

Incidencija infekcije *Clostridioides difficile* u hospitalizirane djece s kroničnom upalnom bolesti crijeva u odnosu na imunokompromitiranu djecu s malignim bolestima i imunokompetentnu djecu

Bumči, Bruno

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:121728>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Bruno Bumči

INCIDENCIJA INFEKCIJE
***CLOSTRIDIODES DIFFICILE* U**
HOSPITALIZIRANE DJECE S
KRONIČNOM UPALNOM BOLESTI
CRIJEVA U ODNOSU NA
IMUNOKOMPROMITIRANU DJECU S
MALIGNIM BOLESTIMA I
IMUNOKOMPETENTNU DJECU

Diplomski rad

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Bruno Bumči

INCIDENCIJA INFEKCIJE
***CLOSTRIDIODES DIFFICILE* U**
HOSPITALIZIRANE DJECE S
KRONIČNOM UPALNOM BOLESTI
CRIJEVA U ODNOSU NA
IMUNOKOMPROMITIRANU DJECU S
MALIGNIM BOLESTIMA I
IMUNOKOMPETENTNU DJECU

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren u: Klinika za dječje bolesti Zagreb, Odjel pedijatrije

Mentor rada: doc. dr. sc. Iva Hojsak, dr. med, spec. pedijatar

Rad ima 22 lista, 10 tablica i 1 sliku

ZAHVALE

Prije svega želim se zahvaliti svojoj mentorici doc. dr. sc. Ivi Hojsak na izdvojenom vremenu, strpljenju i velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Drago mi je imati mentoricu koja je veliki stručnjak u svom području i uz sve njene obaveze hvala joj na ažurnosti kada je najviše trebalo. Još jednom veliko Vam hvala!

Veliko hvala i Lauri koja je tijekom cijelog mog studiranja bila uz mene i pružila mi potporu kada god je trebalo. Uz nju je sve bilo lakše.

Također hvala svim mojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene i pomogli mi na bilo koji način. Bez tako dobrih kolega (sada i prijatelja za cijeli život) studiranje u drugom gradu bilo bi neizmjereno teže.

Na kraju najveće hvala mojoj obitelji, posebice sestri i roditeljima koji su cijeli moj život uz mene, omogućili mi sve te tijekom cijelog života i usmjeravali me na pravi put. Hvala vam od srca, bez vas ne bih bio tu gdje jesam.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. <i>Clostridioides difficile</i> infekcija | 1 |
| 1.2. Rizične bolesti | 2 |
| 1.2.1. Kronične upalne bolesti crijeva | 2 |
| 1.2.2. Onkološki bolesnici i CDI | 3 |
| 2. CILJEVI..... | 4 |
| 3. ISPITANICI I METODE..... | 5 |
| 1.1. Ustroj studije..... | 5 |
| 1.2. Ispitanici | 5 |
| 1.3. Metode | 5 |
| 1.4. Statističke metode..... | 6 |
| 4. REZULTATI | 7 |
| 5. RASPRAVA | 13 |
| 6. ZAKLJUČAK..... | 15 |
| 7. SAŽETAK | 16 |
| 8. SUMMARY..... | 17 |
| 9. LITERATURA | 18 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 22 |

POPIS KRATICA

CB – Crohnova bolest

CDI – *Clostridioides difficile* infekcija (prema engl. – *Clostridioides difficile* infection)

C. difficile – *Clostridioides difficile*

EIA – enzimski imunoesej (prema engl. - *enzyme immunoassay*)

FMT – transplantacija fekalne mikrobiote (prema engl. – *fecal microbiota transplant*)

IBD – upalna bolest crijeva (prema engl. – *inflammatory bowel disease*)

UBC – upalna bolest crijeva

UK – ulcerozni kolitis

1. UVOD

1.1. *Clostridioides difficile* infekcija

Clostridioides difficile infekcija (CDI) je upala debelog crijeva koja može imati ozbiljan klinički tijek, posebice u imunokompromitiranih bolesnika. *C. difficile* je anaerobna, gram-pozitivna bakterija koja formira spore i izlučuje toksine (1). Prijenos spora *C. difficile* uspostavlja se fekalno-oralnim putem, a njihov životni vijek je i do nekoliko mjeseci. Njihovi prepoznati rezervoari su zaražene osobe, asimptomatski kliconoše, ali i zaražene životinje (2). Egzotoksini (toksin A i toksin B) uzrokuju oštećenje tkiva i upalu, koji dovode do simptoma infekcije. Simptomi se kreću od blagog proljeva do teškog kolitisa, hematohezije, stvaranja pseudomembrana, toksičnog megakolona, perforacije crijeva pa čak i smrti (3). Infekcija je najčešće povezana s upotrebom antibiotika, ali postoje i drugi rizični čimbenici kao što su starija životna dob, hospitalizacija, maligne neoplazme, uporaba imunosupresivnih lijekova i komorbiditeti poput kronične upalne bolesti crijeva (4). Na CDI bi trebalo posumnjati u bolesnika koji su razvili proljev tijekom ili nakon antimikrobne terapije.

Zbog svoje jednostavnosti i niske cijene, detekcija toksina u uzorku stolice najpopularniji je test za dijagnozu CDI-a. Najčešće metodom EIA, koja omogućuje brzo vrijeme obrade (1 - 2 sata) te osjetljivosti od oko 85 % i specifičnosti preko 95 % (5). Posljednjih godina došlo je do značajnog porasta učestalosti i ozbiljnosti CDI-a, što je dovelo do rastuće zabrinutosti unutar javnog zdravstva. Prema nedavnom izvješću Centra za kontrolu i prevenciju bolesti, CDI je najčešća infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi u Sjedinjenim Američkim Državama (6). Učestalost značajno raste i u drugim dijelovima svijeta.

