

# Postantimikrobna dijareja: prikaz bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka u razdoblju 2010.-2015.

---

**Livajić, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:514831>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marija Livajić

POSTANTIMIKROBNA DIJAREJA: PRIKAZ BOLESNIKA LIJEČENIH U KLINICI ZA  
INFEKTIVNE BOLESTI KBC RIJEKA U RAZDOBLJU 2010.-2015.

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marija Livajić

POSTANTIMIKROBNA DIJAREJA: PRIKAZ BOLESNIKA LIJEČENIH U KLINICI ZA  
INFEKTIVNE BOLESTI KBC RIJEKA U RAZDOBLJU 2010.-2015.

Diplomski rad

Rijeka, 2017.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Ivica Pavić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

Pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Biserka Trošelj-Vukić, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Đurđica Cekinović, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Darinka Vučković, dr. med.

Rad sadrži 33 stranice, 0 slika, 14 tablica, 34 literaturna navoda.

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod .....  | 1  |
| 1.1. Etiologija i patogeneza postantimikrobne dijareje .....     | 1  |
| 1.2. Klinička slika .....  | 1  |
| 1.3. Dijagnoza .....   | 2  |
| 1.4. Rizični čimbenici za razvoj postantimikrobne dijareje ..... | 3  |
| 1.5. Klasifikacija postantimikrobne dijareje .....               | 4  |
| 1.6. Terapija .....  | 4  |
| 1.7. Rekurentne infekcije i kliconoštvo .....                    | 5  |
| 2. Svrha rada .....  | 7  |
| 3. Ispitanici i postupci .....                                   | 8  |
| 4. Rezultati .....   | 9  |
| 5. Rasprava .....  | 19 |
| 6. Zaključak .....   | 26 |
| 7. Sažetak .....   | 27 |
| 8. Summary .....   | 28 |
| 9. Literatura .....  | 29 |
| 10. Životopis .....  | 33 |

## **Popis skraćenica i akronima**

PAD- postantimikrobna dijareja

SIRS- systemic inflammatory response syndrome

EIA-GDH- enzyme immunoassay- glutamate dehydrogenase

EIA-toksin A/B- enzyme immunoassay- toksin A/B

RT-PCR- real time- polymerase chain reaction

IPP- inhibitori protonske pumpe

MOF- multi organ failure

NAP-1/027- soj 'North American Pulsed Field Type 1' s PCR ribotipom 027

i.v.- intra venski

KBC- Klinički bolnički centar

CRP- C-reaktivni protein

IBIS- Integrirani bolnički informacijski sustav

JIL- Jedinica intenzivnog liječenja

GIT- gastrointestinalni sustav

VRE- vankomicin rezistentni enterokok

AAD- antibiotic-associated diarrhea

CHC- Clinical hospital center

## 1. Uvod

### 1.1. Etiologija i patogeneza postantimikrobne dijareje

*Clostridium difficile* je gram-pozitivna anaerobna bakterija sa svojstvom sporulacije i produkcije toksina. Predstavlja primarni uzrok nozokomijalne dijareje u razvijenim zemljama. Sama bakterija nije invazivna, a njezini faktori virulencije su toksini (toksin A i B) koje stvara te ujedno predstavljaju osnovu za nastanak postantimikrobne dijareje (PAD). Netoksigeni sojevi bakterije ne mogu izazvati bolest. *C. difficile* se prenosi feko-oralnim putem. Do unosa bakterije može nastupiti u njenom vegetativnom obliku ili u obliku spore. Ako je organizam u obliku spore, u debelom crijevu će se dogoditi germinacija tj. prelazak u vegetativni oblik. Mjesto razmnožavanja *C. difficile* je debelo crijevo, točnije kripte. Savršeno okruženje je oštećena normalna flora u debelom crijevu, uzrokovana prethodnom primjenom antibiotika, stvarajući prednost *C. difficile* te slobodu prekomjernog razmnožavanja. Već spomenuti faktori virulencije, toksin A i B, izazivaju upalu i oštećenje sluznice. Toksin A djeluje enterotoksično, lokalno privlači neutrofile i monocite. Toksin B je citotoksičan i oštećuje epitelne stanice sluznice debelog crijeva te je 1000 puta toksičniji od toksina A, ali ne može djelovati bez njegove prisutnosti. Slijedom navedenoga dolazi do razvoja kolitisa, stvaranja pseudomembrana te nastanka dijareje<sup>1-4</sup>.

### 1.2. Klinička slika

Simptomi PAD-a su dijareja (više od 3 neformirane stolice u 24 h), abdominalni grčevi ili osjetljivost abdomena. Mogući je nalaz sluzi i okultne krvi u stolici, ali su melena i hematokezija rijetki. Pacijenti se prezentiraju subfebrilnom temperaturom (37-37,9°C) i leukocitozom ( $>10 \times 10^9/L$ ). Komplikacije koje možemo vidjeti u sklopu teže slike PAD-a su dehidracija, elektrolitski disbalans (hipokalijemija, hiponatremija), hipoalbuminemija ( $<30$

g/L), hipotenzija, paralitički ileus, toksični megakolon, perforacija crijeva, akutna bubrežna ozljeda, sistemni upalni odgovor (SIRS), sepsa i smrt<sup>4</sup>.

### 1.3. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih simptoma uz dokaz toksigenog soja *C. difficile* u stolici ili endoskopskim/histološkim dokazom pseudomembrana u kolonu<sup>4,5</sup>. Postoje različiti dijagnostički testovi za dokazivanje *C. difficile* u stolici. Kultura stanica je najstarija tehnika koja je predstavljala zlatni standard za dokazivanje prisutnosti *C. difficile* u stolici, međutim ne pokazuje je li prisutan toksigeni soj bakterije i rezultat se dobije tek za 7 dana. Direktni test stanične citotoksičnosti dokazuje prisutnost toksina B za 48-72 h. Glutamat dehidrogenaza imunokromatografski test (EIA-GDH) detektira glutamat dehidrogenazu-protein koji *C. difficile* proizvodi u velikoj količini. Rezultati su brzo gotovi, ali ne razlikuje toksigeni od netoksigenih sojeva. Predstavlja dobar test probira. *C. difficile* imunokromatografski test (EIA-toksin A/B) detektira toksigeni soj te su rezultati brzo gotovi. Konačno, molekularna metoda reakcija lančane polimeraze u realnom vremenu (RT-PCR od engl real time- polymerase chain reaction) koja detektira gene za proizvodnju toksina (tcdA, tcdB, tcdC) te daje rezultate u 45 minuta, ali je skupa. Budući da svaki test ima svoje prednosti i mane, koristi se kombinacija testova u 2 ili 3 koraka. Najčešće se koristi kombinacija EIA-GDH i EIA-toksin A/B kao prvi korak te RT-PCR kao drugi korak. Uzorci stolice poslani u laboratorij na testiranje bi trebali uvijek biti neformirane stolice. Nužno je da budu prisutni i klinički simptomi koji se uklapaju u sliku PAD-a, te prethodna uporaba antibiotika u povijesti bolesti. Pozitivni testovi bez kliničkih simptoma idu u prilog asimptomatskog kliconoštva. Postoje iznimke, primjerice pacijenti koji su razvili ileus te nemaju više stolice ili pacijenti s poremećenim mentalnim statusom koji nisu u stanju kontrolirano dati uzorak stolice. Za takve pacijente se umjesto uzorka stolice može uzeti



