

Klinička i epidemiološka obilježja Clostridioides difficile infekcije u odraslih osoba od 30 do 65 godina

Harak, Kristijan

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:130201>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Kristijan Harak

Klinička i epidemiološka obilježja
***Clostridioides difficile* infekcije u odraslih**
osoba od 30 do 65 godina

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

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 2020./2021.

POPIS KRATICA

CA-CDI – engl. community-acquired *Clostridioides difficile* infection

CD – *Clostridioides difficile*

CDAC – kolitis povezan s *Clostridioides difficile*

CDAD – proljev povezan s *Clostridioides difficile*

CDI – *Clostridioides difficile* infekcija

CDI IB – izvanbolnički stečena *Clostridioides difficile* infekcija

CDI PZS – *Clostridioides difficile* infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi

CDT – binarni toksin bakterije *Clostridioides difficile*

EIA – enzimski imunoesej

ESCMID – Europsko udruženje kliničke mikrobiologije i infektivnih bolesti

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove

GDH – glutamat-dehidrogenaza

HA-CDI – engl. healthcare-associated *Clostridioides difficile* infection

ICU – engl. *intensive care unit*

IDSA – Američko udruženje za infektološke bolesti

LAMP – engl. *loop-mediated isothermal amplification*

KKS – kompletna krvna slika

NAAT – engl. *nucleic acid amplification test*

PCR – engl. *polymerase chain reaction*

PMC – pseudomembranozni kolitis

SAD – Sjedinjene Američke Države

SHEA – Američko epidemiološko udruženje

TcdA – toksin A (enterotoksin) bakterije *Clostridioides difficile*

TcdB – toksin B (citotoksin) bakterije *Clostridioides difficile*

vs. – engl. *versus*

Sadržaj

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
3.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA	2
3.2. RIZIČNI ČIMBENICI I EPIDEMIOLOGIJA	2
3.3. KLINIČKA SLIKA I PATOLOGIJA	3
3.4. DIJAGNOSTIKA	5
3.5. LIJEČENJE	5
3.6. PREVENCIJA	7
4. HIPOTEZE	8
5. CILJEVI RADA	9
6. ISPITANICI I METODE	9
6.1. ISPITANICI	9
6.2. METODE	10
7. REZULTATI	16
8. RASPRAVA	31
9. ZAKLJUČCI	39
10. ZAHVALE	40
11. LITERATURA	41
12. ŽIVOTOPIS	47

1. SAŽETAK

Uvod: Incidencija i značaj infekcije uzrokovane s *Clostridioides difficile* (CDI) u porastu su diljem svijeta. Za razliku od bolesnika starije životne dobi, epidemiološka i klinička obilježja CDI u radnoaktivnoj populaciji slabije su istražena.

Cilj: Utvrditi i usporediti stope rekurencije CDI među bolesnicima dobi 30-64 godine i onih ≥ 65 godina te usporediti epidemiološke i kliničke osobitosti rekurentnih CDI među navedenim dobnim skupinama. Također, cilj je i identificirati čimbenike rizika za rekurenciju CDI među bolesnicima dobi 30-64 godina i usporediti njihove stope rekurencije ovisno o epidemiološkim okolnostima razbolijevanja tijekom prve CDI epizode.

Ispitanici i metode: Retrospektivno, deskriptivno istraživanje provedeno na bolesnicima dobi 30-64 godine hospitalno liječenih zbog laboratorijski potvrđene CDI u razdoblju od godine 2013.-2019. u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Rezultati: U ukupnom uzorku hospitalizacije bolesnika s CDI dobi 30-64 godine činile su 16,36% (297/1816 hospitalizacija). Među njima bilo je 70,95% hospitalizacija zbog CDI povezanih sa zdravstvenom skrbi (CDI PZS), 21,28% zbog izvanbolnički stečenih CDI (CDI IB), a kod 7,77% epidemiološke okolnosti razbolijevanja nisu se mogle utvrditi. U promatranom razdoblju udio hospitalizacija bolesnika dobi 30-64 godine s CDI se u ukupnom uzorku kretao u rasponu od 33,00% do 12,62% te je u promatranom razdoblju značajno pado (p = 0,032). Udio bolesnika hospitaliziranih zbog rekurentnih CDI među bolesnicima dobi 30-64 godine i ≥ 65 godina nije se značajno razlikovao (32,6 vs. 38,0%) (p = 0,255). Među bolesnicima dobi 30-64 godine s CDI nije bilo značajne razlike među udjelima bolesnika s rekurentnim CDI s obzirom na promatrane epidemiološke okolnosti razbolijevanja tijekom prve epizode CDI (CDI PZS vs. CDI IB: 23,46 vs. 16,39%). Multivarijantnom analizom nisu pronađeni prediktori za rekurenciju CDI kod bolesnika dobi 30-64 godine. Bolesnici s rekurentnom CDI dobi 30-64 godine su u usporedbi sa bolesnicima dobi ≥ 65 godina imali značajno niži broj leukocita u perifernoj krvi, višu razinu serumskih albumina i nižu razinu serumskog kreatinina (p < 0,05). Stopa smrti je u bolesnika s rekurentnim CDI bila značajno niža u bolesnika dobi 30-64 godine u odnosu na bolesnike ≥ 65 godina (2,06 vs. 8,35%) (p = 0,033), dok se navedene grupe nisu razlikovale prema potrebi liječenja u jedinici intenzivnog liječenja kao niti prema dužini hospitalizacije (p > 0,05).

Zaključak: Među hospitalno liječenim bolesnicima s CDI nije nađena značajna razlika u udjelu bolesnika s rekurentnim CDI pri usporedbi bolesnika dobi 30-64 godine i ≥ 65 godina. Bolesnici dobi 30-64 godine s rekurentnim CDI imaju značajno nižu stopu smrti u usporedbi s bolesnicima dobi ≥ 65 godina, dok se po potrebi liječenja u JIL-u i dužini hospitalizacije nisu značajno razlikovali. Među bolesnicima dobi 30-64 godine s CDI nema značajne razlike među udjelima bolesnika s rekurentnim CDI s obzirom na promatrane epidemiološke okolnosti razbolijevanja tijekom prve epizode CDI.

Ključne riječi: *Clostridioides difficile* infekcija, mladi odrasli, epidemiologija, rekurencija, ishod

2. SUMMARY

Title: Clinical and epidemiological characteristics of *Clostridioides difficile* infection in adults aged 30 to 65 years

Background: Incidence and importance of infection caused by *Clostridioides difficile* (CDI) are increasing worldwide. In contrast to elderly patients, the epidemiological and clinical features of CDI in working population are poorly studied.

Objective: To identify and compare CDI recurrence rates among patients aged 30-64 and those ≥ 65 years and compare the epidemiological and clinical characteristics of recurrent CDIs among these age groups. Another aim is to identify risk factors for CDI recurrence among patients aged 30-64 and compare their recurrence rates depending on the CDI case origin during the first CDI episode.

Participants and methods: A retrospective descriptive study conducted on patients aged 30-64 years who were hospitalized for laboratory-confirmed CDI from 2013 to 2019 at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević".

Results: Of the total sample of hospitalizations due to CDI, patients aged 30-64 years accounted for 16,36% (297/1816). Among them, 70,95% had healthcare-associated CDI, 21,28% had community-acquired CDI, and in 7,77% the CDI case origin could not be determined. In the observed period, the proportion of hospitalizations of patients with CDI aged 30-64 years of the total sample ranged from 33,00% to 12,62% and followed a statistically significant negative trend ($p = 0,032$). The proportion of patients hospitalized for recurrent CDI among patients aged 30-64 years and ≥ 65 years did not differ significantly (32,6 vs. 38,0%) ($p = 0,255$). Among patients with CDI aged 30-64 years, there was no significant difference between the proportions of patients with recurrent CDI depending on the CDI case origin during the first CDI episode (HA-CDI vs. CA-CDI: 23,46 vs. 16,39%). Multivariate analysis found no predictors for CDI recurrence in patients aged 30-64 years. Patients with recurrent CDI aged 30-64 years had significantly lower leukocyte counts in peripheral blood compared to patients aged ≥ 65 years, higher serum albumin levels and lower serum creatinine levels ($p < 0,05$). The death rate was significantly lower in patients with recurrent CDI aged 30-64 years compared to patients ≥ 65 years (2,06 vs. 8,35%) ($p = 0,033$), while these groups did not differ according to the treatment in ICU or the length of hospitalization ($p > 0,05$).

Conclusions: No significant difference was found in the proportion of patients with recurrent CDI among all hospitalized patients with CDI when comparing patients aged 30-64 years and ≥ 65 years. Patients with recurrent CDI aged 30-64 years had a significantly lower death rate compared to patients aged ≥ 65 years, while the need for ICU treatment and length of hospitalization did not differ significantly. Among patients with CDI aged 30-64 years, there is no significant difference between the proportions of patients with recurrent CDI depending on the CDI case origin during the first CDI episode.

Key words: *Clostridioides difficile* infection, young adults, epidemiology, recurrence, outcome

3. UVOD

Tisućama godina ljudska je populacija bila izložena brojnim infekcijama koje su nerijetko dosezale epidemijske razmjere i bile uzrokom smrti više milijuna ljudi (1). Iako je mikofenolna kiselina, prvi antibiotik iz prirode, otkrivena još 1893. godine, (2) početak moderne antibiotske ere obilježilo je Flemingovo otkriće penicilina 1928. godine (3). Primjena modernih antibiotika pridonijela je značajnom produljenju životnog vijeka, (2) no unatoč korisnim učincima, pojedini antimikrobni lijekovi imaju potencijal za životno ugrožavajuće neželjene učinke. Nuspojave antimikrobnih lijekova mogu zahvatiti bilo koji organ i organski sustav. Većina tih nuspojava povezana je s određenim antimikrobnim agensima, a ne s pojedinim skupinama antibiotika (4). Jedna od najčešćih komplikacija primjene antibiotika je postantimikrobni proljev koji može zahvatiti i do 40% pacijenata na antibiotskoj terapiji. Većina kliničkih slika je blaga i samoograničavajuća, a mikrobiološka analiza stolice uglavnom pokazuje negativan rezultat (5). *Clostridioides difficile* (CD) se smatra uzročnikom 25% svih slučajeva postantimikrobnog proljeva i gotovo svih težih oblika te bolesti (6). Iako je CD poznat još od 1935. godine, tek je 1978. godine, nakon ekstenzivnih istraživanja, utvrđena njegova povezanost s postantimikrobnim proljevom (7). Pseudomembranozni kolitis, kao patološki supstrat težih oblika postantimikrobnog proljeva, u početku je dokazan nakon primjene linkozamida, a u narednim godinama i nakon primjene brojnih drugih antimikrobnih lijekova (6). Od otkrića uzročnika i bolesti koju uzrokuje, do današnjih dana infekcija uzrokovana s CD postala je jednom od vodećih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u mnogim dijelovima svijeta (8). Iako postoje naznake porasta incidencije *Clostridioides difficile* infekcije (CDI) u djece i odraslih, ona je još uvijek niska (3,5 na 1000 otpusta u odraslih; 1,2 na 1000 otpusta u pedijatrijskoj populaciji) (9). Najveća se incidencija CDI bilježi u dobnoj skupini bolesnika starijih od 65 godina (11,6 na 1000 otpusta) (9). Stopa smrtnosti u bolesnika dobi 65-79 godina u našoj Klinici iznosi 10,0%, a u dobnoj skupini ≥ 80 godina je najveća i iznosi 15,1% (10) te je starija dob prepoznata kao čimbenik rizika za veću incidenciju, težu kliničku sliku, veću stopu rekurencije i lošiji ishod (9). Epidemiološka i klinička obilježja CDI u bolesnika zrele odrasle dobi, koji uglavnom predstavljaju radnoaktivno stanovništvo, slabije su istražena, što je cilj ovog istraživanja, s naglaskom na utvrđivanje rizika rekurencije u bolesnika dobi 30-64 godine.

3.1. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

CD je gram-pozitivni, obligatno anaerobni, sporulirajući bacil, koji nastanjuje probavni sustav sisavaca (11). Prenosi se feko-oralnim putem, a smatra se da je infektivna doza 100 do 1000 spora, ovisna o rizičnim čimbenicima prisutnim u domaćina (12). Spore su iznimno rezistentne na toplinu, kisik i alkoholne dezinficijense i nalaze se posvuda u prirodi, u vodi, zemlji, domaćim životinjama i nekoj hrani (6,7). CDI može nastati endogenim i egzogenim putem. Endogena infekcija potječe od sojeva iz domaćina nakon narušavanja normalnog crijevnog mikrobioma, a egzogena infekcija nastaje direktnim prijenosom sa zaražene osobe, indirektno putem kontaminiranih ruku zdravstvenih djelatnika, kontaminiranih predmeta, iz kontaminiranog okoliša, naročito u zdravstvenim ustanovama i ustanovama za trajnu skrb (6,13).

Normalna crijeva mikroflora, koju čini približno 10^{11} bakterija po gramu crijevnog sadržaja, čini ključnu ulogu u održavanju zdravlja domaćina, uključujući metabolizam kratkolančanih masnih kiselina i žučnih kiselina (5). Brojni mehanizmi pridonose održavanju homeostaze u crijevima – prisutnost zaštitne flore, proizvodnja antimikrobnih produkata, signalizacija putem domaćinovog imunološkog sustava itd. Primjena antibiotika može značajno narušiti strukturu crijevnog mikrobioma i utjecati na gastrointestinalnu funkciju. Takvi uvjeti pogoduju klijanju spora CD i vegetativnom rastu patogena. CD proizvodi dva značajna toksina, glukoziltransferaze toksin A (TcdA, enterotoksin) i toksin B (TcdB, citotoksin), koji inhibiraju aktinsku polimerizaciju u stanicama domaćina, onemogućuju internalizaciju nutrijenata i vezikularni transport te posljedično dovode do stanične smrti. Još jedan toksin, ADP-riboziltransferaza binarni toksin (CDT), prisutan je u manjoj frakciji CD sojeva i također remeti aktinsku polimerizaciju, zasad još neotkrivenim mehanizmom. Virulentniji je i njegova se prisutnost povezuje s težim kliničkim slikama postantimikrobnog proljeva, napose distenzijom crijeva i toksičnim megakolonom (6,7,14).

