

Infekcija *Clostridioides difficile* u COVID-19 bolesnika - iskustva iz KBC Rijeka

Knežević, Samira

Professional thesis / Završni specijalistički

2024

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:105:483471>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

Samira Knežević

Infekcija *Clostridioides difficile* u COVID-19
bolesnika - iskustva iz KBC Rijeka

Završni specijalistički rad

Zagreb, siječanj 2024.

Rad je izrađen u Klinici za infektivne bolesti i COVID jedinicama
Kliničkog bolničkog centra Rijeka

Voditelj rada: Prof.dr.sc. Ana Budimir, Medicinski fakultet Sveučilišta u
Zagrebu, KBC Zagreb – Klinički zavod za kliničku mikrobiologiju,
prevenciju i kontrolu infekcija

Redni broj rada: _____

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Ani Budimir, svojoj obitelji i kolegama na kontinuiranoj potpori pri izradi ovog specijalističkog rada.

Sadržaj

Popis oznaka i kratica	5
UVOD	6
HIPOTEZA.....	7
CILJ RADA.....	7
MATERIJALI I METODE.....	7
REZULTATI	8
RASPRAVA	16
ZAKLJUČAK.....	23
KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU.....	25
SUMMARY	26
LITERATURA.....	28
ŽIVOTOPIS.....	33

Popis oznaka i kratica

SARS-CoV-2	Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)
CD	<i>Clostridioides difficile</i>
ACE2	Angiotenzin tip 2 receptor (engl. Angiotensin converting enzyme 2)
COVID-19	Koronavirusna bolest (engl. Coronavirus disease 2019)
CDI	Infekcija uzrokovana bakterijom <i>Clostridioides difficile</i> (engl. <i>Clostridioides difficile</i> infection)
KBC	Klinički bolnički centar
PCR	Lančana reakcija polimeraze (engl. Polymerase chain reaction)
KOBP	Kronična opstruktivna bolest pluća
HGBS	Hemoragijska groznica s bubrežnim sindromom
FMT	Transplantacija fekalne mikrobiote (engl. fecal microbiota transplant)
BO dan	Bolničko opskrbni dan
ARDS	Akutni respiratorni distress sindrom (engl. acute respiratory distress syndrome)
SHEA	Američko društvo za zdravstvenu epidemiologiju (engl. Society for Healthcare Epidemiology of America)
IDSA	Američko društvo za infektivne bolesti (engl. Infectious Diseases Society of America)
ESCMID	Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (engl. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases)
ASAD	Australsko društvo za infektivne bolesti (engl. Australasian Society of Infectious Disease)

UVOD

Od pojave prvih slučajeva novog koronavirusa u kineskom gradu Wuhan u prosincu 2019. pa do danas, svijet se suočava s najvećom zdravstvenom krizom u posljednjih 100 godina. Infekcija uzrokovana teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirus 2 (engl. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 - SARS-CoV-2) širila se munjevito, stavljajući na tešku kušnju spremnost i osposobljenost zdravstvenih sustava diljem svijeta. Već 11. ožujka 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pandemiju ove bolesti od koje je do sada zaraženo gotovo sedamsto milijuna a umrlo oko sedam milijuna ljudi (1). Iako je COVID-19 prvenstveno respiratorna infekcija, gastrointestinalne manifestacije, od kojih najčešće dijareja, opisuju se u više od trećine bolesnika. SARS-CoV-2 veže se za ciljne angiotenzin tipa 2 receptore (engl. Angiotensin converting enzyme 2 - ACE2) u epitelnim stanicama tankog crijeva pri čemu izaziva upalu crijevne sluznice (2). Osim toga, infekcija SARS-CoV-2, te primjena lijekova u hospitaliziranih bolesnika (inhibitori protonske pumpe, nesteroidni antireumatici, antibiotici) dovode do disbioze crijeva i promjena crijevne mikrobiote što stvara predispoziciju za infekcijom jednim od najčešćih bolničkih patogena, *Clostridioides difficile* (CD). Predisponirajući čimbenici ovoj koinfekciji su nedavna hospitalizacija, nedavna primjena antibiotika, starija životna dob te različiti i višestruki komorbiditeti. U početku pandemije uočen je pad incidencije *Clostridioides difficile* infekcija što je bilo jednim dijelom povezano pojačanim mjerama higijene ruku, socijalne distance, manjeg broja hospitalizacija zbog drugih stanja. Kod bolesnika s koronavirusnom bolesti (engl. Coronavirus disease 2019 - COVID-19) dijareja se često smatrala simptomom SARS-CoV-2 infekcije, što je u slučaju koinfekcije dovelo do kašnjenja u dijagnozi i pravovremenom liječenju CDI, porasta incidencije teških oblika bolesti, a u najgorem slučaju i do smrtnih ishoda (3,4).

HIPOTEZA

Infekcija uzrokovana bakterijom *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile* infection - CDI) pogoršava tijek i prognozu COVID-19 te prolongira hospitalizaciju.

CILJ RADA

Cilj rada je bio procijeniti incidenciju CDI u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 bolesti. Osim toga, cilj je bio utvrditi utjecaj koinfekcije na dužinu hospitalizacije kao i na ishod COVID-19 bolesti u ispitivanoj skupini bolesnika. Specifični ciljevi rada su analize bolesnika prema: 1. Životnoj dobi; 2. Spolu; 3. Prethodnoj antimikrobnoj terapiji; 4. Prethodnoj hospitalizaciji; 5. Pridruženim komorbiditetima; 6. Simptomima COVID-19 bolesti; 7. Simptomima CDI; 8. Analizi upotrebe i vrste antimikrobnih lijekova u COVID-19 infekciji; 9. Laboratorijskim pokazateljima infekcije; 10. Liječenju CDI; 11. Ishodu liječenja; 12. Analizi duljine bolničkog liječenja.

MATERIJALI I METODE

Provedena je retrospektivna analiza jednog centra, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka koja je uključila 46 bolesnika starijih od 18 godina s COVID-19/CD koinfekcijom liječenih u COVID jedinicama KBC Rijeka u periodu od 25.02.2020.-31.12.2021. Liječenje bolesnika s COVID-19 infekcijom u KBC Rijeka organizirano je tada u šest COVID jedinica (odjela) i Jedinicu intenzivne skrbi za liječenje COVID bolesnika (COVID respiracijski centar). U studiju nisu uključeni bolesnici pedijatrijske COVID jedinice kao ni bolesnici kod kojih su simptomi CDI počeli nakon otpusta iz bolnice (u post-COVID periodu). U COVID respiracijskom centru liječeni su osobito teški COVID-19 bolesnici koji su zahtijevali mehaničku ventilaciju ili druge modalitete intenzivnog liječenja. U njemu su se uz bolesnike iz Primorsko-goranske županije zbrinjavali i bolesnici iz Istarske te Ličko-senjske županije.

Analizirane su demografske, epidemiološke i kliničke osobitosti COVID-19/CDI bolesnika, pridruženi komorbiditeti, antimikrobna terapija, laboratorijski parametri (leukociti i kreatinin), liječenje i ishod bolesti. Podatci su prikupljeni iz elektroničke medicinske dokumentacije hospitaliziranih bolesnika. Dijagnoza COVID-19 infekcije potvrđena je lančanom reakcijom polimeraze (engl. Polymerase chain reaction - PCR) u stvarnom vremenu iz nazofaringealnih i orofaringealnih briseva dok se dijagnoza CDI temeljila na pojavi proljeva (više od tri vodenaste stolice u 24 h) uz dokaz antigena i toksina *C. difficile* u uzorku stolice imunokromatografskim testom (proizvođača BioGnost) te molekularnom metodom dokaza gena za produkciju *C. difficile* toksina GeneXpert System (proizvođača Cepheid).

Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC Rijeka: Klasa:003-05/23-1/12, Ur.broj:2170-29-02/1-23-2; 6. ožujka 2023.

