

# GE MINDRE ANTIBIOTIKA OCH FÖRBÄTTRA HYGIENEN!

**Antibiotikaassocierad diarré som utlösts av Clostridium difficile är ett ökande problem på våra sjukhus. Konsekvenserna av denna typ av diarré är betydande, både för patienten och för samhället.**

**Störst risk att utveckla infektionen sker genom användandet av cefalosporiner och klindamycin. Minskad användning av dessa antibiotika och skärpt sjukhushygien är de viktigaste åtgärderna för att förebygga nosokomial spridning.**

Clostridium difficile är sannolikt den vanligaste bakteriella orsaken till diarré i Sverige. Baserat på rapporter från landets bakteriologiska laboratorier har man beräknat att mer än 10 000 sjukdomsepisoder troligen inträffar per år [1]. Att infektionen är ett växande sjukvårdsproblem kan möjligen illustreras av att antalet provtagningar vid olika kliniker på Huddinge sjukhus under den senaste femårsperioden ökat markant med en fyrdubbling av antalet positiva prov [2].

Bakterien koloniserar tjocktarmen, där den normalt förekommer i tämligen ringa antal i vilande form. Behandling med antibiotika eller kemoterapi undertrycker den normala tarmfloran men påverkar inte sporererna av C difficile, som tillåts övergå till sin vegetativa form, växa till och skada kolonslemhinnan via sina toxiner hos de individer som är koloniserade.

Sporerna är ytterligt resistenta mot såväl upphettning som desinfektionsmedel och kan framhärda i omgivningen i månader och år [3-5]. De kan spridas från en infekterad patient och förorsaka kolonisering av medpatienter

inom samma vårdavdelning, vilket gör denna infektion till den kanske vanligaste nosokomiala tarmsmittan. Framför allt drabbas vårdenheter för kroniskt sjuka patienter där långvariga sjukhusvistelser och frekventa antibiotikabehandlingar bidrar till en hög incidens. Bakterierna har kunnat odlas från sängkläder, golv och toalett i sjukrummet samt även från personalens händer [3-9].

## Risikfaktorer

Cirka 20 procent av fall av antibiotikaassocierad diarré, 50 procent av antibiotikaassocierad kolit och 95 procent av pseudomembranös kolit orsakas av C difficile [4, 9, 10]. Koncentrationen av det antibakteriella läkemedlet i feces liksom tarmfloras känslighet för läkemedlet är betydelsefulla faktorer för utveckling av diarré. Så gott som alla antibiotika har associerats till infektionen men framför allt klindamycin och cefalosporiner [5, 10-18]. Aminoglykosider förefaller vara minst skadliga i detta sammanhang.

Relativa risker med olika antibiotika framgår av Tabell I, som sammanfattar data från fyra svenska undersökningar där hänsyn tagits även till totala förbrukningen [11, 12, 19]. Även enstaka doser kan vara tillräckligt för att utlösa symtomatisk infektion [4, 13, 17, 20].

Förutom antibiotikabehandling finns många andra faktorer som predisponerar för infektion med C difficile: hög ålder, underliggande sjukdomar som t ex malignitet och njurinsufficiens, långvariga sjukhusvistelser, cytostatikaterapi, tarminterventioner såsom kirurgi och skopier, laxering eller behandling med andra mag-tarmreglerande preparat [4, 5, 9, 21-26]. Många av dessa faktorer hänger givetvis samman.

Det finns flera omständigheter som gör att patienter med maligna sjukdomar är mer benägna än andra att infekteras med C difficile. Cytostatika kan som redan nämnts utlösa C difficile-associerad diarré men även faktorer som strålning, täta sjukhusvistelser och antibiotikabehandlingar samt kirurgiska ingrepp gör cancerpatienten mer utsatt. Flera cytostatika har associerats till uppkomsten av C difficile-associerad

diarré, framför allt cyklofosfamid och olika antimetaboliter, såsom metotrexat [23]. Studier på hematologenheter har visat att upp till 40 procent av patienterna varit koloniserade [9, 22, 24, 27, 28]. Det förefaller som om patienter med blodmaligniteter drabbas oftare än de med annan malignitet [22].

