

UDK BROJEVI:
616.98-036:579.852(497.11)"2013/2017"

DOI: <https://doi.org/10.5937/ZZ1903013U>

OCCURRENCES OF INFECTIONS CAUSED BY THE BACTERIA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ON THE TERRITORY OF BELGRADE

OBOLEVANJE I UMIRANJE OD INFEKCIJA UZROKOVANIH BAKTERIJOM *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* NA TERITORIJI BEOGRADA

Andrea Uzelac Škorić¹, Mila Uzelac¹, Milan Škorić¹, Dušan Durlević¹, Slavica Maris¹, Marija Milić¹

SUMMARY

Introduction/Aim: The aim of the study was to show the characteristics of infections caused by the bacteria *Clostridium difficile* (*C. difficile*) originating in the territory of Belgrade in the period between 2013 and 2017.

Methods: Data for this report was collected from the reports of infectious diseases and hospital infections, as well as surveys of the patients, medical documentation, and from annual reports on the prevention, treatment and elimination of infectious diseases. Results of epidemiological and laboratory testing were also included. Incidence rates, mortality rates and proportions were used in analysis.

Results: In the observed 5 year period the incidence rate was between 34.0/100,000 (2013) and 75.1/100,000 (2016). The mortality rate ranged between 1.1/100,000 (2013) and 2.1/100,000 (2016). The highest average incidence rates were observed in the elderly. Most cases of mortality belonged to the age category 70 and more years of age (11.3/100,000) and were the smallest in the age group 30-39 years (0.1/100,000). Infections with *C. difficile* were most common in the month of March (608 affected, with an incidence rate of 11.3/100,000). In the observed period there were 12 registered epidemics with 51 cases.

Conclusion: The effective prevention and control of the *C. difficile* infection is predicated upon the continuation of active implementation of disease management in accordance with the incidence rate.

Keywords: *Clostridium difficile*, incidence, mortality

SAŽETAK

Uvod/Cilj: Cilj ove deskriptivne studije je da se analizira kretanje obolevanja i umiranja od infekcija uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile* (*C. difficile*) nastalih na području Beograda u periodu od 2013. do 2017. godine.

Metode: Za prikaz ovog rada, korišćeni su podaci iz prijave zaraznih bolesti i prijave bolničkih infekcija, kao i ankete obolelih, medicinska dokumentacija, godišnji izveštaji o radu na sprečavanju, suzbijanju i eliminaciji zaraznih bolesti i rezultati epidemioških i laboratorijskih ispitivanja. U analizi podataka korišćene su stope incidencije, stope mortaliteta i proporcije.

Rezultati: U Beogradu stopa incidencije za infekcije uzrokovane *C. difficile* se kretala od 34,0/100.000 u 2013. godini do 75,2/100.000 u 2016. godini, a stopa mortaliteta od 1,1/100.000 u 2013. godini do 2,1/100.000 u 2016. godini. Kod najstarijih zabeležene su najveće prosečne stope incidencije. Najviša prosečna stopa mortaliteta je bila u uzrastu 70 i više godina (11,3/100.000), a najniža u uzrastu 30-39 godina (0,07/100.000). Infekcije *C. difficile* su pokazale sezonski karakter sa pikom u martu mesecu (608 obolelih, stopa incidencije 36,6/100.000). U periodu 2013-2016. godine registrovano je 12 epidemija sa 51 obolelom osobom.

Zaključak: Nastavak aktivnog sprovođenja nadzora praćenjem incidencije, preduslov je za prevenciju i suzbijanje infekcija uzrokovanih bakterijom *C. difficile*.

Ključne reči: *Clostridium difficile*, incidencija, mortalitet

Uvod

Infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridium difficile* predstavljaju veliki javno-zdravstveni problem kako svuda u svetu, tako i u Srbiji (1). *Clostridium difficile* je sporegena, gram pozitivna anaerobna bakterija, koja

je prvi put izolovana 1935. godine iz stolice novorođenčadi, a 1978. godine je povezana sa nastankom pseudomembranoznog enterokolitisa. Sposobnost stvaranja spora omogućava bakteriji da preživi u sredinama (npr. na suvim površinama) gde ne postoje uslovi za njen aktivan rast duži vremenski

¹ Institute of Public Health of Belgrade, Serbia (Gradski zavod za javno zdravlje Beograd, Srbija)

period (2).

