Odnos primijenjene primarne terapije, težine bolesti i ishoda liječenja Clostridium difficile infekcije u hospitaliziranih bolesnika

Vidović, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:105:453484

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karlo Vidović

Odnos primijenjene primarne terapije, težine bolesti i ishoda liječenja *Clostridium difficile* infekcije u hospitaliziranih bolesnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

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 2017./2018.

POPIS KRATICA

AAD – *antibiotic-associated diarrhea*

ADP – adenozin-difosfat

CA – *community-associated*

CDI – *Clostridium difficile* infekcija

CDT – binarni toksin bakterije *Clostridium difficile*

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*

EIA – enzimski imunoesej

ESCMID – *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

FMT – *fecal microbiota transplantation*

GDP – glutamat-dehidrogenaza antigen

HA – *healthcare-associated*

IDSA – *Infectious Diseases Society of America*

iv. – intravenski

JIM – jedinica intenzivne medicine

LAMP – *loop-mediated isothermal amplification*

p.o. – *per os*

PCR – *polymerase chain reaction*

PMC – pseudomembranozni kolitis

SAD – Sjedinjene Američke Države

SHEA – *Society for Healthcare Epidemiology of America*

TcdA – enterotoksin A bakterije *Clostridium difficile*

TcdB – citotoksin B bakterije *Clostridium difficile*

vs. – *versus*

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD **1**

3.1. POVIJESNI PREGLED 1

3.2. EPIDEMIOLOGIJA 1

3.3. PATOGENEZA 2

3.4. KLINIČKA SLIKA 3

3.5. DIJAGNOZA 4

3.6. LIJEČENJE 4

3.7. PREVENCIJA 6

4. HIPOTEZE **6**

5. CILJEVI RADA **7**

6. ISPITANICI I METODE **7**

6.1. ISPITANICI 7

6.2. METODE 7

6.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA 11

7. REZULTATI **12**

7.1. DEMOGRAFSKA I EPIDEMIOLOŠKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFEKCIJOM 12

7.2. KLINIČKA OBILJEŽJA I LIJEČENJE BOLESNIKA S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFEKCIJOM 17

8. RASPRAVA **28**

9. ZAKLJUČCI **33**

10. ZAHVALE **34**

11. LITERATURA **35**

12. ŽIVOTOPIS **40**

1. SAŽETAK

Naslov: Odnos primijenjene primarne terapije, težine bolesti i ishoda liječenja *Clostridium difficile* infekcije u hospitaliziranih bolesnika

Autor: Karlo Vidović

Uvod: Važnost infekcija uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile* u stalnom je porastu. Dosadašnje se smjernice liječenja temelje na broju epizode *Clostridium difficile* infekcije (CDI) i na procjeni kliničke težine bolesti. Pridržavanje smjernica pri liječenju naših bolesnika do sada nije ispitivano. Također, rezultati novijih studija osporavaju opravdanost inicijalne primjene metronidazola p.o. u liječenju prvih, klinički blagih i srednje teških epizoda bolesti.

Cilj: Utvrditi primijenjenu inicijalnu terapiju za liječenje CDI i usporediti ju s postojećim preporukama liječenja prema kliničkoj težini bolesti i broju epizode CDI te usporediti ishode liječenja prve epizode CDI s obzirom na vrstu primijenjene inicijalne terapije i kliničku težinu bolesti.

Bolesnici i metode: Radi se o retrospektivnome deskriptivnom istraživanju provedenom na bolesnicima oba spola i svih dobi hospitalno liječenim zbog dijareje uzrokovane laboratorijski potvrđenom CDI u razdoblju od 2013. do 2017. godine u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, u Zagrebu.

Rezultati: 705/1073 (65,7 %) bolesnika s CDI liječeno je prema preporukama, a njihov se udio značajno razlikovao s obzirom na epizodu bolesti (prva: 56,3 %, druga: 81,8 %, ≥ treća epizoda: 85,6 %; $p < 0,0001$). Unutar skupina bolesnika po broju epizode utvrđena je značajna razlika u udjelu liječenih prema preporukama s obzirom na kliničku težinu bolesti ($p < 0,0001$), s najmanjim udjelom u skupinama bolesnika s teškom kompliciranom bolesti (21,6 % kod prve, 15,4 % kod druge i 25 % kod ≥ treće epizode). Među 695 bolesnika liječenih zbog prve epizode CDI, stratificiranih po težini bolesti, vankomicin p.o. je u odnosu na metronidazol p.o. postigao povoljan klinički učinak u značajno većem udjelu u tri od četiri skupine bolesnika: u skupini s blagom (100 vs. 72,1 %), srednje teškom (96,6 vs. 79,1 %) i teškom bolesti (86,7 vs. 66,7 %). Dužina liječenja nakon postavljanja dijagnoze CDI s obzirom na primijenjenu inicijalnu terapiju značajno se razlikovala samo u podskupini s blagom bolesti (vankomicin 14,2 dana *vs*. metronidazol 9,6 dana; $p = 0,0150$). Nije utvrđena statistički značajna razlika ni u udjelu liječenih u jedinici intenzivne medicine (JIM) ni u bolničkom preživljenju s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjenu inicijalnu terapiju.

Zaključak: Udio bolesnika s CDI liječenih prema preporukama bio je manji od očekivanog, ali veći u odnosu na rezultate dosadašnjih studija, a rezultati ukazuju na nepoštivanje kriterija težine bolesti pri odlučivanju o liječenju, naročito u slučaju teških i teških kompliciranih CDI. Značajno povoljniji klinički učinak zabilježen u bolesnika s klinički blagom i srednje teškom prvom epizodom bolesti liječenih vankomicinom p.o. upućuje na opravdanost preporuke primjene vankomicina p.o. i u tim podskupinama bolesnika.

Ključne riječi: *Clostridium difficile*, smjernice, težina bolesti, ishod

2. SUMMARY

Title: The relationship between administered primary therapy, disease severity and treatment outcome of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients

Author: Karlo Vidović

Background: The importance of *Clostridium difficile* infection (CDI) is on the rise. Current treatment guidelines are based on determining the CDI episode number and estimating the disease severity. Adherence to guidelines in CDI treatment at our clinic has not been investigated before. The results of recent studies have questioned the validity of recommending metronidazole PO as initial treatment of the first mild/moderate CDI.

Objective: To determine the administered primary therapy for CDI and compare it to the current treatment guidelines according to the disease severity and CDI episode number and to compare treatment outcomes of the first CDI episode based on the administered primary therapy and disease severity.

Patients and methods: This was a retrospective descriptive study which included patients of all age groups and both genders with laboratory-detected infection hospitalized and treated for CDI at University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, from 2013 to 2017.

Rezultati: 705/1073 (65.7 %) of patients with CDI were appropriately treated according to guidelines, and adherence to guidelines differed significantly based on the CDI episode number (the first 56.3 %, the second 81.8 %, the ≥ third episode 85.6 %; $p < 0,0001$). In each of the aforementioned groups of patients there was a significant difference in adherence to guidelines based on the disease severity ($p < 0.0001$), with the lowest results in the severe-complicated CDI group (21.6 % for the first, 15.4 % for the second i 25.0 % for the ≥ third epizode). In 695 patients treated for the first CDI episode and stratified by disease severity favorable treatment response to vancomycin PO was significantly more common than that to metronidazole PO in three of four groups of patients: mild (100 vs. 72.1 %), moderate (96.6 vs. 79.1 %), and severe CDI (86.7 vs. 66.7 %). Based on the initial treatment, difference in length of hospital stay after CDI diagnosis was statistically significant only in the mild CDI group (vancomycin 14.2 days vs. metronidazole 9,6 days; $p = 0,0150$). There was no statistically significant difference in the number of patients treated in the intensive care unit (ICU) nor in the hospital survival rates based on the disease severity and administered primary therapy.

Conclusions: Adherence to guidelines in CDI treatment was lower than expected, but higher than the results recorded in other studies. Our results point to the physicians' disregard for the disease severity criteria when deciding on initial treatment, especially in severe and severe-complicated CDI. Significantly higher favorable treatment response rate recorded in patients with mild and moderate CDI treated with vancomycin PO justifies the recommendation of vancomycin PO as initial treatment in those groups.

Keywords: *Clostridium difficile*, guidelines, disease severity, outcome

3. UVOD

3.1. POVIJESNI PREGLED

Pseudomembranozni kolitis (PMC) prvi je opisao J.M.T. Finney 1893. kao obdukcijski nalaz na 22-godišnjoj pacijentici preminuloj u postoperativnom razdoblju nakon uspostavljanja gastrojejunostome zbog ulkusa piloričnog kanala (1). Hall i O'Toole zaslužni su za prvi opis bakterije *Clostridium difficile* godine 1935. nazvavši ju tada *Bacillus difficilis* zbog zahtjevne kultivacije i opisavši ju pritom kao sastavnicu normalne crijevne flore u novorođenčadi (2). Od prvog je opisa PMC-a do prepoznavanja *C. difficile* kao njegovog najčešćeg uzročnika prošlo 85 godina. Veza između primjene antibiotika i PMC-a prvi je put prepoznata na životinjama. Hamre i suradnici uočili su tijekom Drugog svjetskog rata pojavu PMC-a istražujući na glodavcima učinkovitost penicilina u liječenju plinske gangrene (3). Tijekom ranih 1950.-ih PMC je i kod ljudi prepoznat kao komplikacija primjene antibiotika (4,5), ali se znatan napredak u identificiranju uzročnika dogodio nakon objave rada Tedescoa i suradnika, koji su 1974. uočili povećanu učestalost PMC-a među pacijentima koji su primali klindamicin (6). Korak bliže povezivanju bolesti s uzročnikom svakako je bilo otkriće Te-Wana Changa, koji je pokazao da se toksin prisutan u stolici pacijenata s PMC-om može neutralizirati antitoksinom koji neutralizira toksine *Clostridium sordellii* (7). Kako *C. sordellii* nije dokazan u uzorcima stolice, Bartlett i suradnici tražili su u njima klostridij koji proizvodi toksin, a koji se može neutralizirati *C. sordellii* antitoksinom. Godine 1978. navedeni su autori objavili rad u kojem je potvrđeno da *C. difficile* zadovoljava kriterije da bude proglašen uzročnikom PMC-a (8).

Danas pak znamo da *C. difficile* u većini slučajeva uzrokuje kolitis bez makroskopski vidljivih pseudomembrana te se smatra vodećim uzročnikom postantimikrobnog proljeva (*antibiotic-associated diarrhea* - AAD), s obzirom na to da mu se može pripisati 25 – 33 % svih slučajeva AAD-a (9).

3.2. EPIDEMIOLOGIJA

C. difficile ubikvitaran je organizam prisutan u tlu, površinskim vodama, vodi za piće, životinjama, prehrambenim proizvodima itd. Zahvaljujući sposobnosti sporulacije otporan je na isušivanje, alkoholne dezinficijense, oksidativni stres i temperaturne ekstreme (10). U 1 – 3 % odrasle zdrave populacije *C. difficile* sastavni je dio gastrointestinalne flore, gdje u slučaju narušavanja normalne flore može uzrokovati endogenu infekciju. Egzogene pak infekcije nastaju prijenosom fekooralnim putem sa zaražene osobe, raznih nozokomijalnih izvora ili iz kontaminiranog okoliša (11). U djece do dvije godine starosti često se nađe asimptomatska kolonizacija, moguće kao posljedica nedostatka receptora za toksin A. Nakon treće godine starosti postotak koloniziranih jednak je kao i u odraslih osoba (10).

Neki su od rizičnih čimbenika za razvoj *C. difficile* infekcije (CDI) primjena antimikrobnog lijeka, vrsta antimikrobnog lijeka, primjena inhibitora protonske pumpe i blokatora H2 receptora, dob iznad 65 godina, prethodna hospitalizacija, duljina hospitalizacije, smještaj u mirovnom domu, težina predležeće bolesti, abdominalni kirurški zahvati i primjena nazogastrične sonde (10). Što se tiče vrste antibiotika kao rizičnog čimbenika, najveći je rizik povezan s primjenom klindamicina, ali najviše je slučajeva bolesti posljedica terapije cefalosporinima i penicilinima proširenog spektra zbog njihove znatno češće primjene (12).

Incidencija je CDI tijekom 90.-ih godina bila u pravilu stabilna, 30 – 40 / 100 000 stanovnika u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (13), no tijekom 2000.-ih dolazi do njenog utrostručenja. Takav značajan porast incidencije, ali i težine bolesti, pripisuje se širenju novoopisanog soja NAP1/BI/027, čija je veća virulencija posljedica proizvodnje binarnog toksina, povećane proizvodnje toksina A i B te rezistencije na fluorokinolone (14). Značajan medicinski problem predstavljaju i rekurentne CDI. Oko 25 % bolesnika s CDI razvije rekurentnu infekciju nakon prekida terapije za prvu epizodu te rizik ponovne pojave bolesti raste sa svakom sljedećom epizodom (10).

Prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja razlikujemo CDI povezane sa zdravstvenom skrbi (*healthcare-associated* – HA), izvanbolnički stečene CDI (*community-associated* - CA) te CDI kod kojih se epidemiološke okolnosti razbolijevanja ne mogu utvrditi (15). HA CDI češće su i u pravilu težeg oblika u odnosu na CA CDI (16). Na temelju istraživanja u deset saveznih američkih država incidencija je HA CDI u SAD-u u 2011. godini procijenjena na 95,3/100 000 stanovnika, a incidencija CA CDI na 51,9/100 000 stanovnika (16). Smrtnost u prvih 30 dana od dijagnoze za HA CDI procijenjena je na 9,3 %, a za CA CDI na 1,3 % (16).