Iako se CDI često smatra bolešću starijih odraslih osoba, sve se više prepoznaje kao značajan problem u pedijatrijskoj populaciji. Djeca mogu oboljeti od CDI od kontaminiranih površina, hrane i vode, kao i od zaraženih članova obitelji ili zdravstvenih radnika. U djece, za razliku od odraslih, zaraza je češća izvan bolnice. Postoje neke razlike u kliničkoj slici djece u odnosu na odraslu populaciju, kao što je vrijeme inkubacije i težina kliničke slike. Djeca najčešće postanu simptomatska već za vrijeme antibiotske terapije, dok je kod odraslih često prisutna odgođena prezentacija simptoma. Također je u djece manja smrtnost i rjeđe su komplikacije nego u odraslih pacijenata (2, 7).

Što se tiče terapije, metronidazol ili vankomicin se preporučuju djeci s početnim ili prvim recidivom nekomplikirane infekcije, a za teške početne epizode ili nekomplikirane rekurentne epizode, prednost se daje oralnom vankomicinu u odnosu na metronidazol (8). Uz standardno

liječenje CDI-a antibioticima, postoje novije studije s transplantacijom fekalne mikrobiote (FMT) koje pokazuju obećavajuće rezultate kako za odrasle tako i za djecu (9, 10). FMT uključuje proces prijenosa fekalnih bakterija i drugih mikroba prikupljenih od zdrave osobe u gastrointestinalni trakt primatelja. U retrospektivnoj studiji, FMT je imao kurativni učinak na 74,4 % pacijenata s upalnom bolesti crijeva (UBC) koji su patili od rekurentnog CDI-a, u usporedbi s 92 % pacijenata bez UBC-a (11).

1.2. Rizične bolesti

1.2.1. Kronične upalne bolesti crijeva

Djeca s kroničnom upalnom bolesti crijeva posebno su osjetljiva na CDI. UBC je kronična upalna bolest koja zahvaća gastrointestinalni trakt, a uključuje tri glavna tipa: Crohnovu bolest (CB), koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog sustava, ulcerozni kolitis (UK), koji zahvaća samo debelo crijevo te neklasificiranu UBC. UBC je karakteriziran upalom crijevne sluznice/stijenke, koja može uzrokovati simptome poput proljeva, bolova u trbuhu i rektalnog krvarenja (12).

CDI je uobičajena komplikacija UBC-a i može uzrokovati teški i ponavljajući proljev, kao i pogoršati temeljnu bolest što može dovesti do potrebe za eskalacijom terapije UBC-a (13). Bolesnici s UBC-om su pod povećanim rizikom, ne samo zbog imunosupresivne/biološke i antibiotske terapije, koje se često koriste u liječenju, već i zbog naravi same bolesti. Naime, ovi bolesnici imaju promijenjeni crijevni imunološki odgovor i smanjenu raznolikost crijevne mikrobiote (disbioza). U usporedbi s bolesnicima s CDI-om u općoj populaciji, bolesnici s UBC-om imaju tendenciju da prva epizoda CDI-a nastupi ranije, ima teže simptome, imaju veći rizik od ponavljajuće infekcije, te gotovo dvostruko veću smrtnost (4, 12, 13). Osim toga, incidencija je u ovih bolesnika posebice visoka kada su hospitalizirani. Budući da su simptomi CDI-a i relapsa (pogoršanja) UBC-a slični, potrebno je prije promjene ili eskalacije terapije uvijek isključiti CDI (14, 15). Simptomi UBC-a liječe se imunosupresijom, dok se CDI liječi antibioticima, a sama infekcija dovodi do pogoršanja UBC-a, čineći liječenje izazovnim. Budući da ova dva uvjeta nalažu različite terapije, imperativ je tražiti CDI u svih pacijenta koji imaju pogoršanje UBC-a (14, 16).

1.2.2. Onkološki bolesnici i CDI

Pedijatrijski bolesnici s malignim bolestima imaju veći rizik od razvoja CDI-a zbog oslabljenog imunološkog sustava, česte uporabe antibiotika, dugog boravka u bolnici i korištenja brojnih imunosupresivnih i citotoksičnih lijekova. Djeca s malignim bolestima često se podvrgavaju kemoterapiji, terapiji zračenjem ili drugim tretmanima koji mogu oslabiti njihov imunološki sustav. Kao rezultat toga, postaju osjetljiviji na sve infekcije, uključujući i CDI (17). Za primatelje transplantata solidnih organa i hematopoetskih matičnih stanica, prvi je mjesec od transplantacije posebno osjetljivo razdoblje, odnosno razdoblje visokog rizika (18). Ovi bolesnici, gotovo neminovno vrlo često primaju antibiotike za liječenje ili prevenciju infekcija, koji su sami po sebi rizik za CDI. Dugotrajna uporaba antibiotika također može dovesti do razvoja bakterija otpornih na antibiotike, koje je teško liječiti. Produljeni boravci u bolnici povećavaju rizik od izlaganja *C. difficile* i drugim nozokomijalnim (intra-hospitalnim) infekcijama. Bolnička okruženja mogu biti izvor spora *C. difficile*, koje mogu preživjeti na površinama mjesecima. Zaključno, njihov oslabljeni imunološki sustav, lijekovi koje primaju, dulji boravak u bolnici te transplantacija, glavni su faktori rizika za onkološke pacijente (17 – 20).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi incidenciju CDI-a u hospitalizirane djece s UBC-om i usporediti je s onkološkim bolesnicima na imunosupresivnoj terapiji kao i s imunokompetentnim bolesnicima.

