

*Anna M. Pietrzak

Zakażenie *Clostridium difficile* o ciężkim przebiegu

Severe *Clostridium difficile* infection

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jarosław Reguła

Słowa kluczowe

biegunka, zakażenie, *Clostridium difficile*, ciężki przebieg

Key words

diarrhea, infection, *Clostridium difficile*, severe

Streszczenie

Beztlenowa, przetrwalnikująca laseczka *Clostridium difficile* jest najczęstszą przyczyną zakaźną biegunki szpitalnej. W ostatnich latach rośnie liczba i ciężkość zakażeń, także niezwiązanych z opieką zdrowotną, u osób bez dodatkowych czynników ryzyka. Zakażenie może przebiegać bezobjawowo, poprzez najpowszechniejszą chorobę biegunkową, aż do zagrażającego życiu zapalenia okrężnicy, manifestującego się, poza biegunką, ciężkimi objawami ogólnymi. Szczególnie narażone na tę postać są m.in. osoby starsze czy w trakcie chemioterapii. Nawet co drugi chory operowany z powodu ciężkiego przebiegu lub powikłań choroby umiera.

W diagnostyce zakażenia *C. difficile* najczęściej wykonuje się oznaczenie toksyn A i B w kale. Stwierdzenie obecności toksyn tą metodą wystarcza do rozpoczęcia leczenia przeciwbakteryjnego. W przypadku podejrzenia infekcji wysuniętego na podstawie typowego obrazu endoskopowego i mikroskopowego należy rozpocząć empiryczną terapię przeciwbakteryjną.

Leczenie ciężkiej postaci należy prowadzić w warunkach szpitalnych, stosując wankomycynę dojelitowo, a w przypadkach piorunujących dodatkowo metronidazol dożylnie. W przypadku braku poprawy po kilku dniach, a także w przypadku pogorszenia stanu ogólnego lub powikłań wskazana jest kolektomia.

Podstawą zapobiegania rozpowszechnianiu zakażenia są zachowanie zasad higieny w ośrodkach opieki medycznej, szybka diagnostyka i izolacja chorych, a przede wszystkim racjonalna antybiotykoterapia. Nie ma uzasadnienia dla profilaktycznej diagnostyki osób bez objawów ani tym bardziej profilaktycznej farmakoterapii.

Summary

Anaerobe, spore forming bacteria *Clostridium difficile* is the most common cause of infectious diarrhea in healthcare settings. Recently, the incidence and severity of infection are increasing. The incidence is also increasing among healthy persons, who have been previously at very low risk for infection. The clinical manifestations of infection ranges from symptomless carriage, to mild or moderate diarrhea, to fulminant and sometimes fatal colitis. Risk factors for severe disease are advanced age and chemotherapy. Over 50% of patients operated due to disease complications dies.

Enzyme immunoassay for detecting toxins A and B is commonly used to diagnose *C. difficile* infection. The sensitivity is moderate but specificity is excellent. Because of this, positive test is an indication for treatment. If endoscopic and histological findings are typical for severe pseudomembranous colitis empirical therapy is recommended.

Severe *C. difficile* infection should be treated in hospital with oral (or by nasogastric tube) vancomycin, and, in case of fulminant colitis also with i.v. metronidazole. Colectomy can be life-treating for selected patients.

Principal recommendations to prevent *C. difficile* infection include improving antibiotic use, early detection and isolation of patients and reducing contamination of healthcare environmental surfaces. There is no need to screen for infection in symptomless individuals and to prophylactic antimicrobial treatment.

Adres/address:

*Anna M. Pietrzak
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP
Centrum Onkologii-Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel. +48 (22) 546-23-28
anpietrzak@gmail.com

DEFINICJA I PODZIAŁ

Zakażenie *Clostridium difficile* jest chorobą jelita grubego, manifestującą się najczęściej wodnistą biegunką

(przynajmniej 3 luźne wypróżnienia/dobę). W ciężkich przypadkach jedynym objawem sugerującym zakażenie mogą być radiologiczne cechy rozdęcia okrężnicy

(szerokość poprzeczniczy w pozycji stojącej $\geq 5,5$ cm). w każdym przypadku podejrzenie zakażenia wymaga potwierdzenia badaniami mikrobiologicznymi, endoskopowymi lub mikroskopowymi (1).

