

Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Lekarski



ROZPRAWA DOKTORSKA

Analiza wybranych aspektów klinicznych
choroby związanej z zakażeniem *Clostridium difficile*
w warunkach leczenia stacjonarnego
na przykładzie Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego
we Wrocławiu

Mateusz Baran

Promotor:

Dr hab. n. med. Jarosław Drobnik
prof. nadzw. PMWSZ

Promotor Pomocniczy:

Dr n. med. Piotr Pobrotyn

Wrocław 2022

Serdeczne podziękowania dla dr hab. n. med. Jarosława Drobnika prof. nadzw. PMWSZ za merytoryczną pomoc i zaangażowanie w tworzenie tej pracy.

Podziękowania dla dr n. med. Piotra Pobrotyna za pomoc organizacyjną i wsparcie niezbędne do powstania tej pracy.

Szczególne podziękowania dla mojej żony Natalii za jej wyrozumiałość i cierpliwość.

Podziękowania dla moich rodziców Hanny i Andrzeja, za niegasnące nigdy wsparcie i pomoc w odnajdywaniu drogi.

Podziękowania dla mojego dziadka Stanisława Bojarskiego, który zainspirował mnie do zainteresowania się nauką i przekonał żeby związać swoją drogę zawodową z medycyną.

Spis treści

Streszczenie	6
Summary	9
Rozdział 1. Wstęp	13
1.1. Definicja choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	13
1.2. Historia badań nad <i>Clostridioides difficile</i>	14
1.3. Epidemiologia choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	14
1.4. Czynniki chorobotwórczości <i>Clostridioides difficile</i>	15
1.5. Czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia <i>Clostridioides difficile</i>	17
1.6. Czynniki wpływające na śmiertelność w zakażeniu <i>Clostridioides difficile</i>	18
1.7. Długość hospitalizacji w chorobie związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	19
1.8. Patogeneza zakażenia <i>Clostridioides difficile</i>	20
1.9. Obraz kliniczny choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	21
1.10. Diagnostyka laboratoryjna choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	22
1.11. Leczenie choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	26
1.11.1. Leczenie farmakologiczne choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	26
1.11.2. Nowe leki przeciwko <i>Clostridioides difficile</i>	30
1.11.3. Probiotyki w zapobieganiu i leczeniu choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	31
1.11.4. Szczepionki w leczeniu choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	33
1.11.5. Leczenie bakteriami kałowymi choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	33
1.11.6. Leczenie chirurgiczne choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	34
1.11.7. Leczenie nawrotów choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	34
1.12. Sposoby ograniczenia szerzenia się zakażenia <i>Clostridioides difficile</i> w środowisku szpitalnym	35
1.13. Profilaktyka antybiotykowa w kontekście choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	38
1.14. Nadzór epidemiologiczny w chorobie związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	38
Rozdział 2. Cel pracy	39
Rozdział 3. Metodologia badań	40

3.1. Ocena stopnia odżywienia	43
3.2. Analiza statystyczna	45
Rozdział 4. Wyniki	47
4.1. Charakterystyka grupy badanej	47
4.1.1. Analiza zapadalności oraz śmiertelności ogólnej i w chorobie związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	48
4.1.2. Analiza wybranych danych klinicznych w zależności od rocznika hospitalizacji – badanie homogenności grupy badanej	50
4.1.3. Analiza wieku pacjentów	56
4.1.4. Analiza wybranych schorzeń dodatkowych pacjentów	58
4.1.5. Analiza rodzaju i liczby antybiotyków, którymi leczono pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	59
4.1.6. Analiza antybiotykoterapii zakażenia <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	61
4.1.7. Analiza częstości stosowania probiotyków u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	62
4.1.8. Analiza stopnia odżywienia pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> leczonych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	63
4.1.9. Podsumowanie charakterystyki ogólnej pacjentów hospitalizowanych w USK w latach 2016 – 2018 z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	64
4.2. Analiza wybranych zmiennych ilościowych w kontekście zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	65
4.2.1. Podsumowanie analizy wybranych zmiennych ilościowych w zależności od zgonu pacjenta	72
4.3. Analiza wybranych zmiennych jakościowych w kontekście zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	73
4.3.1. Analiza wybranych chorób towarzyszących pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w kontekście zgonu pacjenta	75
4.3.2. Analiza stosowania antybiotyków w trakcie hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w kontekście zgonu pacjenta	78
4.3.3. Podsumowanie analizy wybranych zmiennych jakościowych w zależności od zgonu pacjenta	79
4.4. Analiza stosowanej terapii u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w latach 2016 – 2018 w USK we Wrocławiu	80

4.5. Analiza zależności między miejscem zamieszkania a wiekiem i częstością zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	82
4.6. Analiza wybranych zmiennych u pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od długości hospitalizacji	84
4.6.1. Analiza wybranych zmiennych ilościowych u pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w zależności od długości hospitalizacji	84
4.6.2. Analiza wybranych zmiennych jakościowych u pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w zależności od długości hospitalizacji	87
4.6.3. Podsumowanie analizy wybranych zmiennych ilościowych i jakościowych w zależności od długości hospitalizacji	100
4.7. Analiza wybranych zmiennych w zależności od płci pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	101
4.7.1. Analiza wybranych zmiennych ilościowych w zależności od płci pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	101
4.7.2. Analiza wybranych zmiennych jakościowych w zależności od płci pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	103
4.7.3. Podsumowanie analizy wybranych zmiennych w zależności od płci pacjentów z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	107
4.8. Powikłania choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	107
Rozdział 5. Dyskusja	108
Rozdział 6. Wnioski	127
Piśmiennictwo	129
Spis rysunków	141
Spis histogramów	141
Spis tabel	141
Spis wykresów	144
Spis skrótów	147

Streszczenie

Wstęp. Clostridioides (Clostridium) difficile jest bakterią najczęściej wywołującą biegunki poantybiotykowe. Chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides (Clostridium) difficile nazywamy schorzenie charakteryzujące się biegunką i co najmniej jednym z trzech kryteriów: wykryciem w kale toksyny A i/lub B lub wykryciem szczepu bakterii inną metodą, stwierdzeniem rzekomobłoniastego zapalenie jelita w badaniu endoskopowym lub w trakcie zabiegu operacyjnego, stwierdzeniem rzekomobłoniastego zapalenia jelit na podstawie badania histopatologicznego. W Polsce zapadalność na CDI wynosiła w 2017 roku według Narodowego Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny 30,4 przypadków na 100 000 mieszkańców. Obraz kliniczny choroby jest zróżnicowany. Obejmuje pełne spektrum nasilenia objawów: od postaci skąpoobjawowych do uogólnionego zakażenia. Typowo stwierdza się: biegunkę, bóle brzucha, nudności, wymioty, stany podgorączkowe lub gorączkę. W ciężkich postaciach dochodzi do rozdęcia okrężnicy (megacolon toxicum), niedrożności jelita (obecne są dodatkowo objawy otrzewnowe) i wstrząsu septycznego. Rozpoznanie choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile jest rozpoznaniem klinicznym, które stawia się na podstawie objawów klinicznych i potwierdzenia obecnością toksyn lub toksynotwórczego szczepu Clostridioides difficile w kale. W praktyce klinicznej stosuje się testy immunoenzymatyczne wykrywające toksyny A i B, test na obecność dehydrogenazy glutaminianowej, test amplifikacji kwasu nukleinowego. Lekami pierwszego rzutu są wankomycyna i fidaksozyna. Metronidazol może być stosowany tylko jeśli inne opcje terapeutyczne nie są dostępne. Stosowane są także inne leki i inne metody leczenia: ryfaksymina, przeszczep kału, leczenie bakteriami kałowymi. Stosowanie probiotyków w zapobieganiu i leczeniu jest kontrowersyjne z uwagi na brak wystarczających dowodów o ich skuteczności. W ciężkich przypadkach może być konieczne leczenie chirurgiczne.

Cel pracy. Celem głównym pracy jest analiza aspektów klinicznych choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile w warunkach leczenia stacjonarnego w USK we Wrocławiu. Cel główny zostanie zrealizowany przez cele szczegółowe: określenie zapadalności i śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem Clostridioides difficile. Określenie danych klinicznych charakteryzujących grupę pacjentów zmarłych i danych klinicznych charakteryzujących pacjentów dłużej hospitalizowanych. Określenie mediany lub średniej długości hospitalizacji w chorobie związanej z zakażeniem Clostridioides difficile. Określenie śmiertelności i długość pobytu w zależności od stosowanego leczenia.

Metodologia badań. W pracy poddano analizie przypadki wszystkich dorosłych pacjentów, u których wykryto chorobę związaną z zakażeniem Clostridioides difficile wśród osób hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu w latach 2016 – 2018. Badano, czy istnieją istotne statystycznie różnice w danych ilościowych i jakościowych w zależności od zgonu pacjenta, długości hospitalizacji, płci oraz rocznika hospitalizacji. Oceniono następujące dane ilościowe: wiek, długość hospitalizacji, wyniki badań laboratoryjnych: odczyn

Biernackiego, stężenie białka C reaktywnego, liczbę leukocytów, erytrocytów, trombocytów we krwi, hematokryt, stężenie hemoglobiny we krwi, stężenie sodu, potasu, magnezu, wapnia, białka całkowitego, albuminy, kreatyniny, mocznika w surowicy, liczbę antybiotyków (chemioterapeutyków) stosowanych przez pacjentów w trakcie hospitalizacji, liczbę punktów uzyskanych w Nutritional Risk Screening (Score), jako ocenę ryzyka niedożywienia pacjentów. Analizując wyniki badań laboratoryjnych, w przypadku gdy pacjent miał wykonane kilka badań tego samego rodzaju, brano pod uwagę wynik najwcześniej wykonany. Poddano analizie następujące dane jakościowe: płeć, miejsce zamieszkania, leczenie przeciwbakteryjne zakażenia *Clostridioides difficile*, stosowanie probiotyku i rodzaj stosowanego probiotyku, rocznik hospitalizacji, występowanie biegunki przy przyjęciu pacjenta do szpitala, przejście zabiegu chirurgicznego w trakcie hospitalizacji, obecność schorzeń dodatkowych: zakażenia dróg moczowych, zapalenia płuc, posocznicy, udaru mózgu, otępienia, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, migotania przedsionków, cukrzyca, przewlekłego lub ostrego uszkodzenia nerek, nieswoistych zapaleń jelita (choroba Leśniowskiego – Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego), odleżyny lub przewlekłego owrzodzenia, niedoczynności tarczycy, niedokrwistości, aktywnego procesu nowotworowego, ponadto analizowano stosowanie leków w trakcie hospitalizacji: penicylin, cefalosporyn, karbapenemów, fluorochinolonów, aminoglikozydów, makrolidów, sulfametoksazolu i trimetoprimu, kolistyny, blokerów pompy protonowej, ranitydyny.

Wyniki. Do badania zakwalifikowano łącznie 319 dorosłych pacjentów z potwierdzoną chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* leczonych w okresie 2016 – 2018 roku, 171 kobiet i 141 mężczyzn. Zmarło 80 osób, 50 kobiet i 30 mężczyzn. Zapadalność na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wśród dorosłych pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w latach 2016 – 2018 wyniosła 174 przypadki na 100 000 hospitalizacji. Śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* wśród dorosłych pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 wyniosła 25,08 %. Grupę zmarłych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* charakteryzowały następujące dane kliniczne: starszy wiek ($p < 0,001$), dłuższy czas hospitalizacji ($p = 0,008$), mniejsze stężenie albuminy ($p = 0,002$), większe stężenie mocznika ($p < 0,001$), stosowanie większej liczby antybiotyków w trakcie hospitalizacji ($p < 0,001$), wyższe ryzyko niedożywienia, wyrażone jako wyższy wynik Nutritional Risk Score ($p < 0,001$), częstsze występowanie posocznicy ($p = 0,001$), częstsze występowanie niewydolności serca ($p < 0,001$), częstsze występowanie udaru (w wywiadzie lub w trakcie hospitalizacji ($p = 0,007$), częstsze występowanie niedoczynności tarczycy ($p = 0,005$), częstsze stosowanie penicylin ($p < 0,001$), częstsze stosowanie fluorochinolonów ($p = 0,008$), zamieszkiwanie w mieście z liczbą mieszkańców powyżej 500 000 ($p = 0,004$).

Mediana hospitalizacji wszystkich pacjentów wyniosła 24 dni, rozstęp międzykwartyłowy: 25 dni. Grupę dłużej hospitalizowanych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* charakteryzowały następujące dane kliniczne: obniżone stężenie albuminy ($Rho = -0,235$, $p < 0,001$), wyższe ryzyko

niedożywienia, wyrażone przez liczbę punktów Nutritional Risk Score (Rho 0,219, $p < 0,001$), stosowanie probiotyku ($p = 0,002$), wystąpienie biegunki jako objawu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* po przyjęciu do szpitala ($p < 0,001$), wystąpienie zapalenia płuc ($p < 0,001$), leczenie penicyliną: ($p < 0,001$), leczenie cefalosporyną ($p < 0,001$), leczenie karbapenemem, ($p < 0,001$), leczenie fluorochinolonem ($p < 0,001$), leczenie aminoglikozydem ($p < 0,001$), leczenie kolistyną ($p < 0,001$), udar mózgu (w wywiadzie lub w trakcie hospitalizacji) ($p < 0,001$), leczenie operacyjne w trakcie hospitalizacji ($p < 0,001$), stosowanie blokerów pompy protonowej: ($p < 0,001$). Pacjenci stosujący 3 i więcej antybiotyków byli hospitalizowani dłużej od pacjentów przyjmujących 1 lub nie stosujących wcale antybiotyków ($p < 0,001$). Pacjenci u których stosowano 2 antybiotyki byli hospitalizowani dłużej niż pacjenci u których nie stosowano antybiotykoterapii ($p = 0,001$).

W leczeniu przeciwbakteryjnym zakażenia *Clostridioides difficile* w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu stosowano: metronidazol, wankomycynę, ryfaksyminę, fidaksomycynę. Najczęściej stosowano metronidazol i wankomycynę łącznie (128 pacjentów, 40,13 % wszystkich pacjentów). Śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowanej terapii: bez leku – 20 %, sam metronidazol – 14,12 %, sama wankomycyna – 20 %, metronidazol i wankomycyna – 35,16 %, ryfaksymina – 26,09 %, fidaksomycyna – 0 %. Pacjenci, którzy zmarli częściej otrzymywali metronidazol oraz wankomycynę ($p = 0,009$). Pacjenci którzy przeżyli częściej byli leczeni samym metronidazolem ($p = 0,009$). Wszyscy pacjenci leczeni fidaksomycyną przeżyli. Długość hospitalizacji pacjentów w zależności od stosowanego leczenia: mediana wyrażona w dniach, (w nawiasie rozstęp międzykwartylowy): bez leku: 18,5 (16,75), sam metronidazol: 18 (16,75), sama wankomycyna: 35 (18,5), metronidazol i wankomycyna: 35 (34), ryfaksymina: 20 (16,5), fidaksomycyna: 23 (4). Pacjenci którzy stosowali tylko metronidazol byli leczeni krócej od pacjentów, którzy stosowali metronidazol i wankomycynę ($p < 0,001$).