2. CILJEVI

1. Ispitati incidenciju *Clostridioides difficile* infekcije u hospitalizirane djece u tri skupine: djece koja boluju od kronične upalne bolesti crijeva, imunokompromitirane djece s malignim bolestima i druge hospitalizirane imunokompetentne djece koja su za vrijeme boravka razvila proljev.
2. Ispitati moguće čimbenike rizika poput antibiotske terapije, vrste antibiotika, dobi, spola.
3. Usporediti simptome *Clostridioides difficile* infekcije među grupama.
4. Usporediti trajanje infekcije u sve tri skupine.
5. Usporediti tip terapije i terapijski uspjeh korišten za liječenje *Clostridioides difficile* infekcije među grupama.
6. Ispitati broj djece u koje je došlo do ponovljene epizode i ispitati moguće čimbenike rizika za ponovljenu epizodu.
7. Usporediti broj djece (ukoliko postoje) s teškim ishodom (toksični megakolon, sindrom sustavna upalnog odgovora, potreba za kirurškim liječenjem, smrtni ishod)

3. ISPITANICI I METODE

1.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao retrospektivna opservacijska jednocentrična studija

1.2. Ispitanici

U studiju su uključena sva hospitalizirana djeca kojoj je stolica prošla testiranje za toksine A i B od 2012. do 2022. godine u Mikrobiološkom laboratoriju Klinike za dječje bolesti Zagreb. Testirani su svi pacijenti s proljevom s ili bez krvi, bez obzira na primarni razlog hospitalizacije. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine: (1) UBC skupina – pacijenti s dijagnozom ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti i neklasificirane UBC na temelju Porto kriterija, koji su bili hospitalizirani zbog aktivne bolesti; (2) onkološka skupina – bolesnici s dijagnosticiranim malignim tumorom ili zloćudnom hematološkom bolešću koji su podvrgnuti kemoterapiji i (3) imunokompetentni bolesnici – svi ostali hospitalizirani bolesnici koji ne primaju imunosupresivnu terapiju. Pacijenti koji su nedavno primali imunosupresive iz različitih razloga osim maligne bolesti i UBC-a bili su isključeni iz grupne analize.

1.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz bolničkog informativnog sustava za sve bolesnike hospitalizirane od 2012. do 2022. godine. Bilježili su se dijagnoza (razlog hospitalizacije), spol, dob, rezultati *Clostridioides difficile* testiranja i terapija za vrijeme testiranja. Ispitivanja su provedena kod svih bolesnika s proljevom s krvlju ili bez krvi, neovisno o primarnom razlogu hospitalizacije. Ako je bilo više uzoraka od istog pacijenta izvedenih nakon liječenja infekcije *C. difficile*, uzeti su u obzir samo oni analizirani zasebno u razmaku od 14 dana. Ponovljeni testovi u razmacima od 1 - 2 dana smatrani su jednom epizodom infekcije, a ako je samo jedan test bio pozitivan, smatralo se infekcijom *C. difficile*. Isključeni su svi pacijenti s nedostajućim podacima i oni čije su pretrage obavljene u dva navrata s razmakom manjim od 14 dana.

1.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategoričkih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između tri nezavisne skupine (vrsta dijagnoze) koristio se Kruskal Wallisov test (post hoc Conover) obzirom na nepravilnu distribuciju. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

4. REZULTATI

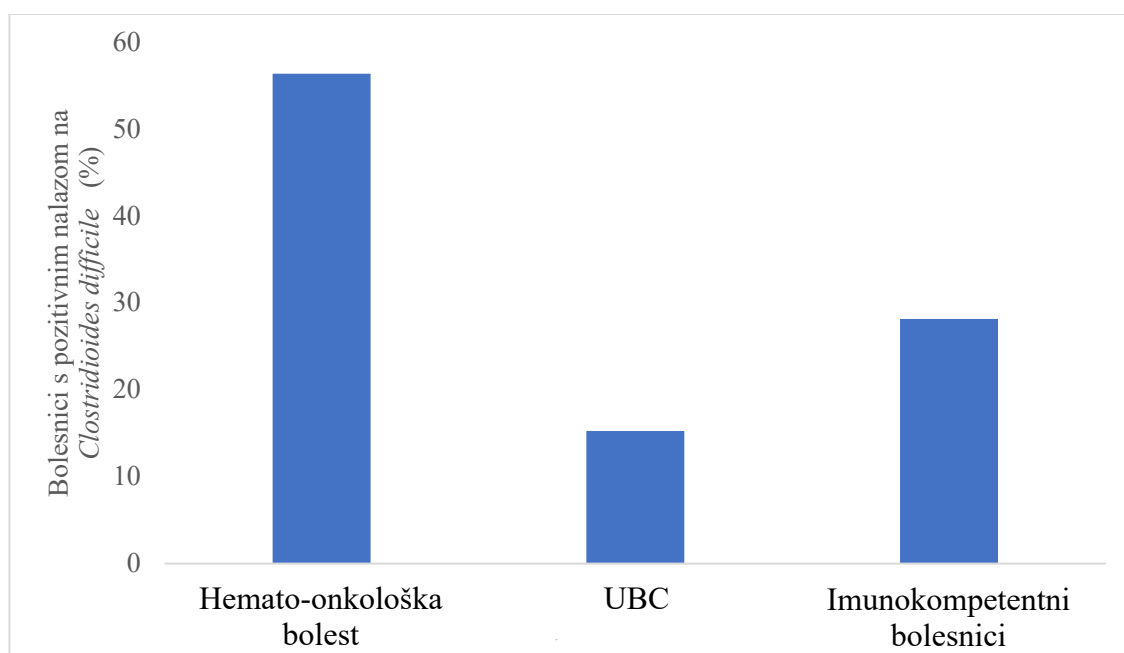
U razdoblju od 2012. do 2022. godine učinjeno je ukupno 3101 testiranja na *Clostridioides difficile* toksin A i B, od kojih je 2925 (94,3 %) negativno, a pozitivan nalaz se bilježi u 177 (5,7 %) slučajeva, značajno najmanje na odjelu gastroenterologije (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela nalaza testiranja na *Clostridioides difficile* u razdoblju od 2012. do 2022. godine