Nie ma jednej, ogólnie przyjętej definicji ciężkiej postaci choroby. w zaleceniach różnych towarzystw (polskich, europejskich i amerykańskich) brane są pod uwagę objawy kliniczne, wyniki badań dodatkowych, konieczność interwencji chirurgicznej i leczenia w warunkach oddziału intensywnej opieki. Najszerzej ciężkie zapalenie definiowane jest przez Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych. U chorego z potwierdzonym zakażeniem do rozpoznania wystarczy obecność przynajmniej jednego z ogólnych objawów zapalenia, takich jak: gorączka, dreszcze, cechy zapalenia otrzewnej w badaniu przedmiotowym, niestabilność hemodynamiczna bądź wstrząs septyczny. w badaniach laboratoryjnych zaś leukocytoza ($> 15\ 000/\text{mm}^3$), przesunięcie w lewo, wzrost stężenia kreatyniny, kwasica. Także odchylenia w badaniach endoskopowych (obecność błon rzekomych) lub obrazowych (pogrubienie ściany okrężnicy, zatarcie okolicznej tkanki tłuszczowej, wodobrzusze) upoważniają do rozpoznania ciężkiej postaci zakażenia *C. difficile* (2). Pozostałe powszechnie stosowane podziały zebrane są w tabeli 1 (1, 3, 4).

EPIDEMIOLOGIA

Clostridium difficile jest najczęstszą zakaźną przyczyną biegunki szpitalnej. Zwiększa się również częstość zakażeń, w tym ciężkich, u osób dotychczas zdrowych, niemających kontaktu z opieką medyczną (5, 6). Prawie zawsze objawy są poprzedzone antybiotykoterapią ($> 95\%$), zwłaszcza fluorochinolonomi, klindamycyną i cefalosporynami (1, 7). Zakażenie

częściej występuje u osób starszych i obciążonych innymi chorobami, hospitalizowanych (także w nieodległej przeszłości) lub przebywających w domach opieki. Szczególnie narażone na zakażenie są osoby > 65 r.ż., po przebytych zabiegach w obrębie jamy brzusznej, w trakcie chemioterapii, a także chorzy na nieswoiste zapalenia jelit i zakażeni wirusem HIV. W tych grupach zakażenie ma cięższy przebieg i łączy się z większym ryzykiem powikłań (1). Czynniki ryzyka zgonu obejmują: podeszły wiek, kwasicę, leukocytozę $> 50\ 000/\text{mm}^3$ lub leukopenię $< 4000/\text{mm}^3$ oraz hipalbuminemię < 15 g/l (1, 8, 9).

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej zwiększa ryzyko zachorowania, ale nie ciężkości przebiegu choroby (10).

W ostatnich latach częstość postaci objawowych zakażenia *C. difficile* wzrosła z 3,4 do nawet 22,5 na 1000 przyjęć (11). Ciężką postacią choroby rozpoznaje się u 3-8% chorych (9, 12). 30-dniowa śmiertelność u osób z objawowym zakażeniem waha się w granicach 6,9-9,1%, a u pacjentów z infekcją o ciężkim przebiegu wynosi nawet 57% (11, 13).

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Clostridium difficile jest Gram-dodatnią, beztlenową laseczką, produkującą toksyny, przetrwalnikującą i przenoszoną drogą fekalno-oralną. Szczepy nieprodukujące toksyn nie są patogenne. Głównymi rezerwuarami są osoby zakażone i przedmioty użytkowe, takie jak umywalki, kabiny prysznicowe, armatura, muszle klozetowe, na których przetrwalniki mogą pozostawać miesiącami. Za większość zakażeń odpowiada niewłaściwa higiena personelu (przeniesienie przez ręce) (1, 11). Wzrost liczby i ciężkości zachorowań w ostatnich latach tłumaczony jest pojawieniem się odpornego na fluorochinolony, szczególnie zjadliwego

Tabela 1. Kryteria ciężkiej postaci zakażenia *C. difficile* (1, 3, 8).

