

Postantimikrobni proljev i bolest povezana s *Clostridium difficile*: opservacijsko retrospektivno istraživanje u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Rok ČIVLJAK^{1,2}, prim. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije i pedijatrijske
infektologije

Suzana BUKOVSKI^{1,3}, doc. dr. sc., dr.
med., specijalist medicinske mikrobiologije
i parazitologije

Ivan BAMBIR⁴, dr. med., stažist
Mirjana STANIĆ⁵, dr. med., stažist

Luka TORIĆ⁶, dr. med., stažist
Slavica SOVIĆ^{2,7}, dr. sc., dr. med.,

specijalist javnog zdravstva
Mirjana DUMANČIĆ¹, bacc. med. techn.
Elvira ČELJUSKA TOŠEV¹, prim., dr.
med., specijalist infektologije

¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zagreb

³Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja
Strossmayera u Osijeku, Osijek

⁴Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁵Klinička bolnica Merkur, Zagreb

⁶Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁷Škola narodnog zdravlja "Andrija
Štampar", Zagreb

Ključne riječi

antimikrobni lijekovi
Clostridium difficile
postantimikrobni proljev
proljev
hospitalizirani odrasli bolesnici
čimbenici rizika
klinički ishod

Key words

antibiotics
antibiotic-associated diarrhea
Clostridium difficile
diarrhea
hospitalized adults
risk factors
clinical outcome

Primljeno: 2014–02–13

Received: 2014–02–13

Prihvaćeno: 2014–09–25

Accepted: 2014–09–25

Znanstveni rad

Postantimikrobni proljev (PAP) je komplikacija povezana s primjenom antimikrobnih lijekova. Incidencija PAP je različita s obzirom na vrstu antimikrobnog lijeka i čimbenike rizika, a varira između 5–25 %. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) je najčešći uzročnik PAP. Cilj ovog istraživanja bio je istražiti epidemiološke i kliničke osobitosti postantimikrobnog proljeva i bolesti povezane s *C. difficile* u odraslih bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Retrospektivno su analizirane povijesti bolesti bolesnika hospitaliziranih od 1. siječnja 2012. do 31. lipnja 2013. godine. Od 217 bolesnika s PAP, *C. difficile* je dokazan u 161 (74 %) bolesnika. Medijan dobi bolesnika iznosio je 72 godine (raspon 23–93 godine); 105 (48 %) ih je bilo muškog spola. Barem jedan od čimbenika rizika imalo je 212 (98 %) bolesnika od kojih su najčešći bili: starija životna dob (≥ 60 godina) u 164 (76 %), hospitalizacija ≤ 30 dana prije pojave PAP u 153 (71 %), prethodno imunosupresivno liječenje u 28 (13 %). Antimikrobni lijekovi koji su najčešće bili povezani s nastankom PAP bili su: penicilini u 63 (29 %), cefalosporini u 56 (26 %), metronidazol u 40 (18 %) te kinoloni u 38 (17 %) bolesnika. Najčešći razlozi uzimanja antimikrobnog lijeka bili su: infekcija mokraćnog sustava u 65 (30 %), infekcija dišnog sustava u 48 (22 %) te gastrointestinalna infekcija u 25 (12 %). Leukocitoza je pri prijmu zabilježena u 128 (80 %) bolesnika; medijan broja leukocita iznosio je $13,3 \times 10^9/L$ (raspon $4-71 \times 10^9/L$); medijan vrijednosti CRP iznosio je 66,9 mg/L (raspon 0,4–391 mg/L). Bolest je prosječno trajala 11 (raspon 1–67) dana. Većina naših ispitanika uspješno je izliječena uz stopu smrtnosti od 4 %, a stopu recidiva od 7 % tijekom 6-mjesečnog praćenja. U multiplom regresijskom modelu, trajanje bolesti do hospitalizacije te vrijednost CRP-a pokazali su se značajnim neovisnim prediktorima ukupnog trajanja i težine bolesti. Nije bilo statistički značajne razlike u najvažnijim demografskim, kliničkim i laboratorijskim značajkama bolesnika s etiološki dokazanim i nedokazanim PAP. Za sveobuhvatniji uvid u epidemiološke i kliničke osobitosti postantimikrobnog proljeva i bolesti povezane s *C. difficile* potrebno je u buduća istraživanja uključiti i ambulantno liječene bolesnike s blažim kliničkim oblicima bolesti.

Antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease: an observational retrospective study at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb

Scientific paper

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a complication related to the use of antibiotics. The incidence of AAD varies, depending on the type of antibiotic and risk factors, between 5–25 %. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) is the most common cause of AAD. The aim of the study was to determine epidemiological and clinical characteristics of AAD and *Clostridium difficile*-associated disease among adult patients hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb. Medical charts of patients hospitalized between January 1, 2012 and June 31, 2013 were retrospectively analyzed. Out of 217 patients with AAD, *C. difficile* was confirmed in 161 (74 %) cases. Median age of patients was 72 years (range 23–93 years); 105 (48 %) were male. At least one of the risk factors for development of AAD was present in 212 (98 %) patients, with the most frequent being: older age (≥ 60 years) in 164 (76 %), hospitalization in the past 30 days before onset of AAD in 153 (71 %), previous immunosuppressive

treatment in 28 (13 %) patients. The most frequent antibiotics associated with AAD were: penicillins in 63 (29 %), cephalosporins in 56 (26 %), metronidazole in 40 (18 %), and quinolones in 38 (17 %) patients. The most frequent reasons for antibiotic treatment were: urinary tract infection in 65 (30 %), respiratory tract infection in 48 (22 %), and gastrointestinal infection in 25 (12 %) cases. At admission, leukocytosis was registered in 128 (80 %) patients; median WBC count was $13,3 \times 10^9/L$ (range $4-71 \times 10^9/L$); median CRP was 66,9 mg/L (range 0,4–391 mg/L). Median disease duration was 11 (range 1–67) days. Most of our patients were successfully cured with mortality rate of 4 %, and

recurrence rate of 7 % during the 6-month follow-up period. Multiple regression model showed that both, duration of symptoms prior to hospitalization and CRP level at admission, were significant independent predictors of duration and outcome of the disease. There were no statistically significant differences in most relevant demographic, clinical and laboratory parameters among patients with and without confirmation of *C. difficile*. For the overall epidemiological and clinical conclusions related to antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease, patients with less severe diseases and ambulatory treatment should be included in future studies, too.

Uvod

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, proljevom smatramo pojavu tri ili više stolica na dan, odnosno pojavu broja stolica koji odstupa od uobičajenoga za pojedinca, pri čemu su one vodenaste konzistencije koja poprima oblik posude. Proljev je najčešće simptom infekcije gastrointestinalnog sustava, a ne bolest sama po sebi, a može biti uzrokovan brojnim bakterijama, virusima i parazitima. Infekcija se najčešće prenosi kontaminiranom hranom i vodom, ili sa osobe na osobu, kao rezultat loše higijene [1, 2].

Postantimikrobni proljev (PAP) je komplikacija povezana s primjenom antimikrobnih lijekova koji oštećuju mikrobiotu crijeva te omogućuju prodor enteropatogena. Prestankom uzimanja antimikrobnog lijeka i simptomatskim liječenjem, u većine se bolesnika može postići samoizlječenje, no u težim oblicima potrebno je provesti i antimikrobno liječenje. Najčešće se kao uzročnik PAP spominje *Clostridium difficile* (*C. difficile*), dok se rjeđe u literaturi navode *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *Klebsiella oxytoca* i *Salmonella* spp. [3].

Bolest povezana s *C. difficile* predstavlja široki spektar kliničkih manifestacija, od asimptomatske kolonizacije, blažih oblika dijarejalne bolesti, pseudomembranoznog kolitisa pa sve do fulminantne bolesti s razvojem toksičnog megakolona [3, 4]. Tablica 1. prikazuje najčešće čimbenike rizika za razvoj PAP odnosno bolesti povezane s *C. difficile*.

Incidencija PAP i bolesti povezane s *C. difficile* tijekom 1990.-ih je bila stabilna i kretala se oko 30–40 slučajeva na 100 000 stanovnika [5]. Međutim, tijekom 2000.-ih se gotovo utrostručila, kao i broj teških i smrtnih slučajeva bolesti [6]. Infekcija s *C. difficile* postala je danas jedna od najučestalijih infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi uopće. Stoga ona značajno utječe na bolnički morbiditet i mortalitet, produljuje liječenje te povećava troškove bolničkog liječenja [7]. Prema jednom istraživanju u Americi, od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika, 15 % ih je razvilo bolest povezanu s *C. difficile*

Tablica 1. Čimbenici rizika za razvoj postantimikrobnog proljeva i bolesti povezane s *Clostridium difficile**

Table 1. Risk factors for development of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease*

– Primjena antimikrobnog lijeka/Antibiotic use
– Vrsta antimikrobnog lijeka/Type of antibiotic
– Primjena inhibitora protonске pumpe i blokatora H2 receptora/Proton-pump inhibitors and H2 receptor antagonists
– Dob bolesnika/Patient age
– Prethodna hospitalizacija/Prior hospitalization
– Težina predležeće bolesti/Severity of underlying illness
– Abdominalni kirurški zahvat/Abdominal surgery
– Primjena nazogastrične sonde/Nasogastric tube
– Duljina hospitalizacije/Duration of hospitalization
– Smještaj u mirovnom domu/Long-term care residency

* prerađeno prema Gerding & Young [4]/adapted from Gerding & Young [4]

zbog čega im se liječenje prosječno produljilo za 3,6 dana, a troškovi liječenja porasli za 54 % u odnosu na bolesnike koji nisu razvili bolest [8]. Učestalost infekcije s *C. difficile* u bolesnika nakon dva tjedna hospitalizacije iznosi 10 %, dok nakon četiri tjedna hospitalizacije doseže i 50 % [9], a veća je u hospitaliziranih bolesnika starije životne dobi [10]. Istraživanje iz SAD pokazuje da se godišnja učestalost hospitalizacija djece zbog enterokolitisa uzrokovanog s *C. difficile* povećala od 1997. do 2006. godine sa 7,24 na 12,8/10 000 hospitalizacija [11].

Za nastanak bolesti potrebno je nekoliko preduvjeta: izloženost antimikrobnom lijeku, prijenos *C. difficile* fekalno-oralnim putem, osjetljivost zaražene osobe te virulencija uzročnika [12]. Najveći epidemijski potencijal ima soj *C. difficile* NAP1/BI/027 nazvan još i hipervirulentni soj. Njegov patogeni potencijal determiniraju tri čimbenika: produkcija toksina A i B, rezistencija na fluorokinolone te stvaranje tzv. binarnog toksina. Svi hipervirulentni sojevi sadrže mutaciju *tedC* regulatornog gena što za posljedicu ima nemogućnost inhibicije transkripcije proteina odgovornih za stvaranje toksina [6].

Postantimikrobni proljev može izazvati svaki antimikrobni lijek, no najčešće se kao uzročnici PAP spominju antibiotici širokog spektra, osobito cefalosporini, penicilini i klindamicin, a rjeđe sulfonamidi i aminoglikozidi [13]. No, PAP uzrokovan s *C. difficile*, osobito hipervirulentnim sojem NAP1/BI/027, posljednjih se godina najčešće povezuje s primjenom fluorokinolona [14]. Poremećaj fiziološke crijevne flore koja dovodi do razmnožavanja patogenih mikroorganizama, toksični i alergijski učinci na sluznicu crijeva te farmakološki učinci na pokretljivost crijeva su mehanizmi kojima antimikrobni lijekovi mogu dovesti do nastanka PAP [15]. Način primjene (parenteralni ili peroralni) nema utjecaja na pojavu bolesti [13]. Proljev se javlja u 5–10 % bolesnika liječenih ampicilinom, 10–25 % liječenih koamoksiklavom, 15–20 % liječenih cefiksimumom, te u 2–5 % bolesnika liječenih cefalosporinima, fluorokinolonima, eritromicinom, klaritromicinom, azitromicinom, tetraciklinima i drugim antimikrobnim lijekovima [16]. Čak i antimikrobni lijekovi koji se koriste za liječenje PAP, poput metronidazola i vankomicina, mogu pridonijeti kolonizaciji s *C. difficile* i razvoju PAP [17].

Klinička slika postantimikrobnog proljeva varira od blažih dijarealnih simptoma, do srednje teških i teških oblika bolesti, pa i po život opasnih stanja. Proljev započinje tijekom, a ponekad 5–10 dana (rjeđe do 10 tjedana) nakon završetka antimikrobnog liječenja [4, 18].

Teži klinički oblici povezuju se češće s *C. difficile* kao uzročnikom, a očituju se slikom kolitisa, pseudomembranoznog kolitisa, fulminantnog kolitisa, a u težim slučajevima i razvojem toksičnog megakolona. Težina kliničke slike je nepredvidiva, a ovisi o virulenciji uzročnika kao i imunološkom i kliničkom odgovoru zaražene osobe [6]. Kolitis se prezentira brojnim vodenastim stolicama, ponekad >10–15 na dan, s grčevitim bolovima u donjem dijelu abdomena, dehidracijom i vrućicom, a česta je leukocitoza u perifernoj krvnoj slici. Uz ove simptome može biti prisutna hipokalijemija, hipoproteinemija i oštećenje bubrežne funkcije [19, 20].

Tipične manifestacije fulminantnog kolitisa su vrućica, jaka difuzna bol u donjem abdomenu, proljev, distenzija trbuha, hipovolemija, acidoza, hipoalbuminemija i značajna leukocitoza, čak $\geq 40 \times 10^9/L$ [21]. Moguće komplikacije su toksični megakolon i perforacija crijeva. Klinička dijagnoza temelji se na nalazu dilatacije kolona promjera >7 cm praćene s teškom sistemskom toksemijom. Perforacija crijeva klinički se očituje rigiditetom abdominalne stijenke, odsutnošću peristaltike i pojavom lokalizirane jake bolnosti u lijevom donjem kvadrantu abdomena [4, 18].

Rekurirajuća infekcija s *C. difficile* javlja se u oko 20 % bolesnika koji su preboljeli prvu epizodu bolesti [22]. Ona može nastati iz dva razloga: jedan je klijanje vegetativnih formi *C. difficile* iz zaostalih spora u kolonu, a drugi reinfekcija novim sojem *C. difficile*. Prema nekim istraživanjima,

33–48 % rekurirajućih infekcija posljedica je reinfekcije. Recidivi uzrokovani istim sojem pojavljuju se prosječno 14,5 dana nakon završenog antimikrobnog liječenja, a u slučaju reinfekcije prosječno nakon 42,5 dana [23].

Dijagnoza PAP i bolesti povezane s *C. difficile* postavlja se na temelju anamnestičkog podatka o prethodnoj primjeni antimikrobnih lijekova, kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Molekularni testovi, poput RT-PCR (od engl. *real-time polymerase chain reaction*) veoma su osjetljivi i korisni za dokaz toksina *C. difficile* i etiološku potvrdu bolesti, ali je sve veći problem rastući broj lažno-pozitivnih rezultata, osobito u populaciji u kojoj je velik broj osoba koloniziran s *C. difficile* ili je stopa infekcije u populaciji niska [24]. Endoskopski nalaz je važan u bolesnika čiji je nalaz stolice negativan ili u onih s težom kliničkom slikom. Pregledom se mogu naći pseudomembranozne promjene koje se pri pregledu lako skidaju, a mogu i konfluirati [25].

Liječenje PAP provodi se prekidom antimikrobne terapije tijekom koje je nastao PAP ili promjenom antimikrobnog lijeka, rehidracijom, adekvatnom prehranom i drugim simptomatskim mjerama. Specifično liječenje podrazumijeva primjenu antimikrobnog lijeka s poznatim učinkom na *C. difficile*. Danas se za liječenje blažih oblika bolesti najčešće koristi metronidazol tijekom 10–14 dana [4, 18]. U slučaju težih oblika bolesti češće se liječenje započinje oralnim vankomicinom ili fidaksomicinom, osobito u slučaju recidiva [24]. Prema preporukama Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti, liječenje prvog recidiva trebalo bi provoditi istim antimikrobnim lijekom kojim je liječena prva epizoda; zbog bolje podnošljivosti i izbjegavanja potencijalne neurotoksičnosti i hepatotoksičnosti metronidazola, sljedeće recidive treba liječiti vankomicinom ili fidaksomicinom [26, 27].

Moguća je i primjena probiotika i prebiotika s idejom obnove mikrobiote crijeva, ali samo kao alternativna metoda liječenja i to kod blažih oblika bolesti. Oralno primijenjeni probiotoci djeluju tako što nakon ingestije mijenjaju imunitet sluznice i opći imunitet, popravljaju nutrijivni i mikrobni disbalans nastao u probavnom sustavu tijekom PAP. Prebiotici su neprobavljivi sastavni dijelovi hrane, niskomolekularni ugljikohidrati (fruktooligosaharidi, inulin, laktuloza) koji selektivno stimuliraju rast i djelovanje korisnih bakterija, a suprimiraju rast štetnih [28]. U literaturi se u novije vrijeme kao alternativna, ali veoma uspješna metoda, sve češće spominje i fekalna transplantacija kojom se u crijevo oboljele osobe prenose bakterije crijevne flore zdravog donora s ciljem obnove crijevne flore oboljele osobe [29]. U razvoju su i monoklonska protutijela protiv toksina, kao i cjepivo protiv *C. difficile*, koja bi u budućnosti mogla smanjiti incidenciju ove bolesti [24]. Teške komplikacije pseudomembranoznog kolitisa sa znakovima akutnog abdomena zahtijevaju hitno kirurško liječenje [26, 27].

U slučaju pojave bolesti u hospitaliziranih bolesnika, važno je na vrijeme etiološki potvrditi bolest te poduzeti mjere prevencije širenja bolničkih infekcija. Ako je moguće, takvog bolesnika treba smjestiti u jednokrevetnu sobu sa zasebnim toaletom, a ukoliko je ovakav smještaj nedostupan, bolesnike treba kohortirati. Potrebno je strogo primjenjivati mjere kontaktne izolacije i standardne mjere zaštite. Obvezno je higijensko pranje ruku tekućom vodom i sapunom jer alkoholni pripravci za dezinfekciju ruku nisu učinkoviti u neutralizaciji spora *C. difficile*. Okolinu bolesnika treba dezinficirati klornim preparatima, a rukovanje posteljinom obavljati uz što manje otresanja i stvaranja prašine. Tlakomjer, stetoskop, termometar i drugi pribor treba primjenjivati individualno u svakog pojedinog bolesnika, a njih treba redovito dezinficirati [7].

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti epidemiološke i kliničke osobitosti postantimikrobnog proljeva i bolesti povezane s *C. difficile* u odraslih bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

Ispitanici i metode

Provedeno je opservacijsko retrospektivno istraživanje u koje su uključeni podaci iz povijesti bolesti bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. lipnja 2013. godine.

Demografski, epidemiološki, klinički i laboratorijski podaci o bolesnicima uneseni su u datoteku koja je kreirana za potrebe ovog istraživanja. Antimikrobni lijekovi primijenjeni u naših bolesnika podijeljeni su u skupine prema mehanizmu djelovanja i njihovim specifičnostima. Primjena antimikrobnog lijeka kao čimbenik rizika za nastanak PAP se definirala kao uzimanje lijeka ≤ 30 dana prije pojave proljeva. Kao razlozi uzimanja antimikrobnih lijekova navedeni su ili infekcija pojedinog organskog sustava ili infekcija nastala nakon kirurškog zahvata. Uz uzimanje antibiotika ≤ 30 dana prije pojave proljeva, čimbenicima rizika definirani su i starija životna dob (≥ 60 godina), prethodna hospitalizacija (≤ 30 dana prije početka bolesti) i imunosupresivno liječenje.

Navedeni su rutinski laboratorijski nalazi uzeti pri prijemu u bolnicu, osim ako nije drugačije navedeno. Za dokazivanje *C. difficile* u stolici korišten je imunoenzimski test za dokazivanje toksina A i/ili B (ImmunoCard Toxin A&B, by Meridian). Deklarirana specifičnost testa iznosi 94 %, a osjetljivost 93 %, pozitivna prediktivna vrijednost 97 % dok je negativna prediktivna vrijednost 97 %. U analizu su uključeni svi odrasli bolesnici s navršених 18 godina. Djeca i adolescenti, kao i ambulantno liječeni bolesnici, nisu bili uključeni u ovo istraživanje. Posebno su prikazani bolesnici s dokazanim *C. difficile* u stolici kao uzročnikom postantimikrobnog proljeva.

Rezultati kvantitativne analize podataka interpretirani su na 5 %-tnoj razini značajnosti. Podaci su analizirani uz pomoć programske podrške STATISTIKA 11, StatSoft. Inc. Numeričke varijable testirane su na normalnost raspodjele Shapiro-Wilkovim testom te su ovisno o ishodu opisane primjerenim deskriptivno-statističkim mjerama. Raspodjele frekvencija numeričkih i kvalitativnih varijabli prikazane su grafički ili tablično. Razlike u raspodjeli frekvencija numeričkih varijabli analizirane su Mann-Whitney U testom za nezavisne uzorke. Razlike u raspodjeli frekvencija kvalitativnih varijabli analizirane su Pearsonovim χ^2 testom. Prediktivna vrijednost odabranih varijabli na trajanje bolesti kao kriterijsku varijablu procijenjena je multiplim regresijskim modelom nakon što je provjereno da nije narušeno pravilo jednake varijabilnosti rezidualnih odstupanja.

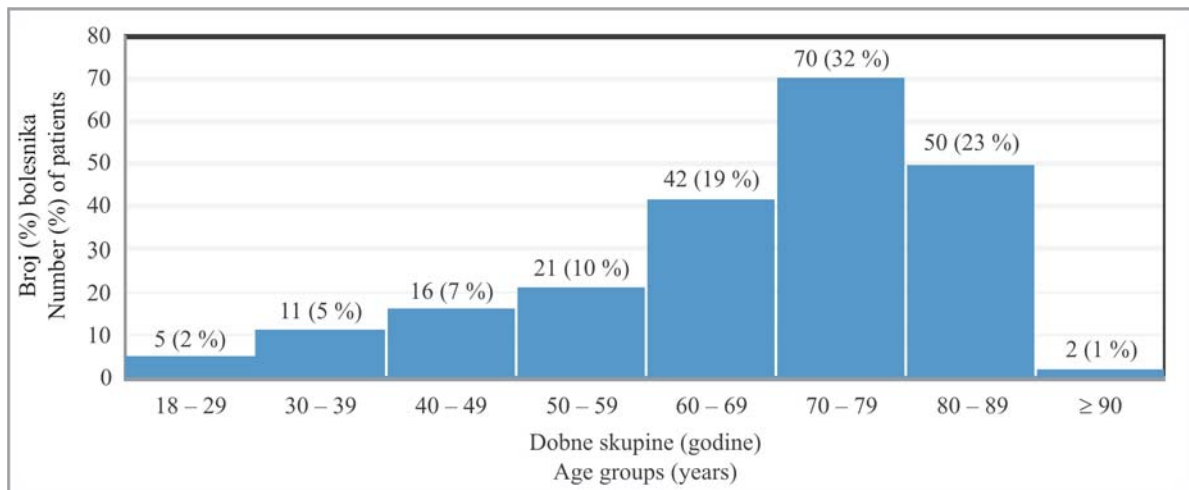
Rezultati

U ispitivanom razdoblju u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zbog postantimikrobnog proljeva hospitalizirano je 217 bolesnika; od toga je *C. difficile* kao etiološki čimbenik dokazan u 161 (74 %) bolesnika. Niti u jednog bolesnika nije dokazan hipervirulentni soj *C. difficile*. Medijan dobi bolesnika iznosio je 72 godine (raspon 20–93 godine). Od ukupno 217 hospitaliziranih bolesnika, 105 (48 %) je bilo muškog spola. Slika 1 prikazuje raspodjelu bolesnika hospitaliziranih u Klinici zbog PAP prema dobnim skupinama.

Analizirani su neki od značajnijih čimbenika rizika za razvoj postantimikrobnog proljeva. Od 217 bolesnika, barem jedan od čimbenika rizika imalo je 212 (98 %) bolesnika: 164 (76 %) bilo je starije životne dobi (≥ 60 godina), 153 (71 %) bolesnika bilo je hospitalizirano ≤ 30 dana prije pojave proljeva, a prethodno imunosupresivno liječenje zabilježeno je u 28 (13 %) bolesnika. Dok je samo jedan čimbenik rizika bio prisutan u 35 (16 %) bolesnika, neki su imali i više od jednog čimbenika rizika: 50 (23 %) imalo je dva, 111 (51 %) tri, a 16 (7 %) bolesnika čak četiri čimbenika rizika za nastanak PAP. Svega 5 (2 %) bolesnika nije imalo niti jedan čimbenik rizika.

Antimikrobni lijekovi koji su se najčešće dovodili u vezu s nastankom PAP u naših bolesnika bili su: penicilini u 63 (29 %), cefalosporini u 56 (26 %), metronidazol u 40 (18 %), kinoloni u 38 (17 %), glikopeptidi u 20 (9 %) i makrolidi u 18 (8 %) slučajeva. Neki su bolesnici uzimali dva ili više antimikrobna lijeka (tablica 2).

Najčešći razlozi uzimanja antimikrobnog lijeka bili su: infekcija mokraćnog sustava u 65 (30 %), infekcija dišnog sustava u 48 (22 %), gastrointestinalna infekcija u 25 (12 %), kirurški zahvat u 10 (5 %), nejasno febrilno stanje i odontogena infekcija u po 9 (4 %), dok je u 51 (24 %) slučajeva uzrok uzimanja antimikrobnog lijeka bila neka druga infekcija (tablica 3).



Slika 1. Raspodjela bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva prema dobnim skupinama
Figure 1. Distribution of patients hospitalized due to antibiotic-associated diarrhea according to age groups

Kao posebna podskupina, analizirani su bolesnici kojima je verificiran *C. difficile* toksin u stolici, a kojih je bilo 161 (74 %). Učestalost pojedinih čimbenika rizika u ovoj

Tablica 2. Antimikrobni lijekovi koji su bili povezani s nastankom postantimikrobnog proljeva u hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju (N = 217)

Table 2. Antimicrobial drugs related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients in the study period (N = 217)

Antimikrobni lijek/ Antimicrobial drug	Broj (udio) bolesnika u kojih je antimikrobni lijek bio odgovoran za nastanak PAP*/ Number (percentage) of patients with AAD*	
	N	%
Penicilini/Penicillins	63	29
Cefalosporini/Cephalosporins	56	26
Metronidazol/Metronidazole	40	18
Kinoloni/Quinolones	38	17
Glikopeptidi/Glycopeptides	20	9
Makrolidi/Macrolides	18	8
Karbapenemi/Carbapenems	6	3
Linkozamidi/Lincosamides	6	3
Aminoglikozidi/ Aminoglycosides	4	2
Sulfonamidi/Sulphonamides	4	2
Nitrofurantoin	3	2
Pirazinamid/Pyrazinamides	1	<1
Rifampicin	1	<1

* PAP – postantimikrobni proljev/AAD – antibiotic-associated diarrhea

Napomena: neki su bolesnici uzimali dva ili više antibiotika/
 Note: some patients received two or more antibiotics

podskupini bolesnika bila je slična onoj u ukupno ispitanjanoj populaciji. U skupini bolesnika kojima je *C. difficile* dokazan u stolici, najčešće korišteni antimikrobni lijekovi bili su: cefalosporini u 47 (29 %), penicilini u 39 (24 %), metronidazol u 35 (22 %), kinoloni u 26 (16 %), vankomicin u 15 (9 %), makrolidi u 14 (9 %), karbapenemi u 6 (4 %), kotrimoksazol u 4 (3 %) te linkozamidi, nitrofurantoin i aminoglikozidi svaki u po 3 (2 %) bolesnika.

Od 161 bolesnika s bolesti povezanom s *C. difficile*, u 137 (85 %) bolesnika kod prijma u bolnicu bolest se prezentirala proljevom, medijan šest (raspon 1–21) vodenastih stolica dnevno. Primjese sluzi i/ili krvi u stolici zabilježeno je u 62 (39 %) bolesnika. Abdominalna bol i/ili grčevi bili su prisutni u 85 (53 %) bolesnika, a povraćanje u svega 28 (17 %) bolesnika. U 84 (52 %) bolesnika bio je prisutan febrilitet, u dva (1 %) bolesnika čak viši od 40 °C. Medijan trajanja bolesti iznosio je 11 (raspon 1–67) dana.

Leukocitoza je pri prijmu zabilježena u 128 (80 %) bolesnika. Medijan broja leukocita pri prijmu iznosio je $13,6 \times 10^9/L$ (raspon $4-71 \times 10^9/L$), a medijan vrijednosti C reaktivnog proteina (CRP) iznosio je 76,2 mg/L (raspon 0,4–391 mg/L). Demografske osobine bolesnika, najznačajniji laboratorijski nalazi i najčešći simptomi bolesti u naših bolesnika prikazani su u tablici 4.

Slika 2 prikazuje odnos broja leukocita kod prijma i trajanja bolesti do hospitalizacije, a slika 3 odnos vrijednosti CRP-a kod prijma i trajanja bolesti do hospitalizacije. Slika 4 prikazuje odnos ukupnog trajanja bolesti u odnosu na trajanje bolesti do hospitalizacije u bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva.

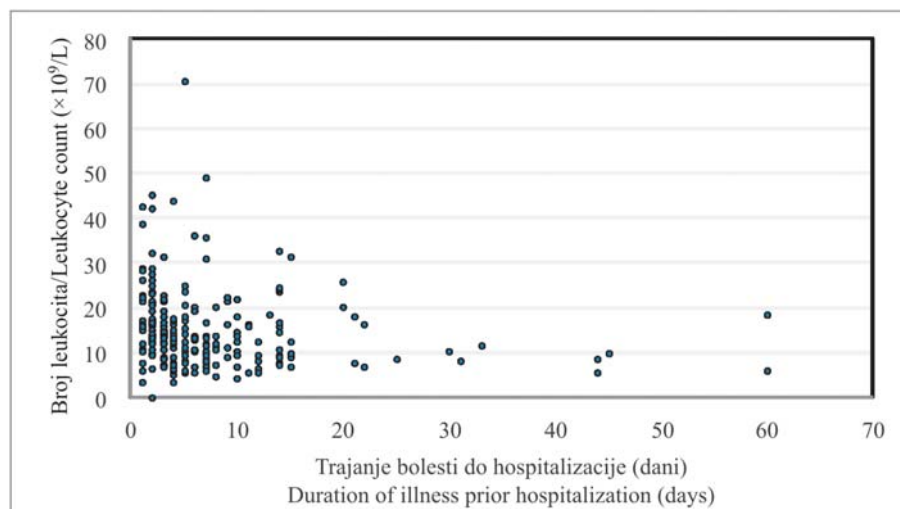
U multiplom regresijskom modelu, trajanje bolesti do hospitalizacije (u danima) te vrijednost CRP-a pokazale su se značajnim neovisnim prediktorima ukupnog trajanja bolesti (Tablica 5).

Tablica 3. Razlog uzimanja antimikrobnog lijeka koji je bio povezan s nastankom postantimikrobnog proljeva u hospitaliziranih bolesnika u ispitivanom razdoblju prema indikacijama (N = 217)

Table 3. Reason for taking antimicrobial drug related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients in the study period according to indications (N = 217)

Razlog uzimanja antimikrobnog lijeka/ Reason for taking antimicrobial drug	Broj (udio) bolesnika s PAP*/Number (percentage) of patients with AAD*	
	N	%
Infekcije mokraćnog sustava/Urinary tract infections	65	30
Infekcije dišnog sustava/Respiratory tract infections	48	22
Gastrointestinalne infekcije/Gastrointestinal infections	25	12
Kirurški zahvat/Surgical procedure	10	5
Nejasno febrilno stanje/Fever of unknown origin	9	4
Odontogena infekcija/Odontogenic infection	9	4
Bolest povezana s <i>C. difficile</i> / <i>C. difficile</i> -associated disease	6	3
Duboka venska tromboza i tromboflebitis/ Deep vein thrombosis and thrombophlebitis	5	3
Meningitis/Meningitis	4	2
Celulitis/Cellulitis	3	1
Sepsa/Sepsis	2	<1
Opekлина/Burn	1	<1
Infekcija koštano-zglobnog sustava/Bone and joint infections	1	<1
Ginekološka infekcija/Gynecological infection	1	<1
Limfadenitis/Lymphadenitis	1	<1
Nepoznato/Unknown	27	12

* PAP – postantimikrobni proljev/AAD – antibiotic-associated diarrhea



Slika 2. Broj leukocita kod prijma u bolnicu u odnosu na trajanje bolesti do hospitalizacije u bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva (N = 217)

Figure 2. Leukocyte count on admission to hospital with regards to duration of illness prior hospitalization in patients hospitalized due to antibiotic-associated diarrhea (N = 217)

Svi bolesnici liječeni su simptomatski, što je uključivalo dijetalni režim prehrane, peroralnu i/ili parenteralnu rehidraciju te primjenu antipiretika. Antimikrobnu terapiju primilo je 215 (99 %) bolesnika, a ona se sastojala od metronidazola u dozi 1500 mg/dan oralno podijeljeno u tri

doze i/ili vankomicina u dozi od 500–1000 mg/dan oralno, ovisno o bubrežnoj funkciji bolesnika.

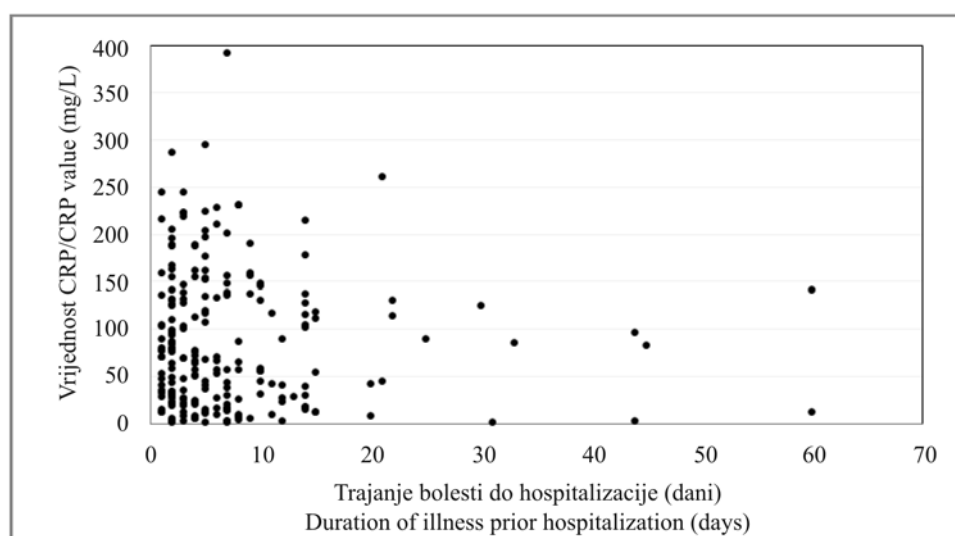
Tijekom razdoblja praćenja (6 mjeseci) recidiv je zabilježen u 15 (7 %) bolesnika. Umrlo je devet (4 %) bolesni-

Tablica 4. Najvažnije demografske, kliničke i laboratorijske značajke hospitaliziranih bolesnika s postantimikrobnim proljevom, s obzirom na etiološki dokaz bolesti

Table 4. Most important demographic, clinical and laboratory characteristics of patients hospitalized due to antibiotic-associated diarrhea, with regards to disease etiology

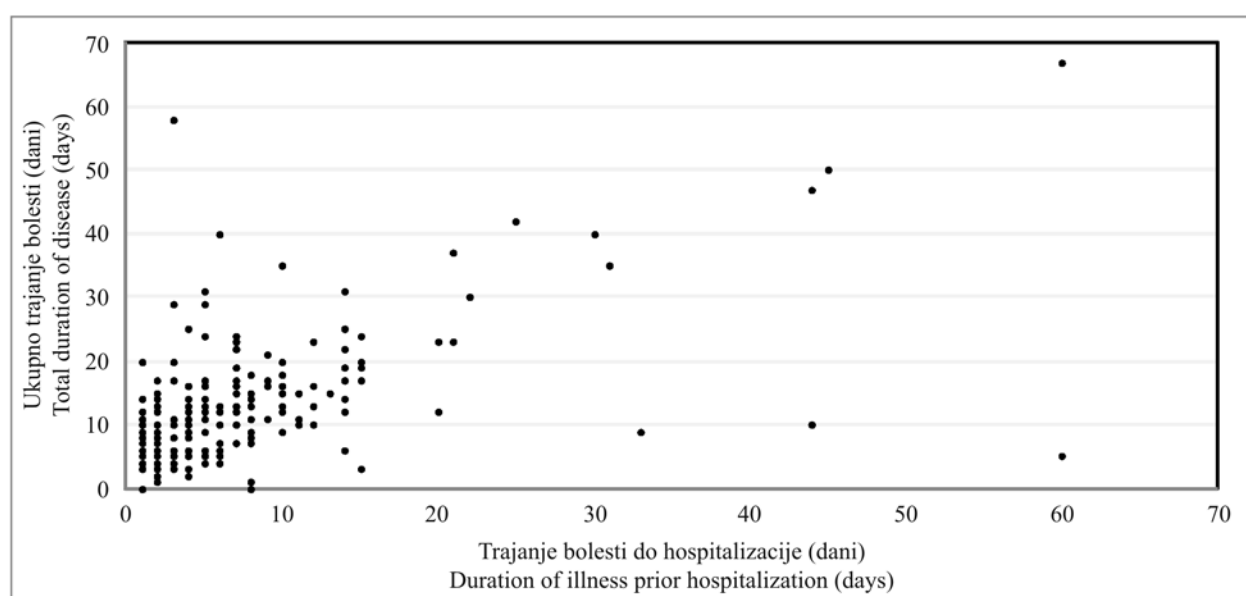
Demografske značajke/ Demographic characteristics	Bolesnici s postantimikrobnim proljevom/ Patients with antibiotic-associated diarrhea			P vrijednost (razlike između stupaca B i C)/P value (differences between columns B and C)
	A	B	C	
	Svi/All (N = 217)	Etiološki dokazan <i>C. difficile</i> /Etiologically confirmed <i>C. difficile</i> (N = 161)	Etiološki nedokazani/Etiologically unconfirmed (N = 56)	
	N (%) ili/or medijan (raspon)/ median (range)	N (%) ili/or medijan (raspon)/ median (range)	N (%) ili/or medijan (raspon)/ median (range)	
Spol: muški/Gender: male	105 (48 %)	76 (47 %)	29 (52 %)	$\chi^2 = 0,35$; df = 1; P = 0,551
Dob u godinama/Age in years	72 (23–93)	71 (23–93)	77,5 (27–92)	MWU P = 0,039
Klinička prezentacija na dan prijma/Clinical presentation on admission to hospital				
Febrilitet/Fever (>37 °C)	103 (47 %)	84 (52 %)	19 (34 %)	$\chi^2 = 5,93$; df = 1; P = 0,014
Povraćanje/Vomiting	40 (18 %)	28 (17 %)	12 (21 %)	$\chi^2 = 0,45$; df = 1; P = 0,502
Proljev/Diarrhea	181 (83 %)	137 (85 %)	44 (79 %)	$\chi^2 = 1,28$; df = 1; P = 0,258
Bol u trbuhu/grčevi/ Abdominal pain/cramps	117 (54 %)	85 (53 %)	32 (57 %)	$\chi^2 = 0,32$; df = 1; P = 0,572
Broj stolica na dan/Number of stools per day	5 (1–30)	6 (1–21)	4 (1–30)	MWU P = 0,039
Trajanje bolesti do hospitalizacije (dani)/Durations of illness (days) prior hospitalization	5 (1–60)	5 (1–44)	5 (1–60)	MWU P = 0,158
Laboratorijski nalazi na dan prijma/Laboratory findings on admission to hospital				
Leukociti/Leukocytes ($\times 10^9/L$)	13,3 (4–71)	13,6 (4–71)	13,2 (4,8–43,8)	MWU P = 0,079
CRP (mg/L)	66,9 (0,4–391)	76,2 (0,4–391)	47,4 (0,4–196,4)	MWU P = 0,002
AST (u/L)	17 (4–163)	16 (5–82)	17 (4–163)	MWU P = 0,225
ALT (u/L)	14 (2–109)	14 (2–109)	14 (4–72)	MWU P = 0,308
GGT (u/L)	26 (6–300)	26 (6–300)	26 (9–295)	MWU P = 0,143
Ukupni bilirubin/Total bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	11,4 (2–64)	15 (3–134)	11,9 (5,5–9,3)	MWU P = 0,638
Ukupni proteini/Total proteins (g/L)	60 (28–88)	62 (28–101)	60 (34–88)	MWU P = 0,049
Albumini/Albumins (g/L)	29,8 (11–59)	33 (11–59)	29,4 (16–55,3)	MWU P = 0,113
Kreatinin/Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	92 (41–664)	90 (41–664)	93 (49–641)	MWU P = 0,174
Urea (mmol/L)	5,4 (0,9–59,4)	5,3 (0,9–59,4)	5,4 (1,7–20)	MWU P = 0,705
Trajanje bolesti (dani)/ Duration of disease (days)	11 (1–67)	11 (1–67)	11 (1–50)	MWU P = 0,295
Trajanje bolničkog liječenja (dani)/Duration of hospital treatment (days)	11 (2–145)	12 (2–109)	10 (2–145)	MWU P = 0,004

MWU = Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke/MWU = Mann-Whitney U test for independent samples



Slika 3. Vrijednosti CRP-a kod prijma u bolnicu u odnosu na trajanje bolesti do hospitalizacije u bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva (N = 217)

Figure 3. CRP value on admission to hospital with regards to duration of illness prior hospitalization in patients hospitalized due to antibiotic-associated diarrhea (N = 217)



Slika 4. Odnos ukupnog trajanja bolesti u odnosu na trajanje bolesti do hospitalizacije u bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva (N = 217)

Figure 4. Total duration of disease with regards to duration of illness prior hospitalization in patients hospitalized due to antibiotic-associated diarrhea (N = 217)

Tablica 5. Multipla linearna regresija: predikcija izabranih varijabli na ukupno trajanje postantimikrobnog proljeva

Table 5. Multiple linear regression: prediction of selected variables on the total duration of antibiotic-associated diarrhea

Ukupno trajanje bolesti (dani)/Total duration of disease (days)			
Prediktorske varijable/ Predictor variables	Regresijski koeficijent/Regression coefficient (95 % interval pouzdanosti/confidence interval)	p	Prilagođen/ Adjusted R ²
Trajanje bolesti do hospitalizacije (dani)/ Duration of illness prior hospitalization (days)	0,64 (0,51–0,76)	<0,001	0,35
CRP (mg/L)	0,03 (0,01–0,04)	<0,001	

ka, od čega šest radi kardijalne dekompenzacije, a po jedan bolesnik zbog plućne embolije, infarkta miokarda i posljedica politraume.

Rasprava

Ovim radom prikazali smo epidemiološke i kliničke osobitosti odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva i bolesti uzrokovane s *C. difficile* u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Medijan dobi naših bolesnika iznosio je 72 godine, a raspodjela prema dobi pokazuje da je čak 3/4 (76 %) naših bolesnika bilo u dobi od ≥ 60 godina što je u skladu s rezultatima ostalih studija u kojima se kao najzastupljenija populacija bolesnika s PAP opisuju upravo bolesnici starije životne dobi. Ovi bolesnici često imaju pridružene komorbiditete, uglavnom kardiovaskularne, neurološke i endokrinološke bolesti, što također pridonosi razvoju PAP [9, 10, 16].

Među našim ispitanicima kao jedini etiološki čimbenik za razvoj PAP bio je dokazan *C. difficile*, čak u 74 % bolesnika. S obzirom da je on danas najčešći uzročnik PAP, obično se u bolesnika koji se obrađuju zbog PAP u nas najčešće i izvode testovi za dokaz toksina *C. difficile*. Međutim, diferencijalno-dijagnostički potrebno je misliti i na druge moguće uzročnike proljeva, kao što su salmonele, šigele, kampilobakteri, jersinije i dr. koji međutim u naših bolesnika nisu bili dokazani. Visoki pozitivitet na *C. difficile* u naših ispitanika vjerojatno je i posljedica toga što se radilo samo o hospitaliziranim bolesnicima za koje je očekivati da se prezentiraju težom kliničkom slikom. I drugi radovi pokazuju da je učestalost bolesti povezane s *C. difficile* veća u bolesnika hospitaliziranih zbog postantimikrobnog proljeva [13].

Od čimbenika rizika za razvoj PAP u naših ispitanika, osim starije životne dobi i uzimanja antimikrobnih lijekova, kao značajan čimbenik rizika pokazala se prethodna hospitalizacija ≤ 30 dana prije prijma u našu Kliniku što je bilo prisutno u čak 71 % naših ispitanika. Ostali čimbenici rizika bili su prisutni u < 15 % bolesnika. Međutim, čak 82 % ispitanika imalo je ≥ 2 čimbenika rizika što govori u prilog tome da bolesnici s PAP, a osobito oni s dokazanim *C. difficile*, spadaju u skupinu bolesnika s velikim komorbiditetom [30]. Kao dodatni čimbenik rizika za razvoj bolesti povezane s *C. difficile* u literaturi se još navodi uzimanje lijekova za supresiju lučenja želučane kiseline (inhibitori protonske pumpe, antagonisti H2 receptora) što nije bio slučaj u naših ispitanika [31, 32].

Infekcije mokraćnog i dišnog sutava bile su najčešći razlog uzimanja antimikrobnih lijekova u naših ispitanika s PAP. Najčešće su za nastanak PAP u naših ispitanika bili odgovorni penicilini (u 29 %) i cefalosporini (u 26 %); ostali antimikrobni lijekovi bili su odgovorni u < 20 % slučajeva. Zanimljivo je da su u bolesnika s etiološki doka-

zanim PAP na prvom mjestu po učestalosti bili cefalosporini (29 %), a tek onda penicilini (24 %). Slične rezultate pokazuju i druge studije, iako se u nekim studijama češće kao uzrok PAP spominju klindamicin i fluorokinoloni [6, 30, 33–35]. Međutim, na trećem odnosno petom mjestu po učestalosti uzroka PAP i bolesti povezane s *C. difficile* u naših bolesnika nalazili su se metronidazol odnosno vankomicin. Kako se radi o lijekovima koji se u nas koriste kao lijekovi izbora za liječenje PAP, za očekivati je da bi uskoro morali razmišljati o uvođenju i drugih lijekova za liječenje PAP, poput fidaksomicina, ali i alternativnih metoda liječenja kao što su probiotici, vezači toksina, imunoterapija i fekalna transplantacija [26, 27].

Demografska, klinička i laboratorijska obilježja naših bolesnika s PAP i bolesti povezane s *C. difficile* ne odstupaju značajno od onih opisanih u drugim istraživanjima [14, 36]. Također, nisu nađene statistički značajne razlike među bolesnicima s PAP u kojih je bio dokazan *C. difficile* u odnosu na one s etiološki nedokazanom bolesti, osim u dobi, febrilitetu, broju proljeva na dan prijema te vrijednosti CRP-a. To ukazuje na to da su i bolesnici s etiološki nedokazanom bolesti vjerojatno imali istu bolest, odnosno infekciju uzrokovanu s *C. difficile*, iako toksin *C. difficile* u njih nije bio potvrđen. Jedan od mogućih razloga tome može biti način transporta i pohrane uzoraka koji zahtjeva da se uzorci stolice testiraju 2 sata od uzorkovanja ili se uzorak mora pohraniti na temperaturi od $2-8$ °C do najviše 4 dana. Ako se uzorak obrađuje nakon tog vremena, potrebno ga je pohraniti na -20 °C. Također, osjetljivost testa koji je korišten u ovom istraživanju iznosi 93 %, a PPV iznosi 97 %. U literaturi se PPV testova za dokaz toksina *C. difficile* kreće u rasponu 86–97 % što znači da određeni broj uzoraka može biti lažno negativan. Stoga je pristup dijagnostici PAP proširen upotrebom molekularnih testova, osobito ako se želi dokazati prisutnost hipervirulentnog soja [4].

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su laboratorijski nalazi manje značajni u predviđanju težine kliničke slike etiološki dokazanog PAP, iako se u literaturi leukocitoza često opisuje kao surogat marker bolesti povezane s *C. difficile* u bolesnika hospitaliziranih zbog proljeva [19, 21, 33]. Većina naših bolesnika imala je značajno povišene vrijednosti CRP i istaknutu leukocitozu, osobito bolesnici s dokazanim *C. difficile*. Medijan i maksimalna vrijednost CRP viši su kod bolesnika s dokazanim *C. difficile* nego u onih s etiološki nedokazanom bolešću. No za razliku od leukocitoze koja se nije pokazala značajnim prediktorom, ovo je istraživanje pokazalo da su trajanje bolesti do hospitalizacije (u danima) te vrijednost CRP-a značajni neovisni prediktori ukupnog trajanja bolesti, neovisno o etiologiji postantimikrobnog proljeva. Iz toga proizlazi da je važno čim prije postaviti dijagnozu PAP odnosno bolesti povezane s *C. difficile*, izbaciti iz primjene inkriminirani antibiotik i započeti specifično liječenje što sve pridonosi kraćem trajanju bolesti i povoljnijem ishodu.

Većina naših ispitanika uspješno je izliječena uz zabilježenu stopu smrtnosti od 4 %, a stopu recidiva od svega 7 % što je nešto manja od one opisane u drugim studijama gdje se ponovni nastup bolesti opisuje u do 25 % slučajeva [23, 32, 37]. Manja stopa recidiva u naših ispitanika može biti posljedica uspješnije terapije koja se provodi u bolnici pod kontroliranim uvjetima, ali i slabijeg obuhvata bolesnika koji ovim istraživanjem nisu praćeni prospektivno. S druge strane, s obzirom da su svi naši bolesnici bili hospitalizirani, vjerojatno se radilo o težim kliničkim slučajevima jer su blaži liječeni ambulantno, pa to dodatno ukazuje na uspješnost liječenja naših bolesnika.

Iako smrtnost u naših ispitanika nije odstupala od one opisane u literaturi [38], važno je naglasiti da je smrtnost bolesnika čiji je tijek hospitalizacije kompliciran razvojem bolesti povezane s *C. difficile* dvostruko veća od smrtnosti bolesnika koji tijekom hospitalizacije nisu akvirirali *C. difficile* [8]. Stoga je važno njegovati principe racionalne primjene antimikrobnih lijekova s ciljem njihove manje potrošnje i manje stope komplikacija, uključujući i PAP. Prevencija bolničkih infekcije uzrokovanih s *C. difficile* iznimno je važna mjera smanjenja bolničkog morbiditeta i mortaliteta što skraćuje trajanje hospitalizacije te smanjuje troškove bolničkog liječenja.

Uz mogući gubitak iz praćenja dijela ispitanika zbog samog dizajna, nedostatak ovog istraživanja može biti i to što su njime bili obuhvaćeni samo hospitalizirani bolesnici. Velik broj onih bolesnika koji nisu bili hospitalizirani imao je vjerojatno blaži oblik bolesti. Stoga je za sveobuhvatniji uvid u epidemiološke i kliničke osobitosti postantimikrobnog proljeva i bolesti povezane s *C. difficile* potrebno provesti istraživanje u koje će biti uključeni i ambulantno liječeni bolesnici s blažim kliničkim oblicima bolesti.

Literatura

- [1] WHO. Diarrhoeal disease. World Health Organisation Fact Sheet No 330. Dostupno na URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>.
- [2] Baqui AH, Black RE, Yunus M, Hoque AR, Chowdhury HR, Sack RB. Methodological issues in diarrhoeal diseases epidemiology: definition of diarrhoeal episodes. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 1057–63.
- [3] Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2177–84.
- [4] Gerding DN, Young VB. *Clostridium difficile* infection. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 2744–56.
- [5] McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996 to 2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 409–15.
- [6] Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932–40.
- [7] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S i sur; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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: 431–55.
- [8] Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 346–53.
- [9] McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis* 1998; 16: 292–307.
- [10] Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 283–90.
- [11] Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997–2006. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 604–9.
- [12] Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1027–34.
- [13] Wiström J, Norrby SR, Myhre EB i sur. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43–50.
- [14] Pépin J, Valiquette L, Alary ME i sur. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171: 466–72.
- [15] Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 702–10.
- [16] Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334–9.
- [17] Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 257–62.
- [18] Breitenfeld V, Beus A. Postantimikrobna dijareja i *Clostridium difficile*. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil, 2006: 291–3.
- [19] Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM. Conditions associated with leukocytosis in a tertiary care hospital, with particular attention to the role of infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1585–92.
- [20] Andrejak M, Lafon B, Decocq G i sur. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis: retrospective study of 48 cases diagnosed by colonoscopy. *Therapie* 1996; 51: 81–6.
- [21] Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3137–41.
- [22] Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 549–57.
- [23] Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2386–8.
- [24] DuPont HL. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1216–23.

- [25] Morris JB, Zollinger RM, Stellato TA. Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. *Am J Surg* 1990; 160: 535–9.
- [26] Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067–79.
- [27] 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(suppl2): 1–26.
- [28] Madsen KL. The use of probiotics in gastrointestinal disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 817–22.
- [29] Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2009; 15: 285–9.
- [30] Varughese CA, Vakil NH, Phillips KM. Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics-continuing education article. *J Pharm Pract* 2013; 26:476–82.
- [31] Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365: 1693–703.
- [32] Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, Nguyen B, Raney CR. Proton pump inhibitors and the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1085–90.
- [33] Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, Musher DM. *Clostridium difficile* infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 2003; 115: 543–6.
- [34] Skuhala T, Čajić V. Učinak antimikrobnih lijekova primjenjivanih u liječenju urogenitalnih infekcija na crijevnu floru – pregled. *Infektol Glasn* 2005; 25: 41–4.
- [35] Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2326–32.
- [36] Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P i sur. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1951–61.
- [37] Beus A. Rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*: značenje i terapija. *Infektol Glasn* 2011; 31: 155–61.
- [38] Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, Herwaldt LA, Polgreen PM. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 194.