perirektalni bris i napraviti RT-PCR. Bitno je naglasiti da je potrebno samo jednom testirati stolicu. Višestruko testiranje nema korist jer može dovesti do porasta lažno pozitivnih rezultata zbog učestalog korištenja testova niske osjetljivosti (EIA-toksin A/B). Jedini slučaj kad je dozvoljeno ponavljajuće testiranje je pojavnost epidemijskog soja *C. difficile*<sup>1,2,6,7,8,9</sup>. Novi soj *C. difficile* je pronađen 1980. godine i dobio naziv 'North American Pulsed Field Type 1' s PCR ribotipom 027 (NAP-1/027). Njegova značajka je povećana proizvodnja toksina A (16x), toksina B (23x), proizvodnja dodatnog binarnog toksina, rezistencija na fluorokinolone te veća mogućnost sporulacije. Kod ovog soja nalazimo deleciju i 'frameshift' mutaciju STOP kodona *tcdC* gena koji ima inhibitornu funkciju, točnije, blokira transkripciju toksina (*tcdA* i *tcdB* gen) u ranoj fazi bakterijskog životnog ciklusa te na taj način dolazi do pojačane proizvodnje toksina. Binarni toksin je sličan jeta toksinu *C. perfringens*. Iako *in vitro* postoji njegov enterotoksičan učinak, njegova uloga u PAD-u nije do kraja razjašnjena. PAD uzrokovan ovim sojem ima težu sliku bolesti<sup>4,10-12</sup>.

#### **1.4. Rizični čimbenici za razvoj postantimikrobne dijareje**

Za razvoj PAD-a postoje različiti rizični čimbenici. Općeniti rizični faktori za PAD su antibiotska terapija, starija dob (>65 godina), prethodna rekurentna epizoda PAD-a, komorbiditeti (kronična bubrežna bolest, upalna bolest crijeva, kronična opstruktivna plućna bolest, krvožilne bolesti), korištenje inhibitora protonske pumpe (IPP), nedavna hospitalizacija te produljeni boravak u bolnici, kemoterapija i korištenje nazogastrične sonde<sup>3,13</sup>. Postantimikrobna dijareja je, gotovo uvijek dokazano, uzrokovana antibiotskom terapijom. Simptomi se javljaju obično nakon 2 tjedna od antibiotske terapije, ali i do nekoliko mjeseci nakon. Fluorokinoloni, penicilini, klindamicin i cefalosporini su najčešći antibiotici povezani s PAD-om no i ostali antibiotici se dovode u svezu s PAD-om. Nema zabilježenog slučaja povezanosti aminoglikozida i PAD-a<sup>3-6</sup>.

## 1.5. Klasifikacija postantimikrobne dijareje

Postantimikrobna dijareja ima različite prezentacije bolesti. Hornov indeks težine bolesti se koristi za njenu klasifikaciju. Postoji blaga (proljevanje jedini simptom), umjerena (teža slika, bez komplikacija), teška (teže komplikacije uključujući hipoalbuminemiju, leukocitozu, abdominalnu osjetljivost ili razina kreatinina  $>133 \mu\text{mol/L}$  ili 1,5 puta veća razina od premorbidnih vrijednosti) i fulminantna bolest (životno ugrožavajuće stanje, vrućica  $>38,5^\circ\text{C}$ , leukocitoza  $>35 \times 10^9/\text{L}$  ili leukopenija  $<2 \times 10^9/\text{L}$ , laktatna acidoza, paralitički ileus, toksični megakolon, višestruko organsko zatajenje (MOF), sepsa i laktati  $>2,2 \text{ mmol/L}$ )<sup>1,3,14</sup>.

## 1.6. Terapija

Pravilno odabrana terapija je nužna za izlječenje PAD-a. Prvi korak je obustava antimikrobne terapije koja uzrokuje PAD ako ju pacijent još uvijek koristi. Sljedeći korak je odgovarajuća antibiotska terapija za PAD. Terapija izbora za blagu i umjerenu bolest je metronidazol per os (3x500 mg 10-14 dana ili 4x250 mg 10-14 dana). Za tešku bolest se koristi vankomicin per os (4x125 mg 10-14 dana). U slučaju komplicirane bolesti se uz vankomicin može dati i metronidazol intravenski (i.v. 500 mg svakih 8 h). Administracija vankomicina i.v. nema koristi za PAD jer svoje djelovanje postiže lokalno, a dat peroralno se ne apsorbira u crijevu te najveću koncentraciju postiže ako se uzima per os. U slučaju ileusa, toksičnog megakolona, nemogućnosti peroralnog unosa ili pogoršanja bolesti nakon 5-7 dana moguća je administracija vankomicina intrakolonski Foleyevim kateterom u rektum (0,5-1 g otopljen u 1-2 L fiziološke otopine svakih 4-12 h)<sup>1,3,4,13,15,16</sup>. Postoje i druge terapijske opcije oko kojih još uvijek nisu usuglašene smjernice i prema kojima se okrećemo u slučaju terapijskog neuspjeha 3.-5. dana terapije. Pozitivan terapijski odgovor bi predstavljalo smanjenje broja stolica, poboljšanje njene konzistencije, kliničke slike i laboratorijskih parametara, a bez razvoja dodatnih simptoma ili komplikacija<sup>17</sup>. Antibiotik koji se također

koristi za liječenje PAD-a od 2011. godine je fidaksomicin (2x200 mg 10 dana) koji djeluje baktericidno te istodobno ne oštećuje prirodnu floru debelog crijeva. Daje nešto bolje rezultate od navedenih antibiotika<sup>18,19</sup>. Kao alternativa se spominje antibiotik tigeciklin za težu kliničku sliku dijareje<sup>20</sup>. Za terapijske opcije postoje i neantibiotski lijekovi kao probiotici, ali se u konačnici ne preporučuju za PAD<sup>4</sup>. Tolevamer i kolestiramin su anionski polimeri koji vežu toksine *C. difficile*, međutim dokazalo se da nisu dovoljni kao samostalna terapija. Ako se daju uz vankomicin vežu se na njega te onemogućavaju njegovo djelovanje<sup>4,20</sup>. Intravenski imunoglobulin se smatrao mogućim terapijskim rješenjem, ali nije učinkovit kao samostalna antibiotska terapija<sup>1,21</sup>. Među posljednjim istraživanjima su monoklonalna i poliklonalna antitijela kao dodatna terapija uz antibiotsku<sup>22,23</sup>. Terapijska opcija u vidu transplantacije je bakterioterapija, točnije fekalna transplantacija fecesa od zdravog donora<sup>4,17,24</sup>. Rezultati ove metode su odlični. Konačno, u slučaju komplikacija potrebne su kirurške metode. Najčešća je subtotalna kolektomija s krajnjom ileostomom. Alternativa je ileostoma ('diverting' ileostoma) uz lavažu debelog crijeva i instilaciju vankomicina te primanje metronidazola i.v. tokom 10 dana. Ova tehnika ima nižu smrtnost te je sačuvan veći dio crijeva<sup>5,13,17</sup>. U najtežem slučaju se radi totalna kolektomija<sup>17</sup>.

