

Komorbiditeti i drugi rizični čimbenici kod bolesnika zaraženih *Clostridium difficile* infekcijom u Općoj bolnici Zadar

Comorbidity and Risk Factors in Patients with *Clostridium difficile* Infection in Zadar General Hospital

Vedrana Terkeš
Miro Morović
Boris Dželalija

Opća bolnica Zadar, Zadar

Stručni rad/Professional paper

Adresa za dopisivanje:
Vedrana Terkeš, dr.med.
E-mail: vedranafalak@yahoo.com

Ključne riječi:

Clostridium difficile
rizični čimbenici
smrtni ishod

Key words:

Clostridium difficile
risk factors
lethal outcome

Primljeno: 7.9.2018.

Received: 7.9.2018.

Prihvaćeno: 28.11.2018.

Accepted: 28.11.2018.

Sažetak

Uvod. Učestalost infekcije bakterijom *Clostridium difficile* (CDI) posljednjih je dvadesetak godina u značajnom porastu posvuda u svijetu. CDI, u prvom redu, zahvaća stariju populaciju zahvaljujući većem broju rizičnih čimbenika uključujući slabljenje imunološke obrane, čestih komorbiditeta i česte uporabe antibiotika.

Cilj. Cilj ovog rada je bio utvrditi predisponirajuće čimbenike za dobivanje ove infekcije kod naših bolesnika te kod koje je skupine bolesnika smrtni ishod češći.

Materijali i metode. Retrospektivna opservacijska analiza iz originalne arhivirane medicinske dokumentacije. Kod statističke obrade podataka primijenjeni su Mann-Whitneyev test, χ^2 i Fisherov egzaktni test. Razina statističke značajnosti određena je na 5 % ($p < 0,05$).

Rasprava. Rezultati analize kod naših bolesnika u OB Zadar pokazali su kako je starija životna dob (više od 60 godina) identificirana kao najznačajniji i nezavisni čimbenik smrtnog ishoda bolesti.

Abstract

Introduction. Over the last two decades *Clostridium difficile* infection (CDI) rates have significantly increased worldwide with subsequent increases in morbidity and mortality. CDI disproportionately affects the elderly due to numerous risk factors including immunosenescence, frequent comorbidities and increased antibiotic utilisation. The first CDI outbreak in our hospital reveals that aging is probably the most important and independent risk factor for mortality.

Aim. The aim of this study was to determine predisposable factors for acquiring this infection among our patients and, furthermore, in which group of patients the death was more frequent.

Materials and methods. A retrospective observation analysis was performed by using the original archive of medical documentation. For statistical data processing, we have implemented the Mann-Whitney test, χ^2 and Fisher exact test. The level of statistical importance was defined at 5% ($p < 0,005$).

Conclusion. The results of analysis of our patients in General Hospital Zadar have shown that elderly age (older than 60) has been identified as the most important and independent lethal outcome factor among patients.

Uvod

Clostridium difficile je jedan od vodećih uzroka smrtnosti kod bolničkih infekcija. Tijekom hospitalizacije, oko 20 % bolesnika se kolonizira, a više od 30 % kolonizira

ranih razvije bolest. Nakon prve epizode, 20-40 % bolesnika ima recidiv bolesti [1]. Glavni rizični faktori infekcije uzrokovane *Clostridium difficile* (CDI) su sljedeći: prethodna antimikrobna terapija, terapija s inhibitorima

protonske pumpe (IPP), hospitalizacija, starija dob te, posljednjih godina pojava hipervirulentnih sojeva 027 i 078, rezistentnih na velik broj antibiotika [2-5]. U ovom radu prikazujemo analizu demografskih, epidemioloških i kliničkih obilježja kod bolesnika s CDI koji su, u razdoblju 1. 1. 2015. do 31. 12. 2015. godine bili u bolničkom sustavu kroz ambulantnu ili stacionarnu djelatnost OB Zadar.

Materijali i metode

Retrospektivnom opservacijskom analizom iz originalne arhivirane medicinske dokumentacije obuhvaćeno je 60 bolesnika. Uključeni su svi bolesnici koji su, u razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2015., godine bili u bolničkom sustavu kroz ambulantnu ili stacionarnu djelatnost, bez obzira na dob, spol i komorbiditete. Raspodjela u skupine, ovisno o težini bolesti, klasificirala se sukladno Hines VA CDI bodovanju. Kriterij uključivanja bio je izolat Clostridium difficile iz uzorka stolice. Za potrebe analize uzoraka stolice rađeni su imunokromatografski test na toksin A i B te molekularna metoda polimerazne lančane reakcije (PCR). Kod statističke obrade podataka primijenjeni su Mann-Whitneyev test, χ^2 i Fisherov egzaktni test. Razina statističke značajnosti određena je na 5 % ($p < 0,05$).