Dva najvažnija faktora rizika za oboljevanje jesu izloženost pacijenata prekomernoj upotrebi (zloupotrebi) antibiotika, posebno antibiotika širokog spektra dejstva i boravak osoba u bolničkim ustanovama radi lečenja (3,4). Drugi autori navode da ogroman značaj za nastanak ove infekcije imaju: starija životna dob, hirurška intervencija na gastrointestinalnom traktu, plasiranje nazogastričnih tubusa, primena terapije za redukciju želudačne kiseline (najčešće inhibitori protonske pumpe), kao i pridružena tj. komorbiditetna stanja, posebno inflamatorne bolesti creva (5-11).

Kao odgovor na porast oboljevanja i umiranja od ovih infekcija, Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. European Center for Disease prevention and Control-ECDC) u saradnji sa Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centers for Disease prevention and Control – CDC) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), sačinili su preporuke za nadzor nad infekcijama uzrokovanim *C. difficile* (1). Standardizovan periodičan ili kontinuiran nadzor nad novoobolelima od infekcija prouzrokovanih *C. difficile* u cilju praćenja incidencije je predušlov za prevenciju i suzbijanje ovih infekcija. Mikrobiološki podaci unapređuju kvalitet nadzora nad ovim infekcijama i omogućavaju uvid u promene epidemioloških karakteristika infekcija prouzrokovanih *C. difficile* (1).

Po metodologiji i preporukama ECDC, u Srbiji se po prvi put zajedno sa ostalim evropskim zemljama, u periodu od 01.10.2018. do 31.03.2019. godine, sprovodio nadzor nad infekcijama uzrokovanim *C. difficile* i utvrđivanje ribotipa toksigenih sojeva u referentnoj mikrobiološkoj laboratoriji Instituta za javno zdravlje u Nišu.

Cilj ovog rada je bio da se analizira kretanje oboljevanja i umiranja od infekcija uzrokovanih *C. difficile* na teritoriji Beograda u periodu 2013 – 2017. godine.

Metode

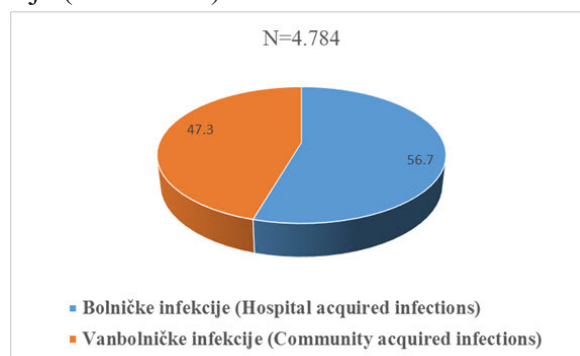
U okviru ove deskriptivne studije, podaci o oboljevanju od infekcija uzrokovanih *C. difficile* na teritoriji Beograda su dobijeni iz prijave zaraznih bolesti i prijave bolničkih infekcija Gradskog zavoda za javno zdravlje (GZZJZ), kao i iz godišnjih izveštaja o radu na sprečavanju, suzbijanju i eliminaciji zaraznih bolesti GZZJZ. Takođe su korišćeni podaci epidemioloških i laboratorijskih ispitivanja GZZJZ za period 2013–2017. godine. U cilju sagledavanja kretanja oboljevanja od infekcija

uzrokovanih *C. difficile* izračunate su stope incidencije. Za izračunavanje stopa incidencije, kao brojilac korišćen je broj novoobolelih od infekcije pruzrokovane *C. difficile* za posmatranu godinu, a za imenilac broj stanovnika sredinom 2011. godine (1.659.440), jer je to poslednja godina popisa stanovništva za grad Beograd. U cilju sagledavanja strukture oboljevanja od bolničkih i vanbolničkih infekcija među svim infekcijama uzrokovanim *C. difficile* korišćene su proporcije.

Mortalitetni podaci dobijeni su iz prijava smrti od zaraznih bolesti GZZJZ. Za izračunavanje stopa mortaliteta, kao brojilac korišćen je broj umrlih od infekcije pruzrokovane *C. difficile* za posmatranu godinu, a za imenilac broj stanovnika Beograda sredinom 2011. godine.

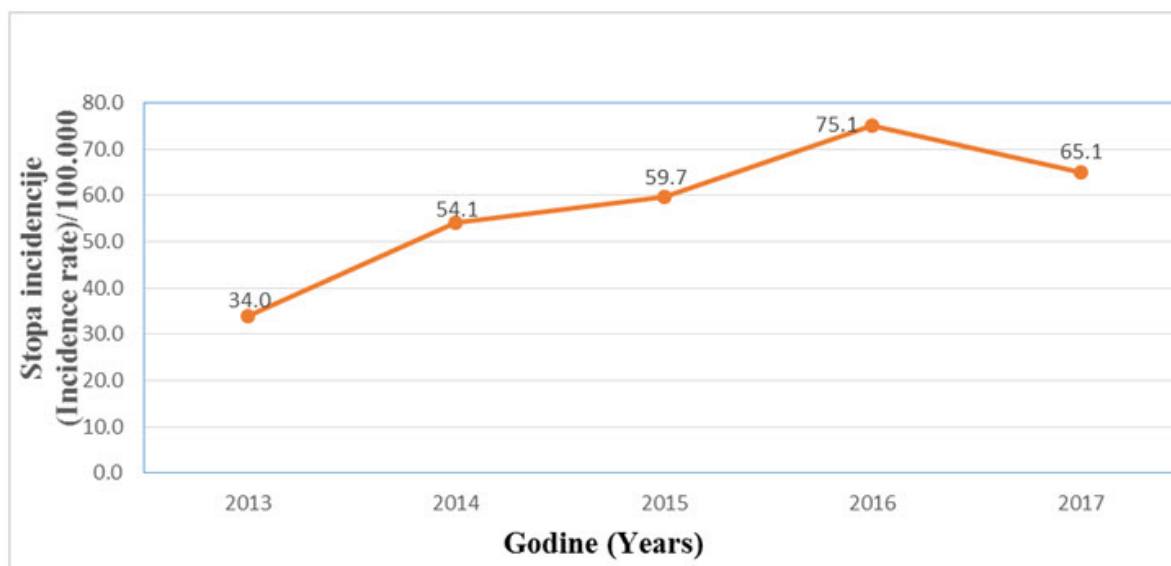
Rezultati

U periodu od 2013. do 2017. godine, na teritoriji Beograda prijavljeno je 4.784 obolelih od infekcija uzrokovanih bakterijom *C. difficile*, od kojih 56,7% (2.714) činile su bolničke, a 47,3% (2.070) vanbolničke infekcije (Grafikon 1).



Grafikon 1. Učestalost bolničkih i vanbolničkih infekcija uzrokovanih bakterijom *C. difficile* među svim infekcijama uzrokovanim bakterijom *C. difficile*, Beograd, 2013 – 2017. godine
Figure 1. Frequency of hospital and community acquired infections caused by *C. difficile* as part of total *C. difficile* infections, Belgrade, 2013 – 2017

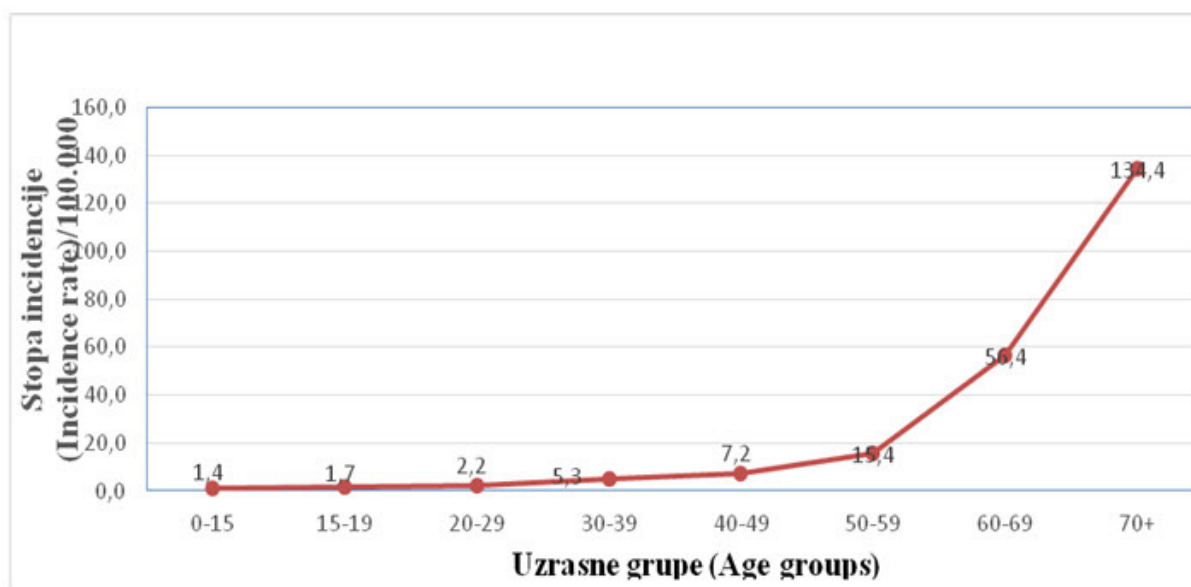
U istom periodu stopa incidencije infekcija uzrokovanih *C. difficile* se kretala od 34.0/100.000 (2013. godine) do 75.1/100.000 (2016. godine), dok je prosečna stopa iznosila 57.7/100.000. (Grafikon 2).



Grafikon 2. Stope incidencije (na 100.000) za infekcije uzrokovane *C. difficile*, Beograd, 2013–2017. godine

Figure 2. Incidence rates (per 100.000) of infections caused by *C. difficile*, Belgrade, 2013-2017

Najviše prosečne stope incidencije infekcija *C. difficile* su bile u uzrasnim grupama 70 i više godina (134,4/100.000) i 60-69 godina (56,4/100.000), a najniže u uzrasnim grupama 0-15 (1,4/100.000) i 15-19 (1,7/100.000) (Grafikon 3).

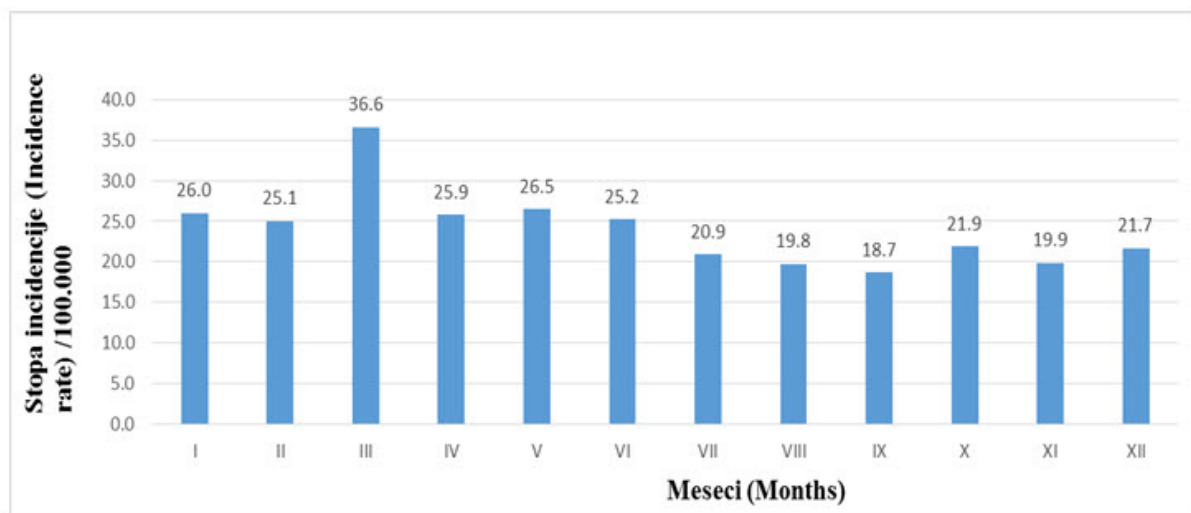


Grafikon 3. Prosečne uzrasno specifične stope incidencije (na 100.000) infekcija uzrokovanih *C. difficile* u Beogradu, 2013-2017. godine

Figure 3. Average age-specific incidence rates (per 100.000) for infections caused by *C. difficile*, Belgrade 2013-2017

U odnosu na sezonu javljanja, u poslednjih pet godina, najveća prosečna stopa inci-

dencije je zabeležena u martu mesecu i iznosi-
la je 36.6/100.000 (Grafikon 4).

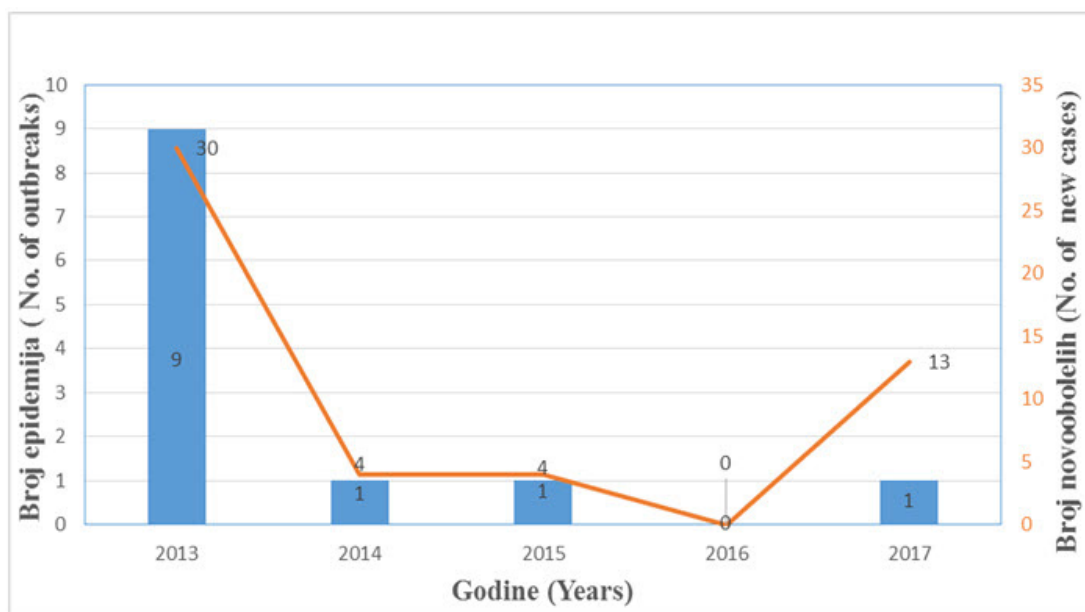


Grafikon 4. Prosečne stope incidencije (na 100.000) za infekcije uzrokovane *C. difficile* po mesecima, Beograd, 2013–2017. godine

Figure 4. Average incidence rates (per 100.000) for *C. difficile* infections by months, Belgrade, 2013-2017

U poslednjih pet godina sa dijagnozom Enterocolitis per *C. difficile*, ukupno je registrovano 12 epidemija u zdravstvenim ustano-

vama na teritoriji Beograda i 51 obolela osoba (Grafikon 5).

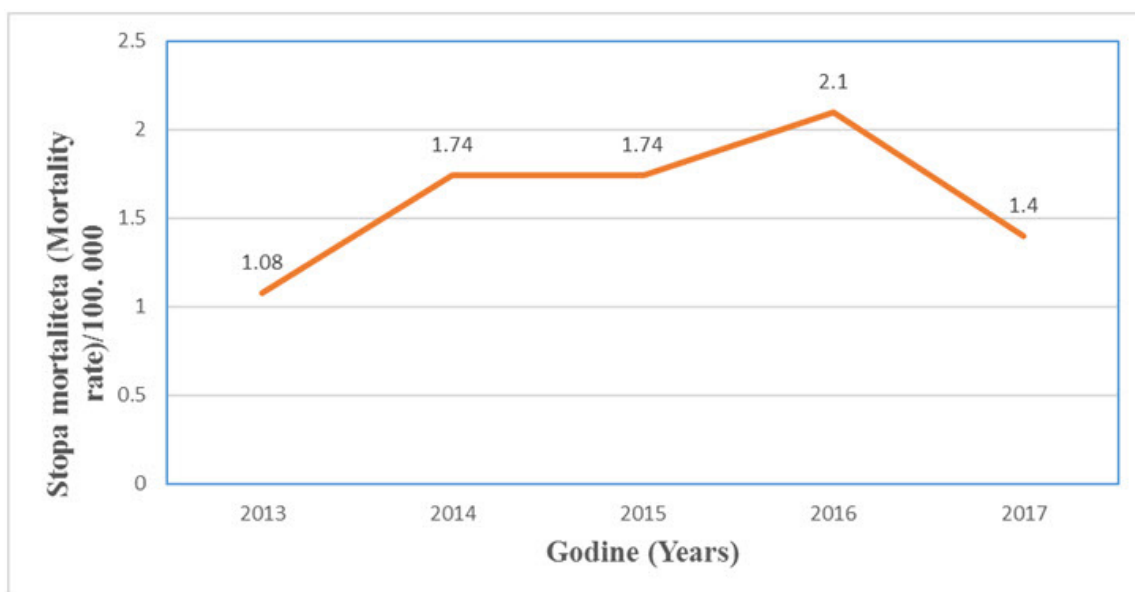


Grafikon 5. Broj epidemija i novoobolelih u epidemijama uzrokovanim *C. difficile*, Beograd, 2013–2017. godine

Figure 5. Number of epidemics and new cases of infections caused by *C. difficile*, Belgrade, 2013-2017

Usled infekcija prouzrokovanih *C. difficile* umrlo je, u petogodišnjem period, 135 osoba, a stopa mortaliteta se kretala od 1,1/100.000 (2013. godine), do 2,1/100.000

(2016. godine) (Grafikon 6). Prosečna stopa mortaliteta za posmatrani period je iznosila 1,6/100.000.

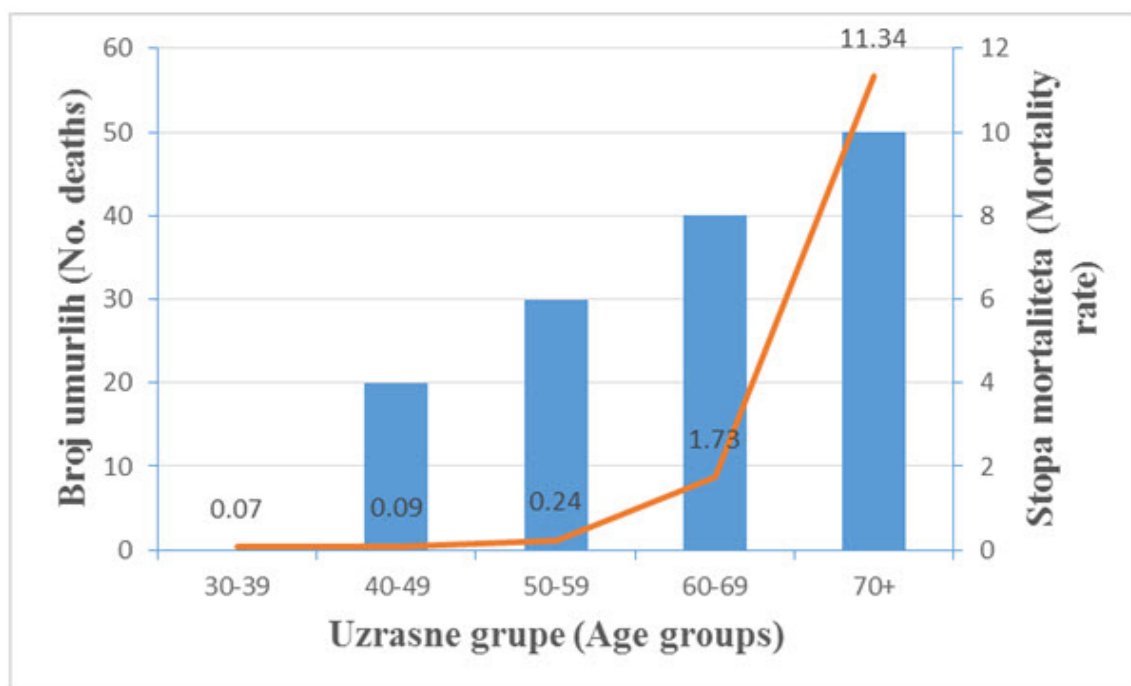


Grafikon 6. Stope mortaliteta (na 100.000) od infekcija izrokovanih *C. difficile*, Beograd, 2013–2017. godine

Figure 6. Mortality rates (per 100.000) of infections caused by *C. difficile*, Belgrade, 2013-2017

U periodu 2013 – 2017. godine, najviša prosečna uzrasno-specifična stopa mortaliteta je iznosila 11,3/100.000 u uzrasnoj grupi 70 i

više godina, a najniža u uzrasnoj grupi 30-39 (0,07/100.000) (Grafikon 7).



Grafikon 7. Prosečan broj umrlih i prosečne uzrasno-specifične stope mortaliteta (na 100.000) za infekcije uzrokovane *C. difficile*, Beograd, 2013– 2017. godine

Figure 7. Average number of deaths and average age-specific mortality rates (per 100.000) for infections caused by *C. difficile*, Belgrade, 2013-2017

Diskusija

U periodu 2013–2017. godine, na teritoriji Beograda registrovano je 4.784 obolelih od infekcija uzrokovanih bakterijom *C. difficile* (prosečna stopa incidencije 57,6/100.000), a svaka druga je bila bolnička infekcija. U studiji rađenoj 2011. godine u SAD, registrovano je 15.461 slučajeva infekcija uzrokovanih *C. difficile*. Većinu infekcija (65,8%) činile su bolničke, a manji deo (24,2%) vanbolničke infekcije (12). Prosečna stopa incidencije je iznosila 48,2/100.000 (12). U Nemačkoj, 2012. godine, stopa incidencije infekcija uzrokovanih *C. difficile* je bila 83/100.000 (13), a u Švedskoj u periodu 2012-2016. godine, 85/100.000 (14). Realnu učestalost *C. difficile* u zemljama u razvoju teško je proceniti, pošto je svest o značaju problema obolevanja od *C. difficile* u tim zemljama na niskom nivou, a sprovođenje nadzora i dijagnostičke procedure su ograničeni. U 2018. godini, sprovedena je studija kako bi se utvrdila prevalencija i incidencija obolevanja od *C. difficile* u zemljama u razvoju srednje i istočne Afrike, Azije, Latinske Amerike i Kine i dobijeni rezultati pokazuju da je prevalencija iznosila 15%, a stopa incidencije 8,5/10.000 pacijenata-dana (15).

U Beogradu najveći broj osoba sa infekcijom *C. difficile* je bio u uzrasnoj grupi 70 i više godina (prosečna stopa incidencije 134,4/100.000), a zatim u uzrastu 60-69 godina (56,4/100.000). Druge studije, takođe, pokazuju da su ove infekcije najčešće kod starijih. U studiji rađenoj 2010-2013. godine obuhvaćeno je 11.751 pacijenta sa *C. difficile* u istočnoj Evropi. Većina pacijenata sa *C. difficile* je imala 60 i više godina (83,4%), a svega 11,9% je bilo uzrasta 40-60 godina i 4,7% manje od 40 godina (16).

Povećan rizik za nastanak infekcija uzrokovanih *C. difficile* je kod starijih osoba, što je povezano sa slabljenjem imunog sistema, promenama u crevnoj flori koja se javlja u toj starosnoj dobi (17), i sa većim brojem komorbiditetnih oboljenja (18), poduženom hospitalizacijom, kao i sa povećanom upotrebom antibiotika (19) i drugih lekova (20).

U posmatranom petogodišnjem periodu na teritoriji Beograda, najviše obolelih prijavljeno je u mesecu martu i stopa incidencije u tom mesecu je iznosila 36,6/100.000. U SAD, u periodu 2001–2010. godine bilo je 2,3 miliona pacijenata sa infekcijom uzrokovanom *C. difficile*, a najveći broj obolelih bio je u toku zimskih meseci (1,5/1000 pacijenata-dana) (21). Međutim, u studiji koja je obuhvatila Severnu Ameriku, Evropu i Okeaniju, infek-

cije *C. difficile* su imale sezonski karakter i najčešće su bile u proleće, a najređe tokom leta i jeseni (22). Smatra se da je razlog za takvo sezonsko javljanje *C. difficile* povezano sa povećanom upotrebom antibiotika u periodu kada se javljaju pikovi infekcija uzrokovanih *C. difficile* (23).

U našoj studiji, u posmatranom periodu u zdravstvenim ustanovama na teritoriji Beograda, prijavljeno je 12 epidemija i 51 obolela osoba. U studiji koja je rađena u Americi 2013. godine opisana je intrahospitalna epidemija sa 11 obolelih i konstatovano je da su epidemije verovatno nastale zbog propusta u održavanju higijene u bolničkoj sredini i ne sprovođenju pravilne higijene ruku (24).

U Beogradu, u posmatranom petogodišnjem periodu, prosečna uzrasno-specifična stopa mortaliteta je iznosila 11,3/100.000 u uzrasnoj grupi starijoj od 70 godina, a svega 0,07/100.000 kod osoba uzrasta 30-39 godina (0,07/100.000). U studiji sprovedenoj u Americi dobijeni su slični rezultati. Najveće vrednosti mortaliteta su bile kod najstarijih (8,8%), zatim kod odraslih (6,9%), a najmanje kod dece (3,1%). Najčešći komorbiditeti umrlih pacijenata su bili septikemija, akutna bubrežna insuficijencija, pneumonija i urinarna infekcija (25).

Zaključak

Bolničke infekcije prouzrokovane *C. difficile* predstavljaju i dalje veliki problem u sekundarnim i tercijarnim zdravstvenim ustanovama širom sveta, pa i na teritoriji Beograda.

U cilju redukcije broja ovih infekcija neophodno je kontinuirano raditi na sprovođenju mera prevencije i suzbijanja *C. difficile* infekcija. Neophodna je racionalna upotreba antibiotika, sprečavanje horizontalnog širenja *C. difficile* sa pacijenta na pacijenta u zdravstvenim ustanovama i redovno sprovođenje nadzora nad ovim infekcijama.

Literatura

1. Protocol for surveillance. Cited 21 April, 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/clostridium-difficile-infections>
2. Uputstvo za prevenciju i suzbijanje bolničkih infekcija izazvanih bakterijom *Clostridium difficile*. Sl. glasnik br. 52/13. Dostupno na: https://ikvbnv.ns.ac.rs/old/dokumenta/uputstvo_bolnicke_infekcije.pdf
3. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1011–9.
4. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney

MP. Clostridium difficile-associated diarrhoea in hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25:101–9.

5. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1001–10.

6. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:339–44.

7. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Infl Am Bowel Dis* 2008; 14:1432–42.

8. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile – associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990; 162:678–84.

9. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:225–33.

10. Vesteinsdottir I, Gudlaugsdottir S, Einarsdottir R, Kalaitzakis E, Sigurdardottir O, Bjornsson ES. Risk factors for Clostridium difficile toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2601–10.

11. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimen Pharmacol Ther* 2011; 34:1269–81.

12. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Ghinwa K, Dumyati GK, et al. Burden of Clostridium difficile Infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372:825–834.

13. Lubbert C, Zimmermann L, Borchert J, Horner B, Mutters L, Rodloff AC. Epidemiology and Recurrence Rates of Clostridium difficile Infections in Germany: A Secondary Data Analysis. *Infect Dis Ther* 2016; 5(4):545–54.

14. Rizzardi K, Noren T, Aspevall O, Makitalo B, Toepfer M, Johansson A, Akerlund T. National Surveillance for Clostridioides difficile Infection, Sweden, 2009–2016. *Emerg Infect Dis* 2018; 24(9):1617–25.

15. Curcio A Cané A, Fernández FA, Correa J. Clostridium difficile-associated Diarrhea in Developing Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Ther* 2019; 8:87–103.

16. Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovich PA, Csako BD et al. Burden of Clostridium difficile infection between 2010 and 2013: Trends and

outcomes from an academic center in Eastern Europe. *World J Gastroenterol* 2015; 21(21):6728–35.

17. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE* 2010; 5(5):e10667.

18. Tartof SY, Yu KC, Wei R, Tseng HF, Jacobsen SJ, Rieg GK. Incidence of polymerase chain reaction-diagnosed Clostridium difficile in a large high-risk cohort, 2011–2012. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(9):1229–38.

19. Owens RC, Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46(Suppl 1):S19–31.

20. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for Clostridium difficile susceptibility. *Microbiome* 2014; 2:42.

21. Argamany JR, Aitken SR, Lee GC, Boyd NK, Reveles KR. Regional and seasonal variation in Clostridium difficile infections among hospitalized patients in the United States, 2001–2010. *Am J Infect Control* 2015; 1;43(5): 435–40.

22. Furuya- Kanamori L, McKenzie SJ, Yakob L, Clark J, Paterson DL, Riley TV, et al. Clostridium difficile Infection Seasonality: Patterns across Hemispheres and Continents – A Systematic Review. *PLoS One* 2015; 10(3):e0120730.

23. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:742–50.

24. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366(9491):1079–84.

25. Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K. National age group trends in Clostridium difficile infection incidence and health outcomes in United States Community Hospitals. *BMC Infect Dis* 2016; 16:682.

Conflict of interest: None declared.

Received (primljen): 08/14/2019

Revised (revizija): 09/25/2019

Accepted (prihvaćen): 09/27/2019

Online first: 09/30/2019

Kontakt: prim dr. Andrea Uzelac Škorić, Gradski zavod za javno zdravlje Beograd, ul. Bulevar despota Stefana 54a, 11000 Beograd, Srbija; e-mail: andrea.uzelac@zdravlje.org.rs

Correspondence to: prim dr. Andrea Uzelac Škorić, Institute of Public Health of Belgrade, Bulevar despota Stefana 54a, 11000 Belgrade, Serbia, e-mail: andrea.uzelac@zdravlje.org.rs