### **1.7. Rekurentne infekcije i kliconoštvo**

Najveći izazov PAD-a su rekurentne infekcije. Čak 25 % pacijenata doživi rekurentnu epizodu dijareje kroz 30 dana nakon završetka terapije<sup>25</sup>. Postoje dva termina koje je nužno razlikovati: relaps i reinfekcija. Relaps je nova epizoda PAD-a u periodu 2-8 tjedana nakon zadnje epizode. Reinfekcija se događa nakon 8 tjedana<sup>25,26</sup>. Postoje različiti rizični faktori za rekurentnu infekciju: starija dob, prethodna rekurentna epizoda, korištenje antibiotika između epizoda, komorbiditeti, korištenje IPP-a, nedavna i produljena hospitalizacija, Hornov indeks bolesti 3 i 4 i epidemijski soj NAP-01/027<sup>14,25</sup>. Niži rizik imaju osobe s povišenom razinom

IgG antitijela na kraju antibiotske terapije<sup>10,11,14</sup>. S obzirom na broj rekurentnih epizoda te kliničku sliku terapija se drugačije prilagođava. Terapija za prvu rekurentnu epizodu je obično ista kao i inicijalna. Za drugi relaps se preporuča vankomicin 'tapered' ili 'pulsed' tehnikom. 'Tapered' tehnikom se postepeno smanjuje doza. Isprekidanom 'pulsed' tehnikom se lijek daje s razmakom od par dana. Druga opcija je fidaksomicin<sup>4,17</sup>. U slučaju multiplih rekurentnih epizoda preporuča se fekalna transplantacija<sup>4,17,27</sup>. Postoji slučaj kad su ljudi zaštićeni od nastanka PAD-a, a to je asimptomatsko kliconoštvo<sup>11</sup>. Za kliconoše nije potrebna antibiotska terapija, iako je moguće da tijekom vremena razviju simptome<sup>5,28</sup>. Najveći problem s kliconošama je epidemiološke prirode jer u njih nalazimo češće kontaminaciju njihove kože i okoline<sup>28</sup>. Zbog higijenskih mjera te sprječavanja potencijalne epidemije *C. difficile*, potrebno je da osoblje u bolnicama pere ruke sapunom i vodom, a ne alkoholom jer su spore *C. difficile* rezistentne na alkohol<sup>1,4,5,11</sup>.

Konačno, PAD je bolest koja izaziva povećan mortalitet u hospitaliziranih pacijenata na 13 % za razliku od pacijenata bez PAD-a, 2,7 %<sup>12</sup>. Stoga je razjašnjavanje pravilnih higijenskih mjera, dijagnostike i terapije nužno da bi se zaustavio rast incidencije postantimikrobne dijareje.

## 2. Svrha rada

Svrha ove retrospektivne studije je prikaz pacijenata s postantimikrobnom dijarejom uzrokovanom *C. difficile* u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka. Promatrani vremenski period obuhvaća 6 godina, u periodu od početka 2010. godine do kraja 2015. godine. Studija uključuje 24 pacijenta. Pokazuje osnovne sociodemografske značajke, laboratorijske vrijednosti, rizične čimbenike te nam daje uvid o učestalosti postantimikrobne dijareje, koju dobnu skupinu najčešće zahvaća i učestalost određenih rizičnih čimbenika za ovu bolest među pacijentima. S obzirom na iracionalnu uporabu antibiotika, koji su osnovni precipitirajući čimbenik za postantimikrobnu dijareju, ovaj diplomski rad će dati uvid na antibiotike koji najčešće uzrokuju postantimikrobnu dijareju te istodobno dati upozorenje za potrebom njihove racionalnije upotrebe da bi se umanjila incidencija postantimikrobne dijareje.

### **3. Ispitanici i postupci**

Ova retrospektivna studija se sastoji od podataka iz medicinske dokumentacije povijesti bolesti 24 pacijenta, liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka koji su hospitalizirani u vremenskom periodu od 2010. godine do 2015. godine. Njihovi medicinski podaci su sukladno odobrenju Etičkog povjerenstva KBC Rijeka korišteni uvidom u arhivu povijesti bolesti pacijenata. Napravljena je statistika deskriptivnom analizom u programu Microsoft Excell 2016. Za određene kliničke znakove (razina tjelesne temperature), laboratorijske vrijednosti (broj bijelih krvnih stanica, neutrofilnih granulocita, kreatinina, C-reaktivnog proteina, albumina) te procjenu težine stadija bolesti (Hornov indeks) smo koristili podjele po uzoru na relevantnu literaturu na polju postantimikrobne dijareje<sup>1,3,13,14,17,25,29</sup>.

#### 4. Rezultati

Analizirali smo podatke 24 pacijenta liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka uvidom u medicinsku dokumentaciju. U tablici 1 prikazana je spolna raspodjela pacijenata.

Tablica 1. Spolna raspodjela pacijenata

| Spol     | Udio pacijenata |     |
|----------|-----------------|-----|
|          | N               | %   |
| Muškarci | 10              | 42  |
| Žene     | 14              | 58  |
| Ukupno   | 24              | 100 |

Prosječna dob ispitanika iznosila je 73 godine ( $\pm 16,5$ ). Prosječno trajanje postantimikrobne dijareje bilo je 14,2 dana ( $\pm 6,4$ ). Prosječan broj stolica u pacijenata je bio 8, u rasponu 4-20 stolica. U tablici 2 se navodi raspodjela razine tjelesne temperature napravljena po uzoru na literaturu<sup>1</sup>. Najveći broj pacijenata je bio subfebrilan ( $37-37,9^{\circ}\text{C}$ )- 29 % te afebrilan ( $\leq 36,9^{\circ}\text{C}$ )- 29 %. U rasponu tjelesne temperature  $38-38,4^{\circ}\text{C}$  je bilo 13 % pacijenata, dok je 21 % pacijenata imalo tjelesnu temperaturu  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ . Kod 8 % pacijenata nema zabilježenih vrijednosti tjelesne temperature u povijesti bolesti.

Tablica 2. Raspodjela razine tjelesne temperature u pacijenata

| Tjelesna temperatura (°C) | Udio pacijenata |     |
|---------------------------|-----------------|-----|
|                           | N               | %   |
| ≤36,9                     | 7               | 29  |
| 37-37,9                   | 7               | 29  |
| 38-38,4                   | 3               | 13  |
| ≥38,5                     | 5               | 21  |
| Nepoznato                 | 2               | 8   |
| Ukupno                    | 24              | 100 |

Tablica 3 navodi raspodjelu broja leukocita podijeljenu u četiri skupine po uzoru na literaturu<sup>1</sup>. Prva skupina je u rasponu  $2-10 \times 10^9/L$  (što predstavlja normalan broj leukocita) u kojoj se nalazi 41 % pacijenata, druga skupina je u rasponu  $10-15 \times 10^9/L$  sa 21 % bolesnika, treća skupina je u rasponu  $15-35 \times 10^9/L$  sa 38 % pacijenata te četvrta skupina u rasponu  $\leq 2 \times 10^9/L$  ili  $\geq 35 \times 10^9/L$  u kojoj nije niti jedan pacijent.