Rezultati

Prosječna dob bila je 77 godina, od toga 35 (58,3 %) muškaraca i 25 (41,7 %) žena (Tablica 1). Stopa smrtnosti iznosila je 33,3 % (20/60 bolesnika; Tablica 1), a u skupini umrlih unutar 30 dana umrlo je 73,7 % (14/19 bolesnika; Tablica 4). Prosječna dob umrlih bolesnika iznosila je 81 godinu. U skupini umrlih bolesnika, 6/18 (30 %) njih imalo je rekurentnu bolest. Kod svih umrlih bolesnika radilo se o teškom obliku bolesti; a 5/39 (12,8 %) bolesnika preživjelo je teški oblik (Tablica 1, Tablica 3). Kod skupine umrlih zabilježena je statistički veća učestalost bolesnika s arterijskom hipertenzijom ($\chi^2=5,15$; $df=1$; $p=0,023$; $\phi=0,29$), srčanim bolestima ($\chi^2=8,54$; $df=1$; $p=0,003$; $\phi=0,38$) i anamnezom prethodne antimikrobne terapije cefalosporinima ($\chi^2=10,00$; $df=1$; $p=0,002$; $\phi=0,41$; Tablica 2). Kod umrlih bolesnika zabilježena je visoka učestalost kronične plućne bolesti – 8/14 (57,1 %). Nije bilo statistički značajne razlike između skupine umrlih s obzirom na prisutnu rekurenciju i prethodnu antimikrobnu terapiju amoksicilin/klavulanatom (Tablica 3).

Tablica 1. Epidemiološka i klinička obilježja bolesnika zaraženih Clostridium difficile infekcijom

Table 1. Epidemiologic and clinical features in patients with Clostridium difficile Infection

N=60 (%)	
Spol Gender	
muški male	35 (58,3)

ženski female	25 (41,7)
Epizoda CDI CDI episode	
prva first	42 (70,0)
druga second	14 (23,3)
treća third	4 (6,7)
Tip pacijenta Type of patient	
bolnički pacijent hospital patient	44 (73,3)
ambulantni pacijent ambulance patient	16 (26,7)
Težina bolesti* Disease severity*	
Srednje teška Moderate	
Teška Severe	34 (57,6) 25 (42,4)
Mortalitet Mortality	
ne no	40 (66,7)
da yes	20 (33,3)

*Za jednog pacijenta nisu bili dostupni podaci o težini bolesti
There was no data for disease severity in one patient
CDI (Clostridium difficile)

Tablica 2. Raspodjela bolesnika s Clostridium difficile infekcijom prema komorbiditetima i prethodnoj antimikrobnoj terapiji (n=60)

Table 2. Distribution of patients according to co-morbidity and earlier antimicrobial treatment (n=60)

(%)	
Komorbiditeti Co-morbidities	
Arterijska hipertenzija Arterial hypertension	16 (26,7)
Kronična plućna bolest Chronic lung disease	20 (33,3)
Maligna bolest Malignancy	13 (21,7)
Kronična renalna bolest Chronic renal disease	10 (16,7)
Srčane bolesti Heart diseases	29 (48,3)
Ulkusna bolest Ulcer disease	9 (15,0)

Imunološke bolesti Immunological diseases	1 (1,7)	Cefalosporini Cephalosporins	15 (25,87)
Cerebrovaskularne bolesti Cerebrovascular diseases	8 (13,3)	Metronidazol Metronidazole	1 (1,72)
Jetrene bolesti Liver diseases	8 (13,3)	Fluorokinoloni Fluoroquinolones	18 (31,03)
Prethodna antimikrobna terapija Previous antimicrobial therapy		Ostali (druge skupine antimikrobnih lijekova)	19 (32,76)
Amoksicilin/klavulanska kiselina Amoxicilline/clavulanic acid	5 (8,62)	Others (other groups of antimicrobial medicines)	

Tablica 3. Usporedba skupine preživjelih bolesnika sa skupinom umrlih bolesnika**Table 3.** Comparison of the patients who survived with the group of patients who died