3.2. RIZIČNI ČIMBENICI I EPIDEMIOLOGIJA

Među rizičnim čimbenicima za razvoj CDI navode se muški spol, dob iznad 65 godina, dob ispod 1 godine uz prisutnost komorbiditeta, produljena hospitalizacija i antimikrobna terapija (13). Kao primarni rizični čimbenik za razvoj CDI predominantno je izloženost antimikrobnoj terapiji, pri čemu je važno trajanje, broj i vrsta antibiotika. Smatra se da je rizik najveći pri primjeni klindamicina, fluorokinolona, cefalosporina druge i viših generacija,

penicilina i/ili inhibitora β -laktamaze, Rizik je veći pri primjeni nekih kemoterapeutika s antimikrobnim djelovanjem, inhibitora protonske pumpe i antagonista H_2 -receptora (6).

Najvažniji sekundarni čimbenici rizika su komorbiditeti – upalne bolesti crijeva, imunodeficijencije i HIV, malnutricija, niska razina serumskih albumina ($< 2,5$ g/dL), maligniteti, cistična fibroza, dijabetes, kao i prethodna hospitalizacija, abdominalne operacije, korištenje nazogastrične sonde te boravak u ustanovama za starije i nemoćne (6,13).

CD je značajan nozokomijalni patogen i najčešće izoliran uzročnik infektivnog proljeva u hospitaliziranih pacijenata (13). Asimptomatsko kliconoštvo češće je u određenim populacijama, uključujući dojenčad, hospitalizirane pacijente te štićenike ustanova za dugotrajnu skrb (6). Incidencija asimptomatskog kliconoštva varira od 30% u pacijenata zaprimljenih na bolničko liječenje do 50% u pacijenata koji su dugotrajno bolnički liječeni (15). Asimptomatski nositelji potencijalni su izvori zaraze u bolničkom okruženju (13). Incidencija CDI značajno se razlikuje unutar različitih dobnih skupina. Najveća je u odraslih starijih od 65 godina (11,6 na 1000 otpusta), zatim slijede odrasli od 18 do 65 godina (3,5 na 1000 otpusta), a najmanja incidencija bilježi se u osoba mlađih od 18 godina (1,2 na 1000 otpusta) (9). Također, pojedina istraživanja provedena u Sjedinjenim Američkim Državama u posljednjih 10 godina bilježe i blagi porast incidencije CDI stečenih u zajednici, posebice u mlađih odraslih i pedijatrijskoj populaciji (16–18).

3.3. KLINIČKA SLIKA I PATOLOGIJA

Infekcije uzrokovane s CD mogu varirati od asimptomatskog kliconoštva, proljeva povezanog s CD (CDAD), kolitisa (CDAC), pseudomembranoznog (PMC) i fulminantnog kolitisa te rijetko mogu uzrokovati ekstrakoloničke i ekstraintestinalne manifestacije (13).

Smatra se da je CD uzročnik 25% svih postantimikrobnih proljeva, a klinička slika može varirati od blage, samoograničavajuće do profuzne bolesti, s više od 20 stolica na dan (15). Najčešće prisutni znakovi i simptomi su vrućica (u 15% slučajeva) (15), bolovi u trbuhu i tenezmi. Česta je i leukocitoza ($> 25,000/mm^3$), a značajan porast bijelih krvnih stanica uz hipoalbuminemiju i visoke razine serumskog kreatinina marker su za težinu bolesti (6). U pojedinim slučajevima, leukocitoza može prethoditi proljevu 1-2 dana (15). Patognomonično za CDI je stvaranje pseudomembrana, blago uzdignutih žuto-bijelih nodula i plakova na mukoznoj površini kolona (19). Progresijom bolesti s vremenom plakovi mogu konfluirati i

prekriti cijelu površinu debelog crijeva (6). Nakon endoskopskog pregleda i uz tipične kliničke manifestacije CDI postavlja se dijagnoza PMC (15). Fulminantni kolitis, koji se razvija u 3% pacijenata s CDI (13), karakteriziran je jakim bolovima u trbuhu, vodenastim proljevom, abdominalnom distenzijom, visokom vrućicom i znakovima hipovolemije (15). U najtežim oblicima može se razviti toksični megakolon ili perforacija crijeva (15). Od ekstrakoloničnih manifestacija, koje su rijetke, izdvajaju se pseudomembrane u tankom crijevu, reaktivni artritis, visceralni i intraabdominalni apscesi, osteomijelitis, empijem, bakterijemija i sepsa (13).

Teška CDI se prema smjernicama Europskog udruženja kliničke mikrobiologije i infektivnih bolesti (ESCMID) iz 2014. godine definira prisutnošću jednog ili više znakova teškog kolitisa (pseudomembranozni kolitis, zadebljanje stijenke kolona, nakupljanje perikoloničkog masnog tkiva, ascites nepovezan s drugim bolestima) i/ili prisutnošću jednog ili više sljedećih kriterija: značajnom leukocitozom ($\geq 15,000/\text{mm}^3$ periferne krvi), hipoalbuminemijom (serumski albumini $< 30 \text{ g/L}$) i povećanjem razine serumskog kreatinina ($\geq 133 \mu\text{mol/L}$ ili povećanjem $\geq 1,5$ puta u odnosu na premorbidnu vrijednost) (20). Komplikirana CDI prezentira se barem jednim od navedenih kriterija: potreba za mjerama intenzivnog liječenja, hipotenzija s ili bez potrebe za liječenjem vazopresorima, ileus ili značajna abdominalna distenzija (akutna dilatacija stijenke kolona $> 6 \text{ cm}$), (6) promjene mentalnog statusa, broj leukocita $\geq 35,000$ ili $< 2,000$ po mm^3 periferne krvi, razina serumskih laktata $> 2,2 \text{ mmol/L}$ ili bilo koji znakom zatajenja organa (21).

Raspon prosječnih trajanja CDI u skupini odraslih i bolesnika starijih od 65 godina iznosi 5-26 dana dok onaj u pedijatrijskoj populaciji iznosi 2-9 dana (22). Trajanje hospitalizacije te stope mortaliteta unutar tih dobnih skupina slijede trendove incidencije. Stopa mortaliteta bolesnika s CDI svih dobnih skupina u našoj Klinici iznosi 10,2% (10) i slična je stopi od 12,0% zabilježenoj u 14 europskih država (23). Stopa mortaliteta najveća je u bolesnika ≥ 80 godina i u našoj Klinici iznosi 15,1% (10) i nešto je veća od stopa mortaliteta u bolesnika iste dobi zabilježenih u istraživanju provedenom u SAD-u na preko 2 milijuna bolesnika (9). Stopa mortaliteta najniža je u pedijatrijskoj populaciji i u istraživanju u SAD-u iznosi 3,1% (9) dok se zabilježena stopa mortaliteta u pedijatrijskoj populaciji u jednom istraživanju u 17 nizozemskih bolnica kretala između 3,0-4,2% (24). U skupini bolesnika koji su umrli uslijed CDI i komplikacija kao najčešći komorbiditeti koji su pridonijeli letalnom ishodu navode se sepsa, akutno bubrežno zatajenje, pneumonija i urogenitalne infekcije (9).

3.4. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza CDI temelji se na prisutnosti kliničkih simptoma, najčešće ≥ 3 vodenaste, mekše ili neformirane stolice unutar 24 sata, zajedno s pozitivnim dijagnostičkim testovima, kojima se u uzorku stolice detektira prisutnost CD i njegovih toksina ili gena za produkciju toksina (6). Izolacija CD iz stolice ne znači da je i soj patogen te se patogenost ispituje citotoksičnim učinkom na staničnoj kulturi (14). Fekalni uzorci moraju biti svježi i transportirani u čistom i vodonepropusnom spremniku. S obzirom na mogućnost inaktivacije toksina pri sobnoj temperaturi, uzorci se po mogućnosti trebaju transportirati odmah, ili se moraju skladištiti na temperaturi od 2 do 8°C (13). Testovi koji se koriste za dokazivanje CD su: kultura uz test stanične citotoksičnosti, enzimski imunoesej (EIA) i lateks aglutinacija za dokazivanje toksina A i B i glutamat-dehidrogenaze (GDH) te testovi amplifikacije nukleinskih kiselina (engl. NAAT – *nucleic acid amplification test*) kao što su PCR (engl. *polymerase chain reaction*) i LAMP (engl. *loop-mediated isothermal amplification*). Prema preporukama Američkog udruženja za infektološke bolesti (IDSA) i Američkog epidemiološkog udruženja (SHEA) algoritam za dijagnozu CDI nalaže prisutnost 3 ili više proljevastih stolica unutar 24 sata uz dokaz GDH i toksina ili NAAT i toksina (6,25). Molekularne metode ne preporučuju se kao jedini dijagnostički alat. Ukoliko simptomi bolesti regrediraju, ponovno testiranje uzoraka iz stolice nije potrebno s obzirom da se CD može detektirati u stolici 6 tjedana i više poslije antimikrobne terapije i kliničkog izlječenja bolesnika (6,25).

3.5. LIJEČENJE

Pri pojavi prvih simptoma CDI uputno je isključiti antimikrobne lijekove za koje se sumnja da su doprinijeli razvoju CDI (14,25). To se posebice odnosi na fluorokinolone, klindamicin i cefalosporine (osim u slučaju kirurške antibiotske profilakse). Terapiju nepotrebnim inhibitorom protonske pumpe uputno je zaustaviti (25).

Iako službeno nikad nije odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) za ovu indikaciju, metronidazol se godinama koristio za liječenje blagih CDI kao monoterapija u prvoj liniji (3 x 500 mg/10 dana peroralno) (6). Prema najnovijim smjernicama Američkog udruženja za infektološke bolesti (IDSA) zbog manje kliničke učinkovitosti i većeg opterećenja neželjenim posljedicama liječenja metronidazol je naveden tek kao alternativa za blaže oblike bolesti, a kao prva linija liječenja za blage i teške prve epizode CDI preporuča se vankomicin (4 x 125 mg/10 dana peroralno) ili noviji pripravak fidaksomicin (2 x 200 mg/10 dana

peroralno) (25). Iako je u brojnim kliničkim istraživanjima pokazao djelotvornost u liječenju CDI i posljedično je dodan u terapijske smjernice, još uvijek postoje podijeljena mišljenja oko uporabe fidaksomicina, napose zbog njegove visoke cijene (u SAD-u je 600x skuplji od peroralnog metronidazola) (5). Upravo zbog toga, za teške komplicirane ili fulminantne oblike CDI terapijska preporuka je kombinacija vankomicina (4 x 500 mg/10-14 dana peroralno) i metronidazola (4 x 500 mg intravenski svakih 8 sati u trajanju 10-14 dana). U slučaju razvoja toksičnog megakolona, perforacije, nekrotizirajućeg kolitisa i/ili brzoprogredirajuće i refraktorne bolesti sa sistemskim upalnim odgovorom koji vodi k organskom zatajenju, (15) u obzir dolazi i kirurško liječenje, ponajprije kolektomija ili ileostomija (6,25). Rekurentne CDI predstavljaju jedan od najvećih izazova vezanih uz bolest uzrokovanu s CD, a mogu nastati uslijed relapsa ili reinfekcije (13). Definira se kao ponavljanje bolesti nastalo unutar 8 tjedana od prestanka liječenja prethodne CDI. Vjerojatnost za rekurenciju nakon prve epizode CDI iznosi 10-20% (21). Rizik za rekurenciju raste i sa svakom sljedećom epizodom CDI iznosi 40-65% (21). Nadalje, korištenje konkomitantne antimikrobne terapije tijekom liječenja CDI i nakon hospitalizacije također predstavlja rizični čimbenik za rekurentnu infekciju. Pod najvećim su rizikom stariji pacijenti i oni s težom predležecom bolešću i komorbiditetima (6).

Najnovije smjernice IDSA u slučaju prve rekurentne epizode CDI kao terapijsku opciju u odraslih pacijenata navode vankomicin (4 x 125 mg/10 dana peroralno) ukoliko je za liječenje prve epizode CDI bio korišten metronidazol. Ukoliko je za liječenje prve epizode bio korišten vankomicin, terapijska opcija za prvu rekurentnu epizodu CDI je vankomicin (4 x 125 mg/10 dana peroralno), ali uz nastavak liječenja po deeskalacijskom principu kroz 2-8 tjedana. Kao alternativa vankomicinu za ovu indikaciju može se koristiti i fidaksomicin (2 x 200 mg/10 dana peroralno). Za svaku narednu rekurentnu epizodu CDI postoje složeniji deeskalacijski protokoli koji uključuju i rifaksim, a u obzir dolazi i transplantacija fekalne mikrobiote (FMT) (6,25). Nekolicina randomiziranih, kontroliranih kliničkih istraživanja pokazala je superiornost transplantacije fekalne mikrobiote nad standardnom terapijom CDI (izlječenje u 81% pacijenata nakon FMT u odnosu na 31% nakon terapije vankomicinom) (26) stoga se FMT ne preporuča samo za višestruke rekurentne infekcije nego i za epizode CDI refrakterne na standardnu terapiju vankomicinom tijekom 7 dana (6).

Učinak probiotika u liječenju CDI još je uvijek kontroverzan. Najnovija istraživanja potvrdila su određenu korist probiotika *Saccharomyces boulardii* i *Lactobacillus* u smanjenju incidencije CDI. S druge strane, zabilježeni su i slučajevi fungemije ili invazivnih infekcija s *Lactobacillus* kod kritično bolesnih pacijenata (27). Kao i ostali dodatci prehrani, doze

probiotika nisu jasno zakonski standardizirane te su u smjernicama navedeni kao dodatna terapija za liječenje CDI (20).

Pokazatelj uspješnosti terapije CDI poboljšanje je kliničkih simptoma unutar 3 dana od početka liječenja: smanjena bol u trbuhu, manji broj stolica, smanjenje leukocitoze i vrućice ukoliko su bili prisutni. Uspješnost terapije procjenjuje se na temelju regresije kliničkih manifestacija bolesti, a ne mikrobiološkom dokazu eliminacije patogena, zbog mogućnosti višetjedne perzistencije uzročnika u stolici nakon izlječenja (6).

