

Pregledni rad

Faktori rizika za nastanak bolesti povezane sa *Clostridium difficile*

Milena Dubravac Tanasković¹, Biljana Mijović^{1,2},
Danijela Radulović¹, Janja Bojanić^{3,4}

¹Medicinski fakultet, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Zavod za javno zdravlje Užice, Užice, Srbija

³Institut za javno zdravlje Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Clostridium difficile je Gram-pozitivni, sporogeni bacil koji se danas smatra jednim od najznačajnijih uzročnika bolnički stečenih dijareja, a sva oboljenja izazvana ovom bakterijom poznata su pod nazivom „bolesti povezane sa *C. difficile*“ (engl. *Clostridium difficile*-associated disease, CDAD). Iako učestalost ovih oboljenja varira od zemlje do zemlje, na globalnom nivou se beleži značajan porast incidencije CDAD, što predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Cilj ovog preglednog rada je da se na osnovu novijih podataka iz literature ukaže na najbitnije faktore rizika za nastanak CDAD. Faktori rizika za CDAD mogu se podeliti u sledeće grupe: (1) lekovi (antibiotici, imunosupresivi, lekovi koji vrše supresiju lučenja želudačne kiseline i hemioterapija), (2) faktori rizika vezani za organizam domaćina (starost iznad 65 godina, komorbiditeti), (3) faktori povezani sa mikroorganizmom (sposobnost *C. difficile* da adherira za odgovarajuće intestinalne receptore i produkuje toksine), i (4) faktori sredine (skoriji ili produžen boravak u hospitalnim uslovima, česte hospitalizacije). Poznavanje svih poznatih i potencijalnih faktora rizika za nastanak ovakvih infekcija uz adekvatno sprovođenje nadzora nad njima, ključni su elementi preventivnih strategija koje mogu značajno da smanje incidenciju CDAD.

Ključne reči: bolesti povezane sa *Clostridium difficile*, faktori rizika, bolnički stečena dijareja

Uvod

Clostridium difficile (*C. difficile*) je Gram-pozitivan, anaerobni bacil koji zahvaljujući mogućnosti stvaranja spora može dugo opstati u spoljašnjoj sredini [1]. Smatra se najznačajnijim uzročnikom proliva kod hospitalizovanih pacijenata [2].

Može biti deo normalne crevne flore kod ljudi, pa se tako može izolovati iz stolice 50% zdrave novorođenčadi i 5% zdrave odrasle populacije [3]. Oboljenja koja izaziva ova bakterija danas su grupisana pod nazivom „bolesti povezane sa *C. difficile*“ (engl. *Clostridium difficile*

Adresa autora:
Asist. dr Milena Dubravac Tanasković
Medicinski fakultet Foča
Studentska 5, 73 300 Foča
menadub@gmail.com

associated disease - CDAD), a njihovom razvoju obično prethodi izlaganje određenim faktorima rizika koji remete normalnu ravnotežu intestinalne mikroflore. Spekter kliničkih manifestacija kreće se od proliva različite težine i pseudomembranoznog kolitisa, pa sve do najopasnije komplikacije kao što je toksični megakolon, koji često može biti praćen perforacijom kolona, sepsom i smrtnim ishodom [4].

