

Povezanost uporabe psihofarmaka i recidivirajućih Clostridioides difficile infekcija

Šarić, Katarina

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:234187>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Katarina Šarić

POVEZANOST UPORABE PSIHOFAKAMA I
RECIDIVIRAJUĆIH *CLOSTRIDIODES*
DIFFICILE INFEKCIJA

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Neven Papić, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 22. studenog 2023. na Farmaceutsko- biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, red. prof. u mir.

2. doc. dr. sc. Neven Papić, dr. med.

3. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Rad ima 43 listova.

Ovaj rad je izrađen na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Nevena Papića, dr. med.

Htjela bih se zahvaliti mentoru doc. dr. sc. Nevenu Papiću, dr. med., na strpljenju i pomoći prilikom izrade ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem se Gradskoj ljekarni Zagreb na prilici za dodatno stručno usavršavanje.

Sažetak

Cilj istraživanja: *Clostridioides difficile* infekcije predstavljaju rastući globalni problem te sukladno tome postoji potreba za pronalaskom novih potencijalnih pacijenata s povećanim rizikom od infekcije. S obzirom na raširenu uporabu psihofarmaka te njihove raznovrsne mehanizme djelovanja i učinke u gastrointestinalnom sustavu, cilj istraživanja je ispitati povezanost upotrebe psihofarmaka i pojave recidivirajućih *Clostridioides difficile* infekcija.

Ispitanici i metode: Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje u koje su uključeni ispitanici stariji od 60 godina, a koji su hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u razdoblju od 2016. do 2019. godine radi prve epizode CDI. Kohorta ispitanika je podijeljena u dvije skupine: bolesnici koji nisu rehospitalizirani radi rCDI unutar tri mjeseca od otpusta i oni koji jesu hospitalizirani radi rCDI unutar tri mjeseca od prve epizode. Prikupljeni su potrebni klinički, laboratorijski i mikrobiološki podaci o bolesnicima iz kartona bolesnika, a psihofarmaci su u svrhu ovog istraživanja podijeljeni u šest skupina.

Rezultati: U studiju je bilo uključeno ukupno 305 ispitanika, od kojih su 180, tj., 59% žene, prosječne dobi 78 godina (IQR (interquartile range) 71- 83 godine). Unutar cijele kohorte, 106 (34,8%) pacijenata je razvilo recidivirajuću CDI unutar 90 dana od hospitalizacije ili od završetka terapije za prvu epizodu (ukupno je zabilježeno 171 epizoda CDI). Od navedenih pacijenata, 76 je razvilo rCDI do 28., a 99 do 90. dana. Psihofarmake u kroničnoj terapiji upotrebljava značajan broj pacijenata od ukupnog broja ispitanika (59,8% naspram 62,3%), podjednako i u jednoj i u drugoj skupini. Nije utvrđena razlika u upotrebi psihofarmaka između bolesnika koji su razvili rCDI u usporedbi s onima koji su imali samo jednu epizodu CDI.

Zaključak: Ovo istraživanje nije pronašlo statistički značajnu povezanost uporabe psihofarmaka i recidivirajućih *C. difficile* infekcija, međutim, psihofarmaci su vrlo kompleksna

skupina lijekova čija je uporaba iznimno raširena, a nova saznanja o utjecaju mikrobioma na središnji živčani sustav i obrnuto upućuju na važnost novih istraživanja.

Summary

Objectives: *Clostridioides difficile* infections represent a growing global problem, and accordingly there is a need to find new potential patients with an increased risk of infection. Considering the widespread use of psychotropic drugs and their various mechanisms of action and effects in the gastrointestinal system, the aim of the study is to examine the connection between the use of psychotropic drugs and the occurrence of recurrent *Clostridioides difficile* infections.

Patients and Methods: A retrospective cohort study was conducted, which included subjects over the age of 60, who were hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb in the period from 2016 to 2019 for the first episode of CDI. The patient cohort consists of patients in two groups: those who were not rehospitalized for rCDI within three months of discharge and those who were hospitalized for rCDI within three months of the first episode. The necessary clinical, laboratory and microbiological data on the patients were collected from the patient records, and psychotropic drugs were divided into six groups for the purpose of this research.

Results: A total of 305 subjects were included in the study, of which 180, i.e., 59% were women, with an average age of 78 years (IQR (interquartile range) 71-83 years). Within the entire cohort, 106 (34.8%) patients developed recurrent CDI within 90 days of hospitalization or completion of therapy for the first episode (a total of 171 CDI episodes). Of these patients, 76 developed rCDI by day 28, and 99 by day 90. Psychopharmaceuticals are used in chronic therapy by a significant number of patients out of the total number of respondents (59.8% vs. 62.3%), equally in one and the other group. No difference was found in the use of psychotropic drugs between patients who developed rCDI compared to those who had only one episode of CDI.

Conclusion: This research did not find a statistically significant association between the use of psychotropic drugs and recurrent *C. difficile* infections, however, psychotropic drugs are a very complex drug group whose use is extremely wide, and new knowledge about the influence of the microbiome on the central nervous system and vice versa points to the importance of new research.

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Patogeneza <i>C. difficile</i>	1
1.2. Klinička manifestacija <i>C. difficile</i> infekcije	2
1.3. Epidemiološki pregled <i>C. difficile</i> infekcija	4
1.4. Liječenje i prevencija <i>C. difficile</i> infekcija	7
1.5. Nefarmakološki rizični čimbenici za <i>C. difficile</i> infekcije	12
1.6. Farmakološki rizični čimbenici za <i>C. difficile</i> infekcije	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	19
3. ISPITANICI I METODE	20
4. REZULTATI	22
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČAK	32
7. LITERATURA	33
8. ŽIVOTOPIS	42

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Clostridioides difficile (nekoć *Clostridium difficile*) je anaerobni, Gram pozitivni, sporulirajući patogen koji nastanjuje probavni trakt ljudi i životinja. Prvi put je izoliran i opisan iz crijevnog mikrobioma novorođenčadi 1935. godine, a prepoznat je kao uzročnik infektivnog pseudomembranoznog kolitisa 1978. (1). *C. difficile* je vodeći uzrok proljeva povezanog s boravkom u zdravstvenim ustanovama (engl. *healthcare-associated Clostridioides difficile infection- HA-CDI*), ali značajan je broj i izvanbolnički stečene CDI (engl. *community-associated- CA-CDI*). Sve veći broj istraživanja ukazuje na izravne i neizravne farmakološke učinke kronične primjene lijekova na crijevni mikrobiom te posljedično slabljenje obrambenih mehanizma protiv kolonizacije *C. difficile*. Prema izvještaju Agencije za lijekove i medicinske proizvode iz 2020. godine lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (prema ATK klasifikaciji lijekova) su lijekovi s trećom najvećom potrošnjom u Republici Hrvatskoj, a u njih ubrojeni psiholeptici su na drugom mjestu ukupne potrošnje prema DDD/1000/dan (2). Nastavno na raširenu uporabu lijekova ove skupine i dokaze da CDI i recidivirajuće CDI (rCDI) postaju sve veći globalni problem te potrebu za pronalaskom novih potencijalnih rizičnih čimbenika, u ovom istraživanju analizirat će se povezanost recidivirajućih infekcija CDI s uporabom psihofarmaka.

1.1. Patogeneza *C. difficile*

Spore *C. difficile* mogu preživjeti aerobne uvjete, uključujući i one u želucu, a njihova inaktivacija moguća je samo sredstvima za čišćenje na bazi klora. Smatraju se ubikvitarnim pa ih tako možemo naći na svim površinama u bolnicama, na hrani, u fecesu životinja, domaćih i divljih, a u okruženju oboljelog od *C. difficile* infekcije nalaze se u povećanoj koncentraciji (3).

Spore se prenose oralno- fekalnim putem te njihovom oralnom ingestijom započinje kolonizacija debelog crijeva, u čijim anaerobnim uvjetima germinacijom prelaze u svoj vegetativni oblik, što je uvjetovano prisutnošću žučnih kiselina (4). Ukoliko su odsutni ili su popustili rezistentni mehanizmi postojećeg mikrobioma, *C. difficile* kolonizira crijevo i otpušta toksine. Kolonizaciju potpomažu čimbenici virulencije kao što su flagele, proizvodnja enzima za razgradnju ekstracelularnog matriksa, adherencija na stanice endotela i proizvodnja toksina, toksina A (TcdA), toksina B (TcdB) te, kod manjeg broja sojeva, binarnog citotoksina (CDT). Toksini TcdA i TcdB su glikozil- transferaze koje glikozilacijom skupine GTP proteina u stanici dovode do gubitka integriteta staničnog citoskeleta. Binarni citotoksin je aktin- specifična ADP ribozil- transferaza za koju nije u potpunosti razjašnjena uloga u razvoju bolesti te je dokazana samo njegova *in vitro* citotoksičnost. Citotoksičnost TcdA i TcdB dovodi do popuštanja čvrstih veza među epitelnim stanicama što povećava njihovu permeabilnost, dovodi do oštećenja mukoze, lučenja upalnih medijatora i nakupljanja tekućine rezultirajući proljevom (5).

1.2. Klinička manifestacija *C. difficile* infekcije

Bolest se klinički može prezentirati kao asimptomatska kolonizacija, blaži do umjereni proljev, kolitis povezan s antibioticima bez stvaranja pseudomembrane te teži oblik fulminantnog pseudomembranoznog kolitisa. Infekcija može zahvatiti bilo koji dio kolona, no najčešće zahvaća njegov distalni segment. Proljev se definira kao prisutnost rijetke stolice tri ili više puta unutar 24 sata. Veliki broj pacijenata, oko 22%, obolijeva od barem jednog recidiva CDI (6). Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (engl. *ESCMID- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) recidiv definira kao pojavu simptoma CDI unutar osam tjedana od postignutog izlječenja prethodne infekcije, dok istraživanja

drugačije definiraju ovaj period, od četiri do dvanaest tjedana (7). Naknadne epizode se mogu smatrati relapsima primarne infekcije ili reinfekcijama novim sojevima *C. difficile*. Postupanje s pacijentom je jednako u oba slučaja te ih je u praksi gotovo nemoguće razlikovati budući da genetska tipizacija sojeva nije uvijek dostupna (8).

Teški oblici CDI mogu se komplicirati razvojem toksičnog megakolona, perforacijom crijeva, paralitičkim ileusom, sepsom i smrću. Teški oblici bolesti javljaju se samo u 1- 3% pacijenata, ali smrtnost od ovakvih komplikacija je vrlo visoka, na primjer, toksični megakolon do smrtnog ishoda dovodi u 25- 40% slučajeva (9). Simptomi na temelju kojih se javlja sumnja na CDI su prisustvo obilnog vodenastog, zelenog, krvavog proljeva vrlo neugodnog mirisa s abdominalnim grčevima. U perifernoj krvi javlja se leukocitoza, koja nije prisutna u slučaju benignog proljeva povezanog s uporabom antibiotika. Broj leukocita povećan je u stolici, a od ostalih simptoma prisutni su visoka temperatura, dehidracija s hipoalbuminemijom koja u težim slučajevima dovodi do stvaranja edema i šoka (3,5).

