

UDK 616.98:579.852

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.50-60

## CLOSTRIDIUM DIFFICILE ИНФЕКЦИЈА: ПРИКАЗ НОВИЈИХ САЗНАЊА

## CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: OVERVIEW OF RECENT FINDINGS

*Зоран Јоксимовић (1), Душан Бастаћ (2)*

(1) ИНТЕРНИСТИЧКА ОРДИНАЦИЈА "ЈОКСИМОВИЋ" БОР, (2) ИНТЕРНИСТИЧКА ОРДИНАЦИЈА „ДР БАСТАЋ” ЗАЈЕЧАР

**Сажетак:** Чланак приказује епидемиологију, традиционалне и нове фактора ризика, и савремени напредак у вођењу *C. difficile* инфекције. *C. difficile* је анаеробна Грам-позитивна, спорогена бактерија која изазива патолошка стања у дигестивном тракту лучењем егзотоксина. У протеклих двадесет година дошло је до повећања инциденције, тежине, и рецидивирања *C. difficile* инфекције, а идентификован је и нови хипервирулентни сој ове бактерије. У међувремену доказано је неколико нових ризичних фактора, а појавиле су се и нове обећавајуће методе у третирању инфекције.

**Кључне речи:** *Clostridium difficile*, инфекција, епидемиологија, фактори ризика, терапија.

**Summary:** The review covers the epidemiology, traditional and emerging risk factors and modern advances in managing *C. difficile* infection. *C. difficile* is an anaerobic Gram-positive sporogenic bacterium, which causes pathological conditions in the digestive tract by toxin secretion. In the past twenty years there has been an increase in the incidence, severity and recurrence of *C. difficile* infection. New hypervirulent strain of these bacteria has been discovered recently. Meanwhile several new risk factors have been proven and also new promising methods in the treatment of the infection have been developed.

**Key words:** *Clostridium difficile*, infection: epidemiology, risk factors, treatment

### УВОД

*Clostridium difficile* је први пут описан као узрок пролива 1978. године. Ова анаеробна бактерија је одговорна за настанак колитиса удруженог са узимањем антибиотика. *Clostridium difficile* инфекција (КДИ) је најчешћи узрок заразних болничких диареја у САД. Сада је уз метицилин-резистентни стафилокок и ванкомицин - резистентни ентерокок међу три водеће болничке инфекције у свету [1,2]. Упркос напретку у контроли инфекције и новијих могућности за лечење КДИ, присутан је сталан и значајан пораст учесталости и озбиљности КДИ, као и повећан морбидитет и морталитет у вези са КДИ [2,3]. Ове промене у епидемиологији КДИ, приписују се настајању хипервирулентног соја *C. difficile*. Традиционално познати фактори ризика за КДИ укључују болничко лечење, подмаклу животну доб, операције или лапароскопске и ендоскопске процедуре органа за варење и коришћење антибиотика. Регистровано је да болесници са изразитом леукоцитозом или акутном инсуфицијенцијом бубрега (који обично имају и озбиљнију форму КДИ) имају гору прогнозу него они који немају те абнормалности. [1] *Clostridium difficile* производи токсине А и Б док неки сојеви бактерије стварају бинарни токсин. Токсини изазивају

симптоме колитиса цитотоксичним утицајем на ентероците, дражењем неурона који инервишу црево као и покретањем јаке запаљењске реакције. Токсин А има значајнију улогу у цревима док токсин Б има системско дејство. [4]

### Епидемиологија КДИ

Инциденција КДИ је била стабилна све до касних 1990-их. Међутим, од раних 2000-тих година инциденција расте и у болницама и у општој популацији. [1] У неколико великих епидемиолошких студија у САД, инциденција болничких КДИ порасла је 2 - 2,5 пута од касних 1990-их до раних 2000-их. Пораст инциденције је изразитији у старијој популацији. Високи пораст инциденције КДИ (4 пута за 13 година) је забележен у Квебеку, уз укупну смртност од 6,9% [2]. Болест је у порасту и у Европи. У периоду 2007/2008. године регистровано је 55502 оболелих у Великој Британији. У Немачкој 2008. године 58 000 оболелих. У Србији се, та-кође, региструје пораст броја оболелих. У Инфективној клиници КЦС у Београду, у периоду 2009.-2010. године од КДИ лечено 250 болесника, а умрло је 18 (7,2%) [5]. Зависно од начина настанка болести, *C. difficile* инфекција се дефинише као:

1. Стечена ван болнице ако се симптом болести јавља ван болнице или у року од 48 сати од пријема у болницу, а да особа није претходно хоспитализована 12 недеља или дуже.
2. Стечена у болници ако се симптоми појаве после више од 48 сати након пријема или мање од четири недеље након отпуста из здравствене установе.
3. Неодређена ако се симптоми КДИ јављају између 4 и 12 недеље након отпуста из болнице [6]

Теорије које су се развиле да би објасниле пораст инциденције КДИ укључују промене у популацији хоспитализованих пацијената (старији и теже болесни), промене у прописивању антибиотика (посебно, повећано коришћење нове генерације флуорохинолона), нови заразнији сојеви *S. difficile*, потенцијално нови фактори ризика (нпр. третман инхибиторима протонске пумпе), промене у спречавању инфекције у свакодневној пракси (нпр. коришћење алкохолног гела за прање руку). КДИ је чешћа у старијих особа, које такође имају и већи ризик да оболе од тешке форме инфекције или тешке инфекције са компликацијама. Неки аутори као главни разлог за повећану инциденцију као и за тешке форме КДИ виде у старењу становништва и све старијим пацијентима у болницама.