Tablica 3. Raspodjela broja leukocita u pacijenata

| Broj leukocita u krvi ( $\times 10^9/L$ ) | Udio pacijenata |     |
|---|-----------------|-----|
|   | N               | %   |
| 2-10                                      | 10              | 41  |
| 10-15                                     | 5               | 21  |
| 15-35                                     | 9               | 38  |
| ≤2 ili ≥35                                | 0               | 0   |
| Ukupno                                    | 24              | 100 |



Razina neutrofilnih granulocita je podijeljena u tri skupine što nalazimo u tablici 4<sup>29</sup>. Prva skupina predstavlja normalnu razinu (40-70 %) sa 21 % pacijenata, druga skupina >70 % sa 71 % pacijenata te treća skupina <40 % sa 4 % pacijenata. U jednog pacijenta inicijalno nije rađena diferencijalna krvna slika pa nemamo vrijednosti neutrofilnih granulocita.

Tablica 4. Razina neutrofilnih granulocita u pacijenata

| Udio neutrofilnih granulocita u krvi (%) | Udio pacijenata |     |
|--|-----------------|-----|
|  | N               | %   |
| 40-70                                    | 5               | 21  |
| >70                                      | 17              | 71  |
| <40                                      | 1               | 4   |
| Nepoznato                                | 1               | 4   |
| Ukupno                                   | 24              | 100 |

Kao znak bubrežne funkcije, čije oštećenje govori o težini PAD-a, gledali smo razinu kreatinina. Tablica 5 navodi razinu kreatinina čija je granična vrijednost bila 133  $\mu\text{mol/L}$ <sup>17</sup>. Vrijednosti  $\geq 133$   $\mu\text{mol/L}$  je imalo 21 % pacijenata dok je 79 % imalo vrijednosti <133  $\mu\text{mol/L}$ .

Tablica 5. Razina kreatinina u pacijenata

| Kreatinin u krvi ( $\mu\text{mol/L}$ ) | Udio pacijenata |     |
|--|-----------------|-----|
|  | N               | %   |
| $\geq 133$                             | 5               | 21  |
| <133                                   | 19              | 79  |
| Ukupno                                 | 24              | 100 |

Razina C-reaktivnog proteina (CRP) je podijeljena u četiri skupine<sup>17</sup>. Prikazana je u tablici 6: <5 mg/L (normalna vrijednost) u 4 % pacijenata, 5-100 mg/L (blago povišena) kod 42 % pacijenata te >100 mg/L (znatno povišena) kod 29 % ispitanika te u 25 % pacijenata inicijalno nije mjerena razina CRP-a u krvi.

Tablica 6. Razina C-reaktivnog proteina u pacijenata

| C-reaktivni protein u krvi (mg/L) | Udio pacijenata |     |
|-----------------------------------|-----------------|-----|
|                                   | N               | %   |
| <5                                | 1               | 4   |
| 5-100                             | 10              | 42  |
| >100                              | 7               | 29  |
| Nepoznato                         | 6               | 25  |
| Ukupno                            | 24              | 100 |

Razina albumina u serumu se mjerila samo kod 3 pacijenta koji su imali prezentaciju teže kliničke slike. U svih je utvrđena hipoalbuminemija (<30 g/L).

Analizirali smo i podatke o primjesi sluzi i krvi u stolici pacijenata. U tablici 7 smo napravili prikaz. Najveći broj pacijenata, 46 % nije imalo nikakve primjese. U 17 % je postojala primjesa sluzi, 4 % krvi te u 13 % primjesa sluzi i krvi. Kod 20 % pacijenata ne postoje zapisi o primjesi sluzi ili krvi.

Tablica 7. Udio primjesa sluzi i krvi u stolici pacijenata

| Prisutnost primjesa (krvi, sluzi) u stolici | Udio pacijenata |     |
|---|-----------------|-----|
|   | N               | %   |
| Bez primjesa                                | 11              | 46  |
| Primjesa sluzi                              | 4               | 17  |
| Primjesa krvi                               | 1               | 4   |
| Primjesa sluzi i krvi                       | 3               | 13  |
| Nepoznato                                   | 5               | 20  |
| Ukupno                                      | 24              | 100 |

Promatrali smo prisutnost nekih rizičnih čimbenika PAD-a. Udio pacijenata starijih od 65 godina je 79 % (N=19). Pozitivna anamneza korištenja IPP-a prije epizode PAD-a je prisutna u 33 % pacijenata dok 46 % nije koristilo IPP, a za 21 % pacijenata taj podatak je nepoznat što je prikazano u tablici 8.

Tablica 8. Anamneza korištenja inhibitora protonske pumpe prije nastupa simptoma

| Anamneza korištenja inhibitora protonske pumpe | Udio pacijenata |     |
|--|-----------------|-----|
|  | N               | %   |
| Pozitivna                                      | 8               | 33  |
| Negativna                                      | 11              | 46  |
| Nepoznato                                      | 5               | 21  |
| Ukupno   | 24              | 100 |

Nedavna hospitalizacija je utvrđena je u 71 % pacijenata. Prije nastupa simptoma 79 % pacijenata je trošilo bar 1 antibiotik od kojih je 69 % trošilo samo 1 antibiotik, a 31 % više od jednog antibiotika. Najčešći antibiotici, uzročnici PAD-a, su navedeni u tablici 9 i to su cefalosporini (33 %), penicilini (22 %), fluorokinoloni (10 %), nitrofurantoin (10 %). Ostali su aminoglikozidi (5 %), makrolidi (5 %), karbapenemi (5%), vankomicin (5 %) i metronidazol (5 %).

Tablica 9. Antibiotici trošeni prije nastupa dijareje

| Antibiotici koji su uzrokovali postantimikrobnju dijareju | Udio pacijenata |     |
|---|-----------------|-----|
|   | N               | %   |
| Cefalosporini   | 8               | 33  |
| Penicilini  | 7               | 22  |
| Fluorokinoloni  | 2               | 10  |
| Nitrofurantoin  | 2               | 10  |
| Aminoglikozidi  | 1               | 5   |
| Makrolidi   | 1               | 5   |
| Karbapenemi   | 1               | 5   |
| Vankomicin  | 1               | 5   |
| Metronidazol  | 1               | 5   |
| Ukupno  | 24              | 100 |

Vremenski početak simptoma nakon antimikrobne terapije je poznat u 8 pacijenata. Kod njih je prosjek bio 11 dana u rasponu 2-30 dana. Većina pacijenata nije imala recidiv bolesti (71 %) dok je 29 % imalo recidiv (tablica 10) i od toga su 4 pacijenta imala 1 recidiv, 1 pacijent 2 recidiva te 2 pacijenta 3 recidiva.

Tablica 10. Udio recidiva postantimikrobne dijareje

| Prisutnost recidiva postanimikrobne dijareje | Udio pacijenata |     |
|--|-----------------|-----|
|  | N               | %   |
| Bez recidiva                                 | 17              | 71  |
| S recidivom                                  | 7               | 29  |
| Ukupno                                       | 24              | 100 |

Prosječno trajanje recidiva je 12,7 dana ( $\pm 2,1$ ). Svi ispitanici su imali bar 1 rizični čimbenik. Komplikacije bolesti su bile prisutne u 38 % pacijenata (tablica 11). Pet pacijenata je imalo drugu infekciju uz postantimikrobnu dijareju, 3 pacijenta su imala laboratorijski ustanovljenu dehidraciju i hipokalemiju ( $<3,8$ ), 2 pacijenta su razvila akutnu bubrežnu ozljedu, u 1 pacijenta je došlo do akutizacije kronične bubrežne bolesti te je 1 pacijent razvio ileus.