Još nije u potpunosti razjašnjena uloga asimptomatski koloniziranih pacijenata, ali smatra se da bi oni mogli biti rezervoar *C. difficile* za infekcije u općoj populaciji. Definicija asimptomatske kolonizacije, iako nije službeno donešena, može se izraziti kao prisutnost *C. difficile* ili toksina uz odsustvo proljeva te kolonoskopski ili histološki potvrđenih promjena koje bi ukazivale na pseudomembranozni kolitis (10). Iako se rezultati istraživanja razlikuju, stopa zdravih pojedinaca koji su asimptomatski kolonizirani s *C. difficile* je 4 - 15% (11). Prema istraživanju provedenom u Japanu, od ukupnog broja asimptomatski koloniziranih pojedinaca, 70% ih je bilo zaraženo toksigenim sojem. Među znanstvenicima postoji nesuglasje oko toga jesu li asimptomatski kolonizirani pacijenti u većem riziku od razvoja infekcije ili ih ovakva kolonizacija štiti omogućavajući razvoj humoralne imunosti posredovane protutijelima (12).

1.3. Epidemiološki pregled *C. difficile* infekcija

C. difficile se može genetskom analizom podijeliti u više od 150 ribotipova, od kojih je u Europi zabilježeno 99, dok se analizom sekvenci gena za proizvodnju toksina razlikuje 24 toksinotipova (1). Prevladavanje određenog ribotipa može se primijetiti na nacionalnom ili regionalnom području, a može se razlikovati među zdravstvenim ustanovama, unatoč geografskoj blizini. Iako se sastav populacija periodički mijenja, nekoliko sojeva se smatra dominantnima, to su: BI/NAP1/027, 014, 001/072, i 078. Sojevi su, osim za geografsko područje, specifični i prema karakteristikama oboljelih te se, na primjer, soj 078 često pronalazi kod mladih s CDI zadobivenom u populaciji. Ribotip 027 smatra se odgovornim za značajan porast incidencije *C. difficile* infekcije početkom 21. stoljeća, prije svega u bolničkim uvjetima (1). Slučajevi vezani za ovaj ribotip povezani su s težim oblicima bolesti i većom stopom smrtnosti, pogotovo u starijoj populaciji, a njegova virulencija se pripisuje proizvodnji viših koncentracija toksina A i B. Značajno je spomenuti kako se i među izvanbolničkim slučajevima u zadnje vrijeme bilježi porast slučajeva zaraze *C. difficile* ovog ribotipa što upućuje na izvore spora prisutne među populacijom (1). Ribotipovi BI/NAP1/027, 017 i 198 otporni su na pet ili više antibiotika, a sve se češće spominje pojava soja 106 u Ujedinjenom Kraljevstvu, Irskoj i Španjolskoj s otpornošću na tri antibiotika i zabilježenom produkcijom većeg broja spora u odnosu na druge sojeve (13).

Prikupljanje podataka, koji bi točno pokazali koliko je neka zarazna bolest raširena unutar bolnica i opće populacije te koliko financijsko opterećenje predstavlja za zdravstvene sustave, zahtjevan je epidemiološki zadatak. Unatoč tome, prikupljeni podaci su vrlo važni za stvaranje nacionalnih strategija i smjernica s ciljem suzbijanja i kontroliranja zaraznih bolesti, pogotovo onih u bolničkim sustavima. Koordinirano prikupljanje podataka o *Clostridioides difficile*

infekcijama pod nadzorom Europskog centra za sprečavanje i kontrolu zaraznih bolesti (engl. *ECDC- European Center for Disease Prevention and Control*) započelo je 2016. godine na području zemalja Europske unije, među kojima je i Hrvatska. Unutar 20 zemalja koje su sudjelovale, prijavljeno je 7 711 slučajeva CDI, od kojih je 74,6% (5 756) bolnički povezanih infekcija, a 25,4% (1 955) slučajeva se smatra spontano pojavljenima unutar populacije. Od ukupnog broja prijavljenih infekcija, za 7,9% je ustanovljeno da se radi o recidivirajućim CDI, a ishod bolesti koji se smatra teškim (boravak na odjelu intenzivne njege, operacija zbog toksičnog megakolona ili smrt) zabilježen je u 16,7% opisanih slučajeva. Treba naglasiti kako države uključene u projekt nisu jednakim intenzitetom sudjelovale u testiranju oboljelih, nije uključen reprezentativan broj bolnica prema broju stanovništva te su prilikom postavljanja dijagnoze korišteni testovi različite osjetljivosti. Uzimajući u obzir ova ograničenja, ECDC naglašava važnost kontinuiranog unapređivanja i sistematizacije prikupljanja podataka kako bi se dobili relevantniji podaci incidencije CDI u državama EU (14).

Svijest o potrebi za povećanim praćenjem incidencije CDI i rCDI najprije se pojavila na području Sjeverne Amerike gdje se u 2002. godini pojavila epidemija, već spomenutog, vrlo virulentnog *C. difficile* ribotipa 027. Trideset bolnica u Quebecu 2005. godine bilježilo je peterostruki porast bolnički zadobivenih CDI s 13 dijagnosticiranih CDI na 1000 ukupno zaprimljenih pacijenata i stopom smrtnosti do 7,9% (1). Retrospektivna studija provedena od 1991.- 2003. u jednoj bolnici u Quebecu potvrdila je rastući trend pojave CDI, bilježeći godišnju incidenciju u značajnom porastu 2003. godine (156,3 slučajeva na 100 000 stanovnika) u odnosu na period od 1991. do 2002. godine (prosječno 35,6 slučajeva na 100 000 stanovnika). Za starije od 65 godina zabilježen je deseterostruki porast slučajeva CDI (15). Izbijanje epidemije CDI zabilježeno je i u Europi vrlo brzo nakon pojave prvih slučajeva u Sjevernoj Americi. Porast slučajeva je zabilježen i u Engleskoj i Walesu s 1214 u 2001. godini na 3807 u

2005. godini (9). Međutim, osim same pojave virulentnijeg soja, širenju infekcije u zdravstvenim ustanovama pridonijele su nedovoljne preventivne mjere, lošiji higijenski uvjeti te sveukupno loše kontroliranje zaraze na upravnoj razini radi nedovoljne svijesti o ozbiljnosti širenja zaraze *C. difficile* (1). Važno je naglasiti kako se pojavom nacionalnih strategija te smjernica na razini svake zdravstvene ustanove te općenitim promicanjem svijesti o ozbiljnosti CDI bilježi smanjenje porasta CDI te je u SAD- u u periodu 2011.- 2014. incidencija smanjena za 8% (13).

Posebno valja naglasiti problem recidivirajućih CDI čije je praćenje iznimno komplicirano, što zbog toga što je potrebno pratiti pacijente kroz duži vremenski period što je u velikim središtima vrlo teško, pogotovo jer se pacijenti ne javljaju uvijek u istu bolnicu, ne upotrebljavaju se testovi iste osjetljivosti te nisu svi podaci usporedivi i dostupni. Unatoč tome, poznato je kako je teret rCDI opsežan te provedena istraživanja ukazuju da se recidivi infekcije javljaju kod 20- 30% pacijenata dva tjedna nakon završetka terapije, a mogućnost sljedećeg recidiva povećava se za oko 20% nakon svake prethodne infekcije (16). Prema jednoj studiji, 9% pacijenata nakon prvog recidiva doživi naknadne epizode CDI, 34% pacijenata s recidivima zahtijeva ponovnu hospitalizaciju, a 28% slučajeva se može karakterizirati teškim oblicima CDI. Prema drugim istraživanjima, čak kod 45- 65% pacijenata nakon prvog recidiva prijavljene su dodatne epizode CDI (6,8).

Rezultati studije provedene u Sjedinjenim Američkim Državama iz 2011. prikazali su po prvi put ekonomski utjecaj CDI te procijenili troškove jedne epizode CDI 2000- 72 000 \$, a ukupni godišnji trošak za bolnice u SAD- u procjenjuje se na ≥ 496 milijuna \$ (17). Istraživanja provedena u Europi je teže jednoznačno interpretirati s obzirom na to da svaka država prijavljuje i analizira slučajeve prema vrlo različitim nacionalnim strategijama te se općenito smatra da je broj stvarnih slučajeva veći od onog prijavljenog. Unatoč tome, procijenjeni

troškovi iznose oko 300 milijuna eura. Procjenu troškova rehospitalizacije zbog recidiva CDI je teško napraviti, ali prema istraživanju u Quebecu su procijenjeni na 6000 \$ po hospitalizaciji, uzimajući u obzir da je trajanje rehospitalizacije sedam dana i ne uzimajući u razmatranje pacijente koji su tijekom bolesti završili na intenzivnoj njezi čiji su troškovi još oko tri puta veći (6).

C. difficile infekcija smatra se primarno bolnički stečenom infekcijom, ali sve više istraživanja ukazuje na rast broja izvanbolničkih CDI, u Europi je to 35% slučajeva, a u SAD- u jedna trećina prijavljenih slučajeva (13,14,18). Broj slučajeva zabilježenih u primarnoj zdravstvenoj skrbi u 2004. godini u Ujedinjenom Kraljevstvu popeo se na 22 od 100 000 u odnosu na manje od 2 na 100 000 u 1994. godini (1). Radi se o mlađim pacijentima te je izvor infekcije uglavnom nepoznat, a novija istraživanja usmjerena su k pronalasku novih rizičnih čimbenika, među kojima su sve više u fokusu lijekovi u kroničnoj uporabi. S kliničkog, ali i financijskog stajališta, važno je rano i učinkovito prevenirati širenje CDI među populacijom prepoznajući na vrijeme pacijente višeg rizika (18).

1.4. Liječenje i prevencija *C. difficile* infekcija

Istraživanja ukazuju na izniman značaj pravovremenog početka liječenja s ciljem smanjenja komplikacija i smrtnih ishoda CDI, a procjena težine bolesti i rizika od rCDI prilikom prijema pacijenta su glavni parametri na osnovu kojeg se odabire terapija (19). Najnovije smjernice koje donosi Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (ESCMID) (7) naglašavaju problem različitog definiranja težeg stupnja oboljenja među istraživačima te uvode novu kategoriju teškog oblika s komplikacijama kako bi se pojednostavila klasifikacija. Sada se smjernice odnose pretežno na dva stupnja težine bolesti; teži oblik bolesti bez komplikacija,

koji obuhvaća i liječenje blažih oblika bolesti, i teški oblik s komplikacijama. Teški oblik bolesti bez komplikacija definira se ukoliko je prisutna povišena tjelesna temperatura $>38,5$ °C, leukocitoza (ukupni broj leukocita u perifernoj krvi $> 15 \times 10^9/L$), porast serumskog kreatinina $> 50\%$ te drugi pokazatelji, ukoliko su dostupni, kao što je jaka distenzija crijeva ili zadebljanje stijenke debelog crijeva. Teži oblik s komplikacijama ili fulminantni oblik dijagnosticira se ukoliko dolazi do hipotenzije, septičkog šoka, ileusa, toksičnog megakolona ili fulminantnog oblika bolesti, to jest, vrlo brzog napredovanja bolesti (7).