Појава нових "ризичних" популација *S. difficile* инфекције се сада описује и у популацијама које су традиционално имале низак ниво ризика као што су деца и делови становништва који немају уобичајене факторе ризика [7]. У истраживању из САД -Минесота, велики проценат случајева (41%) су били стечени ван болница [2] У тој студији у периоду 1991. – 2005. година укупна инциденција КДИ насталих ван болнице и оних насталих у болници се повећала за 5,3 пута, односно 19,3 пута. Пацијенти са ванболнички насталом КДИ били су млађи, често нису имали у анамнези недавне хоспитализације, и имали су мање коморбидитетних фактора. [2] Слично томе, и друге студије сугеришу да се КДИ све чешће појављује као узрок пролива у деце, како ван болнице тако и у болници [8]. Велика студија КДИ у деце у хоспиталним условима показала је да се инциденција КДИ знатно повећала. У периоду од 2001. до 2006. године порасла је са 4,4 на 6,5 случајева на 10.000 болесничких дана. Средња животна доб ових педијатријских болесника била је четири године, а скоро у једној четвртини случајева пацијенти су били млађи од годину дана [8]. Повећана инциденција КДИ у општој популацији може бити због повећане учесталости асимптоматских кли-

цоноша. Показано је да *S. difficile* може колонизовати столицу у 1% до 3% здравих одраслих особа и чак 30% деце [9]. Додатни фактори који доприносе порасту инциденције ванболничких ЦД инфекција укључују чешће прописивање антибиотика, већу употребу лекова за спречавање синтезе желудачне киселине, контаминације прерађених месних производа, вишеструки пренос инфекције са особе-на-особу и повећану присуство спора и контаминираних материјала у окружењу. [9] Повећана пажња и свест клиничара, чешћи прегледи столице и сумња да је КДИ могуће објашњење пролива, вероватно доприноси бољој дијагностици и регистровању повећане инциденције ове инфекције.

#### ***Настанак хипервируленог соја***

Важно разматрање у повећању учесталости КДИ је појава хипервирулентног соја бактерије, познат као риботуп 027, НАП1 (ribotype 027, NAP1 - North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 ili restriction endonuclease analysis group BI ). Овај сој је изолован у већини држава у САД и неколико земаља Европе. Хипервирулентни сој има варијације на нивоу тцДЦ секвенце репресор гена, што резултује губитком функције гена да ствара протеин који нормално доводи до супресије гена за продукцију токсина А и Б. Услед ове варијације бактерија продукује знатно виши ниво токсина (шесноструко повећање за токсин А и 23 пута за токсин Б). Поред тога токсин се производи у ранијој фази инфекције у лог-фази раста, док не-епидемијски сојеви (сојеви уобичајене вирулентности) обично не производе значајне количине токсина све до највише фазе раста - плато фазе. [10] Појава тог хипервирулентног соја је повезана с повећањем инциденције КДИ, чешћим рецидивима, тежом формом болести и повећаним морталитетом [2,11]. Осим тога, већина центара чак и у развијеним земљама нема могућности идентификације хипервирулентног соја *S. difficile* и тај податак изазива недоумице у погледу избора терапије.

#### ***Фактори ризика за КДИ***

Традиционални фактори ризика за КДИ укључују коришћење антибиотика, болничко лечење, и високу старосну доб. Познато је да нормална бактеријска флора дебелог црва представља заштиту од колонизације *S. difficile*. Коришћење системских антибиотика нарушава нормални биотоп колоне, повећава могућност насељавања *S. difficile* и повећава ризик појаве

КДИ 2 - 16 пута. [12] Колонизација *S. difficile* у адолесцената и старијих особа [13] удружена је са променама у микробном садржају црева. Промена цревне флоре која настаје као резултат хоспитализације или изложености антибиотцима може довести до развоја КДИ. Осим тога, код особа са КДИ које су добијале антибиотике време излечења пролива је дуже, проценат излечења је мањи а учесталост рецидива КДИ је виша. [14] Сматра се да је примарни начин преноса КДИ са једне особе на другу фекално-оралним путем у нечистој средини, загађеним предметима и излучевинама и зараженим рукама здравствених радника. Болесници са КДИ столицом избацују и шире споре у околину. Ове споре су отпорне на многе дезинфицијенсе који се најчешће користе у болницама [15]. Организам домаћина ствара антитоксине и антитела као заштиту против КДИ. Међутим, овај имунолошки одговор се смањује са старашћу. Тиме се објашњава повећана учесталост, озбиљност и понављање КДИ у старијих особа. Додатни, идентификовани, потенцијални фактори ризика за КДИ укључују већи број патолошких стања: инфламаторне болести црева,

имунодефицијенцију, хипоалбуминемију, малигне болести, трансплантацију органа, хемотерапију, коришћење инхибитора протонске пумпе (ИПП) [16,17]. Последњих година се доста дискутује о улози желудачне киселине у патогенези КДИ. Постоје подаци који сугеришу да када заобиђемо потенцијални заштитни учинак желудачне киселине (на пример, увођењем постпилоричне ентералне прехране или коришћењем ИПП и или блокатора Х2 рецептора) ризик за појаву КДИ се повећа 2-3 пута [2,18] Контрверзни су подаци о томе да ли хлороводонична киселина желуца убија споре *S. difficile*. Неке новије студије не доказују везу употребе ИПП и Х2 блокатора и повећаног ризика за КДИ или везу између употребе ИПП и Х2 блокатора и тежине КДИ. [18] Тако није до краја разјашњено да ли коришћење препарата за сузбијање желудачне киселине представља независан фактор ризика за КДИ [19]. Ипак, америчка агенција за храну и лекове - FDA недавно је издала упозорење да је коришћење ИПП повезано с повећаним ризиком од КДИ. Приказ фактора ризика за КДИ дат је у табели 1.

