

*Originalni rad/
Original article*

UTICAJ MIKROBIOLOŠKE EFIKASNOSTI
VANKOMICINA I METRONIDAZOLA NA
POJAVU RELAPSA *CLOSTRIDIUM*
DIFFICILE INFEKCIJE

EFFECT OF MICROBIOLOGICAL EFFICACY
OF VANCOMYCIN AND METRONIDAZOLE
TO RELAPSE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*
INFECTION

Slađana Mukić¹, Nadica Kovačević^{2,3}

Correspondence to:

dr Slađana Mukić

Centar za higijenu i humanu ekologiju
Zavod za javno zdravlje Valjevo
Vladike Nikolaja 5, 14000 Valjevo
e-mail: sladjanamukic@gmail.com
telefon: +381607052688

¹ Zavod za javno zdravlje Valjevo, Centar za higijenu i humanu ekologiju, Valjevo, Srbija

² Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za infektivne bolesti

³ Klinički Centar Vojvodine, Klinika za infektivne bolesti, Novi Sad, Srbija

Ključne reči

Clostridium difficile, toksin, vankomicin, metronidazol.

Key words

Clostridium difficile toxin, vancomycin, metronidazole

Sažetak

Uvod. Infekcije uzrokovane sa *Clostridium difficile* (CDI) predstavljaju najčešću formu nozokomijalnih dijareja kod odraslih. Istraživanja su pokazala da fekalni nivo toksina CD može imati uticaja na težinu kliničke slike i stopu smrtnosti. **Materijal i metode.** Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna klinička studija rađena na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog Centra Vojvodine u periodu od januara 2015. godine do januara 2019. godine. Mikrobiološka efikasnost primenjenih terapijskih protokola se procenjivala u odnosu na eliminaciju toksina *C. difficile* iz stolice. **Rezultati.** Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 304 bolesnika koji su u inicijalnoj epizodi CDI lečeni metronidazolom (138 bolesnika) ili vankomicinom (166 bolesnika) u trajanju od 10 dana. Metronidazol je bio uspešan u eliminaciji toksina kod 100/138 (72,46%) bolesnika, a vankomicin kod 148/166 (89,15%) (Fisher test, $p=0,0024$). Bolesnici lečeni metronidazolom kod kojih je registrovana perzistencija toksina *C. difficile* u stolici nakon završene terapije, su imali relaps u 12/38 (30,8%) slučajeva, a bolesnici lečeni vankomicinom u 6/34 (17,6%) slučajeva ($p>0.005$). **Zaključak.** Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je vankomicin efikasniji u odnosu na metronidazol u eliminaciji toksina *C. difficile* iz crevnog trakta ali nismo dokazali da perzistencija toksina *C. difficile* u stolici nakon uspešno završene terapije prve epizode CDI utiče statistički značajno na pojavu relapsa ni kod bolesnika lečenih metronidazolom, ni kod bolesnika lečenih vankomicinom.

UVOD

Infekcije uzrokovane sa *Clostridium difficile* (CDI) predstavljaju najčešću formu nozokomijalnih dijareja kod odraslih (1, 2). CDI su bile uzrok 453000 prvih epizoda i 83000 rekurentnih infekcija, a povezane su sa 29000 smrtnih ishoda u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) u toku 2011. godine (3). Najpoznatiji faktori rizika za nastanak CDI su: upotreba antibiotika, prolongirana hospitalizacija i starosna dob. Normalna crevna flora ima protektivno dejstvo prema kolonizaciji patogenih bakterija i razvoju infekci-

je. Primena antibiotika širokog spektra narušava stabilnost crevne mikrobiote i povećava rizik od pojave CDI (4, 5, 6, 7, 8).

U terapiji inicijalne epizode CDI primenjuju se dva standardna terapijska režima: metronidazol i vankomicin. Metronidazol je dugo predstavljao lek prvog izbora jer je imao istu kliničku efikasnost u terapiji CDI, a osnovna prednost nad vankomicinom je bila njegova niska cena. Međutim, klinička istraživanja poslednjih godina ukazuju na veću kliničku efikasnost vankomicina (9).

Prema preporukama vodiča Američkog društva za infektivne bolesti (IDSA) i Američko društvo za epidemiologiju (SHEA) ⁽¹⁰⁾, vankomicin ima prednost nad metronidazolom u svim inicijalnim epizodama bolesti, a ne samo kod pacijenata sa težom kliničkom slikom, kako je definisano u vodiču iz 2010. godine ⁽¹¹⁾.

