

Infekce *Clostridium difficile* – stav v roce 2012

MUDr. Ondřej Zela¹, MUDr. Petr Vítek^{1,2}

¹Beskydské gastrocentrum, Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o.

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Průjemové infekce asociované s *Clostridium difficile* a pseudomembranózní kolitida představují závažnou výzvu současné klinické praxe a jsou rizikem pro každého pacienta léčeného širokospektrými antibiotiky jak v nemocničním, tak ambulantním prostředí. I když klostridiová enterokolitida zůstává zatím relativně stranou pozornosti laické veřejnosti, počet pacientů ohrožených tímto onemocněním neustále narůstá. Recentní léčebné postupy zdůrazňují snahu o zachování fyziologické střevní flóry při současné optimalizaci imunitní odpovědi hostitele. Následující článek prezentuje přehled aktuálních léčebných strategií se zvláštním důrazem na recidivující formu onemocnění.

Klíčová slova: klostridiová enterokolitida, pseudomembranózní kolitida, širokospektrá antibiotika, vankomycin, metronidazol, fidaxomicin, transplantace stolice, očkování.

Clostridium-difficile infection – current state in the year 2012

Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD) and pseudomembranous colitis have become a significant challenge in current clinical medicine, posing a serious risk to any patient undergoing treatment with broad-spectrum antibiotics in either inpatient and outpatient setting. Although CDAD still remains relatively unknown to the lay public, the number of patients at risk of developing this condition is growing steadily. Recent treatment approaches seek to maintain normal colonic flora while effectively optimizing host immune response. The following article presents a concise overview of up-to-date guidelines with particular emphasize on recurrent form of the disease.

Key words: *Clostridium-difficile* associated diarrhea, pseudomembranous colitis, broad-spectrum antibiotics, vancomycin, metronidazol, fidaxomicin, fecal transplantation, vaccination.

Med. praxi 2012; 9(10): 391–394

Úvod

Klostridiová enterokolitida se v souvislosti s běžnou dostupností a častým užíváním širokospektrých antibiotik dostává do popředí medicínského zájmu nejen u hospitalizovaných pacientů. Tato klinická jednotka byla histopatologicky poprvé popsána ve 30. letech minulého století, za původce byl považován zlatý stafylokok (1). Infekce *Clostridium difficile* byla jako příčina tohoto onemocnění identifikována roku 1978 (2, 3). Jedná se o jednu z nejčastějších hospitalizačních nákaz vůbec, která doposud stojí poněkud stranou zájmu laické veřejnosti, ve stínu „superbugs“ typu MRSA, „masožravých“ streptokoků nebo enterobakterií produkujících betalaktamázu s rozšířeným spektrem. Ekonomický i zdravotnický dopad tohoto onemocnění však nabývá na významu mj. s ohledem na stále častější (nad)užívání širokospektrých antibiotik u běžných komunitních infekcí a současným nárůstem objemu rizikové populace pacientů starších 65 let.

Etiologie

Klostridiová enterokolitida je akutním infekčním onemocněním vyvolaným kombinovaným působením toxinů anaerobní grampozitivní sporulující bakterie *Clostridium difficile* na sliznici kolon. Předpokládá se, že tvoří asi 20 % všech průjemových onemocnění vzniklých v souvis-

losti s užíváním antibiotik (4), je rovněž relativně častou komplikací idiopatických střevních zánětů. Incidence činí v Evropě 4,1/10 000 hospitalizovaných pacientů (5). *Clostridium difficile* je běžně přítomné ve střevě zdravých lidí, jeho spóry nalézáme ve stolici u cca 5 % zdravých dospělých a 30 % batolat; u hospitalizovaných asymptomatických jedinců je popsán výskyt signifikantně vyšší, až 30 % (6, 7). Spóry jsou mimořádně odolné na působení běžných dezinfekčních prostředků. Přenos probíhá cestou fekálně-orální, zdrojem nákazy v nemocničním prostředí jsou nejčastěji ruce personálu či kontakt s infikovaným povrchem nebo předměty. Aby došlo ke vzniku onemocnění, obvykle

musí dojít u vnímavého pacienta k destrukci fyziologické střevní mikroflóry podáním širokospektrého antibiotika nebo chemoterapeutika a následné kolonizaci tlustého střeva toxigenním kmenem. Onemocnění může být vyvoláno i jednorázovým podáním antibiotika nebo se může objevit s odstupem 6–8 týdnů od ukončení léčby. Byly však popsány i případy výskytu bez zjevné souvislosti s antimikrobiální léčbou (8). Mezi nejvíce riziková antibiotika dle frekvence výskytu patří ampicilin a amoxicilin, cefalosporiny, klindamycin a fluorochinolony, méně často pak makrolidy, jiné peniciliny, sulfonamidy nebo co-trimoxazol. Onemocnění však ve své podstatě může vyvolat kterékoliv antibiotikum.