Табела 1. Утврђени и сигурни фактори ризика за *Clostridium difficile* инфекцију

Старосна доб > 65 г
Претходна хоспитализација и дуготрајан боравак у болници
Боравак у старачком дому или санаторијуму
Коришћење антибиотика
Повећан ризик- дуготрајно коришћење антибиотика или коришћење више антибиотика
Конзумирање прерађеног меса
Претходна гастроинтестинална хируршка интервенција или ендоскопски поступак
Присутност коморбидитета
Малигне болести и хемотерапија
Цистична фиброза
Дијабетес
Контакт са клицоношама
Цироза јетре
Хроничне бубрежне болести
Инфламаторне болести црева
Имуносупресија, имунодефицијенција, или вирус хумане имунодефицијенције
Малнутриција
Хипоалбуминемија
Коришћење ИПП
Трансплантација органа или матичних ћелија
Гастрином јејунума

### Дијагноза КДИ

Дијагноза КДИ се поставља на основу клиничке слике (најчешће болови у трбуху и пролив), анализа столице и ређе ендоскопских или радио-

лошких прегледа. Постоји неколико начина прегледа столице корисних у доказивању *S. difficile*. Користе се копрокултура, доказивање цитотоксина у столици, ланчана реакција поли-

меразе, ензимски имунолошки тест и тест столице на глутамат дехидрогеназу. Копрокултура на *C. difficile* сматра се стандардним дијагностичким критеријумом. Пре свега, стога што је сензитивност ове методе 94%-100%, а специфичност 84%-100% [19]. Међутим, дужина трајања прегледа и висока цена ограничавају његову примену у свакодневној пракси. Ланчана реакција полимеразе сматра се стандардним алтернативним избором у односу на копрокултуру јер, такође, има одличну сензитивност и специфичност. Међутим, овај преглед захтева високу техничку опремљеност и стручност и не прави разлику између асимптоматских кличноша и симптоматске инфекције. Тест столице на глутамат дехидрогеназу је по сензитивности једнак са ланчаном реакцијом полимеразе [2,20]. Традиционално, најчешће коришћени тест је ензимски имуноесеј, који се заснива на антигенској детекцији токсина А и/или токсина Б. Овај тест има високу специфичност (98%) али је ограничен умереном осетљивошћу (50%). Уколико је код симптоматских болесника негативан треба га проверити другом, сензитивнијом, методом [20].

Ендоскопија се као иницијална метода ретко користи у дијагнози КДИ. Ендоскопски налаз псеудомембранозног колитиса је специфичан и уколико је присутан, знак је озбиљне инфекције. Ендоскопији приступамо ако постоји диференцијално дијагностичка сумња на неко друго обољење или ако клинички налаз и лабораторијски тестови нису јасни. Исто тако рентгенски преглед абдомена или компју-

теризовану томографију (КТ) ретко користимо као почетни дијагностички поступак. КТ може показати задебљање или прираслице дебелог црева. Радиолошки налаз дилатираног колона у комбинацији са јаким боловима у трбуху, леукоцитозом, високом фебрилношћу и хипотензијом може указивати на озбиљну компликацију КДИ – токсични мегаколон.

#### **Идентификовање тешких форми КДИ**

Спектар тежине клиничке слике КДИ варира од благе до тешке или тешке са компликацијама. Тешка форма КДИ се карактерише периферном леукоцитозом од 15.000/ $\mu$ L или више и/или повећањем концентрације креатинина у серуму 1,5 пута, или више изнад референтне вредности [6].

Дефиниција тешке форме КДИ са компликацијама укључује хипотензију, шок, сепсу, илеус, токсични мегаколон, перфорацију или последичну смрт [13]. У студијама су идентификовани додатни предиктори тешке форме КДИ које укључују старију животну доб, истовремену антибиотску терапију, коришћење опojних дрога и лекова који успоравају мотилитет црева, хипоалбуминемију, коморбидитете као што су хроничне болести бубрега, повећан број столица, високу фебрилност и грозницу или присуство псеудомембрана у колону. [21,22,23] Важно је препознати тешке или тешке инфекције са компликацијама, јер се препоруке за лечење КДИ базирају на тежини болести [6]. Приказ фактора ризика повезаних с тешким КДИ је дат у Табели 2.

Табела 2. Фактори ризика и показатељи тешке форме *Clostridium difficile* инфекције

Старосна доб > 65 година
Антиперисталтичка средства или наркотици
Удružена болесна стања
Имуносупресивна терапија
Акутна или хронична бубрежна инсуфицијенција
ХОБП
Ментална поремећеност
Висока фебрилност
Хипотензија
Јак абдоминални бол и/или дистензија црева
Десет или више столица дневно
Леукоцитоза
Хипоалбуминемија
Асцит
Илеус
Псеудомембране у колону

### *Лечење КДИ*

#### *Опште мере*

Пацијенти који су асимптоматски носиоци *S. difficile* не би требало да примају терапију јер не постоје подаци који упућују да би лечење ових особа спречило симптоматске инфекције или трансмисију болести [6]. Као и код других болести са дијареалним синдромом, почетно лечење укључује добру хидрацију као и праћење и корекцију (уколико је потребно) електролитног статуса пацијената. Употребу лекова који успоравају мотилитет црева као што је лоперамид (или наркотици) у активној *S. difficile* инфекцији треба стриктно избегавати, јер коришћење тих средстава може резултовати тешком или компликованом формом колитиса.

Сву антибиотску терапију која није неопходна треба укинути, а ако су антибиотици из било ког разлога ипак потребни, треба користити циљане антибиотике уског спектра. У болесника с тешким проливом и ризичним факторима за КДИ, као што су висока старосна доб, претходно коришћење антибиотика или недавне хоспитализације, може бити разумно емпиријски увести антибиотску терапију за КДИ, док резултати испитивања столице не буду готови. Мере за контролу инфекције које предузима здравствено особље укључују строгу изолацију болесника уз коришћење рукавица и заштитних одела, прање руку сапуном и водом, као и коришћење агенаса за дезинфекцију просторија на бази ипохлорита. [24]