Metronidazol se navodi kao lek izbora u inicijalnoj fazi terapije CDI u slučaju kada nije moguća primena vankomicina. Glavni limitirajući faktori za primenu vankomicina su visoka cena i opasnost od razvoja vankomicin-rezistentnih enterokoka (VRE), zbog čega je dugo smatran "rezervnim" medikamentom ^(12, 13). Savremeni pristup lečenju ipak daje prednost efikasnosti primenjene terapije u odnosu na cenu ⁽¹⁰⁾. Pri izboru terapije inicijalne epizode CDI osim kliničke efikasnosti u regresiji dijareje važno je uzeti u obzir i faktore rizika za relaps jer je cilj savremenih terapijskih strategija uspešno izlečenje bez pojave relapsa koji se prema istraživanjima javlja u 10-30% slučajeva ^(13, 14, 15). Značaju ovog problema doprinose i podaci da je kod bolesnika, kod kojih se relaps javi prvi put, šansa za razvoj novih relapsa povećana na 45-65% ^(15,16). Uzrok rekurentnih infekcija leži u činjenici da nijedan antibiotik ne eliminiše spore *C. difficile* iz crevnog trakta. Nakon uspešnog terapijskog odgovora u inicijalnoj epizodi bolesti, endogene spore u redukovanoj normalnoj bakterijskoj flori crevnog trakta germinacijom prelaze u vegetativne oblike koji proizvode toksin i ponovo dovode do razvoja dijarealnog sindrom ^(14, 15, 16). Ove promene se obično dešavaju u prva 2-3 meseca nakon kompletno sprovedene terapije dok je protektivna mikroflora u crevima još uvek destabilizovana. Kliničke studije su pokazale da se 97% relapsa javlja u prve 4 nedelje nakon završene terapije (prosečno za 7 dana). Kasnija pojava rekurentne infekcije koja se opisuje u nekim studijama (za 4-8 nedelja) najverovatnije je uzrokovana novom egzogenom infekcijom dok crevna mikroflora još uvek nije stabilizovana ^(8, 15, 16). Istraživanja su pokazala da fekalni nivo toksina CD može imati uticaja na težinu kliničke slike i stopu smrtnosti ⁽¹¹⁾. Perzistencija toksina *Clostridium difficile* (*C. difficile*) u stolici bolesnika, uprkos uspešne regresije kliničkih simptoma CDI, dokumentovan je fenomen u prethodnim studijama, ali je njegov klinički značaj ostao nejasan ^(17, 18).

Ciljevi ovog rada su bili: ispitivanje efikasnosti vankomicina i metronidazola u eliminaciji toksina *C. difficile* iz crevnog trakta nakon završene terapije prve epizode CDI i ispitivanje uticaja perzistencije toksina *C. difficile* na pojavu relapsa.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna klinička studija rađena na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog Centra Vojvodine u periodu od januara 2015. godine do januara 2019. godine. CDI je definisana kao pojava dijareje (podrazumeva 3 neformirane stolice tokom 24 časa) sa laboratorijski dokazanim prisustvom toksina *C. difficile* u stolici. Relaps je označavao pojavu dijareje posle uspešno završene terapije prve epizode bolesti sa ponovo pozitivnim nalazom toksina *C. difficile* u stolici u periodu od 60 dana. U studiju su uključeni bolesnici stariji od 18 godina sa dijarejom i laboratorijski dokazanim prisustvom toksina *C. difficile* u stolici. Iz studije su isključeni bolesnici kod kojih je mikrobio-

loški dokazano prisustvo drugog infektivnog agensa u crevima (osim *C. difficile*) ili je endoskopski dokazano oboljenje creva koje nije u vezi sa *C. difficile*. Uvidom u medicinsku dokumentaciju dobijeni su podaci o glavnim simptomima oboljenja, laboratorijskim analizama stolice, laboratorijskim analizama krvi, konkomitantnoj primeni antibiotika tokom terapije prve epizode CDI, prisustvu komorbiditetnih stanja (operativni zahvati, šećerna bolest, maligniteti, kardio-vaskularna, gastrointestinalna, imunološka i neurološka oboljenja) i primenjenom terapijskom režimu (metronidazol/vankomicin) u lečenju prve epizode CDI. Identifikacija toksina *C. difficile* u stolici je rađena imunoenzimskim testom – ELISA (RIDASCREEN *C. difficile* Toxin A/B (C0801), R-Biopharm AG, Germany). Bakterijske kulture uzoraka stolice na *Salmonelle*, *Shigele*, *Campylobacter* i *Yersiniju*, kao i pregledi stolice na jaja parazita i ciste protozoa su rađeni u cilju isključivanja drugih uzročnika crevne infekcije.

Mikrobiološka efikasnost primenjenih terapijskih protokola se procenjivala u odnosu na eliminaciju toksina *C. difficile* iz stolice. Terapijski protokol se smatrao mikrobiološki efikasnim ukoliko je po završenom lečenju CDI test na prisustvo toksina *C. difficile* u stolici bio negativan, što je označeno kao **eliminacija toksina**. **Perzistencija toksina** je označavala pozitivan test na prisustvo toksina *C. difficile* 10. dana po uvođenju terapije.

Statistička obrada podataka izvršena je statističkim paketom i programom SPSS 21.0 Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara su korišćene standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni (n) brojevi, relativni brojevi (%), aritmetička sredina(), standardna devijacija (SD), intervalne vrednosti (max i min). Za procenu statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata korišćeni su: χ^2 -test, t-test, Fisher test. Za sve testove statističke značajnosti nivo poverenja iznosio je 0,05.

REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 304 bolesnika koji su u inicijalnoj epizodi CDI lečeni metronidazolom (138 bolesnika) ili vankomicinom (166 bolesnika) u trajanju od 10 dana. **Efikasnost terapije u eliminaciji toksina *C. difficile***. Nakon završene terapije, perzistencija toksina *C. difficile* je registrovana kod ukupno 56/304 (18,427%) bolesnika dok je uspešna eliminacija toksina postignuta kod 248/304 (81,57%) bolesnika (*Tabela 1*). Rezultati ispitivanja efikasnosti primenjenih režima lečenja u odnosu na eliminaciju toksina *C. difficile* iz crevnog trakta su pokazali da je vankomicin efikasniji u odnosu na metronidazol (*Tabela 1*). Metronidazol je bio uspešan u eliminaciji toksina kod 100/138 (72,46%) bolesnika, a perzistencija je registrovana u 38/138 (27,54%) slučajeva dok je vankomicin po završenom lečenju uspešno eliminisao toksine *C. difficile* kod 148/166 (89,15%), a perzistencija je zabeležena kod 18/166 (10,84%) bolesnika. Razlika je statistički značajna (Fisher test, $p=0,0024$).

Uticaj perzistencije toksina na pojavu relapsa. Metronidazolom je lečeno ukupno 138 bolesnika. Bolesnici kod kojih je prethodno postignuta uspešna eliminacija toksina *C. difficile* u stolici po završenom lečenju su dobili relaps

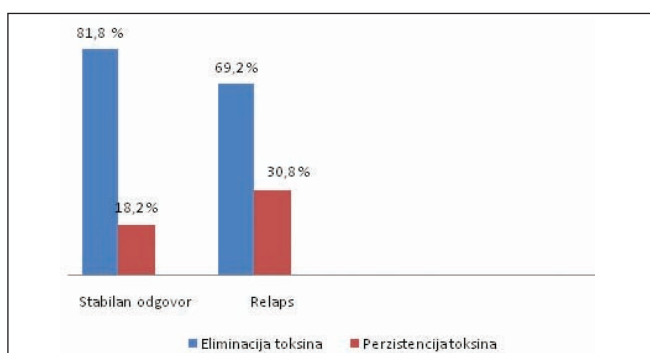
u 27/38 (69,2%) slučajeva, a stabilan klinički odgovor je zabeležen kod 81/99 (81,8%). Bolesnici kod kojih je prethodno registrovana perzistencije toksina *C. difficile* u stolici nakon završene terapije, su imali relaps u 12/38(30,8%) slučajeva, dok je kod 18/100 (18,2%) zabeležen stabilan klinički odgovor (*Fisher test, p=0,051*) (tabela 2, grafikon 1). Terapija vankomicinom je primenjena kod 166 bolesnika i nakon uspešne eliminacije toksina *C. difficile* iz stolice kod 123/132 (93,2%) bolesnika je zabeležen stabilan klinički odgovor dok se relaps razvio kod 28/34 (82,4%) bolesnika. U slučaju perzistencije toksina *C. difficile* u stolici nakon završene terapije vankomicinom, relaps je registrovan kod 6/34 (17,6%) bolesnika, dok je 9/132 (6,8%) bolesnika sa perzistencijom toksina *C. difficile* u stolici imalo stabilan klinički odgovor (*Fisher test, p=0,102*) (tabela 3, grafikon 2.)

Tabela 1. Efikasnost terapije u eliminaciji toksina *C. difficile* u terapijskim grupama

		Terapijski protokol		
		Metronidazol	Vankomicin	Ukupno
Eliminacija toksina	n	100/138	148/166	248/304
	%	72,46%	89,15%	81,57%
Perzistencija toksina	n	38/138	18/166	56/304
	%	27,54%	10,84%	18,42%

Tabela 2. Uticaj perzistencije toksina *C. difficile* na pojavu relapsa kod bolesnika lečenih metronidazolom

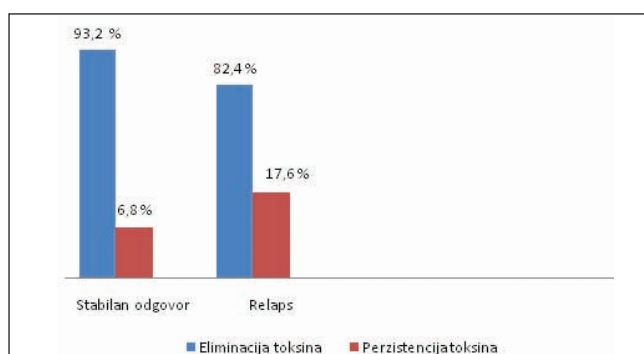
METRONIDAZOL n-138 bolesnika	stabilan odgovor	relaps	p
Eliminacija toksina	81/100 (81,8%)	27/38 (69,2%)	
Perzistencija toksina	18/99 (18,2%)	12/39 (30,8%)	0,051



Grafikon 1. Uticaj perzistencije toksina *C. difficile* na pojavu relapsa kod bolesnika lečenih metronidazolom

Tabela 3. Uticaj perzistencije toksina *C. difficile* na pojavu relapsa bolesti kod bolesnika lečenih vankomicinom

VANKOMICIN n-166 bolesnika	stabilan odgovor	relaps	p
Eliminacija toksina	123/132 (93,2%)	28/34 (82,4%)	0,102
Perzistencija toksina	9/132 (6,8%)	6/34 (17,6%)	



Grafikon 2. Uticaj perzistencije toksina *C. difficile* na pojavu relapsa kod bolesnika lečenih vankomicinom

DISKUSIJA

Dosadašnja istraživanja mikrobiološke efikasnosti terapijskih režima za CDI su pokazala veću efikasnost vankomicina u odnosu na metronidazol u eliminaciji toksina *C. difficile* iz kolona, ali studijama nije dokazana i manja učestalost relapsa nakon primene vankomicina (19). Našim istraživanjem smo pokazali da je vankomicin efikasniji od metronidazola u pogledu eliminacije toksina *C. difficile* iz digestivnog trakta ($p=0,0024$). Istraživanje Tomasa i saradnika je takođe pokazalo bolju efikasnost vankomicina u odnosu na metronidazol u pogledu eliminacije toksina *C. difficile* (20). Ipak, meta analize randomiziranih kontrolisanih studija u su pokazale da u pogledu mikrobiološke efikasnosti metronidazola i vankomicina ne postoji statistički značajna razlika (21,22). U pogledu ispitivanja **uticaja perzistencije toksina na pojavu relapsa** naši rezultati su pokazali da perzistencija toksina *C. difficile* u stolici nakon uspešno završene terapije prve epizode CDI ne utiče statistički značajno na pojavu relapsa ni kod bolesnika lečenih metronidazolom ($p=0,051$), ni kod bolesnika lečenih vankomicinom ($p=0,102$). Međutim, studija Falkona i saradnika je ukazala na lošiju efikasnost terapije metronidazolom u odnosu na vankomicin u pojavi relapsa kod bolesnika sa dokazanim prisustvom toksina CDI u stolici (23). Rezultati istraživanja Guh-a i saradnika su takođe ukazali da je perzistencija toksina u stolici povezana sa pojavom relapsa CDI, ali ne i sa razvojem komplikacija CDI niti smrtnim ishodom (24).

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je vankomicin efikasniji u odnosu na metronidazol u eliminaciji toksina *C. difficile* iz crevnog trakta ali nismo dokazali da perzistencija toksina *C. difficile* u stolici nakon uspešno završene terapije prve epizode CDI utiče statistički značajno na pojavu relapsa ni kod bolesnika lečenih metronidazolom, ni kod bolesnika lečenih vankomicinom. Ovakav rezultat bi se mogao tumačiti ranije dokazanom činjenicom da asimptomatski nosioci nakon uspešno završenog lečenja inicijalne epizode CDI razvijaju dovoljan nivo antitoksičnih antitela na *C. difficile* čime ova populacija stiče mali rizik za pojavu relapsa. Stoga se u svakodnevnoj praksi nakon uspešno završenog lečenja ne preporučuje rutinsko testiranje uzoraka stolice na prisustvo toksina *C. difficile* kao “kontrolnog testa izlečenja”.

Abstract

Introduction. Infection caused by *Clostridium difficile* (CDI) are the most common form of nosocomial diarrhea in adults. Studies have shown that fecal levels of toxins CD can affect the severity of clinical symptoms and mortality. **Material and methods.** The survey was conducted as a retrospective clinical study was conducted at the Clinic for Infectious Diseases, Clinical Center of Vojvodina in the period from January 2015 to January 2019. Microbiological efficacy of the applied therapeutical protocols is assessed in relation to the elimination of toxins of *C. difficile* from a stool. **Results.** The study included a total of 304 patients treated with CDI in an initial episodes treated with metronidazole (138 patients) or vancomycin (166 patients) for a period of 10 days. Metronidazole has been successful in the elimination of toxins in 100/138 (72.46%) patients, and vancomycin at 148/166 (89.15%) (Fisher test, $p = 0.0024$). Patients treated with metronidazole were registered with the persistence of *C. difficile* toxin in stool after the therapy, had relapsed in 12/38 (30.8%) patients, patients treated with vancomycin in 6/34 (17.6%) cases ($p > 0.005$). **Conclusion.** The results of our investigations have shown that vancomycin is effective in assisting the metronidazole in the elimination of toxins of *C. difficile* from the intestinal tract or have not been demonstrated that the persistence of toxin *C. difficile* in stool after the successful completion of the first episode of CDI treatment significantly affects the occurrence of relapse in patients not treated with metronidazole, no patients treated with vancomycin.

LITERATURA

- Collins J, Auchtung JM. Control of *Clostridium difficile* infection by defined microbial communities. *Microbiol Spectr.* 2017;5(5).
- Herthel M, Kelley E, Hembrooke T. Methods of using smectite compositions or treating *Clostridium difficile* associated diseases and symptoms. United States Patent Application Publication 2019; US 2019/0046595 A1.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med.* 2015;372(9):825-34.
- Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16020.
- Gutiérrez-Pizarra A, Martín-Villén L, Alcalá-Hernández L, Marín Arriaza M, Balandín-Moreno B, Aragón-González C, et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in critically ill patients in Spain: The PROCRID study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(4):218-221.
- Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(1):1-10.
- Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(3):287-8.
- Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):626-33.
- Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D et al. Polymer alternative for CDI treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):345-54.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):987-994.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC et al. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(5):431-55.
- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, 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.
- Verma P, Makharia GK. *Clostridium difficile* associated diarrhea: new rules for an old game. *Trop Gastroenterol.* 2011;32(1):15-24.
- Hartmann CA, Sorcha A, Cheryl, Heidi K, Orenstein R, Patron RL, et al. Factors associated with *Clostridium Difficile* infection relapse in 123 patients after fecal microbiota transplant. *Mayo clinic* 2017.
- Caroff DA, Menchaca JT, Zhang Z, Rhee C, Calderwood MS, Kubiak DW, Yokoe DS, Klompas M. Oral vancomycin prophylaxis during systemic antibiotic exposure to prevent *Clostridioides difficile* infection relapses. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(6):662-667.
- Zhang D, Prabhu VS, Marcella SW. Attributable Healthcare Resource Utilization and costs for patients with primary and recurrent *Clostridium difficile* Infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018;66(9):1326-1332.
- Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüdl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1996;22(5):813-8. Erratum in: *Clin Infect Dis* 1996 Aug;23(2):423.
- Kuijper EJ, Wilcox MH. Decreased effectiveness of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):63-5.
- Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):56-62.
- Louie TJ, Byrne B, Emery J, Ward L, Krulicki W, Nguyen D et al. Differences of the fecal microflora with *Clostridium difficile* therapies. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2:S91-7.
- Di X, Bai N, Zhang X, Liu B, Ni W, Wang J et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(4):339-49.
- Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of metronidazole monotherapy versus vancomycin monotherapy or combination therapy in patients with *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0137252.
- Falcone M, Tiseo G, Iraci F, Raponi G, Goldoni P, Delle Rose D et al. Risk factors for recurrence in patients with *Clostridium difficile* infection due to 027 and non-027 ribotypes. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(4):474-480.
- Guh AY, Hatfield KM, Winston LG, Martin B, Johnston H, Brousseau G et al. Toxin enzyme immunoassays detect *Clostridioides difficile* infection with greater severity and higher recurrence rates. *Clin Infect Dis.* 2019;69(10):1667-1674.

■ The paper was received / Rad primljen: 3.12.2019.
Accepted / Rad prihvaćen: 14.12.2019.