Liječenje blagog oblika *C. difficile* infekcije započinje ukidanjem antibiotika s kojim se povezuje pojava infekcije te praćenje pacijenta sljedećih 48 sati (7). Uz nadoknadu tekućine i elektrolita kod 25% pacijenata dolazi do poboljšanja (5). U umjereno teškim i teškim slučajevima provodi se liječenje antibioticima.

Svojstva koja posjeduje antibiotik idealan za liječenje CDI su: postizanje visokih koncentracija u kolonu s minimalnom sistemskom apsorpcijom, snažno antibiotsko djelovanje na sve sojeve *C. difficile*, a minimalan učinak na bakterije crijevnog mikrobioma. Farmakološki, poželjan bi bio učinak na toksine *C. difficile* i onemogućavanje germinacije spora (20). *C. difficile* osjetljiva je na neke antibiotike čija aktivnost nije sačuvana u složenom mediju kolona. Tako, na primjer, ampicilin vrlo učinkovito uništava *C. difficile*, međutim, u kolonu je inaktiviran prisutnošću organizama koji proizvode beta-laktamaze (5). Američki CDC (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*) u izvještaju o rezistentnosti 18 bakterija na antibiotike iz 2019. godine je svrstao *C. difficile* u kategoriju prijetnji najvišeg stupnja (21). Metronidazol i vankomicin su standardna terapija CDI već 40 godina, a 2011. odobren je fidaksomicin, prvi antibiotik koji djeluje ciljano na *C. difficile* (22).

Metronidazol je nitromidazol koji inhibira sintezu DNA te ima baktericidno djelovanje na anaerobne bakterije i protozoe. Nakon oralne primjene gotovo se u potpunosti apsorbira, nakon

čega sistemskom cirkulacijom dolazi do mukoznog sloja pa difuzijom u lumen debelog crijeva. Vankomicin je glikopeptidni antibiotik koji inhibira biosintezu stanične stijenke te ima bakteriostatsko djelovanje na osjetljive bakterije. Fidaksomicin je makrociklički antibiotik koji baktericidni učinak postiže inhibiranjem bakterijske RNA polimeraze te učinkovito inhibira *C. difficile* i *C. perfringens* (22). Vankomicin i fidaksomicin se nakon oralne primjene minimalno apsorbiraju u sistemsku cirkulaciju iz crijeva, a koncentracije u uzorcima stolice su im visoke. Vankomicin učinkovito inhibira rast *C. difficile*, međutim, istovremeno dovodi do uništenja ostale crijevne mikroflore što može dovesti do naknadne proliferacije *C. difficile*, to jest, do pojave recidiva infekcije. Zbog uskog spektra djelovanja štetan učinak fidaksomicina na ostalu crijevnu mikrobiotu nije značajan što bi trebalo osigurati brži oporavak fizioloških funkcija (23,24). Fidaksomicin, za razliku od vankomicina i metronidazola, *in vitro* ima sporicidan učinak i smanjuje ponovnu aktivaciju spora (24). Vankomicin i fidaksomicin dovode do podjednake stope izlječenja, međutim, pojava recidiva je manja uz korištenje fidaksomicina. Navedene farmakološke karakteristike i rezultati kliničkih istraživanja, nametnula su fidaksomicin kao prvu liniju liječenja prema svim smjernicama. Međutim, u obzir treba uzeti i visoku cijenu lijeka što ga u kliničkoj praksi većine zemalja čini lijekom izbora samo za izrazito ugrožene pacijente, dok vankomicin ostaje korišten u većini slučajeva (25).

Za liječenje blagog oblika bolesti smjernice iz 2014. godine preporučale su uporabu metronidazola, međutim, zbog brojnih dokaza o razvoju rezistencije i njegovoj sve manjoj učinkovitosti, pogotovo u slučaju virulentnijih sojeva, metronidazol se prema svim dostupnim smjernicama preporuča isključivo u slučaju nedostupnosti ostalih antibiotika (7,24,26,27). Prema jednom istraživanju, samo u 50% pacijenata je nakon 10 dana primanja metronidazola zabilježeno izlječenje, a 28% se unutar 90 dana javilo radi recidiva CDI (28). Unatoč tome što je cijena terapije vankomicinom viša od one metronidazolom, Ford i suradnici, uspoređujući

isplativost terapije dostupnim antibioticima, zaključuju kako je konačni trošak za bolnicu manji ukoliko se liječenje provodi vankomicinom. Do manjih troškova dolazi, zaključuju, zbog veće stope izlječenja, manje vjerojatnosti recidiva i komplikacija (25).

Od ostale dostupne terapije za liječenje CDI treba spomenuti pasivnu imunizaciju monoklonskim protutijelom bezlotoksumab. Bezlotoksumab se veže na toksin B čime ga neutralizira i sprječava vezanje na epitelne stanice (20). Prema europskim smjernicama dodaje se uz standardnu antibiotsku terapiju u slučaju druge ili većeg broja recidiva ili prvog, ukoliko je za inicijalnu epizodu već korišten fidaksomicin. U provedenim studijama je vrlo mali broj pacijenata istovremeno primao fidaksomicin i bezlotoksumab pa se ovakva uporaba za sad ne preporuča. Potreban je oprez u pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca (7). Europske smjernice daju upozorenje o potrebi za dodatnim studijama koje bi opravdale uvođenje ovako skupe terapije te dodatne neovisne analize omjera troška i dobiti, s obzirom da su trenutno dostupne studije sponzorirane od strane proizvođača. Smjernice u uporabi u Sjedinjenim Američkim Državama koje zajednički izdaju dva društva - Infectious Diseases Society of America (IDSA) i Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) preporučaju uvođenje bezlotoksumaba ukoliko je pacijent unutar zadnjih šest mjeseci imao jednu epizodu CDI te ako je prisutan još jedan rizični čimbenik za razvoj novih recidiva (29).

Transplatacija fekalne mikrobiote (engl. *FMT- fecal microbiota transpantation*) je terapija koja pokazuje visoku učinkovitost u liječenju recidivirajućih *C. difficile* infekcija. Radi se o prenošenju crijevnog mikrobioma zdrave osobe u gastrointestinalni trakt primatelja u svrhu tretiranja bolesti povezane s poremećenom crijevnom mikrobiotom. FMT pokazuje visoku stopu učinkovitosti u odnosu na antibiotsku terapiju sa stopom izlječenja čak 90% u odnosu na 26% s vankomicinom u pacijenata s rCDI (20). Europska i američka udruženja stručnjaka uvrstile su ovaj postupak u postojeće smjernice, međutim, unatoč visoke stope izlječenja,

preporučaju se u slučaju refraktorne CDI, tj. tek nakon bar tri pokušaja standardnog antibiotskog liječenja (29). Naime, FDA (engl. *Food and Drug Administration*) je izdala tri različita upozorenja u kojima se opisuje prijenos patogene *Escherichie coli* te SARS-CoV-2 virusa primatelju mikrobiote. Heterogenost načina transplatacije fekalne mikrobiote (nazo-duodenalnim putem, kolonoskopijom, kapsulama), sastava donorske mikrobiote i načina naknadnog praćenja pacijenata otežava kvalitetnu analizu podataka i standardizaciju postupka. Preporuča se stvoriti baze podataka donora i registre kojima bi se pratili ishodi postupka. Još nije ustanovljen standardizirani protokol načina izvođenja ovog postupka, a smetnju čine i pravne nesuglasice prema kojima neke zemlje svrstavaju transplatacije mikrobioma među lijekove, drugi među biološke proizvode ili pak transplataciju tkiva. Zaključno, FMT je obećavajući postupak, međutim, potrebno ga je dodatno razvijati i standardizirati kako bi se pacijentima omogućila sigurna primjena (20).

Ne postoje službeno preporučene profilaktičke mjere za suzbijanje CDI, iako se sredstva farmaceutskih kompanija ulažu u aktivnu imunizaciju i istraživanje učinaka probiotika. Unatoč znatnim naporima za razvoj cjepiva protiv CDI, nedavno je istraživanje jednog cjepiva na bazi *C. difficile* toksoida obustavljeno u trećoj fazi razvoja zbog nedovoljne učinkovitosti. Nekoliko je drugih potencijalnih cjepiva trenutno u različitim fazama razvoja (30). Nadalje, ne postoji dovoljno dokaza za korištenje probiotika u liječenju i prevenciji CDI. Postoje rezultati koji im idu u prilog, međutim, radi se o velikom broju heterogenih studija upitne kvalitete radi čega se još uvijek nisu uvrstili u službene smjernice. Najviše obećavaju kvasac *Saccharomyces boulardii* i sojevi *Lactobacillus* te su se oni u meta-analizi Madoffa i suradnika istaknuli kao sojevi koji mogu prevenirati rCDI (31). Pretpostavljeni mehanizam djelovanja probiotika je kolonizacija crijeva čime se smanjuje mogućnost vezanja i germinacija spora *C. difficile*. Dodatna istraživanja trebala bi se provesti kako bi se utvrdilo točno koji sojevi i u kojem omjeru

bi mogli biti učinkoviti te koliko dugo bi ih trebalo primjenjivati. Zanimljivi su novi pokušaji genetske manipulacije probiotičkim sojevima pa je tako trenutno u fazi istraživanja kvasac *Saccharomyces boulardii* koji je modificiran tako da izlučuje protutijelo na toksin A i B. Usto, istražuju se novi sojevi koji pokazuju baktericidni učinak na sojeve *C. difficile* (30). Drugi pristup modifikacije probiotičkih sojeva usmjeren je na smanjivanje negativnih učinaka antibiotika na crijevni mikrobiom pa je tako stvoren soj *Lactococcus lactis* koji proizvodi beta-laktamaze čime smanjuje djelovanje beta- laktamskih antibiotika na crijevne bakterije (22).

Profilaktička uporaba antibiotika se preporuča u slučaju vrlo visokog rizika od recidiva CDI pri čemu se koristi najčešće pulsno dozirani vankomicin kroz deset dana. Fidaksomicin pokazuje vrlo dobre rezultate u prevenciji rCDI, iako je zbog visoke cijene njegova profilaktička uporaba ograničena (30,31).