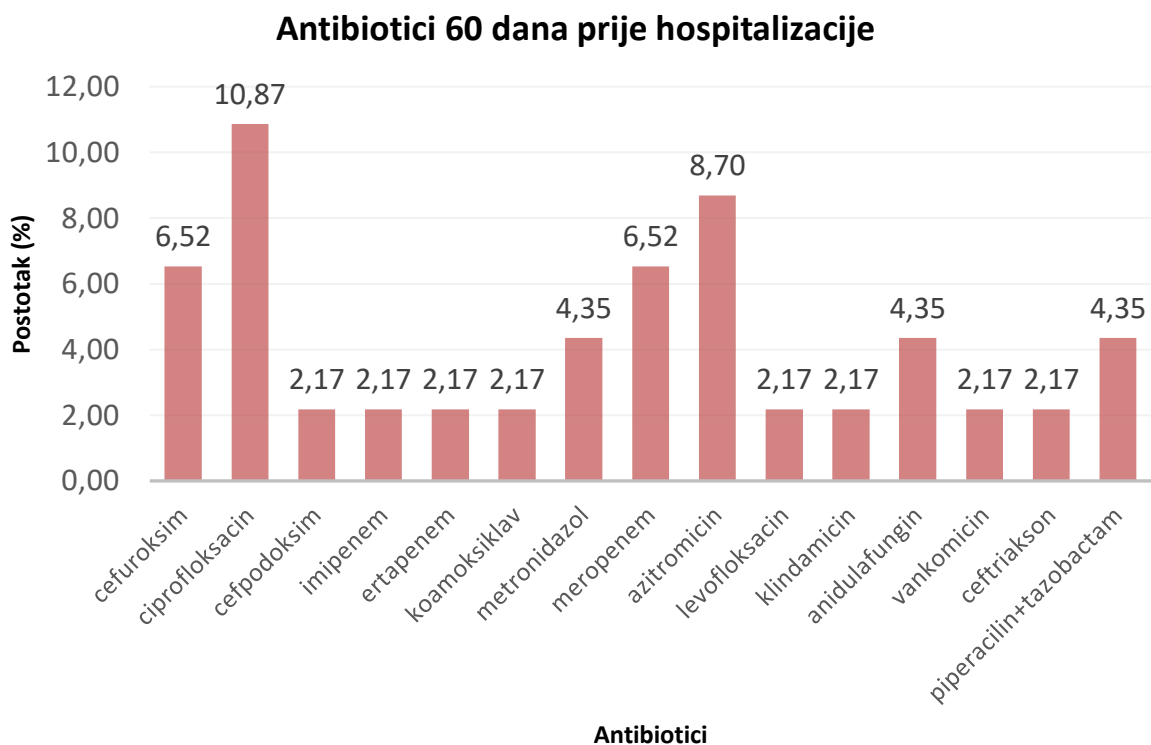
REZULTATI

U periodu od 25.2.2020. do 31.12.2021. godine u KBC Rijeka hospitalizirano je ukupno 70381 bolesnik. Razlog hospitalizacije kod 3032 (4,3 %) bolesnika bio je COVID-19. CDI među svim hospitaliziranim imalo je 297 bolesnika (0,42 %). Od 67349 ne COVID bolesnika, CDI imalo je 251 (0,37 %) dok je od 3032 COVID-19 bolesnika njih 46 imalo CDI (1,52 %), što je ukazuje na 4,1 puta veću incidenciju CDI među COVID-19 bolesnicima u odnosu hospitalizirane bolesnike koji nisu imali COVID-19 u istom periodu.

Uočena je razlika u spolnoj distribuciji koinfekcije koja je češće utvrđena kod osoba ženskog spola 24 : 22 (52,35 % : 47,65 %). Većina bolesnika bila je starije životne dobi. Prosječna dob bolesnika iznosila je 73 godine a od kojih je 35 bolesnika (76,09 %) bilo starije od 65 godina.

Hospitalizaciju u prethodna dva mjeseca, prije aktualne hospitalizacije, imalo je 23 bolesnika (50,00 %), 22 bolesnika (47,83 %) nije bilo prethodno bolnički liječeno dok za jednog bolesnika (2,17 %) nije nađen podatak o recentnoj hospitalizaciji.

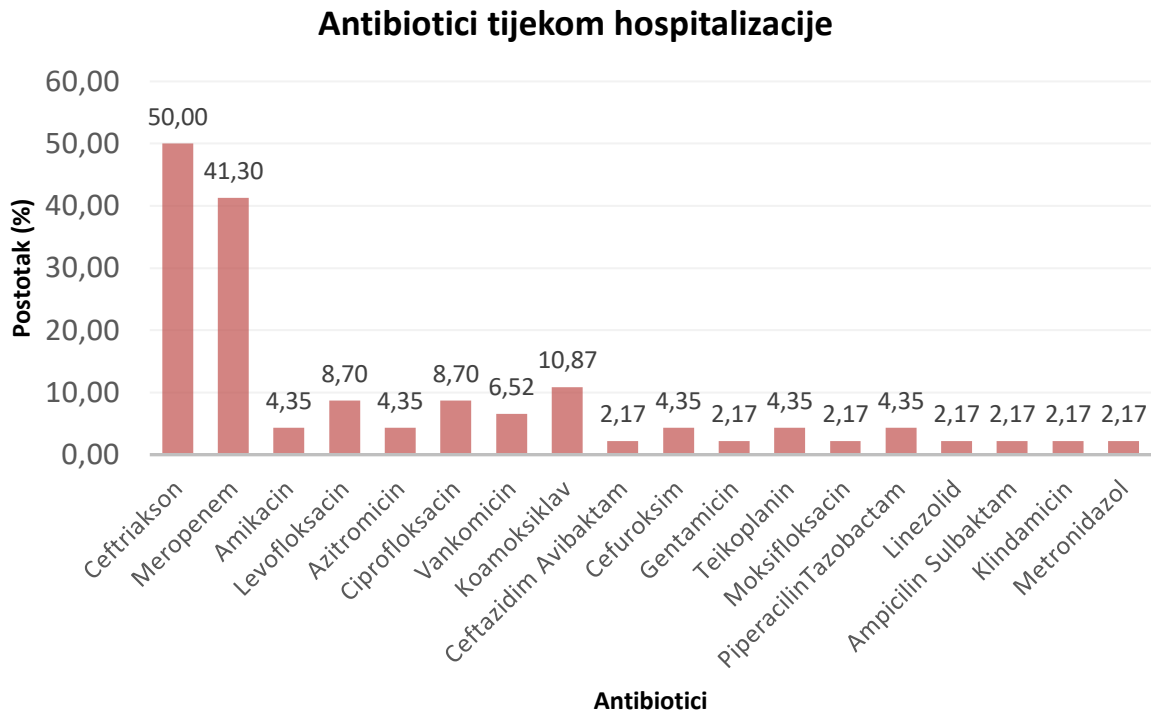
Antimikrobnu terapiju unutar dva mjeseca od aktualne hospitalizacije primalo je 25 bolesnika (54,35 %), 9 bolesnika (19,57 %) nije prethodno liječeno antibioticima dok za 12 bolesnika (26,09 %) podatci o prethodnom uzimanju antibiotika nisu bili poznati. Tri najčešća antibiotika bili su ciprofloksacin kod 5 bolesnika (10,87 %), azitromicin kod 4 bolesnika (8,70 %) te cefuroksim aksetil kod 3 bolesnika (6,52 %). Ostali antibiotici prikazani su na **Slika 1**.



Slika 1. Prikaz antibiotske terapije koju su primali bolesnici unutar dva mjeseca (60 dana) od aktualne hospitalizacije (n=25).

Stupčani grafikon prikazuje postotak bolesnika (%) liječenih antibioticima imenovanim unutar grafikona.

Gotovo svi hospitalizirani bolesnici iz ove studije (n=45; 97,83 %) u tijeku liječenja COVID-19 primali su antibiotike, najčešće ceftriakson, meropenem i koamoksiklav. Antibiotici primijenjeni u COVID-19 hospitaliziranih bolesnika prikazani su na **Slika 2**.

