

# Clostridium difficile – respektabilni uzročnik postantimikrobne dijareje sa sve češćim recidivima

## Clostridium difficile - a Respectable Ethioopathogen of Post -Antimicrobial Diarrhea with Increasingly Frequent Relapses

**Irma Dizdarević**  
**Fikret Pinjo**

Klinika za infektivne bolesti Kliničkog centra  
Univerziteta u Sarajevu

**Professional paper / Stručni rad**

**Keywords:**

*Clostridium difficile*  
*post-antibiotic diarrhea*  
*recurrence*

**Ključne riječi:**

*Clostridium difficile*  
*postantimikrobni proljev*  
*recidiv*

**Primljeno:** 10. 4. 2018.

**Received:** 10. 4. 2018.

**Prihvaćeno:** 13. 5. 2018.

**Accepted:** 13. 5. 2018.

**Abstract**

*Clostridium difficile* is a sporogenic, anaerobic Gram+ microorganism present in gastrointestinal tract both in children and adults. Bacterial spores can be found on different surfaces and objects in everyday use, especially in hospital environment, but also on clothes and hands of healthcare professionals, which have a significant role in disease spreading. The incidence and severity of *Clostridium difficile* infection (CDI) has increased worldwide over the last 20 years. Toxic strains of *C. difficile* which produce toxin A and toxin B are the most common etiopathogens of gastrointestinal symptoms evidenced after or during antibiotic therapy. Elderly people and patients treated in hospitals with coincident comorbidities are especially sensitive. Clinical presentation of CDI varies from asymptomatic to very severe forms of pseudomembranous colitis which sometimes end in colectomy and mortality in over 50% of cases. Treatment is usually efficient, but there is also a relapse possibility in 10-20% of cases. In this paper, medical histories of patients hospitalized in the Infectious Diseases Clinic in Sarajevo are analyzed retrospectively, and one case of patient with severe relapse of *C. difficile* infection is more closely presented.

**Sažetak**

*Clostridium difficile* je sporogeni, anaerobni, Gram+ mikroorganizam prisutan u probavnom traktu, kako djece, tako i odraslih. Spore bakterije mogu se naći na različitim površinama i predmetima koji se svakodnevno koriste, posebno u bolničkim sredinama, ali i na odjeći i rukama zdravstvenih djelatnika koji imaju značajnu ulogu u širenju bolesti. Pojava i ozbiljnost *Clostridium difficile* infekcije (CDI) povećala se u posljednjih 20 godina na svjetskoj razini. Toksikogeni sojevi *Cl.difficile* koji proizvode toxin A i toxin B najčešći su etiopatogeni probavnih tegoba uočenih poslije ili tijekom antibiotske terapije. Posebno su osjetljivi stariji, hospitalno liječeni bolesnici s koincidentnim komorbiditetima. Klinička slika CDI varira od asimptomatske forme bolesti do vrlo teških oblika pseudomembranoznog kolitisa koji nekada završavaju kolektomijom i mortalitetom u preko 50% slučajeva. Liječenje je najčešće učinkovito, ali su mogući i recidivi u 10-20% slučajeva. Retrospektivno su analizirane povijesti bolesti hospitaliziranih bolesnika u Klinici za infektivne bolesti UKC Sarajevo, a detaljnije je prikazan slučaj bolesnika sa recidivom CDI.

### Uvod

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) je anaerobna, gram-pozitivna, sporogena bakterija koja je uzročnik kolitisa povezanog s upotrebom antibiotika. Kolonizacija intestinalnog trakta odvija se fekalno-oralnim putem i olakšana je narušavanjem normalne intestinalne flore. *Clostridium difficile* infekcija (CDI) jedna je od najčešćih nozokomi-

jalnih infekcija i značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta, pogotovo kod starijih hospitaliziranih pacijenata [1].