3.6. PREVENCIJA

Najučinkovitija mjera primarne prevencije CDI odnosi se na ograničenje korištenja antibiotika u smislu broja, frekventnosti i trajanja antibiotske terapije. Osim antimikrobne terapije, uputno je svesti korištenje inhibitora protonske pumpe na najmanju moguću mjeru (28). Prevencija unutar bolničkog okruženja usmjerena je na ograničenje izlaganju sporama CD korištenjem mjera kontaktne izolacije, uporabom zaštitnih rukavica i ogrtača te pranjem ruku. Alkoholni dezinficijensi nisu učinkoviti protiv spora CD (6) stoga je uputno ruke prati sapunom, prije i nakon kontakta s pacijentom s CDI, posebice pri direktnom kontaktu s fecesom ili regijom u kojoj je velika vjerojatnost za fekalnu kontaminaciju. Pacijente s CDI preporučljivo je smjestiti u zasebne prostorije s vlastitim sanitarnim čvorom kako bi se smanjila vjerojatnost za prijenos infekcije. Trajanje izolacije pacijenata s CDI nije jednoznačno određeno; uputno je nastaviti s higijenskim mjerama opreza i kontaktnom izolacijom najmanje 48 sati nakon prestanka proljeva (25).

4. HIPOTEZE

- I. Udio bolesnika hospitaliziranih zbog rekurentnih CDI među odraslim je bolesnicima veći u onih dobi ≥ 65 godina.
- II. Odrasli bolesnici s rekurentnim CDI dobi 30-65 godina imaju bolje kliničke ishode bolesti od bolesnika ≥ 65 godina.
- III. Odrasli bolesnici dobi 30-65 godina koji su imali prvu CDI povezanu s bolničkom skrbi imaju veći udio bolesnika s rekurencijom bolesti u odnosu na bolesnike kojima je prva CDI bila izvanbolnički stečena.

5. CILJEVI RADA

Svrha ovog istraživanja jest utvrditi epidemiološka i klinička obilježja rekurentnih CDI u našoj populaciji bolesnika dobi 30-65 godina i usporediti ih s onima u bolesnika dobi ≥ 65 godina. Također, ovim istraživanjem bi se pokušalo identificirati rizične čimbenike za rekurenciju bolesti u bolesnika dobi 30-65 godina, što bi moglo utjecati na izbor inicijalnog liječenja prve CDI u rizičnih bolesnika i na planiranje metoda prevencije rekurencije u navedenoj populaciji pacijenata radnoaktivne dobi.

Za ostvarenje svrhe ovog istraživanja postavljena su dva neposredna primarna i jedan sekundarni cilj:

Primarni ciljevi

1. Utvrditi i usporediti udjele bolesnika hospitalno liječenih zbog rekurentnih CDI među odraslim bolesnicima dobi 30-65 godina i onih ≥ 65 godina.
2. Usporediti epidemiološke i kliničke osobitosti rekurentnih CDI među hospitalno liječenim odraslim bolesnicima dobi 30-65 godina i onih ≥ 65 godina.

Sekundarni cilj

1. Identificirati čimbenike rizika za rekurenciju CDI među odraslim bolesnicima dobi 30-65 godina i usporediti njihove stope rekurencije ovisno o epidemiološkim okolnostima razbolijevanja tijekom prve CDI epizode.

6. ISPITANICI I METODE

6.1. ISPITANICI

U istraživanje će biti uključeni odrasli bolesnici dobi 30-65 godina, oba spola, hospitalno liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ zbog laboratorijski potvrđene dijareje uzrokovane bakterijom CD, u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2019. godine, prema datumu otpusta.

Kriterij za uključivanje bolesnika u istraživanje je prisutnost proljevastih stolica uz mikrobiološku potvrdu *C. difficile* infekcije iz uzorka stolice; bolesnici s kliničkom dijagnozom postantimikrobnog proljeva kod kojih CDI nije laboratorijski potvrđena bit će isključeni iz studije.

Iz usporedbi bolesnika s CDI prema epidemiološkom načinu razbolijevanja bit će isključeni bolesnici kod kojih se epidemiološke okolnosti razbolijevanja nisu mogle utvrditi.

Predviđeno trajanje istraživanja je 6 mjeseci, a predviđeni broj ispitanika je oko 1500. Među njima očekujemo da će cca. 450 hospitalizacija biti zbog rekurentne CDI, od kojih će se njih cca. 100 odnositi na bolesnike dobi 30-65 godina.

6.2. METODE

Radi se o retrospektivnom deskriptivnom istraživanju. Sve potrebne varijable prikupit će se iz originalne arhivirane medicinske dokumentacije i/ili informatičkog sustava Klinike.

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

Prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja bolesnici će prema kriterijima ECDC-a (*European Centre for Disease Control*) biti 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 s bolničkom 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 1-2 mjeseca prije pojave bolesti).

Predležće bolesti će u bolesnika biti kategorizirane McCabe sustavom bodovanja (0 – ne postoji nikakva kronična bolest ni medicinsko stanje; 1 – bolesti koje nisu smrtonosne i očekivano preživljenje je najmanje 5 godina; 2 – bolesti koje su u konačnici fatalne i očekivano preživljenje je između 1 i 5 godina; 3 – bolesti koje vrlo brzo dovode do smrtnog ishoda i očekivano preživljenje je < 1 godine).

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

- 1) Blaga bolest (3-5 vodenastih stolica/24 h, afebrilni, minimalni bolovi u trbuhu, u kompletnoj krvnoj slici (KKS) $\leq 12 \times 10^9/L$ leukocita)
- 2) Umjereno teška bolest (6-9 stolica/24 h bez primjesa krvi, temperatura $37,5-38,2^{\circ}C$, umjereni bolovi u trbuhu, mučnina, +/- povraćanje, u KKS $12-15 \times 10^9/L$ leukocita)
- 3) Teška bolest (> 10 vodenastih stolica/24 h, primjesa krvi +/-, jaki bolovi u trbuhu, mučnina i povraćanje, vrućica $> 38,3^{\circ}C$, $> 15 \times 10^9/L$ leukocita u KKS, porast kreatinina za više od $1,5 \times$ u odnosu na bazalne vrijednosti)
- 4) Teška komplicirana 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 CD 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	< 16,000	16,000-25,000	> 25,000
albumini (g/L)	> 35	26-35	≤ 25
konkomitantna sistemska antibiotska terapija (≥ 1 dan)	Ne	/	Da

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

U bazu podataka (Microsoft Excel 2010) bit će upisani sljedeći podatci:

Demografski podatci:

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

Epidemiološki podatci:

1. Godina hospitalizacije
2. Kalendarski mjesec hospitalizacije
3. Epidemiološki način razbolijevanja
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 triger za nastanak CDI (cefalosporini, betalaktami + inhibitori betalaktamaze, penicilini, fluorokinoloni, klindamicin, makrolidi, sulfametoksazol i trimetoprim, kombinacija više antibiotika, citostatici, zračenje, ostalo, nepoznato)
6. Primijenjeno antiklostridijsko liječenje za prvu epizodu CDI (kod bolesnika s rekurentnom CDI).

Klinički podateci:

1. Laboratorijski dokazana CDI iz uzorka stolice (da/ne)
2. Dan bolesti pri prijemu
3. Najviša tjelesna temperatura
4. Broj stolica/24 h
5. Primjesa krvi u stolici
6. Prisutno povraćanje
7. Znaci hipovolemije ili šoka
8. Renalna insuficijencija (oligurija, anurija)
9. Paralitički ileus
10. Subileus
11. Toksični megakolon
12. Ostale teže komplikacije CDI (da/ne)
13. Klinička težina bolesti
14. ATLAS score
15. McCabe score
16. Broj leukocita u KKS ($\times 10^9/L$)
17. Vrijednost serumskog kreatinina ($\mu\text{mol/L}$)
18. Vrijednost serumskog kreatinina 1,5 x veća od bazalne vrijednosti (da/ne)
19. Vrijednost serumskih albumina (g/L)
20. Prva primijenjena terapija za CDI tijekom aktualne hospitalizacije (metronidazol per os, vankomicin per os, metronidazol intravenski + vankomicin per os, fidaksomicin per os)
21. Učinak prve primijenjene terapije (povoljan učinak bez neželjenih pojava, gastrointestinalna intolerancija, osip/druge alergijske manifestacije, ostale neželjene pojave, nepoznato, klinički neuspjeh)
22. Primjena antibiotika za liječenje konkomitantne infekcije (grupa antibiotika)
23. Zabilježene komplikacije tijekom hospitalizacije (vrste komplikacija)
24. Trajanje hospitalizacije (dani)
25. Trajanje hospitalizacije nakon postavljanja dijagnoze kod nozokomijalnih CDI
26. Liječenje u jedinici intenzivne medicine zbog CDI (da/ne)
27. Ishod liječenja (preživio/umro)
28. Prisutnost rekurencije (zbirno, po pacijentu tj. osobi)
29. Epidemiološke okolnosti razbolijevanja za prvu epizodu CDI

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

U statističkoj analizi podataka koristit će se standardne metode obrade podataka za opservacijske studije. Univarijatna analiza za diskretne varijable bit će prikazana kao medijan i interkvartilni raspon, a za kategorijske varijable kao frekvencija i postotak pojedinih vrijednosti.

Grupe će se uspoređivati primjenom parametrijskih i neparametrijskih testova. Razlika između grupa bolesnika će se za numeričke varijable s normalnom distribucijom testirati primjenom Studentovog t-testa, za kategorijske varijable hi-kvadrat testom ili Fisherovim egzaktnim testom, a u slučaju diskretnih varijabli te varijabli s neparametrijskim distribucijama Mann-Whitney U testom.

Kretanje trendova testirat će se linearnom regresijskom metodom.

Utjecaj pojedinih čimbenika na razvoj rekurentne CDI ispitat će se ovisno o zavisnoj varijabli; za kontinuirane zavisne varijable generaliziranim linearnim miješanim modelom (glimmix), a za kategorijske zavisne varijable logističkom regresijskom metodom, nakon prilagodbe za ostale čimbenike koji utječu na ishod liječenja.

Razina statističke značajnosti je postavljena na $p < 0,05$.

Rizik za pojavu rekurentne CDI bit će analiziran multivarijantnom logističkom regresijom, pri čemu će za odabir neovisnih varijabli biti korištena metoda lasso (engl. *least absolute shrinkage and selection operator*). Preciznost modela bit će provjerena krosvalidacijom ($k = 10$).

Za obradu podataka bit će korišten statistički paket R (verzija 4.0.2.) (29) i ggplot2 (verzija 2.3.3.) (30).

ETIČKI ASPEKTI ISTRAŽIVANJA

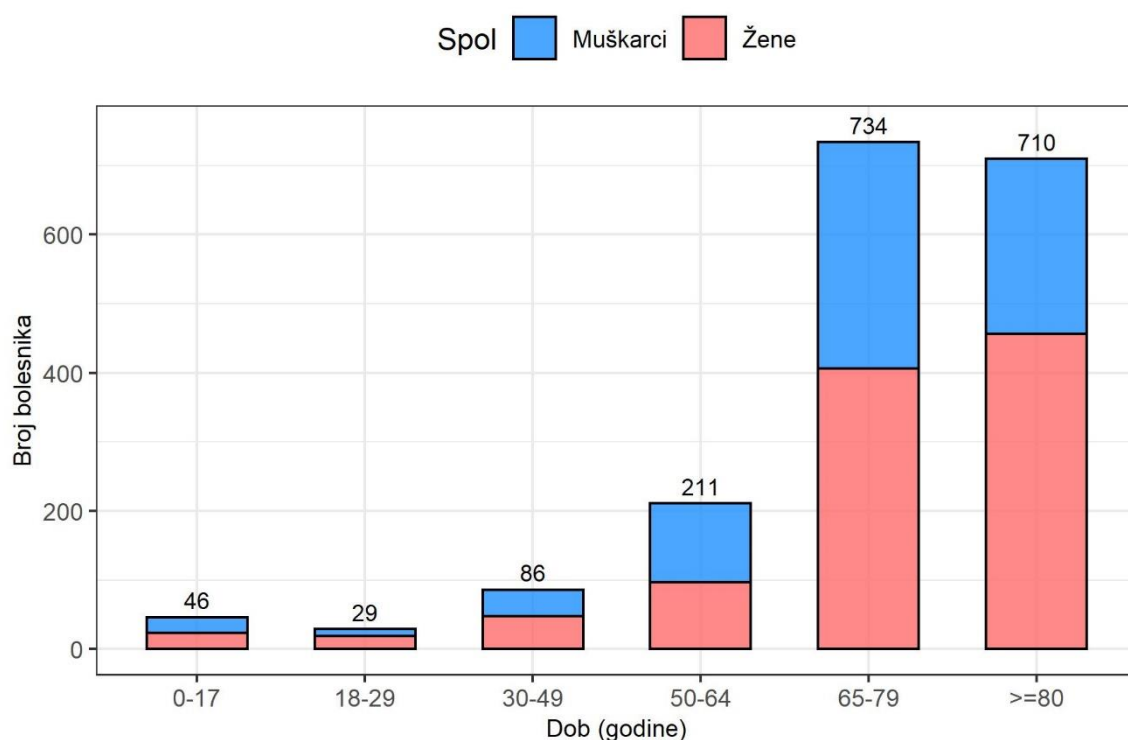
Istraživanje će se provoditi uz puno poštovanje etičkih načela, rukovodeći se pravilima poštovanja osobe ispitanika te osobne privatnosti ispitanika. Sve informacije koje će se istraživanjem dobiti potpuno su povjerljive i dostupne su samo istraživaču u cilju izrade diplomskog rada. Istraživanje je retrospektivnog karaktera za što će se koristiti isključivo arhivirana, bolnička medicinska dokumentacija. S obzirom na karakter i ciljeve istraživanja, ne postoji ni osobni ni financijski sukob interesa.

OČEKIVANI ZNANSTVENI DOPRINOS

Ovim istraživanjem će se po prvi put opisati klinički značaj rekurentnih CDI u našoj populaciji hospitaliziranih odraslih bolesnika, što je preduvjet za procjenu potrebe uvođenja određenih terapijskih modaliteta usmjerenih prema smanjenju rekurencije bolesti. Također, ovim istraživanjem bi se po prvi puta analizirali čimbenici rizika rekurencije CDI u subpopulaciji odraslih bolesnika dobi 30-65 godina.