Wnioski. Zapadalność na zakażenie *Clostridioides difficile* w latach 2016 – 2018 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w populacji pacjentów dorosłych wyniosła 174 przypadki na 100 000 hospitalizacji. Była ona niższa niż w porównywanych szpitalach o podobnym profilu w Polsce. Zapadalność rosła w starszych grupach wiekowych. Starszy wiek jest istotnym czynnikiem zachorowania na zakażenie *Clostridioides difficile* w trakcie hospitalizacji. Następujące czynniki charakteryzowały pacjentów u których stwierdzono zakażenie *Clostridioides difficile* wśród osób hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018: starszy wiek, wielochorobowość, długi okres hospitalizacji, stosowanie antybiotyku o szerokim spektrum (cefalosporyna, fluorochinolon, penicylina) w trakcie hospitalizacji lub przed jej rozpoczęciem. Zakażenie *Clostridioides difficile* cechuje wysoka śmiertelność, wśród hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 wyniosła ona 25,08 % i przekraczała 16 razy śmiertelność ogólną w szpitalu w analizowanym okresie. Zakażenie *Clostridioides difficile* jest istotnym czynnikiem zgonu w trakcie hospitalizacji. Stwierdzono następujące czynniki ryzyka zgonu pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* podczas hospitalizacji: starszy wiek, dłuższa hospitalizacja, wielochorobowość, obniżone stężenie albuminy w

surowicy krwi, podwyższone stężenie mocznika w surowicy krwi, niedożywienie, występowanie zapalenia płuc, występowanie posocznicy, stosowanie zwiększonej liczby antybiotyków, stosowanie antybiotyków z grupy penicylin lub fluorochinolonów. Mediana długości hospitalizacji pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* wyniosła 24 dni, rozstęp międzykwartylowy: 25 dni. Długość hospitalizacji pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* przekraczała 5 razy średnią długość pobytu w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w badanym okresie. Pacjenci przyjęci z innych przyczyn niż zakażenie *Clostridioides difficile*, u których do rozwinięcia choroby doszło w trakcie pobytu szpitalnego, byli hospitalizowani dłużej od pacjentów przyjętych z powodu zakażenia *Clostridioides difficile*. Zakażenie *Clostridioides difficile* jest czynnikiem istotnie wydłużającym hospitalizację. Stwierdzono, że następujące czynniki wpływały na wydłużenie hospitalizacji pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile*: niższe stężenie albuminy w surowicy krwi, niedożywienie, zapalenie płuc, udar mózgu (w wywiadzie lub w trakcie hospitalizacji), przebycie zabiegu operacyjnego w trakcie hospitalizacji, stosowanie blokera pompy protonowej, stosowanie któregoś z następujących antybiotyków: penicyliny, cefalosporyny, karbapenemu, fluorochinolonu, aminoglikozydu, kolistyny, stosowanie zwiększonej liczby antybiotyków. W leczeniu zakażenia *Clostridioides difficile* w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 stosowano następujące antybiotyki: metronidazol, wankomycynę, ryfaksyminę, fidaksomycynę. Terapia łącząca podawanie metronidazolu i wankomycyny była najczęściej stosowanym i najmniej skutecznym spośród stosowanych schematów leczenia. Stosowanie fidaksomycyny może być elementem zmniejszającym śmiertelność w zakażeniu *Clostridioides difficile*. Stosowanie probiotyków nie zmniejszało ryzyka zgonu ani na skracало długości hospitalizacji. Nie ma uzasadnienia klinicznego dla stosowania probiotyków w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

Summary

Introduction. *Clostridioides (Clostridium) difficile* is the most common bacterium that causes antibiotic-induced diarrhea. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection is a disease characterized by diarrhea and at least one of three criteria: the detection of toxin A and / or B in the stool or the detection of a bacterial strain in the stool by another method, the finding of pseudomembranous enteritis by endoscopy or during surgery, finding pseudomembranous enteritis based on histopathological examination. According to the National Institute of Public Health - National Institute of Hygiene the incidence of CDI in Poland in 2017 was 30,4 cases per 100,000 inhabitants. The clinical picture of the disease is varied. It covers the full spectrum of severity of symptoms: from mildly symptomatic to generalized infection. Typical symptoms include: diarrhea, abdominal pain, nausea, vomiting, low-grade fever or fever. In severe forms colon distension (megacolon toxicum), intestinal obstruction with peritoneal symptoms and septic shock can occur. The diagnosis of *Clostridioides difficile* infection is a clinical diagnosis that is made on the basis of clinical symptoms and confirmation of the presence of toxins or the strain producing toxin

in the stool. In clinical practice enzyme immunoassays detecting toxins A and B, a test for the presence of glutamate dehydrogenase and a nucleic acid amplification test are used. The first-line drugs are vancomycin and fidaxomicin. Metronidazole should only be used if no other treatment options are available. Other drugs and other methods of treatment are also used: rifaximin, fecal transplant, treatment with fecal bacteria. In severe cases, surgery may be necessary.

The aim of the study. The main aim of the study is to analyze the clinical aspects of the *Clostridioides difficile* infection under inpatient treatment in the University Clinical Hospital in Wrocław. The main goal will be achieved through detailed goals: determination of the morbidity and mortality in *Clostridioides difficile* infection, determination of clinical data characterizing the group of deceased patients and clinical data characterizing long hospitalized patients, determination of the median or average length of stay in *Clostridioides difficile* infection, determination of mortality and length of stay depending on the treatment used.

Research methodology. The study analyzed the cases of all adult patients diagnosed with *Clostridioides difficile* infection among people hospitalized in the Jan Mikulicz-Radecki University Clinical Hospital in Wrocław in the years 2016 - 2018. It was examined whether there were statistically significant differences in quantitative and qualitative data depending on the patient's death, length of hospitalization, sex and year of hospitalization. The following quantitative data were analyzed: age, length of hospitalization, laboratory test results: erythrocyte sedimentation rate, concentration of C-reactive protein, number of leukocytes, erythrocytes, thrombocytes, hematocrit, hemoglobin, concentration of sodium, potassium, magnesium, calcium, total protein, albumin, creatinine, urea, the number of antibiotics (chemotherapeutic agents) used by patients during hospitalization, the number of points obtained in the Nutritional Risk Screening (Score) as an assessment of the risk of malnutrition in patients. When analyzing the results of laboratory tests, when the patient had several tests during hospitalization, the earliest result was taken into account. The following qualitative data were analyzed: gender, place of residence, antibacterial treatment of a *Clostridioides difficile* infection, use of a probiotic and type of probiotic used, year of hospitalization, occurrence of diarrhea upon admission to the hospital, undergoing surgery during hospitalization, presence of additional diseases: urinary tract infections, pneumonia, sepsis, stroke, dementia, hypertension, ischemic heart disease, myocardial infarction, heart failure, atrial fibrillation, diabetes, chronic or acute kidney injury, inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis), pressure ulcer or chronic ulcers, hypothyroidism, anemia, active neoplastic process, in addition the use of drugs during hospitalization was analyzed: penicillins, cephalosporins, carbapenems, fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides, sulfamethoxazole and trimethoprim, colistin, proton pump blockers, ranitidine.

Results. A total of 319 adult patients with confirmed *Clostridioides difficile* infection were treated in the years 2016 - 2018, 171 women and 141 men were enrolled in the study. 80 people died, 50 women and 30 men. The morbidity in *Clostridioides difficile* infection among adult patients hospitalized in the University Clinical Hospital in Wrocław in 2016 - 2018 was 174 cases per 100 000 hospitalizations. The mortality in *Clostridioides difficile* infection among adult patients hospitalized in the University Clinical Hospital in

Wrocław in 2016 - 2018 was 25,08%. The group of deceased patients with *Clostridioides difficile* infection was characterized by the following clinical data: older age ($p < 0,001$), longer hospitalization time ($p = 0,008$), lower albumin concentration ($p = 0,002$), higher urea concentration ($p < 0,001$), use of more antibiotics during hospitalization ($p < 0,001$), higher risk of malnutrition, expressed as a higher result on Nutritional Risk Score ($p < 0,001$), more frequent occurrence of sepsis ($p = 0,001$), more frequent occurrence of heart failure ($p < 0,001$), more frequent occurrence of stroke (in history or during hospitalization ($p = 0,007$), more frequent hypothyroidism ($p = 0,005$), more frequent use of penicillins ($p < 0,001$), more frequent use of fluoroquinolones ($p = 0,008$), living in a city with more than 500 000 inhabitants ($p = 0,004$).

The median hospitalization of all patients was 24 days, the interquartile range was 25 days. The group of longer hospitalized patients with *Clostridioides difficile* infection was characterized by the following clinical data: decreased albumin concentration (Rho = -0,235, $p < 0,001$), higher risk of malnutrition, expressed as a higher result on Nutritional Risk Score (Rho 0,219, $p < 0,001$), use of a probiotic ($p = 0,002$), occurrence of diarrhea as a symptom of *Clostridioides difficile* infection after admission to hospital ($p < 0,001$), occurrence of pneumonia ($p < 0,001$), treatment with penicillin: ($p < 0,001$), treatment with cephalosporin ($p < 0,001$), treatment with carbapenem ($p < 0,001$), treatment with fluoroquinolone ($p < 0,001$), treatment with aminoglycoside ($p < 0,001$), treatment with colistin ($p < 0,001$), stroke (in medical history or during hospitalization) ($p < 0,001$), undergoing surgery during hospitalization ($p < 0,001$), use of proton pump blockers: ($p < 0,001$). Patients using 3 or more antibiotics were hospitalized longer than patients taking 1 or no antibiotics ($p < 0,001$). Patients receiving 2 antibiotics were hospitalized longer than patients not receiving antibiotics ($p = 0,001$).

In antibacterial treatment of *Clostridioides difficile* infection in the University Clinical Hospital in Wrocław following drugs were used: metronidazole, vancomycin, rifaximin and fidaxomicin. Metronidazole and vancomycin were used the most frequently (128 patients, 40,13% of all patients). Mortality in *Clostridioides difficile* infection depending on the therapy used: no drug: 20%, metronidazole alone: 14,12%, vancomycin alone: 20%, metronidazole and vancomycin: 35,16%, rifaximin: 26,09%, fidaxomicin: 0%. Patients who died received metronidazole and vancomycin more frequently ($p = 0,009$). Surviving patients were more often treated with metronidazole alone ($p = 0,009$). All patients treated with fidaxomicin survived. Length of hospitalization of patients depending on the treatment used: median expressed in days (in brackets interquartile range): no drug: 18,5 (16,75), metronidazole alone: 18 (16,75), vancomycin alone: 35 (18,5), metronidazole and vancomycin: 35 (34), rifaximin: 20 (16,5), fidaxomicin: 23 (4). Patients who used metronidazole alone was hospitalized shorter than patients who used metronidazole and vancomycin ($p < 0,001$).

Conclusions. Morbidity of *Clostridioides difficile* infection in the years 2016-2018 in the University Clinical Hospital in Wrocław in the adult patient population was 174 cases per 100,000 hospitalizations. It was lower than in comparable hospitals with a similar profile in Poland. The morbidity increased in the older age groups. Older age is a significant factor of *Clostridioides difficile* infection during hospitalization. The following factors characterized patients who were diagnosed with *Clostridioides difficile* infection

among people in the University Clinical Hospital in Wrocław in the years 2016 - 2018: older age, multimorbidity, long hospitalization, use of a broad-spectrum antibiotic (cephalosporin, fluoroquinolone, penicillin) during hospitalization or before it starts. Clostridioides difficile infection is characterized by high mortality, among those hospitalized in the University Clinical Hospital in Wrocław in the years 2016 - 2018 it amounted to 25,08%, exceeding 16 times the overall mortality in the hospital in the analyzed period. Clostridioides difficile infection is a significant factor of death during hospitalization. The following risk factors for death of patients with Clostridioides difficile infection during hospitalization have been found: older age, longer hospitalization, multimorbidity, decreased serum albumin concentration, increased serum urea concentration, malnutrition, pneumonia, and sepsis, use of an increased number of antibiotics, use of penicillin or fluoroquinolone. The median length of hospitalization for patients with CDI was 24 days, and the interquartile range was 25 days. The length of hospitalization of patients with CDI exceeded 5 times the average length of stay in the University Clinical Hospital in the analyzed period. Patients admitted for reasons other than Clostridioides difficile infection who developed the disease during their hospitalisation stayed longer in the hospital than patients admitted for CDI. Clostridioides difficile infection is a factor that significantly prolongs hospitalization. It was found that the following factors prolonged hospitalization of patients with Clostridioides difficile infection: lower serum albumin concentration, malnutrition, pneumonia, stroke (in a medical history or during hospitalization), undergoing surgery during hospitalization, use of a proton pump blocker, use of any of the following antibiotics: penicillin, cephalosporin, carbapenem, fluoroquinolone, aminoglycoside, colistin, use of an increased number of antibiotics. The following antibiotics were used in the treatment of Clostridioides difficile infection in the University Clinical Hospital in Wrocław in the years 2016-2018: metronidazole, vancomycin, rifaximin and fidaxomicin. The combined therapy with metronidazole and vancomycin was the most commonly used and least effective treatment regimen. The use of fidaxomicin may reduce the mortality rate in Clostridioides difficile infection. The use of probiotics did not reduce the risk of death nor shortened hospitalization. There is no clinical justification for the use of probiotics in Clostridioides difficile infection.