3.3. PATOGENEZA

Patogeneza CDI počiva na remećenju normalne crijevne flore, čija je funkcija u ovom kontekstu kolonizacijska otpornost. Kolonizacijska otpornost predstavlja sposobnost normalne crijevne flore da spriječi rast patogenih bakterija, a tu funkciju ostvaruje kompeticijom za prostor i hranjive tvari, proizvodnjom antimikrobnih tvari i međudjelovanjem s imunosnim sustavom domaćina (10).

Metabolizam žučnih kiselina pokazao se posebno važnim u patogenezi CDI. Kod zdravih osoba u debelom crijevu dolazi do biotransformacije primarnih u sekundarne žučne kiseline djelovanjem crijevne mikrobiote (17). Primjenom antibiotika dolazi do poremećaja njihova metabolizma i time do porasta razine primarnih, a smanjenja razine sekundarnih žučnih kiselina u crijevnom sadržaju (18). Sorg i Sonenshein pokazali su *in vitro* pokusima da primarne žučne kiseline djeluju na spore *C. difficile* kao aktivacijski čimbenik potičući germinaciju, dok sekundarne djeluju inhibitorno (19), što je

potvrđeno i in vivo pokusima na miševima, gdje je porast razine primarnih žučnih kiselina uzrokovao povećanu podložnost miševa razvoju CDI (20).

Nakon germinacije vegetativni se oblici bakterija umnažaju i proizvode toksine – enterotoksin A (TcdA) i citotoksin B (TcdB). Oba su toksina glukoziltransferaze koje iz crijevnog lumena endocitozom posredovanom receptorima dospijevaju u epitelnu stanicu. Unutar endosoma oslobađa se aktivna podjedinica A i prelazi u citoplazmu gdje aktivira Rho guanozin-trifosfatazu što za posljedicu ima poremećaj aktinskog citoskeleta. Neki sojevi proizvode i binarni toksin (CDT) koji ADP-ribozilacijom također oštećuje aktinski citoskelet. Oslobađanje citokina potaknuto toksinima uzrokuje infiltraciju crijevne sluznice neutrofilnim leukocitima. Ako nekrotični epitel, upalne stanice i fibrinski eksudat formiraju makroskopski vidljive pseudomembrane, razvija se PMC (10).

3.4. KLINIČKA SLIKA

CDI može biti asimptomatska, a u slučaju razvoja simptomatske bolesti može varirati u težini od blage do po život opasne infekcije praćene hipotenzijom ili šokom, ileusom, toksičnim megakolonom ili perforacijom crijeva. Kod bolesnika koji razviju simptomatsku infekciju, simptomi se mogu pojaviti na početku antibiotske terapije, ali i nekoliko tjedana nakon njenog prekida. Osnovni simptom CDI je proljev, a mogu mu biti pridruženi i vrućica, mučnina, povraćanje i grčeviti bolovi u abdomenu. U laboratorijskim se nalazima često nalazi leukocitoza, dok hipoalbuminemija i povišena razina serumskog kreatinina upućuju na teži oblik bolesti (10).

U osoba s CDI preporučuje se klinički procijeniti težinu bolesti i na temelju iste odlučivati o liječenju i procjeni prognoze. Ne postoji univerzalno prihvaćena klinička klasifikacija težine bolesti. Američko društvo za gastroenterologiju dijeli CDI na blage, srednje teške, teške i komplicirane. U blagoj je bolesti jedini prisutni simptom proljev s tri do pet stolica dnevno. Srednje tešku CDI uz šest do devet proljevastih stolica dnevno karakterizira prisutnost još jednog znaka ili simptoma koji ne pripada kriterijima teške ili komplicirane bolesti. Tešku bolest karakterizira serumska razina albumina < 30 g/L uz neku od sljedećih karakteristika: leukocitoza $\geq 15 \times 10^9$ / L u kompletnoj krvnoj slici (KKS) ili bolna osjetljivost abdomena. Potreba za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, hipotenzija s ili bez potrebe za vazopresorima, temperatura $\geq$ 38,5 °C, ileus ili značajna distenzija abdomena, promjene mentalnog statusa, broj leukocita $\geq 35 \times 10^9$ / L u KKS ili $< 2 \times 10^9$ / L, serumski laktati > 2,2 mmol/L ili dokaz oštećenja ciljnog organa znakovi su komplicirane bolesti (21).

3.5. DIJAGNOZA

Za postavljanje dijagnoze CDI potrebna je prisutnost proljeva uz laboratorijski dokaz infekcije. Proljev se definira kao tri ili više vodenastih ili kašastih stolica u 24 sata i neophodan je za postavljanje dijagnoze CDI s obzirom na moguću asimptomatsku kolonizaciju. Laboratorijska potvrda infekcije može se ostvariti mikrobiološkim dokazom prisutnosti toksikogenog soja *C. difficile*, prisutnosti toksina ili prisutnosti gena koji kodiraju toksine u uzorku stolice. Bolest je moguće dijagnosticirati i kolonoskopskim nalazom pseudomembrana, ali se metoda jako rijetko koristi zbog invazivnosti, visoke cijene i niske osjetljivosti.

Prvi test koji je bio primijenjen u dijagnostici CDI bio je test stanične citotoksičnosti, kojim se dokazivala prisutnost toksina. Kasnijim razvojem selektivnog medija omogućena je i kultivacija *C. difficile* iz uzorka stolice. Pojavom enzimskog imunoeseja (EIA) za dokaz toksina A i B laboratorijska je dijagnostika ubrzana, ali je osjetljivost testa bila manja u odnosu na prethodne. EIA za dokaz glutamatdehidrogenaza-antigena (GDP) i molekularni testovi omogućili su razvoj testova u dva ili tri koraka, pri čemu se u prvom koraku dokazuje prisutnost GDP-a, koji je zajednički svim sojevima bez obzira na produkciju toksina, a zatim se u slučaju pozitivnog nalaza u drugom koraku provodi EIA za dokaz toksina A i B. Ako postoji nepodudarnost u rezultatima, provodi se treći korak u kojem se molekularnim testom detektira prisutnost gena koji kodira toksine. Od molekularnih testova na raspolaganju su lančana reakcija polimeraze (*polymerase chain reaction* - PCR) i metoda izotermalne amplifikacije DNK (*loop-mediated isothermal amplification* – LAMP). Osjetljivost je testa u dva koraka 56 – 90 %, a specifičnost 81 – 97 %. Test u tri koraka ima veću osjetljivost i specifičnost, 83 – 100 % odnosno 93 – 100 % (10). Moguće je također provesti testiranje u kojem odmah nakon dokaza GDP-a slijedi molekularni test bez smanjenja osjetljivosti i specifičnosti u odnosu na test u tri koraka (22).

3.6. LIJEČENJE

Smjernice koje su 2010. godine objavili *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) i *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) (23) preporučuju sljedeće: za liječenje prve, blage / srednje teške epizode bolesti lijek je izbora metronidazol (3 × 500 mg / 10 - 14 dana peroralno); za prvu, tešku epizodu bolesti preporučuje se liječenje vankomicinom (4 × 125 mg / 10 – 14 dana peroralno), a za prvu, tešku kompliciranu epizodu liječenje kombinacijom vankomicina (4 × 500 mg peroralno) i metronidazola (3 × 500 mg intravenski). Preporuke liječenja prvog recidiva jednake su preporukama liječenja prve epizode bolesti, dok se za drugi i svaki sljedeći recidiv preporučuje liječenje vankomicinom uz naknadno postupno smanjenje doze vankomicina (23).

Smjernice Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i zarazne bolesti (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* - ESCMID) 2014. godine preporučuju: za prvu, blagu / srednje tešku epizodu bolesti lijek je izbora metronidazol (3 × 500 mg / 10 dana peroralno), dok se u slučaju prve, teške ili teške komplicirane epizode bolesti preporučuje terapija vankomicinom (4 × 125 mg / 10 dana peroralno). Za liječenje prvog recidiva preporučuje se terapija vankomicinom (4 × 125 mg / 10 dana peroralno) ili fidaksomicinom (2 × 200 mg / 10 dana peroralno), a za svaki sljedeći recidiv tretman vankomicinom uz naknadno postupno smanjenje doze vankomicina ili fidaksomicin (24). Zajedničko navedenim smjernicama jest da u preporukama liječenja prve epizode CDI ne razlikuju blage od srednje teških oblika bolesti te da u te svrhe preporučuju metronidazol p.o. kao lijek izbora. Razlika među njima pak leži u preporuci liječenja prvog recidiva bolesti, pri čemu američke smjernice za blagu / srednje tešku CDI preporučuju metronidazol p.o, dok smjernice ESCMID-a preporučuju vankomicin p.o.

Rekurentne CDI predstavljaju značajan medicinski problem, a jedno od predisponirajućih stanja koje povećava sklonost ponavljajućim infekcijama poremećen je sastav crijevne flore (25). Sukladno je tome preporučena terapija za rekurentne infekcije i fekalna transplantacija (*fecal microbiota transplantation* - FMT). Prema istraživanju iz godine 2013., duodenalna_infuzija donorskog fecesa pokazala se značajno uspješnijom u sprječavanju recidiva u odnosu na terapiju vankomicinom (26). Od 16 ispitanika koji su primili fekalni transplantat, njih 13 (81 %) nije imalo recidiv unutar 10 tjedana u odnosu na standardnu terapiju vankomicinom gdje je uspješnost liječenja bila 31 % (4 od 13 ispitanika) te kombinaciju standardne terapije vankomicinom i lavaže crijeva otopinom makrogola gdje je uspješnost bila 23 % (3 od 13 ispitanika) (26). Slične rezultate pokazala je i studija iz godine 2015. gdje je izliječenje postignuto u 90 % ispitanika liječenih fekalnom transplantacijom putem kolonoskopije u odnosu na 26 % ispitanika liječenih vankomicinom (27). Moguća je i fekalna transplantacija peroralnom primjenom kapsula sa smrznutom fekalnom florom. U randomiziranom se kliničkom pokusu iz 2017. godine FMT putem kapsula pokazao jednako učinkovitim u prevenciji recidiva CDI kao i FMT putem kolonoskopije – u obje je grupe ispitanika pojava recidiva spriječena u 96,2 % slučajeva (28).

Bezlotoksumab, humano monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na TcdB, također je pokazao dobre rezultate u sprječavanju recidiva CDI (29). U dva je dvostruko slijepa randomizirana istraživanja pojava rekurentne infekcije bila značajno niža u skupini ispitanika kod kojih je primijenjen bezlotoksumab u odnosu na placebo skupinu (17 % vs. 28 % i 16 % vs. 26 %) (29).

3.7. PREVENCIJA

Važan korak u prevenciji CDI svakako je strogo indicirana primjena antimikrobnih lijekova sa što užim spektrom djelovanja prema određenoj indikaciji. Higijena ruku osim nošenja rukavica pri kontaktu s bolesnikom obuhvaća i pranje ruku tekućom vodom i sapunom jer alkoholni dezinficijensi ne uništavaju spore (30). Izolacija bolesnika i čišćenje površina hipokloritnim otopinama te upotreba jednokratnih ogrtača također su učinkovite mjere prevencije (30).

Prevencija CDI obuhvaća i sprječavanje rekurentnih epizoda bolesti (sekundarna prevencija). U svrhe sekundarne prevencije u primjeni su ranije spomenuta FMT i bezlotoksumab. Probiotici se mogu primjenjivati i za primarnu i za sekundarnu prevenciju. Postoje dokazi njihove učinkovitosti u primarnoj prevenciji zbog čega se preporučuje primjena probiotika uz antibiotsku terapiju s ciljem sprječavanja prve epizode CDI. Prema meta-analizi Shen i suradnika iz 2017. godine, koja je uključivala 19 randomiziranih kliničkih pokusa o uspješnosti probiotika u primarnoj prevenciji CDI u hospitaliziranih bolesnika, utvrđena je statistički značajno niža incidencija CDI u grupi ispitanika koja je uz antibiotsku terapiju primala i probiotik u usporedbi s grupom koja je primala samo antibiotik (1,6 % vs. 3,9 %) (31). Bolji je učinak primijećen u slučaju početka primjene probiotika u prva dva dana primjene antibiotske terapije, a statistički značajna razlika među promatranim formulacijama probiotika nije utvrđena (31). Meta-analiza autorice McFarland iz 2015. godine utvrdila je pak na temelju 21 randomiziranog kliničkog pokusa učinkovitost u primarnoj primarnoj prevenciji CDI za *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus casei* DN114001, mješavinu *Lactobacillus acidophilus* i *Bifidobacterium bifidum* te mješavinu *L. acidophilus*, *L. casei* i *Lactobacillus rhamnosus* (32). Značajna učinkovitost u primarnoj prevenciji CDI za *L. rhamnosus* GG nije utvrđena (32). U istom radu na temelju četiri randomizirana klinička pokusa provedena je meta-analiza o učinkovitosti probiotika na bazi *S. boulardii* i *L. rhamnosus* GG u sekundarnoj prevenciji CDI te nije pronađena statistički značajna učinkovitost (32).

S ciljem prevencije CDI trenutno su u fazi kliničkih ispitivanja dva cjepiva: jedno je uspješno prošlo fazu II, a drugo je trenutno u kliničkom ispitivanju faze III (33).

4. HIPOTEZE

I. Više od 90 % bolesnika s CDI liječeno je adekvatnim lijekom prema preporukama s obzirom na kliničku težinu bolesti i redoslijed epizode CDI

II. Ishod liječenja bolesnika s klinički blagom i srednje teškom prvom epizodom CDI bio je podjednak kod primjene metronidazola p.o. i vankomicina p.o.