| | Broj (%) | | | Ukupno | P* |
|-----------------|-------------------------|-----------------|--------------|-------------|------------------|
| | Gastroenterološki odjel | Onkološki odjel | Drugi odjeli | | |
| Negativan nalaz | 1297 (97) | 1187 (92,4) | 441 (91,9) | 2925 (94,3) | <0,001 |
| Pozitivan nalaz | 40 (3) | 97 (7,6) | 40 (8,1) | 177 (5,7) | |
| Ukupno | 1337 (100) | 1284 (100) | 480 (100) | 3101 (100) | |

* χ^2 test

Od ukupno 177 bolesnika s pozitivnim nalazom *Clostridioides difficile* 100 (56,5 %) bolesnika je s dijagnosticiranim malignim tumorom ili zloćudnom hematološkom bolešću koji su podvrgnuti imunosupresivnom liječenju, njih 27 (15,3 %) su bolesnici s dijagnozom UBC-a na temelju Porto kriterija, dok je imunokompetentnih bolesnika (svi ostali bolesnici koji ne primaju imunosupresivnu terapiju) 50 (28,2 %) (Slika 1).



Slika 1. Bolesnici (%) s pozitivnim nalazom na *Clostridioides difficile* u odnosu na dijagnozu

Od ukupnog broja bolesnika s pozitivnim nalazom na *Clostridioides difficile* nešto je više bolesnika muškog spola, 92 (52 %) u odnosu na ženski spol, ali bez značajne razlike (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika pozitivnih na *Clostridioides difficile* s obzirom na dijagnozu i spol

| | Broj (%) bolesnika pozitivnog nalaza na <i>Clostridioides difficile</i> | | | | P* |
|-------------|---|-----------|----------------------------|-----------|------|
| | Hemato-onkološka bolest | UBC | Imunokompetentni bolesnici | Ukupno | |
| Ženski spol | 47 (47) | 12 (44,4) | 26 (52) | 85 (48) | 0,78 |
| Muški spol | 53 (53) | 15 (55,6) | 24 (48) | 92 (52) | |
| Ukupno | 100 (100) | 27 (100) | 50 (100) | 177 (100) | |

* χ^2 test

S obzirom na dob bolesnika, značajno su najstariji bolesnici s UBC-om, medijana dobi od 14,1 godinu u rasponu od najmanje 3,5 do najviše 18 godina, u odnosu na bolesnike s malignim tumorom ili zloćudnom hematološkom bolesti ili u odnosu na skupinu imunokompetentnih bolesnika (Kruskal Wallis test, $P < 0,001$) (Tablica 3).

Tablica 3. Dob bolesnika (godine) pozitivnih na *Clostridioides difficile* s obzirom na dijagnozu

| | Medijan (interkvartilni raspon) bolesnici s pozitivnim nalazom na <i>Clostridioides difficile</i> | | | | P* |
|------------------------|--|-----------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|
| | Hemato-onkološka bolest | UBC | Imunokompetentni bolesnici | Ukupno | |
| Dob bolesnika (godine) | 4,8 (2,9 – 8,5) | 14,1 (10,9 – 15,6) | 6,6 (2,5 – 13,5) | 6,6 (3,2 – 13,2) | <0,001 [†] |

*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

[†]na razini $P < 0,05$ značajno su najstariji bolesnici s ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolesti i neklasificiranim UBC u odnosu na ostale skupine

S gastroenterološkog odjela je 40 (22,6 %) bolesnika, s onkološkog odjela 97 (54,8 %), a 40 (22,6 %) ih je s ostalih odjela (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela bolesnika pozitivnih na *Clostridioides difficile* s obzirom na dijagnozu i odjel na kojem su hospitalizirani

| | Broj (%) bolesnika pozitivnog nalaza na <i>Clostridioides difficile</i> | | | |
|-------------------------|---|----------|----------------------------|-----------|
| | Hemato-onkološka bolest | UBC | Imunokompetentni bolesnici | Ukupno |
| Gastroenterološki odjel | 0 | 27 (100) | 13 (26) | 40 (22,6) |
| Onkološki odjel | 95 (95) | 0 | 2 (4) | 97 (54,8) |
| Ostali odjeli | 5 (5) | 0 | 35 (70) | 40 (22,6) |
| Ukupno | 100 (100) | 27 (100) | 50 (100) | 177 (100) |

Imunokompromitirana su 123 (69 %) bolesnika, značajno više bolesnici s malignim tumorom ili zloćudnom hematološkom bolesti (χ^2 test, $P < 0,001$) u odnosu na ostale bolesnike (Tablica 5).

Tablica 5. Bolesnici s obzirom na dijagnozu i imunokomprimitiranost

| Imunokompromitirani | Broj (%) bolesnika pozitivnog nalaza na <i>Clostridioides difficile</i> | | | | P^* |
|---------------------|---|-----------|----------------------------|-----------|------------------|
| | Hemato-onkološka bolest | UBC | Imunokompetentni bolesnici | Ukupno | |
| Ne | 3 (3) | 8 (29,6) | 43 (86) | 54 (31) | <0,001 |
| Da | 97 (97) | 19 (70,4) | 7 (14) | 123 (69) | |
| Ukupno | 100 (100) | 27 (100) | 50 (100) | 177 (100) | |

* χ^2 test

Prije infekcije s *Clostridioides difficile* antibiotska terapija primijenila se kod 28 (15,8 %) bolesnika, značajno najmanje kod bolesnika s malignim tumorom ili zloćudnom hematološkom bolesti (4 %), a najviše kod ostalih imunokompetentnih bolesnika (40 %) (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 6).