Rozdział 1. Wstęp

1.1. Definicja choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Clostridium difficile, w najnowszym piśmiennictwie nazywane *Clostridioides difficile*, [1,2] jest bakterią należącą do rodzaju *Clostridioides*, który z kolei wchodzi w skład rodziny *Peptostreptococcaceae*. Są to bezwzględnie beztlenowe laseczki Gram-dodatnie, należące do klasy *Clostridia*, która należy do typu *Firmicutes*. *Clostridioides difficile* występuje w wodzie, glebie, jelicie zwierząt, jelicie człowieka. Bakteria występuje w formie komórek wegetatywnych, które charakteryzują się małą odpornością na środowisko zewnętrzne i w formie przetrwalnikowej jako spory, które mogą w środowisku zewnętrznym przetrwać przez wiele miesięcy i są wysoce odporne na powszechnie stosowane w lecznictwie szpitalnym alkoholowe środki dezynfekcyjne. [3]

W tytule tej rozprawy pozostawiono nazwę *Clostridium difficile* ponieważ w praktyce klinicznej w Polsce stosuje się obecnie kody klasyfikacji ICD 10, w której schorzenie widnieje pod nazwą: „Zapalenie jelita cienkiego i grubego wywołane przez *Clostridium difficile*” i jest oznaczone kodem A04.7. [4]

Zgodnie z definicją wprowadzoną przez Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ang.: Centers for Disease Control and Prevention - CDC) w Atlancie w 2007 roku, zaktualizowaną w 2009 i 2014 roku, która jest uznawana przez Europejską Grupę Badawczą do spraw *Clostridium difficile* (ang. Study Group on *Clostridium Difficile*, wchodzącą w skład Europejskiego Stowarzyszenia Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Infekcyjnych - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ESCMID) i obowiązuje obecnie, objawowe zakażenie *Clostridium difficile* nazywane: chorobą związaną z zakażeniem *Clostridium difficile* (ang. *Clostridium difficile* infection - CDI) to występowanie biegunki lub potwierdzonej radiologicznie okrężnicy olbrzymiej (megacolon toxicum) i spełnienie przynajmniej jednego z trzech kryteriów:

- stwierdzenie obecności toksyny A i/lub B w kale bądź wykrycie szczepu *Clostridium difficile* w kale inną metodą,
- stwierdzenie rzekomobłoniastego zapalenia jelit na podstawie badania histopatologicznego,
- stwierdzenie w badaniu endoskopowym lub podczas zabiegu operacyjnego rzekomobłoniastego zapalenia jelit.[2,5,6,7]

Biegunką określa się występowanie ≥ 3 nieuformowanych stolców w ciągu ostatnich 24 h. [2]

1.2. Historia badań nad *Clostridioides difficile*

Clostridioides (Clostridium) difficile została odkryta w 1935 roku, opisano ją, jako część flory jelitowej noworodków i nazwano *Bacillus difficilis*. [7] Jednak dopiero w 1974 odkryto toksynę wydzielaną przez *Clostridioides difficile* zakażając bakterią świnki morskie i chomiki. [8] W 1978 roku odkryto związek infekcji *Clostridioides difficile* ze stosowaniem antybiotykoterapii o szerokim spektrum i występowaniem rzekomobłoniastego zapalenia jelit. [9] Mimo że pierwsze opisy rzekomobłoniastego zapalenia jelit pochodzą już z 1893 roku [10] przez długi okres (do lat sześćdziesiątych XX wieku) nie wiązano choroby ze stosowaniem antybiotyków, potem przez wiele lat (do 1978) błędnie uważano, że jej przyczyną jest *Staphylococcus aureus*. [11]

1.3. Epidemiologia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Clostridioides difficile jest bakterią najczęściej wywołującą biegunki poantybiotykowe. [3]

Nosicielstwo bakterii stwierdza się u około 3 procent populacji. [12] Należy jednak nadmienić, że u noworodków i niemowląt odsetek ten jest znacznie wyższy i wynosi około 50 – 60 %. Po pierwszym roku życia spada on do wartości właściwej dla pozostałej części populacji. [13] U pacjentów hospitalizowanych nosicielstwo stwierdza się u 20 – 40 %, odsetek ten zwiększa się proporcjonalnie do długości trwania hospitalizacji oraz czasu trwania antybiotykoterapii. [14,15]

W ostatnim dwudziestoleciu odnotowano znaczący wzrost liczby zachorowań na chorobę związaną z *Clostridioides difficile*. [2] W 2002 roku, w 212 europejskich szpitalach zapadalność na chorobę związaną z *Clostridioides difficile* wyniosła 110 na 100 000 hospitalizacji. Natomiast w 2005 roku zapadalność w szpitalach w USA wyniosła już 770 na 100 000 hospitalizacji. [16]. Miało to związek z pojawieniem się nowego szczepu *Clostridioides difficile*: NAP1 – North American Pulsed Field Type 1, NAP1/BI/027. [2]

W Polsce szczep NAP1 nazywany także rybotypem 027 (RT027) został wykryty po raz pierwszy w 2005 roku. [17] Odsetek zakażeń spowodowanych przez ten szczep szybko rósł, o czym świadczą badania Lachowicza D., Obuch-Woszatyńskiego P. i współpracowników. W latach 2008-2010 w 3 analizowanych szpitalach rybosom 027 stanowił 23 % izolowanych szczepów, natomiast w 2012 w badaniach z 10 polskich szpitali ten odsetek wynosił już 57,8 %. [18,19] W badaniu ClosER (*Clostridium difficile* European Resistance) przeprowadzonym w latach 2011 -2012 rybotyp 027 był stwierdzany w 45 % przypadków. [20] Niepokojące szczególnie dla polskich pacjentów są badania lekowrażliwości izolatów *Clostridioides difficile*. Według cytowanego badania w którym analizowano izolaty z 22 krajów europejskich właśnie w Polsce występował najwyższy odsetek szczepów wieloopornych. Obniżoną wrażliwość na metronidazol stwierdzono w przypadku 40 % szczepów, a na wankomycynę 5 %. Wszystkie europejskie izolaty

przebadane w projekcie ClosER wykazały wrażliwość na fidaksozomycynę. [20] Wydaje się jednak, że odsetek zakażeń wywoływanych przez szczep NAP1(RT027) będzie się w przyszłości w Polsce zmniejszał. Przykładem tego są doniesienia angielskie i amerykańskie. W ostatnich latach odsetek zakażeń wywołanych przez szczep RT027 maleje w Anglii. W latach 2007 - 2008 był przyczyną ponad 50 % zakażeń, w latach 2008 - 2009 - 36 %, w latach 2009 - 2010 - 22 %, w latach 2010 - 2011 13 % i już tylko 9 % w latach 2011-2012. [21,22] Z kolei w USA wywoływał 31 % zakażeń w 2011 roku, a w 2015 odpowiadał tylko za 19 % zakażeń szpitalnych. [23]

W Polsce zapadalność na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wyniosła w 2019 roku według Narodowego Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny 29,5 przypadków na 100 000 mieszkańców. Liczba zachorowań wyniosła 11310, z tego hospitalizowanych było 9698 pacjentów (85,7 %). W 2018 roku zapadalność wyniosła 30,2 przypadków na 100 000 mieszkańców, liczba zachorowań wyniosła 11592, z tego hospitalizowanych było 87 % - 10084. [24] W 2017 roku zapadalność wyniosła 30,4 przypadków na 100 000 mieszkańców, liczba przypadków w całym kraju wyniosła 11667, 10273 (88,1 %) chorych było leczonych w warunkach szpitalnych. W 2016 roku zapadalność wynosiła 22,7 przypadków na 100 000 mieszkańców, stwierdzono 8716 zakażeń, 7430 (85,2 %) pacjentów było hospitalizowanych. [25]

Śmiertelność w zakażeniu *Clostridioides difficile* wzrasta w ostatnich latach. Jest różna w zależności od oddziały, wieku pacjenta, chorób towarzyszących. B. G. Mitchell i A. Gardner w swojej pracy analizowali literaturę z lat 2005 – 2011 i śmiertelność 30-dniową związaną z zakażeniem. Wyniosła ona od 9 % do 38 % w zależności od analizowanego badania. [26] Z kolei w badaniu kanadyjskim z lat 2007 – 2008 śmiertelność w trzech szpitalach w Ontario wyniosła aż 37,52 %, zbiegło się to jednak z epidemią zakażeń wywołanych przez szczep NAP1 co może częściowo tłumaczyć tak wysoką wartość [27]. W wielośrodkowym badaniu hiszpańskim z okresu od czerwca 2015 roku do lutego 2016 roku, śmiertelność wyniosła 18 %. [28] Natomiast w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Krakowie w latach 2008 – 2014 śmiertelność była porównywalna do przytoczonych danych hiszpańskich i wyniosła 17,34 %. [29]

1.4. Czynniki chorobotwórczości *Clostridioides difficile*

Wraz z postępowaniem badań nad *Clostridioides difficile*, zwiększa się wiedza na temat czynników wirulencji bakterii. Poznano następujące czynniki chorobotwórczości:

- toksyny A, B, binarną,
- białka Cwp66, GroEL,
- białko wiążące fibronektynę Fbp68,
- białka warstwy S,
- proteazę Cwp84,
- wić,
- tworzenie spor,
- tworzenie biofilmu.

Największe znaczenie w chorobotwórczości mają wytwarzane przez *Clostridioides difficile* toksyny. Szczepy, które ich nie wytwarzają nie są chorobotwórcze. [2] Toksyny A i B mają aktywność glukozylotransferazy. [30,31] Inaktywują białka rodziny Rho, przez co rozkładają włókna aktynowe, prowadząc do zniszczenia połączeń międzykomórkowych, a także zaburzają przekazywanie sygnałów w komórce, co skutkuje zaburzeniem cyklu komórkowego i transkrypcji genów. W efekcie doprowadzają do apoptozy kolonocytów, a wtórnie do zwiększenia wydzielania wody i elektrolitów do światła jelita. [32]

Toksyna B jest około 1000 razy bardziej zjadliwa niż toksyna A, ale obecność tylko jednej z toksyn może wywołać pełnoobjawową postać choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [33]

Toksyna binarna jest ADP-rybozylującą toksyną. Po wnikięciu do komórki modyfikuje aktynę, przez co uszkadza szkielet aktynowy. Jest ona produkowana przez szczepy o zwiększonej zjadliwości – NAP1/BI/027. Swoją budową zbliżona jest do toksyny wydzielanej przez *Clostridium perfringens*. [34]

Białko GroEL i białko Cwp66 są adhezynami, które uczestniczą w przyleganiu bakterii do komórek. [32]

Białko wiążące fibronektynę Fbp68 umożliwia wiązanie się ze składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej takimi jak kolagen, fibronektyna, fibrynogen. Wspomaga to adhezję do komórek nabłonka jelita. [35]

Białka warstwy S to składniki zewnętrznej powierzchni bakterii, które łączą się ze sobą, tworząc ochronną warstwę. Uczestniczą w przywieraniu bakterii do komórek jelita. [36,37]

Proteaza Cwp84 trawi składniki macierzy zewnątrzkomórkowej, ułatwiając przyleganie do komórek jelit i uszkadza połączenia między nimi. Jest jednym z białek budujących warstwę S. [38]

Wić umożliwia przemieszczanie się w śluzie pokrywającym jelito i dotarcie do komórek nabłonka jelita. Wszystkie poznane szczepy *Clostridioides difficile* posiadają geny kodujące wić. Są jednak szczepy, które mimo posiadania tych genów wici nie produkują. [39]

Bakterie wytwarzają biofilm, macierz złożoną z polisacharydów, białek i kwasów rybonukleinowych. Biofilm pozwala bakteriom na oddzielenie się od środowiska gospodarza, przeciwdział odpornościowym i upośledza przenikanie leków. W biofilmie zachodzi sporulacja - tworzenie komórek przetrwalnikowych - spor.

Zdolność tworzenia spor ułatwia przetrwanie i rozprzestrzenianie się w środowisku szpitalnym. Spory są odporne na większość powszechnie używanych środków dezynfekujących i detergentów oraz na wysoką temperaturę.

Szczep NAP1 cechuje się zwiększoną zjadliwością: wytwarza większą ilość toksyn A i B, wydziela toksynę binarną, wytwarza także dużo więcej spor, dlatego wywołuje zapalenie jelit o cięższym przebiegu. [40,41,42,43,44]

1.5. Czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia *Clostridioides difficile*

Największym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest stosowanie antybiotykoterapii. Prowadzi to do zubożenia flory jelitowej. [3, 45, 46] Poniżej przedstawiono antybiotyki, których stosowanie wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*:

- wysokie ryzyko: klindamycyna, cefalosporyny II, III generacji, penicyliny o szerokim spektrum działania z inhibitorami (oprócz tykarcyliny z kwasem klawulanowym i piperacyliny z tazobaktanem), fluorochinolony,
- umiarkowane ryzyko: amoksycylina, ampicylina, tykarcylina z kwasem klawulanowym, piperacylina z tazobaktanem, tygecyklina, karbapenemy, makrolidy, kotromiksazol,
- niskie ryzyko: penicylina, kloksacylina, cefalosporyny I generacji, aminoglikozydy, tetracyklina, nitrofurantoina, ryfampicyna, metronidazol, wankomycyna [47, 48, 49, 50, 51]

Należy nadmienić, że nawet jedna dawka antybiotyku może spowodować wystąpienie objawów choroby. [52] Odsetek zakażeń zwiększa się proporcjonalnie do czasu trwania antybiotykoterapii. [51]

Niezależnym czynnikiem wystąpienia zakażenia jest wiek pacjenta. Zapadalność na chorobę związaną z *Clostridioides difficile* wśród pacjentów hospitalizowanych wzrasta z wiekiem, szczególnie jest to widoczne po 65 roku życia. Raport dla brytyjskiego Ministerstwa Zdrowia z 2004 roku [53] podaje następujące zapadalności dla poszczególnych grup wiekowych:

- 1 - 4 lat: 7/100 000
- 5 - 14 lat: 1 - 2/100 000
- 15 - 44 lat: 4/100 000
- 45 - 65 lat: 20/100 000
- ponad 65 lat: 200/100 000

U dzieci poniżej pierwszego roku roku zapadalność jest trudna do oceny z uwagi na wysoki stopień bezobjawowego nosicielstwa (50-60 %). [53]

Hospitalizacja jest kolejnym niezależnym czynnikiem wystąpienia zakażenia *Clostridioides difficile*. W populacji powyżej pierwszego roku życia nosicielstwo *Clostridioides difficile* stwierdza się u 3 % osób [12], wśród pensjonariuszy domów opieki długoterminowej u 7 %, [54] natomiast u 20 – 40 % pacjentów hospitalizowanych. [14,15] Odsetek ten zwiększa się proporcjonalnie do długości trwania hospitalizacji.

Stwierdzono większe ryzyko wystąpienia zakażenia *Clostridioides difficile* u pacjentów stosujących inhibitory pompy protonowej lub antagonistów receptorów H2. W badaniach kohortowych z 2004 roku Dial, Alrasadi, Manoukian i współpracownicy na grupie 1187 pacjentów hospitalizowanych, chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* stwierdzili u 4,1 % leczonych inhibitorami pompy protonowej, natomiast wśród pacjentów nie przyjmujących tych leków u 2,1 %. [55]

W badaniach zbiorczych obejmujących 2958 pacjentów wykazano iloraz szans zachorowania na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* na 2,0 dla inhibitorów pompy protonowej i 1,5 dla antagonistów receptorów H2 w porównaniu z grupą kontrolną nie przyjmującą tych leków. [2,56].