7. REZULTATI

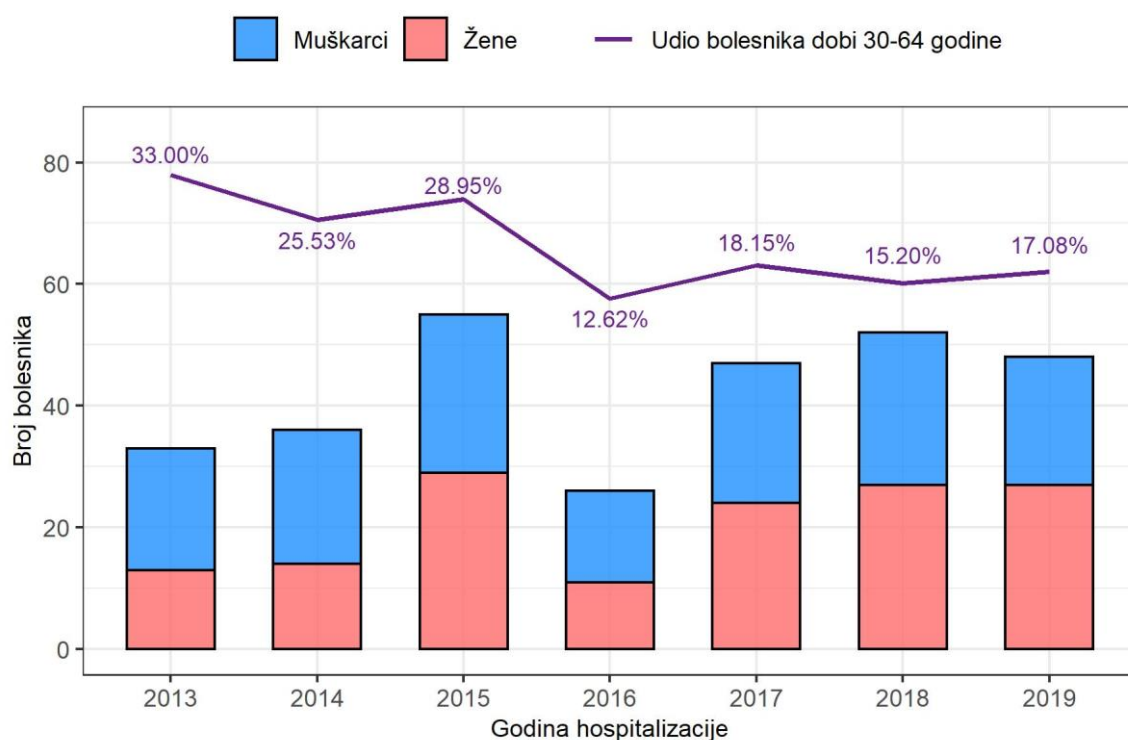
U razdoblju od 1.1.2013. do 31.12.2019. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ bilo je ukupno 1816 hospitalizacija bolesnika s laboratorijski potvrđenom dijagnozom CDI. Raspodjela broja hospitalizacija bolesnika po dobnim i spolnim skupinama prikazana je na Slici 1. S obzirom na prisutnost rekurirajućih CDI, i višekratne hospitalizacije pojedinih pacijenata, 297 hospitalizacija bolesnika dobi 30-64 godine se odnosi na 261 bolesnika, dok se 1444 hospitalizacije bolesnika dobi ≥ 65 godina odnose na 1146 bolesnika.



Slika 1. Raspodjela broja hospitalizacija bolesnika s *Clostridioides difficile* infekcijom (CDI), po dobnim skupinama i spolu, hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

U ukupnom uzorku broja hospitalizacija bolesnika svih dobnih skupina značajno su predominirale žene (binomni test, $p < 0,001$). Raspodjela spolova bila je značajno različita u promatranim dobnim skupinama (Fisherov egzaktni test, $p = 0,003$) pri čemu je udio žena bio najveći u dobnim skupinama 18-29, 30-49 godina i ≥ 80 . Ukupno je bilo 297 hospitalizacija (16,36%) bolesnika dobi 30-64 godine, od čega 152 (51,17%) muškarca i 145 (48,83%) žena.

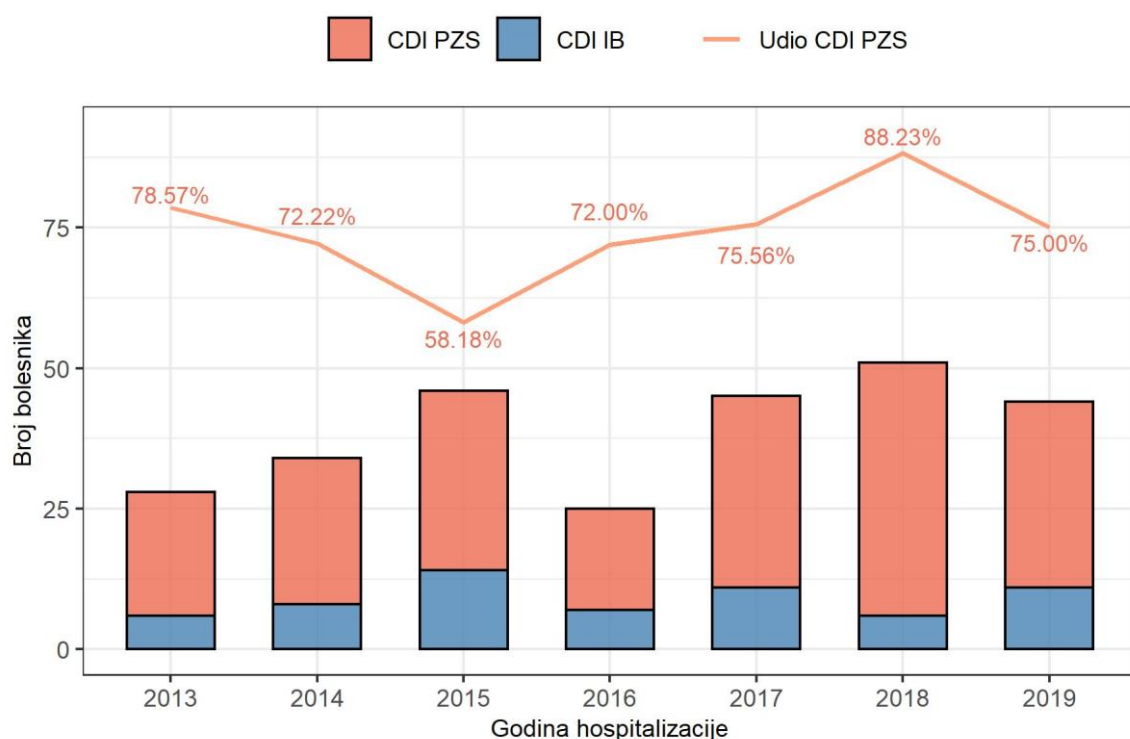
Na Slici 2 prikazana je raspodjela broja hospitalizacija bolesnika po godinama hospitalizacije i spolu, kao i udio broja hospitalizacija bolesnika dobi 30-64 godine s obzirom na ukupni broj hospitalizacija bolesnika s CDI po godinama hospitalizacije. Vidljivo je smanjenje udjela hospitalizacija bolesnika dobne skupine 30-64 godine u ukupnom broju hospitalizacija kroz promatrano razdoblje, pri čemu je raspon udjela kretao od 33,00% u 2013. godini do 12,62% u 2016. godini. Navedeni negativni trend u promatranim godinama studije statistički je značajan (linearna regresija, $p = 0,032$).



Slika 2. Udio broja hospitalizacija bolesnika s *Clostridioides difficile* infekcijom (CDI) dobne skupine 30-64 godine u ukupnom broju hospitalizacija bolesnika s CDI u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ zbog CDI u razdoblju od godine 2013.-2019.

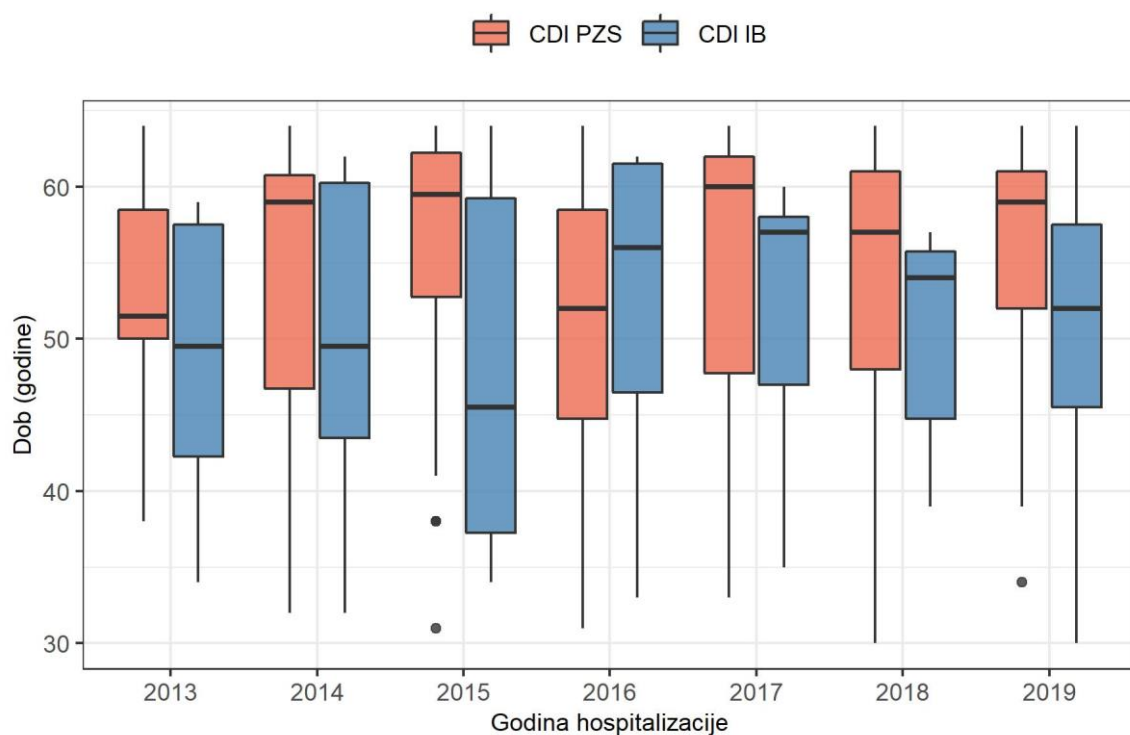
Najveći udio bolesnika dobne skupine 30-64 godine je imao CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi (CDI PZS), njih ukupno 210 (70,95%). Izvanbolnički stečenu CDI (CDI IB) imalo je ukupno 63 (21,28%) bolesnika, a za 23 (7,77%) bolesnika epidemiološke okolnosti razbolijevanja se nisu mogle utvrditi. S obzirom na nedostatak podataka, jedan bolesnik iz dobne skupine 30-64 godine nije se mogao svrstati ni u jednu navedenu skupinu.

U razdoblju od godine 2013. do 2019. u dobnoj skupini 30-64 godine, udio hospitalizacija bolesnika s CDI PZS se po godinama kretao u rasponu od 58,18% (2015. godine) do 88,23% (2018. godine) (Slika 3). U promatranom razdoblju trend kretanja udjela hospitalizacija bolesnika s CDI PZS u odnosu na bolesnike s CDI IB nije se statistički značajno mijenjao (linearna regresija, $p < 0,466$).



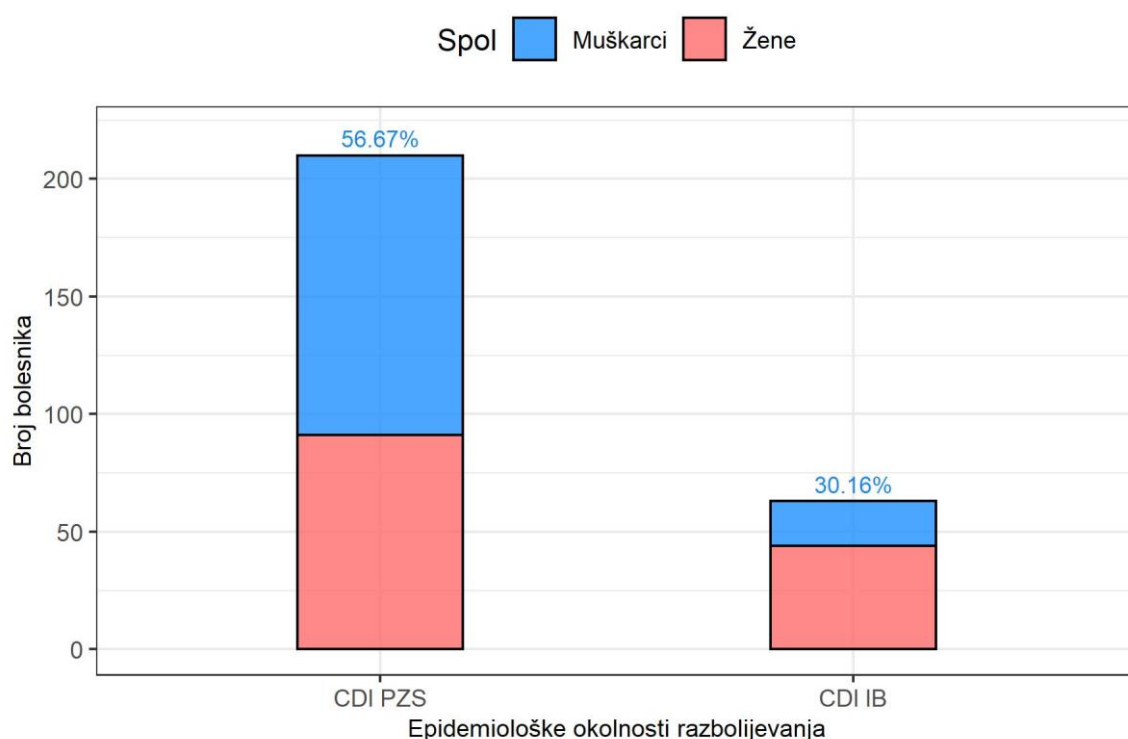
Slika 3. Prikaz broja hospitalizacija bolesnika dobne skupine 30-64 godine hospitaliziranih zbog *Clostridioides difficile* infekcije (CDI), u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019. prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja razvrstanih na CDI povezane sa zdravstvenom skrbi (PZS) i izvanbolnički stečene (IB)

Promatrajući bolesnike dobne skupine 30-64 godine, medijan dobi bolesnika s CDI PZS iznosio je 58 godina (interkvartilni raspon: 49,25 – 61), dok je medijan dobi bolesnika s CDI IB iznosio 53 godine (interkvartilni raspon: 42 – 58,5). Dobna raspodjela promatranih bolesnika prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja prikazana je na Slici 4. U promatranoj dobnoj skupini dob bolesnika s CDI PZS bila je statistički značajno veća od dobi bolesnika s CDI IB (Mann-Whitney U test, $p = 0,002$).



