

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:

[www.medicisciences.com](http://www.medicisciences.com)



## **Recurrent *Clostridium difficile* infection and its treatment options**

**Tomas Masilionis<sup>1</sup>, Paulius Vargalis<sup>1</sup>, Ilja Skalskis<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

### **Abstract**

Recurrent *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*) infection is an infectious intestinal disease caused by *Cl. difficile* bacteria. This anaerobic gram-positive bacterium forms spores and produces A and B toxins. *Cl. difficile* carriers secrete spores into the environment with feces without any symptoms of infection. The infection is usually spread by faecal-oral transmission in the form of spores. But the main symptoms of the disease are caused by exotoxins A and B. Toxin A causes inflammation, which promotes the secretion of intestinal fluid, damages the intestinal mucosa, and directly activates neutrophils. Toxin B is 10 times stronger than toxin A, which in practice determines the overall severity and course of the disease. This disease, if not fully cured, tends to reinfect. Even 25 percent. patients recur within a period of two months. This suggests that the disease tends to recur even after recovery. The main unchanging risk factors for this infection are older age (> 65 years), female gender. Other factors associated with an increased risk of recurrent CDI include chronic kidney disease and living in a nursing home, taking antibiotics, proton pump inhibitors, or corticosteroids. There are several treatments for this infection. The main treatment is antibiotic therapy. Metronidazole is used to treat the first mild episode of infection and first mild reinfection. But studies have been done that in some cases can also use vancomycin and get a better treatment result, or a combination of both. Recurrent CDI: At least 3 episodes of mild to moderate CDI and repeated administration of vancomycin for 6-8 weeks with or without an alternative antibiotic are indicated for faecal microbial transplantation. Donors for this transplant are usually relatives or family members to reduce the risk of transmitting the infectious agent. Short-term adverse effects of fecal microbial transplantation include diarrhea, spasmodic abdominal pain, and regurgitation. Subsequent side effects are constipation.

**Keywords:** Clostridium difficile infection; Clostridium difficile bacteria; Cl. difficile, faecal microbiota transplantation.

# Pasikartojanti *Clostridium difficile* infekcija ir jos gydymo galimybės

Tomas Masionis<sup>1</sup>, Paulius Vargalis<sup>1</sup>, Ilja Skalskis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinos fakultetas, Medicinos akademija, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas,  
Kaunas, Lietuva

## Santrauka

Pasikartojanti *Clostridium difficile* infekcija - tai žarnyno infekcinė liga, kurią sukelia *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*) bakterijos. Ši anaerobinė gramteigiama bakterija formuoja sporas ir produkuoja A ir B toksinus. *Cl. difficile* nešiotojai išskiria sporas į aplinką su išmatomis, patys neturėdami jokių infekcijos simptomų. Infekcija dažniausiai plinta fekaliniu – oraliniu keliu perduodamos sporų pavidalu. Bet pagrindinius ligos simptomus sukelia A ir B egzotoksinais. A toksinas sukelia uždegimą, kuris skatina žarnyno skysčio sekreciją, žarnyno gleivinės pažeidimą ir tiesiogiai suaktyvina neutrofilus. B toksinas yra 10 kartų stipresnis už A toksiną, praktiškai jis ir nulemia visą ligos sunkumą ir eigą. Ši liga nepilnai išgydyta linkusi atsikartoti. Net 25 proc. pasveikusių pacientų būna pakartotinis simptomų pasireiškimas dviejų mėnesių laikotarpyje. Tai rodo, kad ši liga linkusi kartotis net po pasveikimo. Pagrindiniai nemodifikuojami rizikos veiksniai susirgti šia infekcija yra vyresnis amžius (>65m.), moteriška lytis. Kiti veiksniai, susiję su padidėjusia kartotinės CDI rizika - lėtinė inkstų liga ir gyvenimas slaugos namuose, antibiotikų, protonų siurblio inhibitorių ar kortikosteroidų vartojimas. Yra keli šios infekcijos gydymo būdai. Pagrindinis gydymas yra antibiotikų terapija. Pirmajam nesunkiam infekcijos epizodui bei pirmajai nesunkiai rekurentinei *Cl. difficile* infekcijai gydyti yra naudojamas metronidazolis. Tačiau dauguma atvejų, esant sunkiai eigai arba dažniai kartojantis *Cl. difficile* infekcijai, gydoma vankomicinu arba derinami abu šie antibiotikai. Pasikartojantis CDI, kai jau buvę mažiausiai 3 lengvo ar vidutinio sunkumo CDI epizodai ir 6–8 savaičių kartotinis vankomicino vartojimas su alternatyviu antibiotiku ar be yra indikacija išmatų mikrobiotos transplantacijai. Donorai paprastai šiai transplantacijai yra giminaičiai ar šeimos nariai, kad būtų sumažinta infekcijos sukėlėjo perdavimo rizika. Trumpalaikis nepageidaujamas išmatų mikrobiotos transplantacijos poveikis yra viduriavimas, spazminio pobūdžio pilvo skausmai ir atsirūgimas. Vėlesnis nepageidaujamas poveikis – vidurių užkietėjimas.

**Raktažodžiai:** *Clostridium difficile* infekcija; *Clostridium difficile* bakterijos; *Cl. difficile* išmatų mikrobiotos transplantacija.

## Įvadas

*Clostridium difficile* (toliau - *Cl. difficile*) yra anaerobinė gramteigiama, sporas formuojanti bei toksinus produkuojanti bakterija. Aplinkoje *Cl. difficile* egzistuoja sporų pavidalu. Sporos patenka į organizmą fekalinio – oraliniu būdu su maistu, per neplautas rankas. Jos yra atsparios karščiui, rūgštims ir antibiotikams. [1] Patekusios į anaerobinę storosios žarnos aplinką, sporos įgauna vegetatyvinę formą. Toksinų produkcija būdinga tik vegetatyvinei formai, kuri ir sukelia *Cl. difficile* infekciją (toliau – CDI). *Cl. difficile* išskiria du stiprius egzotoksinius, kurie sukelia kolitą ir viduriavimą: toksiną A ir toksiną B. Pati bakterija invazinėmis savybėmis nepasižymi, o netoksikogeninės padermės nesukelia kolito bei, kai kurių autorių, pripažįstama kaip normali žarnyno mikroflora. [2] Patekę į ląstelę, A ir B toksinai veikia į citoskeletą palaikančius mechanizmus, dėl ko kolocito citoskeletas traukiasi, ląstelė mažėja, tarpląsteliniai tarpai didėja ir taip formuojasi kolocitų barjero vientisumo pažeidimas. Be to, abu toksinai veikia ir tarpląstelines jungtis, dėl ko išopėjimai gilėja. [3] Toksinų kiekis išmatose koreliuoja su ligos sunkumu. Toksinas A sukelia uždegimą, sukelti žarnyno skysčio sekreciją, gleivinės pažeidimą, tiesiogiai suaktyvina neutrofilus. Abu toksinai sukelia neutrofilų chemotaksį, atsiranda purulentinės išskyros gleivinėje, kurios formuoja vadinamąsias „pseudomembranas“. Toksinas B yra *Cl. difficile* virulentiškumą nulemiantis veiksnys. Jis 10 kartų stipresnis nei toksinas A, o vienas toksinas A yra per silpnas ir nesukelia kolito. Taigi, štamai, kuriuose nėra toksino A, gali būti tokie pat virulentiški kaip ir abu toksinus turintys štamai. [2 - 4] Rekurentinė CDI - pasikartojanti CDI apibrėžiama kaip CDI simptomų išnykimas, kai skiriama tinkama antibiotikoterapija, o po to simptomai vėl pasireiškia per 2–8 savaites po gydymo nutraukimo. [4] Iki 25 procentų pacientų CDI pasikartoja per 30 dienų nuo gydymo.

Rečiau, pasikartojanti CDI gali atsirasti per du mėnesius nuo gydymo nutraukimo. [5] Esant CDI atkryčiui, didėja rizika, jog ši infekcija gali toliau kartotis ateityje.

## *Cl. difficile* infekcija. Kartotinės infekcijos bruožai

Viename retrospektyviame kohortiniame tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 45 000 pacientų, sergančių CDI, 2001–2012 m., metinis rekurentinės CDI dažnis padvigubėjo. [6] Šių pacientų rizikos veiksniais išsivystyti rekurentinei CDI buvo įvardinti šie veiksniai: amžius > 65 m.; moteriška lytis; antibiotikų, protonų siurblio inhibitorių ar kortikosteroidų vartojimas; humoralinio imuniteto stoka į toksiną B, mažas antioksinas A IgG lygis ir ankstesnis CDI epizodas (rizika didėja, atsižvelgiant į pasikartojimų skaičių). [7] Kiti veiksniai, susiję su padidėjusia kartotinės CDI rizika - lėtinė inkstų liga ir gyvenimas slaugos namuose. [8] *Cl. difficile* nešiotojai išskiria sporas į aplinką su išmatomis, patys neturėdami jokių infekcijos simptomų. Fekaliniu – oraliniu keliu perduodamos sporos plinta palatose nuo nešiotojų kitiems pacientams bei galimas nozokomialinis plitimas per personalo rankas bei įvairius medicininius instrumentus, kaip stetoskopai, pulsoksimetrai ir kiti. Viename retrospektyviame tyrime nustatyta, kad pacientai, gavę antibiotikų, buvo susiję su padidėjusia CDI rizika kitiems tos pačios palatos pacientams. [9] Naudojant genomo sekos tyrimą, nustatyta, kad CDI sergantys pacientai į aplinką išskiria žymiai daugiau sporų nei besimptomiai nešiotojai. Kadangi besimptomio nešiotojų *Cl. difficile* infekcijos perdavimo aplinkiniams rizika maža, skryningavimas dėl nešiojimo nerekomenduojamas. [10] Rekurentinė infekcija galima tiek pirminiu *Cl. difficile* štamu, tiek nauju. Rekurentinė CDI dažnai siejama su reinfekcija, o ne nauju užsikrėtimo atveju, nepriklausomai nuo tarpo tarp epizodų [11]. Nuolatinis viduriavimas, kuris

neišnyksta pradinio gydymo metu, turėtų paskatinti įvertinti kitas priežastis ir neturėtų būti laikomas pasikartojančia liga. Nesant alternatyvios diagnozės, tokiems pacientams turėtų būti įtarta atspari CDI. [12] Labai svarbi diferencinė diagnostika, nes po sėkmingo CDI gydymo dažnai pasireiškia poinfekcinis dirgliosios žarnos sindromas. [13] Gydymas laikomas veiksmingu, kai sumažėja išmatų dažnis arba pagerėja išmatų konsistencija, pagerėja bendra ligonio būklė ir neatsiranda naujų sunkios ligos požymių, o pats gydymo atsakas turėtų būti vertinamas mažiausiai po trijų dienų. Po teigiamo klinikinio atsako gali praėti kelios savaitės, kol išmatų konsistencija ir dažnis tampa visiškai normalūs. [14]

### Rekurentinės *Cl. difficile* gydymas

World Society of Emergency Surgery bei Amerikos infekcinių ligų draugija pasiūlė CDI gydymo rekomendacijas. Pirmajam nesunkiam epizodui gydyti metronidazolis yra pirmos eilės antibiotikas. Atsiktinių imčių kontroliuojami tyrimai parodė, kad metronidazolis yra toks pat efektyvus kaip vankomicinas, o ribojant vankomicino vartojimą kartu būtų mažinamas vankomicinui atsparaus enterokoko plitimas. Pirmojo sunkaus CDI epizodo gydymui visgi rekomenduojama gydymą pradėti vankomicinu. [15 – 16] Remiantis gairėmis, pirmąjį pasikartojimą reikia gydyti tuo pačiu antibiotiku kaip ir pirmąjį epizodą. Antrajam ir bet kokiems vėlesniems pasikartojimams, rekomenduojama susilaikyti nuo metronidazolio, dėl galimo neurotoksiškumo. Tyrime, kuriame buvo lyginami rezultatai, vartojant metronidazolį ir vankomiciną skirtingomis schemomis CDI gydyti, geriausi rezultatai pasiekti vankomiciną skiriant palaiptam mažinama doze. [5] Pasikartojančio CDI patofiziologiniai požymiai nėra visiškai suprantami, tačiau greičiausiai apima du mechanizmus: *Cl. difficile* atsparumą metronidazoliui ir vankomicinui, o svarbiausia - disbiozės reiškinį. Pasikartojimo rizika yra

maždaug 25% po pirmojo CDI epizodo ir dramatiškai padidėja po vėlesnių CDI pasikartojimų. Pusė atvejų laikomi atkryčiu (*Cl. difficile* sporos nėra sunaikinamos antibiotikais ir po antibiotikų terapijos gali išsivystyti į vegetatyvines formas), o kita pusė - pakartotinė infekcija (naujo kamieno užkrėtimas). [17, 18] Žarnos mikrobiota ir jos disbalansas, vadinamas disbioze, turi lemiamą reikšmę CDI pasikartojimo patofiziologijoje. Žarnyno mikrobiotą sudaro daugiau kaip 1000 mikrobų rūšių, gyvenančių šeimininko ir mikrobo simbiozėje. Žarnyne vyrauja *Bacteroides* ir *Firmicutes*. Pagrindinės mikrobiotos funkcijos gali būti klasifikuojamos kaip apsauginės (komensalinės bakterijos pasižymi atsparumu žarnyno patogenų kolonizavimui), metabolinės (pvz. kai kurios bakterijos prisideda prie angliavandenių katabolizmo ir kai kurių vitaminų sintezės) ir imunologinės (pvz., kai kurios bakterijos gali suaktyvinti T limfocitus ir sukelti toleranciją nekenksmingiems antigenams). [10 – 17] Disbiozė yra susijusi su daugeliu ligų, tokių kaip su antibiotikais susijęs viduriavimas, dirgliosios žarnos sindromas, uždegiminės žarnos ligos ir CDI pasikartojimas. [13] Antibiotikai sukelia disbiozę, kuriai būdinga sumažėjusi mikrobiotos įvairovė, oportunistinių rūšių (pvz., *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* ir *Enterococcus faecalis*) išsivystymas, atsparumo kolonizacijai praradimas ir priešuždegiminių citokinų sintezės padidėjimas. Šie sutrikimai skatina *Cl. difficile* kolonizaciją ir infekciją, kuri dar labiau prisideda prie disbiozės. Standartinis gydymas antibiotikais ir pasikartojantys epizodai veda prie ydingo rato vystymosi. [5, 6, 19]

### Išmatų mikrobiotos transplantacija

Išmatų mikrobiotos transplantacija (toliau – IMT) susideda iš sveiko donoro išmatų suspensijos įvedimo viršutiniu virškinimo traktu (paprastai nazoduodeniniu arba nazojejuniniu zondų) arba apatiniu virškinimo

traktu (kolonoskopija ar klizma). [20] Dabartinės IMT indikacijos gydant CDI yra: [19]

1) pasikartojanti CDI: mažiausiai 3 lengvo ar vidutinio sunkumo CDI epizodai ir 6–8 savaitių kartotinis vankomicino vartojimo režimas su alternatyviu antibiotiku ar be;

2) mažiausiai 2 sunkūs CDI epizodai, dėl kurių reikalinga hospitalizacija; vidutinio sunkumo CDI, nereaguojanti į standartinę terapiją (vankomicinu) mažiausiai savaite;

3) sunkus *Cl. difficile* kolitas be atsako į standartinę terapiją po 48 val. gydymo

Labai svarbu tinkamas pasiruošimas išmatų mikrobiotos transplanacijai. Donoras laikomas netinkamu, jeigu jo anamnezėje yra tokios būklės: antibiotikų vartojimas per paskutinius 3 mėnesius; žarnyno infekcija; uždegiminė žarnyno liga; neoplazija ir kai kurios infekcinės ligos (visų pirma, *Cl. difficile*, *Salmonella* ir *Shigella* išmatų tyrimas ir serologiniai tyrimai dėl žmogaus imunodeficito viruso, hepatito B viruso ir hepatito C viruso). Donorai paprastai yra giminaičiai ar šeimos nariai, kad būtų sumažinta infekcijos sukėlėjo perdavimo rizika (donorai ir recipientai turėtų turėti tą pačią infekcijos perdavimo riziką) bei manoma, kad artimos aplinkos žmonių mikrobiotos sudėtis turėtų būti panaši. Visgi, naujausia metaanalizė parodė, kad reikšmingo skirtumo nėra, ar donoras buvo giminaitis, ar ne. [21] Donoro išmatos surenkamos per 6 valandas iki transplantacijos. Paprastai jos sumaišomos su druskos tirpalu ir mišinys filtruojamas. Recipientui viršutiniu arba apatiniu būdu suleidžiama 500 ml suspensijos (išpilstomos nedideliais 25-50 ml kiekiais). Manoma, kad suspensijos suleidimas į storąją žarną atliekant kolonoskopiją ar klizmą yra veiksmingesnis, nei viršutiniu virškinamojo trakto keliu. [22] 2013 m. Van Nood ir kt. paskelbė pirmąjį daugiacentrį, perspektyvų, atvirą, atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 43 pacientai, sergantys CDI. Gauta, kad 10 savaitių nestebima CDI atkryčių, po IMT per nazoduodeninį vamzdelį kartu skiriant vankomiciną

sutrumpintu režimu (5 d.). Po IMT recipientų žarnyno mikrobiotos įvairovė žymiai pagerėjo padidėjus *Bacteroides* bei sumažėjus proteobakterijų kiekiui. Pastebėtas ryšys tarp žarnų mikrobiotos sudėties kitimo, disbiozės ir pasikartojančio CDI išsiskyrimo. Trumpalaikiu nepageidaujamu procedūros poveikiu nurodoma viduriavimas (94% pacientų), spazminiai pilvo skausmai (31% pacientų) ir atrūgimas (19% pacientų). Vėlyvučiu laikotarpiu, 19% pacientų pranešė apie vidurių užkietėjimą. [23] Visgi literatūroje pabrėžiama, kad šiuo metu trūksta duomenų, jog būtų patvirtintas IMT veiksmingumas ir apibrėžti kai kurie esminiai aspektai, kaip donoro atranka, išmatų paruošimas, vartojimo metodas ir šio gydymo indikacijos [24].

### Apibendrinimas

Nepaisant veiksmingo gydymo, CDI dažnis ir jų pasikartojimas didėja. Pasikartojimo rizika yra apie 25% po pirmojo CDI epizodo ir daugiau kaip 45% po pirmojo atkryčio. Pirmojo lengvojo atkryčio gydymui rekomenduojama gydyti metronidazoliu arba vankomicinu, o kitiems bei sunkiems atvejams – vankomicinu mažinant dozę. Atsižvelgiant į aukštą CDI pasikartojimo laipsnį ir su tuo susijusį sergamumą bei mirtingumą, didėja susidomėjimas naujų gydymo būdų kūrimu. Ryšys tarp žarnyno mikrobiotos disbalanso, disbiozės ir CDI pasikartojimo paskatino naudoti IMT, kad būtų atkurta mikrobiotos pusiausvyra ir išspręstos pasikartojančios CDI. IMT yra daug žadantis, tačiau reikia atlikti papildomų tyrimų apie šios procedūros tolimąsias išėitis, nustatyti bet kokią ilgalaikį poveikį.

### Literatūros sąrašas

1. Elliott B, Androga GO, Knight DR, Riley T V. Clostridium difficile infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. Infect Genet Evol [Internet]. 2017;49:1–11.
2. Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N,

- di Masi A. Clostridium difficile toxins A and B: Insights into pathogenic properties and extraintestinal effects. Toxins (Basel). 2016;8(5):1–25.
3. Huang J, Ciarán P. Kelly, Bakirtzi K, Gálvez JAV. Clostridium difficile toxins induce VEGF-A and vascular permeability to promote disease pathogenesis. Nat Microbiol. 2019;47(3).
  4. Zanella Terrier MC, Simonet ML, Bichard P, Frossard JL. Recurrent Clostridium difficile infections: The importance of the intestinal microbiota. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7416–23.
  5. Zanella Terrier MC. Recurrent *Clostridium difficile* infections: The importance of the intestinal microbiota. World J Gastroenterol. 2014 Jun 21
  6. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing incidence of multiply recurrent Clostridium difficile infection in the United States: A cohort study. Ann Intern Med. 2017 Aug 1;167(3):152–8.
  7. Knott L. Abdominal pain. Acta Endoscopica. 2015;40(3):161–2.
  8. Leuthauser A, McVane B. Abdominal Pain in the Geriatric Patient. Vol. 34, Emergency Medicine Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 363–75.
  9. Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to Clostridium difficile testing method: A prospective multicentre diagnostic validation study of C difficile infection. Lancet Infect Dis. 2013 Nov;13(11):936–45.
  10. Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, Subramanian V. Comparative efficacy of treatments for Clostridium difficile infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018 Sep 1;18(9):1035–44.
  11. Kamboj M, Khosa P, Kaltsas A, Babady NE, Son C, Sepkowitz KA. Relapse versus reinfection: Surveillance of clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2011;53(10):1003–6.
  12. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut. 2018 Aug 1;67(8):1380–99.
  13. Nj T, Ar Z, Dyke V, Lj M. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel. 2020;1–2.
  14. Skrable KA, Lonks JR. Antibiotics and Nosocomial Clostridioides difficile, a Retrospective Chart Review. R I Med J (2013). 2020;103(2):24–7.
  15. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. 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(7):e1–48.
  16. Sartelli M, Di Bella S, McFarland L V., Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients [Internet]. Vol. 14, World Journal of Emergency Surgery. BioMed Central Ltd.; 2019 [cited 2020 May 18]. p. 8.
  17. Van Hise NW, Bryant AM, Hennessey EK, Crannage AJ, Khoury JA, Manian FA. Efficacy of Oral Vancomycin in Preventing Recurrent Clostridium difficile Infection in Patients Treated With Systemic Antimicrobial Agents. Clin Infect Dis. 2016;63(5):651–3.
  18. Shoaie P, Shojaei H, Jalali M, Khorvash F, Hosseini SM, Ataei B, et al. Clostridium difficile isolated from faecal samples in patients with

- ulcerative colitis. *BMC Infect Dis.* 2019 Apr 30;19(1).
19. Liubakka A, Vaughn BP. Clostridium difficile infection and fecal microbiota transplant. *AACN Adv Crit Care.* 2016 Nov 28;27(3):324–37.
  20. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66(4):569–80.
  21. Smits LP, Bouter KEC, De Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. Vol. 145, *Gastroenterology.* W.B. Saunders; 2013. p. 946–53.
  22. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2019 Dec 1;68(12):2111–21.
  23. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, De Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent clostridium difficile. *N Engl J Med.* 2013 Jan 31;368(5):407–15.
  24. Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA, Sidorsky MN, Kirkland KB. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2012 Dec 15;55(12):1652–8.