Ponadto jako czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia wymienia się:

- obniżoną sprawność układu immunologicznego,
- chemioterapię,
- przebyte zabiegi operacyjne przewodu pokarmowego,
- żywienie dojelitowe,
- niedobór witaminy D,
- nieswoiste zapalenie jelita: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, chorobę Leśniowskiego – Crohna. [3]

1.6. Czynniki wpływające na śmiertelność w zakażeniu *Clostridioides difficile*

Śmiertelność to iloraz liczby zgonów do liczby chorych na daną jednostkę chorobową. [57] Chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* cechuje wysoka śmiertelność. W analizowanej literaturze wyniosła ona od 9 % do 42,6 % w zależności od grupy badanej. [26, 27, 28, 58] Wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy mają wyższe prawdopodobieństwo zgonu, byłoby przydatne z klinicznego punktu widzenia, tacy pacjenci mogliby otrzymać bardziej intensywne leczenie i przeżyć. W tej pracy analizując czynniki kliniczne poszukuje się grupy pacjentów, którzy mają większe ryzyko zgonu w przebiegu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

W literaturze jest to szeroko analizowany aspekt. Wśród znanych czynników zwiększających śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridium difficile* należy wymienić:

- wiek pacjenta [59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66] W badaniu Redelingsa M.D. i współpracowników [59] wskaźnik śmiertelności skorygowany o wiek, w przeliczeniu na milion mieszkańców, wzrasta od 1 roku życia, a szczególnie znacząco po 75 roku życia. Przykładowo w grupie wiekowej od 45 do 54 roku życia wynosi on 2, a w grupie od 75 do 84 roku życia już 104.
- obniżone stężenie albuminy w surowicy, [61, 62, 67, 68, 69, 70]
- podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, [61, 62, 70]
- podwyższone stężenie mocznika w surowicy, [61, 70]
- leukocytoza, [61, 62, 70]
- obniżone stężenie sodu w surowicy, [61]
- długość hospitalizacji, [71]
- stosowanie antybiotyków w okresie poprzedzającym hospitalizację z powodu zakażenia *Clostridioides difficile*, [64, 67]
- zakażenie rybotypem 027- szczep NAP1, [61, 66]
- stosowanie blokerów pompy protonowej. [63, 64]

Wśród czynników zwiększających prawdopodobieństwo zgonu w przebiegu zakażenia podaje się także obciążenie chorobami towarzyszącymi:

- ostrą niewydolność nerek, [61, 65]
- chorobą niedokrwinną serca, [68]
- niewydolnością oddechową, [64]
- nowotworem złośliwym, [65]
- chorobami wątroby, [65]
- zapalną chorobą jelita, [65]
- upośledzeniem funkcji poznawczych, [64]
- umiarkowanym lub ciężkim niedożywieniem. [69]

Wyższą śmiertelność obserwuje się u pacjentów, u których stwierdzono powikłania zakażenia *Clostridioides difficile*:

- posocznicę,
- megacolon toxicum. [71]

W części pracy poświęconej leczeniu zakażenia *Clostridioides difficile* przedstawiono wpływ stosowanych leków na śmiertelność.

Do analizy czynników ryzyka zgonu powrócono w rozdziałach pracy poświęconej wynikom i dyskusji.

1.7. Długość hospitalizacji w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

W pracy wyznaczono medianę długości hospitalizacji w poszczególnych rocznikach i w całej grupie badanej, a także wykryto dane kliniczne charakteryzujące pacjentów dłużej hospitalizowanych. Należy zaznaczyć, że porównanie długości hospitalizacji pacjentów z różnych krajów jest utrudnione, z powodu zróżnicowanego modelu opieki zdrowotnej w poszczególnych krajach.

W metaanalizie obejmującej 957175 pacjentów, z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*, hospitalizowanych w szpitalach w USA średni czas leczenia wyniósł 11,1 dnia (przedział ufności 90 % 8,7 – 13,6 dnia). [72]

Z kolei w badaniu, które obejmowało pacjentów hospitalizowanych w australijskich szpitalach w latach 2005 – 2015 średnia długość hospitalizacji wyniosła od 16,08 do 18,69 dnia. [73]

Natomiast w belgijskich szpitalach w latach 2012 – 2013 średnia długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wyniosła 13,53 dnia, odchylenie standardowe 11,95 dnia. [74]

W Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Krakowie i Szpitalu im. Św. Anny w Miechowie w latach 2011- 2013 mediana długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wyniosła 11 dni (rozstęp międzykwartyłowy 9 dni = 17 – 8). [75]

Podsumowując średni czas hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wedle analizowanej literatury mieści się w zakresie 11 – 19 dni.

W częściach pracy dotyczących wyników i dyskusji powrócę do omówienia długości hospitalizacji u pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

1.8. Patogeneza zakażenia *Clostridioides difficile*

Zakażenie przenosi się przez kontakt ze sporami bakterii. Rezerwuarem są bezobjawowi nosiciele, noworodki i dzieci do drugiego roku życia, osoby z objawami choroby oraz zwierzęta: ssaki: psy, koty, świnie, cielęta, konie oraz ptaki. Spory mogą przez długi czas (nawet 6 miesięcy) przetrwać w glebie, w pomieszczeniach i w środowisku szpitalnym. [49]

Spory wnikają do organizmu drogą fekalno–oralną. W jelicie kiełkują w warunkach osłabienia naturalnej flory bakteryjnej (na przykład przez antybiotykoterapię). Wykorzystując wici przedostają się przez warstwę śluzu pokrywającego jelita do komórek nabłonkowych jelita, które są docelowym miejscem ich bytowania.

Dla zakażenia kluczowym elementem jest proces przywierania komórek bakterii do komórek nabłonkowych jelita – kolonocytów. W procesie tym biorą udział wspomniane już czynniki wirulencji: białka warstwy S, proteaza Cwp84, białko GroEL, białko Cwp66, białko wiążące fibronektynę Fbp68. [32]

Na powierzchni komórek nabłonkowych bakterie łączą się z receptorami rozpoznającymi wzorce (m.in. receptory Toll-podobne TLR i NOD-podobne NLR). Indukuje to odpowiedź układu immunologicznego: wydzielanie cytokin, defensyn, mucyn, substancji antybakteryjnych. Stymulacja receptora NOD1 wzmacnia wytwarzanie chemokin, które przyciągają neutrofile do nabłonka jelita. Z kolei białka warstwy S przez oddziaływanie z receptorami TLR4 wywołują odpowiedź limfocytów Th1 i Th17. Te pobudzają limfocyty B, które syntezują swoiste przeciwciała w klasach IgA i IgG przeciwko antygenom bakterii. [32] Niski poziom przeciwciał w klasie IgG jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo wobec ryzyka nawrotu choroby. U osób zakażonych, z obniżonym poziomem przeciwciał w tej klasie, występują częstsze nawroty infekcji.[76]

Bakteria przywierając do komórek nabłonkowych doprowadza do ich apoptozy, wytwarza toksyny A, B a w przypadku szczepu NAP1 także toksynę binarną. Toksyny te niszczą wiązania aktywne, powodują rozpad połączeń międzykomórkowych, zwiększając przepuszczalność nabłonka jelit oraz wydzielanie wody i elektrolitów do światła jelita. Ponadto toksyny A i B inaktywują białka rodziny Rho, zaburzają transport sygnałów w komórce i transkrypcję genów doprowadzając do apoptozy kolonocytów. Dodatkowo przez czynnik Nf-κB aktywują napływ neutrofilów do miejsca zakażenia, które nasilają proces zapalny i uszkodzenie nabłonka jelit.

Po kolonizacji bakterie wytwarzają biofilm, który pozwala im na izolację od układu odpornościowego gospodarza, ponadto bakterie znajdujące się w biofilmie wytwarzają spory. [32]

1.9. Obraz kliniczny choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Obraz kliniczny choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest bardzo zróżnicowany. Obejmuje pełne spektrum nasilenia objawów: od postaci bezobjawowych i skąpoobjawowych do uogólnionego zakażenia, prowadzącego nawet do posocznicy. Typowym objawem jest wodnista biegunka, często o zielonkawej barwie i nieprzyjemnym zapachu, której towarzyszą:

- bóle brzucha o charakterze skurczowym lub tkliwość powłok brzusznych,
- nudności, wymioty,
- stany podgorączkowe lub gorączka,
- cechy odwodnienia.

W ciężkich postaciach dochodzi do rozdęcia okrężnicy (megacolon toxicum), niedrożności jelita i wstrząsu septycznego. Zakażenie może przybierać formę uogólnioną prowadząc do zakażenia skóry oraz reaktywnego zapalenia stawów, kości. [2,49]

W praktyce klinicznej chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* dzieli się w oparciu o ciężkość przebiegu na postać:

- nieciężką (leukocyty we krwi $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie kreatyniny w surowicy $< 1,5\ \text{mg/dl}$),
- ciężką [wedle wytycznych Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) i Infectious Diseases Society of America (IDSA) postać ciężką choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* należy rozpoznać jeśli leukocyty we krwi $> 15\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5\ \text{mg/dl}$], [2, 77],
- piorunującą (leukocyty we krwi $> 15\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5\ \text{mg/dl}$ i co najmniej jedno z poniższych:
 - hipotensja,
 - wstrząs,
 - niedrożność jelita,
 - toksyczne rozdęcie okrężnicy (megacolon toxicum). [77]

Narodowy Program Antybiotyków uznaje definicję opracowaną przez Surveillance Working Group, która kwalifikuje infekcję jako postać ciężką, jeśli stwierdza się ciężkie zapalenie jelita lub wstrząs i jedno z poniższych kryteriów:

- leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu powikłań,
- operacja z powodu megacolon toxicum lub perforacji,
- zapalenie jelita grubego odporne na leczenie,
- nastąpił zgon. [2,5]

1.10. Diagnostyka laboratoryjna choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Choroba związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest rozpoznaniem klinicznym, które stawia się na podstawie objawów klinicznych i potwierdzenia obecności toksyn lub toksynotwórczego szczepu *Clostridioides difficile* w kale. Obecność objawów jest wymagana do postawienia rozpoznania, ponieważ pacjent może być nosicielem bakterii *Clostridioides difficile*, mieć toksynę wykrywaną w kale, ale nie mieć objawów choroby. [77] Wyjątkiem jest sytuacja, w której pacjent ma niedrożność jelita, nie oddaje stolca, wtedy można użyć wymazu z odbytu zamiast próbki kału. W wymazach nie wykrywa się toksyn, można natomiast stosować posiew lub techniki molekularne do wykrycia genomu *Clostridioides difficile*. [2]

Do laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia wykorzystuje się liczne techniki diagnostyczne, które można podzielić na referencyjne, cechujące się największą czułością i swoistością oraz testy indeksowe (ang. index tests). [78,79]

Testami referencyjnymi są: badanie neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej i posiew kału z oceną wydzielania toksyn przez *Clostridioides difficile*.

Badanie neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej (ang. cell cytotoxicity neutralization assay CCNA) wykrywa toksynę B. Próbkę kału są nakładane na warstwy z hodowlami komórkowymi. Używa się komórek HeLa, Vero, Hep-2. Toksyna B niszczy komórki hodowli komórkowej. Efekt ocenia się po 24 i 48 godzinach. Następnie dodaje się do hodowli antytoksynę neutralizującą toksynę B i obserwuje się czy występuje zahamowanie śmierci komórek w hodowli. [78] Czas przeprowadzenia testu wynosi co najmniej 48 godzin, wymaga dużego doświadczenia wykonujących go osób. Badanie jest trudno dostępne w polskich warunkach. Test neutralizacji cytotoksyczności (CCNA) jest uważany za złoty standard wykrywania CDI. Jednak w praktyce wykorzystuje się go tylko do oceny lekowrażliwości i do analiz molekularnych lub oceny innych testów. [2]

Posiew kału z oceną wydzielania toksyn przez *Clostridioides difficile* (ang. toxigenic culture - TC) wykonuje się w następujący sposób: próbkę kału posiewa się na odpowiednich podłożach, hodowlę prowadzi się w warunkach beztlenowych, przez co najmniej 48 godzin, aby zahamować wzrost innych bakterii stosuje się np.: szok cieplny, szok alkoholowy. Następnie różnymi metodami wykrywa się szczepy *Clostridioides difficile*: barwienie metodą Grama, badanie morfologii kolonii, chromatografia cieczerw-gazowa, spektrometria mas, metody fluorescencyjne. W przypadku dodatniego wyniku posiewu, ocenia się wydzielanie toksyn A i B przez dane szczepy *Clostridioides difficile*, wykorzystując wspomniany powyżej test neutralizacji cytotoksyczności, a także test amplifikacji kwasów nukleinowych oraz testy immunoenzymatyczne. Posiew kału ma ograniczoną przydatność kliniczną z uwagi na to, że wynik uzyskuje się po 2-3 dniach. Badanie nie różnicuje nosicielstwa od zakażenia. [2, 78]

Testami indeksowymi są: testy immunoenzymatyczne wykrywające toksyny A i B, test na obecność dehydrogenazy glutaminianowej, test amplifikacji kwasu nukleinowego.