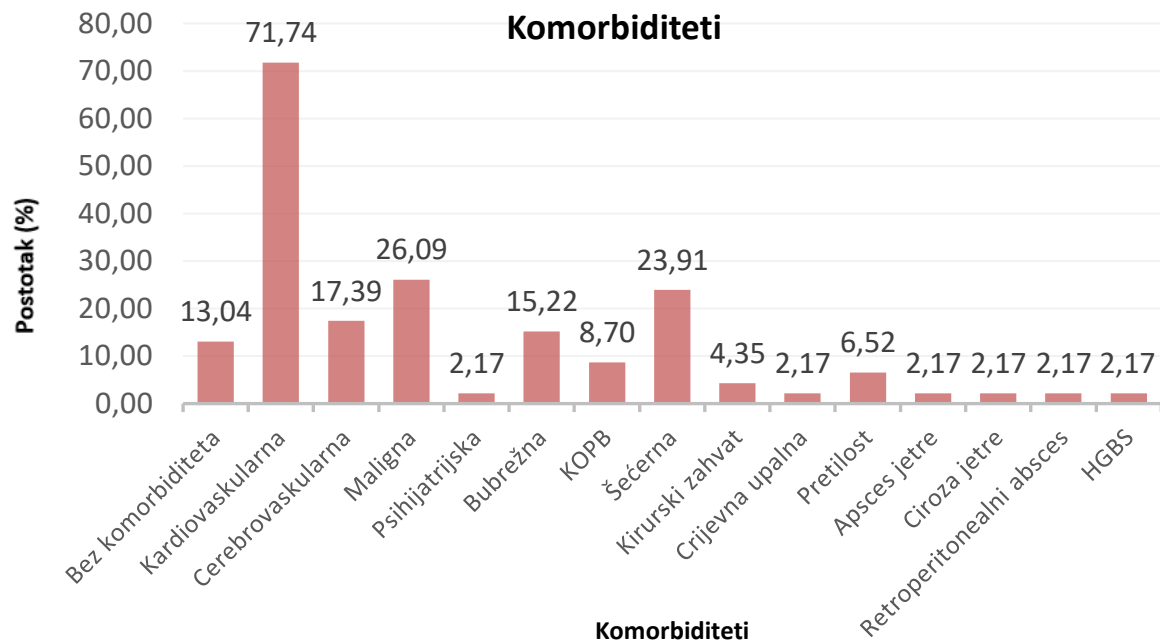


Slika 2. Prikaz antibiotske terapije koju su primali COVID-19 bolesnici tijekom hospitalizacije (n=45). Stupčani grafikon prikazuje postotak bolesnika (%) liječenih antibioticima imenovanim unutar grafikona.

Pozitivne rezultate mikrobioloških uzoraka imalo je 23 bolesnika (50 %), od kojih je 9 (19,57 %) imalo pozitivnu hemokulturu, 17 pozitivnu urinokulturu (36,96 %) dok su 3 bolesnika (6,52 %) imala pozitivan nalaz aspirata traheje odnosno rane.

Većina bolesnika s koinfekcijom, u osobnoj anamnezi imala je podležeće bolesti. Samo je 6 bolesnika (13,04 %) bilo je bez komorbiditeta dok je 14 bolesnika (30,43 %) imalo jedan, 9 (19,57 %) dva a ostalih 17 bolesnika (36,95 %) imalo je tri i više komorbiditeta. Najčešće se radilo o kardiovaskularnoj bolesti koja je zabilježena u 33 bolesnika (71,74 %), 12 bolesnika (26,09 %) bolovalo je od neke maligne bolesti, šećernu bolest imalo je 11 bolesnika (23,91 %)

od cerebrovaskularne bolesti bolovalo je 8 bolesnika (17,39 %), od kronične bubrežne bolesti 7 bolesnika (15,22 %) dok su od kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB) bolovala 4 bolesnika (8,70 %) Učestalost navedenih i ostalih komorbiditeta prikazana je na **Slika 3**.



Slika 3. Prikaz podležećih bolesti (komorbiditeta) COVID-19 bolesnika (n=46). Stupčani grafikon prikazuje postotak bolesnika (%) s komorbiditetima imenovanim unutar grafikona. KOPB; kronična opstruktivna bolest pluća. HGBS; Hemoragijska groznica s bubrežnim sindromom.

Najčešći simptomi COVID-19 zbog kojih su bolesnici hospitalizirani bili su vrućica u 38 bolesnika (82,61 %), zaduha u 37 (80,43 %) i kašalj u 30 bolesnika (65,22 %). Proljev kao COVID-19 simptom imalo je 10 bolesnika (21,74 %).

Dominantan simptom CDI bio je proljev kojeg je imalo 45 bolesnika (97,83 %). Vrućicu kao simptom CDI imala su 3 bolesnika (6,52 %) dok su bolovi u truhu bili dominantan simptom kod 2 bolesnika (4,35 %).

Kao laboratorijski parametri težine CDI analizirane su vrijednosti leukocita i kreatinina, na dan hospitalizacije zbog COVID-19 te kod pojave simptoma CDI. Prosječan broj leukocita kod prijema iznosio je $9,45 \times 10^9/L$ s rasponom vrijednosti od $1,00-20,00 \times 10^9/L$. Kod pojave

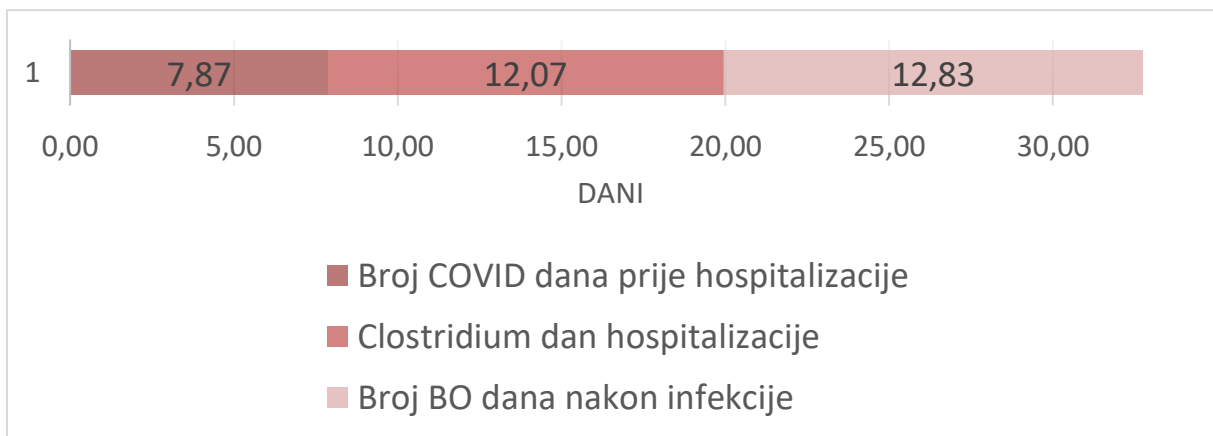
simptoma CDI prosječna vrijednost broja leukocita iznosila je $21,00 \times 10^9/L$ s rasponom od 6,00 do $49,00 \times 10^9/L$ iz čega proizlazi da je leukocitoza u kontrolnim laboratorijskim nalazima bolesnika s proljevom hospitaliziranog zbog COVID-19 visoko suspektna na CDI. Prosječna vrijednost kreatinina kod prijema iznosila je 101,07 mg/L s rasponom vrijednosti od 36 do 260 mg/L dok je kod bolesnika s CDI prosječna vrijednost kreatinina iznosila 115,22 mg/L s rasponom vrijednosti od 50-300 mg/L. Prosječna vrijednost kreatinina u bolesnika s CDI nije pokazala značajna odstupanja u odnosu na bolesnike kod prijema što se tumači dobrim nadzorom nad unosom i gubitcima tekućina u hospitaliziranih bolesnika te kontrolom prerrenalne azotemije dobrom i pravovremenom hidracijom bolesnika.

Liječenje većine bolesnika zbog CDI provedeno je peroralnim vankomicinom, njih 35 (76,09 %) dok je peroralnim metronidazolom je liječeno 13 bolesnika (28,26 %). Kombiniranom terapijom, vankomicinom peroralno uz intravenski metronidazol (+/- vankomicin klizme) liječeno je 5 bolesnika (10,87 %) s teškim oblikom CDI. Kod 2 bolesnika (4,35 %) provedena je transplantacija fekalne mikrobiote (engl. fecal microbiota transplantation - FMT). Zbog osobito teške kliničke slike s razvojem toksičnog megakolona kod jedne bolesnice (2,17 %) učinjena je totalna kolektomija. Zbog recidiva tijekom hospitalizacije, 3 bolesnika (6,52 %) liječena su pulsnom terapijom vankomicinom.