Tablica 6. Bolesnici s obzirom na dijagnozu i primjenu antibiotika prije infekcije s *Clostridioides difficile*

| Antibiotik prije infekcije s <i>Clostridioides difficile</i> | Broj (%) bolesnika pozitivnog nalaza na <i>Clostridioides difficile</i> | | | | P* |
|--|---|-----------|----------------------------|------------|------------------|
| | Hemato-onkološka bolest | UBC | Imunokompetentni bolesnici | Ukupno | |
| Ne | 96 (96) | 23 (85,2) | 30 (60) | 149 (84,2) | <0,001 |
| Da | 4 (4) | 4 (14,8) | 20 (40) | 28 (15,8) | |
| Ukupno | 100 (100) | 27 (100) | 50 (100) | 177 (100) | |

* χ^2 test

Medijan broja antibiotika koji su primali prije infekcije s *Clostridioides difficile* je jedan antibiotik, a raspon broja antibiotika je bio do najviše dva (Tablica 7).

Tablica 7. Broj antibiotika kod bolesnika koji su primali antibiotik prije infekcije *Clostridioides difficile*

| | Medijan (interkvartilni raspon) bolesnici s pozitivnim nalazom na <i>Clostridioides difficile</i> | | | | P* |
|----------------------------------|--|-----------|----------------------------|-----------|------|
| | Hemato-onkološka bolest | UBC | Imunokompetentni bolesnici | Ukupno | |
| Broj antibiotika prije infekcije | 1 (1 – 2) | 1 (1 – 2) | 1 (1 – 2) | 1 (1 – 2) | 0,63 |
| | (n = 4) | (n = 4) | (n = 20) | (n = 28) | |

*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

U aplaziju je ušlo 65 (36,7 %) bolesnika, kao što je i očekivano samo u hemato-onkološkoj skupini.

Za sedam bolesnika nema podataka o primjeni terapije. Metronidazol se primijenio kod 119 (70 %) bolesnika, vankomicin kod 17 (10 %), a kombinacija metronidazol i vankomicin u 34 (20 %) bolesnika. Metronidazol se značajnije primijenio kod bolesnika s UBC-om, samo vankomicin kod ostalih imunokompetentnih bolesnika, a kombinacija metronidazola i vankomicina značajnije se koristila kod bolesnika s malignom dijagnozom (Fisherov egzaktan test, P = 0,003) (Tablica 8).

Tablica 8. Primjena terapije za infekciju s *Clostridioides difficile* u odnosu na dijagnozu bolesnika

| Antibiotik za liječenje infekcije s <i>Clostridioides difficile</i> | Broj (%) bolesnika pozitivnog nalaza na <i>Clostridioides difficile</i> | | | | P* |
|---|---|-----------|----------------------------|-----------|--------------|
| | Hemato-onkološka bolest | UBC | Imunokompetentni bolesnici | Ukupno | |
| Metronidazol | 59 (60,2) | 22 (91,7) | 38 (79,2) | 119 (70) | 0,003 |
| Vankomicin | 10 (10,2) | 1 (4,2) | 6 (12,5) | 17 (10) | |
| Metronidazol + Vankomicin | 29 (29,6) | 1 (4,2) | 4 (8,3) | 34 (20) | |
| Ukupno | 98 (100) | 24 (100) | 48 (100) | 170 (100) | |

*Fisherov egzaktini test

Medijan trajanje terapije za liječenje infekcije s *Clostridioides difficile* je 14 dana, u rasponu od najmanje sedam do najviše 28 dana. Značajno je najkraće trajanje liječenja kod imunokompetentnih bolesnika, s medijanom liječenja od 10 dana, u odnosu na ostale skupine bolesnika (Kruskal Wallis test, $P = 0,02$) (Tablica 9).

Tablica 9. Trajanje terapije (dani) za infekciju *Clostridioides difficile* s obzirom na dijagnozu

| | Medijan (interkvartilni raspon) bolesnici s pozitivnim nalazom na <i>Clostridioides difficile</i> | | | | P* |
|--------------------------|--|--------------|----------------------------|--------------|-------------|
| | Hemato-onkološka bolest | UBC | Imunokompetentni bolesnici | Ukupno | |
| Trajanje terapije (dani) | 14 (10 – 14) | 14 (10 – 14) | 10 (10 – 14) | 14 (10 – 14) | 0,02 |

*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajno je najkraće liječenje u danima kod ostalih imunokompetentnih bolesnika u odnosu na ostale skupine

Rekurirajuće infekcije zabilježene su u 7 bolesnika, 6 sa hemato-onkološkog odjela i jedan iz skupine s UBC-om. Nitko od imunokompetentne djece nije imao ponavljajuće infekcije.