Badanie kału na obecność toksyn A i B za pomocą testów lateksowych (metoda immunoenzymatyczna) polega na wykryciu toksyn wydzielanych przez chorobotwórcze szczepy *Clostridioides difficile* (jak pisałem, szczepy, które nie wydzielają toksyny nie są chorobotwórcze). Dostępne testy różnią się czułością i swoistością. [2, 78]

Wykrywanie dehydrogenazy glutaminianowej (GDH) w kale polega na wykrywaniu enzymu wydzielanego przez *Clostridioides difficile*. Jest badaniem przesiewowym, traktuje się je jako badanie pierwszego rzutu. Ujemny wynik oznacza brak bakterii *Clostridioides difficile*, dodatni wymaga potwierdzenia testem na oznaczenie toksyn A i/lub B lub testem neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej. Dehydrogenazę glutaminianową wykrywa się testem lateksowym, metodą immunoenzymatyczną lub metodą immunochromatograficzną. W praktyce klinicznej wykorzystywane są również testy, które jednocześnie wykrywają toksynę A, B i dehydrogenazę glutaminianową. [2, 78]

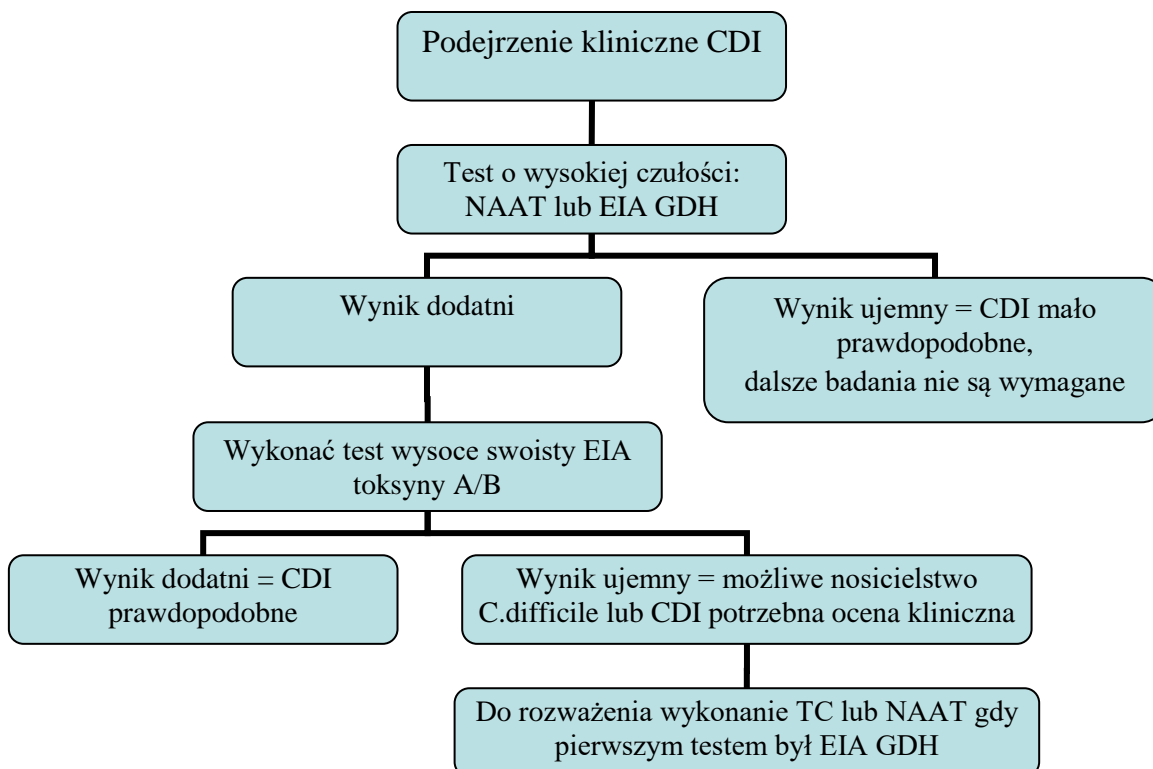
Test amplifikacji kwasu nukleinowego (ang. nucleic acid amplification test - NAAT), polega na wykryciu i namnożeniu fragmentu DNA bakterii. Większość testów wykrywa konserwatywny rejon w genie kodującym toksynę B. Dostępne są też testy dla fragmentu genu kodującego toksynę A. Wykrycia i namnożenia DNA dokonuje się przy użyciu różnych technik:

- łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. polymerase chain reaction – PCR),
- izotermicznej amplifikacji materiału genetycznego (ang. loop-mediated isothermal amplification – LAMP),
- amplifikacji zależnej od helikazy (ang. helicase dependent amplification – HDA). [2, 78]

Do potwierdzenia zakażenia *Clostridioides difficile* może być również wykorzystana endoskopia jelita grubego. W trakcie kolonoskopii można pobrać wycinki jelita do badania histopatologicznego. [2]

Poniżej przedstawiono obowiązujący algorytm diagnostyki choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* zalecany przez European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). [2, 77, 80]

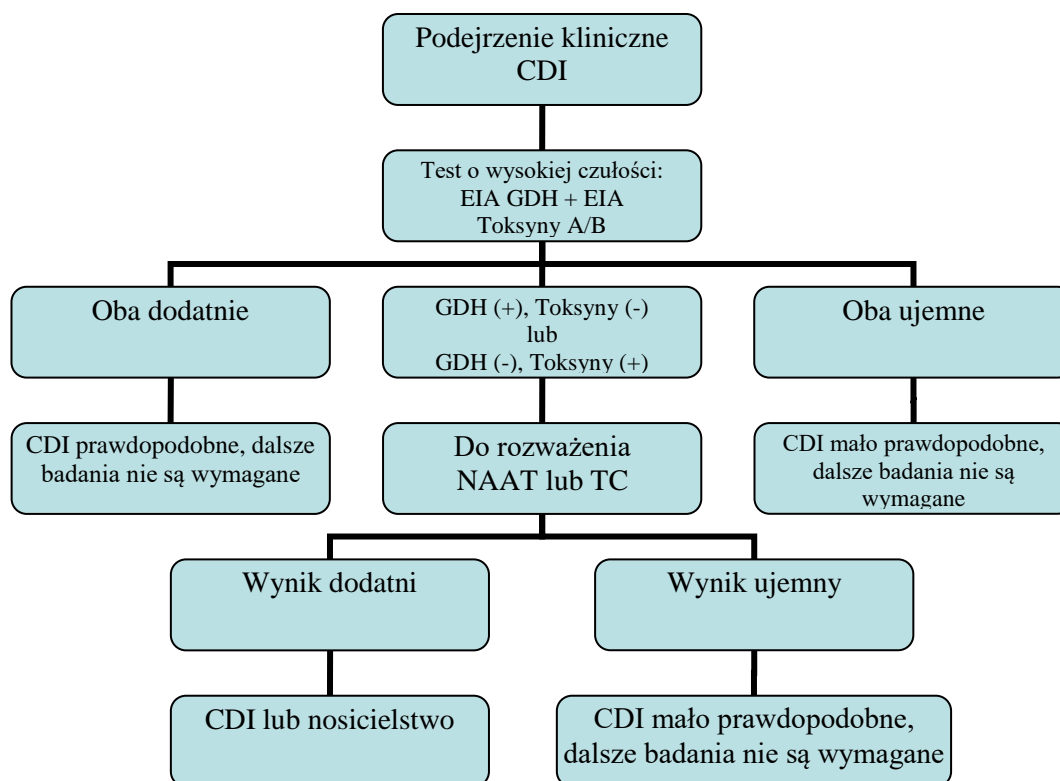
Rysunek 1. Algorytm nr 1 rozpoznawania choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*



Skróty: CDI – zakażenie *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* infection), EIA – test immunoenzymatyczny (ang. enzyme immunoassay), GDH – dehydrogenaza glutaminianowa, NAAT - test amplifikacji kwasu nukleinowego (ang. nucleic acid amplification test), TC – oznaczenie toksyny w hodowli komórkowej (ang. toxigenic culture)

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Gayane M., Hryniewicz W., Ozorowski T i współpracownicy: Zakażenia *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2018.

Rysunek 2. Algorytm nr 2 rozpoznawania choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*



Skróty: CDI – zakażenie *Clostridioides difficile* (ang. *Clostridioides difficile* infection), EIA – test immunoenzymatyczny (ang. enzyme immunoassay), GDH – dehydrogenaza glutaminianowa, NAAT - test amplifikacji kwasu nukleinowego (ang. nucleic acid amplification test), TC – oznaczenie toksyny w hodowli komórkowej (ang. toxigenic culture)

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Gayane M., Hryniewicz W., Ozorowski T i współpracownicy: Zakażenia *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2018.

Obecnie nie zaleca się wykonywania testu NAAT jako wyłącznego elementu diagnostyki wykrywającej zakażenie. [80]

W wytycznych Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) i Infectious Diseases Society of America (IDSA) z 2017 roku zaleca się nie wysyłać do badań próbek kału od pacjentów, którzy otrzymywali leki przeciwszczepające. Odradza się również wykonywania badań w kierunku zakażenia *Clostridioides difficile* u osób bez biegunki, poza badaniami epidemiologicznymi. Nie zaleca się powtórnej diagnostyki w trakcie tej samej biegunki, ani badań kontrolnych po leczeniu. Dodatni wynik badań kału na obecność *Clostridioides difficile* po leczeniu nie jest czynnikiem prognostycznym ryzyka nawrotu ani nie musi świadczyć o niepowodzeniu terapeutycznym. O wyleczeniu decyduje kryterium kliniczne – ustąpienie objawów. [2,77,80]

1.11. Leczenie choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile

1.11.1 Leczenie farmakologiczne choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile

W trakcie leczenia choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile należy odstawić antybiotyki, które spowodowały zaburzenie flory bakteryjnej jelita. Jest to postępowanie wystarczające u około 23 % chorych. [32]

Lekami pierwszego rzutu są wankomycyna i fidaksoamycyna. Metronidazol przestał być traktowany w wytycznych IDSA/SHEA 2017 jako lek pierwszego rzutu, w poprzednich wytycznych z 2010 roku był stosowany na równi z wankomycyną w nieciężkiej postaci zakażenia Clostridioides difficile. [80,81] Obecnie uważa się, że metronidazol może być stosowany tylko jeśli inne opcje terapeutyczne nie są dostępne. [2,77,80]

Wankomycynę stosuje się u dorosłych w dawce 125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni w nieciężkim i ciężkim zakażeniu Clostridioides difficile. W przypadku piorunującego przebiegu zakażenia wankomycynę podaje się w dawce 500 mg 4 razy na dobę doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy albo przez wlewki doodbytnicze (500 mg w 100 ml soli fizjologicznej co 6 godzin). W tej postaci choroby należy włączyć także metronidazol dożylnie 500 mg co 8 h i rozważyć konsultację chirurgiczną. [2,77,80]

W pierwszym nawrocie choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile wankomycynę stosuje się w dawce 125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni, jeśli w poprzednim leczeniu był stosowany metronidazol lub w dawkach malejących jeśli poprzednio stosowano wankomycynę:

- 125 mg 4 razy na dobę przez 10 – 14 dni,
- następnie 125 mg 2 razy na dobę przez 7 dni,
- następnie 125 mg 1 raz dziennie przez 7 dni
- potem 125 mg co 2 - 3 dni przez okres od 2 do 8 tygodni. W drugim i kolejnych nawrotach stosuje się powyższą terapię malejącymi dawkami lub wankomycynę 125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni i następnie ryfaksyminę 400 mg 3 razy na dobę doustnie przez 20 dni. [77]

Wankomycyna jest antybiotykiem glikopeptydowym, ma działanie bakteriobójcze. Hamuje syntezę ścian komórkowych, wpływa na przepuszczalność błon komórkowych bakterii i hamuje syntezę RNA. Jej spektrum przeciwbakteryjne obejmuje gronkowce, paciorkowce, enterokoki, Clostridioides. Stosowana jest doustnie w leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego wywołanego przez Clostridioides difficile i gronkowcowego zapalenia jelita, w innych wskazaniach stosuje się ją dożylnie.

Podana doustnie bardzo słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, jednak proces ten ulega nasileniu w zapalnym zmienionym jelicie, może wtedy dawać objawy niepożądane typowe dla podania dożylnego. Podana dożylnie dobrze przenika do płynów

jam ciała (otrzewnowego, opłucnowego, osierdziowego), żółci, moczu, słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Podana dożylnie w 10 % - 55 % wiąże się z białkami osocza. Prawdopodobnie nie jest metabolizowana, wydalana jest z nerkami w 80 % - 90%, w pozostałym odsetku z żółcią.

Jest lekiem ototoksycznym i neurotoksycznym. Supresyjnie działa na szpik kostny, powodując neutropenię, leukopenię i małopłytkowość. Może powodować też zaburzenia równowagi i zawroty głowy. W przypadku wystąpienia szumów usznych lub nagłego osłabienia słuchu lek należy odstawić. W trakcie stosowania należy kontrolować funkcję nerek i morfologię.

Wankomycyna stosowana dożylnie powinna być podawana w powolnym wlewie. Zbyt szybkie podanie leku może prowadzić do nagłego spadku ciśnienia tętniczego, skurczów mięśni klatki piersiowej i tułowia, zaczerwienienia górnej połowy ciała, wstrząsu, zatrzymania akcji serca. Dlatego jeśli jest stosowana dożylnie, powinna być podawana we wlewie trwającym co najmniej 60 minut. Podawanie dożylnie predysponuje do zakrzepowego zapalenia żył w miejscu wkłucia. [82]

Fidaksomycyna jest antybiotykiem makrolidowym, o działaniu bakteriobójczym, hamuje syntezę RNA przez wiązanie się z podjednostką polimerazy RNA. In vitro lek dodatkowo hamuje sporulację *Clostridioides difficile*. Jest produktem fermentacji bakterii *Dactylosporangium aurantiacum*. Ma wąskie spektrum przeciwbakteryjne.

W 2011 została zatwierdzona do leczenia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* u dorosłych. Jest zalecana przez Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Infekcyjnych (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases). Stosuje się ją w dawce 200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni doustnie w nieciężkiej i ciężkiej postaci zakażenia *Clostridioides difficile*, w pierwszym, w drugim i w kolejnych nawrotach. [2,77,80]

Bakterie Gram-ujemne są naturalnie odporne na działanie leku. Dlatego w odróżnieniu od np.: wankomycyny nie niszczy ona znacząco naturalnej flory bakteryjnej jelita. Istnieją doniesienia, że właśnie dzięki temu leczenie fidaksomycyną jest związane z mniejszą ilością nawrotów niż w przypadku wankomycyny. [83]

Wchłanianie z przewodu pokarmowego jest bardzo słabe, działanie ogranicza się do światła jelita. Główny metabolit także ma działanie przeciwbakteryjne. Większość leku i jego metabolity są wydalane z kałem. Wydalanie z moczem wynosi mniej niż 1 %. T_{max} wynosi 1,75 h, $T_{1/2}$ 8 -10 dni.

Stwierdzone działania niepożądane zazwyczaj nie są poważne. Może powodować nudności, wymioty, zaparcia, zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej w surowicy.

Jest substratem glikoproteiny P, dlatego nie należy stosować jej z inhibitorami tej glikoproteiny (erytromycyna, klarytromycyna, amiodaron, werapamil, cyklosporyna A, ketokonazol). Łączne stosowanie leku i cyklosporyny A powodowało nasilenie wchłaniania leku i wzrost stężenia we krwi. [84]

Skuteczność leku w leczeniu zakażenia *Clostridioides difficile* jest nie mniejsza niż wankomycyny. [85] Lek okazał się natomiast bardziej efektywny w zmniejszaniu częstości nawrotów niż wankomycyna. [86] Może być to związane ze znacznie mniejszym zaburzeniem naturalnej flory saprofitycznej jelit w związku z wąskim spektrum

przeciwbakteryjnym i naturalną opornością bakterii Gram ujemnych na lek. Wysoka cena leku ogranicza jego stosowanie w polskim leczeniu.

Metronidazol stosuje się u dorosłych w dawce 500 mg 3 razy na dobę przez 10 dni jeśli wankomycyna i fidaksoomycyna są niedostępne w nieciężkiej postaci choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* i w dawce 500 mg 3 razy dziennie dożylnie wraz z wankomycyną w piorunującej postaci choroby. [77]

Metronidazol jest chemioterapeutycznym, pochodną nitroimidazolu. Został odkryty w 1962 roku, jako lek przeciw rzęsiakowicy i amebiozie. [87] Ma działanie bakteriobójcze głównie wobec bakterii beztlenowych i pierwotniakobójcze. W komórkach bakterii i pierwotniaków jest przekształcany pod wpływem nitroreduktazy do postaci aktywnej, która hamuje syntezę DNA. [3] Do drobnoustrojów objętych spektrum działania metronidazolu należą: beztlenowce: Gram dodatnie laseczki z rodzaju *Clostridioides*, ziarniaki *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, Gram ujemne pałeczki *Bacteroides fragilis* oraz *Helicobacter pylori* i *Veillonella*, a także pierwotniaki: *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*. [88]

Lek wchłania się w około 80 %, po podaniu doustnym a po podaniu dopochwowym w 20 %. Dobrze penetruje do tkanek, przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Maksymalne stężenie osiąga 1-3 h po podaniu doustnym. Pokarm zmniejsza jego wchłanianie. Lek jest metabolizowany przez wątrobę, a główny produkt metabolizmu 2-hydroksymetronidazol, również ma działanie bakteriobójcze i pierwotniakobójcze. W przypadku niewydolności wątroby biologiczny okres półtrwania metronidazolu może wydłużyć się do 30 h. W około 60 % - 80 % wydalany jest przez nerki w formie metabolitów i w formie niezmięnionej, w 6 % - 15 % usuwany jest z kałem. [88]

Nasila działanie toksyczne alkoholu, przez hamowanie dehydrogenazy alkoholowej, może wywołać reakcję disulfiramową. Może wywoływać liczne działania niepożądane. Ze strony układu pokarmowego: metaliczny smak w ustach, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, grzybica jamy ustnej, polekowe zapalenie języka i jamy ustnej. Odczyny alergiczne: pokrzywka, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczyń ruchomy, wstrząs anafilaktyczny. Działanie mielotoksyczne może objawiać się: małopłytkowością i supresją układu białokrwinkowego: neutropenią, leukopenią, w skrajnych przypadkach pancytopenią. Zaburzenia neurologiczne jakie wywołuje metronidazol to: nerwowość, senność, zaburzenia widzenia, szum w uszach, omdlenia, neuropatie obwodowe. Ponadto mogą wystąpić zapalenie mięśni, stawów, wątroby, pęcherza moczowego, suchość i grzybica pochwy, zmiany w EKG – wydłużenie odstępu QT. [88]

Rifaksymina pochodna rifamycyny SV, naturalnego antybiotyku wytwarzanego przez *Amycolaptosis mediterranei*. [89] Lek wykazuje działanie bakteriobójcze, w sposób nieodwracalny wiąże się z podjednostką β polimerazy RNA bakterii, zaburzając w ten sposób transkrypcję genów i syntezę białek.

Ma szerokie spektrum przeciwbakteryjne: Gram ujemne bakterie tlenowe z rodzaju: *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia Coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Enterobacter*; beztlenowe: *Bacteroides*, *Fusobacterium*; Gram dodatnie tlenowe ziarenkowce: gronkowce, paciorkowce, enterokoki i beztlenowce: *Clostridioides*. Z uwagi

na szerokie spektrum przeciwbakteryjne w znaczącym stopniu zaburza florę saprofityczną jelit.

Podawana doustnie w bardzo nieznacznym stopniu wchłania się w przewodzie pokarmowym, jej działanie ograniczone jest do miejscowego działania w jelicie. Jednak w długotrwałej terapii i przy uszkodzonej przez proces zapalny śluzówce przewodu pokarmowego wchłania się w większym stopniu, mogąc wywoływać czerwone zabarwienie moczu.

Wydzielana jest z kałem i w niewielkim stopniu (mniej niż 0,5 %) przez nerki. Nie oceniano farmakokinetyki u dzieci poniżej 12 lat, u osób po 65 roku życia, ani u osób z niewydolnością nerek, dlatego w tych grupach należy lek stosować ze zwiększoną ostrożnością. [90]

Mimo bardzo wysokich stężeń uzyskiwanych w kale, niektóre szczepy *Clostridioides difficile* uzyskały oporność na działanie leku przez jednogenną mutację w genie *rpoB*, który koduje podjednostkę β polimerazy RNA. [91, 92] Odsetek szczepów opornych na rifaksyminę w niektórych badaniach okazał się bardzo wysoki i przekraczał 35 %. [93]

Lek stosuje się w leczeniu nawrotów choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w dawce 400 mg co 8 h przez 20 dni, po wcześniejszym leczeniu wankomycyną. [2,77,80]

Działania niepożądane zazwyczaj nie są poważne i mają charakter przejściowy: bóle brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, wzdęcie jelita, rzadziej bóle gardła, krtani, duszność, zawroty głowy, osłabienie siły mięśni, obrzęki obwodowe, krwinkomocz i krwimocz, glukozuria, kandydoza, bezsenność, kołatanie serca, podwyższenie ciśnienia tętniczego. [90]

Teikoplanina podobnie jak wankomycyna jest antybiotykiem glikopeptydowym o działaniu bakteriobójczym. Blokuje syntezę ścian komórkowych bakterii. Spektrum przeciwbakteryjne obejmuje tlenowe i beztlenowe bakterie Gram dodatnie: gronkowce, paciorkowce, enterokoki, *Clostridioides difficile*, *Listeria*, *Corynebacterium jeikeium*. Nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu dożylnym w 90 % łączy się z białkami osocza. Słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Wydalana jest przez nerki w około 50 %. $T_{1/2}$ wynosi 0,5 - 3,6 h, ale całkowity okres wydalania leku jest długi, może wynosić kilka dni.

Jest lekiem nefrotoksycznym, ototoksycznym i mielotoksycznym. Może powodować zaburzenia słuchu i równowagi, uszkodzenie nerek, supresję szpiku objawiającą się: leukopenią, neutropenią, agranulocytozą i małopłytkowością. Może także wywoływać uszkodzenie wątroby, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wkłucia i reakcje nadwrażliwości: rumień, wysypkę, wstrząs anafilaktyczny. W trakcie jej stosowania należy badać słuch, morfologię, czynność nerek i wątroby.

W chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* stosuje się ją doustnie w dawce 100 - 200 mg 2 razy dziennie przez 7 - 14 dni. [94]

Nitazoksanid jest lekiem przeciw pasożytniczym, znanym już w latach 70-tych XX wieku. [95] Lek jest benzamidową pochodną nitroazoli, strukturalnie przypomina kwas acetylosalicylowy. W badaniach *in vitro* wykazano jego skuteczność przeciwko licznym gatunkom Gram dodatnich bakterii tlenowych i beztlenowych, Gram ujemnych

beztlenowych oraz pasożytom: *Giardia* spp., *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, *Ascaris lumbricoides*, *Blastocystis hominis*, *Isospora belli*, *Balantidium coli*. [95] Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, [96] pokarm zwiększa jego biodostępność. [97] Po wchłonięciu do krwi ulega przemianie do aktywnego metabolitu – tizoksanidu, który ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym. Tizoksanid łączy się w 99% z białkami osocza, wydalany jest z moczem oraz jako glukuronian z moczem i żółcią. [98]

Lek jest dobrze tolerowany, powoduje niezbyt istotne działania niepożądane: nudności, bóle brzucha, biegunkę. [95]

W chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* stosowany jest w dawce 500 mg 2 razy dziennie przez 10 dni. [2]

Zastosowanie w leczeniu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* mają także bacytracyna w dawce 25 000 IU 4 razy na dobę przez 10 dni i kwas fusydowy 250 mg 3 x dziennie przez 10 dni, tygecyklina 50 mg 2 razy dziennie przez 10 dni (dożylnie). [2]

Poza odpowiednią antybiotykoterapią w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*, należy prowadzić intensywne leczenie wspomagające, szczególnie wyrównywać zaburzenia elektrolitowe.

1.11.2 Nowe leki przeciwko *Clostridioides difficile*

Pojawienie się wysoce wirulentnych szczepów, wzrastająca liczba zakażeń wśród hospitalizowanych, powszechne nadużywanie antybiotyków, narastająca oporność na stosowane leki zmuszają do poszukiwania nowych, bardziej skutecznych metod leczenia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Prowadzone są liczne badania nad nowymi substancjami o różnym mechanizmie działania.

Cadazolid to antybiotyk oksazolidynonowy. Hamuje syntezę białek i DNA. W badaniach *in vitro* blokował wytwarzanie przez bakterie toksyn A, B i sporulację. [99] W badaniach na modelu jelita człowieka stosowanie leku prowadziło do zmniejszania liczby spor, form wegetatywnych i spadku miana toksyn. [100] Działaniem niepożądanym leku jest zaburzenie flory fizjologicznej, w przytoczonym badaniu Chiltona, Crowthera i Bainesa lek spowodował zanik bakterii z rodzaju *Bifidobacterium*. [100]

LFF 571 to tiopeptyd hamujący syntezę białek, *in vitro* aktywny przeciw bakteriom Gram dodatnim w tym *Clostridioides difficile*. W badaniach na modelu zwierzęcym w stopniu większym niż wankomycyna zmniejszał ryzyko śmierci i nawrotów. [101]

Orytawancyna jest antybiotykiem lipoglipetydowym, który hamuje syntezę peptydoglikanu. [102] W badaniach na modelu ludzkiego jelita orytawancyna obniżała liczbę bakterii i spor *Clostridioides difficile* w jelicie poniżej progu wykrywalności i zapobiegała nawrotowi zakażenia. [103] W badaniach na modelu zwierzęcym chroniła przed rozwojem choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* zainfekowane zwierzęta. [104]

SMT 19969 jest pochodną bibenzimidazolu. Silnie hamuje wzrost *Clostridioides difficile* (MIC 0,125-0,5 µg/ml), ma wąskie spektrum antybakteryjne, nie zaburza istotnie flory fizjologicznej jelita. [105] W badaniu na modelu zwierzęcym nie wchłaniał się z

przewodu pokarmowego, a jego skuteczność w zapobieganiu infekcji wywołanej przez *Clostridioides difficile* przewyższała wankomycynę. [106]

Surotomycyna, występująca również pod nazwą CB-183,315, to antybiotyk lipopeptydowy, którego mechanizm działania polega na zaburzeniu potencjału błonowego bakterii. [107] W badaniu przeprowadzonym na modelu zwierzęcym surotomycyna miała podobną do wankomycyny skuteczność w leczeniu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* i w zapobieganiu nawrotom. [108]

1.11.3. Probiotyki w zapobieganiu i leczeniu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Słowo probiotyk pochodzi z greckiego „pro bios” – dla życia. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia z 2002 roku probiotyki to żywe organizmy, które podawane w odpowiednich ilościach powodują korzystne skutki zdrowotne. [109]

Rozwój infekcji *Clostridioides difficile* ma związek z zaburzeniem flory bakteryjnej przez antybiotykoterapię, dlatego poszukuje się probiotyków, które odbudowywałyby florę jelita i przez to zapobiegały rozwinięciu się zakażenia lub łagodziły jego przebieg.

Wykazano, że *Saccharomyces boulardii* wydziela proteazę trawiącą toksynę A i utrudnia wiązanie się toksyny do jej receptorów na powierzchni jelita cienkiego szczurów [110]. Szczep *Lactobacillus acidophilus* LA-5 zmniejszał objawy infekcji *Clostridioides difficile* u myszy, obniżając stężenie toksyn. [111] W badaniach *in vitro* szczepy *Bifidobacterium breve* BR3, *Bifidobacterium lactis* LR5, *Lactococcus lactis* SL3, *Lactobacillus rhamnosus* LR5 konkurowały z *Clostridioides difficile* i obniżały żywotność bakterii. [32, 112]

W metaanalizie z 2012 roku dokonanej przez Johnstona i współpracowników obejmującej 3818 dorosłych pacjentów wykazano, że stosowanie probiotyków w trakcie antybiotykoterapii zmniejsza o 66 % ryzyko choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [113]

Zastosowanie probiotyków w terapii zakażenia *Clostridioides difficile* wymaga dalszych badań z uwagi na mnogość szczepów.

Poniżej w tabeli nr 1 zostały wymienione probiotyki stosowane u pacjentów, hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, zakwalifikowanych do badania.

Tabela 1. Probiotyki stosowane u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018		
Nazwa handlowa	Postać i Skład	Dawkowanie
Enterol 250 [114], LacidoEnter	Kapsułki lub saszetki: <i>Saccharomyces boulardii</i> 250 mg	Nawracające rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego: 4 razy 250 mg

[115]		na dobę przez 4 tygodnie. Profilaktycznie w trakcie antybiotykoterapii 1-2 razy 1 kapsułka/saszetka na dobę
Lacidofil [116]	Kapsułki: 2 mld CFU (jednostka tworząca kolonię) bakterii kwasu mlekowego: Lactobacillus rhamnosus R0011, Lactobacillus helveticus R0052	Nawracające rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego 3 razy 1-2 kapsułki na dobę Profilaktycznie w trakcie antybiotykoterapii: 1 raz 1 kapsułka na dobę
Lacid [117]	Kapsułki/ proszek do sporządzania zawiesiny: 2 mld CFU pałeczek Lactobacillus rhamnosus	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, profilaktycznie w trakcie antybiotykoterapii: 3-4 razy 1 kapsułka/ ampułka na dobę
Lacid forte [117]	Kapsułki/ proszek do sporządzania zawiesiny: 10 mld CFU pałeczek Lactobacillus rhamnosus	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, profilaktycznie w trakcie antybiotykoterapii: 2 razy 1 kapsułka/ ampułka
Sanprobi ibs [118]	Kapsułki: 1 kapsułka zawiera co najmniej 10 mld CFU Lactobacillus plantarum 299v	Lecznico 2 razy 1 kapsułka, profilaktycznie 1 raz 1 kapsułka
Trilac plus [119]	Krople, kapsułki, saszetki: 1 kapsułka/saszetka zawierają: 3,2 mld liofilizowanych szczepów bakterii probiotycznych: $7,4 \times 10^8$ CFU Lactobacillus acidophilus, 1×10^8 CFU Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus, $7,6 \times 10^8$ CFU Bifidobacterium lactis, $1,6 \times 10^9$ CFU Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103), 72 mg fruktooligosacharydów	5 kropli/ 1 saszetka/ 1 kapsułka 1 raz na dobę
Oślonka Gastro [120]	Saszetka: 1,64 mld CFU Lactobacillus plantarum, 1,64 mld CFU Streptococcus thermophilus, 409 mln CFU Lactobacillus acidophilus, 410 mln CFU Lactobacillus rhamnosus, 410 mln CFU Bifidobacterium lactis, 246 mln CFU Bifidobacterium breve, 246 mln CFU Bifidobacterium longum, 346,384 mg fruktooligosacharydów	1-2 saszetki na dobę

Źródło: Opracowanie własne na podstawie pozycji z piśmiennictwa od 114 do 120

1.11.4. Szczepionki w leczeniu choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile

Poznanie tak czynników wirulencji, jak i patogenezы zakażenia Clostridioides difficile otwiera drogę do poszukiwania szczepionek przeciwko chorobie związanej z zakażeniem Clostridioides difficile.

Kotloff, Wasserman, Losonsky i współpracownicy wykazali ochronne działanie szczepionek opartych na toksynach A i B. Zapobiegały one nawrotom u osób z reinfekcjami choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile. [121]

Przeprowadzono również eksperymenty na zwierzętach z białkami powierzchniowymi takimi jak Cwp66, Cwp84, Fbp68. Wykazano, że chomiki zaszczipione białkiem Cwp84 (proteaza wchodząca w skład warstwy S, trawiąca składniki macierzy zewnątrzkomórkowej, ułatwiająca przyleganie Clostridioides difficile do nabłonka jelitowego) częściej przeżywały zakażenie niż grupa kontrolna. [122]

1.11.5. Leczenie bakteriami kałowymi choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile

Pierwszy opis terapii bakteriami kałowymi (przeszczepem mas kałowych) pochodzi z 1958 roku. Mimo, że metoda ta budzi kontrowersje, wykazano jej wysoką skuteczność w leczeniu nawrotów choroby. Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych w rekomendacjach z 2014 roku zaleca jej stosowanie w nawrotach choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile niepoddających się leczeniu farmakologicznemu. [92]

W aktualnych wytycznych IDSA/SHEA 2017 zaleca się użycie przeszczepu mikroflory jelitowej jako opcji leczenia w drugim i kolejnych nawrotach. [2,77,80]

W literaturze przedmiotu znajdują się doniesienia o wysokiej skuteczności tej metody. Van Nood, Vrieze, Nieuwdorp badali grupy pacjentów z nawrotami infekcji. Ustąpienie objawów obserwowano u 81% chorych poddanych jednorazowej terapii kałem w porównaniu z 31 % pacjentów leczonych wankomycyną. [123] W analizie, którą przeprowadzili Gough, Shaikh i Manges, obejmującej 317 pacjentów z nawrotem infekcji wykazano skuteczność przeszczepu mas kałowych aż u 92 %. [124]

Metoda polega na pobraniu próbek kału od zdrowego dawcy, zazwyczaj osoby spokrewnionej i przeniesieniu ich za pomocą kolonoskopu lub wlewu dorektalnego do jelita grubego biorcy. Ograniczeniem metody jest konieczność odpowiedniej preparatyki zawiesiny kału i badań dawcy pod kątem chorób zakaźnych. [92] Ponadto niektórzy pacjenci mogą nie akceptować takiego sposobu leczenia. W takim przypadku można stosować zamiast stolca dawcy, wyizolowane z niego bakterie. [34]

1.11.6. Leczenie chirurgiczne choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile

Ciężkie postaci infekcji zwłaszcza przebiegające z powikłaniami jak megacolon toxicum, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelit wymagają interwencji chirurgicznej. Stosuje się zabiegi polegające na wycięciu okrężnicy – subtotalną kolektomię z zachowaniem odbytnicy. [2] Można też rozważyć ileostomię pętlową (dwulufową) z płukaniem jelita wankomycyną.[80].

Wykazano spadek śmiertelności z 58 % do 38 % w grupie chorych, w której przeprowadzono leczenie operacyjne w porównaniu z grupą leczoną tylko farmakologicznie. [125] Innym postępowaniem jest wytworzenie przetoki jelita krętego, płukanie jelita grubego roztworem elektrolitów lub glikolem polietylowym, a następnie dojelitowe wlewy wankomycyny. Powyższa terapia zmniejszyła śmiertelność do 19 %. [126]

1.11.7. Leczenie nawrotów choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile

Choroba związana z zakażeniem Clostridioides difficile ma charakter nawrotowy, co związane jest z bytowaniem spor w przewodzie pokarmowym po leczeniu pierwszego epizodu i długotrwałym uszkodzeniem flory bakteryjnej po wcześniejszej antybiotykoterapii. Nawrotem choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile nazywamy stan kliniczny, w którym ponownie występują objawy zakażenia Clostridioides difficile w okresie od 2 do 8 tygodni od poprzedniego epizodu, w czasie którego objawy ustąpiły. [2] Osoby w starszym wieku (po 65 roku życia) są narażone w większym stopniu na nawroty. [127]

Pierwszy nawrót infekcji leczy się stosując wankomycynę w dawce 125 mg 4 x na dobę przez 10 dni, jeśli w poprzednim leczeniu był stosowany metronidazol. Jeśli jednak w leczeniu pierwszego epizodu stosowano już wankomycynę, w pierwszym nawrocie stosuje się ją w malejących dawkach, wedle następującego schematu:

- 125 mg co 6 godzin przez 10 - 14 dni,
- 125 mg co 12 godzin przez kolejne 7 dni,
- 125 mg co 24 godziny przez następne 7 dni,
- 125 mg co 2 - 3 dni przez okres od 2 do 8 tygodni.

Alternatywnie stosuje się fidaksomycynę w dawce 200 mg co 12 h doustnie przez 10 dni. W drugim i kolejnych nawrotach stosuje się powyższą terapię malejącymi dawkami lub wankomycynę 125 mg 4 x na dobę przez 10 dni i następnie ryfaksyminę 400 mg 3 x dziennie doustnie przez 20 dni. Można także stosować fidaksomycynę w dawce 200 mg co 12 h doustnie przez 10 dni lub przeprowadzić leczenie mikroflorą jelitową. Skuteczność leczenia ocenia się na podstawie obrazu klinicznego. [2,77,80]

W tabeli nr 2 przedstawiono zbiorczo zalecane leczenie choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [2,77,80]

Tabela 2. Leczenie farmakologiczne choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	
Sytuacja kliniczna	Dawkowanie
Choroba związana z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> pierwszy epizod	Wankomycyna 125 mg 4 x na dobę przez 10 dni [leczenie z wyboru]
	Fidaksomycyna 200 mg 2 x na dobę przez 10 dni [leczenie z wyboru]
	Metronidazol 500 mg 3 x na dobę przez 10 dni gdy wankomycyna lub fidaksomycyna są niedostępne
Pierwszy nawrót	Wankomycyna 125 mg 4 x na dobę przez 10 dni jeśli w pierwszym epizodzie stosowano metronidazol
	Wankomycyna 125 mg 4 x na dobę przez 10 – 14 dni, następnie 125 mg 2 x na dobę przez 7 dni, następnie 125 mg 1 x dziennie przez 7 dni, potem 125 mg co 2-3 dni przez okres 2 do 8 tygodni jeśli w pierwszym epizodzie stosowano wankomycynę
	Fidaksomycyna 200 mg 2 x na dobę przez 10 dni
Drugi i kolejne nawroty	Wankomycyna 125 mg 4 x na dobę przez 10 dni, następnie Ryfaksymina 400 mg 3 x na dobę doustnie przez 20 dni
	Wankomycyna 125 mg 4 x na dobę przez 10 – 14 dni, następnie 125 mg 2 x na dobę przez 7 dni, następnie 125 mg 1 x dziennie przez 7 dni, potem 125 mg co 2-3 dni przez okres 2 do 8 tygodni.
	Fidaksomycyna 200 mg 2 x na dobę przez 10 dni
	Rozważyć przeszczep kału
Piorunująca postać choroby	Wankomycyna 500 mg 4 x na dobę doustnie / przez zgłębnik nosowo-żołądkowy / przez wlewki doodbytnicze i Metronidazol 500 mg 3 x na dobę przez 10 dni dożylnie Rozważyć konsultację chirurgiczną

Źródło: Opracowanie własne na podstawie pozycji z piśmiennictwa: 2,77,80

1.12. Sposoby ograniczenia szerzenia się zakażenia *Clostridioides difficile* w środowisku szpitalnym

Częstość kolonizacji przewodu pokarmowego przez *Clostridioides difficile* znacząco wzrasta w środowisku szpitalnym. Szacuje się, że u pacjentów hospitalizowanych wynosi ona 20 % - 40% [128, 129, 130], a u personelu medycznego około 20 %. [128]

Spory są odporne na wysychanie, powszechnie stosowane preparaty alkoholowe do dezynfekcji, wysoką temperaturę. Formy wegetatywne poza organizmem ludzkim mogą przeżyć około 15 minut, natomiast spory aż do 6 miesięcy. [131, 132]

Wobec pacjentów, u których stwierdzi się infekcję, zaleca się wprowadzenie reżimu sanitarnego. Polega on na:

- izolacji pacjenta, jeśli to możliwe to w jednoosobowych salach z oddzielnym węzłem sanitarnym, jeśli to nie jest wykonalne, wtedy należy prowadzić kohortację pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile*, pierwszeństwo w odizolowaniu powinni mieć chorzy z nietrzymaniem stolca,
- częstym myciu rąk wodą i mydłem przez personel i osoby odwiedzające, środki na bazie alkoholu nie usuwają, ani nie zabijają form przetrwalnikowych,
- dekontaminacji otoczenia pacjenta, zwłaszcza powierzchni dotykowych, jak klamki drzwi, środkami chemicznymi działającymi na spory, najlepiej codzienne,
- używaniu jednorazowych rękawiczek i fartuchów ochronnych przez personel medyczny i osoby odwiedzające (jeśli będą dotykać pacjenta, lub jego przedmiotów), należy je założyć przed wejściem do sali,
- stosowaniu sprzętu jednorazowego użytku, za każdym razem, gdy to możliwe,
- stosowaniu zamkniętych systemów zbiórki stolca. [130]

Środki ochrony kontaktowej stosuje się od chwili wysunięcia podejrzenia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* do co najmniej 48 h od ustąpienia objawów. [2]

Izolotka pacjenta powinna posiadać:

- umywalkę uruchamianą bez kontaktu z dłonią,
- dozownik z mydłem uruchamiany bez kontaktu z dłonią,
- dozownik z płynem dezynfekującym niszczącym spory *Clostridioides difficile* uruchamiany bez kontaktu z dłonią,
- pojemnik z jednorazowymi ręcznikami i zamykany kosz na zużyte ręczniki.

Izolotka powinna być ściśle oznaczona z zewnątrz. Powinna być zaopatrzona w system wymuszonej wentylacji, taki, aby ciśnienie w izolatce było niższe niż w szluzie i na korytarzach oddziału. Szluz umywalkowo-fartuchowa, poza elementami wymienionymi w opisie izolotki, powinna posiadać:

- zamykany kosz na zużyte ubranie,
- miejsce na ubrania z podziałem na brudne i czyste. [130]

Czas izolacji jest zmienny i zależy od stanu pacjenta. Zaleca się izolację przez cały okres hospitalizacji do czasu wypisania ze szpitala lub co najmniej 48 godzin od ustąpienia biegunki i pojawienia się prawidłowego stolca. Uznaje się, że pacjent przestaje być zakaźny po około 48 godzinach od ustąpienia biegunki. [77]

Do dezynfekcji powierzchni zaleca się stosować środki zawierające wolny chlor w stężeniu 5000 PPM. [81,128,133] Do dezynfekcji sali po opuszczeniu jej przez pacjenta można stosować również nadtlenek wodoru w stanie gazowym. Nie jest to jednak metoda skuteczna w przypadku bardzo zabrudzonych powierzchni. [128, 134, 135]

Sprzęt medyczny i przedmioty, których używa pacjent powinny być wydzielone dla niego, dotyczy to zwłaszcza ciśnieniomierzy i stetoskopów. Do dezynfekcji sprzętu medycznego i przedmiotów używanych przez pacjenta zaleca się stosować:

- aldehyd glutarowy,
- dialdehyd ftalowy,
- kwas nadoctowy.

Sprzęt medyczny i przedmioty można także sterylizować. Pościel chorego, jeśli jest wielorazowa musi być sterylizowana przed przekazaniem do pralni. Sprzęt higieniczny i kuchenny wielokrotnego użytku muszą być dezynfekowane w związkach chloru przed myciem w dezynfekatorze lub muszą być sterylizowane. [128]

System zamkniętej zbiórki stolca jest powszechnie stosowany w Danii i w Wielkiej Brytanii wśród pacjentów, u których stwierdzono chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Można używać go także w przypadku infekcji jelit wywołanych przez inne bakterie np.: Salmonellę.

Wskazania do zastosowania systemu są następujące:

- biegunka u pacjenta leżącego bądź unieruchomionego,
- krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego,
- profilaktyka odleżyn okolicy krzyżowej i ich leczenie,
- ochrona przeszczepów skóry okolicy krzyżowej.

Przeciwwskazania do stosowania systemu:

- niedrożność jelita,
- guz odbytu lub odbytnicy,
- owrzodzenia lub nadżerki błony śluzowej odbytnicy,
- udar niedokrwienny odbytnicy,
- uraz odbytnicy bądź odbytu,
- zwężenie odbytnicy,
- operacja okrężnicy lub odbytnicy w ciągu ostatniego roku,
- znaczące ryzyko usunięcia systemu przez pacjenta – brak współpracy z chorym,
- wiek mniej niż 18 lat (chyba, że lekarz zdecyduje inaczej i warunki anatomiczne umożliwiają stosowanie zestawu),
- alergia na składniki urządzenia,
- stolec uformowany.

Głównym celem stosowania zamkniętego systemu zbiórki stolca jest zmniejszenie rozprzestrzeniania się zakażenia w środowisku szpitalnym. Dodatkowe korzyści to ułatwiony bilans płynów, zmniejszone ryzyko odleżyn i zakażeń skóry, poprawa komfortu życia i godności pacjenta, skrócenie czasu hospitalizacji i kosztów leczenia (w perspektywie długoterminowej), zmniejszenie obciążenia personelu pielęgniarskiego.