## Kolonisering och nosokomial spridning

Vid epidemiologiska studier av tarmfloran har man hos barn i neonatalperioden kunnat påvisa C difficile hos 25-70 procent [29-31]. De späda barnen blir dock sällan sjuka, möjligen beroende på omognad av toxinreceptorerna i tarmslemhinnan. Efter 2-3 års ålder är barnen koloniserade i samma utsträckning som friska vuxna, 1-3 procent [4, 5, 30, 31].

Det är klart visat att sjukhusvård ökar risken för kolonisering. I en ofta citerad undersökning av McFarland och medarbetare omfattande 428 patienter på en medicinavdelning över elva månader fann man att 7 procent av patienterna var odlingspositiva vid inskrivningen och att 21 procent koloniserades under sjukhusvistelsen, vanligen inom tolv dygn [6]. Av dessa förblev 63 procent symtomfria. 55 procent av symtomatiker och 16 procent av asymtomatiker var toxinpositiva i feces.

I samma undersökning kunde man odla fram C difficile från händerna hos 59 procent av vårdpersonalen. Man odlade även från olika ytor i sjukrummen och fann bakterien i omgivningen hos 49 procent av symtomatiska och 29 procent av asymtomatiska patienter. I omgivningen till odlingsnegativa patienter fann man på motsvarande sätt C difficile i 8 procent. Studien visade tydligt betydelsen av smittöverföring mellan patienter inom samma vårdavdelning samt att smittrisen synes vara mindre från asymtomatiska bärare än från diarrésjuka patienter.

Det finns flera andra undersökningar där man studerat kolonisering och nosokomial spridning hos olika populationer inom sjukvården, och alla visar att sjukhusvård är en klar riskfaktor [6, 8, 9, 24-28, 32, 33]. Tabell II ger en sammanställning över frekvensen kolonise-

## Författare

BO SVENUNGSSON

docent, överläkare, infektionsklinik, Huddinge sjukhus.

**Tabell I.** Clostridium difficile-associerad diarré. Riskkvot för olika preparat i relation till penicillin. Sammanfattande data från fyra svenska undersökningar. Data saknas från SBL, Statens bakteriologiska laboratoriet (nuvarande Smittskyddsinstitutet), för erytromycin och kinoloner [referenser anges inom parentes].

Antibiotikum	SBL [19] 1982	Norrköping [11] 1989	Göteborg [12] 1992	Läkemedelsverket [11] 1989
Penicillin	1	1	1	1
Isoxazolylpenicilliner	10	12	3	10
Cefalosporiner	37	50	16	33
Klindamycin	63	150	6	26
Erytromycin	–	1	2	10
Kinoloner	–	17	9	12

ring hos olika patientpopulationer vid intagning på sjukhusklinik och frekvensen individer som koloniserar under vårdtiden. Studier som utförts på avdelningar som haft pågående »utbrott» av C difficile-infektion visar att kolonisering av nyintagna patienter sker i ännu högre frekvens [9, 24, 28].

Kolonisering synes också vara vanligare hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. I en studie var bärarskap hos dessa patienter dock snarare relaterat till behandling med antibiotika och sulfasalazin än sjukdomsaktivitet [34]. Kolonisering av vårdpersonal är mindre vanligt förekommande [35].

### Klinik

Sjukdomsbilden vid C difficile-associerad diarré varierar alltifrån asymtomatiskt bärarskap till lindrig självläkande enterit eller allvarlig och livshotande pseudomembranös kolit, som innebär en mycket svår toxisk skada i tjocktarmen. Lyckligtvis är de svåraste formerna också de minst vanliga. Symtomen debuterar vanligen under pågående antibiotikaterapi men kan komma upp till sex veckor efter avslutad behandling. De lindriga diarréstillstånden är helt ospecifika och symtomen avtar ofta när antibiotikabehandlingen seponeras. Koliten karakteriseras av feber, blodig diarré, buksmärter och ofta en betydande leukocytos [4, 5, 10, 13, 14].