Nakon liječenja, oporavak se bilježi u 161 (91 %) bolesnika, a kod 16 (9 %) je bez oporavka, bez značajne razlike u ishodu liječenja u odnosu na dijagnozu (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela bolesnika prema ishodu liječenja *Clostridioides difficile* u odnosu na dijagnozu

| Ishod liječenja | Broj (%) bolesnika pozitivnog nalaza na <i>Clostridioides difficile</i> | | | | P* |
|-----------------|---|-----------|----------------------------|-----------|------|
| | Hemato-onkološka bolest | UBC | Imunokompetentni bolesnici | Ukupno | |
| Bez oporavka | 8 (8) | 5 (18,5) | 3 (6) | 16 (9) | 0,19 |
| Oporavak | 92 (92) | 22 (81,5) | 47 (94) | 161 (91) | |
| Ukupno | 100 (100) | 27 (100) | 50 (100) | 177 (100) | |

*Fisherov egzaktni test

5. RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja daju vrijedan uvid u distribuciju i karakteristike CDI-a u Klinici za dječje bolesti Zagreb, u intervalu od 2012. do 2022. godine. Ispitanici su bili podijeljeni u 3 skupine: UBC bolesnici, onkološki bolesnici i ostali imunokompetentni pacijenti. Od ukupno 3101 obavljenih testova, velika većina je bila negativna 94,3 % (2925). To pokazuje smanjenje incidencije u odnosu na stanje prije 10 godina u našoj bolnici (21) kada je utvrđeno 8,5 % pozitivnih slučajeva. To je u skladu s drugim studijama koje su pokazale pad incidencije u hospitaliziranih pacijenata, dok su te iste studije pokazale rast incidencije izvanbolničkih infekcija (22 – 24).

Pacijenti s najvećim rizikom za CDI u našoj kohorti su onkološki pacijenti na imunosupresivnoj terapiji (56,5 % od ukupno pozitivnih testova), što je u skladu s istraživanjem od prije 10 godina u našoj bolnici (21) te također s drugim istraživanjima (17 – 19).

Iako je mortalitet rijedak, važno je razumjeti da CDI kod onkoloških pacijenata dovodi do odgađanja kemoterapije. Pedijatrijska onkološka terapije strogo je regulirana, često sa gustim rasporedom kemoterapije, a pokazalo se da odstupanja od planirane terapije utječu na preživljenje (25). Od ukupno pozitivnih testova, najmanji broj pozitivnih slučajeva zabilježen je kod pacijenata s UBC-om (15,3 %), dok je kod ostalih imunokompetentnih pacijenata zabilježen veći broj pozitivnih nalaza (28,2 %). Za razliku od naših rezultata koji su pokazali manji broj CDI-a kod UBC-a u odnosu na imunokompetentne pacijente, većina drugih istraživanja pokazala su suprotno (13, 15, 26 – 28). Naši raniji rezultati, od prije 10 godina pokazali su da bolesnici s UBC-om imaju jednaku incidenciju kao imunokompetentni bolesnici. Ovaj pad u incidenciji CDI-a u djece s UBC-om može se objasniti činjenicom da se u posljednjih 10-ak godina skrb o njima promijenila na način da značajno kraće borave u bolnici, češće primaju biološku od imunosupresivne terapije te rjeđe primaju antibiotsku terapiju.

Bez obzira na incidenciju, simptomi CDI-a i UBC-a su slični te je stoga bitno kod pacijenata s UBC-om razmišljati i o mogućem CDI-u. CDI može značajno pogoršati ishod osnovne bolesti pacijenata s UBC-om (29), posebice kod onih koji boluju od UK-a (30). Budući da su terapijski pristupi različiti, bitno je kod pacijenata s pogoršanjem UBC-a isključiti CDI (14 – 16). Naše istraživanje potvrđuje pozitivnu korelaciju između primjene imunosupresivne terapije i CDI-a (31), pogotovo kod onkoloških bolesnika koji su bili značajnije imunosuprimirani (65 % ih je ulazilo u aplaziju). Imunosupresivni lijekovi suprimiraju

sposobnost imunološkog sustava da prepozna i eliminira štetne patogene. Imunološki sustav igra ključnu ulogu u prepoznavanju i uklanjanju *C. difficile* toksina te tako kompromitirani imunološki sustav postaje podložniji CDI-u. Kod imunokompetentnih pacijenata najvažniji rizični faktor je već dobro poznat, a to je primjena antibiotika (32). Antibiotici eliminiraju ili inhibiraju rast patogenih, ali i korisnih crijevnih bakterija te tako narušavaju prirodnu ravnotežu crijevne mikrobiote. Kada se to dogodi stvara se prilika da *C. difficile* pretjerano raste i uzrokuje infekciju (33). 85,2 % naših pacijenata s UBC-om nije prethodno infekciji bila na antimikrobnoj terapiji, što potvrđuje da je UBC sam po sebi rizični čimbenik za razvoj CDI-a (1, 3, 13 – 16, 26 – 29, 34).

Za liječenje CDI-a koristili su se metronidazol i vankomicin. Medijan trajanje terapije je koji su primali za liječenje infekcije s *C. difficile* je 14 dana, u rasponu od najmanje sedam do najviše 28 dana. Značajno je najkraće trajanje liječenja kod ostalih imunokompetentnih bolesnika, s medijanom liječenja od 10 dana, u odnosu na ostale skupine bolesnika. Metronidazol je bio izbor terapije u 70 % slučajeva i većinom nije bila potrebna dodatna terapija. U slučajevima kada je ponovljeni test bio pozitivan ili je došlo do reinfekcije, u terapiju bi se uključio vankomicin, s ili bez metronidazola. Ovakav izbor liječenja u skladu je s preporukama (8).

Nakon liječenja, oporavak se bilježi kod 161 (91 %) bolesnika. Od 16 pacijenata (9 %) bez oporavka, nekoliko je bilo smrtnih slučajeva, dok su ostali imali poboljšanje kliničke slike, ali pozitivan ponovljeni test na *C. difficile* toksine. Budući da su se ti pacijenti oporavili, isti bi se mogli objasniti u vidu asimptomatske kolonizacije (35).