Postać/ postępowanie	Według Cohen i wsp.*	Według Zar i wsp.**	Według McDonald i wsp.***
Ciężka	Leukocytoza $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$ lub/i kreatynina $\geq 1,5$ x poziom sprzed zachorowania	Spełnione przynajmniej 2 spośród następujących kryteriów: – wiek ≥ 60 lat – ciepota $\geq 38,3^\circ\text{C}$ – albuminy $\leq 2,5$ g% – leukocytoza $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$ lub/i – błony rzekome w badaniu endoskopowym lub/i – leczenie w oddziale intensywnej opieki medycznej	W ciągu 30 dni od rozpoznania zakażenia: – leczenie w oddziale intensywnej opieki medycznej z powodu powikłań (np.: wstrząs, konieczność leczenia aminopresyjnego) lub – operacja z powodu powikłań (<i>megacolon</i> , perforacja, oporność na leczenie zachowawcze)
Piorunująca	Leukocytoza $> 50\ 000/\text{mm}^3$	–	–
Ciężka, powikłana	Niedrożność lub perforacja lub wstrząs	–	Toksyczne rozdęcie okrężnicy lub perforacja lub oporność na leczenie zachowawcze lub zgon

*Kryteria według wytycznych Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) i Infectious Diseases Society of America (IDSA)

**Kryteria przyjęte w pracy, w której wykazano wyższość wankomycyny nad metronidazolem w leczeniu ciężkiej postaci zakażenia *C. difficile*

***Kryteria według wytycznych *C. difficile* Surveillance Working Group zaakceptowane przez Narodowy Program Ochrony Antybiotyków

szczepu NAP1/BI/027, produkującego więcej toksyn A i B oraz toksynę binarną (11).

Toksyna A (enterotoksyna) łączy się z receptorami na powierzchni enterocyta, powoduje uszkodzenie struktury cytoszkieletu (kataliza jednej z odmian białka Rho) i jest w tym mechanizmie odpowiedzialna za wniknięcie bakterii do komórek. Toksyna B (cytotoksyna) odpowiedzialna jest za zniszczenie komórki. Rola toksyny binarnej nie jest do końca znana (5).

OBRAZ KLINICZNY

Ciężko przebiegające zakażenie *C. difficile* manifestuje się biegunką (do kilkudziesięciu wypróżnień na dobę) z możliwą domieszką krwi lub śluzu i towarzyszącą gorączką, kurczowymi bólami brzucha i ogólnym złym samopoczuciem. U szczególnie ciężko chorych może dojść do rozwoju niedrożności czy toksycznego rozdęcia okrężnicy. Choroba manifestuje się wtedy silnymi bólami brzucha, a biegunka nie jest objawem dominującym lub wręcz dochodzi do zatrzymania wypróżnień (1).

W badaniu przedmiotowym stwierdza się cechy odwodnienia, tachykardię, obrzęki obwodowe, hipotensję, a nawet objawy wstrząsu septycznego. w badaniu jamy brzusznej występuje bolesność uciskowa w lewym kwadrancie, a w przypadku powikłań obecne są objawy rozlanego zapalenia otrzewnej (wzdęcie, bębnicza, brak perystaltyki, obrona mięśniowa, objaw odrywania).

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie zakażenia *C. difficile* powinno uwzględniać objawy, wyniki badania stolca na obecność toksyn i bakterii oraz wyniki badań dodatkowych – laboratoryjnych i obrazowych.