Tablica 11. Komplikacije bolesti u pacijenata i broj zahvaćenih pacijenata

| Komplikacije postantimikrobne dijareje | Broj pacijenata |
|--|-----------------|
| Druge infekcije                        | 5               |
| Dehidracija/hipokalijemija             | 3               |
| Akutna bubrežna ozljeda                | 2               |
| Akutizacija kronične bubrežne bolesti  | 1               |
| Ileus                                  | 1               |
| Bez komplikacija                       | 12              |
| Ukupno                                 | 24              |

Primijenjena terapija je u 75 % pacijenata bio metronidazol, a u 25 % vankomicin. Od njih je 21 % primalo kombiniranu terapiju metronidazola i vankomicina, dok je 4 % dobivalo vankomicin samostalno, navedeno u tablici 12.

Tablica 12. Terapija postantimikrobne dijareje u pacijenata

| Antibiotik za terapiju postantimikrobne dijareje | Udio pacijenata |     |
|--|-----------------|-----|
|  | N               | %   |
| Metronidazol                                     | 18              | 75  |
| Vankomicin                                       | 1               | 4   |
| Kombinacija metronidazola i vankomicina          | 5               | 21  |
| Ukupno   | 24              | 100 |

Uz osnovnu terapiju, 34 % pacijenata je primalo drugu antimikrobnu terapiju zbog priležeće infekcije (urinarne infekcije, kandidemija, upala gušterače). Koristili su nitrofurantoin, ertapenem, flukonazol, cefuroksim i ceftriakson. Primijenjena je različita simptomatska terapija (tablica 13) i to: intravenska rehidracija (54 % pacijenata), nadoknada kalija (21 %), probiotik (13 %) te albumini (8 %).

Tablica 13. Primjenjena simptomatska terapija

| Simptomatska terapija   | Udio pacijenata |     |
|-------------------------|-----------------|-----|
|                         | N               | %   |
| Intravenska rehidracija | 13              | 57  |
| Nadoknada kalija        | 5               | 22  |
| Probiotik               | 3               | 13  |
| Albumini                | 2               | 8   |
| Ukupno                  | 23              | 100 |

Od svih pacijenata koji su imali recidiv, 75 % ih je primalo metronidazol kao terapiju za prethodnu epizodu dijareje. Radili smo procjenu težine stanja postantimikrobne dijareje po Hornovom indeksu bolesti podijeljena u fulminantni, teški i blagi do umjereni oblik s obzirom na kliničku sliku pacijenta te prikazali u tablici 14<sup>14</sup>. Teži oblik bolesti je imalo 46 % pacijenata (N=11), fulminantni oblik je bio prisutan u jednog pacijenta, a svi ostali su imali blagi do umjereni oblik.

Tablica 14. Procjena težine stanja bolesti po Hornovom indeksu bolesti

| Oblik postanmikrobne dijareje po Hornovom indeksu bolesti | Udio pacijenata |     |
|---|-----------------|-----|
|   | N               | %   |
| Fulminantni oblik   | 1               | 4   |
| Teški oblik   | 11              | 46  |
| Blagi do umjereni oblik                                   | 12              | 50  |
| Ukupno  | 24              | 100 |

Osim pacijenata hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti, postoje i oboljeli tretirani na razini primarne zdravstvene skrbi. Prema podacima Epidemiološkog Odjela, Nastavnog Zavoda za Javno Zdravstvo u periodu 2010.-2015. godine je prijavljeno 32 slučaja PAD-a uzrokovanog *C. difficile* te je udio hospitaliziranih slučajeva u svim prijavljenima 75 %<sup>30</sup>.

Uvidom u Integrirani bolnički informacijski sustav (IBIS) pratio se daljnji tijek zdravstvenog stanja pacijenata nakon otpusta iz Klinike za infektivne bolesti. U 3 pacijenta je nastao recidiv bolesti u periodu 20-45 dana nakon otpusta iz Klinike. Tri pacijenta su preminula, ali jedan je preminuo zbog pogoršanja postantimikrobne dijareje. Taj je bolesnik zbog potrebe za intenzivnim liječenjem premješten u JIL (Jedinicu intenzivnog liječenja) KBC Rijeka gdje je došlo do daljnjeg pogoršanja kliničke slike, razvijanja septičkog šoka, višestrukog organskog zatajenja i u konačnici, smrti.



## 5. Rasprava

Postantimikrobna dijareja predstavlja kolitis povezan s prethodnom uporabom antibiotika. Toksini *C. difficile* dovode do nastanka pseudomembrana u kolonu. Simptomi PAD-a su dijareja (više od 3 neformirane stolice u 24 sata), abdominalni grčevi ili osjetljivost abdomena<sup>4</sup>. Analizu podataka naših pacijenata započeli smo sa spolnom raspodjelom pacijenata s PAD-om. Postoje istraživanja u kojima ne postoji razlika u spolu, dok su u drugima svi pacijenti bili muškog spola<sup>12,28</sup>. Tu razliku možemo protumačiti gledajući karakteristike pacijenata kao dob, rizične faktore koji su, naime, bili prisutni kod svih žena u našoj studiji. Prosjek dobi naših pacijenata je isti kao u sličnim istraživanjima u kojima je od 73<sup>12</sup> do 74,3 godine<sup>27</sup>. Starija dob se smatra negativnim prognostičkim faktorom za prvu epizodu, kao i za rekurentnu epizodu<sup>14</sup>. Smatra se da tome pridonosi činjenica da starije osobe češće imaju različite komorbiditete te učestalo troše IPP i antibiotike te su tako podložniji razvoju PAD-a<sup>3,25</sup>. Osobito je česta zahvaćenost starijih u staračkim domovima, a razlog tome su nedovoljne sanitarne mjere<sup>4,10</sup>. Prosječan broj stolica u pacijenata nam daje uvid u težinu kliničke slike te kolika je potreba za rehidracijom kako bismo izbjegli dehidraciju. Broj stolica  $\leq 12$  je dio kliničke slike blage do umjerene bolesti<sup>20</sup>. Razinu tjelesne temperature smo razmatrali da bismo dobili uvid težine stanja bolesti te koliko pacijenata spada u kategoriju teške bolesti ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ) po uzoru na literaturu<sup>1</sup>. Iznenađujući rezultat je čak 29 % pacijenata koji su bili afebrilni. Moguće objašnjenje je starija dob pacijenata te sukladno tome slabiji odgovor organizma na infekciju<sup>1</sup>. Analiza broja leukocita je napravljena s ciljem razlučivanja teže slike bolesti te je 38 % naših pacijenata imalo prezentaciju teške bolesti ( $15-35 \times 10^9/\text{L}$ )<sup>1</sup>. Razina neutrofilnih granulocita je očekivano u većine pacijenata (71 %) bila  $>70$  %<sup>29</sup>. Razina kreatinina, kao znak akutne bubrežne ozljede, je bila povišena u 21 % pacijenata koji su sukladno tome tretirani radi poboljšanja bubrežne funkcije<sup>13</sup>. Razina CRP-a je u većine pacijenata bila povišena. Znak težine stanja bolesti i ujedno rizični faktor je i

hipoalbuminemija, mjerena i potvrđena u 3 pacijenta. S obzirom na prediktivnu vrijednost albumina, potrebno ju je mjeriti u svih pacijenata s PAD-om<sup>1,13</sup>. Znak PAD-a su i primjese sluzi i krvi u stolici. Važno je naglasiti da kod svakog pacijenta sa sumnjom na PAD treba utvrditi postoje li ove primjese u stolici, što nas može približiti dijagnozi. Okultna krv u stolici je puno češća od melene ili hematokezije te bi radi toga bilo poželjno raditi hemokult test kod pacijenata sa sumnjom na PAD<sup>4</sup>. Istovremeno treba imati na umu da ove primjese u stolici mogu biti znak drugih bolesti. Dijagnostički laboratorijski test koji se koristi u KBC Rijeka od 2016. godine je test u 2 koraka. U periodu 2010.-2015. godine se koristio samo prvi korak. Prvi korak uključuje istovremeno izvođenje dva testa: *C. difficile* GDH imunokromatografski test (EIA-GDH) i *C. difficile* toksin A/B imunokromatografski test (EIA-toksin A/B). Prvi je dobar test probira, ali nije specifičan za sojeve koji produciraju toksin dok drugi može odrediti toksigeni soj bakterije. U slučaju da su oba testa negativna smatra se da *C. difficile* nije prisutan te ako su oba pozitivna da je prisutan toksigeni soj *C. difficile*. Jedino u slučaju detektiranog antigena prvim testom, ali negativnim drugim testom na toksine radi se drugi korak koji predstavlja RT-PCR koji detektira gene za proizvodnju toksina<sup>31</sup>. Promatrajući različite rizične čimbenike dobili smo rezultate prema kojima je svaki naš pacijent spadao u skupinu rizičnih za razvoj bolesti. Čak 79 % pacijenata bilo je starije od 65 godina<sup>4,14,25</sup>. Korištenje IPP-a je bilo prisutno kod 33 % pacijenata. Iako većina literature navodi da je korištenje IPP-a rizični čimbenik, objašnjavajući to činjenicom da blokira lučenje želučane kiseline koja ima protektivni učinak kod nastanka PAD-a, neki navode da je do svrstavanja IPP-a u rizične čimbenike došlo zbog zbunjujućeg efekta, točnije povezanosti pacijenata s komorbiditetima, nedavnim boravkom u bolnici koji istodobno zbog navedenih razloga koriste IPP<sup>4</sup>. Nedavna hospitalizacija kao rizični čimbenik je bila prisutna u 71 % pacijenata što je u skladu s literaturom te potvrđuje pozitivnu prediktivnu vrijednost ovog faktora<sup>3,13,25</sup>. Glavni rizični faktor je korištenje antibiotika prije nastupa simptoma bolesti. Neka

istraživanja su došla do zaključka da samo isključenje uzročne antibiotske terapije (bez uvođenja terapije za PAD) dovodi do ozdravljenja u 15 % do 25 % pacijenata<sup>3,13,25</sup>. U 79 % naših pacijenata je zabilježena prethodna uporaba antibiotika. Naši podaci su slični literaturi po kojoj je u 85 % pacijenata pozitivna anamneza korištenja antibiotika prosječno 2 tjedna<sup>4</sup> odnosno do 28 dana prije nastupa simptoma bolesti<sup>5</sup>. U naših pacijenata je sukladno literaturi korištenje antibiotika bilo prosječno 11 dana (u rasponu 2-20 dana) prije nastupa simptoma. Što je više korištenih antibiotika te njihova veća doza, veći je i rizik razvoja dijareje. U literaturi se navodi da su skoro svi antibiotici povezani s nastankom PAD-a, osim aminoglikozida, a među najčešćima su penicilini, cefalosporini, fluorokinoloni i klindamicin<sup>3,13</sup>. Naši rezultati se razlikuju od ovih navoda jer je u jednog pacijenta aminoglikozid (gentamicin) bio uzrok nastanka bolesti. S obzirom da do sada nije utvrđena poveznica aminoglikozida i PAD-a, tu poveznicu treba detaljnije proučiti te objasniti. Među najčešćim antibioticima koje su naši pacijenti koristili su bili cefalosporini i penicilini. Klindamicin nije bio uzrok bolesti niti u jednog našeg pacijenta. U ovoj studiji je 29 % pacijenata imalo recidiv. Taj postotak je sličan literaturi: 25 %<sup>27</sup> dok neki navode 15-30 %<sup>5</sup>. Već smo objasnili razliku relapsa i reinfekcije. Smatra se da je reinfekcija uzrokovana novim sojem bakterije 8 tjedana poslije inicijalne epizode, dok je relaps ponovljena epizoda dijareje istim sojem unutar 8 tjedana od prve epizode. Međutim, u 65 % slučajeva recidiva dijareje nakon 8 tjedana, bili su uzrokovani istim sojem *C. difficile* kao kod inicijalne epizode i stoga unatoč pojavljivanju nakon 8 tjedana predstavljali su relaps<sup>26</sup>. Čak 37,5 % naših pacijenata je razvilo komplikacije bolesti. Iz tog razloga je važno da se pacijentima pristupi ubrzano jer se u PAD-u komplikacije brzo razviju ako pacijenti nisu na vrijeme i optimalno liječeni<sup>4</sup>. U američkoj epidemiološkoj studiji o PAD-u bilo je 14,1 % komplikacija<sup>32</sup>, dok kanadska studija navodi porast komplikacija u periodu od 10 godina od 7,1 % do 18,2 %<sup>33</sup>. Najčešća terapija u naših pacijenata je metronidazol (75 %) koji po smjernicama predstavlja prvi izbor

za blagu do umjerenu bolest. Ostali pacijenti su primali vankomicin, od kojih 21 % u kombinaciji s metronidazolom. Metronidazol se može primjeniti per os te i.v., dobro se apsorbira u gastrointestinalnom sustavu (GIT), a najviša koncentracija se postiže u neformiranoj stolici te je ujedno najdjelotvorniji kad je stolica još uvijek neformirana. Vankomicin se za PAD primjenjuje per os jer se slabo apsorbira u GIT-u i tako postiže najvišu koncentraciju lijeka u debelom crijevu. Predstavlja terapiju izbora za teži PAD i fulminantni oblik. Postoje brojne studije koje uspoređuju učinkovitost metronidazola i vankomicina. Nema statistički značajne razlike u izliječenju (metronidazol 71 %, vankomicin 79 %), ali je razlika u brzini postizanja odgovora na terapiju statistički značajna: uz metronidazol 4,6 dana, a uz vankomicin 3 dana<sup>4,10,13,17</sup>. Dodatno, metronidazol je jeftiniji od vankomicina. Oba lijeka imaju nuspojave. Metronidazol primjenjen per os ima nuspojave ako se koristi dugotrajno (akumulacijski učinak) i to su periferna neuropatija i optički neuritis te interakcije s varfarinom<sup>17</sup>. Iako vankomicin ima nisku mogućnost apsorpcije u GIT-u, postoje stanja kad je povećana njegova apsorpcija i to kad je prisutna jaka upala sluznice crijeva što dovodi do povećane razine lijeka u serumu. Drugi uzrok povišene razine vankomicina u serumu može biti smanjena mogućnost izlučivanja zbog prisutnog bubrežnog oštećenja u pacijenta. Povišena razina vankomicina u serumu može imati neurotoksični i nefrotoksični učinak. Poželjna koncentracija u serumu je <30-40 mg/L<sup>16</sup>. Korištenje vankomicina dovodi do porasta razvoja vankomicin rezistentnog enterokoka (VRE)<sup>11,15</sup> dok druge studije navode da i metronidazol, pored vankomicina, dovodi do razvoja VRE<sup>17</sup>. Dokazano je da vankomicin rjeđe izaziva komplikacije (2,6 %) od metronidazola (4 %)<sup>27</sup>. Osim per os, za vankomicin je moguća administracija intrakolonski u slučaju razvoja ileusa u pacijenta, nemogućnosti peroralnog unosa lijeka, ali uz moguću opasnost od perforacije crijeva tokom instilacije antibiotika<sup>5,16</sup>. Terapijski uspjeh se prati u razdoblju od 3. do 5. dana liječenja i u slučaju neadekvatnog kliničkog i laboratorijskog odgovora, terapiju je potrebno promijeniti<sup>1</sup>. U