#### *Метронидазол и ванкомицин*

Метронидазол је јефтин и ефикасан препарат, који се препоручује за лечење благе до умерене КДИ. У лечењу благих до умерених форми болести има сличну ефикасност као и ванкомицин. Уобичајена доза је 500 мг три пута дневно 10-14 дана. [2,6] У последње време се појављују радови који показују да је метронидазол у лечењу КДИ мање ефикасан него у прошлости. Тако је у Канади примећено да је стопа неуспешне терапије метронидазолом у периоду од 1991. до 2002. године била 9,6%. Међутим, у периоду 2003.-2004. г. та стопа је порасла на готово 26%. [1,2] Слично запажање је објављено у Хјустону где је 22% болесника имало симптоме КДИ и после 10-то дневне или чак и дуже терапије метронидазолом. Осим тога, лош одговор на терапију метронидазолом је повезан са повећаном смртношћу од КДИ [1,6]. Међутим, у овом тренутку, не постоје познати предвиђајући фактори који одређују у

којих пацијената ће терапија метронидазолом бити ефикасна. Метронидазол може бити повезан са више компликација него ванкомицин. Нежељени ефекти метронидазола укључују мучнину, реакцију приликом конзумирања алкохолних пића (сличну дисулфураму), метални укус, печење у једњаку и периферну неуропатију. Овај лек се не препоручује за примену код деце или код жена у периоду трудноће и лактације [3]. Орални ванкомицин је ФДА одобрила за лечење КДИ, али је он знатно скупљи од метронидазола. Ванкомицин је био супериорнији од метронидазола у болесника с тешком КДИ (стопа излечења од 97% за ванкомицин и 76% за метронидазол). Примећено је, поред тога, да стопа рецидива није била битно различита код примене било којег од ова два антибиотика [21]. Због тога што се орално унет ванкомицин слабо апсорбује, висока концентрација антибиотика у столици се постиже без појаве системских нуспојава. Препоручена доза је 125 мг четири пута дневно током 10 до 14 дана. У болесника с тешком компликованом КДИ, препоручује се лечење интравенским метронидазолом уз додавање високе дозе ванкомицина (250 до 500 мг четири пута дневно) орално или путем назогастричне сонде (нпр. код оних са илеусом) и/или ванкомицин у виду клизме [6].

Код пацијената који промтно не одговоре на оралну терапију ванкомицином треба преиспитати дијагнозу и тражити друге узроке пролива или друге начине лечења (укључујући и хируршки третман), јер неуспех ванкомицин терапије код КДИ представља неуобичајену појаву.

Међутим, због високих трошкова лечења оралним ванкомицином и могућности појаве резистенције на тај антибиотик, а на основу студија које су показале сличну успешност метронидазола и ванкомицина у благим и умереним формама КДИ метронидазол се препоручује као прва линија терапије у болесника са првом или првом рекурентном епизодом КДИ благе до умерене форме болести, уколико не постоје контраиндикације за његову примену. [6,21] У болесника са КДИ у којих се стање не побољша у року од 72 до 96 сати треба тражити друге узроке пролива. Ако су друге болест искључене, пацијента треба превести са терапије метронидазолом на терапију ванкомицином. [6] У случају да болесник не подноси метронидазол или дође до погоршања пролива док прима метронидазол, треба прећи на терапију ванкомицином. У болесника с тешким обликом

болести (леукоцитоза и/или попуштање бубрега) као и код пацијената који имају другу или додатну епизоду рецидива КДИ ванкомицин представља лек избора.

### **Фидаксомицин**

Фидаксомицин је макроциклични антибиотик уског спектра деловања против грам-позитивних аеробних и анаеробних бактерија, укључујући *S. difficile*. Фидаксомицин делује локално у цревима јер има малу, практично безначајну системску апсорпцију након оралне примене. Делује бактерицидно тако што инхибира синтезу бактеријске РНК. Фидаксомицин спречава настајање спора *S. difficile* ин витро. У ин витро студијама, фидаксомицин је против *S. difficile* био активнији од ванкомицина [1,2]. У клиничком испитивању, после десетодневне терапије одговор на терапију фидаксомицин-ом (200 мг два пута дневно) био је сличан терапији са ванкомицином (125 мг четири пута дневно) (88,2% фидаксомицин према 85,8% ванкомицин). Међутим, знатно мање пацијената у групи са фидаксомицином је имало рецидив болести (15,4% према 25,3%) [2,25]. У анализи подгрупа ове студије показало се је да су стопе рецидива биле значајно ниже на терапији фидаксомицин него ванкомицин у болесника са не-хипервирулентним сојем *S. difficile* (7,8% према 25,5%), али нису примећене значајне разлике у појави рецидива код болесника заражених хипервирулентним сојем *S. difficile* (24,4% према 23,6%). Пријављене нуспојаве углавном су биле ретке и сличне онима са оралним ванкомицином. Накнадна анализа података је показала да и када су болесници са КДИ морали да примају друге антибиотике, стопа излечења је била знатно виша за фидаксомицин у поређењу са ванкомицином (90% према 79,4%). Осим тога у овој групи стопе рецидива биле су ниже при коришћењу фидаксомицин у односу на ванкомицин (16,9% према 29,2%) [14]. Дакле, ови подаци показују да се фидаксомицин добро подноси, да не заостаје за оралним ванкомицином у лечењу блажих и умерених форми КДИ и да је терапија фидаксомицином повезана са нижом стопом рецидива у односу на ванкомицин код болесника заражених не-хипервирулентним сојем *S. difficile*. Фидаксомицин има примат над оралним ванкомицином посебно код оних болесника који захтевају додатну терапију антибиотика а истовремено имају и КДИ. FDA је одобрила фидаксомицин за лечење КДИ. Међутим, недостају рандомизоване студије које