Podstawowe znaczenie w diagnostyce ma badanie biegunkowego stolca. Metody wykrywania zakażenia (bakterii lub toksyn) są wciąż doskonalone (tab. 2). Przez lata najpowszechniejszym testem był, ze względu na niski koszt i szeroką dostępność, szybki test immunoenzymatyczny w kierunku wykrywania obecności toksyn A i B w kale. Jednak takie postępowanie powodowało istotne zmniejszenie wykrywalności zakażeń w stosunku do badań referencyjnych. Dwoma nie-

dawnymi osiągnięciami w diagnostyce laboratoryjnej są: udoskonalenie i upowszechnienie przesiewowego testu wykrywającego dehydrogenazę glutaminianową w stolcu – enzymu produkowanego przez bakterie (zarówno szczepy toksynotwórcze jak i nietoksynotwórcze) w dużych ilościach, oraz genetyczny test amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. *nucleic acid amplification test* – NAAT). Obecnie są wystarczające dowody naukowe na to, że test genetyczny jest najlepszym badaniem służącym do wykrywania obecności toksynotwórczych szczepów *C. difficile* (1). Najczęściej dla wykrycia genów odpowiedzialnych za produkcję toksyn jest używana metoda PCR. Należy jednak pamiętać, że z wysoką czułością wiąże się ryzyko wyników fałszywie dodatnich i dlatego badanie tą metodą wskazane jest jedynie u pacjentów z biegunką. Wyniki badań są na tyle przekonujące, że towarzysząca mikrobiologiczne, chorób zakaźnych czy gastroenterologiczne na całym świecie rekomendują obecnie jednostopniową diagnostykę z wykorzystaniem testu amplifikacji. Wynik badania jest wynikiem wiążącym. Rycina 3 przedstawia obecnie obowiązujący algorytm diagnostyczny.

Ciężki przebieg choroby nie pozwala czasem na uzyskanie odpowiedniej próbki stolca, który do oznaczeń musi być luźnej konsystencji. W takich przypadkach badanie wykonywane jest z dostępnego materiału, jednak wyniki oznaczeń mogą być niepewne (1).

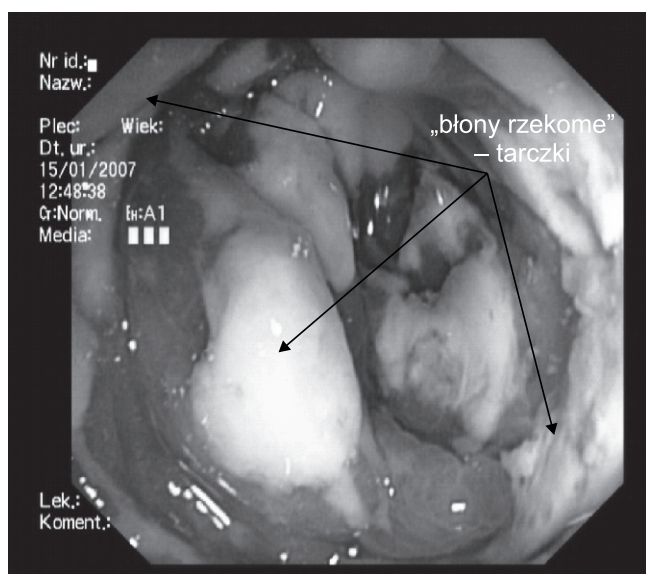
Obraz endoskopowy u osób z ciężką postacią zakażenia może być różny, jednak w tej podgrupie chorych, zdecydowanie częściej niż w innych, bo nawet u 87% stwierdza się obecność błon rzekomych, czyli uniesionych, żółto-białych 2-20 mm tarczerek, zbudowanych z włókniaka, mas martwiczych i komórek zapalnych, otoczonych obrzękniętą, przekrwioną błoną śluzową (ryc. 1) (14). Większość chorych ma zmiany w całym jelicie, ale zdarza się, że zmiany dotyczą prawej połowy okrężnicy. Dlatego też negatywny wynik sigmoidoskopii nie przesądza o rozpoznaniu. W badaniu mikroskopowym, które nie jest konieczne do ustalenia rozpoznania, stwierdza się uszkodzenie gruczołów, naciek zapalny w blaszce właściwej błony śluzowej, martwicę i zmiany włóknikowo-ropne (15).

Jeśli rozpoznanie ciężkiej postaci zakażenia *C. difficile* jest pewne, nie ma potrzeby wykonywania

Tabela 2. Metody wykrywania *C. difficile* (1-4).

Metoda	Czułość (%)	Swoistość (%)	Uwagi
Wykrywanie dehydrogenazy glutaminianowej	85-95	89-99	Wykrywa nie tylko szczepy toksynotwórcze
Test amplifikacji kwasów nukleinowych (NAATs)	> 96	95-98	Badanie z wyboru, wykrywa materiał genetyczny szczepów toksynotwórczych
Toksyny w kale test immunoenzymatyczny	63-94	75-100	Badanie pomocnicze
Test neutralizacji cytotoksyn	67-100	90-100	Badanie czasochłonne
PCR	87-96	96-100	Mała dostępność
Posiewy kału (CCFA)	90-100	84-100	Badanie czasochłonne, skomplikowane
Endoskopia	< 50	–	Możliwość powikłań

NAATs – nucleic acid amplification tests (test amplifikacji kwasów nukleinowych); PCR – polimerase chain reaction (reakcja łańcuchowa polimerazy); CCFA – Cycloserine Ceftriaxon Fructose Agar (podłoże z dodatkiem cykloseryny, ceftriaksonu i fruktozy)



Ryc. 1. Obraz endoskopowy u pacjenta z ciężkim zakażeniem *C. difficile*.

badania endoskopowego, które jest obarczone powikłaniami (w tym perforacją).

Badania obrazowe (USG, CT, MR) u chorych z ciężką postacią zakażenia ujawniają pogrubienie ściany okrężnicy, z objawem „akordeonu” bądź „tarczy strzelniczej”, zatarcie okolicznej tkanki tłuszczowej. w cięższych przypadkach obecny jest płyn w jamie otrzewnej, a w przypadku powikłań – rozdęcie okrężnicy, niedrożność, perforacja (16).

RÓŻNICOWANIE

W różnicowaniu biegunki o ciężkim przebiegu brane są pod uwagę inne choroby zakaźne przewodu pokar-

mowego (wirusowe, bakteryjne, grzybicze), nieswoiste choroby zapalne jelit (szczególnie ciężki rzut wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), powikłania leczenia cytostatykami i niedokrwienie jelit.

LECZENIE

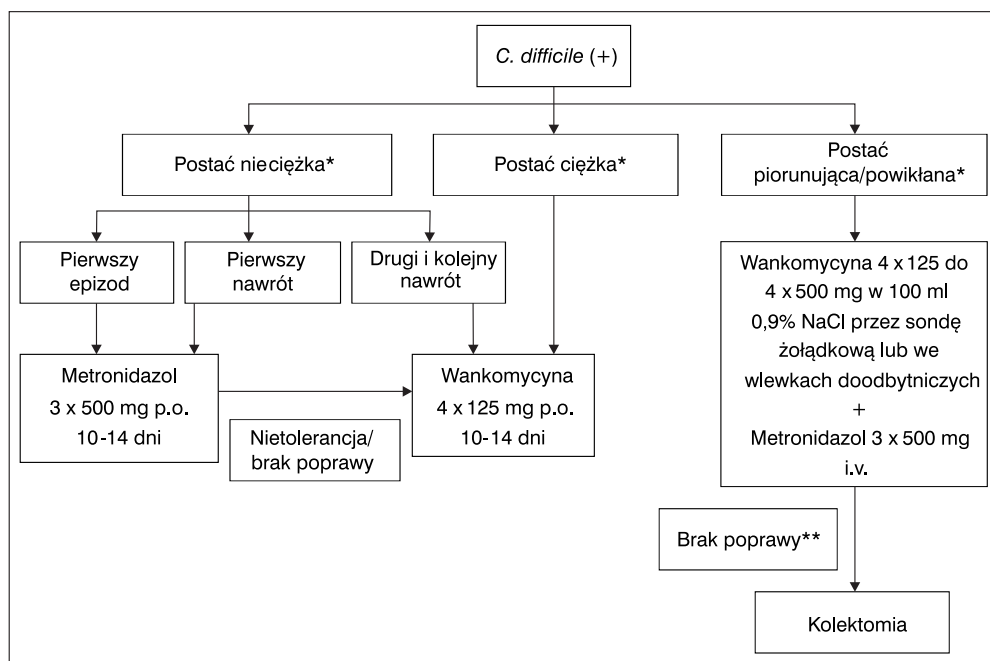
Pierwszym krokiem, niezależnie od ciężkości zakażenia jest, o ile to możliwe, odstawienie antybiotyku, który spowodował wystąpienie objawów u części chorych.