Ishod liječenja za 32 bolesnika (69,57 %) bio je povoljan. Kao što je već navedeno, kod jedne bolesnice (2,17 %) tijek je bio kompliciran razvojem toksičnog megakolona s potrebom za totalnom kolektomijom dok je kod 13 bolesnika (28,26 %) liječenje završilo smrtnim ishodom. Recidiv CDI imalo je 9 bolesnika (19,57 %), od kojih je 7 (15,22 %) imalo jedan a 2 bolesnika (4,35 %) su imala dva recidiva.

Analizom vremena hospitalizacije zbog COVID-19, vremenom pojave CDI i duljine hospitalizacije utvrđeno je da su bolesnici zbog COVID-19 hospitalizirani između 7 i 8 dana od početka bolesti. CDI pojavljivala se prosječno oko 12-og dana hospitalizacije što je dovodilo do produljenja hospitalizacije za još oko 13 dana od pojave CDI (**Slika 4**).

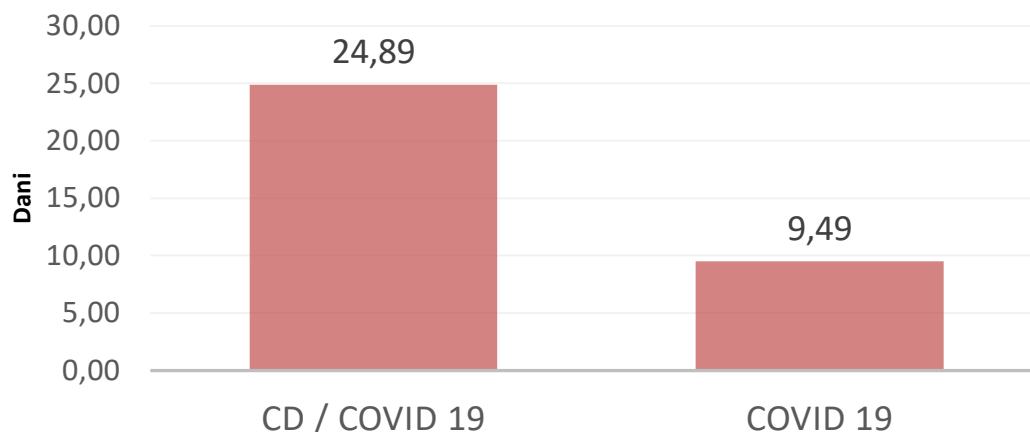
Vremenski dijagram COVID-19/CDI koinfekcije



Slika 4. Vremenski dijagram utjecaja COVID-19/CDI koinfekcije na duljinu hospitalizacije. Grafikon prikazuje tri faze tijekom koinfekcije s prosječnim periodom trajanja; gdje je prva faza označena brojem COVID-19 dana prije hospitalizacije (7,87 dana), druga faza označava prosječno vrijeme pojave CDI u istih bolesnika (≈ 12 . dan hospitalizacije) te zadnja faza označava produljenje hospitalizacije zbog koinfekcije (broj bolničko opskrbnih dana, BO = 12,83).

Prosječna duljina hospitalizacije bolesnika s COVID-19/CD koinfekcijom iznosila je 24,89 dana dok je istovremeno prosječna duljina hospitalizacije COVID-19 bolesnika bez koinfekcije u istom periodu u KBC Rijeka iznosila 9,49 dana (**Slika 5**).

Duljina hospitalizacije COVID-19/CD i COVID-19 bolesnika



Slika 5. Prosječna duljina hospitalizacije COVID-19/CD i COVID-19 bolesnika. Stupčani grafikon prikazuje duljinu hospitalizacije u bolesnika gdje je hospitalizacija u bolesnika s koinfekcijom bila 2.6 puta dulja (24,89 dana) od bolesnika bez koinfekcije (9,49 dana).

Radi lakšeg praćenja podatci su prikazani u **Tablica 1** i **Tablica 2**.

Tablica 1. Broj hospitaliziranih bolesnika u razdoblju 25.02.2020. - 31.12.2021.

Broj hospitaliziranih bolesnika u razdoblju 25.02.2020. - 31.12.2021					
Ukupno	70.381	COVID-19	3.032	ne COVID-19	67.349
Clostridium difficile	297	Clostridium difficile/ COVID-19	46	Clostridium difficile / ne COVID-19	251
%	0,42	%	1,52	%	0,37

Tablica 2. Demografski i epidemiološki podatci, komorbiditeti, laboratorijski nalazi, tijek i ishod liječenja bolesnika s COVID-19/CDI koinfekcijom.

Clostridium difficile / COVID-19		n=46	%
SPOL	M	22	47,83
	Ž	24	52,17

DOB	>65	35	76,09
Prethodna hospitalizacija	DA	23	50,00
	NE	22	47,83
Prethodna antimikrobna terapija	DA	25	54,35
	NE	9	19,57
	Nepoznato	12	26,09
Broj komorbiditeta	0	6	13,04
	1	14	30,43
	2	9	19,57
	3 i više	17	36,96
Komorbiditeti	Kardiovaskularna bolest	33	71,74
	Maligna bolest	12	26,09
	Šećerna bolest	11	23,91
	Cerebrovaskularna bolest	8	17,39
	Kronična bubrežna bolest	7	15,22
	KOPB	4	8,70
Simptomi COVID-19 kod prijema	Vrućica	38	82,61
	Zaduha	37	80,43
	Kašalj	30	65,22
	Proljev	10	21,74
Simptomi CDI	Proljev	45	97,83
	Vrućica	3	6,52
	Bolovi u trbuhu	2	4,35
Laboratorijski nalazi	COVID-19	CDI	
Leukociti (10 ⁹ /L)	9,45 (1-20)	21 (6 - 49)	

Kreatinin (mg/L)	101,07 (36 - 260)	115,22 (50 - 300)	
Liječenje	vankomicin p.o.	35	76,09
	metronidazol p.p.	13	28,26
	vankomicin p.o.+metronidazol i.v.+/-vankomicin klizma	5	10,87
	FMT	2	4,35
	kirurški zahvat (totalna kolektomija)	1	2,17
	pulsna terapija vankomicinom	3	6,52
	Ishod liječenja	povoljan	32
komplikacija (kolektomija)		1	2,17
smrt		13	28,26
recidiv		9	19,57
Duljina hospitalizacije	COVID-19		9,49
	COVID-19/CDI		24,89

RASPRAVA

Od prosinca 2019. godine novi koronavirus munjevito se širio svijetom. Već 11. ožujka 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je pandemiju ove bolesti od koje je do sada zaraženo gotovo sedamsto milijuna a umrlo oko sedam milijuna ljudi. Virus je nazvan SARS-CoV-2, a bolest COVID-19. Spektar kliničkih manifestacija COVID-19 u odraslih bolesnika varira od asimptomatske infekcije i blagih respiratornih simptoma do teške upale pluća sa sindromom akutnog respiratornog distresa (engl. acute respiratory distress syndrome - ARDS) s višestrukim organskim zatajenjem (1). Pandemija COVID-19 stavila je na kušnju zdravstvene

sustave diljem svijeta a ozbiljne posljedice trpjele su mjere prevencije i kontrole infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi. U prvim valovima pandemije zaraza velikog broja osoba imala je dramatičan učinak na bolnice koje su se suočavale s velikim brojem hospitaliziranih bolesnika. Iako je COVID-19 pogađao sve dobne skupine, pokazalo se da su stariji bolesnici te bolesnici s kroničnim podležućim bolestima najvulnerabilniji (5). *C.difficile* je anaerobna, gram-pozitivna, sporogena bakterija. Produciira dvije vrste toksina, toksin A i B, koji su i glavni čimbenici virulencije. Najčešći je uzročnik postantimikrobne dijareje i jedan od najčešćih uzročnika infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi. Učestalost ove infekcije u porastu je zadnjih dvadeset godina osobito zbog pojave novih, izrazito virulentnih sojeva *C. difficile* kao što je ribotip 027. Klinička slika infekcije varira od asimptomatskog nosilaštva, blage i umjerene dijareje do pseudomembranoznog enterokolitisa, teškog fulminantnog kolitisa, toksičnog megakolona i perforacije crijeva, sepse i septičkog šoka te smrtnog ishoda u najtežim slučajevima. U 15-20 % slučajeva bolest recidivira. Glavni čimbenici rizika za razvoj CDI su nedavna primjena antibiotika, nedavna i duga hospitalizacija, starija dob, teški komorbiditeti (bolesti jetre i bubrega, upalna bolest crijeva, maligne bolesti, transplantacija solidnog organa ili matičnih stanica) nedavna gastrointestinalna operacija, enteralna prehrana, kemoterapija raka, upalna bolest crijeva, supresija želučane kiseline i pretilost (30,31). Racionalno propisivanje antibiotika, higijena ruku te ostale mjere prevencije i suzbijanja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi, s ciljem prevencije CDI, postao je prioritet i predmet organiziranog nadzora u većini zemalja. Pojava pandemije uvelike je destabilizirala zdravstvene sustave pa tako i nadzor nad kontrolom propisivanja antibiotika i svih ostalih mjera kontrole i sprečavanja širenja bolničkih infekcija, osobito među COVID-19 bolesnicima (6). U ovoj studiji opažena je veća incidencija CDI kod COVID-19 bolesnika u odnosu na ostale bolesnike liječene u našoj ustanovi u istom vremenu. Ova zapažanja dijeli veći broj autora iz

Europe i svijeta čemu svjedoči i veći broj do sada objavljenih radova na ovu temu kao i recentna studija koja je pokazala je da se infekcija *C. difficile* razvija u oko 10 % pacijenata s COVID-19 (6, 7, 8). Nije bilo značajne razlike prema spolu u incidenciji CDI u COVID-19 a slične rezultate može se naći pregledom literature u objavljenim radovima (6, 9, 10). Poznato je da COVID-19 i CDI češće pogađa osobe starije životne dobi, u ovoj studiji čak 76,09 % bilo starije od 65 godina. Prethodna ili prolongirana hospitalizacija poznati je čimbenik rizika CDI. Lewandowski i sur. utvrdili su da produljenje vremena hospitalizacije za jedan dan povećava rizik od CDI za 3 % (3, 7, 9). U prikazanom slučaju, 50 % bolesnika imalo je u anamnezi hospitalizaciju unutar 2 mjeseca od prijema zbog COVID-19.

Poznato je da je prethodno liječenje antibioticima najvažniji čimbenik rizika za pojavu CDI (11). Studija Birlutiu i sur. utvrdila je da je 54,7 % bolesnika koji su prije hospitalizacije zbog COVID-19 liječeni antibioticima dobilo CDI a njih 65,6 % imalo teški ili kritični oblik COVID-19 (10). Slične rezultate pokazala je i ova studija u kojoj je 54,35 % bolesnika s koinfekcijom primalo antimikrobnu terapiju unutar dva mjeseca od aktualne hospitalizacije. Najčešće propisivani lijekovi bili su ciprofloksacin kod 10,87 % bolesnika, azitromicin kod 8,70 % bolesnika te cefuroksim aksetil 6,52 % bolesnika. Iako je COVID-19 uzrokovan virusnom infekcijom, pretjerana i neracionalna primjena antibiotika jedno je od negativnih obilježja racionalnog pristupa liječenju u ovoj pandemiji (3, 10). Neki autori smatraju da je nedostatak učinkovitog antivirusnog lijeka uz osjećaj straha za ishod liječenja COVID-19 bolesnika kod liječnika stvorilo osjećaj tjeskobe i nesigurnosti te vjerojatno dovelo do nekontroliranog propisivanja antibiotika pacijentima diljem svijeta. Podaci pokazuju da više od 90 % pacijenata s COVID-19 prima antibakterijske lijekove (12). Gotovo svi hospitalizirani bolesnici iz ove studije (97,83 %) u tijeku liječenja COVID-19 primali su antibiotike, najčešće ceftriakson, meropenem i koamoksiklav. Analizom pozitivnim mikrobioloških nalaza, kod najviše 50% slučajeva mogao

bi se naći opravdan razlog propisivanja antibiotika zbog moguće bakterijemije, mokraćne infekcije i pneumonije. Malik i suradnici otkrili su da je >78 % pacijenata s COVID-19 liječeno antibioticima. Najčešće je propisivan azitromicin, zatim ceftriakson, moksifloksacin, meropenem i piperacilin/tazobaktam (13). Kovačević i sur. nalaze da je 87,73 % COVID-19 bolesnika liječeno antibioticima prije pojave CDI a radilo se o kinolonima, cefalosporinima 3. generacije, karbapenemima i glikopeptidima (3).

Osim dobi, nedavne hospitalizacije, liječenje antibioticima i neki komorbiditeti (kardiovaskularne bolesti, kronična bubrežna bolest i bolest živčanog sustava) činili su faktore rizika za razvoj CDI tijekom pandemije COVID-19 (7). Više od 85 % prikazanih bolesnika imalo je barem jedan komorbiditet, a najčešće se radilo o kardiovaskularnoj bolesti. Slične rezultate imali su drugi autori (3, 10, 14).

Najčešći simptomi COVID-19 prilikom hospitalizacije su vrućica (69 %), kašalj (68 %) i zaduha (66 %), i smatra se da 92 % ovih bolesnika navodi barem jedan od ova tri simptoma (15). Gastrointestinalni (GI) simptomi često se opisuju uz COVID-19, najčešće mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, proljev i anoreksija. Prevalencija ovih općih GI simptoma varira između 3 % i 79 % pacijenata s COVID-19. Prema studiji koju su objavili Tian i sur. anoreksija je bila najčešće GI simptom u odraslih (39,9 % do 50 % slučajeva) a sljedeći najčešći simptom bio je proljev (2 % do 49,5 % pacijenata) (16, 17). U ovoj studiji 82,61 % bolesnika navelo je vrućicu, zaduhu 80,43 % i kašalj 65,22 % bolesnika. Proljev kao COVID-19 simptom navelo je 21,74 %.

Prema smjernicama Američkog društva za zdravstvenu epidemiologiju (engl. Society for Healthcare Epidemiology of America - SHEA) i Društva za infektivne bolesti (engl. Infectious Diseases Society of America - IDSA) dob, vršni broj leukocita i vršna razina kreatinina u serumu potencijalni su pokazatelji kompliciranog tijeka CDI. Smjernice za liječenje CDI Europskog

društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (engl. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID) kao elemente teškog CDI naglašavaju vrućicu $>38,5^{\circ}\text{C}$, leukocitozu $>15 \times 10^9/\text{L}$ i porast kreatinina u serumu $>50\%$ iznad početne vrijednosti (18).

U ovoj studiji kao indikatori CDI analizirani su apsolutne vrijednosti leukocita i kreatinina, kod prijema u bolnicu i kod pojave simptoma ili potvrde CDI. Kod pojave simptoma CDI prosječna vrijednost broja leukocita iznosila je $21,00 \times 10^9/\text{L}$, dok je prosječan broj leukocita kod prijema iznosio je $9,45 \times 10^9/\text{L}$. Porast broja leukocita u kontrolnim laboratorijskim nalazima bolesnika s proljevom hospitaliziranog zbog COVID-19 u mogao bi upućivati na razvoj CDI.

Najčešći uzroci akutne bubrežne ozljede kod CDI su smanjenje volumena kao posljedica proljeva, smanjenog unosa tekućine i vrućice (19). Prosječna vrijednost kreatinina u bolesnika s CDI u studiji nije pokazala značajna odstupanja u odnosu na bolesnike kod prijema što se tumači dobrim nadzorom nad unosom i gubitcima tekućina u hospitaliziranih bolesnika te kontrolom prerrenalne azotemije dobrom i pravovremenom hidracijom bolesnika.

Preduvjet uspješnog liječenja CDI je klasifikacija bolesti prema težini koja se temelji na američkim (IDSA/SHEA), europskim (ESCMID 2021.) australskim (Australasian Society of Infectious Disease - ASAD) smjernicama za liječenje CDI pri čemu se razlikuju blaga/srednje teška, teška i teška komplicirana CDI. Prema europskim smjernicama blagu/srednje tešku CDI karakterizira broj leukocita od $\leq 15\,000$ stanica/mL i razina kreatinina u serumu $\leq 50\%$ iznad početne vrijednosti, vrućica $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$, te odsutnost radioloških i svih ostalih obilježja teške CDI. Kod teške CDI je broj leukocita $>15\,000$ stanica/mL ili vrijednost kreatinina u serumu $>50\%$ iznad uobičajene vrijednosti a temperatura $>38,5^{\circ}\text{C}$. Dodatni mogući čimbenici su distenzija ili zadebljanje stijenke debelog te zamućenje okolnog masnog tkiva na radiološkim snimkama.

Tešku-kompliciranu („fulminantnu“) CDI karakterizira prisutnost jednog od sljedećih čimbenika koji su povezani s CDI: hipotenzija, septički šok, povišeni serumski laktat, ileus, toksični megakolon, perforacija crijeva ili bilo koji fulminantni tijek bolesti koji dovodi do brzog pogoršanja stanja pacijenta. Osim težine potrebno je utvrditi broj epizode (prva ili rekurentna) te procijeniti rizik za rekurenciju. Ovisno o navedenom, liječenje se provodi prema preporukama navedenih društava. Tako se prema ESCMID smjernicama iz 2021. godine za prvu epizodu CDI koja nije teška preporučuje peroralni fidaksomicin (2x200 mg tijekom 10 dana) ili vankomicin (4x125 mg) tijekom 10 dana a ako navedeni lijekovi nisu dostupni u obzir dolazi peroralni metronidazol (3x500 mg) kroz 10 dana. Starije ASID smjernice još uvijek preporučuju metronidazol kod prve epizode CDI koja nije teška dok kod teških oblika preporučuje peroralni vankomicin uz intravenski metronidazol i rektalne klizme vankomicina. Europske smjernice za teške oblike preporučuju vankomicin ili fidaksomicin, dok u fulminantnim oblicima uz navedenu terapiju prema europskim smjernicama u obzir dolazi i intravenska primjena tigeciklina a prema američkim uz peroralni vankomicin preporučuju se i klizme vankomicina te intravenski metronidazol. Preporučuje se i konzultacija kirurga te kirurška intervencija (subtotalna ili totalna kolektomija) u slučaju fulminantnog kolitisa s komplikacijama kao što su toksični megakolon, intestinalna perforacija i nekrotizirajući kolitis. U teškim refrakternim i inoperabilnim slučajevima preporučuje se razmotriti FMT, što je postupak kojim se feces zdravog donora unosi u crijevo oboljele osobe. Učinkovitost izlječenja procjenjuje na 80-90 %. Ovisno o prethodnoj terapiji, u slučaju recidiva u smjernicama se preporučuje fidaksomicin, pulsna terapija vankomicinom, bezlotoksumab kao dodatak standardnoj terapiji, FMT. Smjernice IDSA sugeriraju primjenu bezlotoksumaba kao dodatka standardnoj terapiji u primarnoj infekciji samo ako je pacijent pod visokim rizikom od recidiva i ima tešku CDI dok ESCMID bezlotoksumab preporučuje za visokorizične pacijente samo ako

je fidaksomicin nije dostupan. Oba društva ovu terapiju preporučuju kod svih pacijenata kod kojih se druga epizoda CDI javi unutar 6 mjeseci (20). Bezlotoksumab je humano monoklonsko protutijelo koje se vezuje za B toksin *C. difficile* čime ga neutralizira i sprječava oštećenje stanica debelog crijeva. Klinička studija provedena za procjenu učinkovitosti pokazala je pozitivne rezultate bezlotoksumaba na ishod CDI (21, 30).

Većina bolesnika iz studije liječena je peroralnim vankomicinom njih 76,09% dok je peroralnim metronidazolom je liječeno 28,26 %. Zbog teške epizode CDI, 10,87 % bolesnika liječeno je kombinacijom peroralnog vankomicina uz intravenski metronidazol i vankomicin klizme. Kod 4,35% bolesnika provedena je FMT. Zbog osobito teške kliničke slike s razvojem toksičnog megakolona kod jedne bolesnice (2,17 %) učinjena je totalna kolektomija. Zbog recidiva CDI 6,52 % bolesnika liječena su pulsnom terapijom vankomicinom.

Ishod liječenja za 69,57 % bolesnika bio je povoljan, u jednom slučaju (2,17 %) zahtijevao je kirurški zahvat zbog razvoja toksičnog megakolona a kod 28,26 % bolesnika liječenje je završilo smrtnim ishodom. Naši podaci su u skladu s ranije objavljenim izvješćima. U studiji na 38 bolesnika s koinfekcijom koji su liječeni u bolnicama u Italiji, Granata i sur. nalaze oporavak u 50 % bolesnika dok je 21,1 % bolesnika imalo neku komplikaciju liječenja. Smrtnost u ovoj studiji iznosila je 28,9 % što je gotovo jednako našim rezultatima (9). U studiji koju su u Srbiji proveli Kovačević i sur., povoljan ishod imalo je 79.14 % bolesnika dok je 20.86 % bolesnika s koinfekcijom umrlo (3). Smrtnost bolesnika s koinfekcijom u studiji iz Rumunjske, Birlutiu i sur. iznosila je 25% (10). Allegreti i sur. prikazali su značajno veću stopu smrtnost u bolesnika s koinfekcijom (80 %) dok je smrtnost bolesnika s COVID-19 bez CDI iznosila 12,2% (22).

Toksični megakolon je rijetka ali potencijalno fatalna komplikacija CDI (24). U studiji koju su objavili Rezač i sur., od 31 bolesnika s koinfekcijom, tijekom bolesti bio je kompliciran razvojem

toksičnog megakolona kod 9 bolesnika (29,03 %). Druge studije nisu pokazale veću incidenciju razvoja toksičnog megakolona u COVID-19/CDI koinfekciji, ali se u literaturi nailazi na pojedinačna izvješća uglavnom na razini prikaza slučaja bolesnika (25, 26). U našoj studiji zabilježen je jedan slučaj CDI s razvojem toksičnog megakolona. Radilo se o 51-godišnjoj bolesnici bez značajnih komorbiditeta koja je prvotno liječena u Općoj bolnici u Gospiću, a zbog kritičnog oblika COVID-19 bolesti premještena u Jedinicu intenzivnog liječenja KBC Rijeka.

Recidiv CDI javlja se u 15-35 % slučajeva i dovodi do značajnog morbiditeta i povećanih troškova zdravstvene skrbi, a definira se kao relaps simptoma CDI unutar 2-8 tjedana od uspješnog liječenja početne epizode. CDI je često recidiv iste infekcije, a ne ponovna infekcija novim sojem. Drugi i sljedeći recidivi još su češći nakon prvog recidiva (27). Među našim bolesnicima 19,57 ih imalo recidiv bolesti, od kojih je 15,22 % imalo jedan, a 4,35 % bolesnika imala dva recidiva CDI. Granata i sur. u studiji s 21 bolesnika utvrdili su recidiv kod 14,28 % bolesnika (9).

CDI produžuje vrijeme hospitalizacije u COVID-19 bolesnika čemu svjedoči veći broj do sada objavljenih radova (28). U studiji Birlutiu i sur. prosječna duljina hospitalizacije bila je 19,63 dana (10). U našoj studiji duljina hospitalizacije bolesnika s koinfekcijom iznosila je 24,89 dana, dok je prosječna duljina hospitalizacije COVID-19 bolesnika bez CDI bila 9,49 dana.

ZAKLJUČAK

Bolesnici s COVID-19 infekcijom, empirijskom antimikrobnom terapijom, starije životne dobi i s anamnezom recentne hospitalizacije u visokom su riziku za CDI. Iako gastrointestinalne manifestacije mogu biti dio kliničke slike COVID-19, kod bolesnika s navedenim faktorima rizika uvijek je potrebno posumnjati na CDI. Odgađanje pravovremene dijagnoze i liječenja može dovesti do fatalnih ishoda u ovih bolesnika. CDI pogoršava tijek i prognozu COVID-19,

prolongira hospitalizaciju i povećava troškove liječenja. Zbog svega navedenog bitno je istaknuti važnost racionalne primjene antibiotika u liječenju bolesnika s COVID-19. Nadzor nad propisivanjem antibiotika, kao glavnog čimbenika rizika, najvažnija je karika u prevenciji CDI tijekom liječenja COVID-19 bolesnika.

KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Ključne riječi: COVID-19, *Clostridioides difficile*, koinfekcija, rizični faktori

Gastrointestinalne manifestacije (mučnina, povraćanje, proljev) najčešće su izvanplućne manifestacije infekcije COVID-19. Iako proljev može biti jedan od simptoma COVID-19 infekcije, koinfekcija COVID-19 i *Clostridioides difficile* (CD) najčešći je uzrok proljeva kod COVID-19 pacijenata koji primaju antibiotike širokog spektra. Najveći rizik predstavljaju bolesnici starije dobi s anamnezom nedavne hospitalizacije. Pravovremena dijagnoza i liječenje od osobite je važnosti da bi se izbjegle komplikacije i nepovoljan ishod bolesti.

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti incidenciju CDI kod pacijenata hospitaliziranih zbog COVID-19, kao i utjecaj koinfekcije na dužinu hospitalizacije i ishod COVID-19.

Provedena je retrospektivna analiza jednog centra, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka koja je uključila 46 bolesnika starijih od 18 godina s COVID-19/CD koinfekcijom liječenih u COVID jedinicama KBC Rijeka u periodu od 25.02.2020.-31.12.2021. U studiju nisu uključeni bolesnici kod kojih su simptomi CDI počeli nakon otpusta iz bolnice (u post-COVID periodu).

Incidencija CDI među hospitaliziranim bolesnicima s COVID-19 bila je 4,1 puta veća u odnosu na incidenciju CDI ne-COVID-19 bolesnika u KBC-u Rijeka u istom periodu. Većina bolesnika bila je starije životne dobi (76 % starije od 65 godina). Kod 50 % bolesnika postojao je podatak o recentnoj (unutar 60 dana) hospitalizaciji. Gotovo svi pacijenti (97 %) primali su antimikrobnu terapiju tijekom liječenja COVID-19. Duljina hospitalizacije u bolesnika s koinfekcijom bila je 2,6 puta veća u odnosu na s COVID-19 bolesnike koji nisu imali CDI (25 : 9,5 dana). Smrtnost bolesnika s koinfekcijom iznosila je 28,26 %.

Bolesnici starije životne dobi s COVID-19 infekcijom koji primaju antibiotike širokog spektra i koji su nedavno liječeni u bolnici predstavljaju rizičnu skupinu za razvoj CDI. COVID-19 može maskirati početak i nepovoljno utjecati na klinički tijek CDI, istovremeno CDI može pogoršati tijek i kao i prognozu COVID-19.

SUMMARY

Clostridioides difficile infections in COVID-19 patients – Clinical Hospital Center Rijeka experience

Key words: COVID-19, *Clostridioides difficile*, coinfection, risk factors

Gastrointestinal manifestations (nausea, vomiting, diarrhoea) are the most common extrapulmonary manifestations of COVID-19 infection. Although diarrhoea may be one of the symptoms of COVID-19 infection, COVID-19 and *Clostridioides difficile* (CD) coinfection is the most common cause of diarrhoea in patients receiving broad-spectrum antibiotic treatment. Elderly patients who have recently been admitted to the hospital are particularly at risk for a coinfection, as was the case with *Clostridioides difficile* infection (CDI). Delaying an early diagnosis and course of treatment for these patients can have fatal consequences.

The aim of this study was to evaluate the incidence of CDI in patients hospitalized for COVID-19 as well as the influence of the coinfection on the duration of the hospitalization and the COVID-19 outcome.

In a retrospective study carried out from 25th February 2020 to 31st December 2021, medical histories of 46 patients with COVID-19/CD coinfection treated in the COVID department of Clinical Hospital Center Rijeka were analysed. Patients whose CDI symptoms started after hospital discharge (post-COVID period) were excluded from the research.

The incidence of CDI among COVID-19 hospitalized patients was 4,1 times greater compared to the incidence of CDI in the total number of non-COVID-19 patients in the Clinical Hospital Center Rijeka during the same period. Most of the patients were elderly (76% older than 65 years of age). Recent hospitalization (within 60 days) was present in 50% of patients. Nearly all patients (97%) were receiving antimicrobial therapy during COVID-19 infection. The length of hospitalization in patients with coinfection was 2,6 times longer compared to COVID-19 patients who did not have CDI (25 : 9,5 days). The lethal outcome was present in 28,26% of the cases.

Elderly patients with empirical antibiotic therapy, and those who have been hospitalized recently, are among the COVID-19 patients who are more likely to develop CDI. The onset and clinical course of CDI can be affected by COVID-19 infection, while CDI can also worsen the course and prognosis of COVID-19 infection.

LITERATURA

1. Granata, G., Petrosillo, N., Al Moghazi, S., Caraffa, E., Puro, V., Tillotson, G., and Cataldo, M. A. 2022. The burden of *Clostridioides difficile* infection in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*, 74, pp. 102484.
2. Kariyawasam, J. C., Jayarajah, U., Riza, R., Abeysuriya, V., and Seneviratne, S. L. 2021. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 115(12), pp. 1362-1388.
3. Kovačević, N., Lendak, D., Popović, M., Plećaš Đuric, A., Pete, M., Petrić, V. and Lekin, M. 2022. Clinical Presentations, Predictive Factors, and Outcomes of *Clostridioides difficile* Infection among COVID-19 Hospitalized Patients—A Single Center Experience from the COVID Hospital of the University Clinical Center of Vojvodina, Serbia. *Medicina*, 58(9), pp. 1262.
4. Vendrik, K.E., Baktash, A., Goeman, J.J., Harmanus, C., Notermans, D.W., de Greeff, S.C. and Kuijper, E.J., 2022. Comparison of trends in *Clostridioides difficile* infections in hospitalised patients during the first and second waves of the COVID-19 pandemic: A retrospective sentinel surveillance study. *The Lancet Regional Health-Europe*, 19, pp.100424.
5. Spigaglia, P., 2022. *Clostridioides difficile* infection (CDI) during the COVID-19 pandemic. *Anaerobe*, pp. 102518.
6. Markovic-Denic, L., Nikolic, V., Toskovic, B., Brankovic, M., Crnokrak, B., Popadic, V. and Zdravkovic, M. 2023. Incidence and risk factors for *Clostridioides difficile* Infections in non-COVID and COVID-19 patients: experience from a tertiary care hospital. *Microorganisms*, 11(2), pp. 435.
7. Lewandowski, K., Rosolowski, M., Kaniewska, M., Kucha, P., Meler, A. and Wierzba, W. 2020. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019: an underestimated problem. *Pol Arch Intern Med*, 131(2), pp. 121-127.

8. Velev, V., Pavlova, M., Alexandrova, E., Popov, M., Lutakov, I., Tcherveniakova, T., Angelova, A., Hristozova, E., Kalchev, Y. and Ivanov, I., 2023. Study on patients with *Clostridioides difficile* infection during the COVID-19 pandemic in Bulgaria. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 37(1), pp.188-193.
9. Granata, G., Bartoloni, A., Codeluppi, M., Contadini, I., Cristini, F., Fantoni, M., Ferraresi, A., Fornabaio, C., Grasselli, S., Lagi, F. and Masucci, L., 2020. The burden of *Clostridioides difficile* infection during the COVID-19 pandemic: a retrospective case-control study in Italian hospitals (CloVid). *Journal of clinical medicine*, 9(12), p.3855.
10. Birlutiu, V., Dobritoiu, E. S., Lupu, C. D., Herteliu, C., Birlutiu, R. M., Dragomirescu, D., and Vorovenci, A. 2022. Our experience with 80 cases of SARS-CoV-2-*Clostridioides difficile* co-infection: an observational study. *Medicine*, 101(27).
11. Krutova, M., Kinross, P., Barbut, F., Hajdu, A., Wilcox, M.H., Kuijper, E.J., Allerberger, F., Delmée, M., Van Broeck, J., Vatcheva-Dobrevska, R. and Dobрева, E., 2018. How to: surveillance of *Clostridium difficile* infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 24(5), pp.469-475.
12. Bendala Estrada, A.D., Calderón Parra, J., Fernández Carracedo, E., Muiño Míguez, A., Ramos Martínez, A., Muñoz Rubio, E., Rubio-Rivas, M., Agudo, P., Arnalich Fernández, F., Estrada Perez, V. and Taboada Martínez, M.L., 2021. Inadequate use of antibiotics in the covid-19 era: effectiveness of antibiotic therapy. *BMC Infectious Diseases*, 21, pp.1-23.
13. Malik, S.S. and Mundra, S., 2022. Increasing Consumption of Antibiotics during the COVID-19 Pandemic: Implications for Patient Health and Emerging Anti-Microbial Resistance. *Antibiotics*, 12(1), p.45.
14. Sehgal, K., Fadel, H. J., Tande, A. J., Pardi, D. S., and Khanna, S. 2021. Outcomes in patients with SARS-CoV-2 and *Clostridioides difficile* coinfection. *Infection and Drug Resistance*, pp. 1645-1648.

15. Pritchard, M.G., 2020. COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: ISARIC multinational study. *Preprint]. medRxiv, 2020*, pp.10-1101.
16. Tian, Y., Rong, L., Nian, W. and He, Y., 2020. gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Alimentary pharmacology and therapeutics, 51(9)*, pp.843-851.
17. Groff, A., Kavanaugh, M., Ramgobin, D., McClafferty, B., Aggarwal, C.S., Golamari, R. and Jain, R., 2021. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: a review of what we know. *Ochsner Journal, 21(2)*, pp.177-180.
18. Bauer, M.P., Hensgens, M.P., Miller, M.A., Gerding, D.N., Wilcox, M.H., Dale, A.P., Fawley, W.N., Kuijper, E.J. and Gorbach, S.L., 2012. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of Clostridium difficile infection if measured on day of diagnosis. *Clinical infectious diseases, 55(suppl_2)*, pp.S149-S153.
19. Arrich, J., Sodeck, G.H., Sengölge, G., Konnaris, C., Müllner, M., Laggner, A.N. and Domanovits, H., 2005. Clostridium difficile causing acute renal failure: case presentation and review. *World Journal of Gastroenterology: WJG, 11(8)*, p.1245.
20. Bishop, E.J. and Tiruvoipati, R., 2023. Management of Clostridioides difficile infection in adults and challenges in clinical practice: review and comparison of current IDSA/SHEA, ESCMID and ASID guidelines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 78(1)*, pp.21-30.
21. Thandavaram, A., Channar, A., Purohit, A., Shrestha, B., Patel, D., Shah, H., Hanna, K., Kaur, H., Alazzeah, M.S., Mohammed, L. and Hanna, K.S., 2022. The efficacy of bezlotoxumab in the prevention of recurrent Clostridium difficile: a systematic review. *Cureus, 14(8)*.
22. Allegretti, J.R., Nije, C., McClure, E., Redd, W.D., Wong, D., Zhou, J.C., Bazarbashi, A.N., McCarty, T.R., Hathorn, K.E., Shen, L. and Jajoo, K., 2021. Prevalence and impact of Clostridioides difficile infection among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *JGH Open, 5(5)*, pp.622-625.

23. Páramo-Zunzunegui, J., Ortega-Fernández, I., Calvo-Espino, P., Diego-Hernández, C., Ariza-Ibarra, I., Otazu-Canals, L., Danés-Grases, J.E. and Menchero-Sánchez, A., 2020. Severe *Clostridium difficile* colitis as potential late complication associated with COVID-19. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 102(7), pp.e176-e179.
24. Kuy, S., Jenkins, P., Romero, R.A., Samra, N. and Kuy, S., 2016. Increasing Incidence of and increased mortality associated with *Clostridium difficile*–associated megacolon. *JAMA surgery*, 151(1), pp.85-86.
25. Sheikh, A. A. E., Sheikh, A. B., Shah, I., Khair, A. H., Javed, N., and Shekhar, R. 2021. COVID-19 and fulminant *Clostridium difficile* colitis co-infection. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 8(8).
26. Řezáč, T., Klos, D., Stašek, M., Vrba, R., Zbořil, P., and Špička, P. 2022. Toxic Megacolon Burdened with COVID-19 Coinfection—Worsening of an Unfavorable Diagnosis: A Single-Center Retrospective Study. *Life*, 12(10), 1545.
27. Singh, T., Bedi, P., Bumrah, K., Singh, J., Rai, M., and Seelam, S. 2019. Updates in treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Journal of clinical medicine research*, 11(7), pp. 465.
28. Maslennikov, R., Ivashkin, V., Ufimtseva, A., Poluektova, E., and Ulyanin, A. 2022. *Clostridioides difficile* co-infection in patients with COVID-19. *Future Microbiology*, 17(9), pp. 653-663.
29. Azimirad, M., Noori, M., Raeisi, H., Yadegar, A., Shahrokh, S., Asadzadeh Aghdaei, H., Bentivegna, E., Martelletti, P., Petrosillo, N. and Zali, M.R., 2021. How does COVID-19 pandemic impact on incidence of *Clostridioides difficile* infection and exacerbation of its gastrointestinal symptoms?. *Frontiers in Medicine*, p.2569.
30. Mada, P.K. and Alam, M.U., 2022. *Clostridioides Difficile*. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

31. Medaglia, A.A., Buffa, S., Gioè, C., Bonura, S., Rubino, R., Iaria, C., Colomba, C. and Cascio, A., 2021. An emergent infectious disease: Clostridioides difficile infection hospitalizations, 10-year trend in Sicily. *Infection*, 49, pp.1221-1229.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25. veljače 1972. godine u Livnu (BIH) gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet upisala sam 1991. godine u Sarajevu no zbog ratnih događanja, 1992. godine upisujem se na Medicinski studij u Splitu na kojem sam diplomirala 1998. godine. Kao stažist Doma zdravlja Metković, bolnički dio pripravničkog staža obavila sam u Kliničkom bolničkom centru Split a dio staža u ambulantama Doma zdravlja Split (od 1999. do 2000. godine). Državni ispit položila sam 12. travnja 2000. godine. Od lipnja 2000. godine do veljače 2002. godine radila sam kao liječnik Turističke ambulante i Hitne medicinske pomoći u Domu zdravlja Dubrovnik. Od veljače 2002. godine zaposlena sam u Općoj bolnici Dubrovnik kao liječnik u Hitnom bolničkom prijemu a od veljače 2003. godine u Odjelu za infektivne bolesti. Specijalizaciju iz infektologije počela sam u rujnu 2003. a specijalistički staž obavila sam u Općoj bolnici u Dubrovniku, dio staža u Klinici za dječje bolesti KBC u Splitu te posljednje dvije godine specijalizacije u Klinici za infektivne bolesti Dr. Fran Mihaljević u Zagrebu. Specijalistički ispit položila sam 26. veljače 2008. godine te sam od tada kao specijalist infektolog nastavila raditi u Odjelu za infektivne bolesti Opće bolnice u Dubrovniku. Od 2008-2012. godine obnašala sam funkciju predsjednice Povjerenstva za bolničke infekcije a bila sam i član Povjerenstva za kvalitetu Opće bolnice Dubrovnik. U rujnu 2012. godine s obitelji selim u Rijeku te nakon sporazumnog prekida radnog odnosa u Općoj bolnici Dubrovnik 17. rujna nastavljam raditi kao liječnik specijalist u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka. Bila sam višegodišnji član Povjerenstva za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija u KBC Rijeka, u Klinici za ortopediju Lovran te u Specijalnoj bolnici Medico. 2014. godine bila sam dio prvog tima Zavoda za palijativnu skrb KBC Rijeka. Završila sam tečaj naprednog održavanja života (ALS). Od veljače 2020. godine radila sam na trijaži i liječenju bolesnika s COVID 19 bolesti a s ciljem unaprjeđenja znanja i vještina u zbrinjavanju ovih bolesnika završila sam COVID-19 Skills

Preparation Course (C19 SPACE). Član sam Hrvatskog društva za infektivne bolesti, Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore. Temeljem pravilnika za priznavanje naziva primarijus, Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, 2021. godine stekla sam naziv primarijus.