упоређују фидаксомицин са метронидазолом за лечење прве епизоде благе до умерене КДИ, где метронидазол и даље остаје почетна терапија избора. Осим тога, није до краја испитана ефикасност фидаксомицин у рекурентној КДИ и у посебним популацијама укључујући децу или појединце са запаљењским болестима црева. Фармакокономска анализа коришћења фидаксомицина показује да је десетодневна терапија фидаксомицином 125 пута скупља од терапије метронидазолом и 4 пута скупља од терапије ванкомицином. [1,26]. (Просечна veleпродајна цена у САД за фидаксомицин је 135,00 долара за сваку 200-мг дозу, 31,81 долара за 125-мг капсуле оралног ванкомицина и 0,72 долара за 500-мг дозу метронидазола). Да би смањиле трошкове, неке здравствене институције (чак и у САД) орално користе ампуле ванкомицина припремљене за интравенозну апликацију уместо капсула оралног ванкомицина [1]. Узимајући у обзир трошкове лечења, фидаксомицин је углавном ограничен на коришћење у болесника са почетном епизодом КДИ који имају високи ризик од рецидива (нпр. појединци у поодмаклој животној доби, пацијенти с тешком КДИ, и они који примају истовремено антибиотску терапију), а који су заражене не-хипервирулентним сојем или у оних који су имали више рецидива. [26] Међутим, тренутно не постоје озбиљни, примењиви клинички критеријуми којима је могуће предвидети појаву рецидива КДИ. Треба напоменути да ефикасност фидаксомицина у поређењу са ванкомицином или метронидазолом није довољно испитивана. Фидаксомицин се, такође, користи у болесника који имају озбиљну неподношљивост или алергијску реакцију на орални ванкомицин.

### **Фекална микробна трансплантација**

Главни фактор ризика за КДИ је системска употреба антибиотика, који ремете нормалну цревну флору и доводе до повећане склоности за раст *S. difficile*. Ризик од рецидива КДИ након првог третмана је око 20% до 25% [2]. Овај ризик се даље повећава са поновним коришћењем системских антибиотика и са понављањем рецидива КДИ [26]. Патофизиолошке карактеристике рекурентне КДИ нису до краја разјашњене, али свакако укључују поремећај нормалне фекалне флоре и неадекватан имунолошки одговор домаћина на тај поремећај. Стандардни третман КДИ помоћу антибиотика, као што су метронидазол и ванкомицин додатно нарушава микробни садр-

жај колоне, што погодује ширењу популације *S. difficile*. Познато је да су споре *S. difficile* отпорне на антибиотике. Стога оне могу клијати до вегетативних облика и после укидања антибиотске терапије. Ове чињенице могу објаснити понављање КДИ након прекида терапије, као и високу стопу рецидивирања болести. Иако је постојала нада да ће се проналаском антибиотока уског спектра попут фидаксомицина омогућити брза обнова цревних микроба у болесника с хроничном рекурентном формом КДИ, ова претпоставка до сада није довољно поткрепљена.

Смисао и циљ „бактериотерапије“ или фекалне микробне трансплантације (ФМТ) је реституисати нормалну цревну флору уз коришћење цревних микроорганизама из здравог донора (путем течне суспензије столице), то јест вратити нормалне цревне микроорганизме у болесника са рекурентном КДИ. Фекална микробна трансплантација се проучава као алтернатива стандардној антибиотској терапији у лечење понављајућих форми КДИ.

Метаанализа 27 студија и приказа случајева која је укључила 317 болесника са рецидивирајућом КДИ који су лечени ФМТ показала је укупну стопу успеха од 92%, с тим да је 89% болесника реаговало већ после првог третмана. У тим истраживањима, 35% пацијената примило је ФМТ путем клистира са позитивним одговором од 95%, 23% болесника преко назогастричне сонде са терапеутским одговором од 76%, а 19% путем колоноскопије, са стопом одговора од 89% [27]. Студија са универзитета у Минесоти изнела је почетно искуство с ФМТ у 43 болесника са рецидивом КДИ укључујући и болеснике с хроничним запаљењским болестима црева. Ови болесници су примили ФМТ путем колоноскопије било од појединачних особа познатих донора или из стандардне базе донора. Укупна стопа излечења инфекције била је 86% у одговору на једну убризгану суспензију. Није било разлике у резултатима у односу на донорски извор, а нису забележене било какве озбиљне нуспојаве [2,27]. Још једна скорашња студија изнела је искуство с ФМТ путем колоноскопије у 70 болесника са рекурентном КДИ. Током 12-то недељног праћења, ФМТ је довела до повлачења болести у свих болесника с не-хипервирулентним сојем *S. difficile* и 89% оних с хипервирулентним сојем. Није било компликације које би се могле приписати ФМТ. [27] Још једна група истраживача (из Сан Франциска) изнела је своје искуство са ФМТ преко клистира. И они су пронашли сличну

стопу терапеутског одговора без нежељених догађаја од саме ФМТ. [28] Још нема студија које показују значај ФМТ за профилаксу у болесника са високим ризиком рецидива након прве епизоде КДИ и није било поређења ФМТ са конвенционалним третманима за КДИ.

Новији рад из Канаде приказује лечење са супер пречишћеним бактеријским садржајем столице ("супер-пробиотик") која замењује суспензију столице у класичној ФМТ. Реч је о бактеријском садржају црева пораслом у посебном уређају који имитира услове у цревима ("Robogut"). На тај начин се не инфудира столица донора већ издвојени бактеријски садржај из великог броја столица. Инфундирањем овог бактеријског изолата у десни колон путем колоноскопије добијени су добри резултати у лечењу рецидивирајућих форми КДИ. [31]

Досадашње неконтролисане студије сугеришу да ФМТ може бити опција код болесника са више епизода КДИ у циљу спречавања нових рецидива. Ипак потребне су шире свеобухватније студије које ће поткрепити досадашње извештаје и упоредити ФМТ са другим методама лечења рецидива КДИ. У току су студије које сагледавају ФМТ у односу на избор донора, упоређујући коришћење стандардне базе донатора у односу на појединачне донаторе. Неопходна је провера донора на преносиве заразне болести, стандардизација припремних техника, процена дугорочне сигурности и ефикасности ФМТ. [29,30]