Jeśli zakażenie ma postać ciężką, to leczeniem z wyboru jest wankomycyna w dawce 4 x 125 mg doustnie przez 10-14 dni. Wankomycynę stosuje się również w przypadku nietolerancji bądź braku odpowiedzi na metronidazol. Ponieważ wankomycyna słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, może być zalecana dzieciom do 10 roku życia i kobietom w ciąży.

Jeśli zakażenie ma przebieg piorunujący, to poza wankomycyną podawaną dojelitowo (w 100 ml soli fizjologicznej, w dawkach od 4 x 125 do 4 x 500 mg przez sondę żołądkową lub doodbytniczo we wlewkach), podaje się metronidazol dożylnie (3 x 500 mg). Należy też rozważyć kolektomię (1, 4). Podawanie wankomycyny dożylnie nie jest wskazane, gdyż lek podany tą drogą nie osiąga odpowiedniego stężenia w zmienionym zapalnie jelicie. Rycina 2 przedstawia sposoby leczenia w zależności od postaci choroby.

Fidaksomycyna, nowy niewchłaniający się z przewodu pokarmowego makrolid, nie był badany u osób z ciężką postacią zakażenia i nie ma podstaw do jego zalecania (17). Rola innych antybiotyków w ciężkiej postaci nie jest znana.

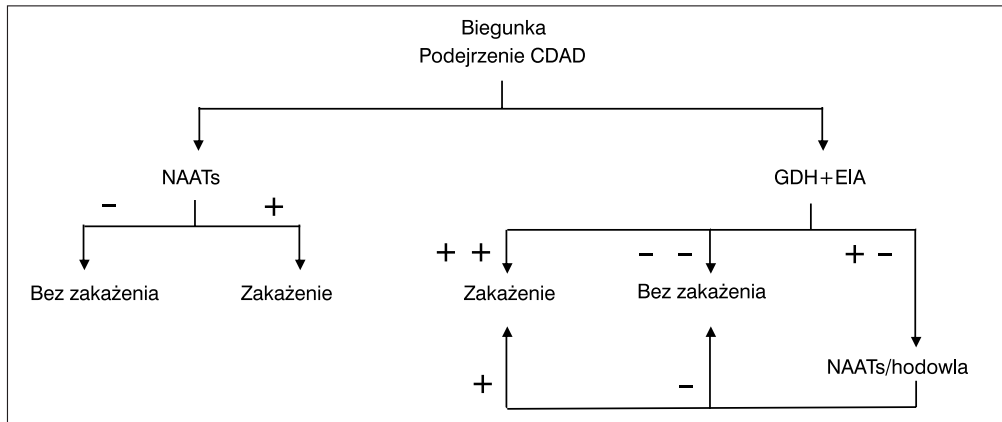
Poza leczeniem przeciwbakteryjnym należy pamiętać o diecie (lekkostrawnej w ciężkich przypadkach, ścisłej w przypadkach powikłanych), odpowiednim nawodnieniu



Ryc. 2. Zasady leczenia zakażenia *C. difficile* w zależności od ciężkości przebiegu zakażenia (1).

*Kryteria ciężkiej i ciężkiej powikłanej postaci zakażenia *C. difficile* podane są w tabeli 1

**Na poprawę czeka się w zależności od sytuacji: postać piorunująca – do 3 dni; wstrząs – kilka godzin; niedrożność – 24 godziny *megacolon* – 24-48 godzin



Ryc. 3. Schematy diagnostyczne w przypadku podejrzenia biegunki wywołanej zakażeniem *C. difficile* (1).