Postojeće smjernice koje izdaje ESCMID i IDSA/ SHEA daju uputu za prevenciju širenja infekcije u bolničkim uvjetima kao što su osiguravanje privatnih soba s vlastitim sanitarnim čvorom za zaražene i korištenje zaštitne odjeće za medicinsko osoblje. Smjernice o prevenciji širenja infekcije u općoj populaciji su vrlo oskudne, a prilikom otpusta iz bolnice ne postoje jasne upute za pacijente o sprječavanju daljnjeg širenja infekcije, unatoč tome što je stopa mogućeg prijenosa s otpuštenog pacijenta na ukućane 7,5% (32). Valja naglasiti racionalnu uporabu antibiotika (engl. *antibiotic stewardship*) kao vrlo važan alat u borbi protiv stvaranja rezistentnih bolničkih sojeva svih bakterija, pa tako i *C. difficile* (32).

1.5. Nefarmakološki rizični čimbenici za *C. difficile* infekcije

Od nefarmakoloških rizičnih čimbenika razlikuju se rizični čimbenici koji se odnose na obilježja patogena, obilježja domaćina, tj. oboljele osobe, te okolišne uvjete (5,12).

Obilježja patogena koja se smatraju rizičnim pokazateljem su proizvodnja citotoksina, posebno ukoliko se proizvode u većim količinama, kao što je slučaj za soj NAP1/ ribotip 027 (12).

Od obilježja domaćina svakako je najvažniji rizični čimbenik za CDI i rCDI starija dob (> 65-70 godina) što su nedavnim sistemskim pregledom dostupnih istraživanja o rizičnim čimbenicima za oboljenje od CDI identificirali van Rossen i suradnici (33). Naime, u starijoj dobi dolazi do slabljenja imunološkog odgovora organizma na patogene, smanjena je produkcija želučane kiseline, a dolazi i do značajnog smanjenja raznovrsnosti i broja bakterija crijevne mikrobiote. Nadalje, starija dob implicira povećanu potrebu za zdravstvenim intervencijama, to jest, boravak u bolnicama, čime se povećava izloženost patogenu (34).

Također, u starijoj dobi su vrlo često prisutni ostali komorbiditeti koji predstavljaju još jedan vrlo važan rizični čimbenik. Komorbiditeti od izrazitog značaja su bolesti povezane s gastrointestinalnim sustavom, npr. upalne bolesti crijeva ili bolesti jetre kod kojih se vrlo često javljaju teži oblici CDI s većom vjerojatnošću recidiva (16,35).

Pod obilježja domaćina može se uvrstiti stanje njegova mikrobioma. Kao što je dosad spomenuto, promjene u sastavu crijevnog mikrobioma stvaraju preduvjete za proliferaciju *C. difficile*. Mikrobiom je ekosustav sastavljen od preko tisuću različitih vrsta bakterija čija je koncentracija najveća u debelom crijevu. U zdravog pojedinca zabilježena je veća prisutnost *Bacteroidetes* i *Firmicutes* vrsta. Ove komensalne bakterije su ključne za funkcioniranje metabolizma i imunološku obranu od patogena (4). Osim brojnošću, komensali i svojim metabolizmom doprinose zaštiti od patogena pa se u slučaju poremećaja njihovog sastava mijenja količina dostupnih žučnih kiselina, jednostavnih ugljikohidrata te je smanjena koncentracija bakteriocina, antimikrobnih peptida koje proizvode sojevi *Bacillus*, *Lactococcus*, i *Enterococcus*. Ovakve izmjene u dostupnosti metabolita potpomažu germinaciju i razmnožavanje *C. difficile* (12). Naime, u nedostatku komensalnih bakterija

povećan je broj dostupnih ugljikohidrata i aminokiselina koje *C. difficile* može iskoristiti za germinaciju i ubrzano razmnožavanje (4).

Boravak u zdravstvenim ustanovama ili ustanovama koje pružaju skrb starijim i nemoćnim osobama su mjesta gdje se najčešće pojavljuju izbijanja epidemija CDI te se smatraju okolišnim rizičnim čimbenikom. Zbog visoke prisutnosti spora te pretpostavljenog prijenosa sa ruku zdravstvenog osoblja veći je rizik za zadobivanje CDI u bolničkim uvjetima. Također, zaprimljeni pacijenti su često na politerapiji antibioticima te su oslabljenog imuniteta radi svojih primarnih oboljenja (3,11).

U sklopu okolišnih rizičnih čimbenika valja razmotriti najčešće predložene izvore *C. difficile* u općoj populaciji. Životinje su se intenzivno istraživale kao izvor *C. difficile*, međutim, nema dovoljno istraživanja koja bi potvrdila ovu pretpostavku, iako su životinjski sojevi genetski slični ljudskim (36,37). Studija provedena u Nizozemskoj povezala je povećanu pojavu visoko virulentnog ribotipa 078 u općoj populaciji na području u kojem je većina stanovništva u kontaktu sa farmom svinja. Budući da je genetska podudarnost ovog soja u ljudi i svinja visoka, može se reći da je pojava ribotipa 078 potencijalno životinjskog porijekla (38). Hrana, pogotovo životinjskog porijekla je još jedan potencijalni izvor, međutim, nedovoljno dokaza ukazuje na ovaj put širenja zaraze (36).

1.6. Farmakološki rizični čimbenici za *C. difficile* infekcije

Uporaba lijekova dovodi do narušavanja ravnoteže i broja komensalnih bakterija u zdravog pojedinca. Uz antibiotike, sva stanja i lijekovi koji mijenjaju ravnotežu crijevnog mikrobioma mogu potencijalno pridonijeti razvoju *C. difficile* infekcije (5).

Pojava CDI moguća je nakon uporabe bilo kojeg antibiotika ili, točnije rečeno, antimikrobnog lijeka, koji zbog širokog spektra djelovanja, osim djelovanja na uzročnika infekcije, uklanja značajan dio crijevnog mikrobioma. Rizik za razvoj CDI nastavno na antibiotsku terapiju je veći prilikom korištenja klindamicina, cefalosporina, karbapenema i fluorokinolona (39). Osim vrste, broj istovremeno primijenjenih antibiotika, duljina trajanja terapije i doza u kojoj su se koristili dodatno utječu na rizik od pojave CDI. Multicentrična studija slučaja provedena u Nizozemskoj pokazala je kako je rizik od CDI prisutan unutar tri mjeseca od korištenja antibiotika, iako je rizik najznačajnije povećan, sedam do deset puta, unutar prvog mjeseca od antibiotske terapije (40). Većina bolnički zadobivenih CDI, čak 90%, počinje tijekom ili nakon primanja antibiotske terapije u bolnici. Primijećeno je kako su u slučajevima epidemije ribotipom 027, oboljeli često primali fluorokinolone te su naknadna istraživanja tog soja ustanovila rezistenciju na sve fluorokinolone, uključujući ciprofloksacin, moksifloksacin i levofloksacin (5). *C. difficile* sojevi imaju visoki stupanj rezistencije na cefalosporine pa je povećani rizik od CDI s njihovom uporabom u bolnicama poznat već desetljećima (3). U vanbolničkim uvjetima pojava CDI najčešće se povezuje s primjenom amoksicilina ili amoksicilina u kombinaciji s klavulanskom kiselinom (5). Uporaba antibiotika smatra se rizičnim čimbenikom za pojavu recidivirajućih CDI, ukoliko su korišteni nakon dijagnoze CDI za liječenje drugih infekcija (7).

Prisutnost supresora želučane kiseline, inhibitora protonske pumpe (engl. *proton pump inhibitors- PPI*) ili antagonista H₂ receptora u kroničnoj terapiji povećava rizik od recidiva CDI (7). Predloženi mehanizmi uključuju uzrokovanje disbalansa sastava crijevnog mikrobioma. Naime, smanjenjem želučane kiseline veći broj sojeva koji inače prevladavaju u oralnom dijelu probavnog sustava i želucu dopijevaju do crijeva. Primijećen je značajan porast sojeva *Streptococcus* i *Enterococcus* koji se u većim koncentracijama povezuju s povišenjem rizika

od CDI (41). Nadalje, povećavaju se razine žučnih kiselina koje potiču germinaciju spora, a postoji tvrdnja kako smanjenje želučane kiseline povećava stopu preživljenja spora, međutim, spore su ionako otporne na fiziološke uvjete u želucu. Također, zabilježena je veća upalna reakcija u uzorcima tkiva pacijenata na terapiji PPI. Rezultate studija povezanosti PPI i rizika od CDI treba uzimati s oprezom jer postoji mogućnost kako je patološko stanje radi kojeg se započinje s terapijom PPI pravi razlog povećanog rizika od CDI. Osim toga, provedene studije često uzimaju u obzir hospitalizirane pacijente koji koriste PPI te je teško donijeti zaključke o tome koji je rizični čimbenik više pridonio razvoju CDI (13,28).

Statini su inhibitori hidrosimetilglutaril- koenzim A (HMG- CoA) reduktaze koji se koriste za snižavanje lipida u krvi te su drugi najpropisivaniji lijekovi u Sjedinjenim Američkim Državama. Osim učinka na razinu kolesterola, poznati su dodatni protuupalni i imunomodulatorni učinci statina, odnosno, njihovi pleiotropni učinci (42). Uporaba statina dovodi do promjena u sastavu crijevnog mikrobioma, vjerojatno mijenjajući omjer dostupnih žučnih kiselina i nekih drugih metabolita u kolonu (41). Istraživanja uglavnom ukazuju na smanjenje rizika od CDI uz uporabu statina što se, osim promjeni mikrobioma, pripisuje i njihovom protuupalnom učinku koji je već dokazan i u slučaju drugih infektivnih oboljenja, a postoje istraživanja koja predlažu kako statini imaju i direktan antibakterijski učinak (43,44).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs- NSAID*) vrlo su često propisivani lijekovi, a na tržištu su dostupni i u režimu slobodne prodaje. Inhibicijom enzima ciklooksigenaze 1 i 2 inhibiraju proizvodnju prostaglandina te smanjuju upalne procese i bol, ali djeluju i štetno, najčešće na gastrointestinalni trakt uzrokujući gastritis ili gastroduodenalni ulcer (41). Studije koje su proučavale učinak NSAID- a na crijevni mikrobiom su kontradiktorne, odnosno, neke ukazuju kako nema promjena uvjetovanih uporabom NSAID- a, dok druge upućuju na promijenjeni sastav mikrobiote. Razlog je

vjerojatno što su korišteni različiti lijekovi iz skupine NSAID- a te heterogene skupine ispitanika (41). Rezultati istraživanja o povećanju rizika od CDI su, također, proturiječni pa tako Ressler i suradnici u retrospektivnoj studiji slučaja pronalaze kako NSAID ne povećavaju rizik od CDI (45), dok Suissa i suradnici pronalaze povećan rizik od CDI uz korištenje diklofenaka (46). Sistemska meta- analiza obuhvatila je osam studija i pronašla značajno povećanje rizika od CDI, međutim, ove rezultate treba uzeti s oprezom s obzirom da studije drugačije definiraju početak CDI, lijekovi koji su korišteni su različiti, a ispitanici se među studijama značajno razlikuju po dobi i komorbiditetima, to jest, ostalim faktorima rizika od CDI (47).

Psihofarmaci su skupina lijekova koja se prema ATK klasifikaciji lijekova može podijeliti na sedam skupina i to redom na anestetike, analgetike, antiepileptike, antiparkinsonike, psiholeptike, psihoanaleptike te ostale. Psiholeptici se dalje dijele na antipsihotike, anksiolitike te hipnotike i sedative. Psihoanaleptici su podijeljeni na antidepresive, psihostimulanse, lijekove za ADHD i nootropike te lijekove protiv demencije (48). Prema izvještaju HALMED-a iz 2020. godine lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (prema ATK klasifikaciji lijekova) su lijekovi s trećom najvećom potrošnjom u Republici Hrvatskoj, a u njih ubrojani psiholeptici su na drugom mjestu ukupne potrošnje prema DDD/1000/dan (2).

Suvremena istraživanja su sve više usmjerena na otkrivanje utjecaja sastava mikrobioma na razvoj psihičkih bolesti i obrnuto, pri čemu valja obratiti pažnju na ulogu lijekova i načine na koje oni mijenjaju mikrobiom. Važno je naglasiti kako nije u potpunosti razjašnjeno dovodi li uporaba lijekova do promjena u mikrobiomu ili je promijenjeni mikrobiom dio patogeneze psihičkih bolesti (49). Dokazi o povezanosti psihičkih bolesti i promjena u mikrobiomu su uglavnom koorelativni jer uzroci još uvijek nisu utvrđeni, a psihofarmaci se smatraju podcijenjenim faktorom jer se tek odnedavno razmatra njihov utjecaj na mikrobiom (49,50). *In*

vitro istraživanja pokazala su kako antidepresivi i antipsihotici imaju baktericidan učinak na sojeve mikrobioma što može dovesti do brojnih taksonomskih promjena njihovom dugotrajnom primjenom (50). Određeni psihofarmaci djelujući preko GABA receptora u GIT- u mijenjaju imunološki odgovor na patogene (51). Zbog ovakvih dokaza recentna klinička istraživanja nastoje otkriti postoji li veza između uporabe psihofarmaka i povećane mogućnosti od *C. difficile* infekcije s ciljem pronalaženja zaključaka korisnih u prevenciji CDI i rCDI.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je ispitati povezanost upotrebe psihofarmaka i pojave recidivirajućih *Clostridioides difficile* infekcija.

Hipoteza ovog istraživanja je da je uporaba psihotropnih lijekova rizični čimbenik za razvoj recidivirajućih *Clostridioides difficile* infekcija.

3. ISPITANICI I METODE

Provedeno je retrospektivno kohortno istraživanje u koje su uključeni ispitanici stariji od 60 godina, a koji su hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u razdoblju od 2016. do 2019. godine radi prve epizode *Clostridioides difficile* infekcije. Kohorta ispitanika je podijeljena u dvije skupine: bolesnici koji nisu rehospitalizirani radi recidivirajuće *C. difficile* infekcije unutar tri mjeseca od otpusta i oni koji jesu hospitalizirani radi recidiva *C. difficile* unutar tri mjeseca od prve epizode.

Prikupljeni su potrebni klinički, laboratorijski i mikrobiološki podaci o bolesnicima iz kartona bolesnika u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. Podaci uključuju varijable koje su mogle utjecati na ishod infekcije kod pacijenata, kao što su demografski podaci (dob, spol, boravak u domovima za starije i nemoćne), boravak u bolnici unutar posljednja tri mjeseca i uporaba antibiotika unutar 90 dana od prijema. Zatim, uzeta je u obzir prisutnost komorbiditeta mjerenih prema Charlsonovom indeksu (engl. *Charlson Age–Comorbidity Index, CACI*) (52). Nadalje, analizirani su lijekovi u kroničnoj uporabi: inhibitori protonske pumpe, antagonisti H₂ receptora, statini, hipolipemici, ACE inhibitori te psihofarmaci. Psihofarmaci su u svrhu ovog istraživanja podijeljeni u šest skupina: anksiolitici i sedativi (alprazolam, bromazepam, diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oksazepam), „Z“-lijekovi (zolpidem), SSRI antidepresivi (citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin), drugi antidepresivi (duloksetin, mirtazapin, tianeptin), antipsihotici prve generacije, tj., tipični (haloperidom, promazin) i antipsihotici druge i treće generacije, tj., atipični (klozapin, kvetiapin, olanzapin, risperidon, sulpirid).

C. difficile infekcija definirana je kao prisutnost 3 ili više neformirane stolice unutar 24 ili manje uzastopnih sati uz potvrdu prisutnosti toksigene *C. difficile* analizom stolice u dva koraka, prema

trenutnim smjernicama. U prvom koraku potvrđuje se prisutnost *C. difficile* enzimskim imunotestom na GDH (glutamat dehidrogenazu), a potom se potvrđuje prisutnost toksina A/B PCR metodom. Težina stanja CDI prilikom prijema utvrđena je prema ATLAS koeficijentima (53). Podaci o lijekovima korištenim za liječenje CDI, trajanje bolesti i uporaba drugih antibiotika nevezanih za CDI su zabilježeni, kao i rutinski laboratorijski podatci: C-reaktivni protein, broj leukocita, trombocita, vrijednosti hemoglobina, urata, kreatinina, AST (aspart aminotransferaza), ALT (alanin aminotransferaza), GGT (γ -glutamilttransferaza), alkalne fosfataze, bilirubina i serumskih albumina. Prema CKD-EPI jednadžbi izračunat je eGFR svakog pacijenata (54). Primarni ishod istraživanja je rCDI, definirana kao ponovna pojava infekcije unutar 14- 90 dana od inicijalne epizode. Recidiv CDI je definiran prema istim načelima kao i CDI, prema prijavi značajnih simptoma bolesti uz pozitivan laboratorijski nalaz.

Rezultati su prikazani deskriptivno: distribucije vrijednosti kategorijskih varijabli prikazane su kao apsolutni i relativni brojevi, a vrijednosti kontinuiranih varijabli opisane aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, odnosno medijanom i interkvartilnim rasponom ovisno o normalnosti njihove distribucije. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Bolesnici su stratificirani ovisno o razvoju rCDI u dvije skupine, a razlike u distribuciji kontinuiranih varijabli analizirane su t-testom ili Mann-Whitney testom ovisno o normalnosti distribucije, te Fisherovim egzaktnim testom za kategorijske varijable.

4. REZULTATI

U studiju je bilo uključeno ukupno 305 ispitanika, od kojih su 180, tj., 59% žene, prosječne dobi 78 godina (IQR (interquartile range) 71- 83 godine). Unutar cijele kohorte, 106 (34,8%) pacijenata je razvilo recidivirajuću CDI unutar 90 dana od hospitalizacije ili od završetka terapije za prvu epizodu (ukupno je zabilježeno 171 epizoda CDI). Od navedenih pacijenata, 76 je razvilo rCDI do 28., a 99 do 90. dana. Tri, četiri i pet ili više dokumentiranih epizoda registrirane su u promatranom razdoblju, tim slijedom, kod 38, 11 i 2 bolesnika.

Pacijenti s rCDI su bili stariji (78,5 godina, IQR 74- 84, naspram 77 godina, IQR 71-81), imali su viši Charlsonov dobni indeks komorbiditeta (CACI- Charlson Age- Comorbidity Index)- 6, IQR 5- 7, naspram 5, IQR 4-6). Također, unatrag tri mjeseca su bili češće hospitalizirani pacijenti s rCDI naspram pacijenata iz skupine s jednom epizodom CDI, 81,1%, naspram 69,4%. Osim kronične bubrežne bolesti koja je bila učestalija u rCDI skupini (25,5% naspram 15,1%) te kardiovaskularnih bolesti i demencije koje su bile učestalije u CDI skupini (26,6% naspram 16,1% te 23,6% naspram 12,3%), nije bilo drugih razlika u komorbiditetima, kao što je vidljivo u Tablici 1. Od ukupnog broja pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti u kohorti dva pacijenta u CDI i četiri u rCDI skupini bila su u programu dijalize, dok ostali nisu bili podvrgnuti kroničnoj dijalizi. Veliki broj pacijenata u obje skupine su bili štićenici domova za starije.

Tablica 1. Osnovne karakteristike pacijenata

	CDI (n=199)	rCDI (n=106)	p-vrijednost ^a
Dob, medijan (IQR ^b)	77 (71-82)	78.5 (74-84)	0.0182
Broj žena (%)	120 (60.3%)	60 (56.6%)	0.1570
Štićenici doma za starije	69 (34.7%)	40 (37.7%)	0.6172
Charlson Age-Comorbidity Index	5 (4-6)	6 (5-7)	0.0001
Hospitalizacija unutar zadnja 3 mjeseca	138 (69.4%)	86 (81.1%)	0.0295
Komorbiditeti			
Diabetes mellitus	50 (25.1%)	33 (31.1%)	0.2813
Kardiovaskularne bolesti	53 (26.6%)	17 (16.1%)	0.0449
Periferna vaskularna bolest	20 (10.1%)	9 (8.5%)	0.8379
Hiperlipidemija	51 (25.6%)	25 (23.6%)	0.7813
Tumor	21 (10.6%)	19 (17.9%)	0.0767
Kronična bubrežna bolest	30 (15.1%)	27 (25.5%)	0.0311
KOPB	36 (18.1%)	19 (17.9%)	0.5383
Neurološke bolesti	48 (24.1%)	27 (25.5%)	0.7822
Demencija	47 (23.6%)	13 (12.3%)	0.0227
Kronična terapija			
Statini	48 (24.1%)	16 (15.1%)	0.0766
Metformin	14 (7.1%)	12 (11.3%)	0.2045
Drugi oralni antidiijabetici	13 (6.5%)	10 (9.4%)	0.3699
Inzulin	19 (9.6%)	14 (13.2%)	0.3382
H2RA/PPI ^c	86 (32.2%)	51 (48.1%)	0.4685
Imunosupresivi	11 (5.5%)	7 (6.6%)	0.7995
Antibiotska terapija prije 1. epizode CDI			
Fluorokinoloni	57 (28.6%)	32 (30.2%)	0.7924
1. generacija cefalosporina	1 (0.5%)	1 (0.9%)	1.0000
2. generacija cefalosporina	14 (7.0%)	7 (6.6%)	1.0000
3. generacija cefalosporina	28 (14.1%)	22 (20.8%)	0.1456
4. generacija cefalosporina	1 (0.5%)	0	1.0000
Amoksicilin+ klavulanska kiselina	46 (23.1%)	21 (19.8%)	0.5629
Piperacilin/tazobactam	15 (7.5%)	7 (6.6%)	0.8210
Karbapenemi	7 (3.5%)	5 (4.7%)	0.7582
Makrolidi	20 (10.1%)	19 (17.9%)	0.0705
Klindamicin	9 (4.5%)	10 (9.4%)	0.1331
Ostali	3 (1.5%)	1 (0.9%)	1.0000

^a Fisher exact ili Mann-Whitney U test, gdje primjenjivo; ^b IQR, interquartile range; ^c H2R2, histamine-2 receptor antagonist; ^d PPI, proton-pump inhibitor

Što se tiče lijekova koje su pacijenti koristili u kroničnoj terapiji, nisu zamijećene značajne razlike u pojavnosti rCDI uz korištenje metformina, drugih peroralnih antidijabetika ili inzulina. Valja napomenuti kako su bolesnici bez recidiva češće primali statine (24,1%), dok su bolesnici sa zabilježenim recidivima koristili statine u manjem postotku (15,1%). Većina pacijenata u obje skupine u terapiji je imala antagonist histaminskih-2 receptora i/ili inhibitore protonske pumpe (32,2% u odnosu na 48,1%). Upotreba specifičnih klasa antibiotika po pacijentu i trajanje terapije prije prve epizode CDI bile su slične; najčešće su propisivani fluorokinoloni (28,6% naspram 30,2%), a slijede cefalosporini 3. generacije (14,1% naspram 20,8%) i amoksicilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom (23,1% u odnosu na 19,8%). Razlozi za propisivanje antibiotika prije prve epizode CDI bili su slični u obje skupine—najčešće za infekcije mokraćnog sustava, respiratorne infekcije i infekcije kože/ mekog tkiva, međutim, nekoliko slučajeva je zabilježeno u kojima razlog propisivanja nije bio jasan. Prilikom hospitalizacije podjednak broj pacijenata je imao teški i lakši oblik CDI, s medijanom ATLAS rezultata 5 (IQR 4-7) te povišenim upalnim markerima (C-reaktivni protein i broj bijelih krvnih stanica), kao što je prikazano u Tablici 2.

Nije bilo razlike u odabiru CDI liječenja između skupina; 34,7% pacijenata u prvoj i 38,7% u drugoj skupini liječeno je metronidazolom, vankomicin je primilo 54,3%, odnosno, 55,7% u drugoj skupini pacijenata. Važno je napomenuti kako je većina kohorte primala antibiotike koji nisu bili povezani s CDI tijekom hospitalizacija (66,3% u CDI i 63,2% u rCDI skupini). Kao što je prikazano u Tablici 2, najčešće korišteni antibiotici bili su oni iz skupine 3. generacije cefalosporina (20,1%, naspram 23,6%), potom piperacilin/tazobaktam (18,6% naspram 23,6%) te karbapenemi (14,6% naspram 10,4%). Razlozi za ne-CDI terapiju bile su infekcija respiratornog trakta, infekcija mokraćnog sustava te u manjem postotku sepsa i sumnja na

bakteriemiju gastrointestinalnog podrijetla. Nije bilo razlike između skupina u izboru antibiotske terapije, broju klasa antibiotika propisane ili trajanja antimikrobne terapije.

Tablica 2. Kliničke, laboratorijske i terapijske karakteristike tijekom 1. Epizode CDI

	CDI (n=199)	rCDI (n=106)	p-value ^a
Stupanj težine bolesti			
Lakši oblik	89 (44.7%)	48 (45.3%)	0.1988
Teški oblik	89 (44.7%)	53 (50.0%)	
Fulminantni oblik	21 (10.6%)	5 (4.7%)	
ATLAS skor	5 (4-7)	5 (4-7)	
Laboratorijski podaci prilikom prijema			
C-reaktivni protein (CRP), mg/L	108 (54.4-169.75)	95.3 (54.6-146.9)	0.0042
Broj leukocita, x10 ⁹ /L	14.75 (10.1-19.72)	13.3 (10.2-19.5)	0.0001
Hemoglobin, g/L	120 (106-129)	120 (108-130)	0.9960
Trombociti, x10 ⁹	251 (199-328)	257 (194-327)	0.6041
Urea, mmol/L	8.15 (5.5-13.32)	7.1 (5-11.6)	0.0569
Kreatinin, μmol/L	104 (77-154)	108 (75-143)	0.3838
Aspartat aminotransferaza, IU/L	19 (14-27)	19 (13-24)	0.0804
Alanin aminotransferaza, IU/L	14 (10-23)	14 (10-22)	0.2114
Albumin, g/L	27.7 (23.4-32.5)	28.7 (24.8-33.7)	0.3787
Lijekovi za CDI			
Metronidazol	69 (34.7%)	41 (38.7%)	0.2830
Vankomicin	108 (54.3%)	59 (55.7%)	
Metronidazol+ vankomicin	22 (11.1%)	6 (5.7%)	
Ostali antimikrobni lijekovi (ne za C. difficile)			
Antimikrobna terapija	132 (66.3%)	67 (63.2%)	0.6146
Fluorokinoloni	6 (3.0%)	8 (7.6%)	0.1542
1. generacija cefalosporina	2 (1.0%)	0	0.5450
2. generacija cefalosporina	2 (1.0%)	1 (0.9%)	1.0000
3. generacija cefalosporina	40 (20.1%)	25 (23.6%)	0.5572
4. generacija cefalosporina	1 (0.5%)	1 (0.9%)	1.0000
Amoksicilin+ klavulanska kiselina	13 (6.5%)	8 (7.6%)	0.8133
Piperacillin/tazobactam	37 (18.6%)	25 (23.6%)	0.3006
Karbapenemi	29 (14.6%)	11 (10.4%)	0.3741
Makrolidi	3 (1.5%)	1 (0.9%)	1.0000
Klindamicin	1 (0.5%)	1 (0.9%)	1.0000
Ostali	12 (6.0%)	2 (1.9%)	0.1497
Broj antimikrobnih klasa po bolesniku	1 (0-2)	1 (0-3)	0.4538

^a Fisher exact or Mann-Whitney U test, gdje primjenjivo; ^b IQR, interquartile range

Psihofarmake u kroničnoj terapiji upotrebljava značajan broj pacijenata od ukupnog broja ispitanika (59,8% naspram 62,3%), podjednako i u jednoj i u drugoj skupini, kao što je navedeno u Tablici 3. Tako anksiolitike u trajnoj terapiji koristi 35,2% pacijenata prve skupine te 42,5% u skupini s rCDI. Zolpidem u trajnoj terapiji koristi 7,5% naspram 11,3% pacijenata. Određeni dio pacijenata koristi anksiolitike i sedative povremeno, kao i zolpidem (13,1% naspram 8,5% te 3% naspram 1,8%). Antidepresive iz skupine SSRI koristi 8,5%, tj. 13,2% pacijenata, dok ostale antidepresive koristi manji broj ispitanika (4% naspram 5,7%). Antipsihotike prve generacije koristi 9,6%, odnosno 14,2% pacijenata, dok antipsihotike druge i treće generacije koristi 19,1%, tj. 13,2% pacijenata. Nije utvrđena razlika u upotrebi psihofarmaka između bolesnika koji su razvili rCDI u usporedbi s onima koji su imali samo jednu epizodu CDI.

Tablica 3. Uporaba psihofarmaka

Psihofarmaci			
	CDI (n=199)	rCDI (n=106)	p-value^a
Anksiolitici& sedativi			
Trajna terapija	70 (35.2%)	45 (42.5%)	0.7185
Povremeno	26 (13.1%)	9 (8.5%)	
Zolpidem			
Trajna terapija	15 (7.5%)	12 (11.3%)	0.5718
Povremeno	6 (3.0%)	2 (1.9%)	
SSRI			
	17 (8.5%)	14 (13.2%)	0.2333
Drugi antidepresivi			
	8 (4.0%)	6 (5.7%)	0.5699
Prva generacija antipsihotika			
	19 (9.6%)	15 (14.2%)	0.2532
Antipsihotici druge i treće generacije			
	38 (19.1%)	14 (13.2%)	0.2056

5. RASPRAVA

Premda se radi o jednoj o najčešće primjenjivanih skupina lijekova, utjecaj psihofarmaka na razvoj CDI i rCDI nije dovoljno istražen, a publicirani rezultati su često kontradiktorni.

Ovo istraživanje nije pronašlo statistički značajnu povezanost uporabe psihofarmaka i recidivirajućih *C. difficile* infekcija. Razlozi za ovakve rezultate mogu se pronaći u nedovoljnom broju ispitanika i činjenici da istraživanje nije bilo usmjereno na pojedine lijekove, već skupine psihofarmaka, s iznimkom zolpidema. Međutim, niti u slučaju zolpidema, uz čiju uporabu dosadašnja istraživanja ukazuju na postojanje najvećeg potencijala za povećanja rizika od CDI i rCDI, ovo istraživanje nije pokazalo statistički značajnu povezanost.

Zolpidem i ostali tzv. „Z“- lijekovi, kao i benzodiazepini, djeluju putem GABA (gama-aminomaslačna kiselina) sustava. GABA je značajan neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu, a izoforme njezinih receptora su prisutne u različitim tkivima, kao i na stanicama imunološkog sustava. Pokazalo se kako aktivacijom nekih GABA receptora dolazi do imunosupresije i potencijalne smanjene otpornosti na infekcije, na primjer, u slučaju pneumonije povećana aktivacija GABA_A izoforme receptora povezana je s većim brojem smrtnih slučajeva (55). Ista istraživanja su, dakako, zanimljiva i u slučaju *C. difficile* infekcija, budući da se GABA_A izoforma receptora može pronaći duž gastro- intestinalnog sustava. Osim toga, istraživanja na životinjskim modelima i pronalazak povišenih razina GABA- e u uzorcima stolice oboljelih od CDI ukazuju kako povišena razina GABA- e može ukazivati na povećan rizik od CDI i rCDI (56). Stoga, skupina psihofarmaka koja djeluje preko GABA sustava je od velikog interesa istraživačima, pogotovo zolpidem, koji je specifični modulator spomenute GABA_A izoforme receptora. Studije slučaja koje su proveli Dann i sur. 2015. (56), Hu i suradnici 2018. (57) te Lalani i suradnici iz 2020. godine (51) ukazale su na povećani rizik od

CDI kod pacijenata koji koriste zolpidem. Strom i sur. (55) nisu pronašli povezanost između uporabe zolpidema i CDI, iako su rezultati za zolpidem, u usporedbi s ostalim lijekovima koji djeluju putem GABA sustava, pokazali najveću tendenciju k značajnim rezultatima. Unatoč tome, ovo istraživanje nije pronašlo statističku povezanost povećanog rizika od CDI ili rCDI s uporabom zolpidema. Razlozi za ovakve rezultate mogu se naći u broju pacijenata uključenom u studije i u karakteristikama pacijenata uzetih u obzir prilikom analize. Naime, istraživanja koja su proveli Hu i sur. te Lalani i sur. uključivala su znatno veći broj ispitanika, između 36 190 (51) i 37 660 (57), dok istraživanja provedena na uzorku slične veličine kao i u ovom istraživanju nisu pronašla statistički značajnu povezanost (55). Dann i suradnici u svojim rezultatima predstavljaju zolpidem kao rizični čimbenik, ali u slučaju pacijenata koji su već u skupini visoko rizičnih pacijenata (56). Vidljivo je kako su malobrojne studije koje postoje vrlo heterogene što se tiče broja ispitanika te njihovih karakteristika. Stoga, može se zaključiti kako potencijal za povećanje rizika od rCDI uz uporabu zolpidema postoji, međutim, vjerojatno je potreban znatno veći broj ispitanika nego u ovom istraživanju.

Benzodiazepini prema nekim istraživačima nisu dovoljno bioraspoloživi u kolonu, niti se dovoljno specifično vežu na tamo prisutne GABA_A receptore, čime objašnjavaju nepostojanje povećanog rizika od CDI uz uporabu lijekova iz ove skupine (56). Ovo istraživanje, također, ne pokazuje povezanost pojave CDI i rCDI s uporabom benzodiazepina. Ovakve rezultate pokazuje još jedno istraživanje (55), iako Lalani i suradnici ukazuju kako uporaba benzodiazepina i gabapentina povećava rizik od CDI (51).

Antidepresivi su lijekovi koji djeluju tako da povećavaju razinu neurotransmitora, uglavnom serotonina i noradrenalina u sinapsama, međutim, njihovi precizni molekularni mehanizmi djelovanja nisu u potpunosti razjašnjeni, iako su lijekovi koji se koriste više od 50 godina. Zanimljivo je istraživanje koje ukazuje kako antidepresivi promjenom sastava mikrobioma

smanjuju simptome depresije što ukazuje na postojanje značajnih interakcija s crijevnim mikrobiomom (58). Prema istraživanjima na životinjskim modelima antidepresivi pokazuju antimikrobni učinak na bakterije mikrobioma, no nije poznato ispoljuje li se taj učinak u ljudskom mikrobiomu (50). Nadalje, povećana razina serotonina i noradrenalina u crijevnom lumenu može promovirati rast patogenih bakterija omogućujući njihovu međusobnu komunikaciju (58). Jedno je istraživanje pronašlo 36% veću incidenciju CDI u starijih Amerikanaca s depresijom, u odnosu na one koji ne pate od depresije. U istraživanju je naglašena uporaba antidepresiva kao potencijalni uzročnik povećanog rizika, iako nije moguće donijeti konačan zaključak jesu li osobe u većem riziku radi uporabe antidepresiva ili same bolesti (59). U velikom istraživanju koje je obuhvatilo čak 37 660 ispitanika Hu i suradnici zaključuju kako postoji povezanost između uporabe antidepresiva i CDI (57), međutim, značajan broj istraživanja nije pronašao povezanost (35,51,55,60), uključujući i ovo istraživanje. Moguće objašnjenje je nedovoljno detaljan uvid u obradu podataka u studijama koje donose zaključke o antidepresivima kao jedinstvenoj skupini lijekova bez podjele u barem osnovne skupine prema mehanizmu djelovanja. Naime, čak i kada se razmatraju antidepresivi iz skupine istog mehanizma djelovanja, npr. SSRI, treba uzeti u obzir mnogobrojne razlike koje imaju u nuspojavama te djelovanjima na metabolizam. Tako, primjerice, fluoksetin dovodi do smanjivanja tjelesne težine i ima dulje poluvrijeme eliminacije od ostalih lijekova iz skupine inhibitora povratnog unosa serotonina (59).

Pokazalo se kako atipični antipsihotici ulaze u interakcije s mikrobiomom te kako i kroz ove interakcije, osim ostalim brojnim učincima na organizam, doprinose razvoju metaboličkog sindroma. Ovakve su promjene primijećene u većem broju kod žena, nego kod muškaraca (61). Mehanizmi koji dovode do promjena u mikrobiomu nisu dovoljno istraženi, ali sve se više istražuju direktni antimikrobni učinci antipsihotika. Brojna su in vitro istraživanja ovo

potvrdila, a klinički dokazi upućuju na taksonomske promjene crijevnog mikrobioma (50). Tako je u istraživanju mikrobioma u djece na terapiji risperidonom uočeno značajno smanjenje u *Bacteroidetes* i *Firmicutes* sojevima koji su važni u zaštiti od patogena (62). Ne postoje još istraživanja koja bi povezala uporabu antipsihotika i rizik od CDI. Ovo istraživanje nije pronašlo povezanosti uporabe antipsihotika prve ili druge generacije i povećanog rizika od rCDI.

Antibiotici, H₂ antagonisti i inhibitori protonske pumpe, koji su već dokazani rizični čimbenici za CDI i rCDI, nisu se pokazali rizičnim čimbenicima u ovom istraživanju što se može objasniti raširenom uporabom ovih lijekova ili karakteristikama ispitanika uključenih u istraživanje.

Ostali rizični čimbenici identificirani za pojavu CDI i rCDI su starija dob, postojanje značajnih komorbiditeta prema Charlson Age- Comorbidity indeksu, boravak u bolnici u zadnja tri mjeseca, kardiovaskularne bolesti, kronična bubrežna bolest i demencija. Dvije najčešće neurodegenerativne bolesti su Alzheimerova i Parkinsonova bolest te je za obje bolesti dokazana promjena u sastavu mikrobioma. U Alzheimerovoj bolesti koju karakterizira ireverzibilno propadanje moždanih struktura zabilježen je smanjeni broj *Firmicutes* i *Actinobacteria* i povećanje broja *Proteobacteria* i *Bacteroidetes* sojeva (63). U slučaju Parkinsonove bolesti, koja dovodi do odumiranja dopaminergičkih neurona u bazalnim ganglijima i utječe na motoričke funkcije s čestim GIT simptomima, kao što su nadutost, konstipacija i abdominalna bol, zabilježene su brojne promjene u sojevima *Prevotellaceae* i *Enterobacteriaceae* (49). Patogeneza neurodegenerativnih bolesti je kompleksna, ali općenito se smatra kako dolazi do kronične upale, autoimunih procesa i stvaranja nefunkcionalnih proteina, a sve se više ispituje uloga gastrointestinalnog trakta. Naime, neravnoteža u crijevima dovodi do upalnog procesa koji dozvoljava veću propusnost za patogene bakterije koje u konačnici svojim endotoksinima aktiviraju neurodegenerativne procese. Novo istraživanje,

usmjereno upravo na povezanost *C. difficile* i neurološke bolesti ukazuje na povećanu razinu *Clostridioides* sojeva u odnosu na *Bifidobacterium*, međutim, nije provedeno sekvencioniranje sojeva čime nije dokazana povezanost s *C. difficile*. (49). Također, istraživanje provedeno u Švedskoj nije zabilježilo povećanu povezanost *C. difficile* s razvojem Parkinsonove bolesti (64). Unatoč tome, nekoliko zabilježenih studija slučaja koje bilježe poboljšanje kognitivnih funkcija u oboljelih od Alzheimerove bolesti nakon transplatacije fekalne mikrobiote u sklopu liječenja CDI, pokazuju kako je odnos mikrobioma i neurodegenerativnih bolesti potrebno bolje istražiti (49,65,66).

Istraživanje je pokazalo kako značajan broj pacijenata oboljelih od CDI i rCDI u terapiji ima lijek iz skupine psihofarmaka, a zbog mnogobrojnih metaboličkih učinaka ovih lijekova, a usto rastućeg interesa znanstvenika za razumijevanje povratnih interakcija mikrobioma i središnjeg živčanog sustava, važno je nastaviti razvijati istraživanja te prikupljati detaljne podatke o oboljelim pacijentima kako bi se omogućilo proučavanje veze između kronične uporabe lijekova iz skupine psihofarmaka i pojave recidivirajućih *C. difficile* infekcija. S kliničkog, ali i financijskog stajališta, važno je rano i učinkovito prevenirati širenje CDI među populacijom prepoznajući na vrijeme pacijente višeg rizika.

Ograničenja ovog istraživanja su to što je studija retrospektivna te monocentrična čime je onemogućena naknadna provjera podataka. Pacijenti koji su u mogućem slučaju prethodnih epizoda liječeni u drugoj ustanovi nisu u ovom istraživanju obuhvaćeni među podatke o rCDI. Također, nepoznati su podaci o *C. difficile* ribotipu, budući da sekvencioniranje nije provedeno.

6. ZAKLJUČAK

Radi širenja problema *Clostridioides difficile* infekcije na globalnoj razini, koja je promatrana i dalje primarno kao najčešći uzrok bolnički stečenog proljeva i onog uzrokovanog antibioticima, ali i zbog porasta incidencije infekcije u općoj populaciji, važno je nastaviti tražiti nove i istraživati dosad prepoznate rizične čimbenike. Na taj način moguće je identificirati pacijente visokog rizika te im dati dodatna upozorenja o preventivnim mjerama, a kliničarima omogućiti jasnije smjernice prilikom prepisivanja lijekova. Ovo istraživanje nije pronašlo statistički značajnu povezanost uporabe psihofarmaka i recidivirajućih *C. difficile* infekcija, međutim, psihofarmaci su vrlo kompleksna skupina lijekova čija je uporaba iznimno raširena, a nova saznanja o utjecaju mikrobioma na središnji živčani sustav i obrnuto upućuju na važnost novih istraživanja. Nadalje, detaljno prikupljanje podataka o oboljelima od CDI i rCDI te sudjelovanje u međunarodnim programima praćenja kretanja infekcije omogućuje pravovremenu reakciju u zdravstvenom sustavu i brzo širenje informacija među znanstvenicima.

7. LITERATURA

1. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, Poxton I, Brazier J, Duerden B, et al. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(12 SUPPL. 6):2–18.
2. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Izvješća o potrošnji lijekova [Internet]. Available from: https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/#Tablica_1
3. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: New developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(7):526–36.
4. Rodriguez C, Taminiau B, Van Broeck J, Delmée M, Daube G. *Clostridium difficile* infection and intestinal microbiota interactions. *Microb Pathog.* 2015;89:201–9.
5. Vaishnavi C. Established and potential risk factors for *clostridium difficile* infection. *Indian J Med Microbiol.* 2009;27(4):289–300.
6. Sheitoyan-Pesant C, Abou Chakra CN, Pépin J, Marcil-Héguy A, Nault V, Valiquette L. Clinical and Healthcare Burden of Multiple Recurrences of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 2016;62(5):574–80.
7. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:S1–21.
8. E. B. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare

- burden. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(SUPPL.6):5–12.
9. Kuijper EJ, Van Dissel JT, Wilcox MH. Clostridium difficile: Changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(4):376–83.
 10. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley T V., Paterson DL, Foster NF, et al. Asymptomatic Clostridium difficile colonization: Epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):1–11.
 11. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Péchiné S, Wilcox MH, et al. Understanding clostridium difficile colonization. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):1–29.
 12. Schäffler H, Breitrück A. Clostridium difficile - From colonization to infection. *Front Microbiol.* 2018;9(APR):1–12.
 13. Roo AC De, Regenbogen SE. Clostridium dif fi cile Infection : An Epidemiology Update. 2020;
 14. European Center for Disease Prevention and Control. ECDC-Healthcare-associated infections: Clostridium difficile infections. *Ecdc.* 2018;(June).
 15. 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. *C Can Med Assoc J.* 2004;171(5):466–72.
 16. Šamadan L, Jeličić M, Vince A, Papić N. Nonalcoholic fatty liver disease—a novel risk factor for recurrent clostridioides difficile infection. *Antibiotics.* 2021;10(7):1–13.
 17. McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM, Popovich MJ, Tian Y, Ufberg P, et al. The economic burden of Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):282–9.

18. Leffler DA, Lamont JT. Editorial: Not so nosocomial anymore: The growing threat of community-acquired clostridium difficile. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):96–8.
19. Mulherin DW, Hutchison AM, Thomas GJ, Hansen RA, Childress DT. Concordance of the SHEA-IDSA severity classification for Clostridium difficile infection and the ATLAS bedside scoring system in hospitalized adult patients. *Infection.* 2014;42(6):999–1005.
20. Cammarota G, Gallo A, Ianiro G, Montalto M. Emerging drugs for the treatment of Clostridium difficile. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019;24(1):17–28.
21. Centers US, Control D. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. 2019;
22. A R-R, de la Peña C, Troncoso-Cotal S, Guzmán C, Sánchez S. Emerging alternatives against Clostridioides difficile infection. *Anaerobe.* 2022;78(102638).
23. Tannock GW, Munro K, Taylor C, Lawley B, Young W, Byrne B, et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of Clostridium difficile-infected patients than does vancomycin. *Microbiology.* 2010;156(11):3354–9.
24. Krutova M, Wilcox M, Kuijper E. Clostridioides difficile infection: are the three currently used antibiotic treatment options equal from pharmacological and microbiological points of view? *Int J Infect Dis.* 2022;124:118–23.
25. Ford DC, Schroeder MC, Ince D, Ernst EJ. Cost-effectiveness analysis of initial treatment strategies for mild-to-moderate Clostridium difficile infection in hospitalized patients. *Am J Heal Pharm.* 2018;75(15):1110–21.
26. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A comparison of vancomycin

- and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):302–7.
27. Baines SD, O'Connor R, Freeman J, Fawley WN, Harmanus C, Mastrantonio P, et al. Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(5):1046–52.
 28. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):529–49.
 29. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1029–44.
 30. Reigadas E, van Prehn J, Falcone M, Fitzpatrick F, Vehreschild MJGT, Kuijper EJ, et al. How to: prophylactic interventions for prevention of *Clostridioides difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(12):1777–83.
 31. Madoff SE, Urquiaga M, Alonso CD, Kelly CP. Prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe*. 2020;61:102098.
 32. Asgary R, Snead JA, Wahid NA, Ro V, Halim M, Stribling JC. Risks and Preventive Strategies for *Clostridioides difficile* Transmission to Household or Community Contacts during Transition in Healthcare Settings. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(7):1776–82.

33. van Rossen TM, Ooijevaar RE, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Dekkers OM, Kuijper EJ, Keller JJ, et al. Prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(3):321–31.
34. Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP, et al. Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(2):222–30.
35. Voth E, Solanky D, Loftus EV, Pardi DS KS. Novel risk factors and outcomes in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(35):2019.
36. Hensgens MPM, Keessen EC, Squire MM, Riley T V., Koene MGJ, De Boer E, et al. *Clostridium difficile* infection in the community: A zoonotic disease? *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(7):635–45.
37. Bloomfield LE, Riley T V. Epidemiology and Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection: A Narrative Review. *Infect Dis Ther*. 2016;5(3):231–51.
38. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):1162–70.
39. Slimings C, Riley T V. Antibiotics and healthcare facility-associated *Clostridioides difficile* infection: Systematic review and meta-analysis 2020 update. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(7):1676–88.
40. Hensgens MPM, 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.
41. Le Bastard Q, Berthelot L, Soulillou JP, Montassier E. Impact of non-antibiotic drugs on the human intestinal microbiome. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(9):911–24.
 42. Aggarwal A, Mehta S, Gupta D, Sheikh S, Pallagatti S, Singh R, et al. Clinical & immunological erythematosus patients characteristics in systemic lupus Maryam. *J Dent Educ.* 2012;76(11):1532–9.
 43. Vieira-Silva S, Falony G, Belda E, Nielsen T, Aron-Wisnewsky J, Chakaroun R, et al. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. *Nature.* 2020;581(7808):310–5.
 44. Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, Al-azzam S, Alnasser Z. Antibacterial activity of statins: A comparative study of Atorvastatin, Simvastatin, and Rosuvastatin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012;11:1–5.
 45. Ressler AM, Patel A, Rao K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are not associated with increased risk of *Clostridioides difficile* infection: A propensity-score-matched case-control study. *Anaerobe.* 2021;72:102444.
 46. Suissa D, Delaney JAC, Dial S, Brassard P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of *Clostridium difficile*-associated disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(2):370–5.
 47. Permpalung N, Upala S, Sanguankeo A, Sornprom S. Association between NSAIDs and *clostridium difficile* -associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016.
 48. Francetić I. *Farmakoterapijski priručnik.* 2010. 799–821 p.

49. Biazzo M, Allegra M, Deidda G. Clostridioides difficile and neurological disorders: New perspectives. *Front Neurosci.* 2022;16.
50. Ait Chait Y, Mottawea W, Tompkins TA, Hammami R. Nutritional and therapeutic approaches for protecting human gut microbiota from psychotropic treatments. Vol. 108, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* Elsevier Inc; 2021. p. 110182.
51. Lalani F, Young EH, Panchal RM, Reveles KR. GABAergic but not antidepressant medications increase risk for clostridioides difficile infection in a National Cohort of veterans. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(9):1–6.
52. Medical C. a New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
53. Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1).
54. Stockman JA. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Yearb Pediatr.* 2011;2011:193–4.
55. Ström J, Tham J, Månsson F, Ahl J, Savidge TC, Dann SM, et al. The association between gaba-modulators and clostridium difficile infection - A matched retrospective case-control study. *PLoS One.* 2017;12(1):1–12.
56. Dann S, Aitken S, Ross C, Tessier MEM, Loeffelholz M, Koussoulas K, et al. Zolpidem Confers Disease Susceptibility to Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology.* 2015;148(4):S-727-S-728.

57. Hu S, Qeadan F, Alhmod T. Zolpidem Use Is a Potential Risk Factor for Clostridium difficile Colitis in Hospitalized Patients: A Large Case Control Study. *Off J Am Coll Gastroenterol*. 2018;113:625–6.
58. Lukić I, Getselter D, Ziv O, Oron O, Reuveni E, Koren O, et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1).
59. Rogers MAM, Greene M. T, Young VB, Saint S, Langa KM, Kao JY, et al. Depression, antidepressant medications, and risk of Clostridium difficile infection. *BMC Med*. 2013;11(1):121.
60. Abdelfatah M, Nayfe R, Nijim A, Enriquez K, Ali E, Watkins RR, et al. Factors predicting recurrence of clostridium difficile infection (CDI) in hospitalized patients: Retrospective study of more than 2000 patients. *J Investig Med*. 2015;63(5):747–51.
61. Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, McInnis MG, Elingrod VL. Interaction between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2017;37(3):261–7.
62. Bahr SM, Tyler BC, Wooldridge N, Butcher BD, Burns TL, Teesch LM, et al. Use of the second-generation antipsychotic, risperidone, and secondary weight gain are associated with an altered gut microbiota in children. *Transl Psychiatry*. 2015;5(9):e652–6.
63. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–11.
64. Kang X, Ploner A, Ludvigsson JF, Williams DM, Larsson H, Pedersen NL, et al.

Clostridium difficile infection and risk of Parkinson's disease: a Swedish population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2020;27(11):2134–41.

65. Park SH, Lee JH, Shin J, Kim JS, Cha B, Lee S, et al. Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1739–44.
66. Hazan S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report. *J Int Med Res.* 2020;48(6).

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime Katarina Šarić
Adresa Petrova 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
Broj mobitela +385 98 959 3981
e- mail katarinasaric10@gmail.com
Datum i mjesto rođenja 22.01.1993., Zagreb

OBRAZOVANJE

Datum (od-do) lipanj 2011.- rujan 2016.
Naziv institucije Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
Studij farmacije
Dodijeljene kvalifikacije Magistra farmacije
Odobrenje za samostalan rad (položen stručni ispit)
Razina prema nacionalnoj kvalifikaciji VSS
Datum (od-do) 2007.-2011.
Naziv institucije XI. gimnazija (opća gimnazija), Zagreb

RADNO ISKUSTVO

Radno mjesto Magistra farmacije
◦ Svakodnevno pružanje ljekarničke skrbi pacijentima, što uključuje izdavanje lijekova i medicinskih i drugih proizvoda, izradu magistralnih i galenskih pripravaka, savjetovanje pacijenata i osiguravanje sigurne uporabe lijekova
◦ Nabava i opskrba lijekovima i medicinskim i drugim proizvodima
◦ Razumijevanje i pridržavanje financijskog plana ljekarne
◦ Osiguranje pravilnog vođenja i čuvanja obvezne ljekarničke dokumentacije
◦ Mentorstvo studenata u sklopu Stručnog osposobljavanja za ljekarnike Farmaceutsko- biokemijskog fakulteta, Sveučilište u Zagrebu
Datum (od- do) kolovoz 2017.- danas
Naziv institucije Gradska ljekarna Zagreb
Datum (od- do) ožujak 2017.- kolovoz 2017.
Naziv institucije Zdravstvena ustanova Ljekarne Lipa

OSOBNJE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

STRANI JEZICI engleski (C1)
njemački (A2)

RAČUNALNE VJEŠTINE	Vješto baratanje Windows operativnim sustavima, MS Office-om, korištenje Interneta i e-mail-a te pretraživanje baza podataka
VOZAČKA DOZOLA	B kategorija
OSTALE VJEŠTINE	Sviranje glasovira