5. CILJEVI RADA

Svrha ovog istraživanja jest usporediti primijenjenu terapijsku praksu s postojećim preporukama liječenja CDI prema kliničkoj težini bolesti i broju epizode, što bi se moglo upotrijebiti za optimiziranje liječenja naših bolesnika s CDI.

Također, svrha ovog istraživanja jest utvrditi ishode liječenja s obzirom na primijenjeno inicijalno liječenje i s obzirom na kliničku težinu prve epizode CDI, što bi moglo rasvijetliti opravdanost razlikovanja klinički blagih i srednje teških obilika CDI pri odlučivanju o izboru lijeka i eventualno utjecati na formiranje preporuka liječenja CDI.

Za ostvarenje svrhe ovog istraživanja postavljena su dva cilja:

1. Utvrditi primijenjenu inicijalnu terapiju za liječenje CDI i usporediti ju s postojećim preporukama liječenja prema kliničkoj težini bolesti i prema broju epizode CDI
2. Usporediti ishode liječenja prve epizode CDI s obzirom na vrstu primijenjene inicijalne terapije i kliničku težinu bolesti

6. ISPITANICI I METODE

6.1. ISPITANICI

U istraživanje su uključeni bolesnici svih dobi i oba spola hospitalno liječeni u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ zbog dijareje uzrokovane bakterijom *C. difficile* u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2017. godine prema datumu otpusta.

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

6.2. METODE

Radi se o retrospektivnom opservacijskom istraživanju. Sve potrebne varijable prikupljene su iz originalne medicinske dokumentacije arhivirane u Odsjeku za medicinsku dokumentaciju Klinike.

Etiološka je dijagnoza u Zavodu za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ tijekom godine 2013. postavljana imunoenzimskim testom za dokazivanje toksina A i/ili B iz stolice (ImmunoCard Toxins A&B, Meridian Bioscience, Francuska), a od godine 2014. testom u dva koraka, kojim se u prvom koraku iz uzorka stolice imunoenzimskim testom (ImmunoCard *C.*

difficile GDH, Meridian Bioscience, Francuska) dokazuje GDP, koji je zajednički svim sojevima *C. difficile* bez obzira na to produciraju li toksine A/B ili ne. Ako 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 (LAMP) za detekciju PaLoc regije genoma *C. difficile* (engl. *pathogenicity locus*).

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

1) Bolesnici s izvanbolnički stečenom infekcijom (bolest je prisutna pri prijemu u Kliniku i bolesnik nije bio hospitaliziran u posljednja 3 mjeseca od dana prijema)

2) Bolesnici s infekcijom povezanom s bolničkom skrbi (bolest je nastala od trećeg dana sadašnje hospitalizacije nadalje ili su simptomi bili prisutni pri prijemu u Kliniku, a bolesnik je bio hospitalno liječen unutar posljednjih mjesec dana od dana sadašnje hospitalizacije ili je u posljednjih mjesec dana boravio u Domu za starije osobe ili ustanovi za trajnu medicinsku skrb)

3) Bolesnici s nepoznatim epidemiološkim okolnostima razbolijevanja (bolest je prisutna pri prijemu u Kliniku i bolesnik je bio prethodno hospitalno liječen, ali je otpušten iz bolnice 1 – 3 mjeseca prije pojave bolesti).

Prema prisutnim je simptomima i laboratorijskim nalazima procijenjena klinička težina bolesti prema kojoj su bolesnici razvrstani u četiri skupine:

1) Blaga bolest (3 – 5 vodenastih stolica / 24 h, afebrilni, minimalni bolovi u trbuhu, $\leq 12 \times 10^9$ / L leukocita u KKS)

2) Umjereno teška bolest (6 – 9 stolica / 24 h bez primjesa krvi, temperatura 37,5 – 38,2 ˚C, umjereni bolovi u trbuhu, mučnina, +/- povraćanje, $12 – 15 \times 10^9$ / L leukocita u KKS)

3) Teška bolest (> 10 vodenastih stolica / 24 h, primjesa krvi +/-, jaki bolovi u trbuhu, mučnina i povraćanje, vrućica > od 38,3 ˚C, > od 15×10^9 / L leukocita u KKS, porast kreatinina više od 1,5 × u odnosu na bazalne vrijednosti)

4) Teška kompliciran 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 je bolesti procijenjena i pomoću ATLAS sustava bodovanja, u kojem se boduju dob (godine), vrijednosti temperature, leukocita, albumina i primanje konkomitantne sistemske antibiotske terapije u periodu dužem od jednog dana za vrijeme infekcije uzrokovane bakterijom *C. difficile*. 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 procjenu težine predležećih kroničnih bolesti i zdravstvenih stanja korišten je McCabe skor, prema kojem se bolesnici raspoređuju u četiri kategorije: kategorija 0 – ne postoji nikakva kronična bolest ni medicinsko stanje; kategorija 1 – bolesti koje nisu smrtonosne i očekivano preživljenje je najmanje 5 godina; kategorija 2 – bolesti koje su u konačnici fatalne i očekivano preživljenje je između 1 i 5 godina; kategorija 3 – bolesti koje vrlo brzo dovode do smrtnog ishoda i očekivano preživljenje je manje od 1 godine.

Oštećenje bubrežne funkcije definirano je kao povišenje serumskog kreatinina više od 1,5 puta iznad bazalne razine ili vrijednost serumskog kreatinina > 160 μmol/L u onih s prethodno normalnom bubrežnom funkcijom čija bazalna razina kreatinina nije poznata.

Prema dotadašnjim preporukama liječenja adekvatnom je inicijalnom terapijom kod liječenja prve epizode CDI u slučaju blage i srednje teške bolesti smatrano liječenje metronidazolom p.o., za tešku bolest liječenje vankomicinom p.o., a za tešku kompliciranu liječenje kombinacijom vankomicina p.o. i metronidazola iv. Adekvatnim je liječenjem druge epizode (prvog recidiva) u slučaju blage i srednje teške bolesti smatrano liječenje i metronidazolom p.o., i vankomicinom p.o. (čime su uvažene smjernice i IDSA/SHEA-e i ESCMID-a), u slučaju teške bolesti vankomicinom p.o, a teške kompliciranе bolesti liječenje kombinacijom vankomicina p.o. i metronidazola iv. Kod liječenja treće

epizode (drugog recidiva) i daljnjih recidiva CDI adekvatnom je terapijom u slučaju blage, umjereno teške i teške bolesti smatrano liječenje vankomicinom p.o., dok se u slučaju teške kompliciranе bolesti adekvatnim smatra liječenje kombinacijom vankomicina p.o. i metronidazola iv.

Primijenjeno je inicijalno antiklostridijsko liječenje smatrano uspješnim ako je dovelo do regresije kliničkih simptoma te liječenje nije uzrokovalo neželjene reakcije, a neučinkovitim je smatrano ako nije dovelo do regresije simptoma ili ako je bolesnik umro.

U usporedbama ishoda liječenja s obzirom na vrstu primjenjene terapije i kliničku težinu bolesti promatrane su samo prve epizode CDI. Zbog malog broja bolesnika liječenih fidaksomicinom, ti će bolesnici biti izuzeti iz analize usporedbi liječenja i ishoda.

Za pokazatelje ishoda bolesti analizirana je dužina hospitalizacije nakon dijagnoze CDI, potreba za boravkom u jedinici intenzivnog liječenja zbog CDI te stopa smrtnosti u bolnici.

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

Demografski podatci:

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

Epidemiološki podatci:

1. Datum hospitalizacije
2. Datum otpusta/smrti
3. Epidemiološki način razbolijevanja

Klinički podatci:

1. Laboratorijski dokazana CDI iz uzorka stolice (da/ne)
2. Dan bolesti pri prijemu
3. Dan boravka u Klinici kod nastanka nozokomijalne CDI
4. Najviša tjelesna temperatura
5. Broj stolica / 24 h
6. Primjesa krvi u stolici
7. Prisutno povraćanje
8. Znaci hipovolemije/šoka
9. Renalna insuficijencija (oligurija, anurija)
10. Paralitički ileus

11. Subileus
12. Toksični megakolon
13. Ostale teže komplikacije CDI (da/ne)
14. Klinička težina bolesti (blaga / srednje teška / teška / teška komplicirana)
15. ATLAS score
16. Broj leukocita u KKS ($\times 10^9$ / L)
17. Vrijednost serumskog kreatinina (μmol/L)
18. Vrijednost serumskog kreatinina 1,5 × veća od bazalne vrijednosti (da/ne)
19. Vrijednost serumskih albumina (g/L)
20. Prva primijenjena terapija za CDI (metronidazol per os / vankomicin per os / metronidazol intravenski + vankomicin per os / fidaksomicin per os)
21. Učinak prve primjenjene terapije za CDI (1 – povoljan učinak bez neželjenih pojava; 2 – inicijalna terapija prekinuta)
22. Razlog prekidanja inicijalne terapije (1 – klinički neuspjeh; 2 - gastrointestinalna intolerancija; 3 – osip / druge alergijske manifestacije; 4 – ostale neželjene pojave; 5 – nepoznato)
23. Adekvatnost inicijalno primjenjene terapije za CDI u odnosu na preporuke (da/ne)
24. Primjena antibiotika za liječenje konkomitantne infekcije (grupa antibiotika)
25. Zabilježene ostale komplikacije tijekom hospitalizacije, koje nisu neposredno vezane uz CDI (vrste komplikacija)
26. Trajanje hospitalizacije (dani)
27. Trajanje hospitalizacije nakon postavljanja dijagnoze kod nozokomijalnih CDI
28. Liječenje u jedinici intenzivne medicine zbog CDI (da/ne)
29. Ishod liječenja (preživio/umro)

6.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Za promatrane kategorijske varijable deskriptivna statistika sadrži frekvenciju, relativnu frekvenciju, srednju vrijednost i standardnu devijaciju. Izračune prate i odgovarajući grafički prikazi. Za neprekidne varijable izračunat je prosjek i standardna devijacija. Što se inferencijalnog dijela tiče, proveden je χ^2 test nezavisnosti varijabli, Fisherov egzaktni test, test proporcija, linearna regresija te ANOVA test za usporedbu očekivanja (ili njegova neparametarska inačica u slučaju odstupanja podataka od normalnosti). Svi su testovi provedeni na razini statističke značajnosti od 5 %. Od statističkih alata korišteni su MS Excel 2013 te SAS®OnDemand, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

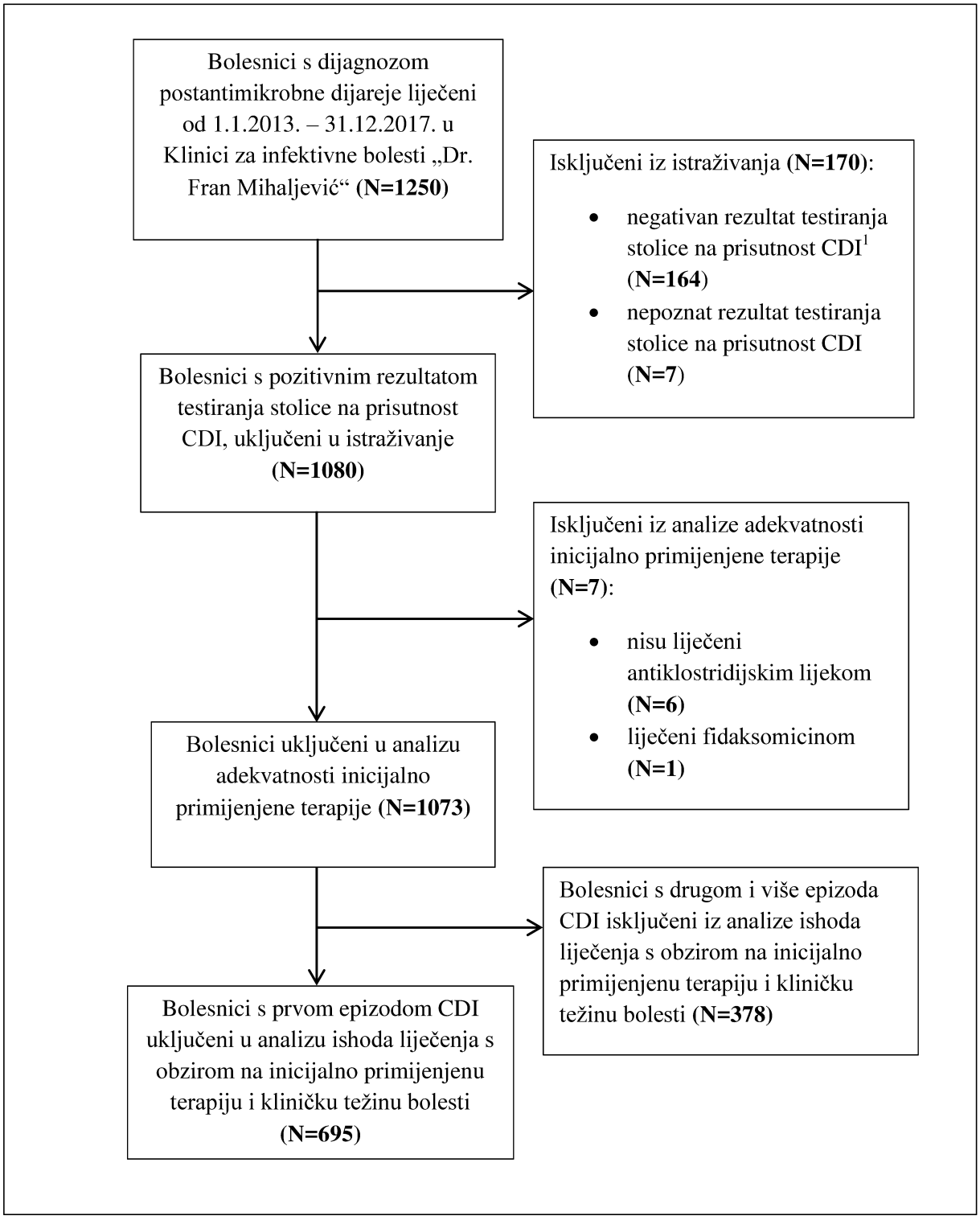
7. REZULTATI

7.1. DEMOGRAFSKA I EPIDEMIOLOŠKA OBILJEŽJA BOLESNIKA S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFEKCIJOM

Drvo uključivanja bolesnika u istraživanje prikazano je na Slici 1. U razdoblju od 01. 01. 2013. do 31. 12. 2017. u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ liječeno je 1250 bolesnika s dijagnozom postantimikrobne dijareje, od kojih je njih 170 isključeno iz ovog istraživanja: 164 zbog negativnog te 6 bolesnika zbog nepoznatog rezultata testiranja stolice na prisutnost CDI. Preostalih je 1080 bolesnika (86,4 %) s pozitivnim rezultatom testiranja stolice na prisutnost CDI uključeno u istraživanje.