slučaju prvog recidiva terapija izbora je jednaka onoj koja se koristila za inicijalnu epizodu, ako ponavljajuća epizoda nije teži oblik bolesti od prethodnog. Za drugi recidiv se preporuča vankomicin ili fidaksomicin, ali treba uzeti u obzir jako visoku cijenu fidaksomicina što ga čini teško dostupnim za terapiju u zdravstvenoj skrbi<sup>4</sup>. U slučaju multiplih recidiva terapija izbora je fekalna transplantacija sa stopom izliječenja 91 %<sup>1,17,24</sup>. U KBC Rijeka se ta metoda prvi put izvela u 2017. godini kod pacijentice s 3 recidiva te je bakterioterapija nakon 2. izvođenja bila uspješna. U slučaju razvoja rekurentne epizode nakon što se u inicijalnoj epizodi koristio metronidazol, postoji objašnjenje zašto je došlo do ponovnog razvoja bolesti. Koncentracija metronidazola u stolici je različita ovisno o formiranosti stolice. U neformiranoj stolici prosječna koncentracija antibiotika je od 0,25 do 9,5 mg/L<sup>17</sup>. Kad dolazi do poboljšanja kliničke slike, stolica postaje više formirana i tada je koncentracija antibiotika snižena do nedetektabilne razine što pruža *C. difficile* mogućnost sporulacije te naknadnog razvoja recidiva. Postoji hipoteza da pacijenti s teškim PAD-om imaju smanjen protok krvi u žile koje opskrbljuju kolon i stoga slabiju dostavu metronidazola. Zabilježena je pojavnost rezistencije klostridija na metronidazol, iako posljednje studije navode da ne dolazi do porasta rezistencije<sup>15</sup>. Prethodna uporaba cefalosporina može dovesti do neuspjeha metronidazola, ali je pozadinu toga potrebno dalje istraživati<sup>4,13</sup>. Zbog priležecih infekcija, trećina naših pacijenata je primalo dodatnu antibiotsku terapiju što se smatra rizičnim faktorom za razvoj rekurentne epizode<sup>14</sup>. Da bismo smanjili incidenciju pojavnosti PAD-a, potrebna je restrikcija korištenja precipitirajućih antibiotika<sup>4</sup>. Osim kauzalne terapije, pacijenti su liječeni i simptomatski. Najzanimljivije je pitanje korištenja probiotika. Smatralo se da su probiotici povezani s nižom incidencijom PAD-a kao i razvijanja rekurentne epizode. Spominju se kao profilaktičko i terapijsko sredstvo u vidu samostalne terapije te kombinirane s nekim antibiotikom. Današnje smjernice ne preporučuju korištenje probiotika za prevenciju ni za terapiju PAD-a zbog rizika razvoja bakterijemije i fungemije, osobito u

imunokompromitiranih pacijenata<sup>4,13,17</sup>. Što se tiče određivanja stadija bolesti smatramo da je potrebno utvrditi stadij bolesti po Hornovom indeksu prije propisivanja terapije da bi dobili odgovarajuću terapiju za određeni stadij bolesti te s time i odgovarajući klinički odgovor na terapiju<sup>1,13,14</sup>. Tri pacijenta su razvila rekurentnu epizodu nakon otpusta iz bolnice, tri su preminula no samo jedan zbog posljedica PAD-a te niti jedan pacijent nije podvrgnut operaciji uslijed komplikacija bolesti. Klinička slika PAD-a se lako može pogoršati i dovesti do smrti. Intrahospitalna smrtnost u pacijenata s PAD-om je 13 % za razliku od pacijenata bez PAD-a 2,7 %<sup>12</sup>. S obzirom da je 21 % pacijenata u našoj studiji primalo kombiniranu terapiju metronidazola i vankomicina pozvali bismo se na istraživanje koje je pokazalo učinak ove kombinirane terapije koja nije spomenuta u smjernicama. Smrtnost pacijenata koji su primali samo vankomicin je bila 36,4 % dok je grupa pacijenata koja je primala vankomicin i metronidazol imala stopu smrtnosti 15,9 %<sup>34</sup>. S obzirom na pozitivne rezultate potrebne su nove studije o kombiniranoj terapiji koje bi potvrdile navedenu studiju te definirali kombiniranu terapiju kroz smjernice. Asimptomatske kliconoše predstavljaju izvor širenja *C. difficile*. To mogu biti osobe koje nikad nisu razvile PAD ili su ga preboljele, ali i dalje u stolici izlučuju spore bakterije. Kliconoše najčešće nalazimo u staračkim domovima (4-20 %), ali je i nedonoščad često kolonizirana (5-70 %). Ovi posljednji rjeđe razvijaju simptome što se tumači nedostatkom receptora za toksin A u debelom crijevu. Izrazito su važne higijenske mjere u svrhu prevencije širenja spora *C. difficile* i potencijalnog nastanka epidemije. Spore su rezistentne na alkohol te je osnovna mjera suzbijanja širenja spora pranje ruku sapunom i vodom. Nužna je obuka svih bolničkih zaposlenika te onih koji skrbe za starije i nemoćne po domovima da bi došlo do suzbijanja širenja *C. difficile*. Preporuča se korištenje jednokratne opreme (rukavice, kute), čišćenje svih ploha u bolnici s kojima pacijenti dolaze u kontakt s izbjeljivačem (hipoklorna otopina). Poštivanjem tih mjera moguće je suzbiti incidenciju PAD-a za 60 %<sup>1,3,11,28</sup>. Gledajući sveukupne rizične čimbenike, najosnovnija mjera za prevenciju

PAD-a je razumno propisivanje te primjena antibiotika kao osnovni uzročni čimbenik za njegov razvoj.

## **6. Zaključak**

Ovo istraživanje je dalo uvid u prezentaciju PAD-a u Klinici za infektivne bolesti, KBC Rijeka. Sukladno relevantnoj literaturi usporedili smo naše rezultate koji su se djelomično podudarali. Budući da se ovakav pregled pacijenata s PAD-om dosad nije radio u KBC Rijeka, ovaj rad će imati vrijednost u vidu edukacije osoblja KBC Rijeka i također pacijenata, u svrhu prevencije širenja *C. difficile* te podizanja svijesti o racionalnoj uporabi antibiotika da bismo izbjegli PAD te komplikacije koje donosi.



## 7. Sažetak

**Svrha rada:** Svrha ove retrospektivne studije je prikaz pacijenata s postantimikrobnom dijarejom (PAD) uzrokovanom *C. difficile* u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka (KBC) u periodu 2010.-2015. Cilj je bio dati uvid u sociodemografske značajke, laboratorijske parametre pacijenata te rizične čimbenike za razvoj bolesti. Željeli smo dobiti presjek najčešće kliničke prezentacije PAD-a te koje skupine pacijenata su najzahvaćenije i imaju rizik razvoja bolesti da bi se sukladno tome preporučile potrebne mjere prevencije.

**Ispitanici i postupci:** Korišteni su podaci iz medicinske dokumentacije povijesti bolesti 24 pacijenta, liječenih u Klinici za infektivne bolesti KBC Rijeka koji su hospitalizirani u vremenskom periodu od 2010. godine do 2015. godine. Napravljena je statistika deskriptivnom analizom u programu Microsoft Excell 2016.

**Rezultati:** Udio žena je bio 58 %, a muškaraca 42 %. Prosječna dob ispitanika bila je 73 godine ( $\pm 16,5$ ). Svi ispitanici su imali bar jedan rizični čimbenik za razvoj PAD-a. Prije nastupa simptoma PAD-a 79 % pacijenata je koristilo bar jedan antibiotik. U uzročnoj antibiotskoj terapiji se po prvi put spominju aminoglikozidi. Teži oblik bolesti je imalo 46 % pacijenata (11), fulminantni oblik je bio prisutan u jednog pacijenta, a svi ostali su imali blagi do umjereni oblik. Primijenjena terapija za postantimikrobnu dijareju je u 75 % pacijenata bio metronidazol, a u 25 % vankomicin. Recidiv je nastupio u 29 % pacijenata.

**Zaključak:** Ova studija daje uvid o stanju PAD-a u KBC Rijeka. Ima svrhu edukacije o higijenskim mjerama da bi zaustavili širenje *C. difficile* te naglasili nužnost racionalnog propisivanja antibiotika kao glavnog precipitirajućeg faktora PAD-a.

**Ključne riječi:** postantimikrobna dijareja, *C. difficile*, antibiotici

## 8. Summary

**Aims of research:** Purpose of this retrospective study is representation of patients with antibiotic-associated diarrhea (AAD) caused by *C. difficile* in The Clinic of Infectious Diseases Clinical Hospital Center (CHC) Rijeka from 2010.-2015. Our aim was to show laboratory parameters of patients and risk factors for developing disease. We wanted to make a review of the most often clinical presentations of AAD and to determine which group of patients was the most affected and had a risk of developing the disease.

**Patients and methods:** We used the data from medical documentation of 24 patients, treated in the Clinic of Infectious Disease CHC Rijeka which were hospitalized in the period 2010.-2015. Statistic was made by descriptive analysis in the program Microsoft Excell 2016.

**Results:** Share of women was 58 %. Average age of examinees was 73 years ( $\pm 16,5$ ). All patients had at least one risk factor for developing AAD. Before the onset of AAD symptoms 79 % patients used at least one antibiotic. Aminoglycosides are mentioned for the first time as a causative agents of AAD. Hard AAD was seen in 46 % (11) patients, while one had a fulminant form and all the rest had mild/moderate form. Metronidazole was applied as a therapy in 75 % patients and vancomycin in 25 %. Recurrent disease was found in 29 % patients.

**Conclusion:** This study gives insight about AAD in CHC Rijeka. It points towards the education about sanitary measures necessary to stop the spreading of *C. difficile* and emphasizes the necessity of rational prescribing of antibiotics.

**Key words:** antibiotic-associated disease, *C. difficile*, antibiotics

## 9. Literatura

1. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(4):478-498.
2. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15(12):1053-1066.
3. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med*. 2006; 73(2):187-197.
4. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practical guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(5):431-455.
5. Postma N, et al. The challenge of *Clostridium difficile* infection: Overview of clinical manifestations, diagnostic tools and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46:47-50.
6. Kufelnicka AM, Kirn TJ. Effective utilization of evolving methods for the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(12):1451-1457.
7. Brecher SM, Novak-Weekley SM, Nagy E. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections: there is light at the end of the colon. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(8):1175-1181.
8. Kundrapu S, Sunkesula VC, Jury LA, et al. Utility of perirectal swab specimens for diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(11):1527-1530.

9. Aichinger E, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Nonutility of repeat laboratory testing for detection of *Clostridium difficile* by use of PCR or enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(11):3795-3797.
10. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008; 359(18):1932-1940.
11. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(2):222-227.
12. Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, et al. A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection. *Infection*. 2012; 40(5):479-484.
13. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(4):398.
14. Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2009; 136(4):1206-1214.
15. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(3):302-307.
16. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(6):690-696.
17. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20:1-26.

18. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(5):422-431.
19. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, et al. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(11):2892-2900.
20. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(4):411-420.
21. Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control*. 2007; 35(2):131-137.
22. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010; 362(3):197-205.
23. Simon MR, Chervin SM, Brown SC et al. Polyclonal Antibody Therapies for *Clostridium difficile* Infection. *Antibodies*. 2014; 3(4):272-288.
24. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38(6):475-483.
25. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:21-27.
26. Kamboj M, Khosa P, Kaltsas A, et al. Relapse versus reinfection: surveillance of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(10):1003-1006.
27. Sheitoyan-Pesant C, Abou Chakra CN, Pépin J, et al. Clinical and Healthcare Burden of Multiple Recurrences of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2015; 62(5):574-580.

28. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(8):992-998.
29. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg*. 2002; 235(3):363-372.
30. Epidemiološki odjel Nastavnog zavoda za javno zdravstvo, 2010-2015. Podaci dobiveni osobnom komunikacijom 1. veljače 2017. godine
31. Klinički Zavod za kliničku mikrobiologiju, KBC Rijeka. Podaci dobiveni osobnom komunikacijom 2. veljače 2017. godine
32. Nielsen ND, Layton BA, McDonald LC, et al. Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-Associated Disease: Experience and Perception of Infectious Diseases Consultants. *Infect Dis Clin Pract*. 2006; 14(5):296-302.
33. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*. 2004; 171(5):466-472.
34. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, et al. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(6):934-941.

## 10. Životopis

Marija Livajić rođena je 28. veljače 1993. godine u Splitu. Živi u Imotskim Poljicima gdje započinje svoje školovanje u Osnovnoj školi Tina Ujevića- podružnica Poljica te ju nastavlja i dovršava u podružnici Krivodol. Srednjoškolsko obrazovanje postiže u Općoj gimnaziji dr. Mate Ujevića u Imotskom. Završila je Osnovnu glazbenu školu 'Fra Ivan Glibotić' u Imotskom, smjer flauta. Tečno govori engleski, francuski i španjolski jezik. Godine 2011. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija obnašala je dužnost demonstratora na Zavodu za biologiju i medicinsku genetiku i na Zavodu za patologiju i patološku anatomiju. Sudjelovala je u organizacijskim odborima nekoliko studentskih kongresa, znanstvenoj razmjeni u Estoniji, znanstveno istraživačkom projektu na matičnom Fakultetu te u radu nekoliko međunarodnih kongresa. Pohađala je i 'ESMO-ESO Course on Medical Oncology for Medical Students' u srpnju, 2016.godine u Valenciji, Španjolska. Ko-autorica je u dva publicirana znanstveno-stručna rada.