	Bez mortaliteta (n=40)	Mortalitet (n=20)	p	Učinak
	No mortality n (%)	Mortality n (%)		
Spol Gender				
muški male	25 (62,5)	10 (50,0)	0,355	
ženski female	15 (37,5)	10 (50,0)		
Dob, medijan (IQR) Age, median (IQR)	74,0 (66,0-82,0)	81,0 (73,5-85,5)	0,046	0,34
Recidiv CDI CDI relapse	12 (30,0)	6 (30,0)	>0,999	
Tip pacijenta – bolnički Type of patient – hospital	29 (72,5)	15 (75,0)	0,836	
Težina bolesti – ozbiljna Disease severity grade – severe	5 (12,8)*	20 (100,0)	<0,001	0,84
Komorbiditeti Co-morbidities				
Arterijska hipertenzija Arterial hypertension	7 (17,5)	9 (45,0)	0,023	0,29
Kronična plućna bolest Chronic lung disease	12 (30,0)	8 (40,0)	0,439	
Maligna bolest Malignancy	9 (22,5)	4	>0,999	
Kronična renalna bolest Chronic renal disease	4 (10,0)	6 (30,0)	0,070	
Srčane bolesti Heart diseases	14 (35,0)	15 (75,0)	0,003	0,38
Ulkusna bolest Ulcer disease	4 (10,0)	5 (25,0)	0,145	
Imunološke bolesti Immunological diseases	0 (0,0)	1 (5,0)	0,333	
Cerebrovaskularne bolesti Cerebrovascular diseases	5 (12,5)	3 (15,0)	>0,999	
Jetrene bolesti Liver diseases	6 (15,0)	2 (10,0)	0,707	

Prethodna antimikrobna terapija Previous antimicrobial therapy				
Amoksisilin/klavulanska kiselina Amoxicillin/clavulanic acid	3 (7,5)	2 (10,0)	>0,999	
Cefalosporini Cephalosporins	5 (12,5)	10 (50,0)	0,002	0,41
Metronidazol Metronidazole	0 (0,0)	1 (5,0)	0,333	
Fluorokinoloni Fluoroquinolones	13 (32,5)	5 (25,0)	0,550	
Ostali Others	15 (37,5)	4 (20,0)	0,170	

KRATICE: p = razina statističke značajnosti

ABBREVIATIONS: p= statistical significance level

CDI (Clostridium difficile)

*Za jednog preživjelog pacijenta nisu bili dostupni podaci o težini bolesti (n=39)

*There was no data on disease severity grade in for one patient who managed to survive (n =39)

Tablica 4. Usporedba skupine preživjelih bolesnika s umrlim unutar 30 dana

Table 4. Comparison of the patients who survived with the patients who died within 30 days

	Bez mortaliteta (n=40)	Mortalitet unutar 30 dana (n=14)	P	Učinak
	No mortality n (%)	Mortality within 30 days n (%)		
Spol Gender				
muški male	25 (62,5)	8 (57,1)	0,723	
ženski female	15 (37,5)	6 (42,9)		
Dob, medijan (IQR) Age, median (IQR)	74,0 (66,0-82,0)	81,0 (73,0-86,0)	0,065	
Recidiv CDI CDI relapse	12 (30,0)	2 (14,3)	0,311	
Tip pacijenta – bolnički Type of patient – hospital	29 (72,5)	11 (78,6)	0,739	
Težina bolesti – ozbiljna Disease severity grade – severe	5 (12,8)*	14 (100,0)	<0,001	0,80
Komorbiditeti Co-morbidities				
Arterijska hipertenzija Arterial hypertension	7 (17,5)	6 (42,9)	0,075	
Kronična plućna bolest Chronic lung disease	12 (30,0)	8 (57,1)	0,070	
Maligna bolest Malignancy	9 (22,5)	2 (14,3)	0,708	
Kronična renalna bolest Chronic renal disease	4 (10,0)	6 (42,9)	0,013	0,37
Srčane bolesti Heart disease	14 (35,0)	11 (78,6)	0,005	0,38
Ulkusna bolest Ulcer diseases	4 (10,0)	2 (14,3)	0,643	

Imunološke bolesti Immunological diseases	0 (0,0)	1 (7,1)	0,259	
Cerebrovaskularne bolesti Cerebrovascular diseases	5 (12,5)	2 (14,3)	>0,999	
Jetrene bolesti Liver diseases	6 (15,0)	1 (7,1)	0,662	
Prethodna antimikrobna terapija Previous antimicrobial therapy				
Amoksisicilin/klavulanska kiselina Amoxicillin/clavulanic acid	3 (7,5)	0 (0,0)	0,560	
Cefalosporini Cephalosporins	5 (12,5)	8 (57,1)	0,002	0,46
Fluorokinoloni Fluoroquinolones	13 (32,5)	5 (35,7)	>0,999	
Ostali Others	15 (37,5)	2 (14,3)	0,181	

KRATICE: p = razina statističke značajnosti

ABBREVIATIONS: p= statistical significance level

*Za jednog preživjelog pacijenta nisu bili dostupni podaci o težini bolesti (n=39)

*There was no data on disease severity grade in for one patient who managed to survive (n =39)

Rasprava

Clostridium difficile jedan je od vodećih uzroka bolničkih infekcija, ali i smrtnosti kod bolničkih infekcija. Zadnjih godina bilježi se značajan porast incidencija ove infekcije posvuda u svijetu. Prema objavljenim podacima, incidencija u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) iznosi oko 400000 bolesnika godišnje s 29000 umrlih [6]; u Europi je incidencija oko 172000 godišnje [7]. Prema izvješću Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC), jedna od tri CDI javlja se kod osoba starijih od 65 godina, a hospitalizacija u tih osoba četiri je puta češća nego kod osoba mlađih od 65 godina, dok je, primjerice, učestalost hospitalizacije u osoba starijih od 85 godina desetorostruko češća nego kod mlađih osoba [8]. Od posebnog je značaja visoka stopa smrti u osoba s CDI, koja je najveća kod osoba starijih od 65 godina. U SAD-u je ta stopa narasla od 1999. godine kad je iznosila 5,7 umrlih na milijun stanovnika, dok je 2004. godine porasla na 23,7 umrlih na milijun stanovnika [9]. U više studija ispitivani su rizični čimbenici za razbolijevanje od CDI kod starijih osoba i izdvojena su tri najznačajnija: prethodna antimikrobna terapija, izloženost sporama *C. difficile* (prethodna hospitalizacija i trajanje) i imunološki odgovor [10-13]. Ključni čimbenik povećanog morbiditeta i mortaliteta kod starijih osoba je imunosenescencija, slabljenje imunološkog odgovora povezanog sa smanjenjem broja i funkcije T- i B- limfocita [14-15]. Kod naših bolesnika, prosječna dob u vrijeme hospitalizacije iznosila je 77 godina, dok je prosječna dob umrlih iznosila 81 godinu. Antibiotička terapija povećava rizik nastanka CDI u sljedećih 3 mjeseca nakon uzimanja antibiotika najmanje 6 puta; rizik je najveći u prvom mjesecu nakon terapije [16]. Visoko rizični antibi-

otici za razvoj CDI su klindamicin, fluorokinoloni i cefalosporini. U seriji naših bolesnika, najrizičnija za nastanak CDI bila je skupina cefalosporina. Meta-analiza pokazala je kako su u osoba starijih od 65 godina za razvoj CDI najrizičniji fluorokinoloni, zbog pojave hipervirulentnog ribotipa 027 [13, 17]. Pojava takvih hipervirulentnih sojeva, kao npr. PCR ribotipa 027, koji luče veću količinu toksina A i B s visokom razinom sporulacije dovela je do još većih bolničkih epidemija te pogodovala nastanku i širenju bolničkih epidemija s povećanim morbiditetom i mortalitetom [18, 19]. Mehanizam kojim antibiotici uzrokuju CDI nastanak je crijevne disbioze koja značajno mijenja strukturu i metaboličke funkcije normalne crijevne flore, čime se ujedno smanjuje i kolonizacijski otpor protiv *C. difficile* [20].

Klinički spektar CDI varira od asimptomatske kolonizacije, preko lakših, srednje teških oblika do teških oblika, koji zahtijevaju liječenje u jedinicama intenzivne njege [6]. CDI se definira prisutnošću dijareje (3 ili više neformiranih stolica unutar 24 sata) uz najmanje jedan od sljedećih kriterija: pozitivni laboratorijski dokaz *C. difficile* toksina A i/ili B ili toksin-producirajuće *C. difficile* u uzorku stolice ili postojanje pseudomembranoznog kolitisa ili dokaz histopatoloških obilježja CDI [21]. U našoj seriji, 25/60 (41,6%) bolesnika imalo je teški oblik bolesti, kojeg je preživjelo samo 5 (12,8%) bolesnika. Danas se infekcija CDI klasificira ovisno o težini bolesti zbog početne terapije vankomicinom, koja nosi najmanji rizik komplikacija [21; 22]

U skupini umrlih, rekurenciju bolesti imalo je 6/18 (30%) bolesnika. Jedna sistematska pregledna studija rizičnih čimbenika rekurencije, komplikacija i mortaliteta pokaza-

la je kako su najčešći rizični čimbenici rekurencije starija dob, uporaba antibiotika nakon dijagnoze, uporaba IPP i ribotip O27 bakterije [5]; kod određenog broja naših bolesnika zabilježena je uporaba IPP (statistički neznčajna).

Zaključak

Najveća učestalost *Clostridium difficile* infekcije kod naših bolesnika je u skupini starijih od 65 godina, koji u anamnezi imaju arterijsku hipertenziju, druge srčane bolesti te prethodnu antimikrobnu terapiju sa cefalosporinima. Visoka stopa smrti zabilježena je isključivo kod osoba starijih od 65 godina, s najmanje dvije komorbiditetne bolesti, a koje su prethodno tretirane antimikrobnom terapijom, dok je kod trećine bolesnika bilo riječ o recidivu bolesti. Stoga je dob bolesnika ključni čimbenik ishoda bolesti u CDI.

Literatura:

- Hanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of *Clostridium Difficile* infection in inpatient and outpatient settings. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4:409-16
- Asempa TE, Nicolau DP. *Clostridium Difficile* infection in the elderly: an update on management. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1799-1809.
- Schaffler H, Breitruck A. *Clostridium Difficile*-From colonization to infection. *Front Microbiol* 2018; 9:646
- Chakra Abou CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium Difficile* infection: A systematic review. *Plos ONE* 2014; 9(6):1-14.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium Difficile* infection in United States. *N Eng J Med* 2015; 372(9):825-834.
- Barbut F, Cornely OA, Fitzpatrick F, Kuijper EJ, Nagy E, Rupnik M, et al. *Clostridium Difficile* Infection in Europe. A CDI Europe Report. Available at:http://www.multivu.com/assets/60637/documents/60637_CDI.HCP.Report.original.pdf (accessed on March 05, 2018)
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States; 2013. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf-threats-2013-508.pdf>. Accessed on August 12, 2017
- Redelings MD, Servillo F, Mascola L. Increase in *Clostridium Difficile*-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(9):1417-1419.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium Difficile*-more difficult than ever. *N Eng J Med* 2008; 359(18):1932-1940.
- Simor AE. Diagnosis, management, and prevention of *Clostridium Difficile* infection in long-term care facilities: a review. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(8):1556-1564.
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases:update of the treatment guidance document for *Clostridium Difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(2):1-26.
- Vardakas KZ, Konstantelias AA, Loizidis G, Rafailidis PI, Falagas ME. Risk factors for development of *Clostridium Difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2012; 16(11):768-773.
- Romeo J, Warnberg J, Pozo T, Marcos A. Physical activity, immunity and infection. *Proc Natr Soc* 2010; 69(3):390-399.
- Naylor K, Li G, Vallejo AN, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol* 2005; 174(11):7446-7752.
- Hensgens MP, Keessen EC, Squire MM, Riley TV, Koene MG, de Boer E, et al. *Clostridium Difficile* in the community: a zoonotic diseases? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(7):635-45.
- Goorhuis A, Debast SB, Dutilh JC, et al. Type-specific risk factors and outcome in an outbreak with 2 different *Clostridium Difficile* types simultaneously in 1 hospital. *Clin Infect Dis* 2011; 53(9):860-869.
- Reichardt C, Chaberny IF, Kola A, Mattner F, Vonberg RP, Gastmeier P. Dramatic increase of *Clostridium Difficile*-associated diarrhea in Germany: has the new strain PCR-ribotype 027 already reached us? *Deutsch Med Wochenschr* 2007; 132:223-228.
- Bacci S, Molbak K, Kjeldsen MK, Olsen KEP. Binary toxin and death after *Clostridium Difficile* infection. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:976-982.
- Theriot CM, Young VB. Microbial and metabolic interactions between the gastrointestinal tract and *Clostridium difficile* infection. *Good Microbes* 2014; 5(1):86-95.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald IC. Clinical practice guidelines for *Clostridium Difficile* infection in adults. 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious disease society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431-455.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium Difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377:63-73.