Vid den allvarligaste sjukdomsformen, pseudomembranös kolit, är patienten högfebril och allmänpåverkad med snabbt progredierande symtom som buksmärter, kräkningar och blodtillblandad, slemmig diarré med åtföljande grava vätske- och elektrolytrubbningar. Tarmslemhinnan nekrotiserar och det bildas vitaktiga beläggningar, så kallade pseudomembraner, som består av döda epitelceller, fibrin och vita blodkroppar. Tarmperforation, paralytisk ileus och kolondilatation förekommer. Akut laparotomi med tarmresektion kan i sällsynta fall behöva tillgripas. Mortaliteten vid pseudomembranös kolit kan uppgå till cirka 20 procent och drabbar huvudsakligen äldre personer med allvarliga underliggande sjukdo-

mar [11, 36–38]. Den betingas delvis av en ökad förekomst av tromboemboliska komplikationer [11, 36].

I en svensk undersökning studerades mortalitet och tromboemboliska komplikationer hos en patientgrupp med C difficile-associerad diarré och en ålders- och sjukdomsmatched grupp utan associerad diarré. Mortaliteten i de båda grupperna var 21 procent respektive 7 procent och frekvensen tromboemboliska komplikationer var 14 procent respektive 4 procent [36]. Man har i en annan undersökning beräknat att vårdtiden för en patient som förvärvat C difficile-associerad diarré i det närmaste fyrdubblas [39]. Infektion med C difficile kan i sällsynta fall även ge upphov till extraintestinala manifestationer, t ex osteit, och även utlösa en reaktiv artrit [40, 41].

Asymtomatiskt bärarskap förekommer, framför allt hos äldre och ofta sjukhusvårdade individer. Det är också dessa patientgrupper som oftast drabbas av symtomgivande sjukdom.

### Diagnostik

Laboriediagnostiken vid C difficile-associerad diarré baseras framför allt på förekomsten av toxin B i feces med ett celltest [4, 5, 10, 13, 14, 42–44]. Känsligheten i metoden är högre än 70 procent och specificiteten 85–100 procent [4]. Två tagna prov ökar känsligheten med 10–20 procent [42]. Det finns även ELISA-metoder, med i stort sett samma specificitet och sensitivitet som celltesten, för bestämning av både toxin A och toxin B [4, 44]. Odling av C difficile kan också utföras, men ett po-

sitivt utfall säger bara att patienten är koloniserad och särskiljer ej toxinnegativa stammar – vilka svarar för cirka 25 procent av totalantalet isolat. Vid positivt odlingsfynd bör stammen därför testas avseende toxinproduktion.

För epidemiologisk utredning kan bakteriestammarna typas [4, 7, 9]. Genom sådan typning har man funnit att vissa stammar är mer involverade vid sjukhusutbrott än andra [9, 22, 28]. Påvisande av toxingenen med polymeras-kedjereaktionsteknik, PCR, är under utveckling [4, 45].

### Behandling

Förutom sedvanlig vätsketerapi är första behandlingsåtgärden att om möjligt seponera det utlösande läkemedlet (se ruta Åtgärder). 20–25 procent av patienterna läker ut sin infektion med denna åtgärd, som vanligen är tillräcklig vid lindrig infektion [4, 5, 10, 13, 14, 46, 47]. Allmänt skall sägas att motilitetshämmande medel som loperamid ej skall användas vid C difficile-associerad diarré. Teoretiskt kan motilitetshämningen göra att toxinet kvarhålls i tarmen, vilket skulle kunna förvärra diarréstillståndet. Någon entydig dokumentation att så verkligen är fallet saknas dock.

Vid mer uttalade symtom finns framför allt två preparat att välja mellan, vankomycin eller metronidazol. En sammanställning av jämförande studier av dessa båda preparat för behandling av C difficile-associerad diarré visade att utläkningsfrekvensen var 87–100 procent respektive 77–100 procent och recidivfrekvensen 9–24 procent respektive 5–23 procent [48].

I en prospektiv, randomiserad studie, utförd av Teasley och medarbetare, sågs heller ingen signifikant skillnad i effekt mellan vankomycin och metronidazol [49]. Studien omfattade cirka 50 patienter i vardera behandlingsgruppen. Vankomycin gavs i dosen 500 mg × 4 och metronidazol i dosen 250 mg × 4 i tio dagar. Pseudomembranös kolit, verifierad med sigmoidoskopi, sågs hos 20 patienter i vankomycingruppen och hos 13 patienter i metronidazolgruppen. Terapieffekten i de båda behandlingsgrupperna var 100 procent respektive 95

**Tabell II.** Bärarskap av Clostridium difficile hos olika populationer vid intagning på sjukhus samt kolonisering under vårdtiden [referenser anges inom parentes].

Vårdenhet	Antal patienter	Studietid, månader	Bärarskap vid intagning, procent	Kolonisering under vårdtiden, procent
Njurmedicin [9]	116	3	5,8	2,3
Geriatrisk [9]	54–68	6	5,9–11,1	4,4–14,8
Internmedicin [6, 28]	428–438	9–11	1,4–7	2,5–21
Hematologi [9, 24, 27, 28]	45–116	3–6	6,6–11	2,6–32,2

## Åtgärder

### Behandling av *Clostridium difficile*-associerad diarré

#### Allmänna åtgärder

- Sätt ut antibiotika om möjligt
- Ge understödande vätskebehandling
- Undvik motilitetshämmande medel
- Förhindra nosokomial spridning

#### Specifika åtgärder

Asymtomatisk bärare: ingen behandling

Lätt infektion: exspektans (20 procent läker utan specifik terapi)

Måttligt svår infektion: metronidazol 400 mg  $\times$  3 i 10 dygn

Svår infektion, pseudomembranös kolit: vankomycin 125–500 mg  $\times$  4 i 10 dygn

Svår infektion, ileus/toxisk dilatation: metronidazol 500 mg  $\times$  3 iv i kombination med vankomycin 500 mg  $\times$  4 via sond

Recidiv: upprepa metronidazol eller vankomycin enligt ovan (7–10 dygn), eventuellt i kombination med *Saccharomyces boulardii* 500 mg  $\times$  2 (1–4 veckor).

Upprepade recidiv, ingen etablerad behandling finns

#### Alternativ

- metronidazol eller vankomycin enligt ovan i kombination med *S. boulardii*
- vankomycin i avtagande dosering under sex veckor (kan prövas i mycket terapiresistenta fall), 125 mg  $\times$  4 i 7 dygn, sedan 125 mg  $\times$  2 i 7 dygn, 125 mg  $\times$  1 i 7 dygn, 125 mg varannan dag i 7 dygn och slutligen 125 mg var tredje dag i 7 dygn
- rektal instillation av bakteriesuspensioner

procent och recidivfrekvensen 12 procent respektive 5 procent. Senare studier har visat att vankomycindosen hos de flesta patienter kan sänkas till 125 mg  $\times$  4 med bibehållen effekt [50, 51].

I en nyligen publicerad prospektiv, randomiserad studie jämfördes effekten av fyra olika läkemedel, fusidinsyra, vankomycin, metronidazol och teikoplanin, för behandling av *C difficile*-associerad diarré [52]. De tre förstnämnda preparaten gavs i dosen 500 mg  $\times$  3 i tio dagar, teikoplanin i dosen 400 mg  $\times$  2 i tio dagar. Omkring 30 patienter ingick i varje behandlingsgrupp. Det förelåg ingen skillnad i terapieffekt mellan de olika preparaten, 93–96 procent, men recidivfrekvensen var något högre vid behandling med fusidinsyra, 28 procent, jämfört med 16 procent för metronidazol och vankomycin och 7 procent för teikoplanin. Konklusionen av studi-

en blev att metronidazol, av framför allt ekonomiska skäl, är att föredra som förstahandsalternativ framför glykopeptidantibiotika som vankomycin och teikoplanin för behandling av *C difficile*-associerad diarré [52].

Båda preparaten har sina fördelar och nackdelar. Vankomycin, som administreras i kapselform, absorberas ej utan verkar endast lokalt i tarmen och ger därmed höga feceskoncentrationer och få biverkningar. En utbredd användning av vankomycin har dock på många håll givit upphov till en oroväckande ökning av resistent enterokocker, vilket manar till en viss restriktivitet med användningen av detta läkemedel. Vankomycin är också mycket dyrt.

Metronidazol har vissa biverkningar, såsom illamående och metallisk smak. Även om tillräcklig dokumentation saknas anser många att vankomycin är att föredra för de svårast sjuka patienterna, medan det betydligt billigare metronidazolet är förstahandsval vid måttligt svår infektion [4, 5, 10, 13, 14, 46] (se ruta Åtgärder). Metronidazol ges i dosen 400 mg  $\times$  3 och vankomycin i dosen 125 mg  $\times$  4. Behandlingstiden bör vara cirka tio dagar. Till den mycket svårt sjuka patienten med ileus eller toxisk dilatation rekommenderas metronidazol intravenöst i dosen 500 mg  $\times$  3, kombinerat med vankomycin 500 mg  $\times$  4 i sond eller rektalt [5, 10, 13, 14, 46].

Det finns ytterligare några rapporter om behandling av *C difficile*-associerad diarré med fusidinsyra [53], bacitracin [54, 55] och teikoplanin [56].

Fusidinsyra i dosen 0,5–1,5 g/dygn i 7–21 dygn gav prompt klinisk effekt hos 16 patienter i en svensk öppen studie men recidivfrekvensen var 25 procent [53].

Bacitracin, ett polypeptidantibiotikum som inte finns registrerat i Sverige för peroralt bruk, var i två kontrollerade studier lika effektivt som vankomycin vad gäller effekt på diarré och recidivfrekvens men uppvisade sämre bakteriologisk utläkning [54, 55].

Det finns inget stöd för att behandling av asymtomatiskt bärarskap eliminerar risken för smittspridning. I en placebokontrollerad studie hade metronidazol ingen effekt på bärarskapet medan vankomycin snarare förlängde det [57]. Det är klart visat att man kan ha kvar såväl bakterien som dess toxin flera veckor efter avslutad behandling, varför kontroll av feces efter behandling av *C difficile*-infektion knappast är motiverad [49, 51, 52, 57–59].

## Recidiv

Behandlingen av *C difficile*-associerad diarré är effektiv i de flesta fall, men cirka 20 procent av patienterna, oftast de äldre och de med allvarliga underlig-

## Multipla recidiv

### Behandlingsförsök vid multipla recidiv av *C difficile*-associerad diarré

- vankomycin eller metronidazol i kombination med *Saccharomyces boulardii* [67]
- vankomycin i avtagande och intermittent dosering sex veckor [60]
- kolestyramin [46]
- vankomycin i kombination med rifampicin [66]
- *Lactobacillus* spp [63]
- *Streptococcus faecium* [64]
- icke toxinbildande *C difficile* [65]
- feceslavemang [61]
- bakterielavemang [62]

gande sjukdomar, får recidiv som vanligen uppträder en till fyra veckor efter avslutad behandling. Två recidiv ses hos cirka 10 procent och tre eller fler recidiv hos ca 5 procent [10, 46, 47]. Recidiven betingas av antingen reaktivering av sporer eller reinfektion med ny stam, möjliggjord genom att tarmfloran ännu ej normaliserats efter den första antibiotikabehandlingen. Det finns inga belägg för att längre behandlingstid eller högre doser minskar risken för recidiv.

Vid recidiv brukar man ge samma läkemedel ännu en gång (se ruta Åtgärder). Vid upprepade recidiv finns dessvärre ingen etablerad behandling och rekommendationerna baseras oftast på små okontrollerade behandlingsserier eller enskilda fallbeskrivningar. De olika behandlingsalternativ som föreslagits vid recidiverande *C difficile*-infektioner sammanfattas i rutan Multipla recidiv.

Bäst resultat tycks ha uppnåtts med vankomycin under längre tid och i avtagande och intermittent dosering [60]. Tanken bakom denna åtgärd är dels att genom avtagande och intermittenta doser påverka *Clostridium*-bakterien samtidigt som normalfloran successivt återställs, dels att tillåta sporformen av bakterien övergå till vegetativ form under vankomycinfria intervall för att sedan slå ut den vegetativa formen vid nästa dos.

Rektal instillation av normalfeces eller bakteriesuspensioner i form av lavemang, i försök att återställa normalfloran, har haft lyckat resultat hos några patienter [61, 62]. Behandling med laktobaciller, fekala streptokocker, icke-toxinproducerande *C difficile*-bakterier, anjonbytare (kolestyramin) och kombinationsbehandling med vankomycin och rifampicin har prövats med varierande resultat men dokumentatio-

## Kontroll

### Kontrollåtgärder vid Clostridium difficile-associerad diarré

- minskad antibiotikaförbrukning, rätt antibiotikaval
- snabb diagnostik och behandling
- isolering av diarré sjuka, kohortvård
- korta vårdtider
- handhygien
- skyddskläder, handskar vid vård av patienten
- mekanisk rengöring, desinfektion
- engångstermometrar
- övervakning av det epidemiologiska läget

nen är mycket begränsad [46, 63-66] (se ruta Multipla recidiv).

En jästsvamp, *Saccharomyces boulardii*, har helt nyligen visat sig kunna förhindra upprepade recidiv om den ges tillsammans med antibakteriell terapi [67, 68]. Svampen ges i kapselform, koloniserar ej tarmen och påvisas endast cirka fem dygn efter sista behandlingsdos. Effekten antas vara en blockering av toxinreceptorer i tarmen, hämning av *C difficile*-tillväxt samt ökad produktion av lokalt IgA.

I en undersökning där man gav *S* boulardii eller placebo tillsammans med en tiodagarskur med vankomycin eller metronidazol i standarddos sågs ingen effekt på recidivfrekvensen hos patienter med förstagångsinfektion. Hos patienter med recidiverande *C difficile*-infektion däremot fick endast 35 procent i behandlingsgruppen ett nytt recidiv jämfört med 65 procent i placebogruppen [67]. *S* boulardii har i placebokontrollerade studier även visat sig minska frekvensen av antibiotikaassocierad diarré som ej varit kopplad till påvisande av *C difficile* [68]. Behandlingen är ej prövad hos immunsupprimerade patienter.

### Kontrollåtgärder

Nosokomial smitta med *C difficile* utgör ett växande problem. Smittspridningen kan ske direkt mellan patienter eller via vårdpersonal och omgivning. Snabb diagnostik och behandling, isolering av diarré sjuka patienter, korta vårdtider, egen toalett samt noggrann mekanisk rengöring av sjukrummet är nödvändiga åtgärder för att förhindra smittspridning inom sjukvården (se ruta Kontroll). Viktigt är också en noggrann handhygien samt att vårdpersonal bär skyddskläder och handskar vid skötseln av patienten [4]. I en undersökning kunde man nedbringa infektionsfrekvensen från 7,7/1 000 till 1,5/1 000 genom att

använda engångshandskar [69]. Övergång till engångstermometrar minskade frekvensen av *C difficile*-associerad diarré i en annan studie [70].

Den på sikt kanske mest väsentliga åtgärden är ändå att skärpa indikationerna för antibiotikabehandling och i görligaste mån begränsa användningen av de medel som mest frekvent synes utlösa sjukdom. Flera studier har visat att denna åtgärd är effektiv. Restriktivitet med användning av klindamycin under ett års tid minskade infektionsfrekvensen från 22,5/1 000 till 7,4/1 000 på ett amerikanskt sjukhus [18], och den starka korrelationen mellan *C difficile*-associerad diarré och cefalosporin-användning har nyligen rapporterats från ett engelskt sjukhus [15].

### Sammanfattning

Antibiotikaassocierad diarré utlöst av *Clostridium difficile* utgör ett ökande nosokomialt problem på våra sjukhus. Användning av cefalosporiner och klindamycin är förenat med störst risk att utveckla infektionen. Sjukdomsbilden varierar alltifrån lindriga diarré-symtom till allvarlig pseudomembranös kolit.

Metronidazol är förstahandsmedlet vid behandling av måttligt svår sjukdom medan vankomycin är att föredra till de allvarligt sjuka. Vid lätta diarrébesvär är det ofta tillräckligt att endast seponera det utlösande läkemedlet.

Konsekvenserna av en *C difficile*-associerad diarré är betydande, såväl för den enskilde individen som för samhället i stort: ökad mortalitet, ökade tromboemboliska komplikationer, förlängd vårdtid, ökade sjukvårdskostnader och nosokomial smitta.

De viktigaste åtgärderna för att förebygga nosokomial spridning är att minska antibiotikaförbrukningen, framför allt av cefalosporiner och klindamycin, samt att skärpa sjukhushygien: noggrann handhygien, användning av handskar och skyddsförkläde vid vård av patient, isolering av diarré sjuk patient samt noggrann mekanisk rengöring och desinfektion av sjukrummet.

### Referenser

- Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 459-77.
- Tabaqchali S, Jumaa P. Diagnosis and management of Clostridium difficile infection. BMJ 1995; 310: 1375-80.
- McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 1989; 320: 204-10.
- Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Acquisition of Clostridium difficile by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992; 166: 561-7.
- Tabaqchali S, Wilks M. Epidemiological aspects of infections caused by Bacteroides fragilis and Clostridium difficile. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 1049-57.
- Eriksson S, Aronsson B. Cefalosporiner oftast utlösande faktor vid Clostridium difficile-infektioner. Läkartidningen 1991; 88: 3374-9.
- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994; 330: 257-62.
- Aronsson B, Möllby R, Nord CE. Clostridium difficile and antibiotic associated diarrhoea in Sweden. Scand J Infect Dis 1982; 14 (suppl 35): 53-8.
- McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infect Dis 1990; 162: 678-84.
- Anand A, Glatt AE. Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. Clin Infect Dis 1993; 17: 109-13.
- Heard SR, O'Farrell S, Holland D, Crook S, Barnett MJ, Tabaqchali S. The epidemiology of Clostridium difficile with use of a typing scheme: Nosocomial acquisition and cross-infection among immunocompromised patients. J Infect Dis 1986; 153: 159-62.
- George RH. The carrier state: Clostridium difficile. J Antimicrob Chemother 1986; 18 (suppl A): 47-58.
- Cartmill TDI, Panigrahi H, Worsley MA, McCann DC, Nice CN, Keith E. Management and control of a large outbreak of diarrhoea due to Clostridium difficile. J Hosp Infect 1994; 27: 1-15.
- Manabe YC, Vinez JM, Moore RD, Merz C, Charache P, Bartlett JG. Clostridium difficile colitis: An efficient clinical approach to diagnosis. Ann Intern Med 1995; 123: 835-40.
- Reinke CM, Messick CR. Update on Clostridium difficile-induced colitis, part 2. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 1892-901.
- Wilcox PH, Spencer RC. Clostridium difficile infection: responses, relapses and reinfections. J Hosp Infect 1992; 22: 85-92.
- Tasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium difficile-associated diarrhoea and colitis. Lancet 1983; 2: 1043-6.
- Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüdl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996; 22: 813-8.
- Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Am J Gastroenterol 1985; 80: 867-8.
- Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing Clostridium difficile diarrhea in six patients. Lancet 1989; 1: 1156-60.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA et al. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. JAMA 1994; 271: 1913-8.

Fullständig referenslista kan erhållas från Bo Svenungsson, Infektionskliniken, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.