dan persamaan temuan dari artikel yang diperoleh.

Kriteria inklusi dalam kajian literatur ini meliputi jurnal internasional dan nasional yang dapat diakses secara terbuka, yang membahas penelitian tentang efektivitas antara vancomycin dan metronidazol pada infeksi Clostridioides difficile. Sedangkan kriteria eksklusi adalah jurnal yang hanya membahas efektivitas obat tunggal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada *narrative review* ini membahas terkait perbandingan efektivitas terapi metronidazole dan vancomycin terhadap CDI. Penilaian efektivitas dilihat dari 5 jurnal kohort yang dirangkum dalam kajian literatur ini (tabel 1).

CDI tetap menjadi tantangan klinis yang signifikan di masyarakat dan fasilitas kesehatan, sering kali disebabkan oleh gangguan pada flora usus normal akibat penggunaan antibiotik. Metronidazol dan vancomycin telah lama dianggap sebagai terapi lini pertama untuk CDI, namun studi terbaru mengungkapkan kompleksitas terkait efektivitas relatif, tingkat kegagalan, dan dampak

keduanya terhadap resistensi mikroba. Tanggapan ini merangkum literatur relevan mengenai efektivitas metronidazol dan vancomycin dalam pengobatan CDI, dengan penekanan pada efektivitas relatif, pola resistensi, dan implikasi klinis penggunaannya.

Mekanisme kerja kedua antibiotik ini berbeda, metronidazol memiliki efek bakterisidal yang cepat, yang dapat mengurangi jumlah *Clostridioides difficile* sekitar 3 log dalam 12 jam, sementara vancomycin ditandai dengan laju pembunuhan yang lebih lambat dan bertahap (5). Perbedaan ini dapat mempengaruhi keputusan pengobatan, karena aksi cepat metronidazol dapat membantu mencegah komplikasi serius akibat CDI, seperti kolitis atau megakolon toksik (6).

Tabel 1. Karakteristik jurnal yang diinklusi

Subjek Penelitian	Desain Penelitian	Tahun	Efektivitas	Referensi
107 pasien mendapatkan terapi metronidazole dan 80 pasien mendapatkan terapi vancomycin	Kohort retrospektif	2025	Setelah 5 hari pengobatan tidak berbeda antara anak-anak yang menerima metronidazol dan vancomycin	(7)
118 pasien mendapatkan terapi metronidazole dan 371 pasien mendapatkan terapi vancomycin	Kohort	2024	Probabilitas bertahan hidup tanpa kekambuhan lebih tinggi dengan vancomycin dibandingkan metronidazol. Pada semua tingkat keparahan infeksi, pasien yang menerima vancomycin sebagai terapi lini pertama memiliki risiko 54% lebih rendah untuk gagal pengobatan, mengalami infeksi berulang, atau meninggal karena penyebab apa pun dalam 90 hari dibandingkan dengan mereka yang menerima metronidazol. Pada subkelompok pasien dengan	(8)

Subjek Penelitian	Desain Penelitian	Tahun	Efektivitas	Referensi
			infeksi tidak berat, pengobatan awal dengan vancomycin terkait dengan risiko 61% lebih rendah terhadap hasil akhir	
54 pasien mendapatkan terapi metronidazole dan 112 pasien mendapatkan terapi vancomycin	Kohort retrospektif	2023	Vancomycin dan metronidazol memiliki hasil yang sebanding dalam hal respons pengobatan pada CDI	(9)
8069 pasien mendapatkan terapi metronidazole dan 2068 pasien mendapatkan terapi vancomycin	Kohort retrospektif	2017	Angka kekambuhan serupa di antara pasien yang diobati dengan vancomycin dan metronidazol. Namun, risiko kematian dalam 30 hari berkurang secara signifikan pada pasien yang menerima vancomycin. Temuan kami dapat lebih memperkuat penggunaan vancomycin sebagai terapi awal untuk CDI berat.	(2)
42 pasien mendapatkan terapi metronidazole dan 85 pasien mendapatkan terapi vancomycin	Kohort retrospektif	2024	Pasien yang menerima vancomycin memiliki rasio peluang lebih tinggi untuk rawat inap yang lebih lama	(10)

Penelitian yang dilakukan oleh (7) menilai tingkat respon klinis pada anak dengan CDI yang diobati dengan metronidazol dan vancomycin. Pada 187 peserta berusia 2–17 tahun yang diobati dengan metronidazol dan/atau vancomycin, hasil utama respons klinis (didefinisikan sebagai resolusi diare dalam 5 hari setelah awal pengobatan) dianalisis secara retrospektif. Dari jumlah tersebut, 107 subjek menerima metronidazol dan 80 subjek menerima vancomycin sebagai pengobatan utama.

Tidak ditemukan hubungan univariat antara kelompok pengobatan dan respons klinis; 78,30% (N = 83) dari kelompok metronidazol dan 78,75% (N = 63) dari kelompok vancomycin mencapai respons klinis (P = 0,941). Dalam studi kohort observasional ini pada pasien rawat inap anak dengan CDI, tingkat resolusi diare setelah 5 hari pengobatan tidak berbeda antara anak-anak yang menerima metronidazol dibandingkan vancomycin. Penelitian yang dilakukan oleh (8) menilai efektivitas pengobatan terhadap kelangsungan hidup tanpa kekambuhan. Dari 489 pasien yang dianalisis, 118 (24%) menerima pengobatan awal dengan metronidazol dan 371 (76%) dengan vancomycin. Dari jumlah tersebut, 78/118 (66,1%) pasien yang menerima metronidazol dan 247/371 (66,6%) pasien yang menerima vancomycin merespons pengobatan dalam 10 hari, tidak mengalami kekambuhan, dan tidak meninggal dalam 90 hari. Pada subkelompok infeksi tidak berat, 74/293 pasien (25,3%) menerima metronidazol, dan 219/293 (74,7%) menerima vancomycin. Dari jumlah tersebut, 33/74 (44,6%) pasien yang menerima metronidazol dan 150/219 (68,5%) pasien yang menerima vancomycin bertahan hidup tanpa kekambuhan.

Penilaian yang dilakukan oleh (11) menilai hasil klinis pasien dengan infeksi CDI dari aspek kesembuhan berkelanjutan, kekambuhan, dan kematian terkait pengobatan *Clostridioides difficile*. Pasien yang menerima vancomycin menunjukkan rasio peluang yang lebih tinggi untuk mengalami rawat inap yang lebih lama (p = 0,041).

Penelitian yang dilakukan oleh (9) menilai efektivitas pengobatan dari aspek waktu keluar rumah sakit, kekambuhan dalam 30 hari, dan mortalitas dalam 30 hari. Sebanyak 166 pasien termasuk dalam analisis, dengan ciri demografis yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Tidak ada perbedaan respons pengobatan yang signifikan antara vancomycin

dan metronidazol (96,4% versus 94,3%, p = 0,682). Namun, pengobatan dengan vancomycin secara signifikan terkait dengan respons awal yang lebih baik dibandingkan metronidazol (94,0% versus 77,8%, p = 0,008). Hasil lainnya tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok obat dalam hal waktu hingga keluar rumah sakit setelah diagnosis (P = 0,522), kekambuhan dalam 30 hari (P > 0,99), dan mortalitas keseluruhan dalam 30 hari (P = 0,782). Perlu dicatat bahwa penggunaan vancomycin dibandingkan metronidazol sebelum pedoman IDSA 2017 (26% versus 74%) sepenuhnya berbalik setelah pedoman tersebut diterbitkan (83,3% versus 16,7%), p < 0,001). Hasil studi ini menunjukkan bahwa vancomycin dan metronidazol memiliki hasil yang sebanding dalam hal respons pengobatan untuk CDI.

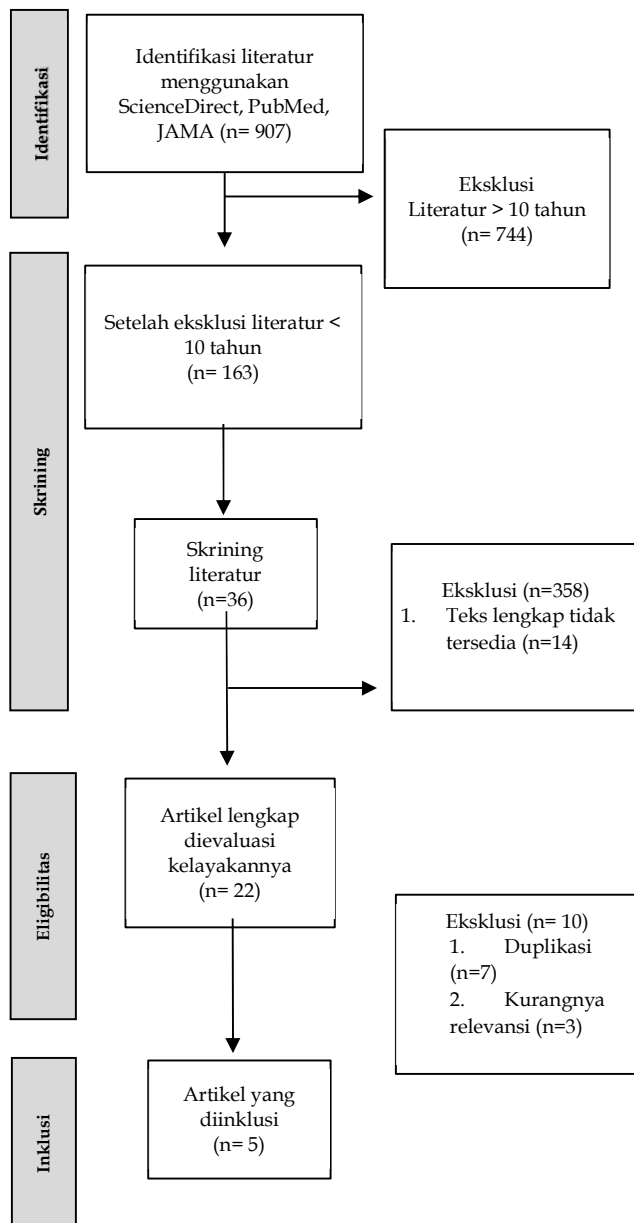
Penelitian yang dilakukan oleh (2) menilai efektivitas pengobatan berdasarkan kekambuhan dan mortalitas dalam 30 hari. Dari 47.147 episode pengobatan pertama yang memenuhi syarat, 2.068 (4,4%) diobati dengan vancomycin, yang dipasangkan dengan 8.069 pasien yang menerima metronidazol, sehingga total pasien yang termasuk dalam studi adalah 10.137. Subkelompok dibentuk yang terdiri dari 5.452 pasien dengan penyakit ringan hingga sedang dan 3.130 pasien dengan penyakit berat. Tidak ada perbedaan risiko kekambuhan antara pasien yang diobati dengan vancomycin dan metronidazol di semua kelompok keparahan penyakit. Di antara pasien dengan berbagai tingkat keparahan, pasien yang diobati dengan vancomycin memiliki risiko kematian yang lebih rendah (risiko relatif yang disesuaikan, 0,86; 95% CI, 0,74 hingga 0,98; perbedaan risiko yang disesuaikan, -0,02; 95% CI, -0,03 hingga -0,01). Tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam risiko kematian antara kelompok pengobatan pada pasien dengan CDI ringan hingga sedang, tetapi vancomycin secara signifikan mengurangi risiko kematian akibat

semua penyebab dalam 30 hari pada pasien dengan CDI berat (risiko relatif yang disesuaikan, 0,79; 95% CI, 0,65 hingga 0,97; perbedaan risiko yang disesuaikan, -0,04; 95% CI, -0,07 hingga -0,01). Tingkat kekambuhan serupa di antara pasien yang diobati dengan vancomycin dan metronidazol. Namun, risiko mortalitas 30 hari berkurang secara signifikan di antara pasien yang menerima vancomycin. Temuan ini dapat memperkuat penggunaan vancomycin sebagai terapi awal untuk CDI berat.

Secara historis, metronidazol lebih disukai dalam pengobatan CDI karena efisiensi biaya dan ketersediaannya yang luas. Obat ini telah menjadi terapi lini pertama untuk CDI ringan hingga sedang selama beberapa dekade. Namun, bukti yang semakin banyak menunjukkan bahwa metronidazol terkait dengan tingkat kegagalan pengobatan dan kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan vancomycin, khususnya pada kasus CDI yang parah (2,7,12). Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) dan IDSA kini merekomendasikan vancomycin oral sebagai agen lini pertama untuk mengelola CDI berat, mencerminkan pergeseran signifikan dalam praktik klinis. Perubahan ini sebagian besar didasarkan pada uji klinis acak prospektif yang menunjukkan hasil yang lebih baik dengan vancomycin (6,13). Selain itu, studi menunjukkan bahwa efektivitas metronidazol berkurang pada kasus CDI berulang, sehingga hal ini semakin mempersulit penggunaannya sebagai pengobatan lini pertama yang ampuh (14).

Dinamika resistensi antibiotik menjadi pertimbangan penting lainnya. Tingkat resistensi terhadap vancomycin dan metronidazol pada strain *Clostridioides difficile* terus meningkat, menimbulkan kekhawatiran klinis yang signifikan terkait efektivitas jangka panjang dari pengobatan ini (13,15). Penelitian terbaru menunjukkan tren mengkhawatirkan penurunan kepekaan terhadap vancomycin, yang menyarankan bahwa beberapa kegagalan pengobatan mungkin terkait dengan resistensi antibiotik bawaan dalam populasi mikroba (13). Oleh karena itu, meskipun metronidazol mungkin dianggap lebih murah, tren resistensi yang terus berkembang mengharuskan kehati-hatian dalam memilihnya sebagai pengobatan pada populasi pasien tertentu (15).

Selain itu, kedua antibiotik tersebut secara signifikan mengganggu mikrobiota usus, yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap CDI secara berkepanjangan setelah pengobatan (16). Gangguan ini mengurangi resistensi kolonisasi yang biasanya melindungi pasien dari reinfeksi *C. difficile*, yang mengakibatkan tingkat kekambuhan yang tinggi. Hal ini sangat relevan karena CDI berulang menimbulkan beban yang signifikan pada sistem kesehatan (17). Intervensi probiotik dan terapi pemulihan mikrobiota saat ini sedang diteliti untuk memulihkan keseimbangan ini, yang menyoroti pentingnya menjaga mikrobiota usus selama pengobatan antibiotik (18).



Gambar 1. Proses pemilihan publikasi (diagram alur PRISMA)

Selain itu, munculnya modalitas pengobatan baru, seperti fidaxomicin, menunjukkan perkembangan dalam lanskap terapi CDI. Fidaxomicin terbukti lebih efektif daripada vancomycin dalam mengurangi tingkat kekambuhan pada pasien CDI, sehingga beberapa ahli mulai mempertanyakan kelanjutan penggunaan metronidazol (19). Analisis efektivitas biaya semakin memperumit paradigma pengobatan, dengan beberapa

laporan menyarankan bahwa fidaxomicin dapat memberikan hasil jangka panjang yang lebih baik meskipun biaya awalnya lebih tinggi dibandingkan metronidazol dan vancomycin (20)

Efektivitas terapi kombinasi, seperti vancomycin yang dikombinasikan dengan metronidazol, juga menjadi perdebatan. Sebuah studi menemukan tidak ada perbedaan signifikan dalam hasil antara monoterapi dan terapi ganda pada CDI non-fulminan, yang menyoroti kebutuhan akan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan regimen pengobatan CDI (21)

Pedoman terbaru merekomendasikan pendekatan yang disesuaikan, di mana pengobatan diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan dan faktor spesifik pasien, guna mengoptimalkan hasil dan mengendalikan biaya perawatan kesehatan yang terkait dengan infeksi berulang (22). Pengelolaan CDI kedepan kemungkinan akan berfokus pada kombinasi terapi antimikroba tradisional, intervensi mikrobiota, dan pemantauan berkelanjutan terhadap pola resistensi.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dikaji dalam *narrative review* ini menunjukkan bahwa baik metronidazol maupun vancomycin memiliki efektivitas yang serupa dalam mengatasi infeksi *Clostridioides difficile* (CDI), dengan tidak adanya perbedaan signifikan dalam respons klinis, kekambuhan, dan mortalitas. Namun, vancomycin menunjukkan sedikit keuntungan dalam pengobatan pasien dengan CDI berat, termasuk mengurangi risiko kematian dalam 30 hari. Secara umum, kedua pengobatan dapat dianggap setara dalam pengobatan CDI pada pasien rawat inap.

KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian *narrative review* ini memiliki keterbatasan berupa potensi bias seleksi dan publikasi karena tidak menggunakan metode *systematic review*, heterogenitas karakteristik pasien serta regimen terapi pada literatur yang dianalisis, keterbatasan data terbaru dan bukti klinis jangka panjang, serta belum mencakup analisis biaya, keamanan, dan risiko resistensi antimikroba secara mendalam.

SARAN

Berdasarkan keterbatasan penelitian, disarankan agar penelitian selanjutnya menggunakan desain *systematic review* atau *meta-analysis* dengan protokol pencarian literatur yang lebih komprehensif dan inklusif terhadap berbagai bahasa, menstandarkan kriteria pasien serta regimen terapi, serta menambahkan analisis biaya, keamanan jangka panjang, dan risiko resistensi antimikroba guna memperoleh bukti yang lebih kuat, mutakhir, dan dapat diaplikasikan secara luas dalam praktik klinis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada seluruh rekan yang membantu dalam penyusunan dan penyempurnaan kajian literatur ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Di X, Bai N, Zhang X, Liu B, Ni W, Wang J, et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015 Jul 1;19(4):339–49.
2. Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, Khader K, Jones MM, Brown KA, et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med*. 2017 Apr 1;177(4):546–53.
3. Bishop EJ, Tiruvoipati R. Management of *Clostridioides difficile* infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current IDSA/SHEA, ESCMID and ASID guidelines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023 Jan 1;78(1):21–30.
4. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults: 2021 Update by SHEA/IDSA. *Infectious Diseases Society of America*. 2023;
5. Abutaleb NS, Seleema MN. Repurposing the Antiamoebic Drug Dihydroxyquinoline for Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jun 1;64(6).
6. Lewis BB, Buffie CG, Carter R, Leiner I, Toussaint NC, Miller L, et al. Loss of microbiota-mediated colonization resistance to *Clostridium difficile* infection is greater following oral vancomycin as compared with metronidazole. *Journal of Infectious Diseases Advance Access*. 2015;
7. Sandora TJ, Savage TJ, Ryan ME, Dahlberg SE, Daugherty K, Kelly CP, et al. Comparative effectiveness of metronidazole and vancomycin for treatment of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized children. *Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology*. 2025 Mar 12;5(1).
8. Conrad J, Giesbrecht K, Aguilar RC, Gräfe SK, Ullah A, Hunfeld KP, et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole on event-free survival after initial infection in patients with *Clostridioides difficile* – a German multicentre cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2024 Nov 1;30(11):1433–8.
9. Alhameed AF, Saferuddin N, Alturkistani T, Al Musawa M, Damfu N, Alattas M. Vancomycin vs metronidazole use for the treatment of *Clostridioides difficile* infection in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Heliyon*. 2023 Nov 1;9(11).
10. Hernando-Gozalo M, Rescalvo-Casas C, Seijas-Pereda L, Cuadros-González J, Pérez-Tanoira R. Comparison of fidaxomicin, metronidazole and vancomycin for initial episode and recurrence of *Clostridioides difficile* infection - An observational cohort study. *Heliyon*. 2024 May 30;10(10).
11. Hernando-Gozalo M, Rescalvo-Casas C, Seijas-Pereda L, Cuadros-González J, Pérez-Tanoira R. Comparison of fidaxomicin, metronidazole and vancomycin for initial episode and recurrence of *Clostridioides difficile* infection - An observational cohort study. *Heliyon*. 2024 May 30;10(10).
12. Le F, Arora V, Shah DN, Salazar M, Palmer HR, Garey KW. A Real-World Evaluation of Oral Vancomycin for Severe *Clostridium difficile* Infection: Implications for Antibiotic Stewardship Programs [Internet]. Vol. 32, *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy; 2012. Available from: <https://caesar.sheridan.com/reprints/>

13. Darkoh C, Keita K, Odo C, Oyaró M, Brown EL, Arias CA, et al. Emergence of *Clostridioides difficile* Isolates With Decreased Susceptibility to Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Jan 1;74(1):120–6.
14. Fong A, Ross M, Boudreau J, Nokhbeh R, Tilbe K, Lee H. Raja 42, a novel gamma lactam compound, is effective against *Clostridioides difficile*. *PLoS One*. 2021 Sep 1;16(9 September).
15. Lew T, Putsathit P, Sohn KM, Wu Y, Ouchi K, Ishii Y, et al. Antimicrobial Susceptibilities of *Clostridium difficile* Isolates from 12 Asia-Pacific Countries in 2014 and 2015. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC>
16. Chiu CY, Sarwal A, Feinstein A, Hennessey K. Effective dosage of oral vancomycin in treatment for initial episode of *clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*. 2019;8(4).
17. Bader MS, Hawboldt J, Main C, Mertz D, Loeb M, Farrell A, et al. Review of high dose vancomycin in the treatment of *Clostridioides difficile* infection. Vol. 52, *Infectious Diseases*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 847–57.
18. Pal R, Athamneh AIM, Deshpande R, Ramirez JAR, Adu KT, Muthurulan P, et al. Probiotics: insights and new opportunities for *Clostridioides difficile* intervention. *Crit Rev Microbiol*. 2023;49(3):414–34.
19. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection . *New England Journal of Medicine*. 2011 Feb 3;364(5):422–31.
20. Okumura H, Ueyama M, Shoji S, English M. Cost-effectiveness analysis of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2020 Jun 1;26(6):611–8.
21. Erikstrup LT, Aarup M, Hagemann-Madsen R, Dagnaes-Hansen F, Kristensen B, Elisabeth K, et al. Treatment of *Clostridium difficile* infection in mice with vancomycin alone is as effective as treatment with vancomycin and metronidazole in combination. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2015; Available from: <http://bmjopengastro.bmj.com/>
22. Dubberke ER, Puckett JT, Obi EN, Kamal-Bahl S, Desai K, Stuart B, et al. Impact of Updated Clinical Practice Guidelines on Outpatient Treatment for *Clostridioides difficile* Infection and Associated Clinical Outcomes. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Oct 1;9(10).