NAATs – nucleic acid amplification tests; GDH – glutamate dehydrogenase (dehydrogenaza glutaminianowa) -> test w kierunku obecności; EIA – enzyme immunoassay (test immunoenzymatyczny) -> test w kierunku obecności toksyn

(przynajmniej 2500 ml, najlepiej na podstawie bilansu płynów), lekach przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Leki zapierające i rozkurczowe są przeciwwskazane.

Na odpowiedź na leczenie zachowawcze czeka się do 3-5 dni. Jeśli nie ma poprawy, należy rozważyć leczenie operacyjne. Nagła kołektomia jest wskazana w przypadku perforacji, niestabilności hemodynamicznej lub wstrząsu, a pilna operacja (do 24-48 godzin) w przypadku niedrożności lub toksycznego rozdęcia.

Nie ma potrzeby oceny mikrobiologicznej po zakończonym leczeniu.

POWIKŁANIA

Do powikłań ogólnych ciężkiego zapalenia jelita wywołanego *C. difficile* należą: odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, hipotensja, niewydolność nerek, SIRS, posocznica i zgon. Powikłania jelitowe obejmują toksyczne rozdęcie okrężnicy, niedrożność i perforację.

ZAPOBIEGANIE

W krajach, w których prowadzi się szeroko zakrojone kampanie informacyjne dotyczące zasad higieny, izolacji chorych i uzasadnionego przepisywania antybiotyków, częstość zakażeń *C. difficile* w ostatnich latach spadła o 20-56% (7, 18). Podstawy zapobiegania obejmują:

- poprawę wskazań do stosowania antybiotyków,
- szybką diagnostykę i izolację zakażonych (z zastosowaniem zasad reżimu sanitarnego),
- utrzymanie czystości powierzchni użytkowych w szpitalach i ośrodkach zdrowia (w oparciu o środki skuteczne wobec *C. difficile*, np. chlorowe),
- dezynfekcję sprzętu medycznego (również środkami skutecznymi wobec *C. difficile*),
- warto podkreślić, że nie zaleca się poszukiwania bezobjawowych nosicieli ani profilaktycznego podawania metronidazolu lub wankomycyny (4).

PIŚMIENNICTWO

1. Surawicz ChM, Brandt LJ, Binion DG et al.: Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-498.
2. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067-1079.
3. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E: Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140-145.
4. Hryniewicz W, Martirosian G, Ozorowski T: Zakażenia *Clostridium difficile*: diagnostyka, terapia, profilaktyka. Wydawnictwo Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2011.
5. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile* – More Difficult Than Ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-1940.
6. Khana S, Pardi DS, Aromson SL et al.: The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89-95.
7. McDonald LC, Lessa F, Sievert D et al.: Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infection. *Morbidity & Mortality Weekly Report* 2012; 61: 157-162.
8. 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.
9. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y et al.: Fulminant *Clostridium difficile* colitis. Pattern of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; 144: 433-440.
10. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V et al.: Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 3: 225-233.
11. Loo VG, Poirier L, Miller MA et al.: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-2449.
12. Miller AT, Tabrizian P, Greenstein AJ: Long-term follow-up of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 956-959.
13. Baueer M, Notermans D, von Benthem B et al.: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital based survey. *Lancet* 2011; 377: 63-73.
14. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, Reeves ME: Clinical Review of the Management of Fulminant *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3195-3203.
15. Price AB, Davies DR: Pseudomembranous colitis. *J Clin Pathol* 1977; 30(1): 1-12.
16. Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK: Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19: 887-897.
17. Thomas J, Louie TJ, Miller MA et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422-431.
18. Lucado J, Gould C, Elixhauser A: *Clostridium difficile* infections in hospital stays, 2009. Healthcare cost and utilization project. *Statistical brief* 124. 2012.

received/otrzymano: 25.09.2013
accepted/zaakceptowano: 04.12.2013