Obrázek 1. Typické pseudomembrány na sliznici sigmoidea



Obrázek 2. Kontinuální postižení sliznice u těžké formy pseudomembranózní kolitidy



Patogeneze

Podmínkou vzniku onemocnění je kolonizace střeva toxigenním kmenem *Clostridium difficile*, klinický a typický endoskopický obraz pak vzniká kombinovaným působením toxinů na sliznici tlustého střeva. Toxiny A (tzv. enterotoxin) a B (tzv. cytotoxin) patří do velké rodiny klostridiových cytotoxinů, sdílí řadu podobných strukturálních vlastností a jsou z téměř 50 % identické, co se týče aminokyselinového složení. Enzymologicky se jedná o UDP-glukóza-hydrolázy a glukosyltransferázy. Po průniku do enterocyty dochází ke komplexní interakci se signálními proteiny Rho (jmenovitě RhoA, Cdc42, Rac), které patří do superrodiny Ras a podílí se na řízení organizace cytoskeletu a genové exprese. Glykosylace těchto proteinů vede k alteraci buněčné signalizace, rozpadu cytoskeletu, narušení proteosyntézy, edému buňky a nakonec k buněčné smrti (9, 10). Současně dochází působením toxinů k uvolnění celé řady prozánětlivých cytotoxinů, což přispívá k charakteristické zánětlivé odpovědi střevní sliznice, která je makroskopicky, resp. endoskopicky charakterizována tvorbou pseudomembrán (obrázky 1, 2).

Zhruba 10 % izolovaných kmenů *Clostridium difficile* produkuje ještě třetí neboli binární toxin. Jeho jednoznačná role v patogenезi onemocnění není jasná, je však typicky přítomen u hypervirulentního kmene NAP-1/BI, proto se uvažuje o jeho možném potenciačním účinku. Tento kmen, charakteristický dále zvýšenou produkcí toxinů (16× více toxinu A, 23× více toxinu B), vyšší odolností spór a rezistencí vůči fluorochinolonom, vyvolal řadu epidemií v USA, Velké Británii a Nizozemí v letech 2001–2003 (11).

Symptomy

Mezi typické příznaky onemocnění řadíme vodnaté nazelenalé páchnoucí stolice (často 10–15/den) spojené s křečovitými bolestmi břicha, febrilie, v laboratoři pak obvykle prokazujeme leukocytózu. Průběh bývá variabilní, od mírného, klinicky nezávažného po fulminantní, který je spojen s rozvojem ileu a toxického megakolonu či perforací tlustého střeva a nezdíka vede k úmrtí pacienta. Zatím neexistuje jednoznačný konsenzus v definici závažné formy klostridiové enterokolitidy – bývá uváděna leukocytóza > 15 000/μl při současné elevaci kreatininu nad 1,5násobek premorbidní úrovně (12). Zvláště u pacientů s rychlou progresí do ileózního stavu je na tuto diagnózu pomýšleno méně často, protože průjem nemusí být vůbec přítomen a jediným vodítkem k diagnóze pak zůstávají ostatní příznaky v kombinaci s anamnézou proběhlé či probíhající ATB terapie.

Extraintestinální příznaky bývají vzhledem k neinvazivitě *Clostridium difficile* vzácné, s výjimkou asymetrické oligoartritidy postihující velké klouby, která se však vyskytuje i u jiných typů kolitid. V literatuře se rovněž můžeme recentně setkat s infekcí *Clostridium difficile* jako příčinou nevysvětlitelné leukocytózy u jinak bezpříznakového hospitalizovaného pacienta (13).

Rizikové faktory

Rizikové faktory pro vznik klostridiové enterokolitidy zahrnují věk nad 65 let, závažné komorbidity, nechirurgické zákroky na trávicím traktu (endoskopie), přítomnost nazogastrické sondy, dlouhodobé užívání inhibitorů protonové pumpy a H₂ blokátorů, pobyt na jednotce intenzivní péče, délku pobytu v nemocnici, délku antibiotické terapie a léčbu několika různými antibiotiky, idiopatický střevní zánět, imunosupresi, malignitu a protinádorovou léčbu (14). Food and Drug Administration (FDA) ve svém recentním přehledu z roku 2012 uvádí u nemocných léčených inhibitory protonové pumpy 1,4–2,75 vyšší riziko onemocnění. Vztah mezi délkou užívání a dávkou jednotlivých preparátů není jasný. Jedná se o velmi závažné zjištění, protože s dlouhodobou léčbou inhibitory protonové pumpy se v dnešní době setkáváme například u mnoha pacientů na duální antiagregační nebo antikoagulační terapii v prevenci gastrointestinálních krvácivých komplikací.

Diagnostika

Na klostridiovou enterokolitidu bychom měli pomyslet u každého pacienta s akutním průjmovitým onemocněním, který v období posledních 3 měsíců užíval antibiotika. Pro onemocnění je typické, pokud se průjem objeví po 3 dnech od začátku hospitalizace. Hlavním laboratorním kritériem pak je průkaz toxigenního kmene ve stolici. Máme k dispozici paletu mikrobiologických a molekulárně-genetických testů, z nichž se v rutinní klinické praxi používají jen některé. Je důležité znát jejich možnosti a omezení a správně tak interpretovat získané výsledky. Současně klademe důraz na správný odběr a skladování vzorku stolice, zásadně nevyšetřujeme formovanou stolicí. Vzhledem k tomu, že toxin je protein, může při nesprávném či příliš dlouhém (déle než 24 hodin, typicky u víkendových odběrů) skladování denaturovat a vést tak k falešně negativnímu výsledku způsobenému preanalytickou chybou.

V klinické praxi nejčastěji **používáme enzymové imuno-assay testy (EIA) na průkaz toxinu A a B**. Jejich výhodou je nízká cena, rychlost

(2–6 hodin), vysoká specifita, nevýhodou pak relativně nízká senzitivita (90 %) vedoucí v některých případech k falešně negativním nálezům.

Dále můžeme stanovit enzym **glutamát-dehydrogenázu (GDH)**, který je specifickým markerem pro *Clostridium difficile*. Původní latex-aglutinační test byl pro nízkou senzitivitu a specifitu opuštěn, nové EIA testy jsou rovněž rychlé (2–6 hodin) a mají výrazně lepší výsledky při senzitivitě okolo 90 % a specifitě 90–100 %.

Kultivační vyšetření je časově náročné (24–48 hodin), přináší poměrně velkou senzitivitu, prokazuje však jak toxigenní, tak netoxigenní kmeny a k definitivnímu průkazu infekce je tedy třeba vždy doplnit test na průkaz toxinu. Svůj význam má však tato metoda při izolaci jednotlivých kmenů bakterií v epidemiologických studiích.

Stanovení genů pro toxin A a B metodou PCR ve vzorku stolice či buněčné kultuře je metodou s prakticky 100 % senzitivitou a specificitou, limitací je odborná náročnost a cena, zůstává tedy zatím vyhrazeno spíše pro experimentální účely.

Za zlatý standard je stále považována **cytotoxinová assay**, jejímž principem je přidání vzorku stolice do buněčné kultury fibroblastů a přímé pozorování cytotoxického efektu toxinu. Nevýhodou je vyšší cena a časová náročnost v horizontu 24–72 hodin.

Kolonoskopické vyšetření, dříve hlavní diagnostická modalita, je nyní vyhrazeno pouze pro nejasné nálezy a závažné průběhy onemocnění, kdy preferujeme rychlou diagnostiku, rutinně ho však neprovádíme. Makroskopický obraz může být dle tíže onemocnění zcela negativní, odpovídat nespecifické kolitidě nebo poskytnout typický obraz pseudomembrán (obrázek 1), které jsou tvořeny leukocyty a buněčnou drtí. Tyto pseudomembrány pokrývají nepravidelně nebo u těžkých forem i souvisle sliznici tlustého střeva (obrázek 2). Tento nález je pro klostridiovou enterokolitidu prakticky patognomický, jen vzácně byl popsán u jiného původce, např. *Klebsiella pneumoniae*. Sigmoidoskopie není pro diagnostiku dostačující, protože až 20 % nemocných má tyto změny jen v proximálnějších úsecích kolon (15).

Terapie

Základním opatřením v léčbě klostridiové enterokolitidy je ukončení původní antibiotické terapie. Nedílnou součástí terapie v nemocničním prostředí je pak snaha o zamezení dalšího šíření infekce izolací pacienta. Nemocný by

měl být v optimálním případě hospitalizován na samostatném pokoji s vlastním hygienickým zařízením. Ošetřující personál musí používat jednorázové ochranné pomůcky, doporučen je pravidelný úklid pokoje 3× denně vhodnými dezinfekčními prostředky. Panuje obecný konsenzus, že vlastní mechanická očista rukou vodou a mýdlem je důležitější než samotná dezinfekce. Ve světle výše uvedených skutečností (30% asymptomatických nosičů mezi hospitalizovanými, extrémní odolnost a životnost spór, malá kapacita izolací/jednolůžkových pokojů v běžném zařízení lůžkové péče) se jistě nabízí otázka, nakolik jsou daná opatření v realitě proveditelná a efektivní.

U lehké formy onemocnění můžeme volit symptomatickou a podpůrnou terapii, v klinické praxi však obvykle přistupujeme ke kauzální léčbě, jejíž základ tvoří přes 30 let metronidazol a vankomycin. Oba preparáty jsou srovnatelné, co se týká účinku u mírné až středně závažné formy onemocnění (90 vs. 98%) a výskytu relapsu (20–30%), u těžší formy se jeví účinnější vankomycin (76% vs. 97%) (16).

Výhodu **metronidazolu** představuje možnost jak perorální, tak intravenózní aplikace, dále nižší cena, nevýhodu pak systémové nežádoucí účinky. Podáváme obvykle 250–500 mg metronidazolu 3–4× denně po dobu 10–14 dní. Mezi nežádoucí účinky patří kovová pachuť v ústech, disulfiramový efekt a periferní neuropatie při prodlouženém podávání.

Vankomycin se naopak při perorálním podávání prakticky nevstřebává, jeho účinek zůstává omezen na lumen střeva a je lékem volby u pacientů s těžším průběhem infekce, při selhání léčby metronidazolem, alergii na metronidazol, těhotenství nebo věku < 10 let. Podáváme obvykle rovněž 10–14 dní 125–500 mg 3× denně perorálně, nazogastrickou sondou nebo výjimečně formou klyzmat.

Jako velmi perspektivní se jeví nový preparát **Dificlir®** s účinnou látkou **fidaxomicinem**. Jedná se o makrolidové antibiotikum se spektrem užším než metronidazol a vankomycin indikované k selektivní eradikaci *Clostridium difficile* při minimální alteraci kolonické flóry. Účinnost terapie fidaxomicinem je srovnatelná s metronidazolem a vankomycinem (17). Preparát byl schválen FDA pro použití v USA v květnu 2011. U nás zatím není běžně dostupný, očekává se jeho uvedení na trh v druhé polovině roku 2012.

Rifaximin je antibiotikum s širokým spektrem účinku, které se při perorálním podávání nevstřebává, má rovněž jen malý účinek na střevní mikroflóru a vykazuje vynikající in-vitro účinnost

Tabulka 1. Terapeutické schéma pro recidivující formu onemocnění

1. recidiva	2. recidiva	3. recidiva
lehká: symptomatická terapie	„tapering“ vankomycin	125 mg vankomycinu 4× d 10–14 dní
střední: metronidazol 10–14 dní	125 mg 4× d 10–14 dní	400 mg rifaximinu 2× d 14 dní
těžká: vankomycin 10–14 dní	125 mg 2× d 7 dní	
	125 mg 1× d 7 dní	
	125 mg obden 8 dní	
	125 mg 3. den 15 dní	
*„tapering“ režim znamená dlouhodobé podávání perorálního vankomycinu v postupně se snižující dávce		

vůči *Clostridium difficile*. Několik studií potvrdilo velmi dobrou účinnost v léčbě recidivující formy onemocnění včetně prevence následných relapsů (18). Problém rutinní aplikace představuje vysoký potenciál rozvoje rezistence na toto antibiotikum.

Ostatní antimikrobiální látky účinné proti *Clostridium difficile* jako např. kyselina fusidová, bacitracin a teikoplanin nedosahují komplexního efektu výše uvedených preparátů a v běžné klinické praxi se nepoužívají.

Probiotika dle současných studií neprokázaly účinnost v léčbě ani prevenci klostridiové enterokolitidy a jejich užívání není v aktuálních guidelines doporučeno (19, 20).

Zásadním omylem, se kterým se běžně setkáváme v klinické praxi, je rutinní kontrolní odběr stolice na kultivaci nebo stanovení toxinů u úspěšně přeléčeného pacienta jako kritérium vyléčení, respektive „neinfekčnosti“ pacienta. Jedná se o zcela nesprávný postup, který opomíjí skutečnost, že oba testy mohou zůstat pozitivními až 6 týdnů po vymizení příznaků. Další typickou chybou je testování zdravého pacienta a léčba asymptomatického nosiče. Vzhledem k vysoké prevalenci asymptomatického nosičství *Clostridium difficile* je také neopodstatněný požadavek některých zařízení následné nebo sociální péče na negativní kultivační test před přijetím pacienta do péče.

Recidivující forma onemocnění

Samostatnou kapitolu a aktuální palčivý problém klinické praxe představuje recidiva onemocnění, která se vyskytuje až u 10–25% iniciálně úspěšně vyléčených pacientů v horizontu 2–60 dní po ukončení léčby (21). Klinická závažnost následné ataky bývá obvykle stejná či nižší, 40–65% pacientů po první recidivě onemocnění prodělá po jejím úspěšném zvládnutí ještě jednu či více epizod dalších (popsáno bylo až 20 u jednoho pacienta) (22). Striktně etiologicky můžeme rozlišovat mezi reinfekcí jiným toxigenním kmenem nebo relapsem vyvolaným kmenem původním, za jehož příčinu byla tra-

dičně považována perzistence spór *Clostridium difficile* v divertiklech (23), recentně se však zdůrazňuje především role snížené imunitní odpovědi hostitele (24). Pro jednoznačný průkaz recidivy je doporučen odběr stolice na stanovení toxinů, léčbu však zahajujeme neprodleně. I v klinicky jasných případech je důležité neopomenout zcela v diferenciální diagnostice jiné možné příčiny – např. idiopatický střevní zánět či mikroskopickou kolitidu. Při nejasných stavech provádíme endoskopické vyšetření s odběrem biopsií. Doporučená léčebná schémata viz tabulka (převzato ze Sleisenger's and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease 9th edition).

V terapii recidivující formy onemocnění se kromě cílené antibiotické terapie setkáváme i s několika experimentálními přístupy. Velmi účinnou, avšak stejnou měrou kontroverzní, se jeví tzv. **fekální terapie**. Spočívá v transplantaci stolice od zdravého příbuzného dárce. U dárce je nejprve vyloučena přítomnost střevních parazitů, patogenních bakterií, HIV a virových hepatitid. Příjemce obdrží po několika denní přípravě perorálním vankomycinem a očištěným klyzmatu suspenzi zředěné stolice nazojejunální sondou. Cílem je rekolonizace střeva fyziologickou bakteriální flórou. V individuálních případech vedl tento postup k rychlé regresi symptomatologie a podstatnému zlepšení klinického stavu (25). Zatím však není k dispozici studie s dostatečně velkým souborem pacientů, otevřen zůstává také etický aspekt této léčby. Velmi důležité je podrobné vysvětlení postupu nemocnému i jeho rodině, v České republice je uvedená léčba dostupná doposud pouze v rámci klinických studií. Aplikace **intravenózních imunoglobulinů** byla rovněž zkoušena pouze u závažných průběhů infekce při selhání standardní terapie a současném zvažování chirurgické léčby, výsledky jsou však sporné (26). Jako perspektivnější se jeví vakcinace, která v malém experimentálním souboru pacientů s recidivující enterokolitidou vedla k rychlému zlepšení stavu a normalizaci kultivačního nálezu

(27, 28). Zatím nejsou dostupná data z velkých studií. Perspektivní se jeví rovněž **monoklonální protilátky** proti toxinům, které experimentálně v kombinaci se standardní ATB terapií vedly k poklesu frekvence relapsů z 25 na 7 % (29).

Závěr

Správné zvládnutí infekcí *Clostridium difficile* představuje jednu z důležitých výzev současné hospitalizační medicíny. Pro prevenci onemocnění jsou klíčovými racionální indikace antibiotické léčby a důkladná hygiena rukou po každém kontaktu s pacientem. V případě vzniku enterokolitidy je kromě cílené antimikrobiální terapie nutná izolace a bariérové ošetřování nemocného. Aktuální trend v terapii představuje zachování střevní mikroflóry při současné optimalizaci imunitní odpovědi na *Clostridium difficile* a jeho toxiny. Svůj nezapomenutelný význam má jistě nadále opakovaná edukace jak personálu, tak i pacienta a jeho příbuzných. Jen s tímto komplexním přístupem můžeme do budoucna dosáhnout snížení výskytu tohoto onemocnění.

Literatura

- Khan MY, Hall WH. Staphylococcal enterocolitis: Treatment with oral vancomycin. *Ann Intern Med* 1966; 65: 1–8.
- Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531–534.
- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 1: 1063–1066.
- Bartlett JG. Treatment of Clostridium difficile colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1192–1195.
- Bauer M, Notermans D, van Benthem B, et al. ECDIS Study Group. Clostridium difficile infection in Europe. A hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63–73.
- Mitty RD, LaMont T. Clostridium difficile diarrhea: Pathogenesis, epidemiology, and treatment. *Gastroenterologist* 1994; 2: 61–69.
- Bartlett JG. Clostridium difficile: History of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clin Infect Dis* 1994; 18(Suppl 4): S265–S272.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 1201–1205.
- Warny M, Kelly CP. Pathogenicity of Clostridium difficile toxins. In: Hecht G, ed. *Microbial Pathogenesis and the Intestinal Epithelial Cell*, Washington, DC: ASM Press; 2003: 503–524.
- Pothoulakis C. Pathogenesis of Clostridium difficile-associated diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1041–1047.
- O'Connor, et al. Clostridium difficile Infection Caused by the Epidemic BI/NAP1/027 Strain. *Gastroenterology* 2009; 136: 1913–1924.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2010; 31: 431–455.
- Wanahita A, et al. Clostridium difficile infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 2003; 115: 543–546.
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisinger's and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease* 9th edition, Elsevier 2010: 1889–1898.
- Tedesco FJ, Corless JK, Brownstein RE. Rectal sparing in antibiotic-associated pseudomembranous colitis: a prospective study. *Gastroenterology* 1982; 83: 1259.
- 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: 302–307.
- Louie RJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422–431.
- Garey KW, Jiang ZD, Bellard A, Du Pont H. Rifaximin in treatment of Clostridium-difficile associated diarrhea: an uncontrolled pilot-study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 91–92.
- Miller M. The fascination with probiotics for Clostridium difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 38–47.
- O'Donoghue C, Kyne L. Update on Clostridium difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 38–47.
- McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, et al. Recurrent Clostridium difficile disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 43–50.
- McFarland LV. Alternative treatments for Clostridium difficile disease: what really works? *J Med Microbiol* 2005; 54: 101.
- Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 867–868.
- Lipp MJ, Pagovich OE, Rabin D, Min AD, Bernstein BB. Prevalence of diverticulosis in recurrent Clostridium difficile infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16(3): 345–347.
- Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 409–415.
- Abougergi MS, Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Clostridium difficile infection. A review. *Dig Dis Sci* 2011; 58: 19–26.
- Giannasca PJ, Warny M. Active and passive immunization against Clostridium difficile diarrhea and colitis. *Vaccine* 2004; 22: 848–856.
- Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, et al. Clostridium difficile toxoid vaccine in recurrent C. difficile-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 128: 764–770.
- Lowy I, Molrine DD, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197–205.

Článek přijat redakcí: 5. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 5. 4. 2012

MUDr. Ondřej Zela

Beskydské gastrocentrum,
Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o.
El. Krásnohorské 321, 738 18 Frýdek-Místek
ondrej.zela@seznam.cz