Poslednjih godina beleži se dramatična promena epidemiološke slike CDAD, pre svega zbog porasta stope incidencije ovih infekcija i pojave komplikovanijih oblika bolesti, kao i zbog registrovanja novih hipervirulentnih sojeva, kao što je ribotip 027 (NAP1/BI/027), koji je odgovoran za pojavu velikih epidemija CDAD u SAD, Kanadi i Zapadnoj Evropi [5]. Podaci o učestalosti ovih infekcija variraju od zemlje do zemlje. U SAD se stopa incidencije udvostručila, sa 5,5 na 11,2 na 10.000 osoba, u periodu od 2000. do 2005. godine [6]. Istraživanja koje su Pepin i saradnici [7] sprovedi u Kanadi, ukazuju da je došlo do bitnog povećanja stope incidencije CDAD u ovoj zemlji, koja se u opštoj populaciji kreće od 36 do 156 slučajeva na 100.000 osoba, dok Loo i saradnici [8] u svojoj studiji beleže porast stope incidencije sa 6 na 22,5 na 1.000 bolničkih prijema i porast stope mortaliteta sa 1,5 % na 6,9%. U studiji preseka koju je Starr [9] sproveo 2008. godine u 648 bolnica u SAD utvrđeno je da je 13 od 1.000 hospitalizovanih pacijenata obolelo od CDAD ili kolonizovano sa *C. difficile*. Nedavno je na osnovu podataka iz 106 laboratorija iz 34 evropske zemlje procenjeno da je prosečna stopa incidencije u Evropi 4,1 na 10.000 hospitalizovanih pacijenata [10]. Malo je podataka o učestalosti CDAD u zemljama Jugoistočne Evrope. U navedenoj studiji, postoje podaci za Bugarsku, Hrvatsku, Sloveniju i Grčku. Tako se prosečne stope incidencije bolničkih infekcija povezanih sa *C. difficile* kreću od 3 na 10.000 hospitalizovanih pacijenata u Bugarskoj, 6 u Hrvatskoj, 19 u Sloveniji i 29 u Grčkoj [10, 11]. Veliki broj autora se u svojim istraživanjima bavio identifikacijom faktora rizika za nastanak CDAD, što je jedno od najznačajnijih pitanja, jer mere prevencije treba usmeriti, upravo, ka faktorima rizika.

Cilj ovog preglednog rada bio je da u svetlu najnovijih objavljenih radova ukaže na najznačajnije faktore rizika za nastanak CDAD. U literaturi se najčešće faktori rizika dele u sledeće grupe: lekovi, faktori rizika vezani za domaćina, faktori koji su povezani sa samim mikroorganizmom, kao i faktori povezani sa sredinom.

Lekovi kao faktori rizika za nastanak infekcije udružene sa *Clostridium difficile*

Među lekovima se najvažnijim faktorima rizika za CDAD smatraju antimikrobni lekovi, imunosupresivi, lekovi koji vrše supresiju lučenja želudačne kiseline i hemioterapeutici.

Antimikrobni lekovi. Poznato je da preko 90% nozokomijalnih CDAD nastaje u toku ili nakon terapije antibioticima, pa se zato njihova upotreba smatra najznačajnijim i najpoznatijim faktorom rizika za nastanak CDAD [3]. S obzirom na činjenicu da su razna istraživanja dokazala povezanost ne samo antibakterijskih, već i antivirusnih lekova i antimikotika sa CDAD, smatra se da je prikladnije naziv "antibiotici" zameniti nazivom "antimikrobni lekovi" [3]. Ovi lekovi svojim antimikrobnim dejstvom narušavaju normalnu crevnu floru i time olakšavaju nastanak infekcije. Rezultati sistematskog pregleda literature, koji je sproveo Bignardi [12] ukazuju da u zavisnosti od načina i dužine primene, kao i potencijalnog efekta na crevnu mikrofloru, skoro svaki antimikrobni lek može biti povezan sa nastankom CDAD, uključujući i antibiotike kao što su metronidazol i vankomicin, koji se preporučuju kao terapija izbora u lečenju CDAD. Rizik za CDAD se zapravo može proceniti preko tzv. kumulativne izloženosti antibioticima, koja podrazumeva primenjenu dozu antibiotika, dužinu trajanja terapije, kao i broj istovremeno primenjenih lekova, pa je tako dokazano da rizik za CDAD proporcionalno raste sa povećanjem broja antibiotika koji se istovremeno primenjuju i dužinom trajanja antimikrobne terapije [13]. Efekat antibiotske terapije može perzistirati nedeljama i mesecima nakon njenog završetka, pa stoga rizik za CDAD nije povećan samo tokom primanja an-

tibiotske terapije već i do tri meseca po njenom završetku, na šta ukazuju rezultati holandske studije slučajeva i kontrola [14]. Naime, u ovoj studiji je utvrđeno da je i mesec dana po završetku antibiotske terapije rizik za CDAD 7–10 puta veći i da se on postepeno smanjuje tokom sledeća dva meseca, tako da tri meseca po završetku antibiotskog tretmana bude sveden na bazalne vrednosti [14]. Pored toga, studija koju su sproveli Mullane i saradnici [15] 2011. godine sugerše da je dodatna izloženost antibioticima tokom ili nakon terapije za CDAD povezana sa manjom stopom izlečenja, prolongiranom dijarejom i većim rizikom za pojavu rekurentnih oblika CDAD. Drekonja i saradnici [16] u svojoj retrospektivnoj studiji ukazuju da je uzimanje antibiotika u prvih 30 dana nakon završetka terapije za CDAD povezano sa velikim rizikom recidiva u prvih 90 dana od izlečenja (OR, 4,14; 95% CI, 2,00–8,55).

Nagli skok incidence CDAD vezuje se upravo za 60-e i 70-e godine prošlog veka kada su antibiotici širokog spektra uvedeni u širu kliničku primenu [3]. Prvi antibiotik koji se povezivao sa CDAD bio je klindamicin. Nakon analize rezultata studija koje su se bavile ovom problematikom, utvrđeno je da je tokom 70-ih godina najpre zabeležena povezanost između upotrebe klindamicina i pseudomembranoznog kolitisa, da bi se 80-ih i 90-ih godina kao najznačajniji faktori rizika izdvojili cefalosporini i fluorohinoloni, koji i danas ostaju bitni predisponirajući faktori za razvoj CDAD [17, 18].

Veliki broj studija govori u prilog povezanosti upotrebe cefalosporina i fluorohinolona i CDAD. Loo i saradnici [8] su 2003. godine opisali epidemiju CDAD u Quebec-u, gde je kao nezavisni faktor rizika identifikovana izloženost fluorohinolonima i cefalosporinima, a u ovoj grupi pacijenata zabeležena je i znatno veća stopa mortaliteta. Studija koja je organizovana u ustanovama terciarnog tipa u Pittsburgh-u zabeležila je porast incidencije nozokomijalnih CDAD uz dramatičan porast broja ozbiljnih slučajeva koji se završavaju kolektomijom ili smrću, koji se pripisuje fluorohinolonima i to, pre svega, levofloksacinu, ali i ceftriazonu i klindamicinu [3]. Takođe, Weiss i saradnici [19] su 2007. godine nakon

analize jedne studije u Nemačkoj, ukazali na jaku povezanost cefalosporina i fluorohinolona sa CDAD, naročito ako su se ovi antibiotici koristili tri meseca pre pojave simptoma. Dodatne dokaze obezbedili su Saxton i saradnici [20] istraživanjem na modelu koji su razvili (triple-stage chemostat gut model) i pomoću koga su dokazali povezanost pre svega ciprofloksacina, levofloksacina i moksifloksacina sa CDAD. Poseban rizik za nastanak CDAD nosi promena terapije, odnosno prelazak sa levofloksacina na gatifloksacin ili miksifloksacin, koji imaju znatno veći uticaj na crevnu mikrofloru [21, 22]. U ovim istraživanjima primenom univarijantne analize kao faktori rizika izdvojeni su anemija, elektrolitni disbalans, nekomplikovani dijabetes, hospitalizacija u poslednjih šest meseci, upotreba moksifloksacina, H2 antagonist ili inhibitora protonske pumpe, dok je multivarijantna analiza identifikovala hospitalizaciju u poslednjih 6 meseci, moksifloksacin i nekomplikovani dijabetes kao nezavisne faktore povezane sa CDAD, a kao dodatni faktori rizika mogu se razmatrati upotreba bilo kog cefalosporina, fluorohinolona, makrolida ili penicilina [21]. Sa druge strane, postoje i studije koje negiraju ovakvu povezanost, kao što je trogodišnja studija slučajeva i kontrola u opštoj populaciji, prva takvog tipa, koju su sproveli Dhalla i saradnici [23]. Rezultati njihovog istraživanja nisu dokazali da se pacijenti koji u terapiji koriste gatifloksacin i moksifloksacin nalaze u većem riziku za CDAD u odnosu na pacijente koji su bili na terapiji levofloksacinom [23]. Akbar i saradnici [24] su svojim istraživanjem ukazali na povezanost rifampicina i pseudomembranoznog kolitisa tri meseca posle početka tretmana za abdominalnu limfadenopatiju kod tuberkuloze i time skrenuli pažnju kliničarima na potencijalne štetne efekte ove terapije.

Antibiotici koji se ređe povezuju sa CDAD su makrolidi, tetraciklini, sulfonamidi, trimetoprim, hloramfenikol i svi penicilini sem ampicilina i amoksicilina [3]. Povezanost određenog antibiotika sa CDAD u velikoj meri zavisi od soja *C. difficile* i njegove otpornosti na dati antibiotik. Tako su istraživanja pokazala da je klindamicin češće udružen sa infekcijom koju izaziva "J soj" (REA tip J7/9), dok su

fluorohinoloni obično povezani sa ribotipom 027(NAP1/BI/027) [5, 25]. Pored toga, bitno je naglasiti da sam klindamicin nosi povećan rizik za CDAD, dok cefalosporini i penicilini širokog spektra povećavaju rizik zbog porasta broja slučajeva usled veoma široke primene [26].

Imunosupresivna terapija. Rezultati većeg broja studija ukazuju na povezanost imunosupresivne terapije i CDAD, što se, pre svega, odnosi na pacijente posle transplantacije koji usled primene ovakve terapije i posledičnog pada odbrambenih sposobnosti organizma pokazuju znatno veću sklonost ka razvoju svih infekcija, uključujući i infekcije koje izaziva *C. difficile* [3]. Činjenica da su kod pacijenata sa blažim oblikom CDAD otkrivene veće serumске koncentracije IgG antitela protiv toksina A u odnosu na pacijente koji su imali prolongiranu i ozbiljniju dijareju, ukazuje na značaj humoralnog imuniteta za konačan ishod ove bolesti. Naime, sposobnost imunskog sistema domaćina da stvara antitela protiv toksina *C. difficile* igra bitnu ulogu u smanjenju težine bolesti i prevenciji recidiva [27]. Većina autora je potvrdila da će pacijenti sa očuvanim humoralnim imunskim odgovorom i sposobnošću produkcije IgG nakon kolonizacije *C. difficile* najverovatnije postati asimptomatske kliconoše, dok će pacijenti na imunosupresivnoj terapiji sa smanjenom mogućnošću produkcije antitela razviti CDAD, čak i bez prethodne antibiotske terapije [3]. Postojanje povezanosti imunosupresivne terapije i CDAD opisano je kod bolesnika sa transplantiranim bubregom, jetrom, plućima, a kao lek za koji je uočena najznačajnija povezanost sa nastankom CDAD izdvojio se takrolimus [28–31].

Hemioterapija. Povezanost hemioterapije i CDAD takođe je bila predmet velikog broja ispitivanja, u kojima je, nezavisno od prethodne izloženosti antibioticima, ova veza i dokazana, a kao lekovi koji se najčešće dovode u vezu sa CDAD pominju se karboplatin, cisplatin, ciklofosamid, metotreksat i 5-fluorouracil [32, 33]. Mehanizam ove povezanosti se uglavnom bazira na antimikrobnoj aktivnosti hemioterapeutika, koji remete normalnu crevnu mikrofloru, dovodeći do intestinalne nekroze i

razvoja anaerobnih uslova, čime se omogućava kolonizacija *C. difficile* [33]. Opisana je česta pojava CDAD kod bolesnica koje su zbog karcinoma jajnika bile izložene hemioterapiji, pri čemu Emoto i saradnici [34] kao najznačajniji faktor rizika navode cisplatin, dok se u istraživanju koje je sproveo Resnik i saradnici [33] fulminantni oblik kolitisa javljao kod bolesnica koje su dobijale paklitaksel i karboplatin. Na povezanost CDAD i hemioterapije ukazao je i Kumar sa saradnicima [36] koji je zabeležio da je 19 od 58 bolesnika koji su zbog psorijaze bili na terapiji metotreksatom, postalo pozitivno na toksine *C. difficile* [36].

Lekovi koji smanjuju lučenje hlorovodonične kiseline. Brojne studije ukazuju na veliku učestalost upotrebe ovih lekova. U SAD godišnje se troši približno 12 milijardi dolara na njih, što ih čini jednim od najčešće kupovanih lekova [37]. Samo u periodu 1992–1995. u Engleskoj se upotreba ovih lekova uvećala čak deset puta [38]. Studije koje su se do sada bavile ispitivanjem potencijalne veze između CDAD i lekova koji smanjuju lučenje hlorovodonične kiseline, pre svega inhibitora protonske pumpe, često su dolazile do potpuno kontradiktornih rezultata. Dok su neki autori sugerisali na povezanost primene ovakve terapije sa CDAD, drugi su nakon određenih prilagođavanja potpuno negirali postojanje takve veze [39, 40].

Mehanizam kojim ovi lekovi olakšavaju nastanak CDAD i dalje nije dovoljno izučeno. Iako se smatra da su spore *C. difficile* otporne na hlorovodoničnu kiselinu, jedna od pretpostavki je da primena acidosupresivne terapije dovodi do promene pH vrednosti u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta, što olakšava kolonizaciju ovih, inače sterilnih regija klostridijom i povećava rizik od svih crevnih infekcija [41]. Pored toga, poznato je da inhibitori protonske pumpe u velikoj meri utiču na aktivnost intestinalnih neutrofila čime ometaju lokalne mehanizme odbrane protiv CDAD [42].

Nakon pregleda rezultata velikog broja opservacionih studija, američka Agencija za hranu i lekove (*Food and Drug Administration* – FDA) u februaru 2012. godine upozorila je

na moguću povezanost upotrebe inhibitora protonske pumpe i CDAD. Povećan rizik za CDAD nakon upotrebe ovih lekova, zabeležen je u 23 od 28 pregledanih studija (rizik je bio 1,4–2,75 puta veći) [43]. Pored toga, u razmatranje su uzeti i rezultati dve velike meta-analize, pri čemu nalazi prve meta-analize ukazuju da je za bolesnike koji koriste inhibitore protonske pumpe rizik bio 1,69 veći (OR = 1,69; 95% CI = 1,40–1,98) u odnosu na one koji ne uzimaju ove lekove, dok druga sugeriše da je taj rizik bio 1,74 puta veći (OR = 1,74; 95% CI = 1,47–2,85) [44, 45]. Ove studije su, između ostalog, potvrdile da istovremena primena inhibitora protonske pumpe i antimikrobnih lekova nosi znatno veći rizik za razvoj CDAD nego njihova pojedinačna upotreba (OR = 1,96; 95% CI = 1,03–3,70), kao i da primena H2 antagonista nosi manji rizik za CDAD u poređenju sa inhibitorima protonske pumpe (OR = 0,70; 95% CI = 0,53–0,97). Upotreba inhibitora protonske pumpe i H2 antagonista potvrđena je kao faktor rizika za CDAD i druge crevne infekcije nakon objavljivanja rezultata sistematskog pregleda literature koji je obavio Leonard sa saradnicima [46], a do sličnih rezultata došao je i Nachnani sa saradnicima [47] koji su u svom istraživanju inhibitore protonske pumpe identifikovali kao jedini i nezavisan faktor rizika udružen sa produženom hospitalizacijom pacijenata sa CDAD. Dodatan dokaz koji govori u prilog ovoj povezanosti predstavljaju rezultati eksperimenta na BALB/c miševima kod kojih je primena inhibitora protonske pumpe uslovlila veći stepen kolonizacije *C. difficile*, povećanu aktivnost mijeloperoksidaze, kao i veći stepen oštećenja epitela, edema i neutrofilne infiltracije [48]. Međutim, Pepin i Saheb [39] dovode u pitanje postojanje ovakve povezanosti. Oni su univarijantnom analizom rezultata svog istraživanja uočili da je upotreba inhibitora protonske pumpe nezavistan faktor rizika za CDAD, da bi nakon prilagođavanja za komorbiditete u multivarijantnoj analizi zaključili da je uz upotrebu ovih lekova, neophodno postojanje i drugih dodatnih faktora da bi došlo do ispoljavanja bolesti.

Faktori rizika vezani za domaćina

U ovoj grupi faktora rizika kao najznačajniji se pominje starost pacijenta. Istraživanja su dokazala da rizik za CDAD raste proporcionalno sa godinama života i da je i do deset puta veći kod bolesnika starijih od 65 godina [49, 50]. Pored toga, bolesnici stariji od 65 godina nemaju samo veći rizik za CDAD, već i za neželjene ishode ove bolesti, kao i rekurentne infekcije. U seriji slučajeva, koju je činilo 549 bolesnika tretiranih hirurški zbog CDAD, 64% je bilo u grupi starijih od 65 godina sa stopom mortaliteta od 46,5 %, dok je stopa mortaliteta u mlađoj grupi bolesnika bila 28,4 % [30]. U prilog tome govore i rezultati istraživanja Zilberberga i saradnika [51] koji sugerišu da pacijenti stariji od 65 godina imaju 68% veću verovatnoću za mortalitet od CDAD unutar prvih 50 dana od početka bolesti.

Postojanje pridruženih bolesti smatra se dodatnim faktorom rizika za CDAD, naročito ako je reč o oboljenjima gastrointestinalnog trakta, kao što su inflamatorne bolesti creva, crevne infekcije koje narušavaju normalnu intestinalnu mikrofloru, ishemija creva ili upotreba elektronskih rektalnih termometara [52]. Pored toga, Bliss i saradnici [53] su u svom istraživanju ukazali da upotreba nazogastrične sonde povećava rizik za inflamatorne bolesti creva i posledično za fulminantni kolitis sa smrtnim ishodom. Kao poznati faktori rizika pominju se i oštećena bubrežna funkcija, dijaliza u poslednja tri meseca, opstruktivna bolest pluća, hematološki i gastrointestinalni maligniteti, kao i velike hirurške intervencije [3].

Faktori rizika vezani za mikroorganizam

Iako je *C. difficile* prisutan kod 5% zdrave odrasle populacije i kod čak 50% novorođenčadi i dece, ne predstavlja značajnu komponentu crevne mikroflore, već dominantnu ulogu u njoj preuzima tek kada normalna intestinalna flora bude narušena, uglavnom antimikrobnim lečenjem [3]. Iako novorođenčad i deca imaju visok stepen kolonizacije *C. difficile*, kao i

pozitivan nalaz toksina u stolici, uglavnom ne razvijaju kliničke simptome CDAD, a moguće objašnjenje je u činjenici da u neonatalnom uzrastu organizam raspolaže relativno malim brojem receptora za klostridiju i njene toksine. Bolest se može javiti među decom starijom od godinu dana, ali relativno retko u odnosu na antibiotsku izloženost i smatra se da osetljivost prema klostridiji raste sa godinama i u skladu sa porastom broja receptora [26]. Da bi nakon kolonizacije ovom bakterijom došlo do razvoja CDAD, presudnu ulogu igraju veličina populacije *C.difficile*, njena adhezivna sposobnost za intestinalne receptore, sposobnost produkcije toksina, kao i prisustvo drugih organizama koji utiču na ekspresiju ili aktivnost toksina, pre svega ograničavajući dostupne nutrijente [3].

Faktori rizika vezani za sredinu

Poznato je da je većina CDAD bolnički stečena ali u poslednje vreme se beleži porast broja infekcija nastalih u zajednici (CA-CDAD – *Community associated CDAD*). CDAD stečene u zajednici se javljaju kod osoba kod kojih nije registrovan nijedan dan hospitalizacije najmanje 12 nedelja pre početka infekcije i obično se javljaju u mlađoj populaciji, koja nema jasnu vezu sa antimikrobnim lečenjem niti je bila izložena drugim potencijalnim faktorima rizika. Mortalitet i morbiditet CDAD stečene u zajednici je obično znatno niži u odnosu na bolničke infekcije, mada približno 40% bolesnika zahteva hospitalizaciju [49].

Kada je reč o bolničkim infekcijama, kao

bitan faktori rizika izdvajaju se skorija ili produžena hospitalizacija, kao i česte hospitalizacije. Pored bolnica, i druge ustanove kao što su starački domovi, ustanove za brigu o deci i jedinice za intenzivnu negu su bitni rezervoari *C. difficile*. Pored toga što predstavlja rezervoar, hospitalizacija obezbeđuje i vektor za transmisiju, jer se kliconoše i oboleli nalaze u sredini gde je vrlo teško kontrolisati transmisiju ovakve vrste uzročnika. *C. difficile* se može izolovati sa preko 30% bolničkih površina (komode, tuš kabine, termometri, stetoskopi) i vrlo lako se može preneti ingestijom spora ili sa pacijenta na pacijenta preko ruku zdravstvenih radnika ili preko drugih bolničkih površina [3].

Zaključak

CDAD predstavlja najučestaliju bolničku crevnu infekciju koja sa sobom nosi mnogobrojne medicinske i ekonomske posledice. Dok je antimikrobna terapija odavno prepoznata kao najbitniji faktor rizika za nastanak CDAD, noviji podaci ukazuju i na značaj drugih, do sada ređe pominjanih, kao što se faktori koji su u vezi sa organizmom domaćina, sa samim mikroorganizmom ili bolničkom sredinom. Identifikacija svih poznatih i potencijalnih faktora rizika, uz poboljšano i dosledno sprovođenje aktivnog i agresivnog nadzora nad CDAD ključni je element strategija za prevenciju CDAD.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Šuljagić V, Đorđević D, Lazić S, Mijović B. Epidemiološke karakteristike bolničkih proliva koje izaziva *Clostridium difficile* u ustanovi tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Srbiji. *Srp Arh Celok Lek* 2013;141(7-8):482-9.
2. O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: Clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(11):1219-27.
3. Vaishnavi C. Established and potential risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Indian J Med Microbiol* 2009;27(4):289-300.
4. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359(18):1932-40.
5. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353(23):2433-41.

6. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile* related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008;14(6):929-31.
7. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171(5):466-72.
8. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353(23):2442-9.
9. Starr J. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005;331(7515):498-501.
10. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Surg* 1999;65(6):507-11.
11. Bojanić J, Marković-Denić Lj, Mijović B. Epidemiološke karakteristike bolničkih dijareja povezanih sa *Clostridium difficile*-om. *Medicinski časopis* 2013;47(2):85-90.
12. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40(1):1-15.
13. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(Suppl 1):S12-8.
14. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(3):742-8.
15. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears P, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011;53:440-7.
16. Drekonja DM, Amundson WH, DeCarolis DD, Kuskowski MA, Lederle FA, Johnson JR. Antimicrobial use and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Med* 2011;124(11):1081.e1-7.
17. Elliott B, Chang BJ, Gollodge CL, Riley TV. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Intern Med J* 2007;37(8):561-8.
18. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis: a prospective study. *Ann Intern Med* 1974;81(4):429-33.
19. Weiss B, Kleinkauf N, Neumann M, Eckmanns T, Michels H, Jansen A. Risk factors for *Clostridium difficile* ribotype 027 infection in Germany: Preliminary results of a retrospective case-control study. 18th European congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain. 2008, Abstracts. p. 1480.
20. Saxton K, Baines SD, Freeman J, O Connor R, Wilcox MH. Effects of exposure of *Clostridium difficile* PCR ribotypes 027 and 001 to fluoroquinolones in a human gut model. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(2):412-20.
21. Biller P, Shank B, Lind L, Brennan M, Tkatch L, Killgore G, et al. Moxifloxacin therapy as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated disease during an outbreak: attempts to control a new epidemic strain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(2):98-201.
22. Gaynes R, Rimland D, Killum E, Lowery HK, Johnson TM 2nd, Killgore G, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):640-5.
23. Dhalla IA, Mamdani MM, Simor AE, Kopp A, Rochon PA, Juurlink DN. Are broad-spectrum fluoroquinolones more likely to cause *Clostridium difficile*-associated disease? *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(9):3216-9.
24. Akbar DH, Al-Shehri HZ, Al-Husali AM, Falatah HI. A case of rifampicin induced pseudomembraneous colitis. *Saudi Med J* 2003;24(12):1391-3.
25. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin resistance strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* 1999;341(22):1645-51.
26. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(Suppl 1):S4-11.
27. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357(9251):189-93.
28. Keven K, Basu A, Re L, Tan H, Marcos A, Fung JJ, et al. *Clostridium difficile* colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004;6(1):10-4.
29. Wong NA, Bathgate AJ, Bellamy CO. Colorectal disease in liver allograft recipients: A clinicopathological study with follow up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(3):231-6.
30. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: An underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002;235(3):363-72.
31. Nanayakkara D, Nanda N. *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients. *Curr*

- Opin Organ Transplant 2017 May 24. doi:10.1097/MOT.0000000000000430.
32. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society of healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-55.
 33. Chopra T, Alangaden GJ, Chandrasekar P. *Clostridium difficile* infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(10):1113-9.
 34. Emoto M, Kawarabayashi T, Hachisuga T, Eguchi F, Shirakawa K. *Clostridium difficile* colitis associated with cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1996;61(3):369-72.
 35. Resnik E, Lefevre CA. Fulminant *Clostridium difficile* colitis associated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(6):512-4.
 36. Kumar B, Vaishnavi C, Sandhu K, Kaur I. *Clostridium difficile* toxin assay in psoriatic patients. *Trop Gastroenterol* 2004;25(4):164-7.
 37. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile* associated disease: A population-based study. *Clin Infect Dis* 2006;43(10):1272-6.
 38. Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ* 1998;317(7156):452-6.
 39. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Coriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1254-60.
 40. Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, Howell M, Borer A, Kelly CP, et al. Acid suppression therapy does not predispose to *Clostridium difficile* infection: the case of the potential bias. *PLoS One* 2014;9(10):e110790.
 41. Jump RL, Pultz MJ, Donskey CJ. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(8):2883-7.
 42. Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, Fujita N, Kassai K, Naito Y, et al. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors-inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;14(Suppl 1):74-81.
 43. United States Department of Health and Human Services. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). 28/2/2012. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm> Accessed January 10, 2017
 44. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1001-10.
 45. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1011-9.
 46. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2047-56.
 47. Nachnani JS, Bulchandani D, Allen MJ. Proton pump inhibitors are an independent risk factor for an increased length of hospital stay in patients with *Clostridium difficile* infection. *Indian J Gastroenterol* 2008;27(4):171-2.
 48. Kaur S, Vaishnavi C, Prasad KK, Ray P, Kochhar R. Comparative role of antibiotic and proton pump inhibitor in experimental *Clostridium difficile* infection in mice. *Microbiol Immunol* 2007;51(12):1209-14.
 49. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015;373(3):287-8.
 50. Shin JH, High KP, Warren CA. Older Is Not Wiser, Immunologically Speaking: Effect of Aging on Host Response to *Clostridium difficile* Infections. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(7):916-22.
 51. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Doherty JA, Kollef MH. *Clostridium difficile*-associated disease and mortality among the elderly critically ill. *Crit Care Med* 2009;37(9):2583-9.
 52. Tang YM, Stone CD. *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: challenges in diagnosis and treatment. *Clin J Gastroenterol* 2017;10(2):112-3.
 53. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabot CR, Willard K, Gerding DN, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalised patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998;129:1012-9.

Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diseases

Dubravac Tanasković Milena¹, Mijović Biljana^{1,2}, Radulović Danijela¹, Janja Bojanić^{3,4}

¹Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Institute of Public Health, Užice, Serbia

³Public Health Institute of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

⁴Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Clostridium difficile is a Gram-positive, spore-forming bacillus which is considered to be one of the most important aetiological agent for hospital-acquired diarrhoea. A wide spectrum of diseases caused by this bacteria is known as „*Clostridium difficile*-associated diseases (CDAD)“. Although frequency of CDAD varies from region to region, their incidence has greatly increased at a global level, which represents a serious public-health issue. The aim of this paper was to point to the most relevant risk factors for CDAD, based on recently published data. The most important risk factors for CDAD are: (1) Drugs (antibiotics, immunosuppressive agents, gastric acid suppression medicines and chemotherapeutics), (2) host-related risk factors (older age, underlying diseases), (3) factors related to microorganism (capability of *Clostridium difficile* strains to adhere to the intestinal receptors and produce toxins), (4) environment risk factors (recent, frequent or prolonged hospitalizations). The knowledge of all known and potential risk factors for CDAD, together with active and aggressive surveillance activity, are the key elements of preventive strategies which can lead to a significant reduction in the incidence of CDAD.

Keywords: *Clostridium difficile*-associated diseases (CDAD), risk factors, hospital-acquired diarrhoea

Primljen - Received: 19/01/2017

Prihvaćen - Accepted: 30/05/2017