Slika 4. Dobna raspodjela bolesnika s *Clostridioides difficile* infekcijom (CDI) dobne skupine 30-64 godine, hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019., prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja razvrstanih na CDI povezane sa zdravstvenom skrbi (PZS) i izvanbolnički stečene (IB)

Raspodjela bolesnika u skupini bolesnika dobi 30-64 godine prema spolu i prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja prikazana je na Slici 5. Među promatranim bolesnicima s CDI PZS prevladavali su bolesnici muškog spola, dok su u skupini bolesnika s CDI IB prevladavali bolesnici ženskog spola. Razlika u udjelu spolova u navedenim skupinama bolesnika je bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test, $p = 0,001$).

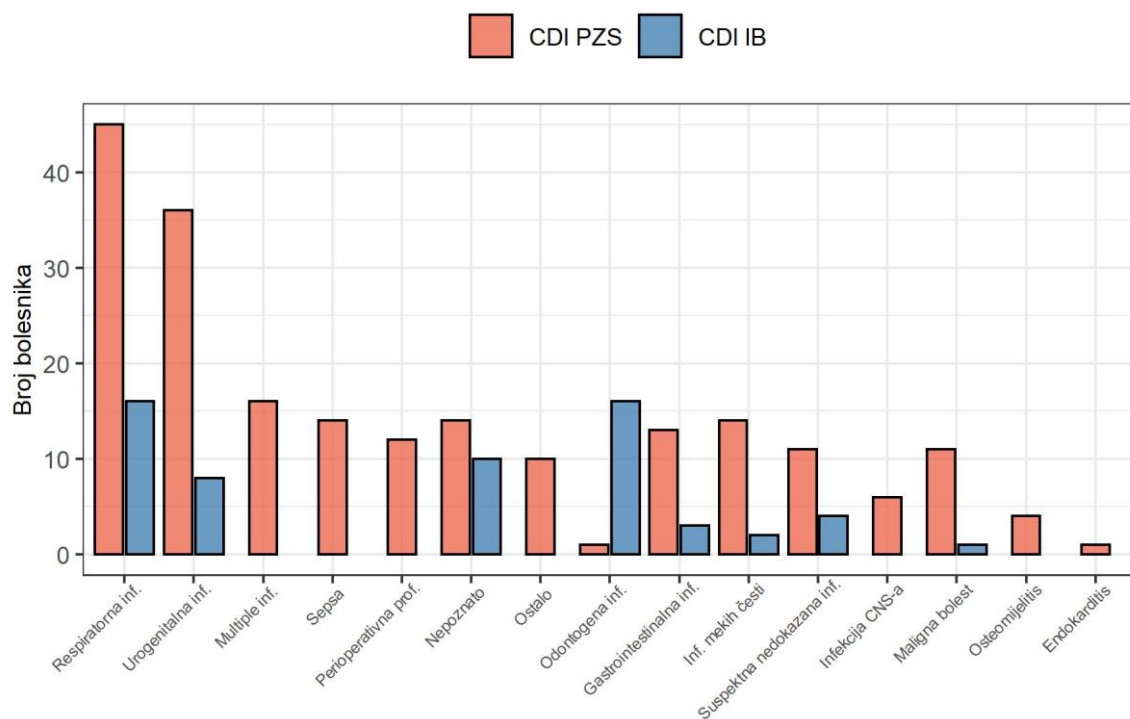


Slika 5. Raspodjela bolesnika s *Clostridioides difficile* infekcijom (CDI) dobne skupine 30-64 godine, prema spolu i prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja razvrstanih na CDI povezane sa zdravstvenom skrbi (PZS) i izvanbolnički stečene (IB), hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

Vrste bolesti zbog kojih su promatrani bolesnici liječeni, a potom razvili CDI, razvrstane prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja prikazane su na Slici 6.

Među 210 pacijenata s CDI PZS kao najčešće infekcije koje su prethodile CDI utvrđene su: respiratorne kod 45 (21,4%), urogenitalne kod 36 (17,1%) te multiple infekcije kod 16 (7,6%) pacijenata.

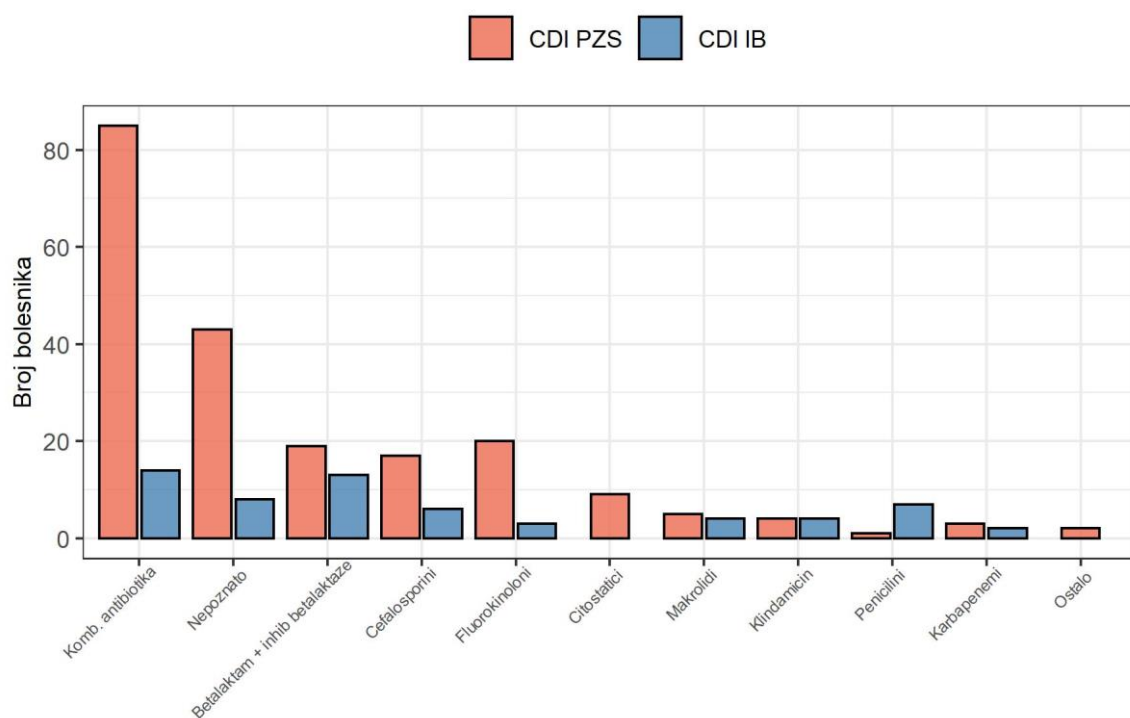
Kod 63 pacijenta s CDI IB kao najčešće infekcije koje su prethodile CDI utvrđene su: respiratorne kod 16 (25,4%), odontogene kod 16 (25,4%) i urogenitalne infekcije kod 8 (12,7%) pacijenata. Fisherovim egzaktnim testom ($p < 0,001$) utvrđena je statistički značajna razlika među vrstama prethodećih infekcija prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja.



Slika 6. Vrste prethodno liječenih bolesti koje su pretpostavljeni okidači *Clostridioides difficile* infekcije (CDI) kod bolesnika dobne skupine 30-64 godine, prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja razvrstanih na CDI povezane sa zdravstvenom skrbi (PZS) i izvanbolnički stečene (IB), hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

Prethodno korišteni lijekovi za koje se pretpostavlja da su bili okidači za razvoj CDI su prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja prikazani na Slici 7.

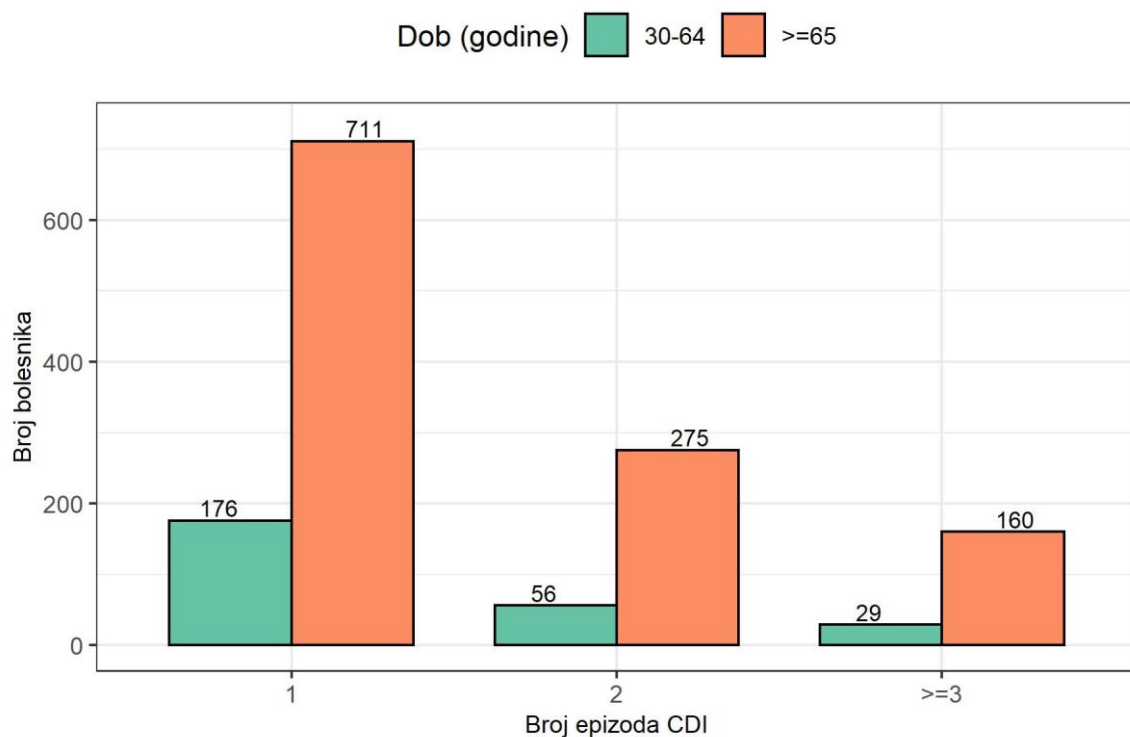
Među bolesnicima s CDI PZS prije razvoja CDI njih čak 85 (40,5%) primalo je kombinaciju dva ili više antibiotika. Fluorokinolone je primalo 20 (9,5%), a beta-laktame u kombinaciji s inhibitorima beta-laktamaze primalo je 19 (9,0%) bolesnika. Među bolesnicima s CDI IB kao najčešći okidači utvrđeni su: kombinacija dva ili više antibiotika kod 14 (22,2%), beta-laktami u kombinaciji s inhibitorima beta-laktamaze kod 13 (20,6%) te klindamicin kod 7 (11,1%) bolesnika. Postoji statistički značajna razlika pretpostavljenih okidača CDI prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja (Fisherov egzakti test, $p < 0,001$).



Slika 7. Pretpostavljeni okidači za razvoj *Clostridioides difficile* infekcije (CDI) kod bolesnika dobne skupine 30-64 godine, prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja razvrstanih na CDI povezane sa zdravstvenom skrbi (PZS) i izvanbolnički stečene (IB), hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

U dobnoj skupini 30-64 godine, tijekom promatranog razdoblja je ukupno 85 (32,57%) bolesnika imalo više od jedne epizode CDI, dok ih je 176 liječeno samo od prve CDI epizode. Raspon broja rekurencija, tj. ponovljenih epizoda CDI, kretao se od 1 do 8 rekurentnih epizoda, a ukupno je bilo 97 hospitalizacija zbog rekurentnih CDI u toj dobnoj skupini. U dobnoj skupini ≥ 65 godina ukupno je 435 (37,96%) bolesnika imalo više od jedne epizode CDI, dok ih je 711 liječeno samo od prve CDI epizode. Raspon broja rekurencija također se kretao od 1 do 8 rekurentnih epizoda, a ukupno su bile 563 hospitalizacije zbog rekurentnih CDI u toj dobnoj skupini. Pritom, u ukupni broj epizoda CDI uračunate su samo epizode s dostupnim podacima o broju epizode. Nije utvrđena statistički značajna razlika u udjelu bolesnika s rekurentnim epizodama CDI u promatranim dobnim skupinama (Fisherov egzaktni test, $p = 0,118$).

Na Slici 8 prikazani su bolesnici dobnih skupina 30-64 godine i ≥ 65 godina prema broju epizoda CDI u promatranom razdoblju. Nije pronađena statistički značajna razlika u raspodjeli broja epizoda CDI između navedenih dobnih skupina (Fisherov egzaktni test, $p = 0,255$). U dobnoj skupini 30-64 godine ukupno je 176 (67,4%) bolesnika imalo 1 epizodu CDI, 56 (21,5%) bolesnika imalo je 2 epizode CDI, a 29 (11,1%) bolesnika 3 ili više epizoda CDI. U dobnoj skupini ≥ 65 godina ukupno je 711 (62,0%) bolesnika imalo 1 epizodu CDI, 275 (24,0%) bolesnika imalo je 2 epizode CDI, a 160 (14,0%) bolesnika 3 ili više epizoda CDI.

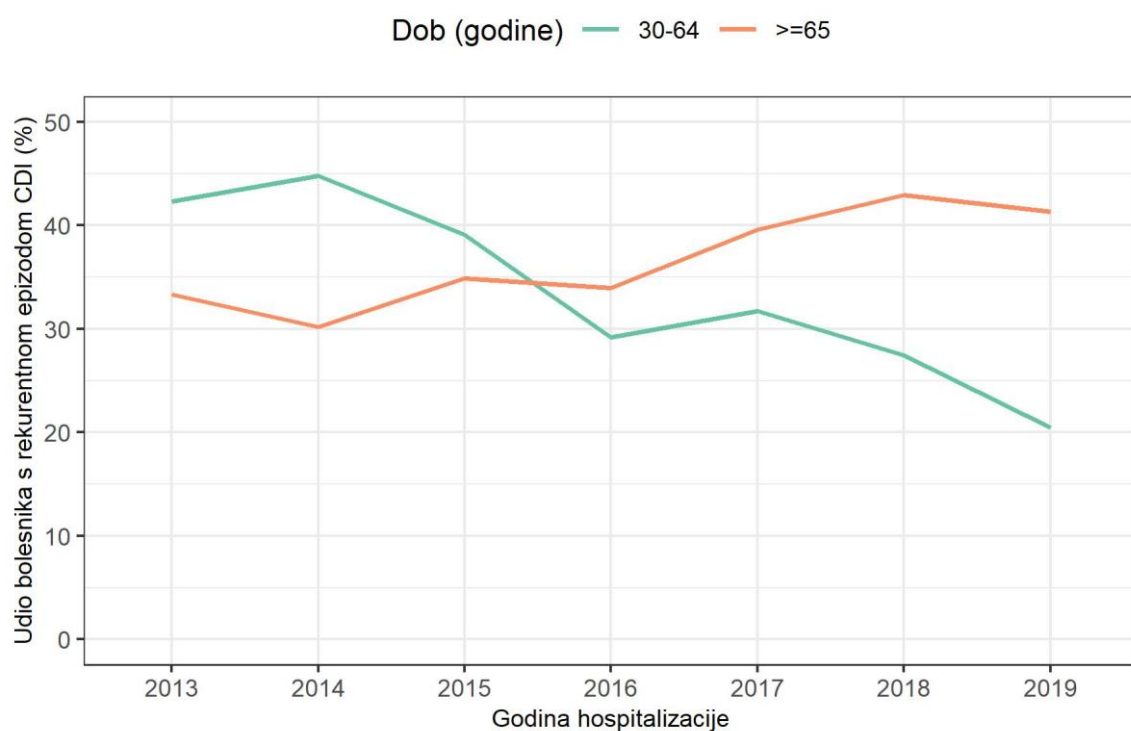


Slika 8. Broj epizoda *Clostridioides difficile* infekcije (CDI) kod bolesnika dobne skupine 30-64 godine i ≥ 65 godina, hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

Udio bolesnika s rekurentnim CDI je u dobnoj skupini 30-64 godine kojima je prva CDI bila CDI PZS iznosio 23,46% (42 bolesnika; podatci nedostaju za 45 bolesnika), dok je udio bolesnika s rekurentnim CDI među bolesnicima kojima je prva CDI bila CDI IB iznosio 16,39% (10 bolesnika; podatci nedostaju za 6 bolesnika), što se nije pokazalo statistički značajnom razlikom (Fisherov egzaktni test, $p = 0,284$).

Udio bolesnika s rekurentnim CDI promatrajući po godinama studije za dobne skupine bolesnika 30-64 godine (N = 261) te ≥ 65 godina (N = 1146) prikazan je na Slici 9.

Statistička analiza pokazala je značajan negativan trend u udjelu bolesnika s rekurentnim epizodama CDI u dobnoj skupini 30-64 godine (linearna regresija, $p = 0,002$). S druge strane, u dobnoj skupini ≥ 65 godina uočen je značajan pozitivan trend u udjelu bolesnika s rekurentnim epizodama CDI u promatranom razdoblju (linearna regresija, $p = 0,007$).



Slika 9. Prikaz udjela broja bolesnika s rekurentnim epizodama *Clostridioides difficile* infekcije (CDI) dobni skupina 30-64 godine i ≥ 65 godina, hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

Rizik rekurencije CDI analiziran je u bolesnika dobne skupine 30-64 godine multivarijantnom logističkom regresijom na skupu prediktora iz prve epizode CDI koji je uključivao dob, spol, trajanje hospitalizacije, antibiotik za koji se pretpostavlja da je bio okidač za razvoj CDI, McCabe skor, kliničku težinu bolesti, epidemiološke okolnosti razbolijevanja, temperaturu, broj leukocita, koncentraciju kreatinina u krvi i status pokretnosti, hipovolemiju, krv u stolici te povraćanje. Najbolji podskup prediktora za predviđanje rizika rekurencije CDI odabran je metodom *lasso* i uključivao je dob i spol bolesnika te statuse pokretnosti, hipovolemije i renalne insuficijencije, pri čemu su u Tablici 1 prikazani koeficijenti i p-vrijednosti navedenih prediktora. Iz prikazanih vrijednosti vidljiva je značajna, ali relativno slaba povezanost između pokretnosti bolesnika dobne skupine 30-64 godine i rekurencije CDI, pri čemu je utjecaj ostalih varijabli u modelu eliminiran. Ipak, dobiveni model nije se pokazao uspješnim u predviđanju rekurencije CDI kod bolesnika dobne skupine 30-64 godine, pri čemu senzitivnost modela iznosi 0%. Drugim riječima, relativno slaba povezanost pokretnosti bolesnika dobne skupine 30-64 godine i rekurencije nije bila dovoljna za pouzdano predviđanje rekurencije CDI.

Tablica 1: Model multivarijantne logističke regresije korišten za predviđanje rekurencije CDI kod bolesnika dobi 30-64 godine hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ zbog CDI u razdoblju od godine 2013.-2019.

Varijabla	Koeficijent	<i>p</i>
Dob	0,046	0,154
Spol (žensko → muško)	0,468	0,379
Pokretnost (ne → da)	1,064	0,045
Hipovolemija (ne → da)	0,188	0,762
Renalna insuficijencija (ne → da)	16,957	0,990

Usporedba McCabe skora, ATLAS skora i ATLAS skora umanjenog za bodove dobi u promatranim dobnim skupinama, bez obzira na epidemiološke okolnosti razbolijevanja, prema broju CDI epizode prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2: Usporedba McCabe i ATLAS skora među bolesnicima dobi 30-64 godine te ≥ 65 godina, po hospitalizacijama u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ zbog CDI u razdoblju od godine 2013.-2019., s obzirom na prisutnost rekurencije

	Bolesnici s CDI ¹ dobi 30-64 g. N = 296*		<i>p</i> ⁴	Bolesnici s CDI dobi ≥ 65 g. N = 1442**		<i>p</i> ⁴
	Prva CDI epizoda Med. ² (I.R.) ³ N = 199	Rekurentne CDI epizode Med. (I.R.) N = 97		Prva CDI epizoda Med. (I.R.) N = 879	Rekurentne CDI epizode Med. (I.R.) N = 563	
McCabe skor	1 (1)	1 (1)	0,068	2 (1)***	2 (1)	0,582
ATLAS skor	4 (3)****	3 (3)	0,017	6 (3)*****	5 (3)	< 0,001
ATLAS skor umanjen za bodove dobi	4 (3)****	3 (3)	0,009	4 (2)*****	3 (3)	< 0,001

¹CDI: *Clostridioides difficile* infekcija; ²Med.: medijan; ³I.R.: interkvartilni raspon; ⁴: Mann-Whitney U test; *: Nedostaju podatci za 1 pacijenta; **: Nedostaju podatci za 2 pacijenta; ***: Nedostaju podatci za 3 pacijenta; ****: Nedostaju podatci za 92 pacijenta; *****: Nedostaju podatci za 323 pacijenta

Usporedba epidemioloških i kliničkih obilježja u bolesnika s rekurentnim CDI dobne skupine 30-64 godine i ≥ 65 godina prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3: Usporedba epidemioloških i kliničkih obilježja među bolesnicima liječenih zbog rekurentne CDI dobi 30-64 godine te ≥ 65 godina, hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

Varijabla	Bolesnici s rekurentnom CDI ¹ dobi 30-64 g. (N = 97)	Bolesnici s rekurentnom CDI dobi ≥ 65 g. (N = 563)	p^4
	N (%)	N (%)	
Spol			
Ženski	43 (44,33%)	330 (58,62%)	0,011
Muški	54 (55,67%)	233 (41,38%)	
Epidemiološke okolnosti razbolijevanja			
CDI povezana sa zdravstvenom skrbi	73 (75,26%)	501 (88,99%)*	< 0,001
Izvanbolnički stečena CDI	12 (12,37%)	25 (4,44%)	0,006
Neodređeno	12 (12,37%)	35 (6,22%)	0,051
Klinička težina bolesti			
Blaga / umjereno teška	68 (70,10%)	278 (49,38%)*	< 0,001
Teška	27 (27,84%)	227 (40,32%)	0,018
Teška komplicirana	2 (2,06%)	58 (10,30%)	0,007
Prisutne komplikacije			
Subileus / ileus	1 (1,03%)	5 (0,89%)	1
Toksični megakolon	0 (0%)	4 (0,71%)	1
Hipotenzija i šok	1 (1,03%)	56 (9,95%)	0,001
Ostale komplikacije	0 (0%)	2 (0,36%)	1
	Med.² (I.R.)³	Med. (I.R.)	p^5
McCabe skor	1 (1)	2 (1)*	< 0,001
ATLAS skor	3 (3)**	5 (3)***	< 0,001
ATLAS skor umanjen za bodove dobi	3 (3)**	3 (3)***	0,001

¹CDI: *Clostridioides difficile* infekcija; ²Med.: medijan; ³I.R.: interkvartilni raspon; ⁴: Fisherov egzaktni test; ⁵: Mann-Whitney U test; *: Nedostaju podatci za 2 pacijenta; **: Nedostaju podatci za 26 pacijenata; ***: Nedostaju podatci za 97 pacijenata

Od ostalih komplikacija u skupini pacijenata dobi od 30 do 65 godina najčešće su bile: hipokalijemija kod 21 (7,1%), respiratorna insuficijencija kod 6 (2,0%) i pleuralni izljev kod 6 (2,0%) pacijenata. U dobnoj skupini pacijenata starijih od 65 godina najčešće komplikacije su bile: hipokalijemija kod 155 (10,7%), dekompenzacija srca kod 81 (5,6%) i pleuralni izljev kod 63 (4,4%) pacijenta.

Usporedba kliničkih i laboratorijskih obilježja u bolesnika s rekurentnim CDI dobne skupine 30-64 godine i ≥ 65 godina prikazana je u Tablici 4.

Tablica 4: Usporedba kliničkih i laboratorijskih obilježja među bolesnicima liječenih zbog rekurentne CDI dobi 30-64 godine te ≥ 65 godina, hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

Varijabla	Bolesnici s rekurentnom CDI ¹ dobi 30-64 g. (N = 97)	Bolesnici s rekurentnom CDI dobi ≥ 65 g. (N = 563)	Broj valjanih podataka	<i>p</i>
	S.V.² (S.D.)³	S.V. (S.D.)	N (%)	
Maksimalna tjelesna temperatura u uhu (°C)	37,82 (0,87)	37,78 (0,81)	658 (99,70%)	0,645⁵
Maksimalan broj stolica u 24 h	7 (4)	8 (5)	591 (89,55%)	0,516⁶
Broj leukocita u KKS ⁴ ($\times 10^9/L$)	13,76 (7,04)	15,75 (10,82)	656 (99,39%)	0,020⁵
Kreatinin u serumu ($\mu\text{mol/L}$)	83 (31)	94 (56)	652 (98,79%)	< 0,001⁶
Albumini u serumu (g/L)	31,51 (7,17)	28,91 (7,12)	539 (81,67%)	0,006⁵
	N (%)	N (%)		<i>p</i>⁷
Kreatinin > 1.5 x bazalne vrijednosti	8 (8,25%)	108 (19,18%)	655 (99,24%)	0,006
Prisutna renalna insuficijencija	8 (8,25%)	133 (23,62%)	443 (67,12%)	0,081
Primjesa krvi u stolici	7 (7,22%)	28 (4,97%)	405 (61,36%)	0,070
Prisutno povraćanje	9 (9,29%)	68 (12,08%)	423 (64,09%)	0,676
Znaci hipovolemije ili šoka	20 (20,62%)	228 (40,50%)	437 (66,21%)	0,148

¹CDI: *Clostridioides difficile* infekcija; ²S.V.: srednja vrijednost; ³S.D.: standardna devijacija; ⁴KKS: kompletna krvna slika; ⁵: Studentov t-test; ⁶: Mann-Whitney U test; ⁷: Fisherov egzaktni test

Inicijalno liječenje i ishodi rekurentnih CDI među hospitalno liječenim bolesnicima dobi 30-64 godine i ≥ 65 godina prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Usporedba inicijalnog liječenja i ishoda rekurentnih CDI među bolesnicima dobi 30-64 godine te ≥ 65 godina, hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u razdoblju od godine 2013.-2019.

Varijabla	Bolesnici s rekurentnom CDI¹ dobi 30-65 g. (N = 97)	Bolesnici s rekurentnom CDI dobi ≥ 65 g. (N = 563)	p^5
	N (%)	N (%)	
Inicijalno primijenjeno liječenje			
Metronidazol per os	18 (18,56%)*	86 (15,28%)**	0,361
Vankomicin per os	75 (77,32%)	422 (74,96%)	0,608
Vankomicin per os + Metronidazol intravenski	3 (3,09%)	52 (9,24%)	0,046
Liječenje u JIM² zbog CDI	1 (1,03%)	11 (1,95%)	0,702
Premинуli	2 (2,06%)	47 (8,35%)	0,033
	Med.³ (I.R.)⁴	Med. (I.R.)	p^6
Trajanje hospitalizacije (dani)	10 (5)	10 (5)	0,065

¹CDI: *Clostridioides difficile* infekcija; ²JIM: jedinica intenzivne medicine; ³Med.: medijan; ⁴I.R.: interkvartilni raspon; ⁵: Fisherov egzaktni test; ⁶: Mann-Whitney U test; *: Nedostaju podatci za 1 pacijenta; **: Nedostaju podatci za 3 pacijenta

8. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je udio bolesnika radnoaktivne dobi promatranih u našoj studiji od 18,89% nešto manji u usporedbi s rezultatima velike retrospektivne analize Pechal i suradnika iz 2016. godine, u kojoj je u razdoblju od 2001. do 2010. godine ukupno bolnički liječeno 2,3 milijuna bolesnika s laboratorijski potvrđenom dijagnozom CDI diljem SAD-a, a među njima je 28,85% pripadalo dobnoj skupini mlađih odraslih (18-64 godine), no navedena studija iznosi podatke za nešto širu dobnu skupinu (31).

Populacijsko istraživanje iz 2015. godine iz SAD-a provedeno na 15 461 bolesniku ustanovilo je da udio mlađih odraslih bolesnika u ukupnom uzorku bolesnika s laboratorijski potvrđenom dijagnozom CDI iznosi 38,92% (32). Takvi rezultati pokazuju dvostruki veći udio bolesnika te dobne skupine u usporedbi s našim istraživanjem.

Udio žena od 57,8% u ukupnom uzorku bolesnika svih dobi s CDI u našoj analizi prati rezultate dobivene istraživanjem u našoj Klinici u vremenskom razdoblju od siječnja 2013. do prosinca 2016. godine. U ukupnom uzorku od 776 bolesnika s laboratorijski potvrđenom dijagnozom CDI udio žena iznosio je 56,9% (10).

Iako su u ukupnom uzorku bolesnika svih dobi s CDI u našoj studiji značajno prevladavale žene, zanimljivo je da su upravo u promatranoj dobnoj skupini 30-64 godine predominirali muškarci s udjelom od 51,2%. U podskupini bolesnika dobi 50-64 godine taj je postotak bio još veći i iznosio je 54,0%.

Dosadašnje studije pokazuju uglavnom predominaciju bolesnika ženskog spola među bolesnicima liječenim od CDI. Udio žena u prethodno navedenoj retrospektivnoj analizi hospitalno liječenih bolesnika s CDI u SAD-u godine 2001.-2010. iznosio je 58,7% (31). U populacijskom istraživanju iz SAD-a na 15 461 bolesniku udio žena u ukupnom broju bolesnika s CDI bez obzira na epidemiološke okolnosti razbolijevanja iznosio je 56,5% (32).

Populacijska studija iz 2011. godine provedena u Minnesoti pratila je epidemiologiju bolesnika svih dobnih skupina s laboratorijski potvrđenom dijagnozom CDI u vremenskom razdoblju od 14 godina. U ukupnom uzorku od 150 bolesnika dobne skupine 18-65 godina koji su zadovoljili kriterije studije, najveći je udio (58,0%) imao CDI IB (33) što je u suprotnosti s rezultatima ovog istraživanja u kojem su u dobnoj skupini 30-64 godine predominirali CDI PZS (70,95%).

Rezultate slične našima pokazala je multicentrična studija iz 2019. godine koja je nastojala po prvi put detaljno istražiti epidemiologiju CDI u azijsko-pacifičkoj regiji. Deskriptivna studija provedena u 40 bolnica diljem 13 zemalja te regije pokazala je da je najveći udio CDI kod bolesnika svih dobnih skupina povezan sa zdravstvenom skrbi (53,6%). Izvanbolnički stečena CDI činila je 16,5% svih slučajeva CDI. Za 22,0% bolesnika s CDI nije bilo moguće utvrditi epidemiološke okolnosti razbolijevanja (34).

Podatci dobiveni u istraživanju u našoj Klinici iz 2018. godine na uzorku od 776 bolesnika s CDI svih dobnih skupina sugeriraju da je najveći udio bolesnika imao CDI PZS (75,8%). Udio CDI IB iznosio je 21,9%, a za 15,9% bolesnika s CDI nije se utvrdila epidemiološka okolnost razbolijevanja (10). Takvi su rezultati u skladu s rezultatima ovog istraživanja.

Približno podjednak udio CDI PZS (49,12%) i CDI IB (50,88%) u bolesnika s CDI dobne skupine 18-65 godina zabilježen je u istraživanju iz 2015. godine iz SAD-a provedenom na 15 461 bolesniku (32).

Komparativna studija iz 2019. godine nastojala je usporediti bolesnike s CDI svih dobnih skupina s različitim epidemiološkim okolnostima razbolijevanja. Istraživanje je provedeno na 762 bolesnika u Sjevernoj Irskoj u vremenskom razdoblju od 4 godine. Za razliku od našeg istraživanja sa značajnom predominacijom muškaraca u CDI PZS (56,67%) i žena u CDI IB (69,84%), ovo je istraživanje pokazalo vrlo ujednačene udjele spolova kod obje navedene skupine. Bolesnici ženskog spola činili su većinu i u skupini bolesnika s CDI PZS s udjelom od 65,7% i u skupini bolesnika s CDI IB s udjelom od 65,8 (35).

S druge strane, manja populacijska studija iz 2018. godine na uzorku od 176 bolesnika s CDI svih dobnih skupina pokazala je da bolesnici muškog spola čine većinu u obje navedene epidemiološke skupine. Tako je udio bolesnika muškog spola u skupini bolesnika s CDI PZS iznosio 56,72%, a u skupini bolesnika s CDI IB iznosio je 65,52% (36).

Populacijska studija iz 2013. godine proučavala je izvanbolnički stečene CDI kod 984 bolesnika svih dobnih skupina u 8 američkih saveznih država u razdoblju od 2009. do 2011. godine. Udio žena u ukupnom broju bolesnika s CDI IB u toj je studiji iznosio 66,6% (37).

Za razliku od istraživanja provedenog u našoj Klinici 2018. godine na uzorku od 776 bolesnika s CDI svih dobnih skupina u kojem je zabilježen značajan porast udjela bolesnika s CDI PZS, (10) ovo istraživanje nije zabilježilo značajnu promjenu udjela bolesnika s CDI PZS dobi 30-64 godine u odnosu na bolesnike s CDI IB.

Istraživanje iz 2020. godine iz SAD-a pratilo je trendove CDI na populaciji od više od 15 000 bolesnika svih dobnih skupina u vremenskom razdoblju od 2011. do 2017. godine. Podatci su se prikupljali u 34 okruga u 10 američkih saveznih država. Promatrajući epidemiološke okolnosti razbolijevanja, od 15 461 bolesnika u 2011. godini, ukupno je 10 177 (65,82%) bolesnika imalo CDI PZS, a njih 5284 (34,18%) imalo je CDI IB. Rezultati iz 2017. godine pokazali su da je od ukupno 15 512 bolesnika njih 7973 (51,4%) imalo CDI PZS, a 7539 (48,6%) bolesnika imalo je CDI IB (18). Za razliku od našeg istraživanja u kojem nije zabilježen značajan trend promjene udjela CDI PZS u odnosu na CDI IB u bolesnika dobi 30-64 godine, ovo je istraživanje zabilježilo smanjenje broja CDI PZS i povećanje broja CDI IB u navedenom vremenskom razdoblju.

Manje retrospektivno istraživanje iz 2019. godine proučavalo je epidemiologiju CDI u bolesnika svih dobnih skupina u jednoj tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi u Portugalu. Rezultati te studije pokazali su statistički značajan porast udjela CDI IB ($p = 0,003$) tijekom vremenskog razdoblja od 6 godina. S druge strane, udio CDI PZS značajno se smanjivao tijekom vremena (38) što u našoj studiji na uzorku bolesnika dobi 30-64 godine nije primijećeno.

Podatci dobiveni 2018. godine u našoj Klinici na uzorku od 776 bolesnika s CDI svih dobnih skupina pokazali su značajan porast udjela bolesnika s CDI PZS tijekom promatranog razdoblja od siječnja 2013. do prosinca 2016. godine. Udio bolesnika s CDI PZS kretao se u rasponu od 79,5% do 85,8% ($p = 0,0395$) (10).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da su bolesnici dobi 30-64 godine s CDI PZS statistički značajno stariji od bolesnika s CDI IB iste dobnje skupine. Takvi su rezultati u skladu s dosadašnjim istraživanjima, koja su se uglavnom odnosila na bolesnike svih dobi. Primjerice, populacijska studija iz Minnesote iz 2011. godine na ukupnom uzorku od 150 bolesnika s CDI svih dobnih skupina utvrdila je značajno veću dob bolesnika s CDI PZS (72 godine) naspram dobi bolesnika s CDI IB (50 godina) (33).

Izloženost antibiotskoj terapiji kao potencijalnom okidaču za razvoj CDI (35,39,40) značajno se razlikuje među bolesnicima s CDI svih dobnih skupina ovisno o epidemiološkim okolnostima razbolijevanja (33).

Tako je manja populacijska studija iz 2018. godine na uzorku od 176 bolesnika s CDI svih dobnih skupina pokazala da je 94,0% bolesnika s CDI PZS prije razvoja CDI neposredno bilo izloženo antibiotskoj terapiji. S druge strane, udio bolesnika s CDI IB koji je prije razvoja CDI bio izložen antibiotskoj terapiji iznosio je 86,2%. Medijan broja antibiotika korišten u skupini bolesnika s CDI PZS iznosio je 2, dok je kod bolesnika s CDI IB on iznosio 1 (36). Zanimljivo je spomenuti da je u našem istraživanju najčešće korišten antibiotik kao potencijalni okidač za razvoj CDI kod bolesnika dobi 30-64 godine bez obzira na epidemiološke okolnosti razbolijevanja upravo bila kombinacija 2 ili više antibiotika. To svakako dovodi u pitanje opravdanosti korištenja dvojne antibiotske terapije s obzirom na negativne posljedice koje ona može donijeti.

Meta-analiza provedena na 8 velikih studija na 30 184 bolesnika s CDI svih dobnih skupina kao najčešće korištene antibiotike za koje se pretpostavlja da su bili okidač za razvoj CDI IB navode klindamicin (OR 20,43, 95% CI 8,50–49,09), fluorokinolone (OR 5,65, 95% CI 4,38–7,28) i cefalosporine (OR 4,47, 95% CI 1,60–12,50) (39).

Jedno manje istraživanje iz 2020. godine na 125 bolesnika s CDI svih dobnih skupina kao najčešće pretpostavljene okidače za razvoj CDI IB navodi karbapeneme (25,7%), fluorokinolone (24,3%) i treću generaciju cefalosporina (18,6%) (41).

Opservacijska studija iz 2016. godine provedena na 590 bolesnika dobi ≥ 18 godina u vremenskom razdoblju od 7 godina kao pretpostavljene okidače za razvoj CDI u bolesnika s CDI PZS navodi cefalosporine treće generacije (35,5%), fluorokinolone (28,1%) te amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom (21,2%). U skupini bolesnika s CDI IB iste dobi kao najčešći okidači za razvoj CDI navode se amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom (15,0%), cefalosporini treće generacije (7,1%) te fluorokinoloni (5,3%) (42).

Komparativna intervencijska studija Bonda i suradnika iz 2016. godine provedena u 9 bolnica u Australiji kao najčešće okidače za razvoj CDI u skupini bolesnika dobi ≥ 16 godina s CDI PZS navodi beta-laktame u kombinaciji s inhibitorima beta-laktamaze (58%), cefalosporine treće generacije (34%) te metronidazol (28%) (43).

Rezultati dobiveni u našem istraživanju slažu se s rezultatima dobivenim 2018. godine u našoj Klinici na uzorku od 776 bolesnika s CDI svih dobnih skupina. Kao najčešći pretpostavljeni okidač u skupini bolesnika s CDI PZS dobi 30-64 godine ostala je kombinacija dvaju ili više antibiotika (38,8% u 2018. naspram 40,5% u 2021. godini). Fluorokinoloni, beta-laktami u kombinaciji s inhibitorima beta-laktamaze i cefalosporini kao ostali najčešći potencijalni okidači za razvoj CDI bili su i najčešći okidači prikazani u studiji iz 2018. godine (10). I u skupini bolesnika s CDI IB dobi 30-64 godine identificirani su isti antibiotici kao pretpostavljeni okidači za razvoj CDI koji su prikazani u istraživanju iz 2018. godine, (10) međutim kombinacija dvaju ili više antibiotika u našem je istraživanju sada predominirala i bila je najčešći potencijalni okidač za razvoj CDI.

Vrste bolesti zbog kojih su promatrani bolesnici liječeni, a potom razvili CDI, u skupini bolesnika s CDI PZS u ovom istraživanju slijede rezultate dobivene 2018. godine na uzorku od 776 bolesnika svih dobnih skupina na našoj Klinici. U toj skupini i dalje predominiraju urogenitalne (23,3% u 2018. naspram 17,1% u 2021. godini) i respiratorne infekcije (19,6% u 2018. naspram 21,4% u 2021. godini) kao mogući okidači razvoju CDI (10). U skupini bolesnika s CDI IB kao najčešći okidač za razvoj CDI i dalje predominiraju respiratorne (26,2%

u 2018. naspram 25,4% u 2021. godini) infekcije. Udio urogenitalnih infekcija kao okidača za razvoj CDI IB nešto je manji u odnosu na rezultate iz 2018. godine (18,9% u 2018. naspram 12,7% u 2021. godini) dok su odontogene infekcije postale češći okidač razvoju CDI IB (18,0% u 2018. naspram 25,4% u 2021. godini) (10). Odontogene infekcije kao česte infekcije čije liječenje može potencijalno dovesti do CDI IB i klindamicin kao čest potencijalni okidač za razvoj CDI IB u bolesnika dobi 30-64 godine, sugeriraju potrebu edukacije stomatologa o povezanosti klindamicina i postantimikrobnog proljeva.

Udio rekurentnih epizoda CDI kod bolesnika svih dobnih skupina kreće se u različitim rasponima u različitim studijama. Primjerice, jedan pregled literature na 128 referenci navodi da će 18-35% bolesnika svih dobnih skupina s CDI bez obzira na epidemiološke okolnosti razbolijevanja razviti barem još jednu epizodu CDI u vremenskom razdoblju 2-8 tjedana (44). Drugi pregled literature iz 2018. godine na 39 članaka navodi da se udio rekurentnih CDI kod bolesnika s CDI IB kreće u rasponu 8-28% (45). Veliko populacijsko istraživanje iz 2015. godine iz SAD-a provedeno na 15 461 bolesniku navodi da se udio rekurentnih epizoda kod bolesnika s CDI PZS svih dobnih skupina kreće u rasponu 5-50%, s prosječnom vrijednošću od 20% (32).

Populacijska studija iz Minnesote iz 2011. godine na uzorku od 349 bolesnika s CDI svih dobnih skupina navodi udio od 30,0% rekurentnih epizoda CDI kod bolesnika s CDI PZS dok je taj udio kod bolesnika s CDI IB iznosio 28,0% (33).

Retrospektivna, opservacijska studija iz 2019. godine iz SAD-a na uzorku od 46 097 bolesnika svih dobnih skupina s dijagnozom CDI u vremenskom razdoblju od 4 godine prikazuje značajno veći udio rekurentnih epizoda CDI kod bolesnika dobi ≥ 65 godina (65,5 %) u odnosu na bolesnike dobi 18-64 godine (33,3%) (46). Naše je istraživanje pokazalo da udio bolesnika liječenih od rekurentnih epizoda CDI u dobnoj skupini 30-64 godine iznosi 32,57%.

Iako se starija životna dob smatra najznačajnijim čimbenikom rizika za razvoj rekurencije CDI, naše je istraživanje utvrdilo podjednaku raspodjelu broja rekurentnih epizoda CDI kod bolesnika dobne skupine 30-64 godine i ≥ 65 godina.

Više je studija pokušalo otkriti rizične čimbenike koji bi s velikom vjerojatnošću mogli predvidjeti rekurenciju CDI (47–49). Jedna meta-analiza objedinila je rezultate 48 istraživanja u kojoj su istraživači u razmatranje uzeli samo bolesnike s CDI dobi ≥ 18 godina. Kao najznačajniji čimbenici rizika za razvoj rekurencije CDI u svih odraslih navode se: nastavak antibiotske terapije za druge infekcije nakon dijagnoze CDI (OR: 4,23; 95% CI: 2,10-8,55; $p < 0,001$), konkomitantno liječenje antacidima (OR: 2,15; 95% CI: 1,13-4,08; $p = 0,019$) te starija dob (OR: 1,62; 95% CI: 1,11-2,36; $p = 0,0012$) (50).

Rizik rekurencije CDI u bolesnika dobne skupine 30-64 godine u našem je istraživanju analiziran multivarijantnom logističkom regresijom na ukupno 14 prediktora iz prve epizode CDI. Iako je ustanovljena statistički značajna, ali relativno slaba, ovisnost između pokretnosti i rekurencije, ona nije dovoljna za predviđanje rekurencije CDI u bolesnika dobi 30-64 godine. Za razliku od grupe bolesnika svih dobi, na populaciji bolesnika koja je promatrana u ovom istraživanju, primijenjenom metodom nisu se uspjeli utvrditi čimbenici rizika za rekurenciju CDI među nizom promatranih epidemioloških, kliničkih i laboratorijskih parametara.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su se bolesnici s rekurentnim CDI dobne skupine 30-64 godine i ≥ 65 godina značajno razlikovali po komorbiditetima (McCabe skor) i po težini bolesti (ATLAS korigiran za dob). Klinička obilježja pratila je i značajna razlika u laboratorijskim obilježjima među navedenih dobnim skupinama od kojih su se značajnim pokazali broj leukocita u KKS, kreatinin i albumini u serumu. Time je naše istraživanje potvrdilo rezultate retrospektivnog, kohortnog istraživanja iz 2011. godine provedenog u SAD-u na 255 bolesnika s CDI svih dobnih skupina koje kao glavne laboratorijske parametre kao markere težine CDI navodi pozitivnu anamnezu na maligne bolesti, visoke leukocite u KKS, nisku razinu albumina te vrijednost kreatinina $> 1,5x$ premorbidne vrijednosti (51).

Naše je istraživanje pokazalo i značajnu razliku u konačnom ishodu među bolesnicima s rekurentnim CDI dobne skupine 30-64 godine i ≥ 65 godina. Stopa smrti među bolesnicima s rekurentnom CDI dobi 30-64 godine bila je značajno niža od one zabilježene među bolesnicima dobi ≥ 65 godina koja je iznosila 8,35% i u skladu je sa smrtnošću zabilježenom 2019. godine u istraživanju u našoj Klinici koje je promatralo ishode u 1073 hospitalizacije bolesnika s CDI svih dobnih skupina. U tom je istraživanju stopa smrti kod prve hospitalizacije zbog CDI iznosila 11,8% dok je kod hospitalizacije zbog prve rekurentne epizode CDI iznosila 8,7% (52).

9. ZAKLJUČCI

Podatci analizirani u ovom istraživanju pokazali su da je među zbog CDI hospitalno liječenim bolesnicima dobi 30-64 godine udio bolesnika s rekurentnim CDI podjednak kao i među bolesnicima dobne skupine ≥ 65 godina.

Bolesnici dobi 30-64 godine s rekurentnim CDI imaju značajno nižu stopu smrti u usporedbi s bolesnicima dobi 30-64 godine, dok se po potrebi liječenja u JIL-u i dužini hospitalizacije nisu značajno razlikovali.

Među bolesnicima dobi 30-64 godine s CDI nema značajne razlike među udjelima bolesnika s rekurentnim CDI s obzirom na promatrane epidemiološke okolnosti razbolijevanja tijekom prve epizode CDI.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Mirjani Balen Topić na neizmjernom trudu, stručnom vodstvu, ali i na strpljenju tijekom višemjesečne analize podataka i pisanja ovog rada.

Također velika zahvala statističaru Kristianu Boduliću na svesrdnoj pomoći u obradi podataka i stručnom objašnjenju statističke analize istih.

Zahvalu upućujem i svojim roditeljima kao nepresušnom izvoru ljubavi i bezuvjetne podrške sve ove godine te prijateljima i kolegama koji su mi tijekom studiranja uvijek pružali oslonac i davali poticaj da hrabro kročim dalje.

11. LITERATURA

1. Mohr KI. History of antibiotics research. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;398: 237–72.
2. Nicolaou KC, Rigol S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. Vol. 71, *Journal of Antibiotics*. Nature Publishing Group; 2018. p. 153–84.
3. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: Lessons for the future? *Yale J Biol Med*. 2017;90(1):135–45.
4. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am*. 2001;85(1):149–85.
5. Mullish BH, Williams HRT. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2018;18(3):237–41.
6. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases - 9th Edition [Internet].
7. Sandhu BK, McBride SM. *Clostridioides difficile*. Vol. 26, *Trends in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2018. p. 1049–50.
8. Coia JE, Kuijper EJ. The ESCMID study group for *Clostridium difficile*: History, role and perspectives. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Adv Exp Med Biol; 2018. p. 245–54.
9. Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K. National age group trends in *Clostridium difficile* infection incidence and health outcomes in United States Community Hospitals. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1).
10. Bogdanić N, Balen Topić M. High recurrence and in-hospital mortality rates, and rising proportion of healthcare-associated *Clostridium difficile* infections in a university hospital in Croatia. *Infect Dis (London, England)*. 2018;50(11–12):874–7.
11. Tortora G., Funke B., Case C., Weber D. BW. *Microbiology: An Introduction* - Google Knjige [Internet]. 2019. Available from: https://books.google.hr/books/about/Microbiology.html?id=-8CgBwAAQBAJ&source=kp_book_description&redir_esc=y
12. Warriner K, Xu C, Habash M, Sultan S, Weese SJ. Dissemination of *Clostridium*

- difficile in food and the environment: Significant sources of *C. difficile* community-acquired infection?. Vol. 122, *Journal of Applied Microbiology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 542–53.
13. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:1–9.
 14. Begovac J i suradnici. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada. 2019.
 15. Postma N, Kiers D, Pickkers P. The challenge of *Clostridium difficile* infection: Overview of clinical manifestations, diagnostic tools and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46:S47–50.
 16. Borali E, Ortisi G, Moretti C, Stacul EF, Lipreri R, Gesu G Pietro, et al. Community-acquired *Clostridium difficile* infection in children: A retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2015;47(10):842–6.
 17. Borali E, De Giacomo C. *Clostridium difficile* infection in children: A review. Vol. 63, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 130–40.
 18. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes . *N Engl J Med*. 2020; 382(14):1320–30.
 19. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. Vol. 61, *Disease-a-Month*. Mosby Inc.; 2015. p. 181–206.
 20. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Allerberger F, Bouza E, Coia JE, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(S2):1–26.
 21. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *clostridium difficile* infections. Vol. 108, *American Journal of Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol*; 2013. p. 478–98.
 22. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult

- antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. Vol. 22, World Journal of Gastroenterology. World J Gastroenterol; 2016. p.3078–104.
23. van Dorp SM, Kinross P, Gastmeier P, Behnke M, Kola A, Delmée M, et al. Standardised surveillance of *Clostridium Difficile* Infection in European acute care hospitals: A pilot study, 2013. Eurosurveillance. 2016;21(29).
 24. Van Dorp SM, Smajlovic E, Knetsch CW, Notermans DW, De Greeff SC, Kuijper EJ. Clinical and Microbiological Characteristics of *Clostridium difficile* Infection Among Hospitalized Children in the Netherlands. Clin Infect Dis. 2017;64(2):192–8.
 25. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Vol. 66, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2018. p. 1–48.
 26. Czepiel J, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A. Colitis Pseudo Membranosa / *Clostridium D*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019
 27. Liubakka A, Vaughn BP. *Clostridium difficile* infection and fecal microbiota transplant. AACN Adv Crit Care. 2016;27(3):324–37.
 28. Dinleyici M, Vandenplas Y. *Clostridium difficile* Colitis Prevention and Treatment. Adv Exp Med Biol. 2019;1125:139–46.
 29. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2017.
 30. H. Wickham. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. 2016;(Springer-Verlag New York).
 31. Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K. National age group trends in *Clostridium difficile* infection incidence and health outcomes in United States Community Hospitals. BMC Infect Dis. 2016;16(1).
 32. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. N Engl J Med. 2015;372(9):825–34.

33. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, et al. The epidemiology of community-acquired clostridium difficile infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):89–95.
34. Collins DA, Sohn KM, Wu Y, Ouchi K, Ishii Y, Elliott B, et al. Clostridioides difficile infection in the Asia-Pacific region. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):42–52.
35. Maisa A, Ross G, Verlander NQ, Fairley D, Bradley DT, Patterson L. Comparing the epidemiology of community- and hospital-associated clostridium difficile infections in northern Ireland, 2012–2016: A population data linkage and case–case study. *Epidemiol Infect*. 2019;147.
36. Kumar S, Chis Ster I, Pollok R, Muscat I, Planche TD. The epidemiology of community clostridium difficile infection: A five-year population-based study on the bailiwick of Jersey, Channel Islands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(5):603–7.
37. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C, et al. Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*. 2013;173(14):1359–67.
38. Sintra S, Taveira F, Canha C, Carvalho A, Simão A. Epidemiology of Clostridium difficile infection in Portugal: Experience at a tertiary care hospital. Vol. 60, *European Journal of Internal Medicine*. *Eur J Intern Med*; 2019. p. e11–3.
39. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DDK, Sferra TJ, et al. Community-associated clostridium difficile infection antibiotics: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(9):1951–61.
40. Esteban-Vasallo MD, Naval Pellicer S, Domínguez-Berjón MF, Cantero Caballero M, Asensio, Saravia G, et al. Age and gender differences in Clostridium difficile-related hospitalization trends in Madrid (Spain) over a 12-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(6):1037–44.
41. Al Assaad R, Dakessian A, Bachir R, Bizri AR, El Sayed M. Significance of Clostridium difficile in community-acquired diarrhea in a tertiary care center in Lebanon. *Sci Rep*. 2020;10(1).
42. 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. *Med (United States)*. 2016;95(23).
43. Bond SE, Boutlis CS, Yeo WW, Pratt WAB, Orr ME, Miyakis S. The burden of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection in a non-metropolitan setting. *J Hosp Infect*. 2017;95(4):387–93.
 44. De Roo AC, Regenbogen SE, De Roo AC, Regenbogen SE. *Clostridium difficile* Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):49–57.
 45. Ofori E, Ramai D, Dhawan M, Mustafa F, Gasperino J, Reddy M. Community-acquired *Clostridium difficile*: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. *J Hosp Infect*. 2018;99(4):436–42.
 46. Mollard S, Lurienne L, Heimann SM, Bandinelli PA. Burden of *Clostridium* (*Clostridioides*) *difficile* infection during inpatient stays in the USA between 2012 and 2016. *J Hosp Infect*. 2019;102(2):135–40.
 47. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection?. Vol. 18, *Clinical Microbiology and Infection*. *Clin Microbiol Infect*; 2012. p. 21–7.
 48. Welfare MR, Lalayiannis LC, Martin KE, Corbett S, Marshall B, Sarma JB. Co-morbidities as predictors of mortality in *Clostridium difficile* infection and derivation of the ARC predictive score. *J Hosp Infect*. 2011;79(4):359–63.
 49. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, et al. Prospective Derivation and Validation of a Clinical Prediction Rule for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1206–14.
 50. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. Vol. 70, *Journal of Hospital Infection*. *J Hosp Infect*; 2008. p. 298–304.
 51. Lungulescu OA, Cao W, Gatskevich E, Tlhabano L, Stratidis JG. CSI: A severity index for *Clostridium difficile* infection at the time of admission. *J Hosp Infect*. 2011;79(2):151–4.
 52. Vidović K, Bogdanić N, Balen Topić M. *Clostridioides difficile* infection treatment

guidelines adherence and comparison of treatment outcomes of the first, non-severe disease episode between oral metronidazole and vancomycin group: a single tertiary center retrospective study. Vol. 51, Infectious Diseases. Infect Dis (Lond); 2019. p. 554–7.

12. ŽIVOTOPIS

Kristijan Harak je rođen 25. travnja 1997. godine u Dubrovniku. Od 2003. do 2011. godine pohađao je Osnovnu školu kardinala Stepinca u Neumu te Osnovnu školu Vladimira Pavlovića u Čapljini. Svoje školovanje nastavio je u Gimnaziji Metković koju s izvrsnim uspjehom završava 2015. godine. Ljubav prema čovjeku i prirodnim znanostima nagnala ga je da upiše Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu čiji je redovni student od 2015. godine do danas.

Dobitnik je Dekanove nagrade za izvrstan uspjeh u akademskoj godini 2018./2019. Tijekom svog akademskog obrazovanja kao demonstrator djelovao je u sklopu Katedre za histologiju i embriologiju, Katedre za mikrobiologiju i parazitologiju te Katedre za patofiziologiju. Aktivni je član Sportske udruge studenata medicine SportMEF, Studentske sekcije za dermatovenerologiju te Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju. Kao student prezenter, 2020. godine, sudjelovao je na 16. po redu CROSS-u, Međunarodnom hrvatskom studentskom summitu biomedicinskih znanosti i mladih istraživača, a 2021. godine, kao student prezenter, i na 5. rusko-hrvatskom simpoziju patofiziologije. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.