Postoji nekoliko ograničenja naše studije; to je retrospektivna jednocentrična studija, formirana na tercijarnoj razini samo u hospitaliziranih pacijenata te se zbog toga ukupni broj bolesnika s dijagnozom CDI-a može podcijeniti. Naši rezultati slažu se s novijim istraživanjima u vidu smanjenja incidencije CDI-a u hospitaliziranih pacijenata, dok s druge strane navode povećanje incidencije u izvanbolničkim uvjetima (22, 23).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata našeg istraživanja provedenog u Klinici za dječje bolesti Zagreb došli smo do slijedećih zaključaka:

1. Skupina s najvećim rizikom od razvoja CDI-a su teško imunokompromitirani bolesnici s malignim bolestima. U našoj kohorti UBC bolesnici su imali manju incidenciju od imunokompetentnih pacijenata.
2. Najveći rizik za razvoj infekcije imali su teško imunokompromitirani pacijenti na imunosupresivnoj terapiji, značajno više onkološki bolesnici. Kod imunokompetentnih pacijenata kao rizični faktor bila je prethodna antibiotska terapija.
3. Tijekom istraživanja nije bilo značajnije razlike u simptomima CDI-a među grupama.
4. Trajanje liječenja bilo je najkraće u imunokompetentnih bolesnika.
5. Metronidazol je bio najčešće korišten antibiotik među skupinama, značajnije kod bolesnika s ulceroznim kolitisom, samo Vankomicin kod ostalih imunokompetentnih bolesnika, a kombinacija Metronidazola i Vankomicina značajnije se koristila kod bolesnika s malignom dijagnozom.
6. U 9 % bolesnika i nakon liječenja zabilježen je toksin A i B u stolici, ali bez kliničke slike. Tijekom istraživanja rekurirajuće infekcije zabilježene su u 7 bolesnika, 6 sa hemato-onkološkog odjela i jedan iz skupine s UBC-om. Nitko od imunokompetentne djece nije imao ponavljajuće infekcije.
7. Tijekom istraživanja nije bilo djece s teškim ishodom CDI-a.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi incidenciju CDI-a u hospitalizirane djece s UBC-om i usporediti je s onkološkim bolesnicima na imunosupresivnoj terapiji kao i s imunokompetentnim bolesnicima.

NACRT STUDIJE: Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna opservacijska jednocentrična studija u kojoj su izvor podataka bili nalazi dobiveni iz bolničkog informatičkog sustava.

ISPITANICI I METODE: U studiju su uključena sva hospitalizirana djeca kojoj je stolica prošla testiranje za toksine A i B od 2012. do 2022. godine. Ukupno je provedeno 3101 testiranja te su ispitanici bili podijeljeni u tri skupine; UBC bolesnici, onkološki bolesnici i ostali imunokompetentni pacijenti.

REZULTATI: Pozitivan nalaz je bilježen u 177 (5,7 %) slučajeva, od toga značajno više u onkološkoj skupini 100 (56,5 %). Imunokompromitirana su bila 123 (69 %) bolesnika, značajno više bolesnici s malignim tumorom ili zloćudnom hematološkom bolesti. Prije infekcije s *C. difficile* antibiotska terapija primijenila se kod 28 (15,8 %) bolesnika, značajno najviše kod imunokompetentnih bolesnika (40 %).

ZAKLJUČAK: Iz rezultata možemo zaključiti da su imunokompromitirani onkološki pacijenti na imunosupresivnoj terapiji pod najvećim rizikom od CDI-a. Iako je u našem istraživanju, u odnosu na druga, niža incidencija infekcije kod UBC-a, to ne umanjuje važnost testiranja pacijenata s pogoršanjem slike UBC-a.

KLJUČNE RIJEČI: *Clostridioides difficile*; upalna bolest crijeva; ulcerozni kolitis; Crohnova bolest; djeca; imunosupresivna terapija

8. SUMMARY

Incidence of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized children with inflammatory bowel disease compared to immunocompromised oncology patients and Immunocompetent children

OBJECTIVES: The aim of this study was to determine the incidence of CDI in hospitalized children with IBD and compare it with oncology patients on immunosuppressive therapy as well as with immunocompetent patients.

STUDY DESIGN: The research was organized as a retrospective observational single-center study in which the original data were obtained from the hospital's information system.

PARTICIPANTS AND METHODS: The study included all hospitalized children in whom the stool was tested for toxins A and B from 2012 to 2022. A total of 3101 tests were conducted and the respondents were divided into three groups; IBD patients, oncology patients and other immunocompetent patients.

RESULTS: A positive finding was recorded in 177 (5.7 %) cases, of which significantly more in the oncology group 100 (56.5 %). 123 (69 %) patients were immunocompromised, significantly more patients with malignant tumor or malignant hematological disease. Before infection with *C. difficile*, antibiotic therapy was used in 28 (15.8 %) patients, significantly more in other immunocompetent patients (40 %).

CONCLUSION: From the results, we can conclude that immunocompromised oncology patients on immunosuppressive therapy are at the highest risk of CDI. Although in our study, compared to others, the incidence of infections in IBD is lower, this does not diminish the importance of testing patients with IBD flare.

KEYWORDS: *Clostridioides difficile*; inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn disease; child; immunosuppression therapy

9. LITERATURA

1. Bushman FD, Conrad M, Ren Y, Zhao C, Gu C, Petucci C, et al. Multi-omic Analysis of the Interaction between *Clostridioides difficile* Infection and Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Cell Host Microbe*. 2020 Sep;28(3):422-433.e7.
2. Lanzas C, Jara M, Tucker R, Curtis S. A review of epidemiological models of *Clostridioides difficile* transmission and control (2009–2021). *Anaerobe*. 2022 Apr;74:102541.
3. Kim DH, Cho JM, Yang HR. *Clostridium difficile* Infection at Diagnosis and during the Disease Course of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(1):43.
4. Del Vecchio LE, Fiorani M, Tohumcu E, Bibbò S, Porcari S, Mele MC, et al. Risk Factors, Diagnosis, and Management of *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 2022 Jun 29;10(7):1315.
5. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jul;38(7):1211–21.
6. Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections–Community Interface Report: *Clostridioides difficile* infection, 2020.
7. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078.
8. Mounsey A, Smith KL, Reddy VC. *Clostridioides difficile* Infection: Update on Management. 2020;101(3).
9. Allegretti JR, Kelly CR, Grinspan A, Mullish BH, Hurtado J, Carrellas M, et al. Inflammatory Bowel Disease Outcomes Following Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *C. difficile* Infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Aug 19;27(9):1371–8.

10. Nicholson MR, Mitchell PD, Alexander E, Ballal S, Bartlett M, Becker P, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;18(3):612-619.e1.
11. Khoruts A, Rank KM, Newman KM, Viskocil K, Vaughn BP, Hamilton MJ, et al. Inflammatory Bowel Disease Affects the Outcome of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;14(10):1433–8.
12. Rodríguez C, Romero E, Garrido-Sanchez L, Alcaín-Martínez G, Andrade Rj, Taminiau B, et al. MICROBIOTA INSIGHTS IN CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Gut Microbes*. 2020 Nov 9;12(1):1725220.
13. Chandrakumar A, Zohni H, El-Matary W. *Clostridioides difficile* Infection in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Oct 23;26(11):1700–6.
14. Conrad MA, Kelsen JR. *Clostridioides difficile* Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Clinician’s Dilemma. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2021 Nov 17;10(Supplement_3):S41–5.
15. Kuenzig ME, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Griffiths AM, et al. Hospitalization With *Clostridioides difficile* in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: a Population-Based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Aug;75(2):173–80.
16. Sehgal K, Yadav D, Khanna S. The interplay of *Clostridioides difficile* infection and inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021 Jan;14:175628482110202.
17. Willis DN, Huang FS, Elward AM, Wu N, Magnusen B, Dubberke ER, et al. *Clostridioides difficile* Infections in Inpatient Pediatric Oncology Patients: A Cohort Study Evaluating Risk Factors and Associated Outcomes. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2021 Apr 3;10(3):302–8.
18. Ilett EE, Helleberg M, Reekie J, Murray DD, Wulff SM, Khurana MP, et al. Incidence Rates and Risk Factors of *Clostridioides difficile* Infection in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 May 22];6(4). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofz086/5345211>

19. Epidemiologic and Clinical Characteristics of *Clostridioides difficile* Infections in Hospitalized and Outpatient Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. webloc.
20. Misch EA, Safdar N. *Clostridioides difficile* Infection in the Stem Cell Transplant and Hematologic Malignancy Population. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Jun;33(2):447–66.
21. Hojsak I, Ferenc T, Bojanić K, Mišak Z, Močić Pavić A, Lukić-Grić A, et al. Incidence of *Clostridium difficile* Infection in Children with Inflammatory Bowel Disease Compared to Oncology and Immunocompetent Patients. *Digestion*. 2012;86(1):6–11.
22. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1320–30.
23. Yu H, Alfred T, Nguyen JL, Zhou J, Olsen MA. Incidence, Attributable Mortality, and Healthcare and Out-of-Pocket Costs of *Clostridioides difficile* Infection in US Medicare Advantage Enrollees. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e1476–83.
24. Fu Y, Luo Y, Grinspan AM. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021 Jan;14:175628482110162.
25. Gao P, Huang X zhang, Song Y xi, Sun J xu, Chen X wan, Sun Y, et al. Impact of timing of adjuvant chemotherapy on survival in stage III colon cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. 2018 Dec;18(1):234.
26. Hourigan SK, Sears CL, Oliva-Hemker M. *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Apr;22(4):1020–5.
27. Czepiel J, Biesiada G, Perucki W, Mach T. *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rev*. 2014;3:125–9.
28. Maharshak N, Barzilay I, Zinger H, Hod K, Dotan I. *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, and prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(5):e9772.

29. The Impact of *Clostridium difficile* Infection on Mortality in Patients With Inflammatory Bowel Disease- A Systematic Review and Meta-Analysis.webloc.
30. Gros B, Soto P, Causse M, Marín S, Iglesias E, Benítez JM. Impact of *Clostridioides difficile* infection in patients admitted with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2023 Mar 4;58(3):232–9.
31. Luo Y, Zhang S, Shang H, Cui W, Wang Q, Zhu B. Prevalence of *Clostridium difficile* Infection in the Hematopoietic Transplantation Setting: Update of Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Feb 21;12:801475.
32. Dong N, Li ZR, Qin P, Qiang CX, Yang J, Niu YN, et al. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2022 Dec;130:112–21.
33. Mullish BH, Williams HR. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med*. 2018 Jun;18(3):237–41.
34. Del Vecchio LE, Fiorani M, Tohumcu E, Bibbò S, Porcari S, Mele MC, et al. Risk Factors, Diagnosis, and Management of *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 2022 Jun 29;10(7):1315.
35. Curry SR, Hecker MT, O’Hagan J, Kutty PK, Alhmidi H, Ng-Wong YK, et al. Natural History of *Clostridioides difficile* Colonization and Infection Following New Acquisition of Carriage in Healthcare Settings: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2023 Mar 11;ciad142.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Bruno Bumči

Medicinski fakultet Osijek

Mjesto i datum rođenja: Zagreb, 17. prosinca 1996. godine

Adresa stanovanja: Vranovina 30, Zagreb

Kontakt: 098/991-2868

E-mail: bbumci@gmail.com

Obrazovanje:

Osnovna škola: Marin Držić, Zagreb

Srednja škola: VII. Gimnazija, Zagreb

Fakultet: Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera