

Rekurentne infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridioides difficile*

Kunić, Valentina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:585565>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Valentina Kunić

Rekurentne infekcije uzrokovane bakterijom

Clostridioides difficile

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za infekcije probavnog trakta Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" pod vodstvom doc. dr. sc. Mirjane Balen Topić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Kratice i objašnjenja kratica korištenih u radu

CDI – *Clostridioides difficile* infekcija

PaLoc – Pathogenicity Locus, lokus patogenosti

TcdA – *C. difficile* toksin A

TcdB – *C. difficile* toksin B

CDT – *C. difficile* binarni toksin

ADP – adenzin difosfat

CDC – Center for Disease Control and Prevention, Centar za prevenciju i kontrolu bolesti

SAD – Sjedinjene Američke Države

ECDC – European Center for Disease Control and Prevention, Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti

EU – Europska Unija

CD- *Clostridioides difficile*

PMK – pseudomembranozni kolitis

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

IDSA – Infectious Diseases Society of America, Američko društvo za infektologiju

SHEA – Society for Healthcare Epidemiology of America, Američko društvo za zdravstvenu epidemiologiju

ESCMID - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektologiju

EIA – Enzyme Immunoassay, enzimski imunotest

GDH – glutamat dehidrogenaza

NAAT - Nucleic Acid Amplification Test, test amplifikacije nukleinskih kiselina

FMT – fecal microbiota transplantation, transplantacija fekalne mikrobiote

rCDI – rekurentna *C. difficile* infekcija

PCR – Polymerase Chain Reaction, lančana reakcija polimeraze

HIV – Human Immunodeficiency Virus, virus humane imunodeficijencije

HAV – hepatitis A virus

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

FMT-S – single fecal microbiota transplantation, pojedinačna transplantacija fekalne mikrobiote

FMT-M – multiple fecal microbiota transplantation, višestruka transplantacija fekalne mikrobiote

MODIFY – Monoclonal antibodies for *C. difficile* therapy, monoklonalna protutijela za terapiju *C. difficile*

Sadržaj

1. SAŽETAK.....	7
2. SUMMARY.....	8
3. UVOD.....	1
3.1. <i>CLOSTRIDIODES DIFFICILE</i>	2
3.1.1. TAKSONOMIJA.....	2
3.1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
3.1.3. MIKROBIOLOGIJA.....	3
3.1.4. PATOGENEZA.....	4
4. <i>CLOSTRIDIODES DIFFICILE</i> INFEKCIJA.....	6
4.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	6
4.1.1. INCIDENCIJA, PREVALENCIJA I MORTALITET.....	6
4.1.2. CDI POVEZANA SA ZDRAVSTVENOM SKRBI.....	6
4.1.3. CDI POVEZANA SA ZAJEDNICOM.....	7
4.1.4. RIZIČNI ČIMBENICI.....	7
4.2. KLINIČKA SLIKA.....	8
4.2.1. ASIMPTOMATSKO KLICONOŠTVO.....	8
4.2.2. <i>C. DIFFICILE</i> PROLJEV.....	8
4.2.3. <i>C. DIFFICILE</i> KOLITIS.....	8
4.2.4. PSEUDOMEMBRANOZNI KOLITIS.....	9
4.2.5. FULMINANTNI KOLITIS.....	9
4.2.6. TEŽINA CDI.....	9
4.3. DIJAGNOSTIKA.....	11
4.3.1. KANDIDATI ZA TESTIRANJE.....	11
4.3.2. DIJAGNOSTIČKE METODE.....	12
4.3.2. PREPORUČEN DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM.....	13
4.4. LIJEČENJE.....	14
4.4.1. BLAGA, UMJERENO TEŠKA I TEŠKA CDI.....	15
4.4.2. FULMINANTNA CDI.....	16
4.4.3. TRANSPLANTACIJA FEKALNE MIKROBIOTE.....	16
4.4.4. POTENCIJALNO UČINKOVITI LIJEKOVI.....	17
4.4.5. ATLAS SUSTAV BODOVANJA.....	17
4.4.6. IZLJEČENJE.....	18
5. REKURENTNE <i>CLOSTRIDIODES DIFFICILE</i> INFEKCIJE.....	19

5.1. REKURENTNE INFEKCIJE: RELAPS I REINFEKCIJA	19
5.2. EPIDEMIOLOGIJA	19
5.2.1. RIZIČNI ČIMBENICI	20
5.3. DIJAGNOSTIKA	21
5.4. LIJEČENJE.....	21
5.4.1. ANTIMIKROBNO LIJEČENJE	21
5.4.2. TRANSPLANTACIJA FEKALNE MIKROBIOTE	22
5.4.3. MONOKLONSKA PROTUTIJELA	26
5.4.4. PROBIOTICI I PREBIOTICI	28
5.4.5. PREDVIĐANJE ISHODA BOLESTI I REKURENCIJE	28
5.5. PREVENCIJA	29
5.5.1. OPĆE MJERE	29
5.5.2. CJEPIVO.....	29
5.5.3. NETOKSIGENI SOJ <i>C. DIFFICILE</i> (M3)	29
6. ZAKLJUČAK	31
7. ZAHVALE.....	32
8. LITERATURA.....	33
9. ŽIVOTOPIS.....	41

1. SAŽETAK

Naslov rada: Rekurentne infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridioides difficile*

Autor: Valentina Kunić

Clostridioides difficile je ubikvitarna, anaerobna bakterija koja nepovoljne uvjete preživljava formiranjem spora. Zabilježena je kao najčešći uzročnik bolničkih infekcija te predstavlja značajan problem za zdravstveni sustav mnogih zemalja. Klinička slika koju izaziva može varirati od blagog, samolimitirajućeg proljeva do fulminantnog kolitisa. U posljednje vrijeme javljaju se epidemije diljem svijeta uzrokovane hipervirulentnim sojevima *C. difficile*, koji osim što rezultiraju povećanim morbiditetom i mortalitetom, dovode do povećane učestalosti rekurentnih epizoda. Rekurentne infekcije se javljaju u oko 25% pacijenata nakon preboljene inicijalne epizode, a učestalost im se povećava svakom novom rekurentnom epizodom. Postoje mnogobrojni čimbenici rizika povezani s nastankom rekurentnih epizoda, od kojih su ponovna upotreba antibiotika, visoka životna dob te zaraza hipervirulentnim sojevima među najznačajnijima. Pravodobna dijagnoza bolesti je nužna za odabir adekvatne terapije. Pritom odabir terapijskog protokola ovisi o tome radi li se o inicijalnoj ili rekurentnoj infekciji te o broju rekurentne epizode. U terapiji se najveći uspjeh postiže peroralnom primjenom vankomicina i fidaksomicina, a u terapiji višestrukih rekurentnih epizoda se preporučuje transplantacija fekalne mikrobiote. Postoje obećavajuće terapijske opcije, poput primjene monoklonalnog protutijela bezlotoksumaba, u smanjenju učestalosti rekurentnih epizoda, što međutim iziskuje daljnja istraživanja. Budući da rekurentne infekcije predstavljaju izrazito opterećenje za zdravstveni sustav pojedine zemlje, potrebno je prepoznati i umanjiti učinak rizičnih čimbenika te primijeniti adekvatne preventivne mjere kako bi se negativan učinak ovih infekcija smanjio na minimum.

Ključne riječi: *Clostridioides difficile*, rekurentna *Clostridioides difficile* infekcija, liječenje, prevencija

2. SUMMARY

Title: Recurrent *Clostridioides difficile* infections

Author: Valentina Kunić

Clostridioides difficile is ubiquitous, anaerobic bacteria that survives unfavorable conditions by forming spores. It is the most common hospital pathogen thus representing a major problem for healthcare systems in many countries. Clinical manifestations can range in severity from minimal, self-limited diarrhea to severe fulminant colitis. Lately, there have been several epidemic outbreaks across the world caused by hypervirulent *C. difficile* strains that not only increase morbidity and mortality rates, but also lead to a higher recurrence rate. Recurrent infections occur in approximately 25% patients following initial episode and its rates increase with every new recurrent episode. Many risk factors are associated with recurrence, some of the most important being repeated antibiotic use, increased age of the patient and infection with hypervirulent strains. A timely diagnosis is required in order to choose the right therapy. At the same time, choosing the therapeutic protocol depends on the infection being the initial episode or (and which number of) recurrent episode. Oral vancomycin and fidaxomicin have shown the greatest success in the treatment of recurrent *C. difficile* infections, while fecal microbiota transplantation remains recommended therapy option for multiple recurrences. There are many promising therapeutic options regarding reduction of recurrence rates, with monoclonal antibody bezlotoxumab being one of them. However further studies are being required. Since recurrent infections represent extreme healthcare burden for the country, it is important to recognize and reduce the impact of recurrence risk factors, as well as apply adequate preventive measures, in order to reduce the negative effect of these infections to the minimum.

Key words: *Clostridioides difficile*, recurrent *Clostridioides difficile* infection, treatment, prevention

3. UVOD

Učestala uporaba antibiotika u ljudskoj medicini, demografsko starenje stanovništva i pojava hipervirulentnih sojeva *C. difficile*, samo su neki razlozi zbog kojih se razvijene zemlje i zemlje u razvoju susreću sa sve većim zdravstvenim problemom – infekcijama uzrokovanim bakterijom *C. difficile*.

Važnost ove ubikvitarne bakterije uočena je već prošlog stoljeća kada je primijećeno da je bolnička okolina značajno kontaminirana njezinim sporama. Posljednjih nekoliko godina, zabilježen je porast incidencije infekcija uzrokovanih *C. difficile* uz javljanje sve težih kliničkih oblika bolesti. Navedeni problemi, osim što rezultiraju porastom morbiditeta, mortaliteta i troškova liječenja, popraćeni su i povećanim brojem rekurencija bolesti koje predstavljaju dodatno opterećenje zdravstvenog sustava pojedine zemlje.

Nastanak rekurentnih infekcija je, osim s upotrebom antibiotika, povezan s visokom životnom dobi, pojavom prethodnih rekurencija, produljenim boravkom u bolnici, infekcijom hipervirulentnim sojevima, prisutnim komorbiditetima i brojnim drugim rizičnim čimbenicima.

Budući da je broj rekurentnih epizoda povezan s težom kliničkom slikom i povećanim troškovima liječenja, važno je prepoznati mogućnosti prevencije nastanka rekurentnih infekcija. Pritom se pokazalo da je izbor pravilnog antibiotika tijekom prve rekurentne epizode značajan čimbenik o kojem ovisi nastanak rekurencije. Važnu ulogu u prevenciji rekurencije bolesti ima kolonizacijska otpornost domaćina, čija narušenost korelira s pojavom rekurencije. Jedna od potencijalnih mogućnosti prevencije rekurencije je upotreba probiotika s ciljem obnavljanja crijevne mikrobiote domaćina i time očuvanja kolonizacijske otpornosti. Obećavajuće rezultate u smanjenju rekurencije je pokazala primjena monoklonskog protutijela bezlotoksumaba, međutim, visoka cijena navedene terapije onemogućuje rutinsku upotrebu. U novije vrijeme, se kao još jedna preventivna mogućnost ispituje upotreba netoksigenih sojeva *C. difficile*.

3.1. CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE

3.1.1. TAKSONOMIJA

Clostridioides difficile je tijekom godina promijenio naziv nekoliko puta. Prvi put ga opisuju Hall i O'Toole 1935. godine u stolici novorođenčadi, kada su mikroskopski uočili nikad prije opisan, teško uzgojiv štapić koji su nazvali *Bacillus difficilis* (1). Tri godine kasnije, 1938. godine, Prevot je predložio svrstavanje bakterije unutar roda *Clostridium*, te je nazvana *Clostridium difficile* (2). Ime *Clostridium difficile*, bakterija je nosila do 2013. godine kada su joj Yutin i Galperin sekvencirali genom te u svom radu nedvojbeno ukazali na već otprije uočene razlike između bakterije *Clostridium difficile* i ostalih pripadnika roda *Clostridium*. U istom radu predlažu stvaranje novog roda *Peptoclostridium* te preimenovanje bakterije u *Peptoclostridium difficile* (3). Ime *Peptoclostridium difficile* nije zaživjelo u znanstvenim i kliničkim krugovima, budući da je bakterija desetljećima bila poznata pod imenom *Clostridium difficile* i takva drastična promjena imena bi iziskivala sveobuhvatne promjene nazivlja i kratica koje su se godinama koristile u stručnoj literaturi, kliničkoj praksi i javnozdravstvenim organizacijama, ali i dodatnu edukaciju osoblja i pacijenata. Upravo zato, 2016. godine, Lawson i suradnici novi rod nazivaju *Clostridioides*, nazivom koji je dovoljno različit od prethodnog da ukazuje na drugo filogenetsko podrijetlo bakterije u odnosu na ostale pripadnike roda *Clostridium*, ali i dovoljno sličan da ne izazove zabunu u znanstveno-kliničkom i svakodnevnom okruženju, posebice pri korištenju kratica (*C. diff*). Imenovanjem novog roda, *Clostridium difficile* dobiva novo, službeno ime *Clostridioides difficile* (4).

3.1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Clostridioides difficile (skraćeno *C. difficile* ili *C. diff*) je ubikvitarna sporogena bakterija koja se može pronaći u vodi, tlu, probavnom sustavu mnogobrojnih domaćih životinja te u probavnom sustavu zdrave djece i odraslih. Postoje podaci o kontaminaciji određenih namirnica poput mesa i povrća ovom bakterijom, iako do sada nema dokaza o prijenosu infekcije putem kontaminirane hrane. *C. difficile*, značajan je patogen u bolničkim ustanovama gdje se često nalazi na površinama i vrlo lako se prenosi među osobljem i pacijentima prilikom nepoštivanja općih higijenskih mjera. Otpornost spora na oksidacijski stres, temperaturne ekstreme i isušivanje omogućava *C. difficile* veliku vijabilnost. U bolničkim uvjetima to znači

otpornost na učinke dezinficijensa na bazi alkohola što ponovo dovodi do važnosti općih higijenskih mjera poput pranja ruku sapunom. *C. difficile* u organizam pacijenata ulazi ingestijom spora preko kontaminiranih površina. Spore lako preživljavaju nepovoljan kiseli okoliš želuca što im omogućuje germinaciju u ostalim dijelovima crijeva gdje su uvjeti povoljniji (5).

3.1.2.1. MOLEKULARNA EPIDEMIOLOGIJA

Budući da je epidemiološka slika CDI podložna promjenama, a predstavlja sve veći teret za zdravstveni sustav, iznimno je važno poznavanje rasprostranjenosti cirkulirajućih sojeva na određenom području radi usmjerenog planiranja preventivnih i kurativnih mjera.

Studija provedena 2009. godine je pokazala da je najrasprostranjeniji soj u svijetu, ponajviše u Sjevernoj Americi, bio NAP1/BI/027 – hipervirulentni soj povezan s nedavnim epidemijama diljem svijeta, dok je u Europi najrasprostranjeniji bio soj J/001 (6).

Ribotip 078 i 244 se u literaturi često povezuju s razvojem teže kliničke slike (5, 7).

3.1.3. MIKROBIOLOGIJA

C. difficile je gram-pozitivni, pokretni, obligatorno anaerobni štapić, pripadnik roda *Clostridioides*, koji u nepovoljnim uvjetima preživljava stvarajući spore (8).

Dospijevanjem u povoljne uvjete okoline započinje proces germinacije. Pod mikroskopom, *C. difficile* formira parove ili kratke lance, a na krajevima bakterijske stanice se može zamijetiti zadebljanje koje predstavlja mjesto formiranja spore. *C. difficile* se kultivira 24-48 sati na krvnom agaru u odsutnosti kisika pri temperaturi od oko 37°C (8).

Infekcija uzrokovana spomenutom bakterijom dovodi do širokog spektra kliničkih slika koje se mogu očitovati blagim, samolimitirajućim proljevom ili u najgorem slučaju teškim fulminantnim kolitisom čije komplikacije mogu rezultirati smrću (9). Infekciju izazivaju patogeni sojevi, tj. sojevi koji posjeduju lokus patogenosti (PaLoc) unutar svog genoma. Na lokusu patogenosti se nalaze geni odgovorni za kodiranje čimbenika virulencije. Glavni čimbenici virulencije povezani s nastankom infekcije uzrokovane *C. difficile* su toksini. Većina sojeva producira dva toksina, enterotoksin A (TcdA) i citotoksin B (TcdB) (10). S nastankom bolesti povezani su sojevi koji ili imaju

oba toksina (TcdA +/TcdB +) ili samo toksin B (TcdA-/TcdB+) (11). Na lokusu patogenosti se osim gena koji kodiraju toksine nalaze i dva regulatorna gena, *tcdR* i *tcdC*. Potonji ima posebnu ulogu jer promjene u njegovoj ekspresiji rezultiraju nastankom hipervirulentnog soja (12), poznatog pod nazivom NAP1/BI/O27.

Značenje spomenutog hipervirulentnog soja leži u činjenici da je posljednjih godina identificiran kao uzročnik velikih epidemija bolničkih proljeva, kako u Europi, tako i u Sjevernoj Americi, koje su bile praćene povećanom smrtnošću. Osim povećanog epidemijskog potencijala, značaj soja NAP1/BI/O27 je i u tome da infekcija ovim sojem predstavlja jedan od rizičnih čimbenika za nastanak rekurentnih infekcija (5).

Osim navedenih toksina A i toksina B, manji broj sojeva proizvodi treći, takozvani *C. difficile* binarni toksin (CDT) čija uloga u patogenezi nastanka infekcije još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (5, 12).

3.1.4. PATOGENEZA

3.1.4.1. KOLONIZACIJSKA OTPORNOST CRIJEVNE MIKROBIOTE

Ljudski organizam ima svojstvenu, izvornu crijevnu mikrobiotu koju čini kompleks brojnih mikroorganizama koji žive u simbiotskoj zajednici, bilo u obliku mutualizma ili komenzalizma (13). Glavna funkcija izvorne crijevne mikrobiote leži u očuvanju homeostaze domaćina održavanjem kolonizacijske otpornosti (5). Kolonizacijska otpornost je kapacitet izvorne crijevne mikrobiote da ograniči utjecaj egzogenih mikroorganizama i ekspanziju patobionta (13). Egzogeni mikroorganizmi su obligatni patogeni koje ne nalazimo u sklopu izvorne crijevne mikrobiote, dok su patobionti mikroorganizmi koji sačinjavaju izvornu crijevnu mikrobiotu, a u uvjetima kada je kolonizacijska otpornost narušena, izazivaju bolest (13). Budući da se upotrebom antibiotika značajno narušava homeostaza izvorne mikrobiote, a time i kolonizacijska otpornost, stvaraju se uvjeti za, između ostalog, ekspanziju patobionata. Jedan od patobionata je upravo *C. difficile*.

3.1.4.2. ULOGA ČIMBENIKA VIRULENCIJE

Glavna obilježja *C. difficile* infekcije su oštećenje crijevne sluznice i razvoj akutnog upalnog odgovora organizma uz formiranje pseudomembranoznog eksudata na crijevnoj sluznici (5). Čimbenici virulencije koji sudjeluju u patogenezi navedenih procesa su već spomenuti toksini TcdA i TcdB. Oštećenje crijevne sluznice je posljedica disrupcije aktinskog citoskeleta. Naime, TcdA i TcdB se vežu za stanične

receptore na površini epitelnih stanica sluznice crijeva te endocitozom ulaze u citoplazmu epitelnih stanica crijeva. U endosomu dolazi do auto-cijepanja toksina i otpuštanja katalitičkih podjedinica koje ulaze u citoplazmu gdje glikoziliraju i time aktiviraju gvanozin-trifosfate citoskeletnih regulatornih proteina koji pripadaju Rho obitelji što rezultira depolimerizacijom aktinskog citoskeleta i aktiviranjem mehanizama stanične smrti. S druge strane, TcdA i TcdB induciraju sekreciju citokina u stanici domaćina, posebice IL-8, što je uzrok razvoja akutnog, predominantno neutrofilnog, upalnog odgovora organizma (5). Ipak, pretpostavlja se da navedeni toksini uzrokuju staničnu smrt i tkivno oštećenje zasebnim mehanizmima (14). Posebnu pozornost u posljednje vrijeme dobiva CTD, binarni toksin građen od dvije podjedinice koji pripada obitelji ADP-ribozilirajućih toksina. ADP-ribozilacijom aktinskih monomera dolazi do depolimerizacije aktinskog citoskeleta, ali i formiranja membranskih protruzija koje povećavaju adherentnost bakterija što može objasniti nastanak klinički ozbiljnijih infekcija uzrokovanih sojevima koji proizvode ovaj toksin, poput već spomenutog NAP1/BI/027 soja (15).

4. CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE INFEKCIJA

4.1. EPIDEMIOLOGIJA

4.1.1. INCIDENCIJA, PREVALENCIJA I MORTALITET

Prema podacima CDC-a, *C. difficile* je identificiran kao glavni uzročnik infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u bolnicama SAD-a gdje svake godine zdravstveni sustav potroši oko 5 milijardi dolara (4.5 milijardi eura) na troškove povezane s CDI (16, 17). Prema procjenama ECDC-a, zdravstveni sustav zemalja EU godišnje na CDI potroši oko 3 milijarde eura s tim da se očekuje udvostručenje te brojke u idućih nekoliko desetljeća (17). Ovi podaci ukazuju na izrazito financijsko opterećenje zdravstvenog sustava *C. difficile* infekcijama u zemljama diljem svijeta.

Postantimikrobni proljev još je 70-ih godina prošlog stoljeća prepoznat kao jedna od nuspojava upotrebe antibiotika (18). *C. difficile* se smatra uzročnikom 25% postantimikrobnih proljeva. (19). Procijenjena incidencija proljeva uzrokovanog *C. difficile* je 8/100 000 osoba-godina, dok u bolničkom okruženju incidencija raste na 3-8 osoba/1000 bolničkih prijema (19). Istraživanjem provedenim 2011. godine u SAD-u procijenjeno je da od CDI godišnje oboli oko 500 000 stanovnika SAD-a (20). Oko 6% zaraženih pacijenata je umrlo unutar 30 dana od postavljanja dijagnoze (20). Ovaj podatak odgovara podacima iz istraživanja provedenog 2010. godine koje je obuhvaćalo analizu dostupnih podataka o mortalitetu uzrokovanom CDI, a kojim je također opaženo da oko 6% pacijenata umre u tromjesečnom razdoblju nakon infekcije (21). Bauer i sur. (22), u studiji koja je obuhvaćala 34 europske zemlje, pokazuju da je srednja vrijednost mortaliteta u europskim zemljama u pacijenata s većim brojem rizičnih čimbenika bila oko 9%. Međutim, ta brojka varira među pojedinim zemljama (23, 24, 25).

4.1.2. CDI POVEZANA SA ZDRAVSTVENOM SKRBI

CDI povezana sa zdravstvenom skrbi se definira kao infekcija koja se očituje najranije 48 sati nakon prijema u zdravstvenu ustanovu, a najkasnije do navršena 4 tjedna od otpuštanja iz zdravstvene ustanove (17).

Prema podacima istraživanja nekoliko europskih zemalja i SAD-a, uočeno je da je udio CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi oko 70% u odnosu na ukupan broj CDI (20, 23, 24, 26, 27). Dva europska istraživanja su, također, utvrdila trend porasta

broja CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi (23, 28) što upućuje na značajnu ulogu zdravstvenih ustanova i ustanova povezanih sa zdravstvenom skrbi kao svojevrsnog rezervoara ovog patogena.

4.1.3. CDI POVEZANA SA ZAJEDNICOM

CDI povezana sa zajednicom je prema ECDC-u, infekcija koja se očituje najranije 12 tjedana nakon otpuštanja iz zdravstvene ustanove ili infekcija koja se očituje unutar 48 sati od prijema u zdravstvenu ustanovu, a da pacijent prije toga nije boravio u zdravstvenoj ustanovi najmanje 12 tjedana (17).

Za razliku od CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi, udio CDI povezane sa zajednicom čini 20% slučajeva ukupnih CDI (20, 23, 24, 26, 27). Iako je CDI povezana sa zajednicom u ukupnoj epidemiološkoj slici zastupljena u manjem postotku, pokazuje tendenciju rasta te predstavlja zaseban problem zbog izrazitog porasta upotrebe antibiotika u izvanbolničkom okruženju, što bi u dogledno vrijeme, ukoliko se upotreba antibiotika ne stavi pod kontrolu, moglo rezultirati daljnjim porastom njene incidencije (5).