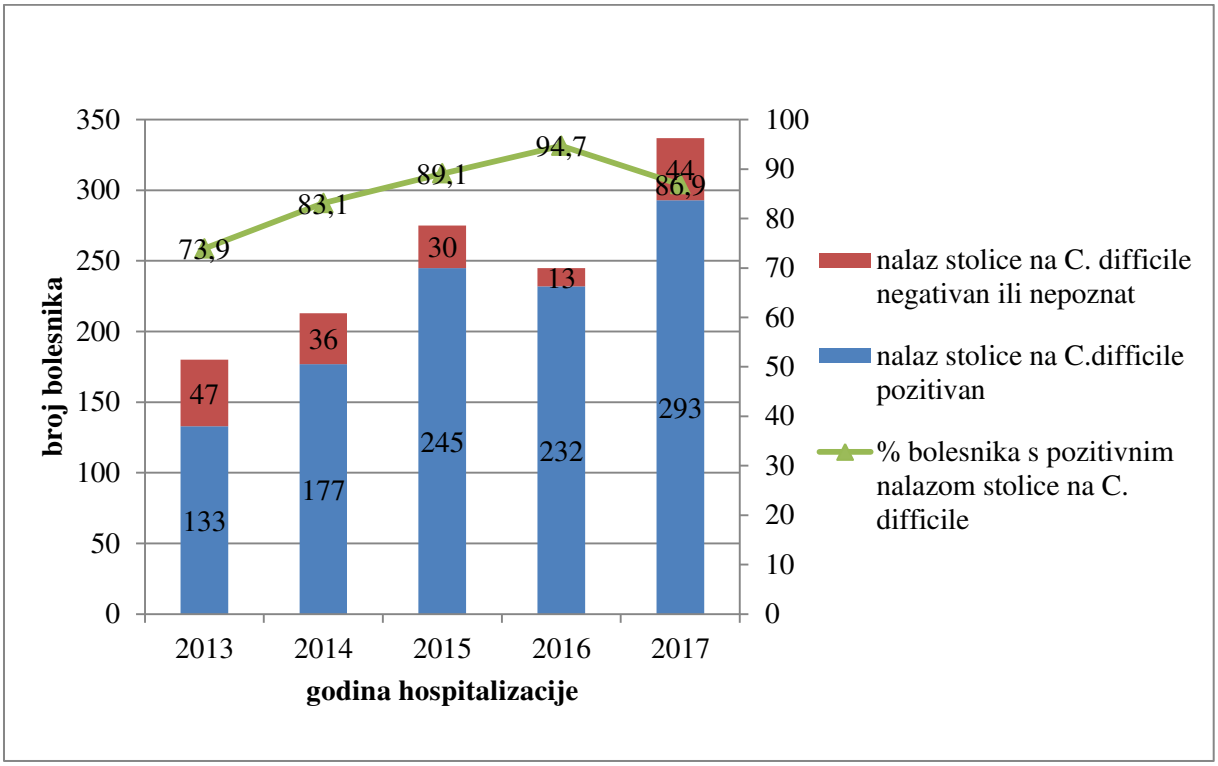
Od 1080 bolesnika s CDI, njih je 7 isključeno iz analize adekvatnosti inicijalno primijenjenog liječenja prema broju epizode i kliničkoj težini bolesti: njih 6 zbog toga što nisu liječeni antiklostridijskim lijekom, a jedan jer je jedini liječen fidaksomicinom. Svih je 7 isključenih bolesnika liječeno zbog prve epizode CDI.

Analiza ishoda liječenja s obzirom na primijenjeno inicijalno liječenje i kliničku težinu bolesti rađena je na 695/1073 (64,8 %) bolesnika koji su liječeni antiklostridijskim lijekom zbog prve epizode CDI.



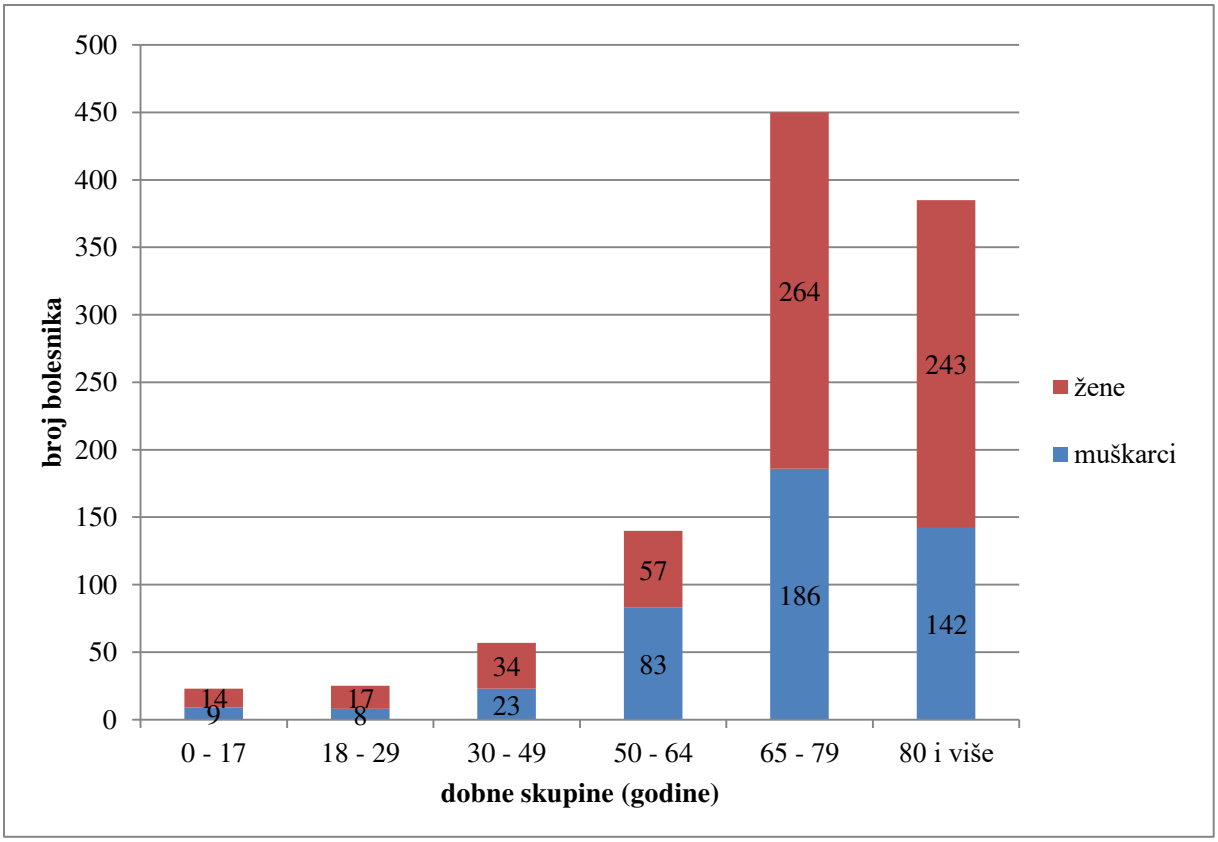
Slika 1. Drvo uključivanja bolesnika u istraživanje; [1]*Clostridium difficile* infekcija

Udio se bolesnika s laboratorijski potvrđenom CDI u ukupnom broju bolesnika liječenih pod dijagnozom postantimikrobne dijareje po godinama kretao u rasponu od 73,9 do 94,7 % (Slika 2) te se u promatranom razdoblju nije značajnije mijenjao (p = 0,1294).



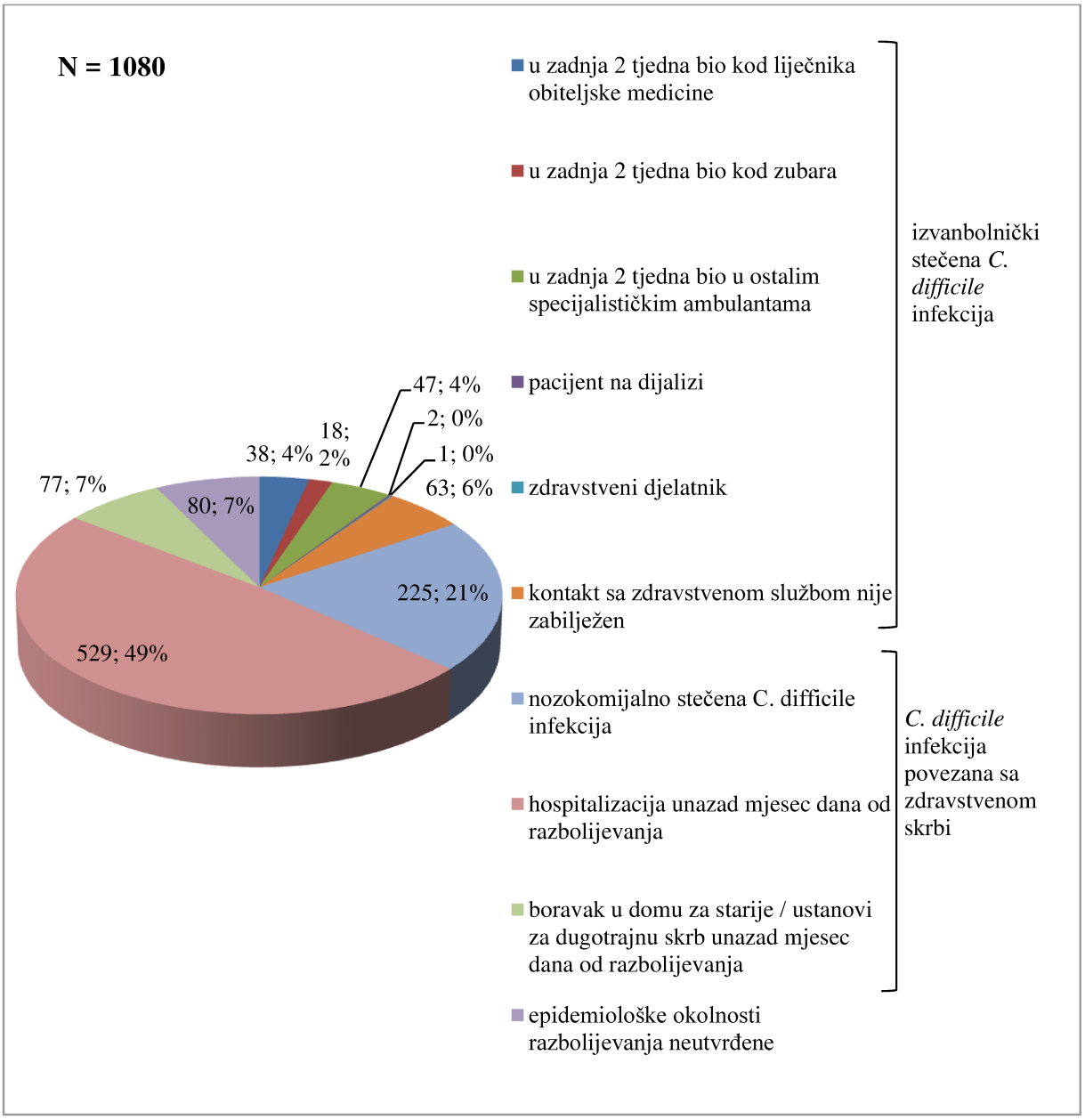
Slika 2. Udio bolesnika s laboratorijski potvrđenom dijagnozom *Clostridium difficile* infekcije među bolesnicima s dijagnozom postantimikrobnog proljeva po godinama hospitalizacije

Dobna i spolna raspodjela 1080 bolesnika s dokazanom CDI prikazana je na Slici 3. Bolesnici u dobi od ≥ 65 godina činili su 77,3 % uzorka i njihov se udio u promatranom razdoblju nije statistički značajno mijenjao (p = 0,0527). Udio je bolesnika u dobi od ≥ 80 godina iznosio 35,6 %. U ukupnom su uzorku statistički značajno prevladavale žene (629/1080; 58,2 %; p < 0,0001) i razlike u omjeru spolova po promatranim dobnim skupinama bile su statistički značajne (p = 0,0004). Jedina je dobna skupina u kojoj su bili brojniji muškarci bila ona dobi od 50 do 64 godine.



Slika 3. Spolna i dobna raspodjela hospitaliziranih bolesnika s *Clostridium difficile* infekcijom u razdoblju od 2013. do 2017. godine

Od 1080 bolesnika s laboratorijski potvrđenom CDI najveći je udio imao CDI povezanu sa zdravstvenom skrbi – njih 831 (76,9 %), dok je izvanbolnički stečenu CDI imalo 169 (15,6 %) bolesnika. Za 80 (7,4 %) bolesnika epidemiološke se okolnosti razbolijevanja nisu mogle utvrditi. Detalji epidemioloških okolnosti razbolijevanja prikazani su na Slici 4.



Slika 4. Raspodjela bolesnika s *Clostridium difficile* infekcijom hospitaliziranih u razdoblju od 2013. do 2017. godine prema epidemiološkim okolnostima razbolijevanja

7.2. KLINIČKA OBILJEŽJA I LIJEČENJE BOLESNIKA S *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFEKCIJOM

Klinička i laboratorijska obilježja bolesnika s CDI prema broju epizode prikazana su u Tablici 1. Statistički je značajna razlika među skupinama bolesnika utvrđena u visini ATLAS skora, čija je srednja vrijednost bila najveća u skupini bolesnika s prvom epizodom CDI, a najmanja u skupini bolesnika s trećom i više epizoda CDI, zatim u udjelu nepokretnih bolesnika pri prijemu, koji je bio najveći u bolesnika s drugom epizodom CDI, a najmanji u bolesnika s prvom epizodom CDI te u dužini liječenja nakon postavljanja dijagnoze CDI, čija je srednja vrijednost bila najveća u skupini bolesnika s prvom epizodom CDI, a najmanja u skupini s trećom i više epizoda CDI. ATLAS skor nije bilo moguće izračunati za 208/702 (29,6 %) bolesnika s prvom epizodom CDI, 55/253 (21,7 %) bolesnika s drugom epizodom CDI te 26/125 (20,8 %) bolesnika s trećom i više epizoda CDI. Od 289 bolesnika za koje vrijednost ATLAS skora nije bilo moguće izračunati u najvećem je broju slučajeva nedostajala vrijednost albumina u serumu (u njih 287); za 16 je bolesnika nedostajala vrijednost kreatinina u serumu, a za njih troje broj leukocita u KKS.

Promatrane se skupine nisu statistički značajno razlikovale u visini McCabe skora, maksimalnoj tjelesnoj temperaturi, broju stolica u 24h, prisutnosti krvi u stolici, prisutnosti povraćanja, prisutnosti renalne insuficijencije, srednjoj visini kreatinina u serumu, broju leukocita u KKS, kliničkoj težini bolesti, udjelu bolesnika liječenih u jedinici intenzivne medicine (JIM), preživljenju u bolnici kao ni u prisutnosti komplikacija. Među „Ostale komplikacije“ ubrojeno je 129 hipokalemija, 63 dekompenzacija srca, 25 respiratornih insuficijencija, 13 kardijalnih aresta, 11 dubokih venskih tromboza, 9 pleuralnih izljeva, 8 citopenija, 5 neuroloških komplikacija, 2 pleuropneumonije, 2 pneumotoraksa, 2 krvarenja u mišić, 1 prolaps rektuma, 1 unutarnje krvarenje, 1 plućna embolija, 1 diseminirana intravaskularna koagulacija, 1 hipotermija, 1 melena i 1 ascites.

Antiklostridijskom je terapijom liječeno 1073/1080 (99,4 %) bolesnika. Primijenjena inicijalna terapija za liječenje CDI prema broju epizode i težini bolesti uz isticanje podskupina s adekvatnom inicijalno primijenjenom terapijom prikazana je u Tablici 2.

Tablica 1. Klinička obilježja bolesnika s *Clostridium difficile* infekcijom hospitaliziranih u razdoblju od 2013. do 2017. godine prema broju epizode bolesti

Varijable	**Prva epizoda CDI[1]** ***(N = 702)***	**Druga epizoda CDI** ***(N = 253)***	**≥ Treća epizoda CDI** ***(N = 125)***	**p**
McCabe skor S.V.[2] (S.D.)[3]	1,4 (0,7)	1,5 (0,6)	1,5 (0,6)	0,076[5]
ATLAS skor* S.V. (S.D.)	5,2 (2,2)	4,9 (2,0)	4,3 (2,1)	<0,001[5]
Maksimalna tjelesna temperatura (˚C) S.V. (S.D.)	37,9 (0,9)	37,9 (0,8)	37,8 (0,8)	0,755[5]
Broj stolica u 24h S.V. (S.D.)	8,2 (3,5)	8,0 (2,9)	8,2 (3,2)	0,717[5]
Primjesa krvi u stolici N (%)	23 (3,3%)	8 (3,2%)	5 (4,0%)	0,904[6]
Prisutno povraćanje N (%)	84 (12,0 %)	31 (12,3%)	20 (16,0%)	0,450[6]
Nepokretan bolesnik N (%)	357 (50,9%)	156 (61,7%)	70 (56,0%)	0,011[6]
Renalna insuficijencija N (%)	140 (19,9%)	47 (18,6%)	17 (13,6%)	0,246[6]
Dužina liječenja(dani) nakon dijagnoze CDI S.V. (S.D.)	13,9 (14,0)	13,3 (12,5)	10,8 (4,9)	0,0460[5]
Liječenje u JIM[4] N (%)	19 (2,7%)	2 (0,8%)	1 (0,8%)	0,1051[6]
Preživljavanje u bolnici N (%)	619 (88,2%)	231 (91,3)	118 (94,4%)	0,0666[6]
Komplikacije N (%)				
Toksični megakolon	8 (1,1%)	2 (0,8%)	1 (0,8%)	0,864[6]
Ileus	4 (0,6%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0,677[6]
Subileus	14 (2,0%)	3 (1,2%)	2 (1,6%)	0,696[6]
Hipotenzija/šok	73 (10,4%)	20 (7,9%)	6 (4,8%)	0,099[6]
Ostale komplikacije	185 (26,3%)	63 (24,9%)	27 (21,6%)	0,517[6]
Klinička težina bolesti N (%)				
Blaga	106 (15,1%)	31 (12,3%)	14 (11,2%)	0,196[6]
Umjereno teška	263 (37,4%)	109 (43,1%)	53 (42,4%)	
Teška	244 (34,8%)	87 (34,4%)	50 (40,0%)	
Teška kompliciranа	89 (12,7%)	26 (10,3%)	8 (6,4%)	

[1]*Clostridium difficile* infekcija; [2]srednja vrijednost; [3]standardna devijacija;[4]jedinica intenzivne medicine; [5]ANOVA test; [6]χ^2 test; *nedostaju podatci za 289 pacijenata (za 208 s prvom, 55 s drugom i 26 s ≥ trećom epizodom bolesti)

Tablica 2. Primijenjena inicijalna terapija za liječenje *Clostridium difficile* infekcije prema broju epizode, težini bolesti i adekvatnosti terapije prema preporukama

Varijable	***Metro[1] p.o[2]* *(N=549)***	***Vanko[3] p.o.* *(N=479)***	***Metro iv.[4] + Vanko p.o.* *(N=45)***	**Ukupno** *(N=1073)*
Prva epizoda *(N=695)*				
Blaga *N (%)*	86 (81,9%)*	19 (18,1%)	0 (0%)	105 (100%)
Srednje teška *N (%)*	196 (76,0%)*	59 (22,9%)	3 (1,2%)	258 (100%)
Teška *N (%)*	147 (60,2%)	90 (36,9%)*	7 (2,9%)	244 (100%)
Teška komplicirana *N (%)*	37 (42,0%)	32 (36,4%)	19 (21,6%)*	88 (100%)
Druga epizoda *(N=253)*				
Blaga *N (%)*	10 (32,2%)*	20 (64,5%)*	1 (3,2%)	31 (100%)
Srednje teška *N (%)*	40 (36,7%)*	66 (60,6%)*	3 (2,8%)	109 (100%)
Teška *N (%)*	17 (19,5%)	67 (77,0%)*	3 (3,4%)	87 (100%)
Teška komplicirana *N (%)*	6 (23,1%)	16 (61,5%)	4 (15,4%)*	26 (100%)
≥ Treća epizoda (N=125)				
Blaga *N (%)*	1 (7,1%)	13 (92,9%)*	0 (0%)	14 (100%)
Srednje teška *N (%)*	4 (7,5%)	48 (90,6%)*	1 (1,9%)	53 (100%)
Teška *N (%)*	4 (8,0%)	44 (88,0%)*	2 (4,0%)	50 (100%)
Teška komplicirana *N (%)*	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2 (25%)*	8 (100%)
Ukupno ***N (%)***	549 (51,2%)	479 (44,6%)	45 (4,2%)	1073 (100%)

[1]metronidazol; [2]per os; [3]vankomicin; [4]intravenski; *inicijalna terapija adekvatna prema preporukama

Adekvatnost je inicijalno primijenjenog liječenja CDI u odnosu na preporuke prema broju epizode i kliničkoj težini bolesti prikazana u Tablici 3. Od 1073 bolesnika s CDI koji su liječeni antiklostridijskom terapijom, njih je 705/1073 (65,7 %) liječeno prema preporukama adekvatnom terapijom za liječenje CDI, imajući u vidu kliničku težinu bolesti i broj epizode. Udio je adekvatno liječenih u podskupini s prvom epizodom CDI iznosio 391/695 (56,3 %), u podskupini s drugom epizodom 207/253 (81,8 %), a u podskupini s ≥ trećom epizodom CDI 107/125 (85,6 %). Razlika u udjelu bolesnika liječenih adekvatnom inicijalnom terapijom prema broju epizode bolesti pokazala se

statistički značajnom (p < 0,0001). Najveći je udio bolesnika s adekvatnom inicijalno primijenjenom terapijom bio u grupi s trećom i više epizoda CDI, a najmanji u grupi s prvom epizodom bolesti. Unutar svake skupine prema broju epizode CDI utvrđena je statistički značajna razlika u udjelu bolesnika liječenih adekvatnom inicijalnom terapijom s obzirom na kliničku težinu bolesti (p < 0,0001). U skupini bolesnika s prvom epizodom, kao i u skupini s trećom i više epizoda CDI, najveći udio liječenih adekvatnom inicijalnom terapijom zabilježen je u podskupini s klinički blagom bolesti, dok je u skupini bolesnika s drugom epizodom CDI najveći udio liječenih adekvatnom inicijalnom terapijom zabilježen u podskupini s klinički srednje teškom bolesti. Prema udjelu primijenjene adekvatne inicijalne terapije, na posljednjim su mjestima i u bolesnika s prvom, i u bolesnika s drugom, kao i u onih s trećom i više epizoda CDI, podskupina s teškom te ona s teškom kompliciranom bolesti.

Tablica 3. Adekvatnost inicijalno primijenjene terapije za liječenje *Clostridium difficile* infekcije prema broju epizode i težini bolesti

Varijable	**TH[1] adekvatna** ***(N=705)***	**TH neadekvatna** ***(N=368)***	**Ukupno** ***(N=1073)***	**p[2]**
Prva epizoda ***N (%)***	391 (56,3%)	304 (43,7%)	695 (100%)	< 0,0001
Blaga ***N (%)***	86 (81,9%)	19 (18,1%)	105 (100%)	
Srednje teška ***N (%)***	196 (76,0%)	62 (24,0%)	258 (100%)	
Teška ***N (%)***	90 (36,9%)	154 (63,1%)	244 (100%)	
Teška kompliciranа ***N (%)***	19 (21,6%)	69 (78,4%)	88 (100%)	
Druga epizoda ***N (%)***	207 (81,8%)	46 (18,2%)	253 (100%)	< 0,0001
Blaga ***N (%)***	30 (96,8%)	1 (3,2%)	31 (100%)	
Srednje teška ***N (%)***	106 (97,2%)	3 (2,8%)	109 (100%)	
Teška ***N (%)***	67 (77,0%)	20 (23,0%)	87 (100%)	
Teška kompliciranа ***N (%)***	4 (15,4%)	22 (84,6%)	26 (100%)	
≥ Treća epizoda ***N (%)***	107 (85,6%)	18 (14,4%)	125 (100%)	< 0,0001
Blaga ***N (%)***	13 (92,9%)	1 (7,1%)	14 (100%)	
Srednje teška ***N (%)***	48 (90,6%)	5 (9,4%)	53 (100%)	
Teška ***N (%)***	44 (88%)	6 (12%)	50 (100%)	
Teška kompliciranа ***N (%)***	2 (25%)	6 (75%)	8 (100%)	

[1]inicijalna terapija; [2]χ^2 test

Klinički je učinak inicijalno primijenjene terapije za CDI bio povoljan u 827/1073 (77,1 %) bolesnika; među bolesnicima s klinički blagom bolesti bio je povoljan u njih 125/150 (83,3 %), sa srednje teškom u 362/420 (86,2%), s teškom u 301/381 (79,0%), a s teškom kompliciranom bolesti u 38/122 (31,1%) bolesnika te se razlika u udjelu uspješnosti inicijalne terapije među bolesnicima s različitom kliničkom težinom bolesti pokazala statistički značajnom ($p < 0,0001$).

Terapija inicijalno primijenjena za liječenje CDI bila je prekinuta u 253/1073 (23,6 %) bolesnika. U grupi bolesnika inicijalno liječenih metronidazolom p.o. terapija je prekinuta u njih 173/549 (31,5 %), u grupi inicijalno liječenih vankomicinom p.o. u njih 65/479 (13,6%) a u grupi inicijalno liječenih kombinacijom metronidazola iv. i vankomicina p.o. u njih 15/45 (33,3 %). U bolesnika inicijalno liječenih metronidazolom p.o. u odnosu na bolesnike inicijalno liječene vankomicinom p.o. inicijalna je terapija bila češće prekinuta (31,5 % *vs*. 13,6 %) te se ta razlika pokazala statistički značajnom ($p < 0,0001$). Razlozi su prekidanja inicijalne terapije prikazani u Tablici 4. Inicijalno je liječenje metronidazolom p.o. u odnosu na liječenje vankomicinom p.o. značajno češće bilo prekinuto zbog kliničke neučinkovitosti (19,5 % vs. 12,7 %) i gastrointestinalne intolerancije (6,0 % vs. 0 %). Također, razlog prekidanja inicijalne terapije metronidazolom p.o. značajno češće nije bio naveden u medicinskoj dokumentaciji. Od 173 bolesnika kojima je inicijalna terapija metronidazolom p.o. prekinuta njih je 137 u zamjenu primilo vankomicin p.o., pet je bolesnika primilo kombinaciju metronidazola i.v. i vankomicina p.o., pet nije primilo drugu antiklostridijsku terapiju, a u preostalih je 26 slučajeva terapija bila neučinkovita jer je uslijedila smrt bolesnika. Od 65 bolesnika kojima je prekinuta inicijalna terapija vankomicinom p.o. njih je šest u zamjenu primilo metronidazol p.o., osam je primilo kombinaciju metronidazola i.v. i vankomicina p.o., jedan bolesnik nije primio drugu antiklostridijsku terapiju, a u preostalih je 50 bolesnika terapija bila neučinkovita jer je uslijedila smrt bolesnika.

Tablica 4. Razlozi prekidanja inicijalno primijenjene terapije za liječenje *Clostridium difficile* infekcije

Varijable	***Metronidazol p.o.*[2] (N=549)** ***N (%)***	***Vankomicin p.o.* (N=479)** ***N (%)***	***p***
Inicijalno liječenje CDI[1] prekinuto	173 (31,5%)	65 (13,6%)	< 0,0001[3]
Razlog prekidanja inicijalne terapije			
Klinička neučinkovitost	107 (19,5%)	61 (12,8%)	0,0035[3]
Gastrointestinalna intolerancija	33 (6,0%)	0 (0%)	< 0,0001[3]
Osip/druge alergije	6 (1,1%)	2 (0,4%)	0,2963[4]
Ostalo	4 (0,7%)	0 (0%)	0,1278[4]
Nepoznato	23 (4,2%)	2 (0,4%)	< 0,0001[3]

[1]*Clostridium difficile* infekcija; [2]per os; [3]χ^2 test; [4]Fisherov egzaktni test

Uz antiklostridijsko liječenje 646/1073 (60,2 %) bolesnika liječeno je zbog konkomitantnih infekcija dodatnim antibiotikom ili kombinacijom antibiotika (cefalosporini 137; 12,8 %, betalaktam i inhibitor betalaktamaze 129; 12,0 %, penicilini 9; 0,8 %, fluorokinoloni 39; 3,6 %, klindamicin 3; 0,3 %, makrolidi/azalidi 11; 1,0 %, sulfametoksazol/trimetoprim 12; 1,1 %, tetraciklini 3; 0,3 %, aminoglikozidi 44; 4,1 %, glikopeptidi 6; 0,6 %, karbapenemi 32; 3,0 %, albendazol 2; 0,2 %, ostali antibiotici 18; 1,7 %, kombinacija dva i više antibiotika 196; 18,3 %, nepoznati antibiotik 5; 0,5 %).

Klinički učinak inicijalno primijenjene terapije u 695 bolesnika s prvom epizodom CDI s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjeni lijek prikazan je u Tablici 5. Među bolesnicima s blagom bolesti, gdje nijedan bolesnik nije liječen kombinacijom metronidazola iv. i vankomicina p.o., utvrđen je statistički značajno manji udio bolesnika s povoljnim kliničkim odgovorom u podskupini liječenoj metronidazolom p.o. nego u podskupini liječenoj vankomicinom p.o. (72,1 % vs. 100 %; p = 0,0058). Od 24 bolesnika s blagom bolesti čije je inicijalno liječenje bilo neuspješno njih 2/24 (8,3 %) je umrlo. I među bolesnicima sa srednje teškom bolesti, i među onima s teškom bolesti povoljan je klinički učinak u statistički značajno manjem postotku postignut u podskupini liječenoj metronidazolom p.o. u odnosu na podskupine liječene vankomicinom p.o. odnosno kombinacijom metronidazola iv. i vankomicina p.o. (srednje teška bolest: 79,1 % vs. 96,6 % vs. 100 %, p = 0,0023; teška bolest: 66,7 % vs. 86,7 % vs. 85,7 %, p = 0,0014). Od 43 bolesnika sa srednje teškom bolesti i neuspješnim inicijalnim antiklostridijskim liječenjem, njih 3/43 (7,0 %) je umrlo, dok je među neuspješno inicijalno liječenim bolesnicima s teškom bolesti umrlo njih 11/52 (21,2 %). U bolesnika s teškom

kompliciranom bolesti inicijalna je terapija kombinacijom metronidazola iv. i vankomicina p.o. rezultirala povoljnim kliničkim odgovorom u dvostruko većem postotku bolesnika u odnosu na inicijalnu terapiju vankomicinom p.o. odnosno metronidazolom p.o. (42,1 % vs. 18,7 % vs. 21,6 %), ali spomenuta razlika nije dosegnula statističku značajnost (p = 0,1454). Među bolesnicima s teškom kompliciranom bolesti kod kojih je inicijalno antiklostridijsko liječenje bilo neuspješno njih 56/66 (84,8 %) je umrlo.

Tablica 5. Klinički učinak inicijalno primijenje terapije u bolesnika s prvom epizodom CDI s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjeni lijek

Klinička težina prve epizode CDI[1] i inicijalna TH[2] (N=695)	**Učinak inicijalne TH povoljan (N=500)**	**Inicijalna TH prekinuta (N=195)**	**p**
Blaga (N=105)			0,0058[5]
Metronidazol p.o.[3] (N=86) N (%)	62 (72,1%)	24 (27,9%)	
Vankomicin p.o. (N=19) N (%)	19 (100%)	0 (0%)	
Metronidazol iv.[4] + Vankomicin p.o. (N=0) N (%)	/	/	
Srednje teška (N=258)			0,0023[5]
Metronidazol p.o. (N=196) N (%)	155 (79,1%)	41 (20,9%)	
Vankomicin p.o. (N=59) N (%)	57 (96,6%)	2 (3,4%)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=3) N (%)	3 (100%)	0 (0%)	
Teška (N=244)			0,0014[5]
Metronidazol p.o. (N=147) N (%)	98 (66,7%)	49 (33,3%)	
Vankomicin p.o. (N=90) N (%)	78 (86,7%)	12 (13,3%)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=7) N (%)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
Teška komplicirana (N=88)			0,1454[6]
Metronidazol p.o. (N=37) N (%)	8 (21,6%)	29 (78,4%)	
Vankomicin p.o. (N=32) N (%)	6 (18,7%)	26 (81,3%)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=19) N (%)	8 (42,1%)	11 (57,9%)	

[1]*Clostridium difficile* infekcija; [2]terapija; [3]per os; [4]intravenski; [5]Fisherov egzaktni test; [6]χ^2 test

Dužina liječenja nakon postavljanja dijagnoze u 695 bolesnika liječenih zbog prve epizode CDI s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjenu inicijalnu terapiju prikazana je u Tablici 6. Blagu je bolest imalo 105/695 (15,1 %) bolesnika, čija je prosječna dužina hospitalizacije nakon postavljanja dijagnoze CDI iznosila 10,4 ± 6,3 dana. 258/695 (37,1 %) bolesnika imalo je srednje tešku bolest te je njihova prosječna dužina hospitalizacije nakon postavljanja dijagnoze CDI iznosila 14,5 ± 11,9 dana. Tešku je bolest imalo 244/695 (35,1 %) bolesnika, a prosječna dužina hospitalizacije nakon postavljanja dijagnoze CDI u ovoj je skupini iznosila 14,9 ± 17,2 dana. 88/695 (12,7 %) bolesnika imalo je tešku kompliciranu bolest i prosječnu dužinu hospitalizacije nakon postavljanja dijagnoze CDI 13,9 ± 16,2 dana. Razlika u dužini hospitalizacije bolesnika nakon postavljanja dijagnoze prve epizode CDI s obzirom na kliničku težinu bolesti pokazala se statistički značajnom ($p = 0,0424$). U skupini bolesnika s klinički blagim oblikom CDI dužina je liječenja nakon postavljanja dijagnoze CDI bila značajno duža za bolesnike liječene vankomicinom p.o. u odnosu na one liječene metronidazolom p.o. (14,2 ± 7,2 vs. 9,6 ± 5,9; $p = 0,0150$). Unutar skupina bolesnika sa srednje teškom, teškom i teškom kompliciranom bolesti nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini liječenja s obzirom na inicijalno primijenjenu terapiju.

Tablica 6. Dužina liječenja nakon postavljanja dijagnoze prve epizode *Clostridium difficile* infekcije s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjenu inicijalnu terapiju

Klinička težina prve epizode CDI[1] i inicijalna TH[2] (N=695)	**Dužina liječenja nakon CDI dijagnoze u danima *S.V.[3] (S.D.)[4]***	**p[7]**
Blaga		0,0150
Metronidazol p.o.[5] (N=86)	9,6 (5,9)	
Vankomicin p.o. (N=19)	14,2 (7,2)	
Metronidazol iv.[6] + Vankomicin p.o. (N=0)	/	
Srednje teška		0,3046
Metronidazol p.o. (N=196)	13,8 (10,3)	
Vankomicin p.o. (N=59)	16,6 (16,1)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=3)	15,3 (4,6)	
Teška		0,5178
Metronidazol p.o. (N=147)	15,0 (20,3)	
Vankomicin p.o. (N=90)	14,2 (10,1)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=7)	21,9 (19,0)	
Teška kompliciranа		0,4051
Metronidazol p.o. (N=37)	11,0 (8,8)	
Vankomicin p.o. (N=32)	17,3 (23,3)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=19)	13,7 (11,7)	

[1]*Clostridium difficile* infekcija; [2]terapija; [3]srednja vrijednost; [4]standardna devijacija; [5]per os; [6]intravenski; [7]ANOVA test

Liječenje u JIM zbog prve epizode CDI s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjenu inicijalnu terapiju prikazano je u Tablici 7. Među bolesnicima liječenim zbog prve epizode CDI utvrđena je statistički značajna razlika u udjelu liječenih u JIM s obzirom na kliničku težinu bolesti ($p < 0,0001$). Od 105 bolesnika s klinički blagom bolesti, nijedan nije liječen u JIM. U JIM je liječeno 1/258 (0,4 %) bolesnika sa srednje teškom bolesti, 6/244 (2,5 %) bolesnika s teškom te 12/88 (13,6 %) bolesnika s teškom kompliciranom bolesti. Unutar skupina bolesnika po kliničkoj težini prve epizode CDI nije utvrđena statistički značajna razlika u liječenju u JIM s obzirom na inicijalno primijenjenu terapiju.

Tablica 7. Liječenje u jedinici intenzivne medicine zbog prve epizode *Clostridium difficile* infekcije s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjenu inicijalnu terapiju

Težina bolesti i TH[1] (N=695)	**Liječenje u JIM[2] zbog prve epizode CDI[3]** *N (%)*	**p[6]**
Blaga		
Metronidazol p.o.[4] (N=86)	0 (0%)	
Vankomicin p.o. (N=19)	0 (0%)	
Metronidazol iv.[5] + Vankomicin p.o. (N=0)	0 (0%)	
Srednje teška		0,9527
Metronidazol p.o. (N=196)	1 (0,5%)	
Vankomicin p.o. (N=59)	0 (0%)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=3)	0 (0%)	
Teška		0,1218
Metronidazol p.o. (N=147)	3 (2,0%)	
Vankomicin p.o. (N=90)	2 (2,2%)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=7)	1 (14,3%)	
Teška kompliciranа		0,9657
Metronidazol p.o. (N=37)	5 (13,5%)	
Vankomicin p.o. (N=32)	4 (12,5%)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=19)	3 (15,8%)	

[1]inicijalna terapija; [2]jedinica intenzivne medicine; [3]*Clostridium difficile* infekcija; [4]per os; [5]intravenski; [6]χ^2 test

Preživljenje u bolnici bolesnika liječenih zbog prve epizode CDI s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjenu inicijalnu terapiju prikazano je u Tablici 8. Među bolesnicima liječenim zbog prve epizode CDI utvrđena je statistički značajna razlika u udjelu bolesnika preživjelih u bolnici s obzirom na kliničku težinu bolesti ($p < 0,0001$). U skupini bolesnika s blagom bolesti, njih je 103/105 (98,1 %) preživjelo u bolnici. Udio bolesnika preživjelih u bolnici u skupini sa srednje teškom bolesti iznosio je 253/258 (98,1 %), u skupini s teškom bolesti 229/244 (93,9 %), dok je u skupini s teškom

kompliciranom bolesti iznosio 28/88 (31,8 %). Unutar skupina bolesnika po kliničkoj težini prve epizode CDI nije utvrđena statistički značajna razlika u preživljenju u bolnici s obzirom na primijenjenu inicijalnu terapiju.

Tablica 8. Preživljenje u bolnici bolesnika liječenih zbog prve epizode *Clostridium difficile* infekcije s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjenu inicijalnu terapiju

Težina bolesti i TH[1] (N=695)	**Preživljenje u bolnici** ***N (%)***	**p[4]**
Blaga		0,7890
Metronidazol p.o.[2] (N=86)	84 (97,7%)	
Vankomicin p.o. (N=19)	19 (100%)	
Metronidazol iv.[3] + Vankomicin p.o. (N=0)	/	
Srednje teška		0,9824
Metronidazol p.o. (N=196)	192 (98,0%)	
Vankomicin p.o. (N=59)	58 (98,3%)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=3)	3 (100%)	
Teška		0,3465
Metronidazol p.o. (N=147)	140 (95,2%)	
Vankomicin p.o. (N=90)	82 (91,1%)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=7)	7 (100%)	
Teška kompliciranа		0,1469
Metronidazol p.o. (N=37)	10 (27,0%)	
Vankomicin p.o. (N=32)	8 (25,0%)	
Metronidazol iv. + Vankomicin p.o. (N=19)	10 (52,6%)	

[1]inicijalna terapija; [2]per os; [3]intravenski; [4]χ^2 test

8. RASPRAVA

Ni posljednje europske preporuke za liječenje CDI, koje je objavio ESCMID 2014. godine (24), ni najnovije preporuke IDSA/SHEA iz veljače 2018. godine ne razlikuju blagu i srednje tešku bolest u kontekstu preporuka za liječenje CDI, nego ih karakteriziraju kao *mild/moderate* (blage / umjereno teške) ili *non-severe* (*neteške*) bolesti (34), što relativizira potrebu kliničke distinkcije navedenih oblika bolesti pri odlučivanju o liječenju. Uz to, u najnovijim je američkim smjernicama, objavljenim nakon izrade naše studije, vidljiva jasna tendencija izostavljanja terapije metronidazolom p.o. iz preporuka liječenja CDI (34), a koja je donedavno bila preporučeni prvi izbor u liječenju blagih / srednje teških prvih epizoda CDI te je u prethodnim američkim smjernicama bila terapijska opcija podjednake važnosti kao i vankomicin p.o. u liječenju prvog recidiva CDI, ako se radi o blagom / srednje teškom obliku bolesti.

Prema rezultatima ovog istraživanja, od ukupno 1073 bolesnika koji su uključeni u analizu adekvatnosti inicijalne terapije adekvatnu inicijalnu terapiju za liječenje CDI prema preporukama IDSA/SHEA-e iz 2010. godine i ESCMID-a iz 2014. godine (23,24), određenu prema kliničkoj težini bolesti i broju epizode, primilo je njih 65,7 %, što je bilo manje od naših pretpostavki, ali više od rezultata objavljenih u drugim studijama. U retrospektivnoj studiji američkih autora iz 2017. godine, koja je uključivala 387 bolesnika, postotak je bolesnika s adekvatnom inicijalno primijenjenom terapijom u dvije promatrane bolnice iznosio 51,9 % (35). Niže vrijednosti pokazale su i druge studije; prema rezultatima retrospektivne studije provedene na 1021 bolesniku u sveučilišnoj bolnici u Pennsylvaniji iste godine, a u kojoj su razmatrane samo prve epizode CDI, 46,1 % bolesnika primilo je adekvatnu inicijalnu terapiju (36). Bostonska je studija iz 2016. godine promatrala prve i druge epizode CDI te pokazala da su se liječnici pridržavali smjernica liječenja u 54 % od 230 slučajeva (37). Prema retrospektivnoj američkoj studiji iz Illinoisa, adekvatnu je inicijalnu terapiju primilo 42,9 % od 324 bolesnika (38). Japanska studija iz 2017. godine, koja je uključivala samo nozokomijalne CDI, pokazala je da je adekvatno liječenje prema IDSA/SHEA smjernicama primilo svega 39 % od 160 bolesnika (39), dok je studija španjolskih autora iz 2015. godine pokazala da je adekvatno liječenje primijenjeno u 40,2 % od 87 slučajeva (40). Viši postotak bolesnika s adekvatnom inicijalnom terapijom u našem istraživanju dijelom može biti posljedica liječenja tih bolesnika u tercijarnoj medicinskoj ustanovi specijaliziranoj za infektologiju, gdje su liječnici infektolozi prisni s problematikom i smjernicama liječenja CDI, a dijelom može biti posljedica uvažavanja smjernica ne samo IDSA/SHEA-e nego i ESCMID-a, jer potonje adekvatnim inicijalnim lijekom u liječenju blage / srednje teške druge epizode CDI smatraju i metronidazol p.o. i vankomicin p.o., dok spomenute studije u tom slučaju adekvatnim inicijalnim liječenjem smatraju samo terapiju metronidazolom p.o. (35–40).

Prema našem istraživanju, adekvatnost se inicijalno primijenjene terapije statistički značajno povećavala s porastom broja epizode CDI (56,3 % za prvu epizodu CDI vs. 85,6 % za treću i više epizoda CDI). Nepridržavanje smjernica u skupini bolesnika s prvom, klinički blagom i srednje teškom epizodom CDI pretežno se odnosilo na davanje prednosti liječenju vankomicinom p.o. umjesto metronidazolom p.o., što s obzirom na povoljnije učinke liječenja vankomicinom pokazane u našoj studiji nije imalo negativnog medicinskog utjecaja na liječenje navedenih skupina bolesnika s CDI. Zabrinjavajući je pak podatak da se u sve tri skupine bolesnika prema broju epizode CDI (prva, druga i ≥ treća epizoda) adekvatnost inicijalno primijenjene terapije statistički značajno smanjivala s porastom kliničke težine bolesti. U sve tri je skupine bolesnika prema broju epizode CDI najmanji udio adekvatno liječenih zabilježen u podskupini s teškom kompliciranom bolesti, u kojoj je manje od četvrtine bolesnika dobilo adekvatno inicijalno liječenje kombinacijom metronidazola iv. i vankomicina p.o. (prva epizoda CDI: 21,6 %; druga epizoda: 15,4 %; ≥ treća epizoda: 25 %). Također, među bolesnicima s prvom, klinički teškom epizodom CDI samo je njih 36,9% adekvatno liječeno vankomicinom. Navedeni podatci ukazuju na to da su se pri izboru inicijalne terapije liječnici prvenstveno vodili brojem epizode CDI zanemarujući pritom kliničku težinu bolesti. Iz prikupljenih se podataka ne može razlučiti je li zanemarivanje kliničke težine bolesti pri odlučivanju o liječenju CDI bilo posljedica pogrešne percepcije kliničkih simptoma u bolesnika ili previđanja laboratorijskih pokazatelja koji ukazuju na težu bolest, kao što su visoki leukociti u perifernoj krvi, hipoalbuminemija i laboratorijski znaci oštećenja bubrežne funkcije. Poznavanje smjernica za liječenje CDI također je čimbenik koji može utjecati na ispravnost izbora inicijalnog liječenja.

Ranije spomenute studije koje su analizirale adekvatnost inicijalno primijenjene terapije prema IDSA/SHEA smjernicama nisu razlikovale blagu od srednje teške bolesti, čime su ti bolesnici bili svrstavani u istu skupinu (35–40). Sve su navedene studije pokazale statistički značajnu razliku u adekvatnosti inicijalno primijenjene terapije prema kliničkoj težini bolesti (35–40). Prema studiji provedenoj u Illinoisu, udjeli su se bolesnika s adekvatnom inicijalnom terapijom u podskupinama s teškom i teškom kompliciranom bolesti (39 % odnosno 17,9 %) pokazali sličnim našima iz skupine bolesnika s prvom epizodom CDI, dok je udio u skupini s blagom / srednje teškom bolesti bio znatno manji od našeg – 53,9% (38). Rezultate bliske našima iz skupine bolesnika s prvom epizodom CDI pokazala je studija američkih autora iz 2017. godine provedena na 387 bolesnika, u kojoj je 74,5 % bolesnika s blagom / srednje teškom bolesti primilo adekvatnu inicijalnu terapiju, dok je isto zapaženo kod 30,2 % bolesnika s teškom bolesti (35). U studiju su bila uključena svega dva bolesnika s teškom kompliciranom bolesti te su oba primila adekvatno inicijalno liječenje (35). Studija japanskih autora objavljena 2017. godine pokazala je znatno lošije rezultate od naših u svim podskupinama prema kliničkoj težini bolesti – adekvatno je inicijalno liječenje primijenjeno u 52 % bolesnika s blagom / srednje teškom bolesti te u 18 % njih s teškom bolesti (39). Prema bostonskoj studiji iz 2016. godine, udio adekvatno liječenih bolesnika u skupinama s blagom / srednje teškom i teškom bolesti iznosio je

59,6 % odnosno 56,3 %, dok je udio u skupini s teškom kompliciranom bolesti bio skoro dvostruko veći od našeg - 34,8 % (37). Za razliku od naše studije, studija u Pennsylvaniji iz 2017. godine, koja je analizirala adekvatnost inicijalno primijenjene terapije u bolesnika s prvom epizodom CDI, utvrdila je najniži postotak adekvatnosti inicijalne terapije kod bolesnika s teškom bolesti (11 %), zatim u bolesnika s teškom kompliciranom (14 %), a najviši, kao i u našem istraživanju, u onih s blagom / srednje teškom bolesti (75 %) (36). Slično je pokazala i studija španjolskih autora iz 2015. godine, gdje je također udio bolesnika s adekvatnom inicijalnom terapijom bio najniži u skupini s teškom bolesti (7,4 %), zatim u bolesnika s teškom kompliciranom (16,6 %), a najviši u bolesnika s blagom / srednje teškom bolesti (71 %) (40).

Rezultati su našeg istraživanja pokazali značajno veći udio bolesnika s pozitivnim kliničkim odgovorom na liječenje prve epizode CDI u grupi bolesnika liječenih vankomicinom p.o. u odnosu na bolesnike liječene metronidazolom p.o. Slični su rezultati dobiveni i prilikom analize odgovora na primijenjeno inicijalno liječenje prema kliničkoj težini prvih epizoda CDI, pri čemu je statistički značajno veći udio bolesnika s pozitivnim odgovorom na inicijalno liječenje zabilježen u podskupini liječenoj vankomicinom p.o. u tri od četiri promatrane skupine bolesnika klasificiranih prema težini bolesti: među bolesnicima s blagom, srednje teškom i teškom CDI. Navedeni rezultati ukazuju na to da pri izboru lijeka za liječenje prve epizode CDI nije potrebno razlikovati blagi od srednje teškog oblika bolesti te dovode u pitanje opravdanost preporučivanja metronidazola p.o. u navedenoj indikaciji. Iako je u skupini bolesnika s prvom, teškom kompliciranom epizodom bolesti kombinacija metronidazola i vankomicina ostvarila povoljan klinički učinak u najvećem udjelu bolesnika (42,1 %) u odnosu na one liječene metronidazolom (21,6 %) i vankomicinom (18,8 %), ta razlika nije dosegnula statističku značajnost ($p = 0,1454$). Navedeni rezultati našeg istraživanja govore u prilog opravdanosti izmjena preporuka za liječenje CDI koje su IDSA i SHEA nedavno objavile (34). Argumenti za izostavljanje metronidazola p.o. iz preporuka liječenja blagih / srednje teških oblika prvih epizoda i prvih recidiva CDI zasnivaju se na rezultatima nekoliko studija objavljenih između 2005. i 2016. godine, koji su u skladu s rezultatima naše studije (41–45). Randomizirana klinička studija objavljena 2007. godine, provedena na 172 bolesnika u Evanstonu, u Illinoisu, pokazala je superiornost vankomicina nad metronidazolom kako u sveukupnom postotku izliječenja (97 % vs. 84 %; $p = 0,006$) tako i u postotku izliječenja u skupini bolesnika s teškom bolesti (97 % vs. 76 %; $p = 0,02$), dok u skupini bolesnika s blagom ili srednje teškom bolesti statistički značajne razlike u postotku izliječenja nije bilo (98 % vs. 90 %; $p = 0,36$) (41). Randomizirana multicentrična klinička studija provedena u SAD-u, Kanadi, Europi i Australiji, objavljena 2014. godine, usporedila je učinkovitost tolevamera, vankomicina i metronidazola u liječenju CDI na 1118 bolesnika te pokazala statistički značajno veći sveukupni postotak izliječenja u skupini bolesnika liječenih vankomicinom u odnosu na one liječene metronidazolom (81,1 % vs. 72,7 %; $p = 0,020$), dok statistički značajne razlike između vankomicina i metronidazola u postotku izliječenih s obzirom na težinu bolesti nije bilo (42). Dvije su retrospektivne

studije iz 2005. godine, promatrajući bolesnike s CDI liječene metronidazolom, zabilježile relativno loše rezultate liječenja spomenutim lijekom (43,44). Prva je studija provedena na 207 bolesnika liječenih u Houstonu, gdje su bolničke smjernice ograničavale upotrebu vankomicina, te su svi bolesnici bez obzira na težinu bolesti primili metronidazol kao inicijalnu terapiju (43). Spomenuta je studija zabilježila tek 50 % potpuno izliječenih bolesnika; u 28 % bolesnika nakon povoljnog je odgovora na terapiju došlo do recidiva unutar 90 dana, dok je u 22 % bolesnika inicijalno primijenjeni metronidazol bio klinički neuspješan (43), što je nešto bolji rezultat od onoga iz naše studije, gdje je inicijalno liječenje metronidazolom bilo neuspješno, odnosno prekinuto u 31,5 % bolesnika. Druga je studija, provedena na 2042 bolesnika u kanadskoj pokrajini Quebecu, uspoređivala ishode liječenja CDI metronidazolom u razdoblju od 2003. do 2004. godine s ishodima liječenja u razdoblju od 1991. do 2002. godine te je utvrdila statistički značajan porast udjela bolesnika s nepovoljnim kliničkim odgovorom na metronidazol (25,7 % vs. 9,6 %; $p < 0,001$), kao i statistički značajan porast recidiva bolesti unutar 60 dana od otpusta (47,2 % vs. 20,8 %), što se dijelom objašnjava pojavom novog, hipervirulentnog soja *C. difficile* NAP1/BI/027 u tom razdoblju (44). Retrospektivna njujorška studija objavljena 2016. godine, koja je uključivala 168 bolesnika, uspoređivala je učinak metronidazola i vankomicina u liječenju blage / srednje teške bolesti te zabilježila rezultate slične našima: statistički je značajno veći udio bolesnika s povoljnim odgovorom na terapiju bio u skupini liječenoj vankomicinom u odnosu na onu liječenu metronidazolom (97 % vs. 82 %; $p = 0,002$) (45).

U našoj je studiji pri usporedbi dužine liječenja nakon postavljanja dijagnoze CDI s obzirom na kliničku težinu prve epizode CDI i primijenjenu inicijalnu terapiju statistički značajna razlika utvrđena samo u skupini bolesnika s blagom bolesti, gdje je srednja vrijednost dužine liječenja u bolesnika inicijalno liječenih vankomicinom bila duža u odnosu na podskupinu liječenu metronidazolom (14,2 vs. 9,6 dana; $p = 0,0150$). Dobiveni, neočekivano lošiji ishod moguće da je posljedica retrospektivnog ustroja naše studije, pri čemu nisu kontrolirani svi parametri koji mogu utjecati na taj ishod (npr. dob bolesnika i prisutni komorbiditeti), no sam izbor vankomicina za liječenje prvih, klinički blagih CDI, što je bilo protivno važećim preporukama, ukazuje na mogućnost postojanja drugih razloga, osim broja epizode i kliničke težine bolesti, koji su utjecali na izbor inicijalnog liječenja. U skupinama bolesnika sa srednje teškom, teškom i teškom kompliciranom bolesti nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini liječenja nakon postavljanja dijagnoze CDI s obzirom na primijenjenu inicijalnu terapiju. Statistički značajne razlike s obzirom na kliničku težinu bolesti i primijenjenu inicijalnu terapiju nije bilo ni pri usporedbi udjela bolesnika liječenih u JIM ni pri usporedbi preživljenja u bolnici. Češći prekid inicijalne terapije metronidazolom u odnosu na vankomicin uz podjednake promatrane ishode dijelom se može objasniti zabilježenom većom učestalošću neželjenih nuspojava metronidazola, prvenstveno gastrointestinalne intolerancije. Kao i u našem istraživanju, i u retrospektivnoj teksaškoj studiji iz 2012. godine, koja je uspoređivala ishod liječenja u bolesnika liječenih vankomicinom i metronidazolom s obzirom na kliničku težinu bolesti, nije utvrđena

statistički značajna razlika ni u dužini hospitalizacije ni u preživljenju između bolesnika liječenih vankomicinom i onih liječenih metronidazolom, kako u skupini s blagom / srednje teškom tako i u skupini s teškom bolesti (46). Slični su rezultati zabilježeni i u ranije spomenutoj studiji iz 2016. godine, koja je uspoređivala učinak metronidazola i vankomicina u liječenju blage / srednje teške bolesti, gdje također nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini hospitalizacije nakon postavljanja dijagnoze CDI, kao ni u udjelu bolesnika preživjelih u bolnici (45).

9. ZAKLJUČCI

Među promatranim bolesnicima s CDI ukupni je udio onih koji su adekvatno inicijalno liječeni prema važećim preporukama bio manji od naše pretpostavke, no veći od rezultata objavljenih u drugim studijama. Naši rezultati ukazuju na to da se pri izboru inicijalnog lijeka često griješi u poštivanju kriterija kliničke težine bolesti i da su udjeli adekvatno inicijalno liječenih bolesnika u skupinama s teškim i teškim kompliciranim oblikom bolesti niski. Navedeno upućuje na potrebu edukacije liječnika o procjenjivanju kliničke težine bolesti pri odlučivanju o liječenju CDI.

U bolesnika s klinički blagom i srednje teškom prvom epizodom bolesti udio je onih s povoljnim kliničkim učinkom inicijalne terapije bio začajno veći u skupini liječenoj vankomicinom p.o. u odnosu na onu liječenu metronidazolom p.o. Pojedinačni su promatrani ishodi liječenja u promatranim skupinama prema težini bolesti bili podjednaki kod primjene oba lijeka. Navedeno upućuje na nepotrebnost razlikovanja blagih od srednje teških oblika CDI pri odlučivanju o liječenju te na opravdanost preporuke inicijalnog peroralnog liječenja vankomicinom i kod prvih epizoda bolesti koje su klinički blage / srednje teške.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Mirjani Balen Topić na stručnom vodstvu, uloženom trudu, iznimnom strpljenju i svesrdnoj pomoći pri pisanju ovog rada.

Veliko hvala Matei Bogdanić koja mi je svojim znanjem statistike nemjerljivo olakšala postupak obrade podataka.

Na koncu bezgranično hvala upućujem svojoj obitelji, roditeljima i sestri, koji su me svojim radom, savjetima, podrškom i primjerom vodili od samih početaka školovanja do završetka studija.

11. LITERATURA

1. Finney J. Gastroenterology for cicatrizing ulcer of the pylorus. Bull Johns Hopkins Hosp. 1893;4:53–5.

2. Hall I, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis. Am J Dis Child. 1935;49:390–402.

3. Hamre D, Rake G, McKee C, MacPhillamy H. The toxicity of penicillin as prepared for clinical use. Am J Med Sci. 1943;206:642–52.

4. Altemeier W a., Hummel RP, Hill EO. Staphylococcal enterocolitis following antibiotic therapy. Ann Surg. 1963;157:847–57.

5. Hummel R, Altemeier WA, Hill E. Iatrogenic staphylococcal enterocolitis. Ann Surg [Online]. 1964;160:551–60. Dostupno na: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1408783&tool=pmcentrez&rendertype=abstract [07.04.2018.]

6. Tedesco F, Barton R, Alpers D. Clindamycin-associated colitis. Ann Intern Med. 1974;81(4):429–33.

7. Chang T, Bartlett J, Gorbach S, Onderdonk A. Clindamycin-induced enterocolitis in hamsters as a model of pseudomembranous colitis in patients. Infect Immun. 1978;20(2):526–9.

8. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudeomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med. 1978;298(10):531–4.

9. Mcfarland L V. Antibiotic-associated diarrhea : epidemiology , trends and treatment. Future Microbiol. 2008;3:563–78.

10. Gerding D, Young V. Clostridium difficile infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds Principles and Practice of Infectious Diseases 8th ed Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015. p. 2744–56.

11. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Aghdam EM, Nazeri S. Clostridium difficile Infection : Epidemiology , Pathogenesis , Risk Factors , and Therapeutic Options. Sci 2014. 2014;916826.

12. Bartlett JG. Historical Perspectives on Studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* Infection.

Clin Infect Dis [Online]. 2008;46(s1):S4–11. Dostupno na: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/521865 [07.04.2018.]

13. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis. 2006;12(3):409–15.

14. Kelly C, LaMont J. Clostridium difficile — More Difficult Than Ever. N Engl J Med [Online]. 2008;359:1932–40. Dostupno na: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303913002375 [08.04.2018.]

15. Mcdonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK, et al. Recommendations for Surveillance of Clostridium difficile – Associated Disease. 2007;28(2).

16. 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 [Online]. 2015;372(9):825–34. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1408913 [08.04.2018.]

17. Ridlon JM, Kang D-J, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. J Lipid Res [Online]. 2006;47(2):241–59. Dostupno na: http://www.jlr.org/lookup/doi/10.1194/jlr.R500013-JLR200 [08.04.2018.]

18. Antunes LCM, Han J, Ferreira RBR, Lolić P, Borchers CH, Finlay BB. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(4):1494–503.

19. Sorg JA, Sonenshein AL. Bile salts and glycine as cogerminants for Clostridium difficile spores. J Bacteriol. 2008;190(7):2505–12.

20. Theriot CM, Koenigsknecht MJ, Carlson PE, Hatton GE, Nelson AM, Li B, et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to Clostridium difficile infection. Nat Commun. 2014;5.

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. Am J Gastroenterol [Online]. 2013;108(4):478–98. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.4 [10.04.2018.]

22. Goldenberg SD, Cliff PR, French GL. Glutamate dehydrogenase for laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection. J Clin Microbiol. 2010;48(8):3050–1.

23. Cohen S, Gerding D, Johnson S, Kelly C, Loo V, Mcdonald L, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 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):431–55.

24. 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.

25. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent *Clostridium difficile* –Associated Diarrhea. J Infect Dis [Online]. 2008;197(3):435–8. Dostupno na: https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/525047 [10.04.2018.]

26. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med [Online]. 2013;368(5):407–15. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1205037 [10.04.2018.]

27. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(9):835–43.

28. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of Oral Capsule– vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection. Jama [Online]. 2017;318(20):1985. Dostupno na: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.17077 [16.04.2018.]

29. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med [Online]. 2017;376(4):305–17. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602615 [10.04.2018.]

30. Heinlen L, Ballard JD. Clostridium difficile Infection. Am J Med Sci [Online]. 2010;340(3):247–52. Dostupno na: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962915315056 [12.04.2018.]

31. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford C V., et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology [Online]. 2017;152(8):1889–1900.e9. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.003 [16.04.2018.]

32. McFarland L. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of C. difficile Infections: A

Meta-analysis and Systematic Review. Antibiotics [Online]. 2015;4(2):160–78. Dostupno na: http://www.mdpi.com/2079-6382/4/2/160/ [16.04.2018.]

33. Discontinuation of Sanofi's C. difficile vaccine program could spell good news for Pfizer and Valneva [Internet]. Pharmaceutical Technology. 2017. Dostupno na: https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/discontinuation-sanofis-c-difficile-vaccine-program-spell-good-news/ [20.05.2018.]

34. 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). Clin Infect Dis [Online]. 2018;66(7):987–94. Dostupno na: https://academic.oup.com/cid/article/66/7/987/4942452 [12.04.2018.]

35. Siehnel JT, Lavigne JE, Rightmier EA, Bossard WT, Li N, Slish JC. A Retrospective Study of Patient Factors That Indicate Provider Nonadherence to an Institutional Clostridium difficile Treatment Guideline. J Pharm Pract. 2018;31(2):169–74.

36. Crowell KT, Julian KG, Katzman M, Berg AS, Tinsley A, Williams ED, et al. Compliance with Clostridium difficile treatment guidelines: Effect on patient outcomes. Epidemiol Infect. 2017;145(11):2185–92.

37. Patel I, Wungjiranirun M, Theethira T, Villafuerte-Galvez J, Castillo N, Akbari M, et al. Lack of adherence to SHEA-IDSA treatment guidelines for *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. J Antimicrob Chemother [Online]. 2017;72(2):574–81. Dostupno na: https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkw423 [10.05.2018.]

38. Wieczorkiewicz S, Zatarski R. Adherence to and Outcomes Associated with a Clostridium difficile Guideline at a Large Teaching Institution. Hosp Pharm [Online]. 2015;50(1):42–50. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684800 [10.05.2018.]

39. Kobayashi K, Sekiya N, Ainoda Y, Kurai H, Imamura A. Adherence to clinical practice guidelines for the management of Clostridium difficile infection in Japan: a multicenter retrospective study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Online]. 2017;36(10):1947–53. Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/s10096-017-3018-4 [10.05.2018.]

40. Rodríguez-Martín C, Serrano-Morte A, Sánchez-Muñoz LA, de Santos-Castro PA, Bratos-Pérez MA, Ortiz de Lejarazu-Leonardo R. Identifying gaps between guidelines and clinical practice in Clostridium difficile infection. Rev Calid Asist. 2016;31(3):152–8.

41. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of Clostridium difficile-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. Clin Infect Dis [Online]. 2007;45(3):302–7. Dostupno na: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/519265 [03.05.2018.]

42. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for clostridium difficile infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis. 2014;59(3):345–54.

43. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively Poor Outcome after Treatment of Clostridium difficile Colitis with Metronidazole. 2005;77030.

44. Alary M, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, et al. Increasing Risk of Relapse after Treatment of Clostridium difficile Colitis in Quebec , Canada. 2005;1591–7.

45. Siegfried J, Dubrovskaya Y, Flagiello T, Scipione MR, Phillips M, Papadopoulos J, et al. Initial Therapy for Mild to Moderate Clostridium difficile Infection Exploring the Role of Oral Metronidazole Versus Vancomycin in 168 Hospitalized Patients. Infect Dis Clin Pract. 2016;24(4):210–6.

46. Le F, Arora V, Shah DN, Salazar M, Palmer HR, Garey KW. A real-world evaluation of oral vancomycin for severe Clostridium difficile infection: Implications for antibiotic stewardship programs. Pharmacotherapy. 2012;32(2):129–34.

12. ŽIVOTOPIS

Karlo Vidović rođen je 9. 4. 1994. u Makarskoj. Osnovnu je školu i opću gimnaziju završio u Vitezu, u Bosni i Hercegovini, a Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2012. godine. Dobitnik je Dekanove nagrade za uspjeh u akademskoj godini 2012./2013. Tijekom pete i šeste godine studija bio je demonstrator na predmetu Klinička propedeutika u Kliničkoj bolnici „Merkur“. Od godine 2013. prima stipendiju Sveučilišta u Zagrebu.