#### *Друге опције за лечење КДИ*

Додатне потенцијалне опције за лечење КДИ укључују рифаксимин, нитазоксанид, холестирамин, интравенозни имуноглобулин (ИВИГ), моноклонска антителиа, вакцине и пробиотике. Рифаксимин је гастроинтестинални-селективни антибиотик који се одликује широким антимикробним спектром. Ефикасан је против већине грам-негативних и грам-позитивних бактерија (и аеробних и анаеробних) и има одличан ин витро учинак на *S. difficile* [1,32]. Иако има широки антибиотски спектар, рифаксимин не узрокује значајне промене у цревној флори. Међутим, постоји бојазан да ће се ширококом применом развити резистенција *S. difficile* и других цревних микроба на овај антибиотик. Рифаксимин се показао ефикасним у лечењу КДИ у мањим клиничким студијама и приказима случајева [1]. Недавна рандомизована контролисана студија је показала да је успешност рифаксиминова била слична ефикасности ванкомицина (57% према 64%). Није био инфериоран

у односу на ванкомицин у резолуцији пролива (80% према 81%) и рецидива (9% према 14%) [32]. Ови подаци сугеришу да рифаксимин може бити алтернатива ванкомицину за лечење КДИ. Рифаксимин се тренутно не препоручује као монотерапија за КДИ, али се може користити за рекурентне КДИ након лечења оралним ванкомицином (125 мг четири пута дневно у току 14 дана) или у форми "рифаксимин гонич" ("rifaksimim chaser") (400 мг орално два пута дневно за 14 дана) [1,33].

Нитазоксанид је антипаразитарни лек који је активан и против *S. difficile* и ефикасан као и ванкомицин и метронидазол за лечење КДИ [33,34]. Међутим, нитазоксанид нема јасне предности у односу на друге доступне лекове, недостају и подаци о дугорочној сигурности и делотворности. Тренутно, нитазоксанид се може сматрати алтернативном терапијом у болесника са више епизода рецидива које су се појављивале упркос терапији ванкомицином и метронидазолом, а који нису кандидати за ФМТ или друге терапије.

Анјонске измењивачке смоле попут холестирамина делују тако да везују токсине и могу помоћи да се смање и ублаже симптоми болести. Међутим, не постоје докази да додавање холестирамина смањује ризик од рецидива. Са друге старне, ове смоле такође вежу ванкомицин и смањују његову ефикасност, тако да га не треба користити истовремено са ванкомицином [6,35]. Укратко, улога анјонских смола у лечењу КДИ је нејасна и недоречена.

Интравенски имуноглобулини су коришћени за лечење рекурентне и тешке КДИ са променљивим успехом. Не постоје рандомизоване контролисане студије које показују убедљиву корист од ИВИГ терапије у КДИ. Интравенски имуноглобулини садрже антитела против *S. difficile* токсина А и Б, и могу бити корисна опција у смањењу ризика од понављања болести у болесника у којих друге терапије нису успеле или као адјувантна терапија у озбиљно болесних пацијената са фулминантном КДИ [36]. У великој, контролисаној студији у лечењу КДИ моноклонским антителима против *S. difficile* токсина А и Б уз антибиотску терапију, стопа рецидива КДИ је била нижа у болесника који су лечени и моноклонским антителима у односу на оне лечене само антибиотиком (7% према 25%). Стопа рецидива у болесника са хипервирулентним сојем *S. difficile* је била 8% у групи лечених антителима и 32% у плацебо групи. У болесника са рекурентном КДИ, друга епизода рецидива догодила у 7% у групи лечених

антителима и 38% у плацебо групи [37]. Дакле, лечење моноклонским антителима може имати улогу додатног лечењу у болесника са више епизода рецидива или у оних са фулминантном формом КДИ.

Прелиминарни покушаји парентералне вакцине која садржи токсин А и Б показују одличан пораст антитела у серуму здравих одраслих испитаника. Приказан је случај три болесника који су били на сталној терапији ванкомицином због упорне рекурентне КДИ. Сва тројица су била у ситуацији да могу прекинути терапију ванкомицином, а два болесника су имала значајно повећање концентрације серумских антитела за токсин А и Б. [37] У другој студији млађи одраслих и старији волонтери су примили три различите дозе *S. difficile* токсин вакцине или плацебо. Постигнута је 100% стопа сероконверзије у млађих волонтера са свим дозама токсина и варијабилни одговор зависан од дозе у старијих испитаника [38] Узгред, стопа сероконверзије за токсин Б је била нижа него за токсин А у обе добне групе. Током студије нису регистроване значајне нуспојаве. У току је испитивање које треба да процени ефикасност вакцине за превенцију рецидива КДИ.

Пробиотици су припремљени, живи микроорганизми који се уносе у дигестивни тракт пацијента са намером да се размноже у микрофлори колоне, ради спречавања појаве КДИ, односно лечења постојеће инфекције. Од многих пробиотика најчешће се користе врсте *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces*. Тренутно се пробиотици не користе у примарној превенцији од КДИ због ограничених података и потенцијалног ризика од инфекције крви тим агенсима [6,39]. *Saccharomyces boulardii* производи ензим који инхибира деловање *S. difficile* токсина А и Б. *Saccharomyces boulardii* је испитиван у комбинацији са антибиотиком у лечењу КДИ. Студије су показале смањен ризик од рецидива КДИ ако је *Saccharomyces boulardii* коришћен заједно са антибиотиком. Иако многе студије наговештавају корисност пробиотика, због недостатка великих рандомизованих контролисаних истраживања ови агенси се тренутно не препоручују као етаблирана терапија у водичима добре праксе [1,6]

#### **Хируршко лечење КДИ**

Хируршки третман у лечењу КДИ је индикован код пацијената који не реагују на медикаментозну терапију у случајевима фулминантног колитиса. Ова компликација је релативно ретка и карактерише се тешким општим стањем,



системском инфекцијом, интензивним боловима у трбуху и дистензијом колона на радиограму. У овом случају пролив може бити одсутан због илеуса. Традиционални хируршки приступ КДИ је субтотална или тотална колектомија. Ова интервенција је често повезана са лошим исходом - смртношћу и до 50% [40] Фактори који наговештавају вероватност повећане смртности након колектомијом у лечењу фулминантног КДИ су старији од 65 година, инсуфицијенција бубрега, леукоцитоза, повећан ниво лактата у серуму, хипоалбуминемија, сепса, инсуфицијенција више органа и имуносупресија. [40] Време хируршке консултација за тешке форме КДИ остаје отворено, између осталог и стога што су хируршки пацијенти са лошим општим стањем уствари и лоши кандидати за операцију због старости и придружених коморбидитета. Међутим, одлагање операције у раној фази фулминантног колитиса доводи до повећања броја негативних исхода, укључујући и смрт. Стога се препоручује да се хируршка консултација обави раније уколико се пролив погоршава упркос интензивирању медикаментозне терапије, односно чим се примете први знаци сепсе или мегаколона. [41]

### **Лечење рецидивирајуће КДИ**

Главни проблем у вођењу КДИ јесу рецидиви који се јављају у 20% до 25% болесника након прве епизоде КДИ. [2,6] Фактори ризика за настанак рекурентне КДИ приказани су на табели 3.

Клинички, рекурентна КДИ је дефинисана као појава симптоматских пролива или болова у трбуху, са позитивним резултатима теста столи-

це унутар 56 дана од претходне епизоде КДИ, а након привременог повлачења симптома [6]. Епизоде које се догоде након 56 дана од претходне инфекције су вероватно реинфекције, међутим, да бисмо разликовали нову инфекцију од реинфекције, потребно је урадити генотипске анализе узорака столице. Ова дефиниција је важна, јер позитивне резултате испитивања столице без пролива не треба сматрати понављањем КДИ. У овом случају се може радити о клицоноштву. Рекурентни проливи са нормалним налазима тестова столице треба да упуте клиничара на шире диференцијално-дијагностичко размишљање у смислу инфламаторних болести црева, иако постоји могућност лажно-негативних резултата тестирања столица у болесника са правом епизодом рекурентне КДИ. У болесника с тешким симптомима који упућују на рецидив, лечење се може започети још док се чекају резултати прегледа столице. [19]

Нема већих рандомизованих контролираних испитивања болесника са вишеструким рецидивима КДИ, а могућности лечења и препоруке су често изграђене на основу налаза малих студија и приказа случајева.

У болесника са потврђеним првим рецидивом, почетна терапија би требало да буде двонедељно лечење орално примењеним метронидазолом за благе до умерене КДИ (ако је прва инфекција одговорила на овај лек) или орални ванкомицин за тешке форме КДИ.

За други рецидив препоручује се 6-7 недеља терапија оралним ванкомицином са режимом sukcesивног смањивања („сужавања“) доза [2,6] (видети Табелу 4).

Табела 3 Фактори ризика за рекурентну

C. difficile инфекцију
Старост >65 година
Претходне епизоде C. difficile инфекције
Тешке форме C. difficile инфекције у анамнези
Леукоцитоза
Хипоалбуминемија
Висока фебрилност
Присуство коморбидитета
Запаљењске болести црева
Антибиотска терапија пре или у току инфекције
Повећање серумског анти-токсин А IgG
Коришћење ИПП (контроверзни подаци)

За наредне рецидиве препоручује се 10 - 14 дана стандардне дозе оралног ванкомицина, чему следи 14-дневно терапија рифаксимином орално

(400 мг два пута дневно). У овој фази, може се разматрати и орална примена фидаксомицина или фекалне микробне трансплантације, иако

фидаксомин није студиозно обрађиван у болесника са више понављајућих епизода КДИ. Додатне могућности лечења за више рецидива укључују 400 мг/кг ИВИГ, поновити до три пута, ако је потребно, или комбиноване терапије с оралним ванкомицином и рифаксиминим. У

неких болесника, дуготрајно лечење оралним ванкомицином (125 мг дневно или сваки други дан) може бити потребно за контролу симптома и спречавање епизода рецидива (видети Табелу 4).

Табела 4. Лечење рекурентне *C. difficile* инфекције рифаксимин

<p><b>Први рецидив</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Блага или умерена <i>C. difficile</i> инфекција (КДИ) Орално метронидазол, 500 мг 3 x дневно 14 дана</li> <li>• Блага или умерена КДИ (која претходно није одговорила на метронидазол ) или тешка КДИ Орално ванкомицин, 125 мг 4x дневно 14 дана</li> </ul>
<p><b>Други рецидив</b></p> <p>Орално ванкомицин са сужавањем дозе током 6 недеља</p> <p>125 мг 4 x дневно 14 дана 125 мг 2 x дневно 7 дана 125 мг 1 x дневно 7 дана 125 мг 1 x дневно сваког 2. дана 8 дана 125 мг 1 x дневно сваког 3 дана 15 дана</p>
<p><b>Наредни рецидиви</b></p> <p>Орално ванкомицин, 125 мг 4 x дневно 14 дана, наставити рифаксимин, 400 мг 2x дневно 14 д</p> <p>Размотрити потребу за фекалном микробном трансплантацијом</p> <p>Размотрити могућност давања интравенских имуноглобулина, 400 мг/кг, поновити 3 пута у тронедељном интервалу</p> <p>Размотрити потребу за комбинованом терапијом орало ванкомицин и орално рифаксимин</p>

#### ЗАКЉУЧАК

Учесталост и озбиљност КДИ су у порасту. КДИ се све чешће описује у особа за које се раније мислило да имају мали ризик за настанак инфекције. Идентификовани су нови фактори ризика за настанак КДИ. Понављање КДИ је и даље главни изазов у третману болесника са овом инфекцијом. Појава новијих терапија, укључујући фидаксомин и фекалну микробну трансплантацију представља додатне опције у вођењу КДИ. Додатна истраживања се усмеравају на проналажење нових могућности лечења КДИ, укључујући нове антибиотике, моноклонска антитела, вакцине и пробиотике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Khanna S, Pardi DS. Clostridium difficile infection: new insights into management. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(11):1106-17.
2. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(1):150. [published correction in] 2011;107(1):89-95.
3. Pépin J, Valiquette L, Alary ME et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171(5):466-472.
4. Rupnik M, Kotnik Kevorkian B. Clostridium difficile: ali postaja pogostejši tudi v Sloveniji? *Uvodnik* 108 JAMA—SI, junij 2009, letnik 17, št. 3.
5. Opavski N. Mikrobiološka dijagnostika infekcija izazvanih Clostridium difficile. *Medicinska istraživanja* 2011; 45( 5): 45-46.
6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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(5):431-455.
7. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Baddour LM. Outcomes in community-acquired Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(5):613-618.
8. Enoch DA, Butler MJ, Pai S, Aliyu SH, Karas JA. Clostridium difficile in children: colonisation and disease. *J Infect* 2011; 63(2):105-113.
9. Otten AM, Reid-Smith RJ, Fazil A, Weese JS. Disease transmission model for community-associated Clostridium difficile infection. *Epidemiol Infect* 2010; 138(6):907-914.
10. Merrigan M, Venugopal A, Mallozzi M et al. Human hypervirulent Clostridium difficile strains exhibit increased sporulation as well as robust toxin production. *J Bacteriol* 2010; 192(19):4904-4911.
11. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008; 13(31): pii:18942.
12. Shah K, Pass LA, Cox M, Lanham M, Arnold FW. Evaluating contemporary antibiotics as a risk factor for Clostridium

- difficile infection in surgical trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72(3):691–695.
13. Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F et al. Clostridium difficile carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol* 2012; 50(3):867–875.
  14. Mullane KM, Miller MA, Weiss K et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2011; 53(12):1312. Dosage error in article text]. *Clin Infect Dis* 2011; 53(5):440–447.
  15. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D et al. Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 Suppl 1:81–92.
  16. Khanna S, Pardi DS. IBD: Poor outcomes after Clostridium difficile infection in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(6):307–308.
  17. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection [published correction appears in *Arch Intern Med* 2010; 170(13):1100]. *Arch Intern Med* 2010; 170(9):772–778.
  18. Khanna S, Aronson SL, Kammer PP, Baddour LM, Pardi DS. Gastric acid suppression and outcomes in Clostridium difficile infection: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(7):636–642.
  19. Kufelnicka AM, Kirn TJ. Effective utilization of evolving methods for the laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(12):1451–1457.
  20. Peterson LR, Mehta MS, Patel PA et al. Laboratory testing for Clostridium difficile infection: light at the end of the tunnel. *Am J Clin Pathol* 2011; 136(3):372–380.
  21. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45(3):302–307.
  22. Keddiss MT, Khanna S, Noheria A, Badour LM, Pardi DS, Qian Q. Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2012; [In Press]
  23. Shivashankar R, Khanna S, Kammer PP et al. Clinical predictors of severe complicated Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(S2):S162.
  24. Stojanović P, Kocić B i sar. Terapija oboljenja izazvanih clostridium difficile *Acta Medica Medianae* 2007; 46(2):31–36.
  25. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. OPT-80-004 Clinical Study Group [Collaborators (82)] Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(4):281–289.
  26. Hu MY, Katchar K, Kyne L et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2009; 136(4):1206–1214.
  27. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2012; 142(3):490–496.
  28. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med* 2012; 172(2):191–193.
  29. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ et al. Fecal Microbiota Transplantation Workgroup Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(12):1044–1049.
  30. E. Schutze, Rodney E, Willoughby, Gordon Jr. Policy offers recommendations on managing C. difficile infections in pediatric patients. *AAP News* [serial on internet]. 2013; 34:1.pp1. Available from: <http://aapnews.aapublications.org/content/34/1/1.2>
  31. Petrof EO, Gloor GB, Vanner J, Weese SJ et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1:3. Available from: <http://www.microbiomejournal.com/content/1/1/3>
  32. Pardi DS, Brennan R, Spinnell M et al. The efficacy and safety of rifaximin vs. vancomycin in the treatment of mild to moderate C. difficile infection: a randomized double-blind active comparator trial. *Gastroenterology* 2012; 142(5):S-599.
  33. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vancomycin in Clostridium difficile infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009; 48(4):e41–e46.
  34. Musher DM, Logan N, Hamill RJ et al. Nitazoxanide for the treatment of Clostridium difficile colitis [letter]. *Clin Infect Dis* 2006; 43(4):421–427. Young JD, Mangino E, Stevenson KB, Koletar SL. Nitazoxanide versus metronidazole for Clostridium difficile - associated colitis [letter]. *Clin Infect Dis* 2007; 44(1):152; author reply 152–154.
  35. Taylor NS, Bartlett JG. Binding of Clostridium difficile cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins. *J Infect Dis* 1980; 141(1):92–97.
  36. Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Clostridium difficile infection: a review. *Dig Dis Sci* 2011; 56(1):19–26.
  37. Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362(3):197–205.
  38. Greenberg RN, Marbury TC, Foglia G, Warny M. Phase I dose finding studies of an adjuvanted Clostridium difficile toxoid vaccine. *Vaccine* 2012; 30(13):2245–2249.
  39. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review [published correction appears in *CMAJ*. 2005; 173(4):345]. *CMAJ* 2005; 173(2):167–170.
  40. Markelov A, Livert D, Kohli H. Predictors of fatal outcome after colectomy for fulminant Clostridium difficile colitis: a 10-year experience. *Am Surg* 2011; 77(8):977–980.
  41. Seder CW, Villalba MR, Robbins J et al. Early colectomy may be associated with improved survival in fulminant Clostridium difficile colitis: an 8-year experience. *Am J Surg* 2009; 197(3):302–307.