4.1.4. RIZIČNI ČIMBENICI

Poznavanje rizičnih čimbenika povezanih s nastankom CDI važno je radi brzog postavljanja adekvatne dijagnoze te pravovremene terapije. Identificirani su brojni rizični čimbenici povezani s nastankom CDI (Tablica 1).

Tablica 1 (prema 5): Rizični čimbenici povezani s nastankom *C. difficile* infekcije

Upotreba antibiotika <ul style="list-style-type: none">• Broj antibiotika• Trajanje terapije• Vrsta antibiotika
Starija životna dob (≥65 godina)
Inhibitori protonske pumpe
Prethodna hospitalizacija <ul style="list-style-type: none">• Trajanje hospitalizacije
Težina komorbiditeta
Boravak u domu za starije i nemoćne

Najveći rizik nastanka infekcije povezan je s upotrebom klindamicina, fluorokinolona i cefalosporina druge i viših generacija. Također, osim navedenih rizičnih čimbenika, u posljednje vrijeme se sve više govori o pojavi hipervirulentnih sojeva *C. difficile* kao zasebnom čimbeniku rizika (5, 12).

4.2. KLINIČKA SLIKA

Glavna manifestacija CDI je pojava proljeva, pri čemu težina kliničke slike pokazuje varijabilnost. Proljev može biti dio blage i samolimitirajuće CDI, ali može biti izrazito ozbiljna bolest s više desetaka stolica dnevno. Tipični simptomi CDI su, osim proljeva, vrućica, bolovi u abdomenu i tenezmi. U krvnoj slici je često prisutna leukocitoza (5).

4.2.1. ASIMPTOMATSKO KLICONOŠTVO

Asimptomatski kliconoše su osobe koje su zaražene *C. difficile*, ali u kojih simptomi infekcije poput proljeva nisu manifestni. Pretpostavlja se da je čak 37% posto novorođenčadi kolonizirano ovom bakterijom (29) bez da imaju simptome infekcije. Do treće godine djetetova života, udio djece kolonizirane CD-om postaje istovjetan onome u odraslih (30) i iznosi oko 5% (31, 32, 33). Istraživanjem provedenim 2007. godine (34), pokazano je da je oko 50% asimptomatskih korisnika doma za starije i nemoćne bilo kolonizirano CD-om. Iako ovo istraživanje ima svoja ograničenja, upućuje na moguć značajan udio kliconoštva među zdravom, odraslom populacijom u bolničkim i drugim zdravstvenim ustanovama koji bi mogao predstavljati potencijalni rezervoar za kontaminaciju bolničkog okoliša i drugih zdravstvenih ustanova.

4.2.2. *C. DIFFICILE* PROLJEV

C. difficile proljev je najčešće povezan s upotrebom antibiotika. Postantimikrobni proljev se definira kao proljev koji se javlja 2 sata do 2 mjeseca nakon upotrebe antibiotika, a koji može biti praćen abdominalnim kolikama (35).

4.2.3. *C. DIFFICILE* KOLITIS

C. difficile kolitis je najčešća klinička slika *C. difficile* infekcije. Simptomi koji su povezani s CD kolitisom su bolovi u abdomenu, mučnina, malaksalost, anoreksija i vodenasti proljevi. U stolici se nerijetko pojavljuje krv i sluz. Od ostalih simptoma mogu se javiti vrućica, simptomi dehidracije i leukocitoza (35).

4.2.4. PSEUDOMEMBRANOZNI KOLITIS

Pseudomembranozni kolitis (PMK) je uznapredovala manifestacija CDI. Uzročnik PMK-a je u >90% slučajeva upravo CD (36). Sumnju na PMK će pobuditi sljedeći simptomi: abdominalne kolike, dehidracija, vodenasta dijareja, hipoalbuminemija (<30 g/L) i porast upalnih parametara. Konačna dijagnoza PMK-a se postavlja sigmoidoskopijom kojom se vide 2-10 mm uzdignuti žućkasti plakovi na sluznici debelog crijeva (i ponekad terminalnog ileuma) (35) koji napredovanjem bolesti konfluiraju i tvore pseudomembrane koje zatim prekrivaju cijelu sluznicu crijeva (5).

4.2.5. FULMINANTNI KOLITIS

Fulminantni kolitis je najteža manifestacija CDI koja može rezultirati brojnim komplikacijama kao što su ileus, peritonitis, perforacija crijeva, toksični megakolon, krvotočni urušaj i u najgorem slučaju – smrt (35). Simptomi koji upućuju na ovu dijagnozu su vrućica, multiple krvave stolice, pad krvnog tlaka, ubrzana srčana frekvencija te bolan, distendiran abdomen odsutne peristaltike (37).

4.2.6. TEŽINA CDI

Za odabir odgovarajućeg terapijskog pristupa infekciji, potrebno je odrediti težinu infekcije. Nema jedinstvenog kriterijskog sustava kojim bi se mogla procijeniti težina bolesti. Međutim, trenutno postojeći kriteriji, iako nisu istovjetni, uglavnom se međusobno slažu i nadopunjuju (Tablica 2, 3 i 4). Opće prihvaćena je podjela infekcije na blagu, umjereno tešku, tešku i fulminantnu CDI (38, 39). Fulminantna CDI nije uvijek precizno određena pojedinim kriterijima, ali se većina autora slaže da je to teška infekcija sa životno ugrožavajućim komplikacijama poput ileusa, krvotočnog urušaja i toksičnog megakolona.

Tablica 2 (prema 40): *Zar, 2007. g.* – Kriteriji za određivanje težine *C. difficile* infekcije

Kriteriji		Broj bodova
Dob	>60 godina	1
Temperatura	>38.3°C	1
Serumski albumini	<2.5 mg/dL	1
Broj leukocita	>15 ×10 ⁹ /L	1
Kolonoskopski potvrđen PMK		2
Pacijent liječen na JIL-u		2
Procjena težine CDI prema broju bodova		
Blaga CDI		Teška CDI
<2		≥2

Tablica 3 (prema 38, 41): *Engleske javnozdravstvene smjernice, 2008.g.* – Kriteriji za određivanje težine *C. difficile* infekcije

	Blaga CDI	Umjereno teška CDI	Teška CDI	Fulminantna CDI
Broj proljevastih stolica	<3	3-5	Nije pouzdan pokazatelj	Nije pouzdan pokazatelj
Broj leukocita	normalan	↑, <15×10 ⁹ /L	≥15×10 ⁹ /L	>30×10 ⁹ /L
Koncentracija serumskog kreatinina	<1.5 x predmorbidnih vrijednosti	<1.5 x predmorbidnih vrijednosti	≥1.5 x predmorbidnih vrijednosti	≥1.5 x predmorbidnih vrijednosti
Temperatura	<38.5°C	<38.5°C	38.5°C-40°C	>40°C
Dodatni znakovi	-	-	Klinički/radiološki znakovi teškog kolitisa	Hipotenzija, ileus, toksični megakolon

Tablica 4 (prema 39): *Louie i sur., 2011.g.* – Kriteriji za određivanje težine *C. difficile* infekcije

	Blaga CDI	Umjereno teška CDI	Teška CDI
Broj proljevastih stolica/dan	4-5	6-9	≥10
Broj leukocita	<12×10 ⁹ /L	12-15×10 ⁹ /L	≥15×10 ⁹ /L

4.3. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza CDI postavlja se na temelju prisutnosti odgovarajućih kliničkih simptoma i znakova (proljev, vrućica, abdominalne kolike, krv i/ili sluz u stolici, leukocitoza) u kombinaciji s pozitivnim dijagnostičkim testom.

Prisutnost specifičnih kliničkih simptoma i znakova je nužna prije provođenja dijagnostičkih testova budući da *C. difficile* može biti prisutan u organizmu bez da izaziva simptome (34).

4.3.1. KANDIDATI ZA TESTIRANJE

Prema SZO, proljev se definira kao pojava ≥3 neformirane stolice (ili više nego što je uobičajeno za pojedinca) unutar 24 sata (42). IDSA/SHEA smjernice iz 2018. godine, preporučuju testiranje svih osoba s novonastalim proljevom neobjašnjiva uzroka (43). Iste smjernice preporučuju da se djeca ne testiraju prije druge godine života (ukoliko nema opravdane sumnje na CDI), a da se djeca starija od dvije godine testiraju na CD ukoliko postoje prolongirani ili proljev koji se pogoršava, rizični čimbenici povezani s CDI i/ili pozitivna epidemiološka anamneza na CDI (43). ESCMID smjernice iz 2016. godine ne daju točnu preporuku za kriterije određivanja populacije koju treba testirati na CD, ali ukazuju na važnost testiranja samo neformiranih uzoraka stolice jer formirani uzorci ne zadovoljavaju klinički kriterij prisustva proljeva (44). Također, ESCMID smjernice preporučuju testiranje svih zaprimljenih uzoraka neformirane stolice djece starije od 3 godine sa sumnjom na CDI (44). Obje smjernice se slažu da nema potrebe za ponovnim testiranjem na CD nakon prvog pozitivnog testa, a za vrijeme trajanja epizode proljeva (43, 44). Testiranje za vrijeme epizode proljeva, a nakon prvog negativnog testa može biti opravdano u vrijeme

epidemije ili endemije CDI ako postoje izraženi klinički simptomi koji upućuju na CDI (44). Asimptomatske pacijente se preporučuje testirati samo za potrebe epidemioloških istraživanja (43). Isto tako, imajući na umu da su testovi na CD veoma osjetljivi (5) i da pacijenti nakon uspješno provedene terapije mogu još nekoliko tjedana imati detektibilni CD u stolici (45), ne preporučuje se provođenje tzv. testa izlječenja (44).

4.3.2. DIJAGNOSTIČKE METODE

Postoje mnogobrojne metode za postavljanje dijagnoze CDI, međutim, dvije se smatraju metodama zlatnog standarda: test neutralizacije citotoksičnosti i kultura toksigenog soja. Iako su obje metode izrazito osjetljive, vremenski su zahtjevne pa se u rutinskoj dijagnostici CDI ne primjenjuju. Umjesto njih, u rutinskoj uporabi su enzimске imunopretrage i molekularne metode (5). U određenim slučajevima, postavljanju dijagnoze doprinosi kolonoskopski nalaz.

4.3.2.1. TEST NEUTRALIZACIJE CITOTOKSIČNOSTI

Test se izvodi tako da se uzorak stolice inokulira na staničnu kulturu. Nakon inkubacije 1-2 dana mikroskopski se uočava citopatski učinak toksina u obliku zaobljivanja stanice. Neutraliziranjem citopatskog učinka pomoću CD antitoksina se dokazuje da je CD bio prisutan u uzorku stolice. Ovim testom se *in vivo* dokazuje prisutnost slobodnog toksina (46).

4.3.2.2. KULTURA TOKSIGENOG SOJA

Stolica se nasadi na prethodno obrađenu, selektivnu podlogu te se inkubira u anaerobnim uvjetima 1-2 dana. Zatim se biokemijskim reakcijama ili lateks aglutinacijom identificiraju kolonije, a u njihovoj suspenziji se dokazuje *in vitro* prisutnost slobodnog toksina. Navedenim testom se dokazuje prisutnost toksigenog soja, ne nužno i prisutnost slobodnog toksina. (46)

4.3.2.3. EIA TEST ZA DOKAZ GDH

Ovom imunoenzimskom metodom se u stolici određuje prisutnost glutamat dehidrogenaze, proteina kojeg nalazimo u toksigenim i netoksigenim sojevima CD-a. Pozitivan test zahtjeva daljnje testiranje na prisutnost toksina, a negativan test isključuje CDI (46).

4.3.2.4. EIA TEST ZA DOKAZ TOKSINA A i/ili B

Imunoenzimski test (EIA) za dokaz toksina se najčešće koristi kao dodatni test za potvrdu prisutnosti toksigenog soja CD-a u stolici nakon EIA testa za dokaz GDH. Pozitivan test pouzdano dokazuje prisutnost toksigenog soja CD-a u stolici (46).

4.3.2.5. NAAT

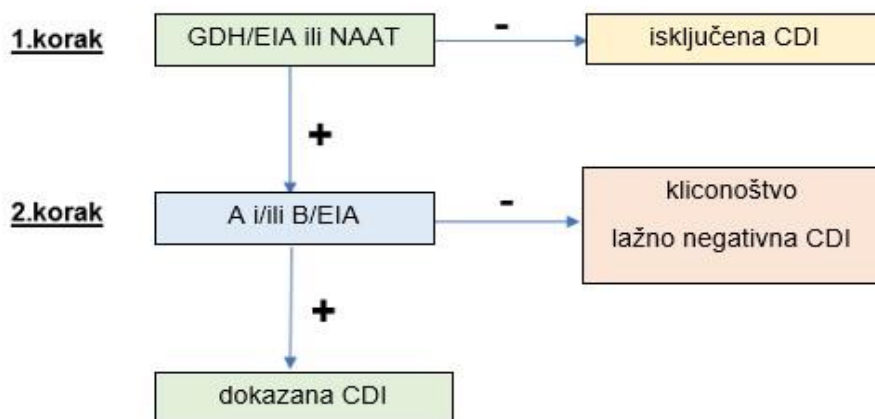
NAAT je molekularna metoda koja se može koristiti umjesto EIA testa za dokaz CD. Ona detektira, najčešće PCR metodom, gene koji kodiraju toksine CD-a. Negativan test pouzdano isključuje CDI, međutim, pozitivan test treba nadopuniti metodom poput EIA testa za dokaz toksina A i/ili B (46).

4.3.2.6. KOLONOSKOPIJA

U slučajevima kada klinička slika upućuje na pseudomembranozni kolitis, kolonoskopija može pomoći u vizualizaciji pseudomembrana na crijevnoj stijenci (5).

4.3.2. PREPORUČEN DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM

Prema preporukama ESCID-a (44), dijagnostički algoritam za CDI se provodi u dva koraka. U prvom koraku bi trebalo upotrijebiti visokoosjetljiv test poput EIA testa za dokaz GDH – koji će detektirati prisutnost toksigenog ili netoksigenog soja CD u stolici, ili NAAT-a – koji detektira potencijal prisutnog soja da bude toksigen. Ako je u prvom koraku bilo koji od ova dva testa negativan, nema potrebe za daljnjim testiranjem. Ako je jedan ili drugi test pozitivan, potrebno je primijeniti drugu, visokospecifičnu metodu poput EIA testa za dokaz toksina A i/ili B kako bi se dokazala nedvojbeno prisutnost toksigenog soja. Ako je ovaj test negativan, moguće je da se radi o kliconoštvu ili da je test lažno negativan. Ukoliko je test na toksine A i/ili B pozitivan, dokazana je CDI.

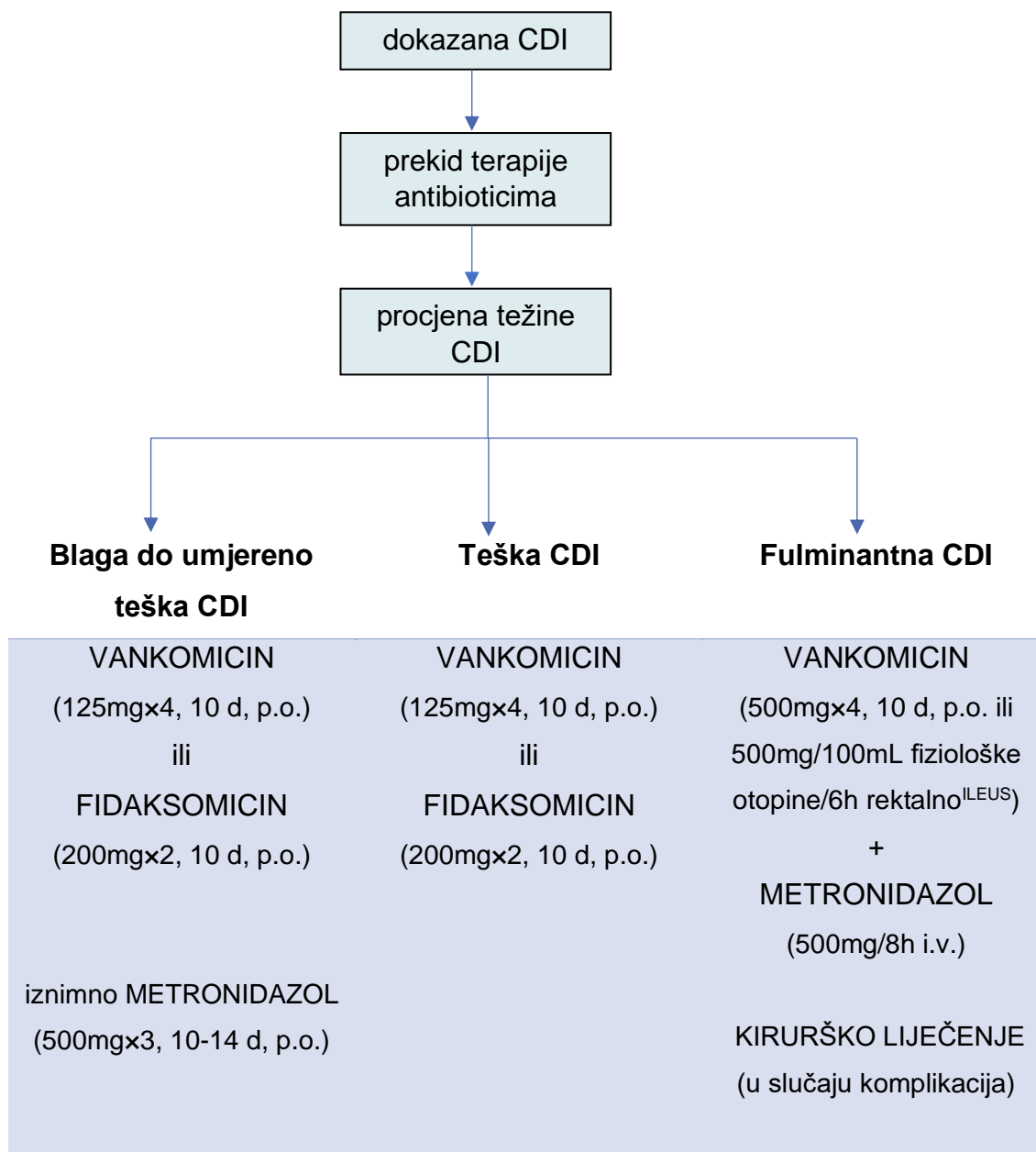


Slika 1 (prema 44, 46): Preporučeni dijagnostički algoritam za dokaz *C. difficile* infekcije

4.4. LIJEČENJE

Prema preporukama IDSA/SHEA smjernica iz 2018. godine (43), nakon klinički i laboratorijski dokazane dijagnoze CDI potrebno je ukoliko je to moguće prekinuti terapiju antibiotikom/antibioticima koji su prethodili razvoju CDI. Smjernice također kažu da je opravdano započeti empirijsku terapiju CDI u slučaju kada se očekuje odgođeno laboratorijsko potvrđivanje infekcije ili se klinički sumnja na fulminantnu CDI.

Ukoliko se radi o inicijalnoj epizodi CDI, nakon ukidanja pospješujućeg antibiotika, potrebno je procijeniti težinu CDI (Tablica 2, 3, 4), a zatim prema težini bolesti odrediti adekvatni terapijski algoritam (Slika 2).



Slika 2 (prema 43): Algoritam liječenja za inicijalnu *C. difficile* infekciju

4.4.1. BLAGA, UMJERENO TEŠKA I TEŠKA CDI

U liječenju inicijalne CDI, bilo da se radi o blagom, umjereno teškom ili teškom obliku bolesti, preporučuje se uporaba vankomicina (peroralno, u dozi od 125mg, 4×dnevno tijekom 10 dana) ili fidaksomicina (peroralno, u dozi od 200mg, 2×dnevno tijekom 10 dana) (43). Istraživanja su pokazala da oba lijeka imaju podjednaku učinkovitost u

liječenju CDI (39, 47) tako da je izbor bilo kojeg od dva antibiotika adekvatan. U usporedbi s vankomicinom, metronidazol se pokazao inferiorniji u terapiji teške CDI (40) tako da je on opravdan kao lijek drugog izbora u liječenju blage do umjereno teške CDI kada su prethodna dva antibiotika kontraindicirana ili nedostupna (43). Iako je preporučeno trajanje terapije metronidazolom 10 dana, on ponekad ima odgođen učinak pa se trajanje terapije može produljiti do 14 dana, ali ne duže jer produljena upotreba može rezultirati neurotoksičnošću (43, 48).

4.4.2. FULMINANTNA CDI

U slučaju fulminantne CDI, liječenje se započinje vankomicinom (peroralno ili putem nazogastrične sonde) u dozi 500mg, 4 puta dnevno tijekom 10 dana. Ako pacijent ima ileus, preporučuje se primjena vankomicina putem rektalne klizme tako da se pacijentu svakih 6 sati aplicira 500mg vankomicina razrijeđenog u 100mL 0.9%-tne otopine NaCl (43). U terapijskom algoritmu se vankomicin primjenjuje zajedno s metronidazolom, posebice ako pacijent ima ileus. Metronidazol se daje intravenski u dozi od 500 mg svakih 8 sati. Naime, u odnosu na peroralno ili rektalno primijenjen vankomicin, intravenski primijenjen metronidazol postiže veće terapijske koncentracije u upaljenom crijevu što pospješuje rezoluciju upale. Ako nema terapijskog odgovora na terapiju vankomicinom i metronidazolom, može se pokušati primijeniti tigeciklin (100mg i.v. u inicijalnoj dozi, zatim 50mg, 2xdnevno i.v.) ili pasivnu imunoterapiju intravenskim imunoglobulinima (150-400 mg/kg) (43).

Budući da je fulminantna CDI praćena nizom komplikacija, ponekad je potrebno ordinirati kirurško liječenje. Pritom na visoku smrtnost upućuju leukocitoza $\geq 25 \times 10^9/L$ i vrijednost laktata u serumu $\geq 5 \text{ mmol/L}$. Kirurško liječenje bi svakako trebalo započeti prije postizanja navedenih vrijednosti kako bi se smanjila mogućnost smrtnog ishoda (49). Kirurško liječenje se indicira u slučaju nastanka toksičnog megakolona, perforacije crijeva, septičkog urušaja ili prijetjećeg zatajenja organa (43). Najčešće se u liječenju izvodi subtotalna kolektomija s očuvanjem rektuma (49), međutim u novije vrijeme se izvodi manje invazivni zahvat – petlja-ileostomija s antegradnom lavažom vankomicinom (50).

4.4.3. TRANSPLANTACIJA FEKALNE MIKROBIOTE

U slučaju refraktorne CDI, tj. one koja ne odgovara na standardu terapiju nakon ≥ 7 dana opravdana je transplantacija fekalne mikrobiote. Isto tako, FMT je opravdana u

slučaju teškog CD kolitisa koji ne odgovara na standardu terapiju nakon 2 dana (51, 52).

4.4.4. POTENCIJALNO UČINKOVITI LIJEKOVI

Postoji nekoliko potencijalno učinkovitih lijekova u terapiji CDI. Lijekovi poput nitazoksanida i fuzične kiseline pokazuju obećavajuće rezultate, međutim još nisu odobreni za upotrebu. Isto tako, postoji mogućnost da rifaksim, tigeciklin i bacitracin imaju terapijski učinak na CDI, međutim, još uvijek nema dovoljno podataka koji bi to potvrdili ili opovrgnuli (43).

4.4.5. ATLAS SUSTAV BODOVANJA

Prema nekim autorima (41), podjela težine bolesti u kategorije je subjektivna i ne pomaže u procjeni uspješnosti terapije. Zbog toga je osmišljen novi sustav kategorizacije pacijenata s CDI. U obzir se uzima dob – (A)ge, (T)erapija sistemnim antibioticima i T(emperatura), broj (L)eukocita, vrijednost serumskih (A)lbumina i vrijednost (S)erumskog kreatinina (Tablica 5). Pacijenti su prema prethodno navedenim parametrima podijeljeni u 11 kategorija (0-10), a za svaku kategoriju postoji predviđena vrijednost uspješnosti terapije i očekivanog mortaliteta.

Ovaj sustav, osim navedenih mogućnosti predviđanja, omogućuje sistematičniji pristup tijekom istraživačkog rada u ovom području (41).

Tablica 5 (prema 41): ATLAS sustav bodovanja

Kriterij	Broj bodova		
	0	1	2
A – dob	<60 godina	60-79 godina	>80 godina
T – temperatura	≤37.5°C	37.6-38.5°C	≥38.6°C
T – terapija sistemnim antibioticima	ne	-	da
L – broj leukocita	<16×10 ⁹ /L	16-25×10 ⁹ /L	>25×10 ⁹ /L
A – serumski albumini	>35 g/L	26-35 g/L	<25 g/L
S – serumski kreatinin	≤120 μmol/L	121-175 μmol/L	≥189 μmol/L

4.4.6. IZLJEČENJE

Do poboljšanja kliničke slike uobičajeno dolazi 3 dana nakon početka terapije. Ako do poboljšanja ne dođe unutar 5-6 dana ili ako dođe do pogoršanja simptoma, potrebno je promijeniti terapiju (5). Uspješno provedenom terapijom se smatra izostanak proljeva tijekom dva uzastopna dana, dok se dugoročnim izlječenjem smatra rezolucija simptoma CDI kroz 12 tjedana (25). Pritom treba imati na umu da se izlječenje procjenjuje na temelju kliničke slike, a ne laboratorijskih nalaza.

5. REKURENTNE CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE INFEKCIJE

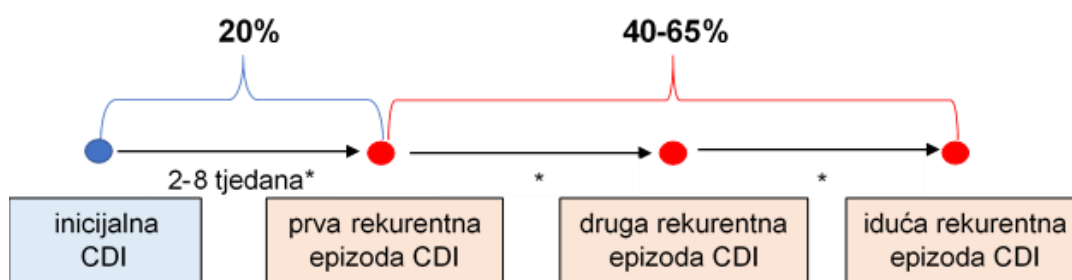
5.1. REKURENTNE INFEKCIJE: RELAPS I REINFEKCIJA

Rekurentna ili ponavljajuća infekcija je svaka iduća epizoda infekcije uzrokovane određenim patogenom koja se pojavljuje unutar određenog vremenskog razdoblja nakon inicijalne epizode infekcije uzrokovane tim istim patogenom. Rekurentne infekcije se dijele na relaps i na reinfekciju. Relaps je infekcija uzrokovana istim sojem patogena, najčešće endogenom perzistencijom spora u slučaju *C. difficile* infekcije (53), dok je reinfekcija uzrokovana sojem patogena koji je različit od onog koji je izazvao inicijalnu infekciju. Određena istraživanja upućuju da relapsa među rCDI čini oko 65-80% (53, 54), što bi moglo upućivati na patogenetski mehanizam nastanka relapsa perzistencijom endogenih spora u disbiotičnom crijevnom okolišu. S obzirom na to da se relaps i reinfekcija dijagnosticiraju i liječe na sličan način, u kliničkoj praksi nema potrebe za određivanjem vrste rekurentne infekcije, tako da navedena ima većinom akademski značaj (55, 56).

5.2. EPIDEMIOLOGIJA

Rekurentne CDI predstavljaju sve veći zdravstveni problem – ne samo zbog financijskog opterećenja zdravstvenog sustava već i zbog povećanog mortaliteta pacijenata s rCDI u odnosu na pacijente koji nemaju rekurencije. Od 500 000 stanovnika godišnje za koje se smatra da obole u SAD-u od CDI (20), za njih 75 000-175 000 se pretpostavlja da će imati rekurentnu epizodu (57).

Ovaj podatak odgovara drugim istraživanjima koja pokazuju da će do prve rekurentne epizode CDI doći u 17-24% slučajeva nakon inicijalne infekcije (20, 58, 59). Također je uočeno da će do nove rekurentne epizode doći u 42-65% pacijenata koji su već imali jednu rekurentnu epizodu (58, 59).



Slika 3: Pojavnost rekurentnih epizoda *C. difficile* infekcije nakon inicijalne epizode

U pacijenata s rCDI je zamijećeno oko 50% više posjeta i dulji boravak u bolnici te na JIL-u u odnosu na pacijente koji nisu imali rCDI (60). Studije su, također, pokazale da je mortalitet povezan s rCDI drastično veći nego u pacijenata koji nisu imali rCDI (60, 61).

Isto tako, uočena je razlika u učestalosti nastanka prve rekurentne epizode CDI između infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi i infekcija povezanih sa zajednicom. Naime, CDI povezana sa zdravstvenom skrbi rezultira 7% većim nastankom rekurentne epizode nego CDI povezana sa zajednicom i 8% većom smrtnosti unutar 30 dana od postavljanja dijagnoze CDI (20).

5.2.1. RIZIČNI ČIMBENICI

Većina do sada prepoznatih rizičnih čimbenika povezanih s nastankom rCDI slična je onima povezanim s nastankom prve CDI. Pritom treba imati na umu da svaka rekurentna epizoda predstavlja zaseban rizik za nastanak nove rekurentne epizode (5).

Tablica 6 (prema 5): Rizični čimbenici povezani s nastankom rekurentnih *C. difficile* infekcija

Prethodna CDI
Upotreba antibiotika
Starija životna dob (≥65 godina)
Prethodna hospitalizacija
Inhibitori protonske pumpe
Težina komorbiditeta
Imunosupresija
Infekcija ribotipom 027/078/244
Izostanak imunološkog odgovora na infekciju

Pojava hipervirulentnih sojeva *C. difficile* poput PCR ribotipa 027, 078 i 244 osim što je povezana s nastankom rekurencije, povezana je i s povećanim mortalitetom (5, 7, 62).

5.3. DIJAGNOSTIKA

Rekurentna *C. difficile* infekcija se prema trima trenutno postojećim smjernicama (63, 64, 65) definira kao ponovna epizoda *C. difficile* infekcije unutar 8 tjedana nakon početka inicijalne/prethodne epizode, pod uvjetom da su simptomi prethodne epizode potpuno nestali nakon provedene terapije. Prema protokolu ECDC-a o *C. difficile* infekcijama, rekurentna infekcija se definira kao ponovna epizoda CDI koja nastaje najmanje 2 tjedna od početka prethodne epizode, a unutar već spomenutih 8 tjedana (Slika 3) (56). Protokol ECDC-a daje kompletniju definiciju navodeći točan vremenski period unutar kojeg se javlja rekurentna infekcija.

Ukoliko do CDI dođe nakon ≥ 8 tjedana od početka prethodne epizode, takva se infekcija smatra novom, inicijalnom infekcijom.

5.4. LIJEČENJE

5.4.1. ANTIMIKROBNO LIJEČENJE

IDSA/SHEA smjernice (43), preporučuju različit terapijski pristup liječenju rCDI ovisno o broju rekurentne epizode (Tablica 7).

Kako bi se izabrala pravilna terapija za prvu rekurentnu epizodu CDI potrebno je obratiti pozornost na terapiju kojom je liječena inicijalna CDI. Ako je inicijalna CDI liječena standardnom desetodnevnom peroralnom terapijom vankomicinom, u liječenju prve rCDI se koriste smanjeno-pulsna doza vankomicina ili fidaksomicin (43). Pritom je pokazano da je fidaksomicin nešto superiorniji od vankomicina u sprječavanju rekurencije zato jer je sporocidan (47), ali da se njegova učinkovitost u sprječavanju rekurencije smanjuje nakon ≥ 2 rekurentne epizode (66). Smanjeno-pulsna doza vankomicina je djelotovorna jer sprječava razvoj infekcije rezidualnim CD-om, a istovremeno omogućuje oporavak crijevne mikrobiote. Ako je inicijalna epizoda bila liječena metronidazolom, preporuka je da se prva rCDI liječi standardnom desetodnevnom peroralnom terapijom vankomicinom (43).

U liječenju druge rekurentne epizode, postoji nekoliko izbora – smanjeno-pulsna doza vankomicina, standardna terapija fidaksomicinom ili standardna terapija vankomicinom nakon koje slijedi adjuvantna terapija rifaksiminom tijekom 20 dana. Pritom treba imati na umu da rifaksimim ima potencijal za razvoj rezistencije (43).

Tablica 7 (prema 43): Liječenje rekurentnih epizoda *C. difficile* infekcija

1. rekurentna epizoda	
AKO: Terapija inicijalne epizode	ONDA: Terapija prve rCDI
VANKOMICIN (125mg×4, 10 d p.o.)	VANKOMICIN (smanjeno-pulsna doza) (125mg×4, 10-14 d p.o.; 125mg×2, 7 d p.o.; 125mg×1,7 d p.o.; 125mg/svaka 2-3 d, 2-8 tj. p.o.) ili FIDAKSOMICIN (200mg×2, 10 d p.o.)
METRONIDAZOL (500mg×3, 10-14 d, p.o.)	VANKOMICIN (125mg×4, 10 d p.o.)
2. rekurentna epizoda	
VANKOMICIN (smanjeno-pulsna doza) (125mg×4, 10-14 d p.o.; 125mg×2, 7 d p.o.; 125mg×1,7 d p.o.; 125mg/svaka 2-3 d, 2-8 tj. p.o.) ili VANKOMICIN (125mg×4, 10 d p.o.), zatim RIFAKSIMIN (400mg×3, 20 d p.o.) ili FIDAKSOMICIN (200mg×2, 10 d p.o.)	
≥3 rekurentne epizode	
FMT (kada prethodne terapije nisu djelotvorne)	

5.4.2. TRANSPLANTACIJA FEKALNE MIKROBIOTE

Transplantacija fekalne mikrobiote je jedna od važnih terapijskih opcija današnjice u liječenju rCDI (51, 67, 68). Metoda se temelji na unošenju prethodno obrađene donorske stolice u crijevo pacijenta čime se nastoji obnoviti izvorna crijevna

mikrobiota u disbiotičnom crijevnom okolišu s ciljem osnaživanja kolonizacijske otpornosti domaćina.

Važno je odabrati adekvatnog donora stolice kako bi se smanjio rizik jatrogeno izazvane infekcije (43). Zbog toga se krv i stolica donora testiraju na prisutnost različitih patogena. Stolica se testira na prisutnost patogenih (entero)bakterija i/ili jajašaca ili odraslih oblika parazita te se provodi serološko testiranje krvi na HIV, HAV, HBV, HCV i treponemska protutijela (52). Ako je neki od navedenih testova pozitivan, potencijalni donor se isključuje iz donorskog programa. Iz donorskog programa se, također, isključuju potencijalni donori koji su unutar tri mjeseca od doniranja stolice bili na antibiotskoj terapiji, koji imaju podležeće kronične bolesti, aktivne autoimune bolesti ili su na imunosupresivnoj terapiji (52). Indikacije za transplantaciju fekalne mikrobiote su navedene u tablici 8.

Tablica 8 (prema 52): Primarne indikacije za transplantaciju fekalne mikrobiote

Primarne indikacije za transplantaciju fekalne mikrobiote

I. rekurentne CDI

- ≥3 blage do umjereno teške CDI refraktorne na antibiotsku terapiju
- ≥2 teške CDI (koje su iziskivale hospitalizaciju)

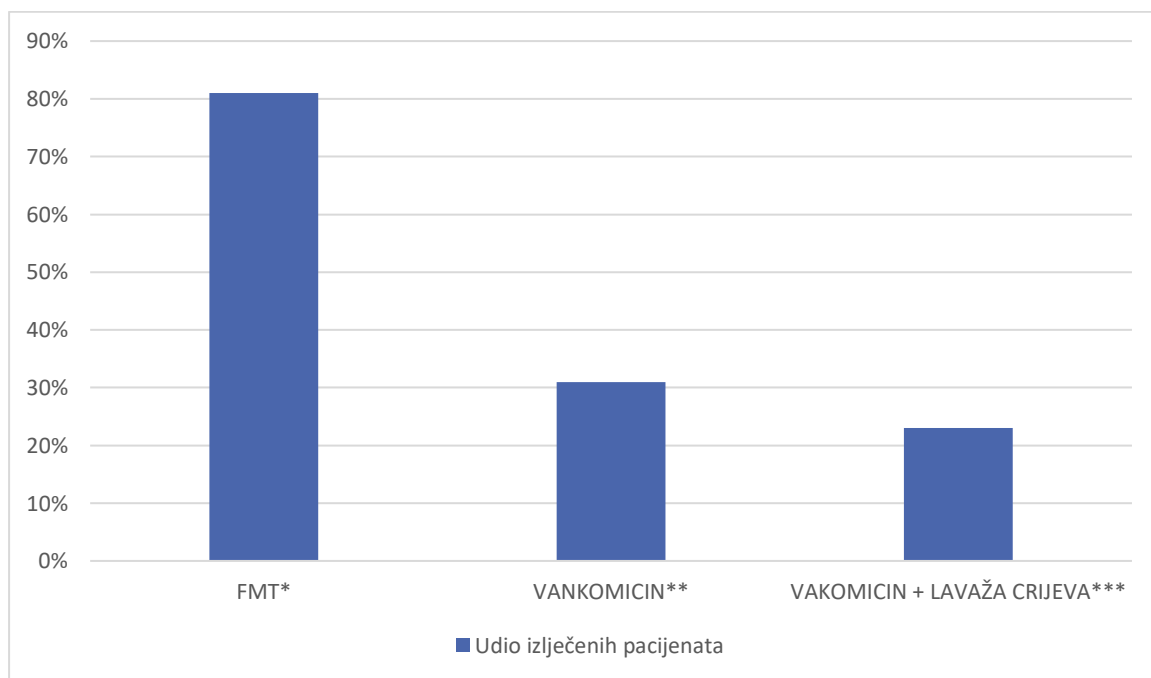
II. umjereno teška CDI koja ne odgovara na antibiotsku terapiju tijekom 7 dana

III. teška/fulminantna CDI koja ne odgovara na antibiotsku terapiju tijekom 48 sati

Pacijentima se preporučuje propisati peroralnu terapiju vankomicinom 3-4 dana prije samog postupka kako bi se smanjilo broj CD kolonija u crijevu i smanjila učestalost proljeva. Isto tako, preporučuje se večer i jutro prije postupka pacijentima dati IPP kako bi se smanjila želučana sekrecija (69).

Nekoliko istraživanja je potvrdilo superiornost FMT-a u odnosu na terapiju standardnim antibiotskim protokolima u liječenju rCDI (Slika 4, Slika 5).

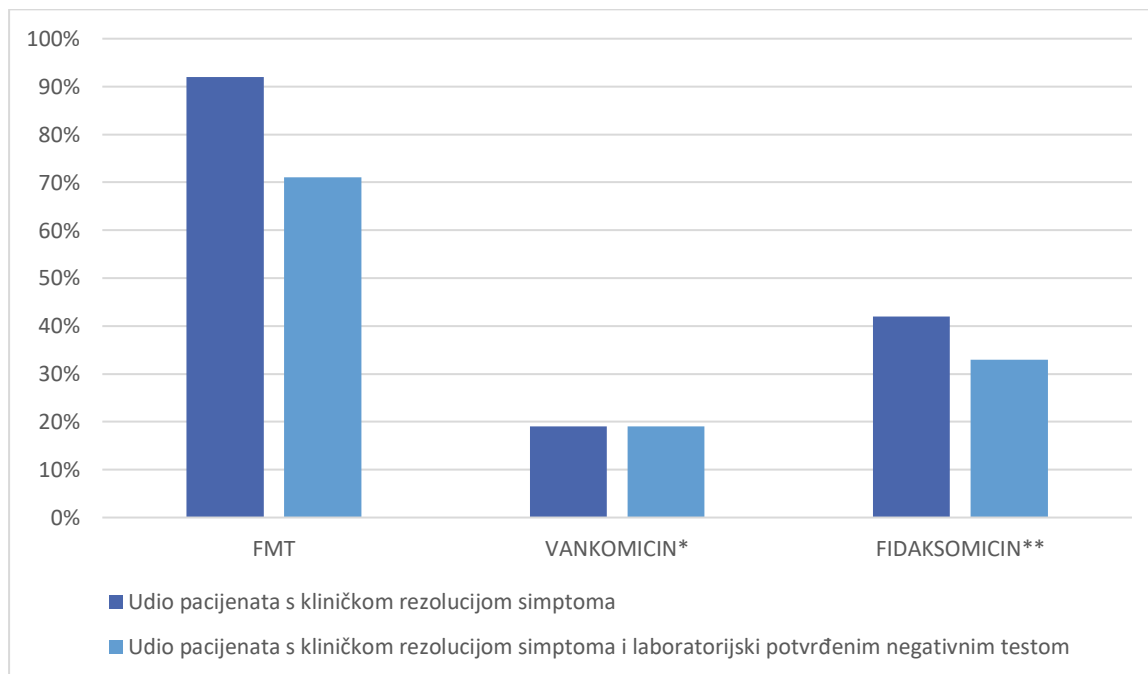
Van Nood i sur. (67) su u Nizozemskoj od 2008. do 2011. godine proveli pionirski randomizirani kontrolirani pokus čiji je cilj bio usporediti uspješnost FMT-a i standardnih antibiotskih terapija u liječenju rCDI. Istraživanje je uključivalo 43 odrasla ispitanika koji su imali barem jednu rekurentnu epizodu CDI. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine od kojih je jedna primila FMT preko nazoduodenalne sonde – 17 ispitanika, jedna je primala standardnu vankomicinsku terapiju u nešto većoj dozi (500mg×4 umjesto 125mg×4) – 13 ispitanika i jedna je primala standardnu peroralnu vankomicinsku terapiju uz lavažu crijeva vankomicinom – 13 ispitanika. Izlječenje je u studiji bilo definirano rezolucijom proljeva te izostankom rekurencije bolesti tijekom deset tjedana. Do izlječenja je došlo u 81% pacijenata koji su primili FMT, te u 31%, tj. 23% pacijenata koji su primali vankomicinsku terapiju bez, tj. s lavažom crijeva. Ovim je pokusom dokazana superiornost FMT-a u liječenju rCDI u odnosu na liječenje vankomicinom.



*VAN 500mg×4, 4-5 d p.o. , 5.d: lavaža crijeva, 6.d: FMT putem nazodudodenalne sonde; **500mg×4, 14 d p.o.; ***VAN 500mg×4, 14 d p.o., 4./5.d: lavaža crijeva

Slika 4 (prema 67): van Nood i sur., 2013. g. – usporedba transplantacije fekalne mikrobiote i vankomicina u liječenju rekurentnih *C. difficile* infekcija

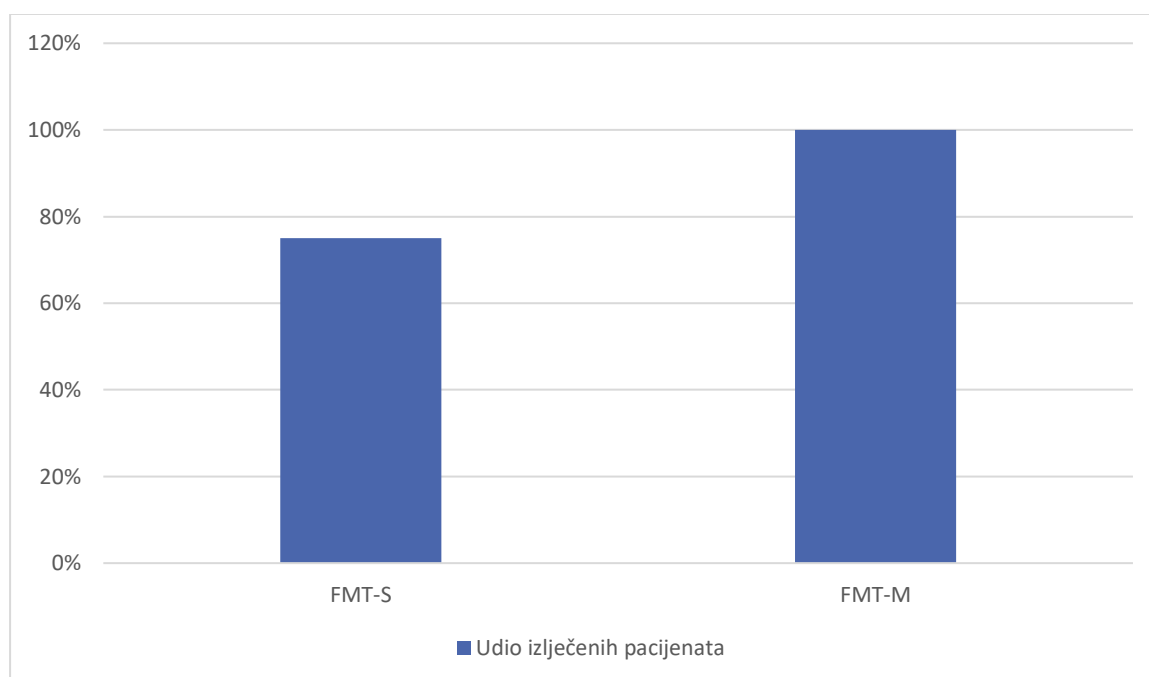
Hvas i sur. (68), su u Danskoj od 2016. g. do 2018.g., također, proveli randomizirani kontrolirani pokus kojim su uspoređivali uspješnost izlječenja rCDI među pacijentima koji su primali FMT, vankomicin i fidaksomicin. Pokus je uključivao 64 odrasla ispitanika s minimalno jednom rekurentnom epizodom CDI. Ispitanici su bili podijeljeni u tri grupe, od kojih je jedna primila FMT – 24 ispitanika, druga standardnu vankomicinsku terapiju – 16 ispitanika, a treća fidaksomicinsku terapiju – 24 ispitanika. Cilj terapije je bilo izlječenje – rezolucija simptoma i rezolucija simptoma uz laboratorijski negativan test na CD unutar 8 tjedana. Rezultati su pokazali da je do kliničke rezolucije simptoma došlo u 92% pacijenata koji su primili FMT, 19% pacijenata koji su primili standardnu peroralnu vankomicinsku terapiju te 42% pacijenata koji su primili fidaksomicinsku terapiju. Do kliničke rezolucije simptoma uz laboratorijski potvrđen negativan test je došlo u 71% pacijenata koji su primili FMT, 19% pacijenata koji su primili standardnu peroralnu vankomicinsku terapiju te 33% pacijenata koji su primili fidaksomicin. Ovim je istraživanjem potvrđena superiornost FMT-a u liječenju rCDI u odnosu na vankomicin ili fidaksomicin, ali je i potvrđena superiornost fidaksomicina u liječenju rCDI u odnosu na vankomicin (47, 68).



*125mgx4, 10 d p.o.; **200mgx2, 10 d p.o.

Slika 5 (prema 68): Hvas i sur., 2019. g. – usporedba transplantacije fekalne mikrobiote, vankomicina i fidaksomicina u liječenju rekurentnih *C. difficile* infekcija

laniro i sur. (70), željeli usporediti učinkovitost pojedinačne FMT u odnosu na višestruke FMT u terapiji refraktornog, teškog pseudomembranoznog kolitisa. Istraživanje je provedeno u Italiji, a uključivalo je 56 odrasla ispitanika s očekivanim trajanjem života ≥ 3 mjeseca i teškom, refraktornom CDI. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine – jedna je primila pojedinačnu FMT (FMT-S) – 28 ispitanika, a druga višestruke FMT (FMT-M) – 28 ispitanika. Cilj je bio rezolucija refraktornog pseudomembranoznog kolitisa koja je postignuta u 75% pacijenata koji su primili FMT-S te 100% pacijenata koji su primili FMT-M čime je potvrđena superiornost FMT-M u terapiji refraktornog PMK u odnosu na FMT-S.



Slika 6 (prema 70): Usporedba učinkovitosti jednostruke i višestruke transplantacije fekalne mikrobiote u terapiji rezistentnog pseudomembranoznog kolitisa

Osim u terapiji rCDI, FMT se pokušava implementirati u terapiju drugih kliničkih entiteta poput upalne bolesti crijeva. Međutim, pokazano je da je FMT manje uspješna u terapiji rCDI u pacijenata s upalnom bolesti crijeva (izlječenje u 74.4%) u odnosu na pacijente bez iste (izlječenje u 92.1%) (71).

5.4.3. MONOKLONSKA PROTUTIJELA

Bezlotoksumab je ljudsko monoklonalno protutijelo na TcdB koje se pokazalo kao potencijalno učinkovita terapija za CDI. Između 2011. g. i 2015. g. provedena su dva

randomizirana kontrolirana pokusa (MODIFY I i MODIFY II) kojima je cilj bio utvrditi učinkovitost bezlotoksumaba u liječenju CDI (72, 73, 74).

MODIFY I i MODIFY II studije uključivale su odrasle ispitanike s inicijalnom ili rekurentnom CDI koji su prethodno primali standardnu peroralnu terapiju vankomicinom ili fidaksomicinom.

Ispitanici su bili podijeljeni u četiri skupine (MODIFY I) – skupinu koja je primala bezlotoksumab, onu koja je primala bezlotoksumab u kombinaciji s aktoksumabom, placebo skupinu i skupinu koja je primala samo aktoksumab (protutijelo na TcdA). Monoklonska protutijela su bila primijenjena intravenski. Osim navedenih terapijskih protokola, pacijenti su primali standardnu peroralnu terapiju vankomicinom ili fidaksomicinom. Budući da se pokazalo da je aktoksumab neučinkovit u liječenju CDI, isključen je iz MODIFY II studije (72).

Treća faza kliničke studije MODIFY II završena je 2015. godine. U studiju je bilo uključeno 1203 ispitanika (74) podijeljenih u tri skupine – bezlotoksumab skupinu, bezlotoksumab i aktoksumab skupinu i placebo skupinu. Bezlotoksumab i aktoksumab su bili primijenjeni intravenski u dozi od 10mg/kg. Ispitanici u placebo skupini su primili intravensku infuziju 0.9% fiziološku otopinu. Kao i u MODIFY I studiji, ispitanici su uz monoklonska protutijela ili fiziološku otopinu primali i standardnu peroralnu terapiju vankomicinom ili fidaksomicinom. (72, 74).

Oba istraživanja su pokazala da je bezlotoksumab povezan sa smanjenom učestalošću rekurentnih epizoda u odnosu na placebo, tj. da je učestalost rCDI smanjena za 38% u pacijenata koji su sa standardnom peroralnom terapijom primali i bezlotoksumab (72).

Gerding i sur. (73) su 2018. g. nastojali identificirati populaciju koja će imati najveću korist od primjene bezlotoksumaba te su primijetili da najveću korist imaju pacijenti s ≥ 3 rizična čimbenika za nastanak rCDI, ali da potencijalnu korist mogu imati i pacijenti s ≥ 1 rizičnim čimbenikom (73). Naime, MODIFY I i II su pokazale da je učestalost rCDI u placebo skupini pacijenata bez rizičnih čimbenika bila 20.9%, a u placebo skupini pacijenata s ≥ 1 rizičnih čimbenika 46.1%. Pritom je primjena bezlotoksumaba u pacijenata s ≥ 1 rizičnih čimbenika smanjila postotak rekurencije za

24.9% dok u skupini pacijenata bez rizičnih čimbenika primjena bezlotoksumaba nije imala značajan učinak u odnosu na placebo (73).

Ovi podaci upućuju na obećavajuću dobrobit biološke terapije bezlotoksumabom kao dodatne terapijske opcije u visokorizičnih pacijenata sklonim nastanku rCDI.

Međutim, izrazito visoka cijena navedene terapije predstavlja ograničavajući čimbenik za uvođenje bezlotoksumaba u službene smjernice.

5.4.4. PROBIOTICI I PREBIOTICI

Probiotici su žive, nepatogene bakterije koje imaju sposobnost koloniziranja crijevne sluznice i obnavljanja kolonizacijske otpornosti domaćina, dok su prebiotici neprobavljivi sastojci hrane koji potiču rast ili aktivnost korisnih bakterija u probavnom sustavu čime, također, doprinose očuvanju kolonizacijske otpornosti domaćina.

Budući da je nastanak rekurentnih epizoda CDI često povezan sa smanjenom kolonizacijskom otpornošću domaćina (5), pretpostavlja se da bi probiotici i prebiotici mogli smanjiti učestalost rekurencija bolesti djelovanjem na kolonizacijsku otpornost domaćina. Studije su pokazale da bi korist u liječenju rCDI mogle imati oligofruktoza – prebiotik koji sudjeluje u metabolizmu bifidobakterija čime utječe na porast broja njihovih kolonija u crijevu (75) te *S. boulardii* – probiotik koji se pokazao djelotvornim u smanjenju rekurencija CDI u odraslih (34.6%) u odnosu na placebo (64.7%) (58). Iako se upotreba probiotika i prebiotika u liječenju rCDI čini obećavajućom, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se njihova učinkovitost potvrdila (75).

5.4.5. PREDVIĐANJE ISHODA BOLESTI I REKURENCIJE

U predviđanju uspješnosti terapije, ukupnog jednogodišnjeg mortaliteta i učestalosti komplikacija nakon CDI, korisnim se pokazao već spomenuti ATLAS sustav bodovanja (41).

Međutim, u predviđanju 90-odnevne rekurencije superiornijom se pokazala vrijednost serumskih albumina (76). Naime, povećana permeabilnost crijevne stijenke nastala djelovanjem toksina CD-a, rezultira gubitkom bjelančevina, značajan udio među kojima čine albumini. Prediktivnom vrijednošću za 90-odnevnu rekurenciju se pokazala vrijednost serumskih albumina <33.1g/L. Uzevši u obzir dobivene rezultate, autori rada preporučuju primjenu standardne peroralne terapije dok god je vrijednost serumskim albumina >33g/L. Ako vrijednost serumskih albumina padne ispod ove

granične vrijednosti, preporučuje se uzeti u obzir primjenu terapije za rCDI, posebice u visoko rizičnih pacijenata (76).

5.5. PREVENCIJA

5.5.1. OPĆE MJERE

Kako bi se smanjila i spriječila učestalost nastanka CDI, potrebno je smanjiti utjecaj rizičnih čimbenika na minimum. Budući da je glavni rizični čimbenik za nastanak CDI upotreba antibiotika, izrazito je bitno racionalno koristiti antibiotike (77). Također, imajući na umu da je glavni put prijenosa CD-a feko-oralni preko kontaminiranih ruku i površina, potrebno je provoditi opće sanitetske mjere poput pranja ruku i dezinfekcije površina koje su bile u doticaju sa zaraženim pacijentom ili pacijentom za kojeg se sumnja da ima CDI. Pritom se preporučuje pranje ruku sapunom i vodom umjesto alkoholnim dezinficijensom (78) budući da su spore CD-a otporne na djelovanje istog (5). Površine se preporučuju dezinficirati agensom koji sadrži klor (primjerice natrijevim hipokloritom) ili neko drugo sporicidno sredstvo (78). Također se preporučuje upotreba jednokratne zaštitne opreme – rukavica i zaštitnih odijela, svim zdravstvenim djelatnicima ili drugim osobama koje dolaze u kontakt sa zaraženom osobom ili osobom sa sumnjom na CDI (78). Pacijente s dokazanom CDI treba smjestiti u zasebnu sobu ili s drugim pacijentom koji ima dokazanu CDI (78).

5.5.2. CJEPIVO

Kao jedna od preventivnih opcija nametnula se, između ostalog, upotreba cjepiva. Trenutno su dva potencijalna cjepiva završila drugu fazu kliničkih istraživanja. Oba cjepiva su toksoidi kojima je cilj stvaranje protutijela na TcdA i TcdB u domaćina (79, 80, 81). Valneva cjepivo (VLA 84) se pokazalo uspješno u stvaranju protutijela na TcdA i TcdB u osoba starijih od 65 godina (79). Pfizer cjepivo je, također, pokazalo dobru imunogenost u zdravih odraslih dobrovoljaca između 65 i 85 godina nakon druge faze kliničkih istraživanja (80). Iako je pokazan pozitivan imunološki odgovor na navedena cjepiva, ne postoji dovoljno dokaza o njihovoj učinkovitosti (81).

5.5.3. NETOKSIGENI SOJ *C. DIFFICILE* (M3)

Gerding i sur. (82), su 2015. g. ukazali na potencijalnu učinkovitost netoksigenog M3 soja CD-a u prevenciji rekurentnih CDI. M3 soj je smanjio učestalost rCDI (11%) u

odnosu na placebo (30%) čime se pokazao obećavajućom preventivnom opcijom u sprječavanju rCDI.

6. ZAKLJUČAK

C. difficile je u posljednjih nekoliko godina postao glavni bolnički patogen, a pojava hipervirulentnih sojeva nerijetko dovodi do epidemija izazvanih ovim patogenom. Pritom klinička slika biva sve teža, a mortalitet sve veći. Važan problem povezan s infekcijama uzrokovanim *C. difficile* je pojava rekurentnih epizoda. Smatra se da će u oko četvrtine pacijenata nakon inicijalne epizode doći do rekurencije. Broj rekurencija CDI je izravno povezan s njihovim negativnim zdravstvenim i ekonomskim utjecajem. Zbog toga treba prepoznati rizične čimbenike povezane s nastankom rekurentnih epizoda kako bi se izabrala optimalna terapijska shema i na taj način smanjila vjerojatnost nastanka rekurencije te time smanjio morbiditet, mortalitet i troškovi liječenja uzrokovani rekurentnim CDI.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mirjani Balen Topić, dr. med. na stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog rada.

Zahvale, također, upućujem svojoj obitelji koja mi je omogućila prekrasno iskustvo studiranja u obliku financijske, ali i emocionalne podrške. Posebice zahvaljujem svojoj sestri i svojim bakama na tome što su me uvijek bodrile i davale mi vjetar u leđa.

Naposlijetku, zahvaljujem svim svojim dragim prijateljima i kolegama s fakulteta koji su prolazili sa mnom kroz teške trenutke i vjerovali u mene kada mi je to bilo najpotrebnije.

8. LITERATURA

- (1) Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants. *American Journal of Diseases of Children*. 1935;49(2):390-402.
- (2) Prevot AR. Études de systématique bactérienne. IV. Critique de la conception actuelle du genre *Clostridium*. 1938;61(1):84.
- (3) Yutin N, Galperin MY. A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol*. 2013;15(10):2631–41.
- (4) Lawson PA, Citron DM, Tyrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium Difficile* as *Clostridioides Difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot. *Anaerobe*. 1938. 2016;45:95-9.
- (5) Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: Clostridioides difficile (Formerly Clostridium difficile) Infection*. 9. izd. London: Elsevier; 2019. Str. 2933-46.
- (6) Cheknis AK, Sambol SP, Davidson DM, Nagaro KJ, Mancini MC, Hidalgo-Arroyo GA i sur. Distribution of *Clostridium difficile* strains from a North American, European and Australian trial of treatment for *C. difficile* infections: 2005–2007. *Anaerobe*. 2009; 15(6):230–3. doi: 10.1016/j.anaerobe.2009.09.001.
- (7) Lim SK, Stuart RL, Mackin KE, Carter GP, Kotsanas D, Francis MJ, i sur. Emergence of a ribotype 244 strain of *Clostridium difficile* associated with severe disease and related to the epidemic ribotype 027 strain. *Clin Infect Dis*. 2014;58(12):1723-1730. doi:10.1093/cid/ciu203
- (8) Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 - *Clostridioides difficile* (bacteria); [ažurirano 30.05.2020; pristupljeno 30.5.2020.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Clostridioides_difficile_\(bacteria\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Clostridioides_difficile_(bacteria))
- (9) Bartlett JG. *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:489–495.
- (10) Lewis BB, Carter RA, Ling L, Leiner I, Taur Y, Kamboj M. Pathogenicity locus, core genome, and accessory gene contributions to *Clostridium difficile* virulence. *mBio*. 2017;8 e00885–17.
- (11) Drudy D, Fanning S, Kyne L. Toxin A–negative, toxin B–positive *Clostridium difficile*. *Int J Infect Dis*. 2007;11:5–10.
- (12) Kalenić S i sur. *Medicinska mikrobiologija: Anaerobne bakterije. Uvod. Anaerobni gram-pozitivni spirogeni štapići (klostridiji)*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Str. 245-5.
- (13) Ignacio A, Fernandes Terra F, Mizuno Watanabe IK, Basso PJ, Saraiva Camara NO. Role of the Microbiome in Intestinal Barrier Function and Immune Defense. U:

Faintuch J, Faintuch S, ur. Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and other Strategic Applications. London: Academic Press; 2019. Str. 127-138.

(14) Chumbler NM, Farrow MA, Lapierre LA, Franklin JL, Borden Lacy D. Clostridium Difficile Toxins TcdA and TcdB Cause Colonic Tissue Damage by Distinct Mechanisms. Infect Immun. 2016; 84(10):2871-7.

(15) Gerding, DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. Clostridium difficile binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. Gut microbes. 2014; 5(1): 15–27.

(16) Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Nearly half a million Americans suffer from C. difficile infections in single year. 2015; [ažurirano 09.08.2018; pristupljeno 14.06.2020.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hai/dpks/deadly-diarrhea/dpk-deadly-diarrhea.html>

(17) Kuijper EJ, Coignard B, Tull P, ESCMID Study Group for Clostridium difficile, EU Member States, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006;126:2-18.

(18) Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-Associated Colitis. Annals of Internal Medicine. 1974;81(4):429-33. doi:10.7326/0003-4819-81-4-429

(19) Brown SL, Rodi SW. Clostridium difficile infection. U: Domino FJ, ur. The 5-Minute Clinical Consult. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. Str. 258-9.

(20) Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, i sur. Burden of Clostridium difficile Infection in the United States. N Engl J Med. 2015; 372: 825-34.

(21) Karas JA, Enoch DA, Aliyu SH. A Review of Mortality Due to Clostridium Difficile Infection. J Infect. 2010 Jul; 61(1):1-8. doi: 10.1016/j.jinf.2010.03.025

(22) Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377(9759):63-73. doi:10.1016/S0140-6736(10)61266-4

(23) Bogdanić N. Epidemiološka i klinička obilježja bolesnika hospitaliziranih zbog dijareje uzrokovane bakterijom Clostridium difficile [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 26.05.2020.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:529681>

(24) Khanafer N, Oltra L, Hulin M, Dauwalder O, Vandenesch F, Vanhems P. Clostridium difficile infection in a French university hospital: eight years of prospective surveillance study. Medicine (Baltimore). 2016 Jun 10;95(23):e3874. doi: 10.1097/MD.0000000000003874

(25) Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of Clostridium difficile infection in Europe: a systematic

review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect.* 2012 May;81(1):1-14. doi: 10.1016/j.jhin.2012.02.004

(26) Reigadas E, Alcalá L, Marín M, Martín A, Bouza E. Clinical, immunological and microbiological predictors of poor outcome in *Clostridium difficile* infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017 May 11;pii: S0732-8893(17)30150-5. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.005

(27) Nelly F. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection i Belgium: report 2015. Brussels: Scientific Institute of Public Health; 2015.

(28) Alicino C, Giacobbe DR, Durando P, Bellina D, DI Bella AM, Paganino C, i sur. Increasing incidence of *Clostridium difficile* infections: results from a 5-year retrospective study in a large teaching hospital in the Italian region with the oldest population. *Epidemiol Infect.* 2016 Sep;144(12):2517-26. doi: 10.1017/S0950268816000935

(29) Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(1):2-7. doi:10.1097/MPG.0b013e3181d29767

(30) Noor A, Krilov LR. *Clostridium difficile* Infection in Children. *Pediatr Ann.* 2018;47(9):e359-e365. doi:10.3928/19382359-20180803-01

(31) Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA.* 1993;269(1):71-75.

(32) Ozaki E, Kato H, Kita H, et al. *Clostridium difficile* colonization in healthy adults: transient colonization and correlation with enterococcal colonization. *J Med Microbiol.* 2004;53(Pt 2):167-172. doi:10.1099/jmm.0.05376-0

(33) Terveer EM, Crobach MJ, Sanders IM, Vos MC, Verduin CM, Kuijper EJ. Detection of *Clostridium difficile* in Feces of Asymptomatic Patients Admitted to the Hospital. *J Clin Microbiol.* 2017;55(2):403-411. doi:10.1128/JCM.01858-16

(34) Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis.* 2007;45(8):992-998. doi:10.1086/521854

(35) Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleveland Clinic journal of medicine.* 2006;73(2):187-97. Epub 2006/02/16

(36) Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica (Cairo).* 2014;2014:916826. doi:10.1155/2014/916826.

(37) WebMD [Internet]. What is Fulminant Colitis?; [ažurirano 18.4.2020; pristupljeno 17.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.webmd.com/ibd-crohns-disease/ulcerative-colitis/fulminant-colitis-overview>

(38) UK Department of Health. Clostridium difficile infection: how to deal with the problem. London, UK: Department of Health; 2008.

(39) Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, i sur. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011;364(5):422-431. doi:10.1056/NEJMoa0910812

(40) 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(3):302-307. doi:10.1086/519265

(41) Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, i sur. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy. BMC Infect Dis. 2013;13:148. Published 2013 Mar 25. doi:10.1186/1471-2334-13-148

(42) WHO [Internet]. Diarrhoea [pristupljeno 19.6.2020.] Dostupno na: <https://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>

(43) 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(7):e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085

(44) Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM i sur. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2016;22(4):63-81. doi:10.1016/j.cmi.2016.03.010

(45) Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of skin contamination and environmental shedding of Clostridium difficile during and after treatment of C. difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:21e7.

(46) Vuković D, Antolović Požgain A, Roksandić Križan I, Ružman N, Zujčić Atalić V, Bogdan M i sur. Smjernice za mikrobiološku dijagnostiku infekcija probavnog sustava: smjernice za mikrobiološku dijagnostiku Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju; 2018.

(47) Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, i sur. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2(Suppl 2):S93-S103. doi:10.1093/cid/cis499

- (48) Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(1):397-401. doi:10.26355/eurrev_201901_16788
- (49) Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, i sur. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245(2):267–72. doi:10.1097/01.sla.0000236628.79550.e5.
- (50) Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg.* 2011;254(3):423-429. doi:10.1097/SLA.0b013e31822ade48
- (51) Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić -Stojanović M, Kump P, Satokari R, i sur. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66(4):569-580. doi:10.1136/gutjnl-2016-313017
- (52) Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, i sur. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1044-1049. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.014
- (53) Oka K, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Okazaki M, Manzoku T, i sur. Molecular and microbiological characterization of *Clostridium difficile* isolates from single, relapse, and reinfection cases. *Journal of Clinical Microbiology.* 2012; 50(3): 915-92.
- (54) Gómez S, Chaves, F, Orellana MA. Clinical, epidemiological and microbiological characteristics of relapse and re-infection in *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2017; 48: 147–151.
- (55) Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection?. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(6): 21-7.
- (56) European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Clostridioides (*Clostridium*) *difficile* infections. Surveillance protocol version 2.4. Stockholm: ECDC; 2019.
- (57) Shields K, Araujo-Castillo RV, Theethira TG, Alonso CD, Kelly CP. Recurrent *Clostridium difficile* infection: from colonization to cure. *Anaerobe* 2015;34:59–73.
- (58) McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Mayer KA. A Randomized Placebo-Controlled Trial of *Saccharomyces Boulardii* in Combination With Standard Antibiotics for *Clostridium Difficile* Disease. *JAMA.* 1994;271(24):1913-8.
- (59) Doh YS, Kim YS, Jung HJ, Park YI, Mo JW, Sung H, i sur. Long-Term Clinical Outcome of *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Patients: A Single Center Study. *Intest Res.* 2014 Oct;12(4):299-305. doi: 10.5217/ir.2014.12.4.299. Epub 2014 Oct 27.

- (60) Kuntz JL, Baker JM, Kipnis P, et al. Utilization of health services among adults with recurrent *Clostridium difficile* infection: a 12-year population-based study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38:45–52. doi:10.1017/ice.2016.232.
- (61) Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:164–170. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.017.
- (62) Boone JH, Archbald-Pannone LR, Wickham KN, et al. Ribotype 027 *Clostridium difficile* infections with measurable stool toxin have increased lactoferrin and are associated with a higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):1045-1051. doi:10.1007/s10096-013-2043-1
- (63) Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, i sur. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difcile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478–98.
- (64) McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Cofn SE, i sur. Clinical practice guidelines for *Clostridium difcile* 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;66:987–94.
- (65) Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European society of clinical microbiology and infectious diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difcile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1–26.
- (66) Spiceland CM, Khanna S, Pardi DS. Outcomes With Fidaxomicin Therapy in *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(2):151-154. doi:10.1097/MCG.0000000000000769
- (67) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal E, de Vos WM, i sur. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-415. doi:10.1056/NEJMoa1205037
- (68) Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, i sur. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1324-1332.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.019
- (69) Rubin TA, Gessert CE, Aas J, Bakken JS. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. *Anaerobe*. 2013;19:22-26. doi:10.1016/j.anaerobe.2012.11.004
- (70) Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, Simonelli C, Lopetuso LR, Sanguinetti M, i sur. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(2):152-159. doi:10.1111/apt.14816
- (71) Khorut, A, Rank KM, Newman KM, Viskocil K, Vaughn BP, Hamilton MJ, I sur. Inflammatory Bowel Disease Affects the Outcome of Fecal Microbiota

Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(10), 1433–1438. doi:10.1016/j.cgh.2016.02.018

(72) Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, i sur. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2017;376(4):305-317. doi:10.1056/NEJMoa1602615

(73) Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, i sur. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):649-656. doi:10.1093/cid/ciy171

(74) Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Infusion of MK-6072 (Human Monoclonal Antibody to *Clostridium Difficile* Toxin B), and MK-3415A (Human Monoclonal Antibodies to *Clostridium Difficile* Toxin A and B) in Patients Receiving Antibiotic Therapy for *Clostridium Difficile* Infection (MODIFY II) [Internet]. National Library of Medicine (US); 2012. [ažurirano 05.09.2018.; pristupljeno 27.06.2020.] Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513239?id=NCT01513239&draw=2&rank=1&load=cart>

(75) Surawicz CM. Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42 Suppl 2:S64-S70. doi:10.1097/MCG.0b013e3181646d09

(76) Knafl D, Vossen MG, Gerges C, Lobmeyr E, Karolyi M, Wagen L, I sur.. Hypoalbuminemia as predictor of recurrence of *Clostridium difficile* infection. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(3-4):68-74. doi:10.1007/s00508-018-1432-y

(77) Madoff SE, Urquiaga M, Alonso CD, Kelly CP. Prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe*. 2020;61:102098. doi:10.1016/j.anaerobe.2019.102098

(78) Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, i sur. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478-499. doi:10.1038/ajg.2013.

(79) Bézay N, Ayad A, Dubischar K, Firbas C, Hochreiter R, Kiermayr S, i sur. Safety, immunogenicity and dose response of VLA84, a new vaccine candidate against *Clostridium difficile*, in healthy volunteers. *Vaccine*. 2016;34(23):2585-2592. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.098

(80) Pizarro-Guajardo M, Chamorro-Veloso N, Vidal RM, Paredes-Sabja D. New insights for vaccine development against *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*. 2019;58:73-79. doi:10.1016/j.anaerobe.2019.04.009

(81) Henderson M, Bragg A, Fahim G, Shah M, Hermes-DeSantis ER. A Review of the Safety and Efficacy of Vaccines as Prophylaxis for *Clostridium difficile*

Infections. Vaccines (Basel). 2017;5(3):25. Published 2017 Sep 2.
doi:10.3390/vaccines5030025

(82) Gerding DN, Meyer T, Lee C, Cohen SH, Murthy UK, Poirier A, i sur.
Administration of spores of nontoxigenic Clostridium difficile strain M3 for prevention
of recurrent C. difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA.
2015;313(17):1719-1727. doi:10.1001/jama.2015.3725

9. ŽIVOTOPIS

Valentina Kunić je rođena u Bjelovaru, 31. ožujka 1995. godine. Osnovnu školu je pohađala u Područnoj školi Veliko Korenovo i III. osnovnoj školi Bjelovar.

Srednjoškolsko obrazovanje je završila u Općoj gimnaziji Bjelovar gdje je maturirala s odličnim uspjehom. Studij medicine je upisala 2014. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2015. godine prima stipendiju Bjelovarsko-bilogorske županije. Tijekom šeste godine studija obavljala je dužnost demonstratorice iz pedijatrije na Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb.