Epidemiološka i klinička obilježja bolesnika hospitaliziranih zbog dijareje uzrokovane bakterijom Clostridium difficile

Bogdanić, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:529681

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Bogdanić

Epidemiološka i klinička obilježja bolesnika hospitaliziranih zbog dijareje uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile*

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Mirjane Balen Topić, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

POPIS KRATICA

CDI – *Clostridium difficile* infekcija
DNK – deoksiribonukleinska kiselina
ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control
EIA – enzimski imunoesej
FDA – Food and Drug Administration
FMT – fecal microbiota transplantation
GDP – glutamat dehidrogenaza antigen
HAV – virus hepatitisa A
HBV – virus hepatitisa B
HCV – virus hepatitisa C
HIV – virus humane imunodeficijencije
IDSA – Infectious Diseases Society of America
JIM – jedinica intenzivne medicine
KKS – kompletna krvna slika
LAMP – loop-mediated isothermal amplification
LOM – liječnik obiteljske medicine
NAAT – nucleic acid amplification testing
PCR – polymerase chain reaction
TcdA – enterotoksin A bakterije *Clostridium difficile*
TcdB – citotoksin B bakterije *Clostridium difficile*
vs. - versus

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD 1

3.1. POSTANTIMIKROBNI PROLJEV 1

3.2. PATOGENEZA I EPIDEMIOLOGIJA 1

3.3. RIZIČNI ČIMBENICI 3

3.4. KLINIČKA SLIKA 3

3.5. REKURENTNE INFEKCIJE 4

3.6. DIJAGNOZA 5

3.7. LIJEČENJE 6

3.8. PREVENCIJA 7

4. HIPOTEZE 9

5. CILJEVI RADA 9

6. ISPITANICI I METODE 10

6.1. ISPITANICI 10

6.2. METODE 11

6.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA 15

7. REZULTATI 15

7.1. EPIDEMIOLOŠKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJOM 15

7.2. KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJOM 23

7.3. LABORATORIJSKA OBILJEŽJA BOLESTI 28

7.4. ISHOD LIJEČENJA 29

8. RASPRAVA 31

9. ZAKLJUČCI 40

10. ZAHVALE 41

11. LITERATURA 42

12. ŽIVOTOPIS 48

1. SAŽETAK

Uvod: Dijareja uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile* je jedna od češćih neželjenih posljedica primjene antibiotske terapije, no malo se zna o odnosu epidemioloških okolnosti razbolijevanja i kliničke težine bolesti te ishoda liječenja.

Cilj: Opisati epidemiološka i klinička obilježja bolesti te utvrditi odnos epidemioloških okolnosti razbolijevanja i kliničke težine bolesti i ishoda liječenja u bolesnika s *Clostridium difficile* infekcijom (CDI).

Bolesnici i metode: Radi se o retrospektivnom deskriptivnom istraživanju provedenom na bolesnicima oba spola i svih dobi hospitalno liječenim zbog dijareje uzrokovane laboratorijski potvrđenom CDI u razdoblju od 2013. – 2016. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb. U statističkoj obradi podataka korištena je metoda linearne regresije, hi-kvadrat test, studentov t-test i njegove neparametarske inačice u slučaju odstupanja podataka od normalne distribucije.

Rezultati: Od 776 bolesnika s CDI njih je 76% imalo CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi, 16% je imalo izvanbolnički stečenu infekciju a u 8% bolesnika se epidemiološke okolnosti razbolijevanja nisu mogle utvrditi. Udio bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi je u promatranom razdoblju značajno rastao u odnosu na bolesnike s izvanbolnički stečenom CDI (p=0.0395). Bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi su imali statistički značajno veće vrijednosti maksimalne tjelesne temperature (prosjek 37,99 *vs.* 37,21), veći broj stolica u 24 sata (prosjek 9,14 *vs.* 5,83), češću pojavu renalne insuficijencije (19,2 *vs*. 5,7%) i češće prisutne ostale komplikacije (8,2 *vs.* 2,5%). Ti su bolesnici imali statistički značajno veće vrijednosti leukocita u perifernoj krvi (prosjek 15,51 *vs.* 13,64), niže vrijednosti albumina (prosjek 28,29 *vs*. 32,82) te su u njih vrijednosti kreatinina češće bile veće od 1,5x u odnosu na bazalne vrijednosti (33,2 *vs.* 15,1%). U njih je bio značajno veći McCabe skor (1.57 *vs*. 1.13) i ATLAS skor (4.05 *vs*. 1.85). Također navedeni bolesnici su bili statistički značajno duže hospitalizirani (prosjek 14,83 *vs.* 10,13 dana) te je kod njih smrtni ishod bio značajno češći (11,7 *vs.* 3,3%) u odnosu na bolesnike s izvanbolnički stečenom CDI.

Zaključak: U promatranom razdoblju je među hospitalno liječenim bolesnicima zabilježen značajan trend rasta udjela pacijenata koji su imali *C. difficile* infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi u periodu od 2013. – 2016. Bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi su imali klinički težu bolest i lošiji ishod od bolesnika s izvanbolničkom CDI.

Ključne riječi: *Clostridium difficile* infekcija, epidemiologija, ishod

2. SUMMARY

TITLE: Epidemiological and clinical features of patients hospitalized due to *Clostridium difficile*-associated diarrhea

Author: Nikolina Bogdanić

Background: *Clostridium difficile*-associated diarrhea is one of the most common unintended consequences of the administration of antibiotics and the correlation between epidemiological circumstances of acquisition and severity of illness and its outcome is not well known.

Objective: To determine epidemiological and clinical features of *C. difficile* infection (CDI) and to assess the relationship between the epidemiological circumstances of acquisition and severity of illness and its outcome.

Patients and methods: This is a retrospective descriptive study that includes patients of both genders and all age groups hospitalized and treated for CDI with laboratory detected infection from 2013 to 2016 at University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb. Linear regression analysis, Chi-square test, Student t-test are used to compare mean values and non-parametric tests are used if distribution is not normal.

Results: Of 776 patients 76% had healthcare-associated *C. difficile* infection, 16% had community-associated *C. difficile* infection and 8% had undetermined association. Proportion of the patients with healthcare-associated *C. difficile* infection significantly increased compared to proportion of patients with community-associated infection over the study period (p=0.0395). Patients with healthcare-associated *C. difficile* infection had significantly higher maximum body temperature (mean 37,99 *vs.* 37,21), more stools in 24 hours (mean 9,14 *vs.* 5,83), had more often renal impairment (19,2% *vs*. 5,7%) and had more often other complications (8,2 *vs.* 2,5%). Patients with healthcare-associated *C. difficile* infection had significantly more elevated leukocyte count (mean 15,51 *vs.* 13,64), lower serum albumin (mean 28,29 *vs*. 32,82) and had more often >50% increase in baseline serum creatinine level (33,2 *vs.* 15,1%). Patients with healthcare-associated CDI had significantly higher McCabe score (1.57 *vs*. 1.13) and ATLAS score (4.05 *vs*. 1.85). Also, they had longer length of stay in hospital (mean 14,83 *vs.* 10,13 days) and higher mortality rates (11,7 *vs.* 3,3%) when compared to patients with community-associated *C. difficile* infection.

Conclusions: There is a significant increase in proportion of healthcare-associated *C. difficile* cases from 2013 – 2016. Patients with healthcare-associated CDI had more severe illness and worse outcome than patients with community-associated CDI.

Key words: *Clostridium difficile* infection, epidemiology, outcome

3. UVOD

3.1. POSTANTIMIKROBNI PROLJEV

Primjena antibiotika može biti praćena mnogobrojnim neželjenim posljedicama od kojih su gastrointestinalne nuspojave jedne od češćih. One se, ovisno o vrsti antibiotika, epidemiološkim okolnostima i populaciji iz koje bolesnik potiče, pojavljuju u 25 do 50% osoba koje koriste antibiotsko liječenje. Procjenjuje se da je bakterija *Clostridium difficile* uzročnik oko 25% slučajeva postantimikrobne dijareje te je uzročnik gotovo svih teških oblika bolesti (1). Ostale bakterije koje se povezuju s postantimikrobnim proljevom su enterotoksični sojevi *Staphylococcus aureus*-a, *Clostridium perfringens* i *Klebsiella oxytoca*. Ipak, u najvećem broju slučajeva postantimikrobne dijareje se ne radi o infekciji, već o poremećaju normalnog ustroja i funkcioniranja crijevne mikroflore (1).

Bakterija *C. difficile* je otkrivena godine 1935. (Hall i O'Tolle) kada je zbog teškog i kompliciranog uzgoja nazvana *Bacillus difficilis* (2). Iako je prvi humani slučaj pseudomembranoznog kolitisa opisan još godine 1893., u preantibiotskoj eri, otkrićem antibiotika i njihovom sve češćom upotrebom tijekom 20. stoljeća dolazi do porasta incidencije navedene bolesti, koja se naročito često javlja nakon primjene linkomicina. Intenzivno istraživanje „klindamicinskog kolitisa“ je 1970-ih godina rezultiralo nepobitnim dokazivanjem uloge toksina *C. difficile* u patogenezi bolesti. Od tada pa do naših dana, zbog porasta incidencije teških oblika bolesti i sklonosti rekurentnom pojavljivanju, raste medicinski i ekonomski značaj infekcije uzrokovane s *C. difficile* (3).

3.2. PATOGENEZA I EPIDEMIOLOGIJA

Patogeneza kolitisa i dijareje povezane s antibiotskim liječenjem se temelji na narušavanje normalne crijevne mikroflore koja ima bitnu ulogu u otpornosti sluznice na kolonizaciju i odupiranju rastu patogenih mikroorganizama. S obzirom na to da je *C. difficile*, ubikvitaran anaeroban gram pozitivan bacil kojeg nalazimo u vodi, tlu, raznim životinjama i hrani i koji zbog sposobnosti sporulacije može preživjeti u okolišu i do 5 mjeseci, čovjek je vrlo izložen kolonizaciji, no normalna cijevna flora ga štiti od razvoja bolesti (4).

Simptomatska *C. difficile* infekcija (CDI) u čovjeka može nastati endogenim i egzogenim putem. U odrasloj populaciji je *C. difficile* dio gastrointestinalne flore u 1-3% zdravih osoba te endogene infekcije potječu od sojeva nosioca nakon narušavanja normalne crijevne flore, dok egzogene infekcije nastaju prijenosom sojeva sa zaražene osobe, kontaminiranih ruku

zdravstvenog osoblja, iz raznih nozokomijalnih izvora i kontaminiranog okoliša (5). Kako je bakterija *C. difficile* u obliku spore otporna na oksidativni stres, temperaturne ekstreme, isušenje i alkoholne dezinficijense, takav oblik predstavlja rezervoar organizma u okolišu**.** Kod djece starosti do dvije godine često postoji asimptomatska kolonizacija, pa tako testovi za dokaz toksigenih sojeva *C. difficile* za vrijeme dijareje nerijetko budu pozitivni ali taj udio nije veći u odnosu na djecu iste dobi bez dijareje. Nije poznato kako djeca u toj dobi toleriraju kolonizaciju toksigenim sojevima ali istraživanja na neonatalnim kunićima ukazuju na to da bi se moglo raditi o nedostatku receptora za toksin A. Tek nakon treće godine života postotak koloniziranih je isti kao u odrasloj populaciji (<3%) (1).

Horizontalno širenje infekcije se odvija feko-oralnim putem (5). Nakon ingestije spora dolazi do njihove germinacije u tankom crijevu koja ovisi o više čimbenika. Primarne žučne kiseline, taurokolna kiselina i glicin, potiču prijelaz spora *C. difficile* u aktivan vegetativan oblik. Sekundarne žučne kiseline također potiču germinaciju spora. Za metaboličke aktivnosti bakterije potrebne su razne aminokiseline (cistein, izoleucin, leucin, prolin, triptofan i valin) i vitamini (biotin, pantotenska kiselina i piridoksin) (6). Nakon kolonizacije debelog crijeva dolazi do daljnjeg umnažanja bakterija (5) pri čemu vegetativni oblici bakterije izlučuju toksine koji uzrokuju oštećenje epitela crijeva. *C. difficile* u lumenu crijeva proizvodi dvije glavne vrste toksina: enterotoksin A (TcdA) i citotoksin B (TcdB) (4). Oba pripadaju porodici velikih glukoziltransferaznih toksina koji putem endocitoze ulaze u stanice epitela, oslobađaju aktivnu podjedinicu A koja interferira s proizvodnjom Rho proteina u enterocitu i dovodi do poremećaja citoskeleta, što u konačnici završava apoptozom i nekrozom stanice. Navedeni proces je potaknut lučenjem citokina koji aktiviraju mehanizme upale. Ukoliko u debelom crijevu dođe do formiranja makroskopski vidljivih pseudomembrana, koje se histološki sastoje od nekrotičnih epitelnih stanica, upalnih stanica i fibrinoznog eksudata, bolest se naziva pseudomembranoznim kolitisom. Proljev, kao glavna klinička manifestacija bolesti, nastaje zbog razaranja međustaničnih tijesnih veza, što dovodi do prekomjerne epitelne propusnosti, i zbog oštećenja epitelne barijere uzrokovanog nakupljanjem neutrofila pod utjecajem citokina čije stvaranje potiču TcdA i TcdB (1). Osim navedena dva toksina pojedini sojevi *C. difficile* proizvode i binarni toksin koji putem ADP-ribozilacije utječe na molekule aktina i tako uzrokuje poremećaj staničnog citoskeleta. Kao dodatan čimbenik virulencije navode se i površinski proteini vegetativne forme bakterije koji služe za adherenciju na crijevni epitel i potiču upalni odgovor i stvaranje protutijela (4).

3.3. RIZIČNI ČIMBENICI

Rizični čimbenici za obolijevanje od CDI se mogu podijeliti na primarne i sekundarne. Glavni primarni čimbenici su muški spol, dob iznad 65 godina, dob manja od jedne godine uz komorbiditete, dugo trajanje hospitalizacije i antimikrobna terapija. Najznačajniji sekundarni rizični čimbenici su komorbiditeti i predležeća zdravstvena stanja, upalna bolest crijeva, imunodeficijencija i HIV, malnutricija, niska razina serumskih albumina (<2.5 g/dL), neoplastične bolesti, cistična fibroza i dijabetes (5).

Najznačajniji rizični čimbenik za razvoj bolesti je upotreba antibiotika širokog spektra. Kao najčešći promotori bolesti navode se klindamicin, cefalosporini i fluorokinoloni, koje po čestoći slijede ampicilin, amoksicilin, makrolidi, kotrimoksazol i tetraciklini. Paradoksalno, izloženost vankomicinu i metronidazolu, koji se koriste u samom liječenju infekcije uzrokovane s *C. difficile*, također može potaknuti nastanak infekcije. Ostali lijekovi koji se povezuju s rizikom za razvoj bolesti su kemoterapeutici koji imaju antimikrobnu aktivnost te inhibitori protonske pumpe i H_2 blokatori (5), čija je uloga u razvoju bolesti još uvijek kontroverzna (4).

Rizični čimbenici koji su prepoznati kod CDI povezane s bolničkom skrbi su prethodna hospitalizacija, primanje kemoterapije, upotreba inhibitora protonske pumpe i H_2 blokatora te prisutnost protutijela protiv TcdB u vrijeme prijema u bolnicu. Također je, kao neovisan rizičan čimbenik, utvrđena infekcija sojem NAP1 (7).

3.4. KLINIČKA SLIKA

Infekcija uzrokovana s *C. difficile* se može očitovati širokim spektrom kliničkih stanja, od asimptomatske kolonizacije preko blagog proljeva do životno ugrožavajuće bolesti. Najčešće se radi o nekompliciranom vodenastom proljevu, premda na taj način mogu početi i teži oblici bolesti koji se u daljnjem tijeku razvijaju u toksični megakolon, ileus i sistemsku toksičnost, uz sistemski upalni odgovor praćen hipotenzijom, bubrežnim zatajenjem i respiratornim distresom. Često je u osoba s teškim kompliciranim oblikom bolesti potrebno liječenje i nadzor u jedinici intenzivne medicine (JIM) zbog neposredno životno ugrožavajućih stanja. Kod osoba s fulminantnim kolitisom je uglavnom potrebno kirurško liječenje u smislu kolektomije (8). Najčešće indikacije za kirurško liječenje bolesnika s CDI su perforacija crijeva i toksični megakolon s akutnim abdomenom, hipotenzijom i šokom. Stopa smrtnosti nakon kolektomije dosiže i 50%, a kao alternativni postupak navodi se ileostomija s lavažom kolona zagrijanom otopinom polietilen glikola u kojem je stopa smrtnosti, prema jednoj studiji

koja je obuhvaćala 42 bolesnika, bila 19% (1).

Laboratorijski pokazatelji klinički težeg oblika CDI su: broj leukocita u perifernoj krvi veći od $15x10^9$/L, porast koncentracije kreatinina u serumu 1,5 puta u odnosu na bazalnu vrijednost te snižena razina serumskih albumina. Također, određeni sojevi *C. difficile* uzrokuju teže oblike bolesti pa se tako porast incidencije i težine bolesti posljednjih 15-ak godina povezuje sa sojem NAP1/BI/027. Njegova virulencija pripisuje se proizvodnji binarnog toksina, mutaciji čimbenika TcdC za koji se smatra da ima ulogu u regulaciji TcdA i TcdB te boljoj sposobnosti sporulacije u odnosu na druge sojeve (1).

Pri odlučivanju o liječenju i procjeni prognoze u osoba s CDI korisno je klinički procijeniti težinu bolesti. Postoji više kliničkih klasifikacija težine bolesti od kojih niti jedna nije globalno prihvaćena. Prema Američkom društvu za gastroenterologiju bolest se klasificira kao blaga, srednje teška, teška te komplicirana. Bolest se procjenjuje kao blaga ukoliko je prisutan samo proljev, a kao srednje teška ukoliko je prisutan još neki dodatni simptom ili znak koji ne pripada kriterijima teške ili komplicirane bolesti. Teška bolest je praćena hipoalbuminemijom (serumska razina albumina < 3g/dL) i nekom od idućih karakteristika: broj leukocita u perifernoj krvi ≥ $15x10^9$/L ili prisutna napetost abdominalne stijenke. Komplicirana bolest se očituje barem jednim od slijedećih znakova ili simptoma: potreba za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, hipotenzija s ili bez potrebe za vazopresorima, temperatura ≥ 38,5 °C, ileus ili značajna abdominalna distenzija, promjene u mentalnom statusu, broj leukocita u perifernoj krvi ≥ $35x10^9$/L ili < $2x10^9$/L , razina serumskih laktata >2,2 mmol/L ili dokaz završnog zatajenja organa (9).

3.5. REKURENTNE INFEKCIJE

Značajan problem bolesti uzrokovane s *C. difficile* su rekurentne infekcije. Rekurentna infekcija se definira kao infekcija koja se pojavljuje unutar 8 tjedana od završetka primjene antimikrobnog liječenja prethodne CDI (10). Prema jednom istraživanju provedenom na 163 bolesnika, njih 44,8% je za vrijeme studije imalo barem jednu rekurentnu epizodu bolesti. Medijan vremena do razvoja nove epizode bolesti je bio 8 dana (raspon od 1 do 42 dana) (11). Prema istraživanju provedenom na 15 461 bolesniku u SAD-u vjerojatnost za pojavu prve rekurentne epizode kod bolesnika koji su imali izvanbolnički stečenu bolest bila je 13,5%, dok je za one s bolesti povezanom sa zdravstvenom skrbi bila 20,9% (12), dok se prema drugim izvorima navodi da ukupno oko 25% bolesnika iskusi rekurentnu infekciju (1,5). Također, istraživanja pokazuju da se sa svakom novom epizodom bolesti značajno povećava vjerojatnost za njenim ponovnim javljanjem (10), tako vjerojatnost za pojavu druge

rekurentne epizode dostiže 40% (11). Nove epizode bolesti nastaju zbog ponovnog klijanja zaostalih spora u kolonu ili zbog reinfekcije novim sojem. Koliki je udio recidiva u odnosu na reinfekcije nije u potpunosti razjašnjeno (13). Pretpostavlja se da bi čimbenik koji pridonosi ponovnom javljanju bolesti mogao biti slabi imunosni odgovor domaćina na CDI. Studije su pokazale da pacijenti s rekurentnim infekcijama imaju značajno niže razine IgM i IgG protutijela te fekalnog IgA na TcdA u odnosu na pacijente koji nemaju rekurentne infekcije (14,15). Osim toga, pokazana je povezanost između niske serumske koncentracije anti-TcdB protutijela s pojavom rekurentnih epizoda bolesti (16), kao i protektivan učinak dokazanih anti-TcdB protutijela u serumu za pojavu rekurentne infekcije (17).

3.6. DIJAGNOZA

Dijagnoza infekcije uzrokovane *C. difficile* se temelji na prisutnosti vodećeg simptoma - proljeva, koji je definiran kao tri ili više vodenastih, mekših ili neformiranih stolica unutar 24 sata, uz laboratorijski dokaz prisutnosti *C. difficile*, njegovih gena za produkciju toksina ili samih toksina u uzorku stolice (1). Nakon prikupljanja uzorka preporuča se pohranjivanje na temperaturi od 2 do 8 °C dok se ne provede testiranje, s obzirom na moguću inaktivaciju toksina pri sobnoj temperaturi (5). Osim toga, dijagnoza se može postaviti i endoskopijom donjeg dijela probavnog sustava kod pacijenata s proljevom, ali se zbog skupoće i manje osjetljivosti ta metoda puno rjeđe koristi.

Neki od postojećih testova za dokaz CDI su: test stanične citotoksičnosti koji je prvi korišten, enzimski imunoesej (EIA) za dokaz toksina A i B, EIA za dokaz glutamat dehidrogenaza antigena (GDH), kultura za izolaciju bakterije te molekularni testovi (nucleic acid amplification testing - NAAT), za dokaz gena za proizvodnju toksina koji koriste lančanu reakciju polimeraze (polymerase chain reaction - PCR) ili loop-mediated isothermal amplification (LAMP) metode. U kliničkoj praksi u današnje vrijeme zlatni standard predstavljaju testovi u dva ili tri koraka. U oba testa se u prvom koraku pomoću EIA dokazuje GDH koji je zajednički svim sojevima *C. difficile* bez obzira na to produciraju li toksine A/B ili ne. Ukoliko je navedeni test pozitivan, u drugom se koraku metodom EIA dokazuje prisutnost TcdA i TcdB. Ako postoji proturječnost u dobivenim rezultatima, radi se treći korak kojim se metodom NAAT dokazuje prisutnost gena za produkciju toksina. S obzirom na visoku osjetljivost navedenog testa, i činjenicu da i nakon uspješnog liječenja *C. difficile* može ostati prisutan u stolici liječenih osoba i do 6 tjedana, kontrolno testiranje stolica nakon liječenja se ne treba provoditi (1).

3.7. LIJEČENJE

Prvi korak u liječenju CDI je otklanjanje djelovanja pretpostavljenog okidača za razvoj bolesti, ukoliko je to moguće. Kako je to najčešće antimikrobna terapija, trebalo bi razmisliti o ukidanju antibiotika prije početka etiološkog liječenja. Osim toga, bitno je obratiti pažnju na određena klinička stanja koja mogu biti prepreka u djelovanju terapije, kao što je primjerice ileus ili razne anatomske promjene nastale nakon kirurškog zahvata na gastrointestinalnom sustavu (10). Preporuke za liječenje prema Američkom infektološkom društvu (Infectious Diseases Society of America - IDSA) su podijeljene prema težini bolesti. Za blagu i srednje tešku bolest lijek prvog izbora je metronidazol (3 x 500 mg/10-14 dana peroralno). Za tešku bolest prvi izbor je vankomicin (4 x 125 mg/10-14 dana peroralno), a za kompliciranu se vankomicinu (4 x 500 mg/10-14 dana peroralno) dodaje metronidazol intravenski (3 x 500 mg/10-14 dana). Osim metronidazola i vankomicina navode se još i fidaksomicin (kao alternativna terapija za tešku bolest) i tigeciklin (alternativna terapija za kompliciranu bolest) (1). U dvije velike studije koje su obuhvaćale 1164 bolesnika, fidaksomicin se pokazao uspješnijim u postizanju simptomatskog izlječenja (71%) u odnosu na vankomicin (61%) (18). Osim toga, pokazano je da fidaksomicin djeluje i na spore pa spore koje su bile izložene fidaksomicinu ne prelaze u vegetativan oblik nakon 24 i 48 h za razliku od onih koje su bile izložene vankomicinu (19).

Preporuka za liječenje prve rekurentne epizode je primjena istog antibiotika kojim je liječena prva epizoda bolesti, ovisno o težini bolesti, a za svaku iduću epizodu preporuča se tretman vankomicinom (4 x 125 mg/10 dana peroralno). Metronidazol se ne preporuča zbog slabije podnošljivosti te moguće hepatotoksičnosti i neurotoksičnosti**.** Fidaksomicin i vankomicin su se pokazali jednako uspješnim u liječenju prve rekurentne epizode, ali je fidaksomicin bio superiorniji u odnosu na vankomicin zbog značajno nižih stopa rekurencije tijekom 28 dana (1). Za prevenciju ponovnog javljanja bolesti preporučeno je nastaviti tretman vankomicinom uz postupno smanjenje doze do ukupno maksimalno 42 dana (1).

Kako je više istraživanja pokazalo da kod osoba koje razviju rekurentnu epizodu bolesti postoji poremećaj flore gastrointestinalnog sustava, to jest smanjena raznolikost flore, nastala je ideja o fekalnoj transplantaciji (fecal microbiota transplantation, FMT) kojom se stolica zdravog donora unosi u želudac, tanko crijevo ili debelo crijevo osobe s ponovljenom epizodom bolesti (8). Od godine 2010. fekalna transplantacija postaje prepoznata metoda za tretiranje multiplih rekurentnih infekcija. Osnovni cilj je uspostaviti normalnu crijevnu mikrofloru (simbiozu) u odnosu na trenutno poremećeno stanje (disbiozu) (10). Identificirane su tri primarne indikacije za fekalnu transplantaciju: 1) multiple rekurente

epizode bolesti, 2) srednje teška bolest koja ne odgovara na standardnu terapiju u trajanju od minimalno jednog tjedna, 3) teška ili komplicirana bolest bez odgovora na standardnu terapiju u trajanju od 48 h. Za odabir donora postoje kriteriji koji apsolutno isključuju mogućnost doniranja, a neki od njih su: postojeći rizik za prijenos infektivne bolesti (ako potencijalni donor boluje od HIV (Human immunodeficiency virus) bolesti, virusnih hepatitisa, ako postoji rizično seksualno ponašanje, upotreba droga itd.), određene bolesti gastrointestinalnog sustava (primjerice upalna bolest crijeva) i prisutnost čimbenika koji mogu utjecati na intestinalnu floru (primjena antibiotika u posljednja 3 mjeseca, imunosupresivna terapija). U potencijalnih donora se provodi mikrobiološka analiza uzoraka stolice na patogene mikroorganizme te serološka testiranja krvi na HIV i viruse hepatitisa A, B i C (HAV, HBV i HCV) (20). Dosadašnji rezultati primjene ove metode su prilično dobri, pa je tako u jednom istraživanju pokazano da je metoda učinkovita čak i kod pacijenata zaraženih sojem NAP1/BI/027 (21). Jedna retrospektivna studija pokazala je da je nakon prvog tretmana izliječeno 91% bolesnika, a nakon drugog čak 98% (22). Osim toga, primjena smrznutih kapsula koje sadrže crijevnu floru pokazala se kao dobra metoda u liječenju recidiva. U jednoj studiji skupljeni su uzorci 39 pacijenata koji su primili kapsulu, te u 82% nije pronađeno znakova rekurencije niti je detektiran *C. difficile* toksin tijekom narednih 195 dana (23).

Dobre rezultate u smislu smanjenja stopa rekurencije pokazuje Bezlotoxumab, humano monoklonsko IgG protutijelo koje se veže na TcdB i inhibira njegovu sposobnost vezivanja za površinske stanične receptore (24). U dva dvostruko slijepa randomizirana istraživanja, MODIFY I i MODIFY II, koja su uključivala 2655 bolesnika na oralnoj antibiotskoj terapiji za primarnu ili rekurentnu CDI pokazano je da je skupina koja je primila Bezlotoxumab imala značajno niže stope rekurencije unutar narednih 12 tjedana u odnosu na skupinu koja je primila placebo (25).

3.8. PREVENCIJA

Prevencija nastanka bolesti odnosi se na primarnu prevenciju, odnosno sprječavanje razvoja prvotne infekcije te na sprječavanje rekurentnih epizoda bolesti.
Higijena okoliša jedna je od osnovnih i lako primjenjivih mjera prevencije. Obuhvaća metode sprječavanja kontakta spora s čovjekom i metode sprječavanja ingestije spora (4).
Smještanje pacijenata koji imaju infekciju u izolirane sobe, korištenje rukavica i korištenje jednokratnih ogrtača kod svakog kontakta s pacijentom koji ima infekciju ili kod kojeg je

postavljena sumnja na infekciju su učinkovite metode kontaktne zaštite. Higijena ruku je također važna metoda prevencije, ali treba imati na umu da su spore otporne na alkoholne dezinficijense koji se uobičajeno upotrebljavaju, pa se preporuča pranje ruku tekućom vodom uz upotrebu sapuna, posebice onih koji sadržavaju klorheksidin-glukonat (5,8). Korištenje termometara za jednokratnu upotrebu je korisno stoga što su standardni termometri često kontaminirani raznim patogenima među kojima se nalazi i *C. difficile*. Za smanjivanje stupnja kontaminacije bolničkog okruženja djelotvorna je sporocidna hipokloritna otopina, koja se uglavnom upotrebljava kada se radi o epidemijskom pojavljivanju bolesti a ne u svakodnevnim uvjetima radi svog korozivnog djelovanja te kožne i respiratorne iritacije koju uzrokuje (4).

Strogo indiciranje i pažljivo biranje antimikrobne terapije za liječenje raznih infektivnih bolesti može doprinijeti smanjenju incidencije CDI s obzirom da postoji manja vjerojatnost razvoja bolesti kod primjene određenih antibiotika u odnosu na druge. Vjerojatnost za razvoj CDI je manja nakon primjene penicilina, vankomicina, gentamicina te antipseudomonasnih penicilina. Incidencija CDI se najviše smanjuje ograničenjem upotrebe cefalosporina druge (za 93%) i treće generacije (za 79%), klindamicina (za 87%) i makrolida (za 78%) (4).

Učinkovitost upotrebe probiotika u prevenciji bolesti je još uvijek otvoreno pitanje. Probiotici su živi mikroorganizmi koji imaju pozitivne učinke na zdravlje domaćina uspostavljanjem ravnoteže crijevne mikroflore i zaštitom intestinalne barijere (5). Neke meta-analize su pokazale da postoji manja vjerojatnost za razvoj postantimikrobne dijareje kod osoba koje koriste probiotike koji sadržavaju *Lactobacillus rhamnosus* i *Saccharomyces boulardii*, ali samo su određene ograničene studije pokazale povoljan utjecaj primjene probiotika na smanjenje incidencije CDI. Što se tiče korištenja probiotika uz antibiotsku terapiju u svrhu sprječavanja rekurentne epizode bolesti, jedna meta-analiza o upotrebi *S. boulardii* pokazuje da postoje čvrsti dokazi za prevenciju postantimikrobne dijareje, dok povoljan utjecaj na prevenciju rekurentne CDI nije utvrđen (9).

S ciljem prevencije bolesti ulažu se znatni napori u pokušajima razvoja cjepiva u svrhu aktivne imunizacije. Kao najbolji kandidati navode se toksoidi A i B za koje je pokazano da u zdravih odraslih osoba potiču odličan serumski odgovor stvaranjem protutijela (5). Tako je nekoliko toksoida trenutno u razvojnoj fazi, a samo za jedan toksoid („CDIFFENSE“) se okupljaju pacijenti za provođenje treće faze randomiziranog kontroliranog istraživanja. Na razvoju monoklonskih protutijela u smislu pasivne imunizacije se radi od 2008. godine, a Bezlotoxumab, protutijelo koje se veže na TcdB, je odobren od američke Agencije za hranu i lijekove (Food and Drug Administration - FDA) godine 2016. za sekundarnu prevenciju CDI

(26).

Osim navedenih mjera i postupaka prevencije, za multiple rekurente infekcije koristi se već navedena fekalna transplantacija (10) i tretman vankomicinom uz postupno smanjenje doze do maksimalno 42 dana (1).

U smjernicama za prevenciju CDI se navodi i važnost edukacije medicinskog osoblja, pacijenata i posjetioca kroz upute, informacije, kampanje i različite radionice (27).

4. HIPOTEZE

I. Postoji trend rasta udjela pacijenata koji imaju *C.difficile* infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi u odnosu na pacijente s izvanbolničkom *C. difficile* infekcijom u promatranom vremenu

II. Bolesnici koji imaju *C. difficile* infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi imaju klinički težu bolest od bolesnika s izvanbolničkom infekcijom

III. Bolesnici koji imaju *C. difficile* infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi imaju lošiji ishod od bolesnika s izvanbolničkom infekcijom

5. CILJEVI RADA

Svrha predloženog istraživanja jest opisati epidemiološke načine razbolijevanja bolesnika s dijarejom uzrokovanom bakterijom *C. difficile* u našoj populaciji, kako bi se identificirale najugroženije skupine i prema tome mogle izabrati i usmjeriti metode prevencije.

Također, svrha ovog istraživanja jest utvrđivanje odnosa između epidemiološkog načina razbolijevanja te težine i ishoda bolesti u hospitaliziranih bolesnika s dijarejom uzrokovanom s *C. difficile,* što bi moglo utjecati na predviđanje kliničkog tijeka bolesti ovisno o epidemiološkim okolnostima razbolijevanja, a time i na izbor inicijalnog liječenja.

Za ostvarenje svrhe ovog istraživanja postavljena su dva neposredna primarna i dva sekundarna cilja:

Primarni ciljevi

1. Utvrditi epidemiološka obilježja u bolesnika hospitaliziranih zbog dijareje uzrokovane bakterijom *C. difficile*

2. Utvrditi klinička obilježja u bolesnika hospitaliziranih zbog dijareje uzrokovane bakterijom *C. difficile*

Sekundarni ciljevi

1. Utvrditi odnos epidemiološkog načina razbolijevanja i kliničke težine bolesti

2. Utvrditi odnos epidemiološkog načina razbolijevanja i ishoda bolesti

6. ISPITANICI I METODE

6.1. ISPITANICI

U ovom radu analizirani su bolesnici svih dobi i oba spola koji su hospitalno liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ zbog dijareje uzrokovane bakterijom *C. difficile,* u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2016. godine, prema datumu otpusta.

Kriterij za uključivanje bolesnika u istraživanje bio je prisutnost proljevastih stolica uz mikrobiološku potvrdu CDI iz uzorka stolice. Bolesnici s kliničkom dijagnozom postantimikrobnog proljeva kod kojih CDI nije laboratorijski potvrđena su isključeni iz studije.

6.2. METODE

Radi se o retrospektivnom deskriptivnom istraživanju. Sve potrebne varijable prikupljene su iz originalne arhivirane medicinske dokumentacije.

Etiološka dijagnoza je u Zavodu za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ tijekom godine 2013. postavljana EIA testom za dokazivanje TcdA i TcdB iz uzoraka stolice (ImmunoCard Toxins A&B, Meridian Bioscience, Francuska), a od godine 2014. testom u dva koraka kojim se u prvom koraku iz uzorka stolice EIA testom (ImmunoCard *C. difficile* GDH, Meridian Bioscience, Francuska) dokazuje antigen GDP koji je zajednički svim sojevima *C. difficile* bez obzira na to produciraju li TcdA/TcdB ili ne. Ukoliko je u uzorku bio dokazan GDP antigen, u drugom se koraku dokazuje gen za proizvodnju TcdA/TcdB pomoću testa (Illumigene *C. difficile*, Meridian Bioscience, Francuska) koji koristi LAMP metodu izotermalne amplifikacije deoksiribonukleinske kiseline (DNK) za detekciju PaLoc regije genoma *C. difficile* (engl. pathogenicity locus).

Prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja bolesnici su prema kriterijima ECDC-a (European Centre for Disease Control) podijeljeni u tri kategorije:

1) Bolesnici s izvanbolnički stečenom infekcijom (bolest je prisutna pri prijemu u Kliniku i bolesnik nije bio hospitaliziran u posljednja 3 mjeseca od dana prijema)
2) Bolesnici s infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi (podskupina A: bolest je nastala od trećeg dana sadašnje hospitalizacije nadalje – nozokomijalna CDI, podskupina B: bolesnik ima bolest pri prijemu u Kliniku i bio je hospitalno liječen unutar posljednjih mjesec dana od dana sadašnje hospitalizacije, podskupina C: bolesnik ima bolest pri prijemu u Kliniku i boravio je u Domu za starije osobe unazad 1 mjesec, podskupina D: bolesnik ima bolest pri prijemu u Kliniku i boravio je u ustanovi za trajnu medicinsku skrb unazad 1 mjesec)
3) Bolesnici s nepoznatim epidemiološkim okolnostima razbolijevanja (bolest je prisutna pri prijemu u Kliniku i bolesnik je bio prethodno hospitalno liječen, ali je otpušten iz bolnice 1-3 mjeseca prije pojave bolesti).

Bolesnici s izvanbolnički stečenom CDI razvrstani su prema rizičnim kontaktima sa zdravstvenom službom u dva tjedna prije nastanka bolesti na sljedeće podskupine: pregledan u ordinaciji liječnika obiteljske medicine, kod zubara, u kirurškoj ambulanti, u hitnoj

službi, u ostalim ambulantama, boravio u Dnevnoj bolnici, bio na hemodijalizi, po zanimanju je zdravstveni djelatnik i rizik nepoznat.

Prema prisutnim simptomima i laboratorijskim nalazima procijenit će se klinička težina bolesti, prema kojoj su bolesnici razvrstani u četiri skupine:

1) Blaga bolest (3-5 vodenastih stolica/ 24 h, afebrilni, minimalni bolovi u trbuhu, u kompletnoj krvnoj slici (KKS) ≤ 12 $x10^9$/L leukocita)
2) Umjereno teška bolest (6-9 stolica/ 24 h bez primjesa krvi, temperatura 37,5-38.2˚ C, umjereni bolovi u trbuhu, mučnina, +/- povraćanje, u KKS 12-15 $x10^9$/L leukocita)
3) Teška bolest (> 10 vodenastih stolica/ 24 h, primjesa krvi +/-, jaki bolovi u trbuhu, mučnina i povraćanje, vrućica > od 38.3˚ C, > od 15$x10^9$/L leukocita u KKS, porast kreatinina za više od 1.5 x u odnosu na bazalne vrijednosti)
4) Teška kompliciranа bolest (karakteristike teške bolesti uz razvoj toksičnog megakolona, ileusa/subileusa ili hipotenzije i šoka)

U bolesnika za koje u medicinskoj dokumentaciji postoje svi potrebni podatci, težina bolesti će se procijeniti i pomoću ATLAS sustava bodovanja u kojem se boduje dob (godine) te vrijednosti temperature, leukocita, albumina i primanje konkomitantne sistemske antibiotske terapije za vrijeme infekcije uzrokovane s *C. difficile* u periodu više od jednog dana. Navedenim načinom bodovanja najmanji mogući ukupan broj bodova koji se može dodijeliti bolesniku je 0 a najveći 10, a bodovanje se vrši na sljedeći način:

Parametar	**0 bodova**	**1 bod**	**2 boda**
dob u godinama	< 60	60-79	≥ 80
temperatura	≤ 37.5˚C	37.6-38.5˚C	≥ 38.6˚C
leukociti ($x10^9$/L)	< 16	16 - 25	> 25
albumini (g/L)	> 35	26-35	≤ 25
konkomitantna sistemska antibiotska terapija (≥ 1 dan)	Ne	----------	Da

Za procjenu težine predležećih kroničnih bolesti i zdravstvenih stanja, korišten je McCabe skor prema kojem se bolesnici raspoređuju u četiri kategorije: kategorija 0 – ne postoji nikakva kronična bolest ni medicinsko stanje; kategorija 1 – bolesti koje nisu smrtonosne i očekivano preživljenje je najmanje 5 godina; kategorija 2 – bolesti koje su u konačnici fatalne i očekivano preživljenje je između 1 i 5 godina; kategorija 3 – bolesti koje vrlo brzo dovode do smrtnog ishoda i očekivano preživljenje je manje od 1 godine.

Za pokazatelje ishoda bolesti analizirana je duljina hospitalizacije nakon dijagnoze CDI, da li je bolesnik boravio u jedinici intenzivnog liječenja zbog CDI te stopa smrtnosti.

Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije arhivirane u Odsjeku za medicinsku dokumentaciju Klinike. U bazu podataka (Microsoft Excel 2010) upisani su sljedeći podatci:

Demografski podatci:

1. Dob bolesnika (godine)
2. Spol bolesnika (M, Ž)

Epidemiološki podatci:

1. Godina hospitalizacije
2. Epidemiološki način razbolijevanja
3. Rizični kontakti sa zdravstvenim sustavom kod izvanbolnički stečenih infekcija
4. Vrsta prethodno liječene infekcije (infekcija dišnog sustava, urogenitalna, gastrointestinalna uključujući i *Helicobacter pylori* infekciju, odontogena, infekcija mekih česti, perioperativna profilaksa ili liječenje, osteomijelitis, sepsa, endokarditis, infekcija središnjeg živčanog sustava, multiple infekcije, ostale infekcije, suspektna infekcija, maligna bolest, nepoznato)
5. Pretpostavljeni pokretač za nastanak *C. difficile* infekcije (cefalosporini, betalaktami + inhibitori betalaktamaze, penicilini, fluorokinoloni, klindamicin, makrolidi, sulfametoksazol/trimetoprim, kombinacija više antibiotika, citostatici, zračenje, ostalo, nepoznato)

Klinički podatci:

1. Laboratorijski dokazana *C. difficile* infekcije iz uzorka stolice (da/ne)
2. Najviša tjelesna temperatura
3. Broj stolica /24 h
4. Primjesa krvi u stolici
5. Prisutno povraćanje
6. Znaci hipovolemije/šoka
7. Renalna insuficijencija (oligurija, anurija)
8. Paralitički ileus
9. Subileus
10. Toksični megakolon
11. Ostale komplikacije *C. difficile* infekcije (da/ne)
12. Klinička težina bolesti
13. ATLAS skor
14. McCabe skor
15. Broj leukocita u perifernoj krvi ($x10^9$ /L)
16. Vrijednost serumskog kreatinina (µ mol/L)
17. Vrijednost serumskog kreatinina 1,5x veća od bazalne vrijednosti (da/ne)
18. Vrijednost serumskih albumina (g/L)
19. Prva primijenjena terapija za *C. difficile* infekciju (metronidazol per os, vankomicin per os, metronidazol intravenski + vankomicin per os, fidaksomicin per os)
20. Zabilježene komplikacije tijekom hospitalizacije (vrste komplikacija)
21. Trajanje hospitalizacije (dani)
22. Trajanje hospitalizacije nakon postavljanja dijagnoze kod nozokomijalnih *C. difficile* infekcija
23. Liječenje u jedinici intenzivne medicine zbog *C. difficile* infekcije (da/ne)
24. Ishod liječenja (preživio/umro)

6.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

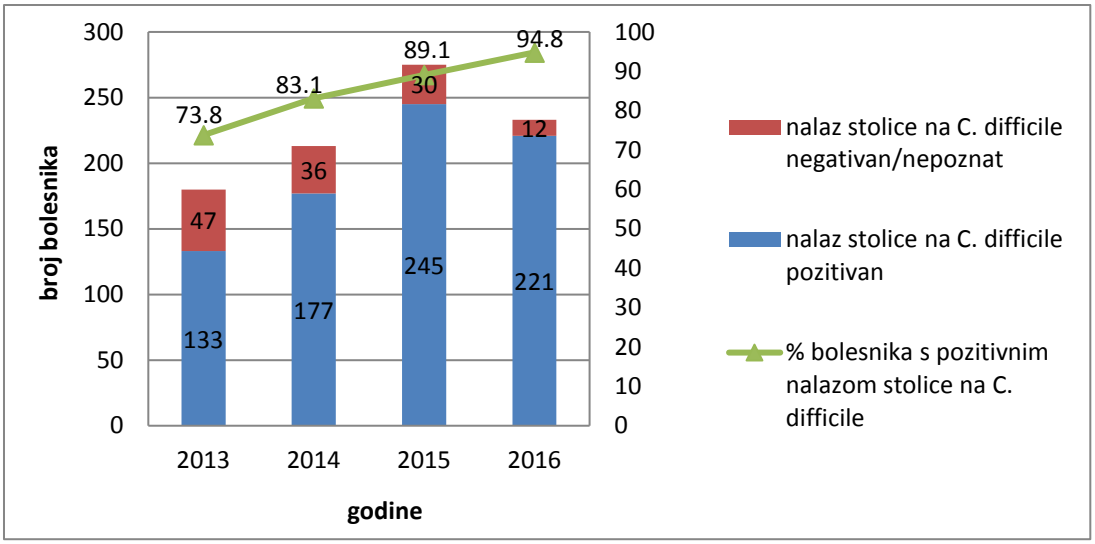
Za promatrane kategorijske varijable deskriptivna statistika sadrži srednju vrijednost i standardnu devijaciju. Za neprekidne varijable izračunat je minimum, medijan, maksimum, prosjek i standardna devijacija.

Za uspoređivanje grupa bolesnika proveden je hi-kvadrat test nezavisnosti varijabli, linearna regresija za ispitivanje trendova te studentov t-test za usporedbu očekivanja (ili njegova neparametarska inačica u slučaju odstupanja podataka od normalne distribucije). Razina statističke značajnosti je postavljena na $p<0.05$. Od statističkih alata korišteni su MS Excel 2010, IBM SPSS Statistics 21 i SAS® Studio.

7. REZULTATI

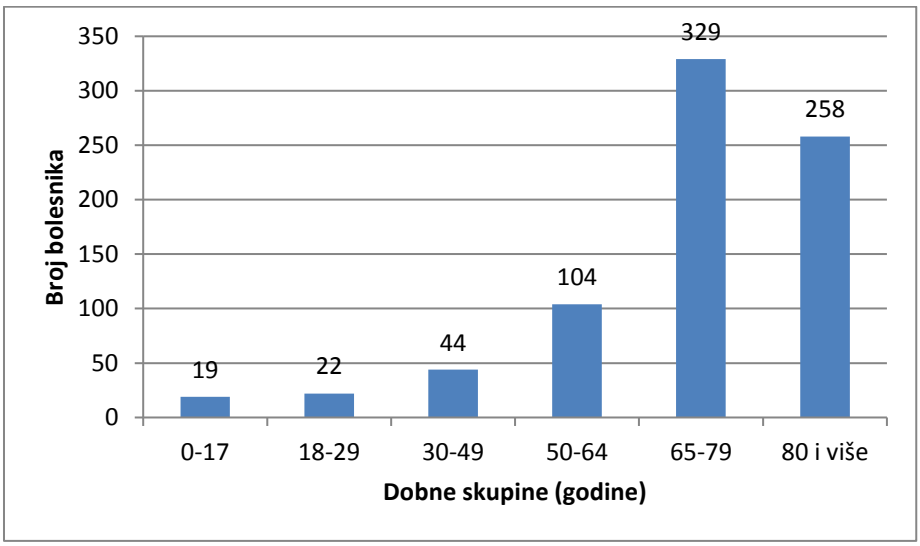
7.1. EPIDEMIOLOŠKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJOM

U razdoblju od 01.01.2013. - 31.12.2016. u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ je liječen 901 bolesnik s dijagnozom postantimikrobne dijareje od kojih je 125 bolesnika isključeno iz ovog istraživanja; 119 zbog negativnog te 6 bolesnika zbog nepoznatog rezultata testiranja stolice na prisutnost CDI. Preostalih 776 bolesnika s pozitivnim rezultatom testiranja stolice na prisutnost CDI je uključeno u istraživanje. Udio bolesnika s laboratorijski potvrđenom CDI u ukupnom broju bolesnika liječenih pod dijagnozom postantimikrobne dijareje u razdoblju od 2013. – 2016. godine je prikazan na Slici 1. Metodom linearne regresije (testiranje trenda) pokazano je da postoji statistički značajno povećanje udjela bolesnika s laboratorijski potvrđenom CDI među bolesnicima s dijagnozom postantimikrobne dijareje tijekom promatranog razdoblja ($p=0.0071$).



Slika 1: Odnos udjela bolesnika s laboratorijski potvrđenom i nepotvrđenom *C. difficile* infekcijom među hospitaliziranim bolesnicima s dijagnozom postantimikrobne dijareje po godinama hospitalizacije

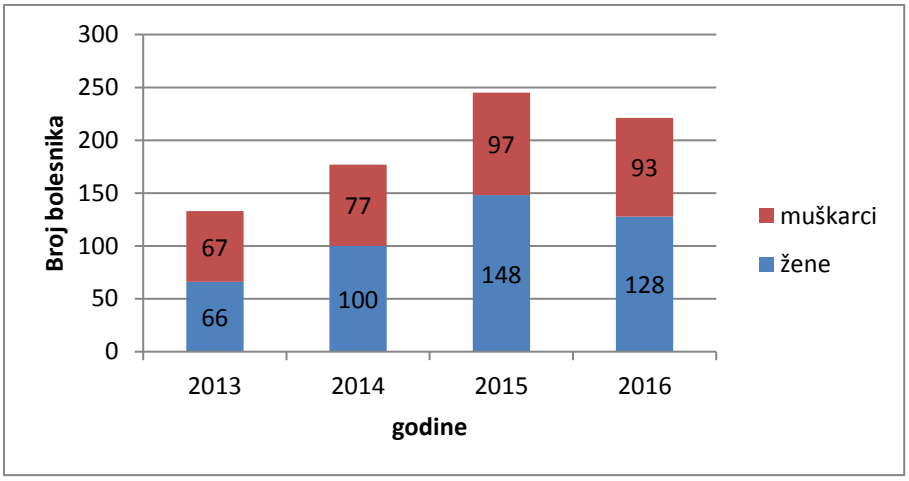
Dobna raspodjela promatranih bolesnika s dokazanom CDI je prikazana na Slici 2. Najveći broj bolesnika bio je ≥65 godina (75,6%), najviše u skupini 65 – 79 godina (42,4%). U promatranom razdoblju od godine 2013.-2016. metodom linearne regresije nije utvrđen statistički značajan porast udjela bolesnika starijih od 65 godina (p=0.1046).



Slika 2: Dobna raspodjela bolesnika s *Clostridium difficile* infekcijom hospitaliziranih u razdoblju od godine 2013.-2016.

U ukupnom uzorku su prevladavale žene kojih je bilo 442 (56,9%), a muškaraca je bilo 334 (43,1%). Ta razlika je bila statistički značajna (p=0.0001, test proporcija), dok razlika u

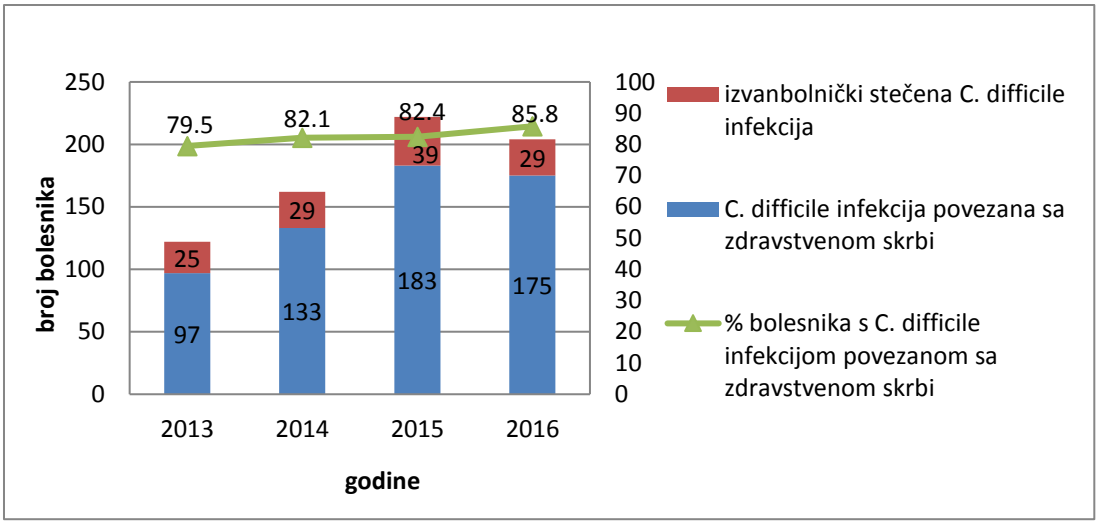
omjeru spolova po godinama hospitalizacije 2013. – 2016. nije bila statistički značajna (p=0.2401, hi-kvadrat test).



Slika 3: Spolna raspodjela bolesnika s *Clostridium difficile* infekcijom po godinama hospitalizacije

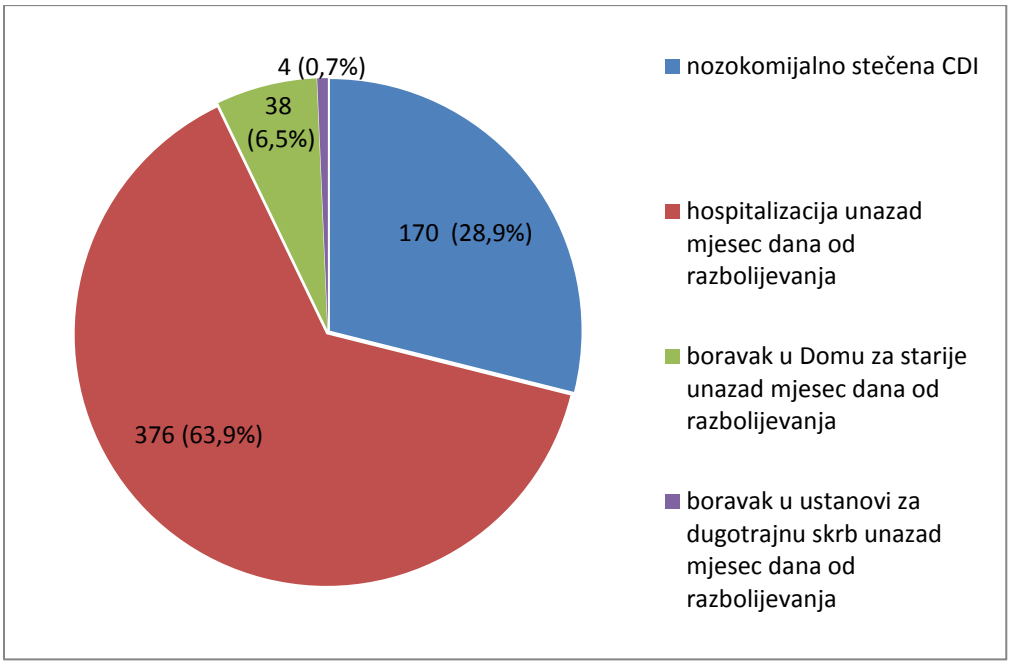
Od 776 bolesnika s laboratorijski potvrđenom CDI, najveći udio je imao CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi; njih 588 (76%), dok je izvanbolnički stečenu CDI imalo 122 (16%) bolesnika. Za 66 bolesnika (8%) se epidemiološke okolnosti razbolijevanja nisu mogle utvrditi.

U promatranom razdoblju se udio bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi po godinama kretao u rasponu od 79,5% (2013. godine) do 85,8% (2016. godine) (Slika 4). U promatranom razdoblju je metodom linearne regresije utvrđen značajan porast udjela bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u odnosu na bolesnike s izvanbolnički stečenom CDI (p=0.0395).



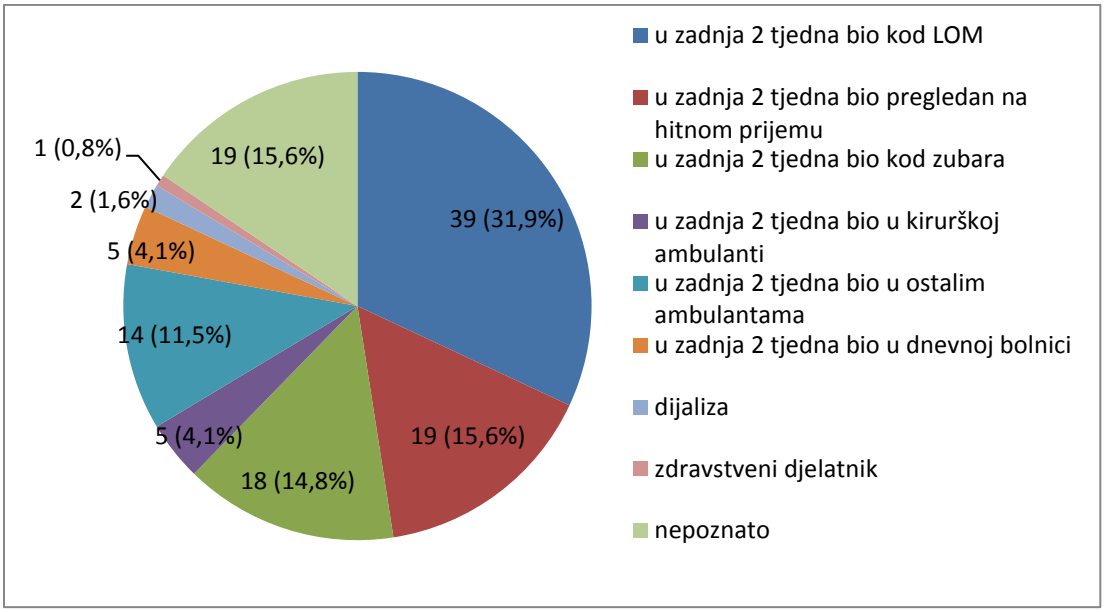
Slika 4: Udio bolesnika s *C. difficile* infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi u odnosu na bolesnike s izvanbolnički stečenom *C. difficile* infekcijom u razdoblju od 2013. – 2016.

Od 588 bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u njih 376 (63,9%) je kao rizičan čimbenik zabilježena hospitalizacija u prethodnih mjesec dana. Raspodjela bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi prema rizičnim čimbenicima je prikazana na Slici 5.



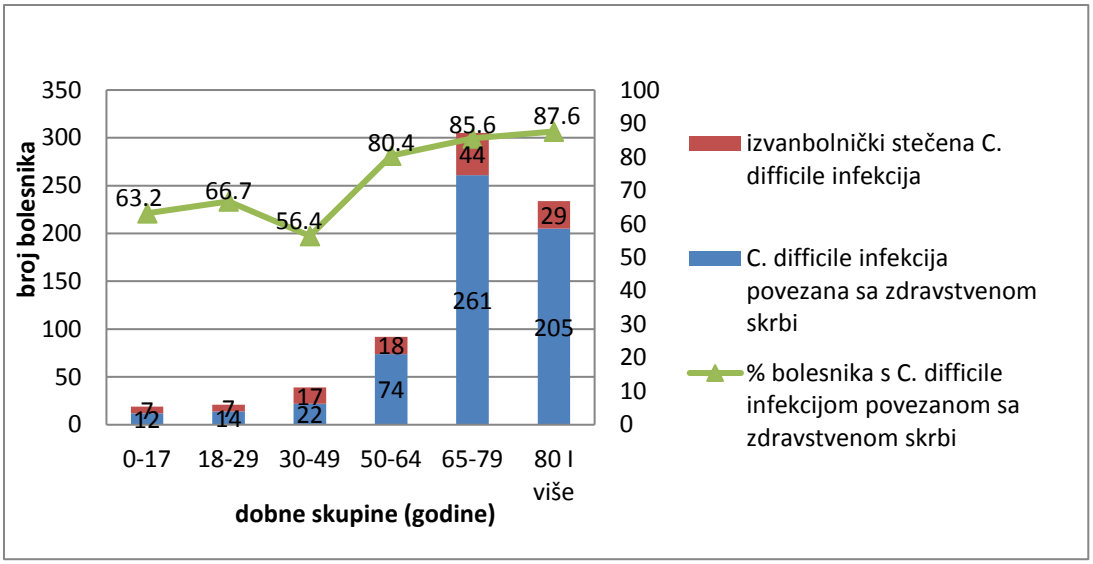
Slika 5: Raspodjela bolesnika s *C. difficile* infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi prema vrsti povezanosti sa zdravstvenom skrbi.

Raspodjela prema rizičnim kontaktima sa zdravstvenom službom u 122 bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI je prikazana na Slici 6.



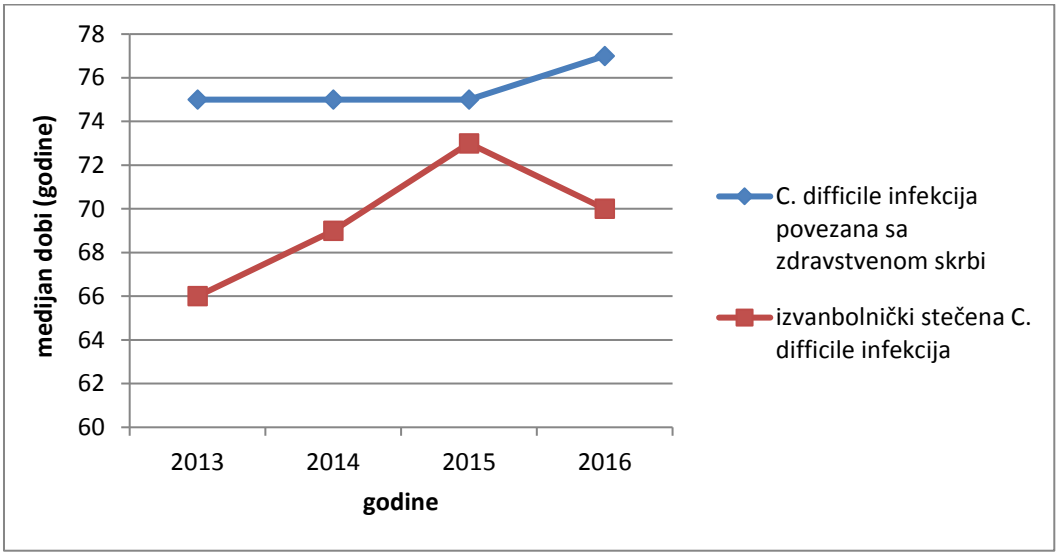
Slika 6: Raspodjela bolesnika s izvanbolnički stečenom *C. difficile* infekcijom prema rizičnim kontaktima sa zdravstvenom službom.

Omjer bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi i izvanbolnički stečenom CDI u odnosu na dobne skupine prikazan je na Slici 7. Udio bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi se kretao u rasponu od 56,4% u dobnoj skupini 30 – 49 godina do 87,6% u dobnoj skupini ≥80 godina. Podatci analizirani metodom linearne regresije pokazuju signifikantan porast udjela bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi sa dobi bolesnika (p=0.0373).



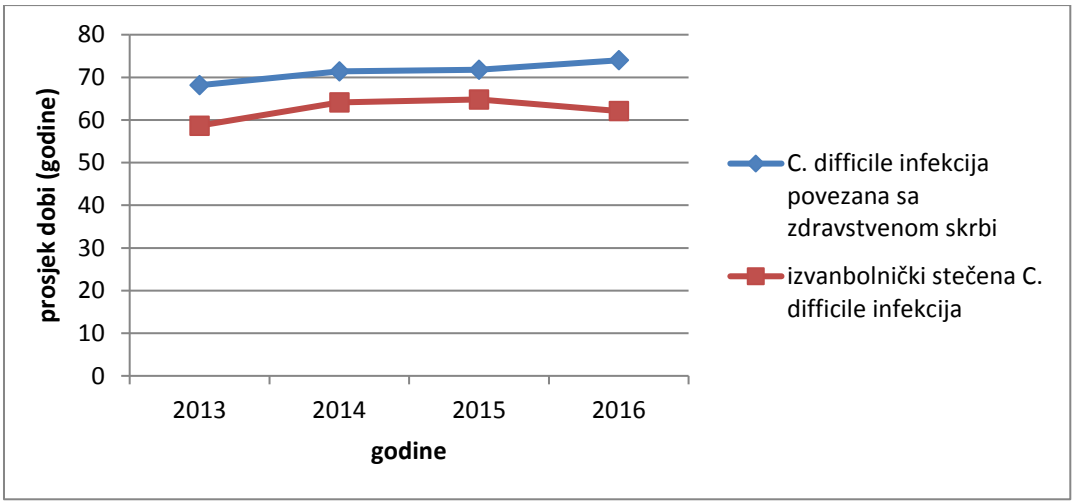
Slika 7: Raspodjela bolesnika s *C. difficile* infekcijom prema dobnim skupinama i prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

U bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi se raspon dobi kretao od 1 - 96 godina, a u skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI je raspon dobi bio od 1 - 91 godinu. Medijan dobi u skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI je bio 70 godina, a u skupini s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi 76 godina. Prosjek dobi je u skupini s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima bio 63 godine, dok je u drugoj skupini bio 72 godine. U promatranom razdoblju su medijani dobi promatrani po godinama hospitalizacije bili signifikantno veći u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (p=0.0266, test parova) (Slika 8).



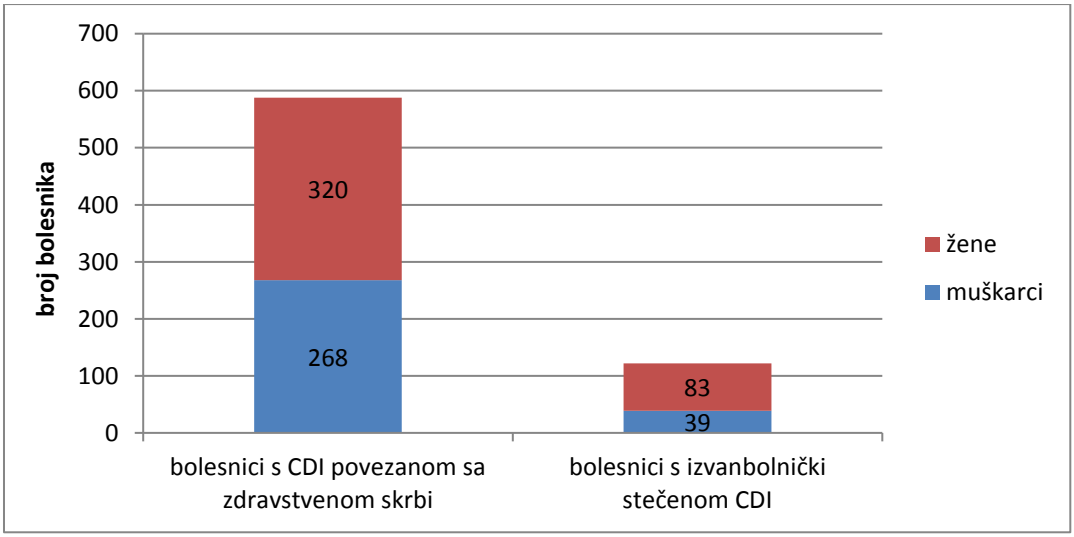
Slika 8: Prikaz medijana dobi bolesnika s *C. difficile* infekcijom po godinama hospitalizacije i epidemiološkom načinu razbolijevanja

Prosječna dob bolesnika, promatrana po godinama hospitalizacije, je bila signifikantno veća u bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u odnosu na bolesnike s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima (p=0.0045, test parova) (Slika 9).



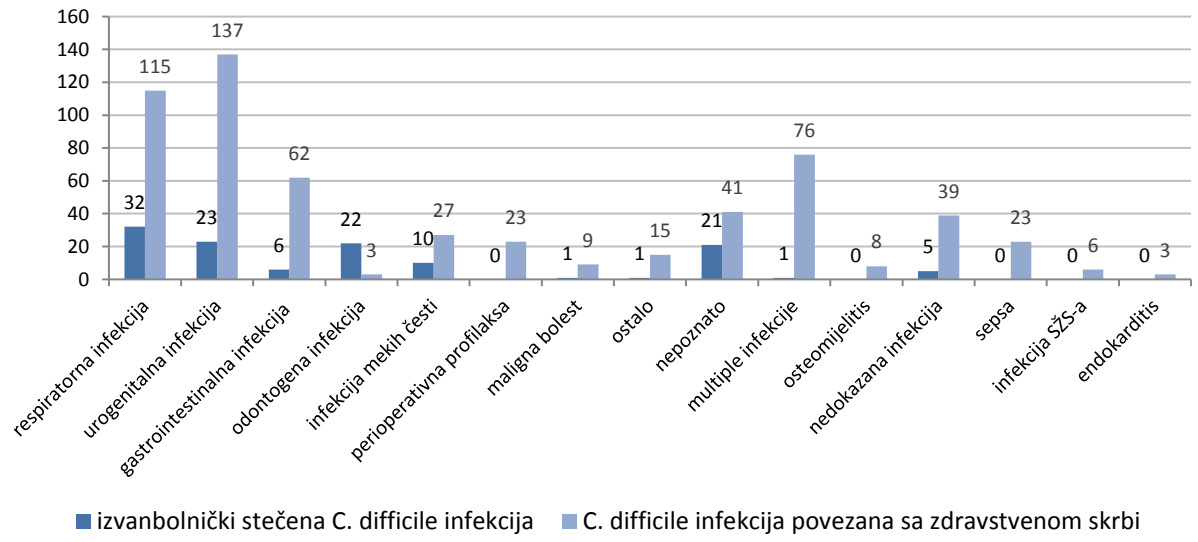
Slika 9: Prikaz prosječne dobi bolesnika s *C. difficile* infekcijom po godinama hospitalizacije i epidemiološkom načinu razbolijevanja

U obje promatrane skupine bolesnika s CDI prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja su prevladavali bolesnici ženskog spola (Slika 10). Žene su u skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI činile 68%, a u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi 54,4% i ta se razlika pokazala statistički značajnom (p=0.006, test proporcija).



Slika 10: Raspodjela bolesnika s s *C. difficile* infekcijom prema spolu i epidemiološkom načinu razbolijevanja

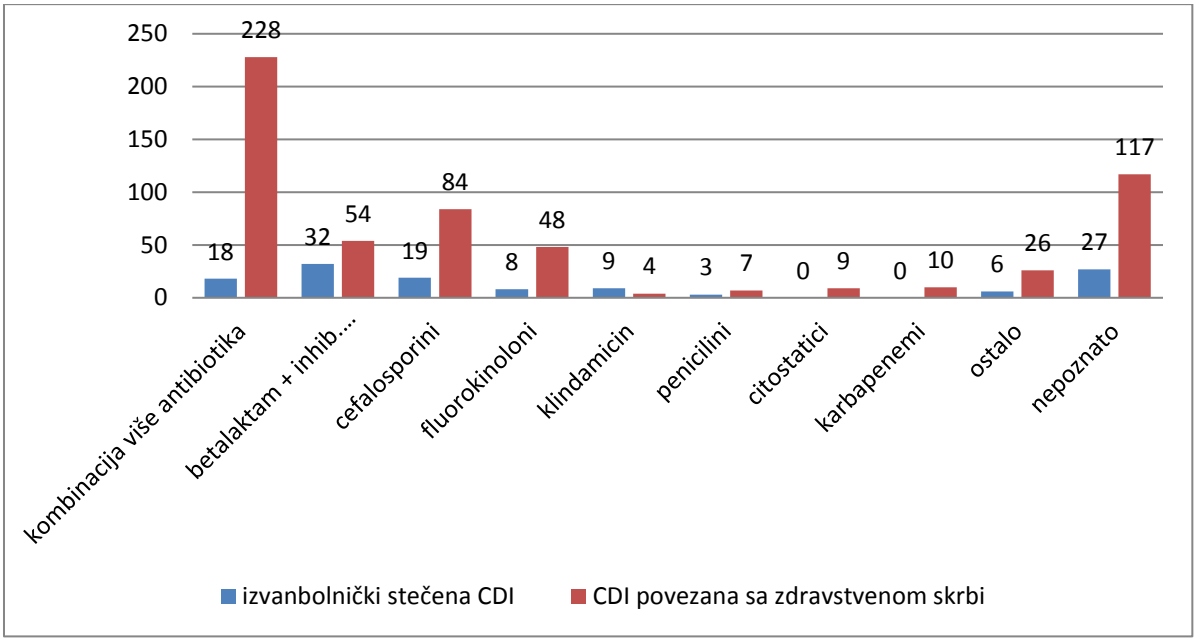
Bolesti zbog kojih su bolesnici prethodno bili liječeni, i nakon čega su razvili CDI, su prema epidemiološkim skupinama prikazane na Slici 11. Od ukupnog broja bolesnika koji su imali CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi, najviše ih je prethodno liječeno zbog urogenitalne infekcije (23,5%), respiratorne infekcije (19,6%) te multiplih infekcija (12,9%). U skupini bolesnika s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima, najviše ih je liječeno zbog respiratorne infekcije (26,2%), urogenitalne infekcije (18,9%) te odontogene infekcije (18%). Zbog sumnje na infekciju, koja nije potvrđena, liječeno je 4,1% bolesnika iz skupine s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima i 6,6% bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi. I nakon izuzimanja iz analize teških infekcija i stanja koja se liječe bolnički (endokarditis, infekcija središnjeg živčanog sustava, sepsa, osteomijelitis, multiple infekcije, maligna bolest i perioperativna profilaksa), razlike među prisutnim prethodno liječenim bolestima između dvije promatrane epidemiološke skupine su se pokazale statistički značajnima (p<.0001, hi-kvadrat test).



Slika 11: Prikaz vrsta prethodno liječenih bolesti prema epidemiološkom načinu razbolijevanja u bolesnika s *C. difficile* infekcijom

Pretpostavljeni okidači za razvoj CDI su prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja prikazani na Slici 12. Kao mogući okidači za razvoj CDI u grupi bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI su najčešće utvrđeni: betalaktamski antibiotici uz inhibitor betalaktamaze (26,2%), cefalosporini (15,6%) i kombinacija dva i više antibiotika (14,8%), a u grupi bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi: kombinacija dva i više antibiotika (38,8%), cefalosporini (14,3%) i betalaktamski antibiotici uz inhibitor betalaktamaze (9,2%).

Ta razlika je signifikantna (p<.0001, hi-kvadrat test). U skupinu „ostalo“ iz grupe bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI uvršteni su: dva bolesnika koja su koristila makrolide, dva bolesnika koja su koristila sulfometoksazol/trimetoprim, jedan bolesnik koji je bio na zračenju i jedan bolesnik koji je koristio nitrofurantoin. Iz grupe bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u skupinu „ostalo“ uvršteni su: 9 bolesnika koji su koristili ostale lijekove, 5 bolesnika koji su koristili nitrofurantoin, 4 bolesnika koja su koristila makrolide, tri bolesnika koja su koristila trimetoprim/sulfametoksazol, dvoje bolesnika koji su uzimali albendazol, jedan bolesnik koji je koristio inhibitore protonske pumpe, jedan bolesnik koji je bio na zračenju i jedan bolesnik koji je koristio aciklovir.

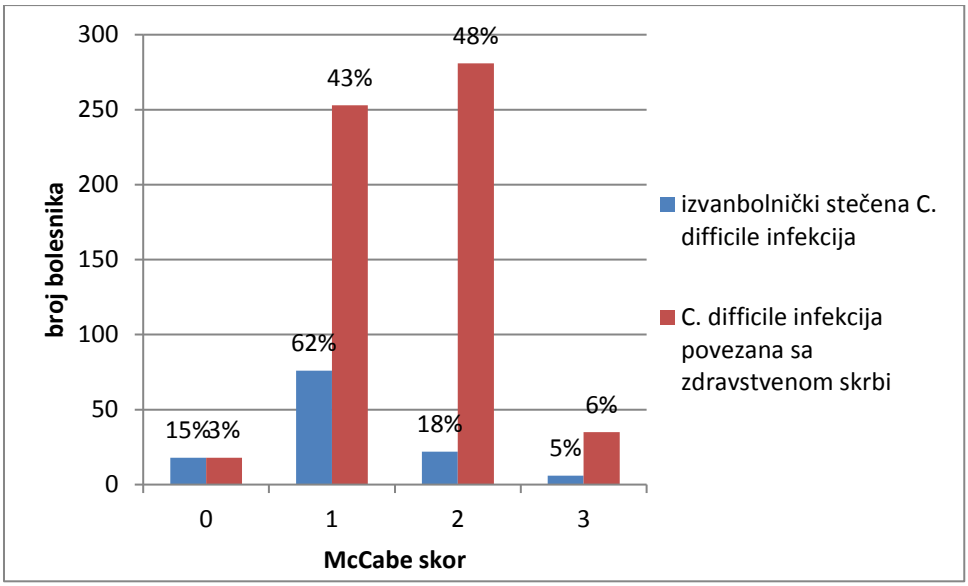


Slika 12: Vrsta pretpostavljenog okidača za razvoj *C. difficile* infekcije prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

7.2. KLINIČKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJOM

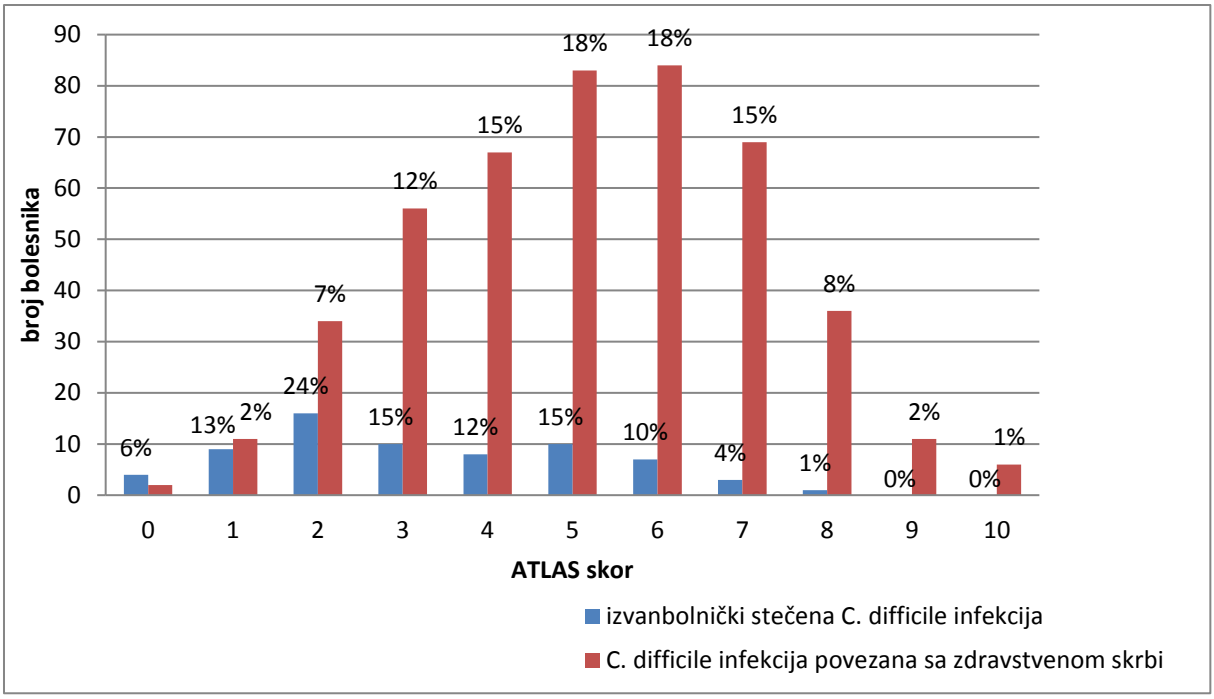
McCabe skor bilo je moguće odrediti za 709/710; 99% bolesnika; nije ga bilo moguće odrediti za jednu bolesnicu iz skupine bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi. Raspodjela skora kao pokazatelja težine predležećih bolesti i stanja u naših bolesnika bila je: kategorija 0 – 5,1%, kategorija 1 – 46,4%, kategorija 2 – 42,7% i kategorija 3 – 5,8%. Raspodjela bolesnika s CDI prema visini McCabe skora i prema promatranim epidemiološkim skupinama bolesnika je prikazana na Slici 13. Prosjek visine McCabe skora

je u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi bio statistički značajno veći u odnosu na skupinu bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI (1.57±0.65 *vs*. 1.13±0.72) (p<.0001, Mann Whitney U/Wilcoxon test), dok su medijani McCabe skora u obje skupine bili 1.



Slika 13: Raspodjela bolesnika s *C. difficile* infekcijom prema visini McCabe skora i epidemiološkom načinu razbolijevanja

ATLAS skor je bilo moguće izračunati za 68/122;56% bolesnika iz skupine s izvanbolnički stečenom CDI i 459/588;78% bolesnika iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi. Kod ostalih bolesnika većinom je nedostajao jedan od podataka potrebnih za izračun skora i to najčešće vrijednost albumina u serumu. Bez podjele na epidemiološke skupine bolesnika, najviše njih je imalo skor 5 (17,6%), zatim slijedi 6 (17,3%) i 4 (14,2%). Razlika u visini ATLAS skora među promatranim epidemiološkim skupinama pokazala se statistički značajnom (p<.0001, Mann Whitney U/Wilcoxon test); bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi su imali značajno veće vrijednosti ATLAS skora, tj. bili su teže bolesni. Srednja vrijednost ATLAS skora u toj skupini je bila 4.05±2.76 dok je medijan bio 4. Srednja vrijednost ATLAS skora u skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI je bila 1.85±2.22 dok je medijan bio 0.



Slika 14: Raspodjela visine ATLAS skora u bolesnika s *C. difficile* infekcijom prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

Klinička obilježja bolesti u skupinama bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi i izvanbolnički stečenom CDI su prikazana u Tablici 1.

Bolesnici iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi su imali značajno višu maksimalnu tjelesnu temperaturu, veći broj stolica u 24 sata, češću pojavu renalne insuficijencije te češće prisutne komplikacije od bolesnika iz skupine s izvanbolnički stečenom CDI.

Među komplikacijama pojavljivali su se: perforacija, šok, kardijalni arest, krvarenje u mišić, prolaps rektuma, citopenija, dekompenzacija srca, duboka venska tromboza, respiratorna insuficijencija, neurološke komplikacije, unutarnje krvarenje, pleuropneumonija, plućna embolija, pneumotoraks, diseminirana intravaskularna koagulacija, hipotermija, ileus, subileus, toksični megakolon, reaktivni artritis, cerebrovaskularni inzult, hipokalemija, melena, pleuralni izljev i ascites.

Značajna razlika je utvrđena u kliničkoj težini bolesti među promatranim skupinama. U skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI najviše je bolesnika imalo blagu bolest, dok je u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi bilo najviše onih s umjereno teškom bolesti.
Promatrane skupine se nisu značajno razlikovale po prisutnosti krvi u stolici, prisutnosti povraćanja te u pojavi znakova hipovolemije ili šoka.

Tablica 1: Klinička obilježja bolesti u bolesnika s C. difficile infekcijom prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

	Izvanbolnički stečena C. difficile infekcija (N=122)	***C. difficile infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi (N=588)***	***p***
Maksimalna tjelesna temperatura*			<.0001[1]
S.V.[4]	37.21	37.99	
S.D.[5]	0.92	0.77	
Broj stolica u 24 h*			<.0001[1]
S.V.	5.83	9.14	
S.D.	2.56	2.54	
Primjesa krvi u stolici			0.133[2]
	N (%)	***N (%)***	
DA	6 (4,9)	14 (2,4)	
NE	116 (95,1)	574 (97,6)	
Prisutno povraćanje			0.881[3]
DA	16 (13,1)	73 (12,4)	
NE	106 (86,9)	515 (87,6)	
Znaci hipovolemije/šok			0.210[3]
DA	11 (9)	103 (17,5)	
NE	111 (91)	485 (82,5)	
Renalna insuficijencija			0.000289[3]
DA	7 (5,7)	113 (19,2)	
NE	115 (94,3)	475 (80,8)	
Prisutne ostale komplikacije			0.032[3]
DA	3 (2,5)	48 (8,2)	
NE	119 (97,5)	540 (91,8)	
Klinička težina bolesti			<.0001[3]
blaga	73 (59,8)	31 (5,3)	
umjereno teška	27 (22,1)	282 (47,9)	
teška	17 (13,9)	188 (31,9)	
teška komplicirana	5 (4,1)	82 (13,9)	

[1] t – test

[2] Fisherov egzaktni test

[3] $\chi 2$ Pearsonov test nezavisnosti

[4] srednja vrijednost

[5] standardna devijacija

* nedostaju podatci za 5 bolesnika

** nedostaju podatci za 6 bolesnika

Bolesnici s teškom kompliciranom CDI su prema vrsti komplikacije podijeljeni u četiri skupine, što je prikazano u Tablici 2. Teška kompliciranа bolest je zabilježena u 5/122;4.1% bolesnika iz skupine s izvanbolnički stečenom CDI i u 82/588;13.9% bolesnika iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi. Bolesnici iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi su imali značajno češće zabilježenu hipotenziju i šok, dok se pojavnost ostalih teških oblika kompliciranе bolesti nije značajno razlikovala među skupinama.

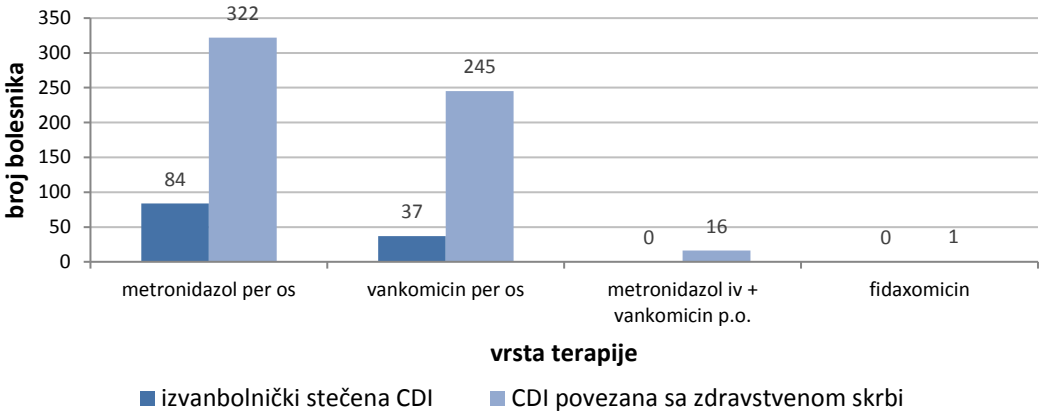
Tablica 2: Klinički oblici teške kompliciranе *C. difficile* infekcije s obzirom na epidemiološki način razbolijevanja

	Izvanbolnički stečena C. difficile infekcija (N=122)	***C. difficile infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi (N=588)***	***p***
	N (%)	***N (%)***	
Subileus			0.484[1]
DA	1 (0,8)	13 (2,2)	
NE	121 (99,2)	575 (97,8)	
Ileus			0.314[1]
DA	1 (0,8)	1 (0,2)	
NE	121 (99,2)	587 (99,8)	
Toksični megakolon			1.00[1]
DA	1 (0,8)	8 (1,4)	
NE	121 (99,2)	580 (98,6)	
Hipotenzija i šok			0.0011[2]
DA	2 (1,6)	66 (11,2)	
NE	120 (98,4)	522 (88,8)	

[1] Fisherov egzaktni test

[2] $\chi 2$ Pearsonov test nezavisnosti

Najviše bolesnika s CDI je kao prvu terapiju primilo metronidazol per os, kako u skupini bolesnika koji su imali CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi (55,1%) tako i u skupini onih s izvanbolnički stečenom CDI (69,4%) (Slika 13). Jedan bolesnik iz skupine s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima te 4 bolesnika iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi nisu primili etiološku antibiotsku terapiju za CDI.



Slika 15: Prva primijenjena terapija za *C. difficile* infekciju prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

7.3. LABORATORIJSKA OBILJEŽJA BOLESTI

Laboratorijska obilježja u bolesnika s CDI su prema promatranim epidemiološkim skupinama prikazana u Tablici 3. Analiza podataka je pokazala da su bolesnici iz skupine s CDI infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi imali statistički značajno veći broj leukocita u perifernoj krvi, niže vrijednosti albumina u serumu i češće 1.5 x povećanje kreatinina u serumu u odnosu na bazalne vrijednosti. Ukupno je 30,1% naših bolesnika (bez podjele na epidemiološke skupine) imalo takvo povišenje kreatinina. Podatci o vrijednosti albumina u serumu postojali su za 70/122;57% bolesnika iz skupine s izvanbolnički stečenom CDI i za 467/588;79% bolesnika iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi.

Tablica 3: Laboratorijska obilježja u bolesnika s *C. difficile* infekcijom prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

	Izvanbolnički stečena infekcija (N=122)	***Infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi (N=588)***	***Broj valjanih podataka N (%)***	***p***
Broj leukocita u KKS[3] (x10 ^{9}/L)			702 (98)	0.034[1]
S.V.[4]	13.64	15.51		
S.D.[5]	10.66	8.42		
Kreatinin u serumu (µmol/L)			701 (98)	0.219[1]
S.V.	114.26	126.92		
S.D.	109.35	101.23		
Albumini u serumu (g/L)			537 (76)	<.0001[1]
S.V.	32.82	28.29		
S.D.	5.65	6.94		
Kreatinin > 1.5 x od bazalne vrijednosti			698 (98)	0.0001[2]
	N (%)	***N (%)***		
DA	18 (15,1)	192 (33,2)		
NE	101 (84,9)	387 (66,8)		

[1] t – test

[2] $\chi 2$ Pearsonov test nezavisnosti

[3] kompletna krvna slika

[4] srednja vrijednost

[5] standardna devijacija

7.4. ISHOD LIJEČENJA

Analiza parametara koji su uzeti u obzir za procjenu ishoda liječenja bolesnika s CDI je prema epidemiološkim okolnostima razboljevanja prikazana u Tablici 4. Analiza podataka je pokazala da su bolesnici iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi bili značajno duže hospitalizirani te da su imali značajno veću stopu smrtnosti. Promatrane skupine nisu se značajno razlikovale u potrebi za liječenjem u jedinici intenzivne medicine zbog komplikacija CDI. Od ukupnog broja bolesnika s poznatim epidemiološkim okolnostima

razbolijevanja njih 2,6% boravilo je u jedinici intenzivne medicine, a 10,3% ih je umrlo.

Tablica 4: Parametri ishoda liječenja u bolesnika s *C. difficile* infekcijom prema epidemiološkom načinu razbolijevanja

	Izvanbolnički stečena infekcija (N=122)	***Infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi (N=588)***	***p***
Trajanje hospitalizacije (dani)			<0.0001[1]
S.V.[4]	10,13	14,83	
S.D.[5]	7,17	15,29	
Liječenje u JIM[6] zbog CDI[7]			0.756[2]
	N (%)	***N (%)***	
DA	2 (1,6)	17 (2,9)	
NE	120 (98,4)	571 (97,1)	
Ishod liječenja			0.0047[3]
umro	4 (3,3)	69 (11,7)	
preživio	118 (96,7)	519 (88,3)	

[1] t – test

[2] Fisherov egzaktni test

[3] χ2 Pearsonov test nezavisnosti

[4] srednja vrijednost

[5] standardna devijacija

[6] jedinica intenzivne medicine

[7] *Clostridium difficile* infekcija

8. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je od ukupno 776 hospitaliziranih bolesnika njih 76% imalo *C. difficile* infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi, 16% izvanbolnički stečenu *C. difficile* infekciju te 8% *C. difficile* infekciju nastalu u nepoznatim epidemiološkim okolnostima.

Slične rezultate našima pokazala je prospektivna studija provedena u sveučilišnoj bolnici u Lyonu u periodu od 2007. do 2014. godine (28). U tom periodu hospitalizirano je 627 bolesnika s CDI; 76,1% imalo je CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi, 18,1% CDI stečenu u izvanbolničkim uvjetima i 5,9% bolesnika je infekciju steklo u nepoznatim epidemiološkim okolnostima.

Prema nedavno objavljenoj prospektivnoj studiji španjolskih autora (29), od ukupno 204 bolesnika s CDI, njih 152 (74,5%) imalo je *C. difficile* infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi, 38 (18,6%) je imalo *C. difficile* infekciju stečenu u izvanbolničkim uvjetima te je 14 (6,9%) imalo *C. difficile* infekciju stečenu u nepoznatim epidemiološkim okolnostima.

U nedavno objavljenoj studiji francuskih autora (30) najveći broj bolesnika također je imao CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi - 185 (75,5%), 48 (19,6%) bolesnika imalo je izvanbolnički stečenu CDI te je 12 (4,9%) imalo nepoznate epidemiološke okolnosti razbolijevanja.

U velikoj belgijskoj studiji (31) rezultati za razdoblje od 2011. – 2015. godine, u odnosu na naše rezultate, pokazuju da je bilo nešto više bolesnika s *C. difficile* infekcijom stečenom u izvanbolničkim uvjetima, a manje je bilo onih s *C. difficile* infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi: od 2515 bolesnika s CDI kojima je određen ribotip bakterije njih 68% imalo je CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi, 21% je imalo izvanbolnički stečenu CDI a ostatak (11%) nepoznate epidemiološke okolnosti razbolijevanja. Od 8687 bolesnika s CDI kojima nije određen ribotip bakterije njih 63% imalo je CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi, 25% izvanbolnički stečenu CDI i ostatak (12%) nepoznate epidemiološke okolnosti razbolijevanja.

U našoj populaciji bolesnika, udio onih s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u odnosu na bolesnike s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima je rastao sa 79,5% 2013. godine na 85,8% 2016. godine što se pokazalo statistički značajnim porastom (p=0.0395).

Prema rezultatima belgijske studije (31) u periodu od 2008. – 2014. godine nije bilo porasta u udjelu slučajeva s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, ali je bilo porasta u

udjelu slučajeva s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima (sa 56% 2008. na 64% 2014.).

Retrospektivno istraživanje talijanskih autora (32) koje je obuhvaćalo 388 slučajeva CDI zabilježenih u sveučilišnoj bolnici u Genovi tijekom perioda 2010.- 2014. godine, pokazalo je da postoji statistički značajan porast broja slučajeva s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi izražen kao godišnja incidencija CDI/10000 (s 0,54 2010. na 3,04 2014., p<0.001).

U ukupnom uzorku naših bolesnika s dijagnozom postantimikrobne dijareje, u njih 125;13,9% CDI nije bila laboratorijski potvrđena. U promatranom vremenskom razdoblju 2013. – 2016. postojao je statistički značajan porast udjela bolesnika s laboratorijski potvrđenom CDI (p=0.0071) što bi se moglo objasniti promjenom metode testiranja stolice, s obzirom da je od 2014. godine uveden znatno osjetljiviji test u dva koraka, koji se bazira na molekularnoj dijagnostici gena za proizvodnju TcdA/TcdB koristeći LAMP metodu izotermalne amplifikacije DNK za detekciju PaLoc regije genoma *C. difficile*.

U već navedenoj studiji francuskih autora (28) testiranje stolice na *C. difficile* je provedeno na ukupno 8753 uzorka stolice bolesnika koji su imali dijareju. Udio pozitivnih rezultata testa je značajno porastao u promatranom periodu (sa 6,6% 2008. na 7,5% 2014., p<.001) a najveći porast je primijećen nakon 2013. godine što bi se prema mišljenju autora moglo pripisati promjeni metode testiranja stolice. U tom istraživanju od ukupno 631 slučaja s kliničkom sumnjom na CDI, infekcija je laboratorijski dokazana u u 627;99,4% slučajeva što je znatno veći postotak nego kod bolesnika u našem istraživanju.

Neka dosadašnja istraživanja su također pokazala drugačije rezultate od naših kada se radi o udjelu laboratorijski nedokazane CDI u odnosu na sve testirane bolesnike sa sumnjom na CDI. Prema belgijskom izvješću iz 2015. godine (31) u kojem su objavljeni podatci o epidemiologiji CDI u 112 belgijskih bolnica, u 2014. godini od 740 uzoraka stolice bolesnika sa sumnjom na *C. difficile* dijareju, laboratorijski test je bio negativan u 37 (5%) slučajeva. U prospektivnoj studiji napravljenoj u 150 belgijskih bolnica (33) u 8882 bolesnika sa sumnjom na CDI; 531 (6%) je isključeno iz istraživanja jer su imali negativan rezultat laboratorijskog testa za dokaz CDI.

Prema našim rezultatima, klinički težu bolest su imali bolesnici s CDI infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi u odnosu na bolesnike s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima (p<.0001). Tešku kompliciranu bolest imalo je ukupno 87 (12,3%) bolesnika s

laboratorijski dokazanom infekcijom; 5/122;4,1% bolesnika iz skupine s izvanbolnički stečenom CDI te 82/588;13,9% bolesnika iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi. Pritom je među bolesnicima s teškom kompliciranom bolešću utvrđena statistički značajna razlika između dviju promatranih epidemioloških skupina samo u pokazatelju dehidracije – češćoj prisutnosti hipotenzije/šoka u bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, dok razlika u pojavljivanju kirurških komplikacija nije primjećena.

Suprotno tome francuski autori u svom istraživanju (28) navode kako je ileus statistički značajno češće bio prisutan u bolesnika s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima u odnosu na bolesnike s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (4,4% *vs.* 1,3%, p=0.04).

Prema rezultatima studije španjolskih autora (34) ileus je bio prisutan kod bolesnika s CDI češće nego u naših bolesnika; u ukupno 8/348 (2%) bolesnika s CDI.

Prema studiji američkih autora provedenoj na području Minnesote na 385 bolesnika s CDI (35) bolesnici iz skupine s izvanbolnički stečenom CDI i oni s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi se također nisu značajno razlikovali u prisutnosti teške komplicirane bolesti (5% *vs.* 7%, p=0.27), uz napomenu da su u skupinu bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi uključeni i bolesnici s nepoznatim epidemiološkim okolnostima razbolijevanja (20 bolesnika; 5%).

Podatke slične našima iznosi studija provedena u Barceloni (34) gdje je tešku kompliciranu bolest imalo 53/348 (15%) hospitaliziranih bolesnika s CDI, dok je u studiji francuskih autora objavljenoj 2013. godine (36) od 1316 hospitaliziranih bolesnika s CDI tešku bolest imalo njih 14%.

U velikoj studiji provedenoj u 34 europske države (37) prikazani su udjeli teške komplicirane bolesti u skupini svih slučajeva s CDI i oni su se razlikovali među zemljama; npr. Danska – 5%, Njemačka – 8%, Slovenija – 10%, Austrija – 15%, Italija – 28%, Češka – 29%.

U studiji australskih autora (38) koja je obuhvaćala 120 bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, njih 8 (7%) imalo je tešku bolest.

Podatci iz studije francuskih autora koji su usporedili težinu bolesti među dvije epidemiološke skupine bolesnika (28) su bili drugačiji od naših; klinički težu bolest su imali bolesnici s izvanbolnički stečenom CDI u odnosu na bolesnike s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (23,9% *vs*. 19,2%) ali to nije bilo statistički značajno (p=0.27).

Prema podatcima o našim bolesnicima, primjesa krvi u stolici je postojala u ukupno 20 (2,8%) bolesnika; kod 6;4,9% bolesnika iz skupine s CDI stečenom u izvanbolničkim

uvjetima te u 14;2,4% bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi i ta razlika nije bila statistički značajna (p=0.133). Drugačiji rezultati prikazani su u jednoj nedavno objavljenoj prospektivnoj studiji (39) provedenoj u Meksiku u koju su uključeni samo bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, od njih 127 je 10% imalo prisutnu krv u stolici.

Prema našem istraživanju, bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi su dulje boravili u bolnici u odnosu na one s izvanbolnički stečenom infekcijom (srednja vrijednost 14,83 dana *vs.* 10,13 dana, p<.0001).

Slične rezultate značajno duže hospitalizacije bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi su objavili autori studije iz Francuske (28) (medijan 22,5 vs. 8 dana, p<0.001), i iz Izraela (40) (prosječno 25,2 *vs.* 5,6 dana), no u tim studijama su razlike u duljini hospitalizacije dviju promatranih epidemioloških skupina bile još izraženije.

U jednoj retrospektivnoj studiji njemačkih autora (41) uspoređena je duljina hospitalizacije bolesnika s nozokomijalno stečenom CDI, koja je jedna od podskupina bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u našem istraživanju, u odnosu na sve ostale bolesnike s CDI (medijan 24 dana *vs*. 9 dana, p<0.001).

Prema našim rezultatima ukupno je 2,6% promatranih bolesnika s CDI boravilo u JIM zbog CDI, te iako je veći udio bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi bio liječen u JIM, u usporedbi s bolesnicima s izvanbolnički stečenom CDI razlika nije bila statistički značajna (p=0.756).

Za razliku od naše studije, u studiji francuskih autora (28) u JIM je boravio veći udio bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI u odnosu na udio bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (4,4 *vs.* 1,8%) no niti ta se razlika nije pokazala statistički značajnom (p=0.09).

U studiji iz 34 europske zemlje (37) provedenoj u studenom 2008. godine je prikazano da je u JIM boravilo ukupno 6/459;1% bolesnika s CDI, ali nije provedena usporedba epidemioloških skupina bolesnika.

Za razliku od podataka iz našeg istraživanja, gdje je u JIM zbog CDI liječeno 2,9% bolesnika iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, prema studiji provedenoj na

120 bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi na području Australije (38) u JIM je liječeno čak 7% bolesnika.

U našoj studiji su umrla ukupno 73 (10,3%) bolesnika s CDI no smrtni ishod je bio značajno češći u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u odnosu na bolesnike s izvanbolnički stečenom CDI (11,7% *vs*. 3,3%, p=0.0047).

Slična stopa smrtnosti među hospitaliziranim bolesnicima s CDI od 10,3% je utvrđena u studiji francuskih autora iz 2016. godine (28), no u toj studiji nije rađena usporedba između epidemioloških skupina.

Prema studiji (42) koja je obuhvaćala 14 zemalja Europe je pokazano da je ukupna smrtnost bila 22% u rasponu od najmanje 4% u Belgiji te najviše 34% u Velikoj Britaniji.

U našem istraživanju je utvrđena značajno veća srednja vrijednost McCabe skora u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (1.57 *vs.* 1.13, p<.0001) što ukazuje da su bolesnici iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi bili opterećeni težim kroničnim bolestima i stanjima. U našem uzorku bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi i bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI je najveći postotak bolesnika imao McCabe skor 1 (46,4%), dok ih je nešto manje imalo McCabe skor 2 (42,7%), dok je u prospektivnoj španjolskoj studiji (29) provedenoj na 204 bolesnika McCabe skor 1 imalo čak 90,7% bolesnika.

U studiji objavljenoj 2015. godine, provedenoj u nekoliko španjolskih i talijanskih bolnica (43) je prikazana raspodjela McCabe skora kod bolesnika s CDI koja se prilično razlikovala po promatranim gradovima. U Madridu je najviše bolesnika pripadalo kategoriji 1 – 59,6%, kategoriji 2 pripadalo je 17% bolesnika a kategoriji 3 23,4%. U Barceloni je 66,7% bolesnika pripadalo kategoriji 1, 0% kategoriji 2 i 33,3% kategoriji 3. U Rimu je također najviše bolesnika imalo McCabe skor 1 (82,5%), skor 2 je imalo 4% bolesnika i skor 3 je imalo 13,5% bolesnika. U Napulju su svi bolesnici pripadali kategoriji 1. Naši bolesnici su, u usporedbi s rezultatima iz navedenih studija, rjeđe imali McCabe skor 1, a češće McCabe skor 2, dok su s udjelom od 5,8% rjeđe imali McCabe skor 3.

Analiza visine ATLAS skora je pokazala da su u našem istraživanju bolesnici iz skupine s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi bili značajno teže bolesni (medijan ATLAS skora: 4 *vs.* 0, p<.0001) što bi moglo ukazivati na neopravdano hospitalno liječenje bolesnika s izvanbolnički stečenom, klinički blagom CDI.

Jednako kao u našem istraživanju, u prospektivnom istraživanju meksičkih autora (44) provedenom na 64 bolesnika i u retrospektivnoj studiji američkih autora (45) provedenoj na 102 bolesnika s CDI, je medijan vrijednosti ATLAS skora bio 4, no u tim istraživanjima nisu uspoređene epidemiološke skupine bolesnika prema ATLAS skoru.

U jednoj retrospektivnoj studiji (46) provedenoj na 245 bolesnika, najviše bolesnika je imalo ATLAS skor 6 (21,6%), zatim slijede 4 (19,2%) i 5 (17,1%). Slični su rezultati dobiveni i u našem istraživanju, pa bez podjele na epidemiološke skupine bolesnika, najviše njih je imalo skor 5 (17,6%), zatim slijedi 6 (17,3%) i 4 (14,2%).

Prema našim rezultatima, značajno više vrijednosti leukocita u KKS zabilježene su kod bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (prosječno 15,51x10^9/L *vs.* 13,64x10^9/L, p=0.034).

Drugačije rezultate pokazuje već navedena studija provedena u Tel Avivu (40); srednja vrijednost leukocita u perifernoj krvi bila je niža kod bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (14,0x10^9/L) dok je među bolesnicima s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima bila 15,7x10^9/L, ali nije prikazano je li ta razlika bila statistički značajna. Prema već spomenutoj, nedavno objavljenoj francuskoj studiji (30) je srednja vrijednost leukocita u perifernoj krvi bila 10,1x10^9/L ali nije postojala usporedba epidemioloških skupina prema ovom parametru.

Kod naših bolesnika postojala je statistički značajna razlika u vrijednostima albumina u serumu; niže vrijednosti su imali bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (srednja vrijednost 28,29 *vs.* 32,82, p<.0001).

U istraživanju iz Tel Aviva (40) prikazani su rezultati slični našima: srednja vrijednost albumina u serumu u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi je bila niža nego u skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI (29,4 *vs.* 34,2), ali nije prikazano je li ta razlika bila statistički značajna.

U jednom istraživanju slučajeva-kontrola s CDI (47), kao slučajevi su uzeti bolesnici koji su umrli unutar 30 dana od razbolijevanja a kao kontrole su uzeti bolesnici koji su preživjeli 30 dana od razbolijevanja. Od 135 bolesnika iz skupine slučajeva njih 28% je imalo kreatinin veći od 1,5x u odnosu na bazalne vrijednosti što se pokazalo statistički značajno češćom pojavom u odnosu na kontrolnu skupinu ($p<.001$). Prema našim rezultatima, povećanje kreatinina za 1,5x u odnosu na bazalne vrijednosti imalo je 15,1% bolesnika s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima te 33,2% bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi i ta razlika je bila statistički značajna ($p=0.0001$). Ukupno je 30,1% naših bolesnika imalo takvo povišenje kreatinina.

U već spomenutoj studiji španjolskih i talijanskih autora (43) povišenje kreatinina za 1,5x u odnosu na bazalne vrijednosti u Madridu je imalo 24,7% bolesnika, u Rimu 21,4% bolesnika a u Barceloni niti jedan bolesnik.

Već navedena studija američkih autora (35) provedena na 385 hospitaliziranih bolesnika s CDI, pokazuje da je populacija bolesnika s CDI bila mlađa u odnosu na populaciju bolesnika iz našeg istraživanja; starijih od 65 godina bilo je 53% dok ih je u našem istraživanju bilo 75,6%. Medijan dobi za bolesnike s izvanbolnički stečenom CDI je bio 50 godina (uz napomenu da su u to bili uključeni i bolesnici s nepoznatim epidemiološkim okolnostima razbolijevanja), a za one s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi 72 godine. U našem istraživanju medijani dobi su bili veći: 70 godina u skupini s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima te 76 godina u skupini s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi.

Studija provedena u Tel Avivu (40) pokazala je rezultate slične našima: prosječna dob među bolesnicima s izvanbolnički stečenom CDI bila je 63 godine dok je među bolesnicima s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi bila 70,8 godina (uz napomenu da su u tu skupinu uključeni i bolesnici s nepoznatim epidemiološkim okolnostima razbolijevanja).

U istraživanju iz 34 europske zemlje (37) ukupni rezultati pokazuju kako je 63% bolesnika s CDI bilo starije od 65 godina.

U istraživanju australskih autora (48) provedenom na 3203 bolesnika s CDI, bez podjele na epidemiološke skupine, medijan dobi je bio 61,91 godina.

U australskoj studiji koja je obuhvaćala 120 bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (38), medijan dobi je bio 73 godine.

Prema našim rezultatima, prema kretanju medijana dobi u promatranom četverogodišnjem razdoblju bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi su bili statistički značajno stariji u odnosu na bolesnike s izvanbolnički stečenom CDI (p=0.0266).

U istraživanju francuskih autora (28) također je postojala statistički značajna razlika u dobi bolesnika u promatranim epidemiološkim skupinama; medijan dobi u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi je bio 67 godina, dok je u skupini bolesnika s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima bio 61 godina (p=0.03).

Dok su među našim bolesnicima s CDI u ukupnom uzorku s udjelom od 56,9% statistički značajno prevladavale žene (p=0.0001), prema već navedenoj studiji provedenoj u jednoj francuskoj sveučilišnoj bolnici (30) od ukupno 233 bolesnika s CDI, 58,4% je bilo muškaraca što se pokazalo statistički značajno više u odnosu na udio žena (p=0.04). U našem istraživanju, žene su u skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI bile zastupljene s čak 68%, dok je u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi njihov udio bio značajno manji - 54,4% (p=0.006) što ukazuje na spolno ujednačeniju vjerojatnost razvoja CDI u bolesnika izloženih uslugama stacionarne zdravstvene skrbi.

Slične rezultate pokazuje i već spomenuta francuska studija (30); značajno više žena je bilo u skupini s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima u odnosu na skupinu bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (57,5% vs. 45,5%, p=0.02), kao i studija američkih autora (35) gdje su žene činile 76% bolesnika u skupini s CDI stečenom u izvanbolničkim uvjetima te 60% u skupini s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (p=0.002).

Suprotno tome, u studiji iz Tel Aviva (40) žene su činile 59,5% bolesnika u skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI te 62,9% bolesnika u skupini s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, uz napomenu da su u tu skupinu uključeni i bolesnici s nepoznatim epidemiološkim okolnostima razbolijevanja te da nije prikazano je li to bilo statistički značajno. U studiji provedenoj u Barceloni (34) je udio muškaraca i žena među ukupnim bolesnicima s CDI bio podjednak.

Za razliku od rezultata naše studije, u studiji francuskih autora (28) u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi najviše bolesnika je prethodno koristilo cefalosporinske antibiotike treće generacije (35,5%), fluorokinolone (28,1%) te betalaktamske antibiotike uz inhibitor betalaktamaze (21,2%). U skupini bolesnika s

izvanbolnički stečenom CDI najviše ih je prethodno koristilo betalaktamski antibiotik uz inhibitor betalaktamaze (15%), cefalosporine treće generacije (7,1%) te fluorokinolone (5,3%). Razlika među prethodno korištenim antibioticima u promatranim epidemiološkim skupinama je kao i u našoj studiji bila statistički značajna (p<.001).

U studiji provedenoj na 792 bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi (49) najčešće prethodno korišteni antibiotici bili su cefalosporini (53,3%), penicilinski antibiotici (27,8%) te fluorokinoloni (19,8%).

U studiji provedenoj na australskom području (38) u 9 bolnica i na 120 bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi, najčešće prethodno korišteni antibiotici su bili: betalaktamski antibiotik uz inhibitor betalaktamaze (58%), ceftriakson (34%) te metronidazol (28%). U prospektivnoj španjolskoj studiji (34) provedenoj na 348 bolesnika, unutar mjesec dana od razvoja CDI najčešće korišteni antibiotici bili su betalaktamski antibiotici uz inhibitor betalaktamaze (38%), zatim fluorokinoloni (29%) te cefalosporini (25%).

U obje skupine (u bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI i bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi) je najčešće u terapiji primjenjivan metronidazol per os, no u grupi s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u nižem postotku (55,1 *vs.* 69,4%), dok je u toj skupini vankomicin per os kao prva terapija primjenjivan u većem udjelu (42% *vs.* 30,6%).

Za razliku od naših bolesnika bolesnici iz prethodno navedene studije (28) su znatno češće kao prvi lijek dobijali metronidazol; u skupini bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u 77%, a u skupini bolesnika s izvanbolnički stečenom CDI u čak 80,5% bolesnika, dok je u istraživanju španjolskih autora (34) u ukupnom uzorku bolesnika s CDI infekcijom njih čak 85% kao prvu terapiju dobilo metronidazol. Navedeno ukazuje na češću primjenu vankomicina kao početne terapije u naših bolesnika, no za prosudbu opravdanosti takvog terapijskog pristupa je potrebno učiniti analizu udjela primarnih i recidiva CDI među promatranim bolesnicima.

9. ZAKLJUČCI

Rezultati ovog rada su pokazali da u promatranom četverogodišnjem razdoblju postoji značajan trend rasta udjela bolesnika s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi u odnosu na bolesnike s izvanbolnički stečenom CDI.

Bolesnici s CDI povezanom sa zdravstvenom skrbi su imali klinički težu bolest i lošiji ishod liječenja u odnosu na bolesnike iz skupine s izvanbolnički stečenom CDI.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mirjani Balen Topić na iznimnom trudu, stručnom vodstvu i motivaciji tijekom pripreme i pisanja ovog rada.

Zahvalu upućujem i svojoj obitelji koja je uvijek bila moj glavni oslonac, a posebno sestri koja mi je svojim znanjem statistike i moralnom podrškom uvelike pomogla u ključnim trenutcima. Veliko hvala mojoj baki Dinki i djedu Vasiliju, koji su na sebi svojstven način proživljavali moje odrastanje i pratili me na putu prema završetku studija te me svojim bezgraničnim ponosom svakodnevno ohrabrivali.

11. LITERATURA

1. Gerding DN, Young VB. Clostridium difficile Infection. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8.izd. Canada: Elsevier/Saunders; 2015. str. 2744-56.

2. Hall IC, O'Tolle E. Intestinal flora in new-born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. Am J Dis Child. 1935;49(2):390-402.

3. Al-Jashaami LS, DuPont HL. Management of Clostridium difficile infection. Gastroenterol Hepatol. 2016;12(10):609-616.

4. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2009;7(7):526-536.

5. Gaudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. Clostridium difficile infection: epidemiology,pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. Scientifica (Cairo). 2014 Jun 1;916826. doi: 0.1155/2014/916826.

6. Theriot CM, Young VB. Interactions between the gastrointestinal microbiome and Clostridium difficile. Annu Rev Microbiol. 2015;69:445-461.

7. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, i sur. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. N Eng J Med. 2011;365(18):1693-1703.

8. Heinlen L, Ballard JD. Clostridium difficile infection. Am J Med Sci. 2010;240(3):247-252.

9. 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):478-498.

10. Liubakka A, Vaughn BP. Clostridium difficile infection and fecal microbiota transplant. AACN Adv Crit Care. 2016;27(3):324-337.

11. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol. 2002;97(7):1769-1775.

12. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Eng J Med. 2015;372:825-834.

13. Beus A. Rekurirajuće infekcije uzrokovane Clostridium difficile: značenje i terapija. Infektološki glasnik. 2011;31(3):155–161.

14. Warny M, Vaerman JP, Avesani V,Delmée M. Human antibody response to Clostridium difficile toxin A in relation to clinical course of infection. Infect Immun. 1994;62(2):384–389.

15. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. Lancet. 2001;357(9251):189-193.

16. Leav BA, Blair B, Leney M, Knauber M, Reilly C, Lowy I, i sur. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent Clostridium difficile infection (CDI). Vaccine. 2010;28(4):965-969.

17. Gupta SB, Mehta V, Dubberke ER, Zhao X, Dorr MB, Guris D, i sur. Antibodies to toxin B are protective against Clostridium difficile infection recurrence. Clin Infect Dis. 2016;63(6):730-734.

18. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017; Mar 3;3:CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5.

19. Chilton CH, Crowther GS, Ashwin H, Longshaw CM, Wilcox MH. Association of fidaxomicin with C. difficile spores: effects of persistence on subsequent spore recovery, outgrowth and toxin production. PLoS One. 2016;11(8):e0161200. doi: 10.1371/journal.pone.0161200.

20. 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.

21. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, i sur. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection. Gastroenterology. 2012;142(3):490-496.

22. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, i sur. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol. 2012;107(7):1079-1087.

23. Staley C, Vaughn BP, Graiziger CT, Singroy S, Hamilton MJ, i sur. Community dynamics drive punctuated engraftment of the fecal microbiome following transplantation using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota. Gut Microbes. 2017 Feb28:1-13. doi: 10.1080/19490976.2017.1299310.

24. Dieterle MG, Young VB. Reducing Recurrence of *C. difficile* Infection. Cell. 2017;169(3):375.

25. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R[1], Birch T, i sur. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2017;376(4):305-317.

26. McFarland LV. Primary prevention of Clostridium difficile infections – how difficult can it be? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr 4; 28347160. doi: 10.1080/17474124.2017.1312343

27. Balsells E, Filipescu T, Kyaw MH, Wiuff C, Campbell H, Nair H. Infection prevention and control of Clostridium difficile: a global review of guidelines, strategies, and recommendations. J Glob Health. 2016 Dec; 6(2):020410. doi: 10.7189/jogh.06.020410.

28. 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

29. 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

30. Khanafer N, Vanhems P, Barbut F, Luxemburger C. Factors associated with Clostridium difficile infection: a nested case-control study in a three year prospective cohort. Anaerobe. 2017;44:117-123. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.03.003

31. Nelly F. Epidemiology of Clostridium difficile infection i Belgium: report 2015. Brussels: Scientific Institute of Public Health; 2015.

32. 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

33. Viseur N, Lambert M, Delmee M, Van Broeck J, Catry B. Nosocomial and non-nosocomial Clostridium difficile infections in hospitalised patients in Belgium: compulsory surveillance data from 2008 to 2010. Euro Surveill. 2011;16(43):1-5.

34. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM, Pomar V, Mirelis B, Navarro F i sur. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital-based study in Barcelona, Spain. J Clin Microbiol. 2013 May; 51(5):1465–1473. doi: 10.1128/JCM.03352-12

35. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St. Sauver JL, i sur. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2012 Jan; 107(1): 89–95. doi: 10.1038/ajg.2011.398

36. Eckert C, Coignard B, Hebert M, Tarnaud C, Tessier C, Lemire A, i sur. Clinical and microbiological features of Clostridium difficile infections in France: the ICD-RAISIN 2009 national survey. Med Mal Infect. 2013 Feb;43(2):67-74. doi: 10.1016/j.medmal.2013.01.004

37. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, i sur. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):63-73. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61266-4

38. Bond ES, Pharm B, Boutlis CS,Yeo WW, Pratt WA, Orr ME, i sur. The burden of healthcare associated Clostridium difficile infection in a nonmetropolitan setting. J Hosp Infect. 2016 Dec;95(4):387-393. doi: 10.1016/j.jhin.2016.12.009

39. Velarde Ruiz-Velasco JA, Aldana-Ledesma JM, Ibarra-Estrada MA, Aguirre Díaz SA, Fernández-Ramírez JA, Cárdenas-Lara F, i sur. Clinical and endoscopic features in patients with hospital-acquired diarrhea associated with Clostridium difficile infection. Rev Gastroenterol Mex. 2017 Mar 28;pii:S0375-0906(17)30032-0. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.01.005

40. Na'amnih W, Adler A, Miller-Roll T, Cohen D, Carmeli Y. Incidence and risk factors for community and hospital acquisition of Clostridium difficile infection in the Tel Aviv Sourasky medical center. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017 May 31;1-9. doi: 10.1017/ice.2017.82

41. Lübbert C, Zimmermann L, Borchert J, Hörner B, Mutters R, Rodloff AC. Epidemiology and recurrence rates of *Clostridium difficile* infections in Germany: a secondary data analysis. Infect Dis Ther. 2016 Dec;5(4):545–554. doi: 10.1007/s40121-016-0135-9

42. 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

43. Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, Grau S, Hart WM, Isidoro B, i sur. The impact of Clostridium difficile infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. Int J Infect Dis. 2015;36:31-38. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.05.013

44. Hernández-García R, Garza-González E, Miller M, Arteaga-Muller G, Galván-de los Santos AM, Camacho-Ortiz A. Application of the ATLAS score for evaluating the severity of Clostridium difficile infection in teaching hospitals in Mexico. Braz J Infect Dis. 2015;19(4):399-402. doi: 10.1016/j.bjid.2015.05.005

45. Mulherin DW, Hutchison AM, Thomas GJ, Hansen RA, Childress DT. Concordance of the SHEA-IDSA severity classification for Clostridium difficile infection and the ATLAS bedside scoring system in hospitalized adult patients. Infection. 2014;42:999-1005. doi: 10.1007/s15010-014-0671-8

46. Jacobson SM, Slain D. Evaluation of a bedside scoring system for predicting clinical cure and recurrence of Clostridium difficile infections. Am J Health Syst Pharm. 2015;72(21):1871-5. doi: 10.2146/ajhp150076

47. Chopra T, Awali RA, Biedron C, Vallin E, Bheemreddy S, Saddler CM, i sur. Predictors of Clostridium difficile infection–related mortality among older adults. Am J Infect Control. 2016;44(11):1219-1223. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.231

48. Furuya-Kanamori L, Robson J, Soares Magalhães RJ, Yakob L, McKenzie SJ, Paterson DL, i sur. A population-based spatio-temporal analysis of Clostridium difficile infection in Queensland, Australia over a 10-year period. J Infect. 2014;69(5):447-55. doi: 10.1016/j.jinf.2014.06.014

49. Forster AJ, Daneman N, van Walraven C. Influence of antibiotics and case exposure on hospital-acquired Clostridium difficile infection independent of illness severity. J Hosp Infect. 2016;95(4):400-409. doi: 10.1016/j.jhin.2016.10.007

12. ŽIVOTOPIS

Nikolina Bogdanić je rođena 19.09.1992. u Splitu gdje je završila Osnovnu školu te Prirodoslovno – matematičku gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu je upisala 2011. godine. Tijekom pete i šeste godine studija bila je demonstrator iz predmeta Klinička propedeutika na Kliničkom bolničkom centru Zagreb. U akademskoj godini 2014/2015 dobila je Dekanovu nagradu za uspjeh. Od 2015. godine prima stipendiju Grada Splita. U rujnu 2016. godine bila je na studentskoj praksi u Froedtert Hospital, Milwaukee SAD na odjelu za infektologiju te na odjelu za anesteziologiju. U travnju 2017. bila je na studentskoj praksi na odjelu za infektologiju u Hospital for Tropical Diseases, University College London Hospital, Velika Britanija. Sudjelovala je na više hrvatskih kongresa iz područja infektologije i mikrobiologije (Prvi hrvatski kongres putničke, tropske, migracijske medicine i HIV infekcije; listopad 2015., Simpozij: Izazovi tropske i migracijske medicine; lipanj 2016., Hrvatski kongres kliničke mikrobiologije i kongres o infektivnim bolestima; listopad 2016.).