CDI dovodi do različitih kliničkih stanja, od stanja asimptomatskog nosioca, preko proljeva i samoograničavajućeg kolitisa do ozbiljnih stanja poput fulminantnog kolitisa i toksičnog megakolona koji mogu rezultirati i smrću [2,3]. Infekcija bakterijom *C. difficile* javlja se prvenstveno kod

hospitaliziranih bolesnika. Glavni faktor rizika za pojavu ove infekcije liječenje je antibioticima, koji mijenjaju normalnu floru donjeg dijela probavnog trakta. Smatra se kako upravo ta promjena kompleksnog mikrobioma debelog crijeva omogućuje rast *C. difficile* i razvoj bolesti. U tipičnom slučaju, bolesnik dolazi u kontakt s bakterijom putem sustava zdravstvene njege; preko kontaminiranih površina ili preko ruku zdravstvenih djelatnika. U narušenom crijevnom mikrookolišu vegetativni oblici bakterije se razmnožavaju, koloniziraju sluznicu i proizvode toksine koji izazivaju upalu i oštećenja sluznice. Dijagnoza CDI zasniva se na detekciji tih toksina u stolici. Terapijski se pristup bazira na obustavi inicijalne antimikrobne terapije te, ako je to moguće, antibiotskoj terapiji za eradikaciju *C. difficile* i popratnim mjerama. Preventivne mjere za suzbijanje *C. difficile* infekcije obuhvaćaju higijenu ruku, čišćenje i dezinfekciju površina i predmeta te razumnu primjenu antibiotika [4,5]. Problemi s kojima se suočavaju zdravstveni sustavi danas ogledaju se u gotovo svakom aspektu CDI; u zadnjem desetljeću značajno je porasla pojava CDI u svijetu, a pojavile su se i neke nove populacije pogođene bolešću, kao i sojevi bakterije povezani s težom kliničkom slikom [6]. Na polju dijagnostike problem predstavlja još uvijek nezadovoljavajuća točnost dijagnostičkih testova i potreba za definiranjem optimalnog dijagnostičkog algoritma. Što se terapijskih poteškoća tiče, porasla je incidenca neuspješnog liječenja metronidazolom, a rekurentni oblici bolesti i dalje se javljaju u 20 – 40% slučajeva te njihovo liječenje predstavlja izazov [7]. Klinički, rekurentna CDI definirana je kao pojava simptomatskih proljeva ili bolova u trbuhu, s pozitivnim rezultatima testa stolice unutar 56 dana od prethodne epizode CDI, a nakon privremenog povlačenja simptoma. Epizode koje se dogode nakon 56 dana od prethodne infekcije vjerovatno su reinfekcije. Međutim, kako bismo razlikovali novu infekciju od reinfekcije potrebno je uraditi genotipske analize uzoraka stolice [8]. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati učestalost i uzroke recidiva CDI u naših bolesnika.

## Materijali i metode

Retrospektivno su analizirane povijesti bolesti hospitaliziranih bolesnika u Klinici za infektivne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra (UKC) Sarajevo (Klinika), a detaljnije je prikazan slučaj bolesnika s recidivom CDI. Analizirani su slučajevi pacijenata hospitaliziranih u razdoblju od 2017. do 2018. godine na Klinici, a kod kojih je došlo do infekcije bakterijom *C. difficile* za vrijeme primjene antibiotika, kao i slučajevi recidiva *C. difficile* nakon povlačenja simptoma prvobitne infekcije. U tom je razdoblju liječeno ukupno sedam pacijenata s dijagnozom CDI.

Prema preporukama, testiranje na *Clostridium difficile* radi se kod pacijenata s pojavom preko tri tečne stolice unutar 24h, koje je nemoguće objasniti drugim uzrocima [9]. Za dijagnozu CDI koristi se više metoda: EIA (enzimski imunoesej) test za dokaz GDH (glutamat dehidrogenaza) u stolici, molekularni testovi (engl. „Nucleic Acid Amplification tests, NAAT“) za dokaz gena koji kodiraju toksine (tdcB, tdcA) u stolici, EIA test za dokaz toksina A i/ili B u stolici i kultura toksigenog soja u stolici. Prema preporukama, za dijagnozu CDI koristi se kombinacija metoda: test na GDH uz test za dokaz toksina A i B, test na GDH uz test za dokaz toksina A i B potvrđen sa NAAT testom, NAAT test uz test za dokaz toksina A i B ili NAAT test sam [9]. Međutim, na Klinici se rutinski primjenjuje enzimski imunoesej za toksine A i B zbog jednostavnosti i manjih troškova u odnosu na osjetljivije testove. Kriteriji za uključivanje u studiju bili su dokazana infekcija pregledom stolice na *Clostridium difficile* (toksin A i B) i klinička slika karakteristična za infekciju *Clostridium difficile*.

U Tablici 1. navedene su glavne značajke bolesnika, dok su laboratorijski nalazi navedeni u Tablici 2. Ovisno o kliničkoj slici, pojedini pacijenti zahtjevali su dodatnu dijagnostičku radiološku obradu (nativni RTG abdomena, ultrazvuk i CT abdomena).

**Tablica 1:** Glavne demografske i kliničke karakteristike pacijenata

**Table 1.** Main Demographic and Clinical Characteristics of Patients

Karakteristike	Pacijent 1	Pacijent 2	Pacijent 3	Pacijent 4	Pacijent 5	Pacijent 6	Pacijent 7	
Dob	42 god	70 god	87 god	77 god	71 god	35 god.	87 god.	Prosječna dob 67 god
Spol	Muški	Muški	Muški	Ženski	Ženski	Ženski	Ženski	
Godina hospitalizacije	2018.	2018.	2017.	2018.	2018.	2017.	2017.	
Klinička slika	Kašaste stolice, bol u stomaku	Proljevaste stolice	Proljev, povraćanje, bolovi u stomaku	Proljevaste stolice	Proljevaste stolice	Proljevaste stolice, bolovi u stomaku, febrilitet	Proljevaste stolice	
Dosadašnje Bolesti	/	DM tip 2, hipertenzija, angina pectoris,	Demencija, hipertenzija, kardiomiopatija	Hipertenzija, Parkinson bolest, senilna demencija, karcinom dojke	Hipertenzija, DM, Bubrežna insuficijencija	Miom uterusa, Adnektomija	Hipertenzija, osteosinteza femura	

Stadijum bolesti	Lakša forma	Lakša forma	Teška forma	Teška forma	Lakša forma	Teška forma	Lakša forma	
Ab prije CDI	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	
Liječenje	M, prob	M, prob	M, N, prob	V	M, N, prob	M, N, prob	M, prob	

Ab- antibiotik; M- metronidazol, V- vankomicin, N- nifuroksazid, prob- probiotik, DM- diabetes mellitus

**Tablica 2.** Laboratorijski nalazi pacijenata

**Table 2.** Laboratory Findings in Patients

Parametar	Pacijent 1	Pacijent 2	Pacijent 3	Pacijent 4	Pacijent 5	Pacijent 6	Pacijent 7	Prosječna vrijednost
Nalaz krvnih parametara								
• Eritrociti ( $\times 10^{12}/L$ )	4,90	3,7	5,03	2,90	3,35	4,18	4,79	4,12
• Hemoglobin (g/L)	147	105	153	96	105	117	133	122,3
• Hematokrit (%)	0,40	0,30	0,38	0,28	0,29	0,36	0,41	0,35
• MCV (fL)	82,2	81,0	93,0	97,6	88,7	86,7	86	87,9
• Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	15,3	14,7	17,5	20,9	8,88	6,55	5,20	12,7
• Trombociti ( $\times 10^9/L$ )	244	449	219	362	196	302	398	310
• Neutrofili (%)	78	70	93	17,7	71,3	86		
• Limfociti (%)	5	19	2	1,78	15,4	22		
• Monociti (%)	16	10	5		10,1	5		
• Bazofili (%)	1			0,36				
• Eozinofili (%)		1		0,02		1		
Biokemijski analiza krvi								
• CRP (mg/L)	269	103,4	204,7	>90	26,5	4,7	49	109,5
• Glukoza (mmol/L)	5,8	4,8	12,1	5,5	16,2	5,0	8,4	8,25
• Urea (mmol/L)	5,7	24,7	18,2	14,1	77	3,1	5,8	21,2
• Kreatinin ( $\mu\text{mol}/L$ )	79	70	90	181	502	78	87	155
• Bilirubin ( $\mu\text{mol}/L$ )	80,4	10,0	18,5	14,1	4,3	5,1	16,8	21,3
• AST (U/L)	68	9	30	21	19	12	24	26,1
• ALT (U/L)	132	6	29	18	18	6	21	31,5
• CK (U/L)	183	70	46	20	20	90	28	65,2
Mikrobiološke pretrage								
• Koprokultura	Negativna	Negativna	Negativna	Negativna	Negativna	Negativna	Negativna	
• Stolica na viruse	Negativna		Negativna					
• Stolica na parazite i protozoe	Negativna		Negativna		Negativna	Negativna		
• Stolica na gljivice								
• Stolica na C. Difficile (toxin A i B)	C.albicans 250 kolonija Poz (0,411)	Pozitivna	Pozitivna	Pozitivna (0,609)	Pozitivna (0,311)	Pozitivna (0,625)	Pozitivna	

## Prikaz konkretnog slučaja

Pacijentica u dobi od 36 godina javila se prvi put na Kliniku zbog povišene tjelesne temperature, proljeva i bolova u trbuhu. Tegobe su počele dvanaest dana nakon završetka antibiotske terapije (ciprofloksacin) koju je uzimala zbog infekcije mokraćnog sustava. Svakodnevno je imala visoku temperaturu do 39° C, tri do četiri vodenaste stolice,

u početku bez patoloških primjesa, a kasnije s primjesama sluzi i krvi te jake grčeve i bolove u trbuhu. Iz anamneze se izdvaja operacija mioma maternice te adneksetomija desno. Nije imala drugih kroničnih bolesti. Po prijemu se urade osnovne laboratorijske pretrage i mikrobiološko uzrokovanje te ordinira simptomatska i suportivna terapija.

U prvom dijelu hospitalizacije dominirao veći broj proljevastih stolica s primjesama krvi i sluzi, u mikrobiološkim nalazima stolica pozitivna na *C. difficile* te se ordinira i antibiotska terapija metronidazol 3x500 mg per os. Nakon ordinirane terapije dolazi do poboljšanja, probavne tegobe manje izražene uz reduciran broj stolica koje su konzistentnije, bez patoloških primjesa. Uslijed povoljnog kliničkog toka, pacijentica se otpušta osmi dan nakon uvođenja terapije, uz preporuku za nastavak ambulantnog tretmana dodatnih sedam dana. Tri tjedna nakon otpusta pacijentica se ponovno javlja u ambulantu Klinike s istim simptomima kao i prilikom prvog javljanja. Navodi kako su se simptomi počeli javljati nekoliko dana nakon prestanka terapije metronidazolom koju je završila nakon ukupno 14 dana terapije, po preporuci. Na prijemu se ponove laboratorijske i mikrobiološke pretrage te ponovno uključi terapija metronidazolom 3x500mg p.o. U pristiglim nalazima dobije se pozitivan nalaz stolice na *C. difficile*. Prema terapijskom protokolu Klinike liječenje se nastavilo metronidazolom 3x500mg, uz ostalu simptomatsku i popratnu terapiju. Na ordiniranu terapiju probavne tegobe se povlače, do kraja hospitalizacije stolice praktično uredno formirane uz uredne laboratorijske nalaze te se pacijentica otpušta u nadležnost ambulantskog liječnika. Nakon dva mjeseca, pacijentica pod redovnim kontrolama uz pridržavanje datih preporuka, dobrog općeg stanja i bez probavne simptomatologije.

## Rezultati

Pacijenti obuhvaćeni studijom bili su u dobi od 35 do 87 godina, troje je bilo muškog, a četvero ženskog spola. Kod svih pacijenata bolest se manifestirala s većim brojem proljevastih stolica i kod svih pacijenata su urađene osnovne pretrage krvi (hematološke, biokemijske) uz mikrobiološko uzorkovanje stolica.

Među pacijentima, kod pet njih se radilo o prvoj infekciji *C. difficile*, dok se u dva slučaja radilo o relapsu bolesti nakon provedene terapije i privremenog povlačenja simptoma. Detaljnije je prikazan slučaj jednog od recidiva infekcije *C. difficile*.

U svih pacijenata uključenih u studiju, do CDI je došlo u razdoblju od 2 do 4 tjedna nakon uvođenja antibiotske terapije, uglavnom prilikom primjene ciprofloksacina. Nakon dokazivanja infekcije, pacijenti su tretirani terapijom metronidazol 3x500mg p.o.; u jednom se slučaju koristi terapija vankomicin enterokapsulama, uz simptomatsku i popratnu terapiju, adekvatni režim prehrane i higijenske mjerame. Na ordiniranu terapiju kod svih je pacijenata došlo do smirivanja probavnih tegoba, s tim da je u dva slučaja došlo do recidiva bolesti nakon oporavka. Pretežno svi analizirani slučajevi imali su udružene komorbiditete koji pogoduju nastanku *C. difficile* infekcije. U laboratorijskim nalazima može se pratiti porast upalnih parametara kod analiziranih slučajeva, s nespecifičnim promjenama u ostalim parametrima. Kod četvrte pacijentice, zbog ekstremne leukocitoze se postavi sumnja na komplikaciju CDI u smi-

slu toksičnog megakolona. Napravi se ultrazvučni pregled abdomena, nativni RTG abdomena i pregled abdominalnog kirurga koji isključe isti. Kod šeste pacijentice kod koje je došlo do recidiva bolesti i teže kliničke slike, dijagnostika se proširi i na kolonoskopiju s patohistološkim nalazom bioptičkog materijala. U dva slučaja se radilo o pacijentima premještenim s drugih klinika te dugotrajnoj hospitalizaciji koja je mogla pogodovati nastanku CDI.

## Rasprava

Infekcija bakterijom *C. difficile* jedna je od najčešćih infekcija povezanih s primanjem zdravstvene njege, i to najčešće prilikom bolničkog liječenja. CDI predstavlja problem za zdravstvene sustave širom svijeta, zbog lakoće širenja ovog patogena, njegove tvrdokornosti i otpornosti na nepovoljne uvjete okoliša te promjenjivost genoma koja mu olakšava opstati u domaćinu i uzrokovati bolest. Prema retrospektivnoj studiji Reveals i suradnika pacijenata koji su se liječili od CDI u periodu od 12 godina u SAD-u, povećavala se učestalost pojave relapsa bolesti. Kod 17% ispitivanih došlo je do prvog relapsa, a od njih 34% doživjelo je i drugi relaps [10]. Slična je situacija i kod naših pacijenata, gdje smo vidjeli relaps kod 2 pacijenta, ali, srećom, samo jednu epizodu relapsa. Upravo je i učestala pojava recidiva glavni izazov u tretmanu pacijenata s ovom infekcijom. Prema istraživanju Hopkins R.J i suradnika, standardna terapija relapsa CDI s peroralnim vankomicinom i metronidazolom postižu izliječenje u samo 50% pacijenata [11]. U istraživanju Li R. i suradnika nije bilo statistički značajne razlike u stopi izliječenja kod liječenja metronidazolom i vankomicinom za blaže i srednje teške oblike CDI, međutim stopa izliječenja je bila niža kod liječenja metronidazolom kod teških oblika CDI [12]. Kod naših pacijenata, u većini slučajeva u liječenju CDI primijenjen je metronidazol, što bi moglo objasniti pojavu relapsa (iako se radi o malom uzorku). U suvremenim smjernicama [13] u prvoj epizodi CDI indicirana je primjena vankomicina, ali zbog financijskih ograničenja primjena ovog lijeka u Klinici je prava rijetkost.

Novе terapije, uključujući fidaksomicin i fekalnu mikrobnu transplantaciju predstavljaju dodatne opcije u liječenju CDI. U istraživanju Spiceland C. M. i suradnika, prilikom uključivanja fidaksomicina kod pacijenata s prvom epizodom CDI nije bilo recidiva. Međutim, kod pacijenata s prijašnjim epizodama CDI bila je veća vjerovatnoća pojave recidiva bolesti, što ukazuje da je klinička korist fidaksomicina veća u ranijim stadijima bolesti [13]. Dodatna istraživanja usmjeravaju se na pronalaženje novih mogućnosti liječenja CDI, uključujući nove antibiotike, monoklonalna antitijela, vakcine i probiotike. Pored novih opcija liječenja, značajna je svakako i prevencija recidiva CDI identifikacijom promjenjivih faktora rizika i razumnom primjenom antibiotika. Prema studiji Deshpande A. i suradnika, najčešći neovisni faktori rizika povezani s rekurentnom CDI bili su dob iznad 65 godina, primjena antibiotika nakon

izliječenja, primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) i renalna insuficijencija. Rizik je, također, bio veći kod pacijenata na terapiji fluorokinolonima [14]. Kod naših pacijenata, faktori rizika bili su starija životna dob, prethodna primjena antibiotika, kao i udruženi komorbiditeti. Od ključne je važnosti prevencija recidiva CDI higijenskim mjerama i izolacijom pacijenata. Međutim, zdravstveni djelatnici često ih se ne pridržavaju u praksi.

## Zaključak

Postantimikrobna dijareja uzrokovana *C. difficile* česta je komplikacija antimikrobne terapije. Klinička slika varira od blagih do vrlo teških oblika bolesti koji mogu završiti i kolektomijom. Kod pacijenata uključenih u studiju, jedan slučaj imao je teži klinički oblik, dok se kod ostalih brzo postigao povoljan odgovor na ordiniranu terapiju. Recidivi se obično javljaju u 10 do 20% slučajeva. U našoj studiji, do relapsa bolesti došlo je u dva slučaja odnosno 28,6% na uzeti uzorak, što bi se moglo objasniti primjenom metronidazola u liječenju CDI, kao i udruženim faktorima rizika. Svi pacijenti imali su komorbiditete, bili pretežno starije životne dobi te anamnezu u kojoj je bila zabilježena prethodna primjena antibiotika. Sam ishod liječenja ovisi o ozbiljnosti kliničke slike, pravovremeno postavljenoj dijagnozi, adekvatnom liječenju i komorbiditetu. Za smanjenje obima kojeg je dosegla infekcija ovom bakterijom ključno je nekoliko faktora: razvoj novih terapijskih mogućnosti, edukacija zdravstvenih djelatnika i bolesnika o važnosti pravilne higijene ruku, ustrajna borba u dekontaminaciji prostora povezanih s pružanjem zdravstvene njege te razumna primjena antibiotika. Ustrajnost u provođenju svih ovih mjera mogla bi u velikoj mjeri posljedice ovog tvrdokornog patogena po suvremenu medicinsku praksu.

## Literatura

- [1] Robin LP Jump. Clostridium difficile infection in older adults. *Aging health* 2013; 9(4): 403–414.
- [2] Cleary RK. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(11):1435-49.
- [3] Ofosu A. Clostridium difficile infection: a review of current and emerging therapies. *Ann Gastroenterol* 2016;29(2):147-154. doi: 10.20524/aog.2016.0006.
- [4] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, Clifford McDonald L i sur. 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):431-55.
- [5] Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M. Epidemiology, diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Dec;10(12):1405-23.
- [6] Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932–40.
- [7] Ananthakrishnan AN. Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(1):17-26.
- [8] Joksimović Z., Bastać D. Clostridium difficile infekcija: prikaz novijih saznanja, *Tamočki medicinski glasnik*, 38(2013) br.1 p.50-60.
- [9] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, i sur. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66: 987–994.
- [10] Reveles KR, i sur. National epidemiology of initial and recurrent Clostridium difficile infection in the Veterans Health Administration from 2003 to 2014. *PLoS One* 2017;12(12):e0189227.
- [11] Hopkins R.J., Wilson R.B Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis: a narrative review, *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018; 6(1) : 21-28
- [12] Li R., Lu L., Lin Y., Wang M., Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis, *PLoS One*; 2015;10(10):e0137252.
- [13] Spiceland CM, Khanna S, Pardi DS. Outcomes With Fidaxomicin Therapy in Clostridium difficile Infection, *J Clin Gastroenterol*; 2018, 52(2): 151-154.
- [14] Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P., Pant C., Rolston D.D., Hernandez A.V., i sur. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(4):452-60.