System zakładany jest przez pielęgniarkę po wcześniejszym badaniu pacjenta przez lekarza i zakwalifikowaniu do takiego postępowania. Jeden zestaw może być maksymalnie stosowany przez 29 dni, potem należy go wymienić na nowy. Zestawy powinny być stosowane do czasu: uzyskania kału o prawidłowej konsystencji lub ujemnego wyniku testów na obecność zakażenia *Clostridioides difficile*. [129]

1.13. Profilaktyka antybiotykowa w kontekście choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

W wytycznych IDSA i SHEA 2017 podkreśla się znaczenie właściwej polityki antybiotykowej jako skutecznej metody ograniczenia szerzenia zakażenia w środowisku szpitalnym. [2,80] Należy minimalizować czas i częstość antybiotykoterapii wysokiego ryzyka i liczbę stosowanych antybiotyków. Jeśli takie dane są dostępne należy uwzględniać sytuację epidemiologiczną danego oddziału wybierając antybiotykoterapię. [2, 136]

1.14. Nadzór epidemiologiczny w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

W lecznictwie szpitalnym należy prowadzić ciągły nadzór epidemiologiczny nad zakażeniami *Clostridioides difficile*. Należy monitorować wszystkie przypadki zakażenia i liczbę wykonywanych testów. [2] Wzmocniony nadzór epidemiologiczny polega na identyfikacji rybotypu bakterii, ich toksyn lub genów, identyfikacji lekowrażliwości w stosunku do metronidazolu, wankomycyny, fidaksomycyny. [2,137]

Rozdział 2. Cel pracy

Choroba związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest poważnym problemem klinicznym. *Clostridioides difficile* jest bakterią najczęściej wywołującą biegunki poantybiotykowe [3]. Choroba pogarsza rokowanie pacjentów, wydłuża czas hospitalizacji i cechuje się wysoką śmiertelnością [26, 27, 28, 58].

Nadużywanie antybiotyków, tak w leczeniu otwartym i zamkniętym, starzenie się społeczeństwa oraz wielochorobowość są obecnie powszechnymi problemami klinicznymi, nie pozostającymi bez negatywnego wpływu na przebieg i rokowanie w zakażeniu *Clostridioides difficile*. Istotne stało się lepsze poznanie powyższych i innych czynników wpływających na ryzyko wystąpienia zakażenia *Clostridioides difficile* i jego przebieg. Potrzebna jest także ocena postępowania leczniczego stosowanego w zakażeniu *Clostridioides difficile*.

Celem głównym niniejszej pracy jest analiza wybranych aspektów klinicznych choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w warunkach leczenia stacjonarnego w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Cel główny zostanie zrealizowany poprzez cele szczegółowe:

1. Określenie zapadalności na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wśród pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018.

2. Określenie śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* wśród pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018.

3. Określenie danych klinicznych charakteryzujących grupę zmarłych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Cel ten zostanie zrealizowany przez analizę zmiennych ilościowych takich jak: wiek, długość hospitalizacji, wyniki wybranych badań laboratoryjnych, liczba stosowanych antybiotyków, liczba punktów w NRS oraz zmiennych jakościowych takich jak: płeć, miejsce zamieszkania, rocznik hospitalizacji, wybrane choroby towarzyszące, stosowane antybiotyki, stosowane probiotyki, stosowanie ranitydyny, stosowanie blokerów kanałów protonowych, przebieg zabiegu operacyjnego, w dwóch grupach pacjentów: pacjentów którzy zmarli, i pacjentów którzy przeżyli.

4. Określenie mediany lub średniej długości pobytu pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018.

5. Określenie danych klinicznych charakteryzujących grupę dłużej hospitalizowanych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Cel ten zostanie zrealizowany przez analizę wybranych zmiennych ilościowych i jakościowych (analogicznie jak w punkcie 3) w zależności od długości pobytu.

6. Określenie śmiertelności i długość pobytu w zależności od stosowanego leczenia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w latach 2016 – 2018.

Rozdział 3. Metodologia badań

W pracy poddano analizie przypadki dorosłych pacjentów, u których wykryto chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wśród osób hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu w latach 2016 – 2018. Badanie zostało przeprowadzone przez analizę statystyczną danych pozyskanych z dokumentacji medycznej pacjentów. Do badania zostali zakwalifikowani tylko pacjenci, u których występowały objawy infekcji i zakażenie potwierdzono za pomocą testów laboratoryjnych. Podając liczbę pacjentów hospitalizowanych uwzględniono tylko pacjentów dorosłych, przyjętych bezpośrednio na oddziały szpitalne lub przekazanych ze Szpitalnego Oddziału Ratunkowego. Analizując liczbę zgonów uwzględniono tylko pacjentów dorosłych zmarłych na oddziałach szpitalnych (bez tych, którzy zmarli na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym). Określając zapadalność, podano liczbę przypadków (zaokrąglone do całości) na 100 000 hospitalizacji.

Ocenie poddano następujące dane ilościowe:

- wiek pacjenta (wyrażony w latach),
- długość hospitalizacji (wyrażoną w dniach),
- wyniki badań laboratoryjnych:
 - odczyn Biernackiego,
 - stężenie białka C reaktywnego,
 - liczba leukocytów w mikrolitrze krwi,
 - liczba erytrocytów w mikrolitrze krwi,
 - hematokryt,
 - stężenie hemoglobiny we krwi
 - liczba trombocytów w mikrolitrze krwi,
 - stężenie sodu w surowicy,
 - stężenie potasu w surowicy,
 - stężenie magnezu w surowicy,
 - stężenie wapnia w surowicy,
 - stężenie białka całkowitego w surowicy,
 - stężenie albuminy w surowicy,
 - stężenie kreatyniny w surowicy,
 - stężenie mocznika w surowicy,
- liczbę antybiotyków (chemioterapeutyków) stosowanych przez pacjentów w trakcie hospitalizacji,
- liczbę punktów uzyskanych w Nutritional Risk Screening (Score), jako ocenę ryzyka zdrowotnego związanego z niedożywieniem.

Należy zaznaczyć, że analizując wyniki badań laboratoryjnych, w przypadku gdy pacjent miał wykonane kilka badań tego samego typu, brano pod uwagę wynik najwcześniej uzyskany od przyjęcia do szpitala. Miało to na celu zebranie danych mających wartość prognostyczną dla ryzyka zgonu i ciężkości przebiegu choroby oraz

minimalizację wpływu stosowanej terapii w trakcie hospitalizacji na wyniki badań laboratoryjnych.

Dane jakościowe poddane analizie:

- płeć,
- wielkość miejsca zamieszkania pacjenta,
- zastosowane leczenie (jaki chemioterapeutyk stosowano do leczenia zakażenia *Clostridioides difficile*),
- stosowanie probiotyku (czy pacjent otrzymał probiotyk) i rodzaj stosowanego probiotyku,
- rocznik hospitalizacji,
- występowanie biegunki przy przyjęciu pacjenta do szpitala. Wśród zakwalifikowanych do badania pacjentów byli tacy, u których już przy przyjęciu do szpitala występowała biegunka, jako objaw choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*, a także pacjenci, przyjęci z innych przyczyn, u których biegunka pojawiła się dopiero w trakcie pobytu na oddziale,
- występowanie zakażenia dróg moczowych w trakcie hospitalizacji,
- występowanie zapalenia płuc w trakcie hospitalizacji,
- występowanie posocznicy w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie antybiotyku z grupy penicylin w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie antybiotyku z grupy cefalosporyn w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie antybiotyku z grupy karbapenemów w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie antybiotyku z grupy fluorochinolonów w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie antybiotyku z grupy aminoglikozydów w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie antybiotyku z grupy makrolidów w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie sulfametoksazolu i trimetoprimu w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie kolistyny w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie blokerów pompy protonowej w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie ranitydyny w trakcie hospitalizacji.

Zbadano, które zmienne jakościowe są istotnie statystycznie różne w grupie pacjentów, którzy zmarli i w grupie, którzy przeżyli.

Poddano analizie różnice w długości hospitalizacji i ryzyku zgonu pacjentów, w zależności od posiadanych schorzeń dodatkowych. Uwzględniono następujące choroby towarzyszące:

- udar mózgu, otępienie, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, migotanie przedsionków, cukrzyca, przewlekłe lub ostre uszkodzenie nerek, nieswoiste zapalenia jelita (choroba Leśniowskiego – Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego), odleżyna lub przewlekłe owrzodzenie, zabieg chirurgiczny w trakcie hospitalizacji, niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, aktywny proces nowotworowy.

Analizując płeć pacjentów badano czy wiek, długość hospitalizacji, wyniki badań laboratoryjnych, liczba punktów w Nutritional Risk Score, ryzyko zgonu, różnią się istotnie statystycznie w grupach kobiet i mężczyzn. Analizowano ponadto czy częstość schorzeń dodatkowych różni się w grupach kobiet i mężczyzn.

W pracy zastosowano następujący podział wielkości miejsca zamieszkania:

- wieś,
- miasto do 500 000 mieszkańców
- miasto powyżej 500 000 mieszkańców.

Analizowano długość hospitalizacji i częstość zgonów w zależności od:

- stosowania probiotyku,
- rodzaju probiotyku,
- chemioterapeutyku użytego do terapii choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

Poddano analizie różnice w zmiennych ilościowych i jakościowych między pacjentami poszczególnych roczników hospitalizacji. Z uwagi na małą liczbę pacjentów leczonych fidaksomycyną i rifaksyminą w poszczególnych latach, pacjentów otrzymujących te leki analizowano łącznie przy badaniu zależności między rocznikiem hospitalizacji, a sposobem leczenia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Także z powodu małej liczby przypadków w poszczególnych rocznikach z tej analizy wyłączono osoby, które w terapii choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* nie otrzymały żadnego chemioterapeutyku. Z tej samej przyczyny analizując różnice w rodzaju stosowanych probiotyków w zależności od rocznika hospitalizacji wyłączono z analizy przypadki pacjentów, którzy otrzymali Lakcid lub kilka probiotyków.

W przypadku pacjentów, którzy byli hospitalizowani na przełomie roku, zaliczono ich do tego rocznika, w którym upłynęło więcej dni hospitalizacji.

Opisano jakie powikłania rozwinęły się u pacjentów z zakażeniem związanym z *Clostridioides difficile*.

Poniżej w tabeli 3 przedstawiono wybrane normy badań laboratoryjnych obowiązujące w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

Tabela 3. Wybrane normy laboratoryjne stosowane w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu	
Nazwa badania	Norma
Odczyn Biernackiego	Kobiety: 1 - 10 mm/h (po 65 roku życia do 20 mm/h) Mężczyźni <3 - 15 mm/h (po 65 roku życia do 20 mm/h)
Stężenie białka C reaktywnego (CRP) w surowicy	0 - 5 mg/l
Stężenie prokalcytoniny w surowicy	0 - 0,1 ng/ml
Liczba leukocytów we krwi	4 - 10 tys/ μ l
Liczba erytrocytów we krwi	4 - 5 mln/ μ l kobiety 4,5 - 5,5 mln/ μ l mężczyźni
Stężenie hemoglobiny we krwi	12 -16 g/dl kobiety 14 - 18 g/dl mężczyźni

Hematokryt	37 - 47 % kobiety 40 - 54 % mężczyźni
Liczba trombocytów we krwi	140 - 440 tys/ μ l
Stężenie sodu w surowicy	136 - 145 mmol/l
Stężenie potasu w surowicy	3,5 - 5,1 mmol/l
Stężenie magnezu w surowicy	1,6 - 2,6 mg/dl
Skorygowane stężenie wapnia w surowicy	8,8 - 10,6 mg/dl
Stężenie kreatyniny w surowicy	0,6 - 1,3 mg/dl
Stężenie mocznika w surowicy	17 - 43 mg/dl
Stężenie białka całkowitego w surowicy	6,6 - 8,3 g/dl
Stężenie albuminy w surowicy	3,5 - 5,2 g/dl

Źródło: opracowanie własne

Oczekiwanym wynikiem pracy będzie poza oceną śmiertelności oraz zapadalności na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* identyfikacja czynników, które będą korelować z większym ryzykiem zgonu pacjentów oraz dłuższą hospitalizacją. Spodziewanym wynikiem będzie również ocena skuteczności leczenia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowanej terapii, w tym stosowania probiotyków.

Praca ma również na celu określenie różnic w przebiegu i leczeniu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* na przestrzeni poszczególnych lat w okresie od 2016 do 2018 roku.

3.1. Ocena stopnia odżywienia

Do oceny stopnia odżywienia pacjentów zostało użyte narzędzie: Nutritional Risk Screening (NRS 2002), w niektórych opracowaniach nazywane Nutritional Risk Score. Jest to badanie przesiewowe służące do oceny ryzyka zdrowotnego związanego ze stanem odżywienia. [138] Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia szpitalnego u wszystkich pacjentów hospitalizowanych na oddziałach szpitalnych należy ocenić stan ich odżywienia. U dzieci i młodzieży służą do tego siatki centylowe, u dorosłych skale: Nutritional Risk Screening (NRS) z 2002 roku i SGA (Subiektywna Globalna Ocena Stanu Odżywienia-ang. Subjective Global Assessment). [139]

NRS ocenia:

- BMI (ang. body mass index), iloraz masy ciała wyrażonej w kilogramach przez kwadrat wzrostu wyrażonego w metrach,
- zmniejszone przyjmowanie posiłków w ciągu ostatniego tygodnia,
- wielkość niezamierzonej utraty masy ciała wyrażoną w procentach masy ciała,
- obecność schorzeń dodatkowych,
- wiek pacjenta, pacjenci w wieku ponad 70 lat uzyskują dodatkowy punkt w skali.

Skalę przedstawiono w tabeli nr 4.

Tabela 4. Ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia Nutritional Risk Screening, NRS 2002			
Pogorszenie stanu odżywienia		Nasilenie choroby (zwiększone zapotrzebowanie)	
Brak = 0	Prawidłowy stan odżywienia	Brak = 0	Zwykłe zapotrzebowanie
Lekkie = 1	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 3 miesięcy lub spożycie pokarmu 50-75% w ostatnim tygodniu	Lekkie = 1	Np. złamanie uda choroby przewlekłe (zwłaszcza powikłane), marskość wątroby, POChP, radioterapia
Średnie = 2	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 2 miesięcy lub BMI 18,5-20,5 + zły stan ogólny lub spożycie pokarmu 25-50% potrzeb w ostatnim tygodniu	Średnie = 2	rozległe operacje brzuszne udar mózgu, choroby w wieku podeszłym - leczenie przewlekłe, pooperacyjna niewydolność nerek, chemioterapia
Ciężkie = 3	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 1 miesiąca lub BMI <18,5 + zły stan ogólny lub spożycie pokarmu 0-25% potrzeb w ostatnim tygodniu	Ciężkie = 3	uraz głowy, przeszczep szpiku, chory na oddziale Intensywnej Terapii
Jeżeli wiek chorego przekracza 70 lat + 1 pkt			
Nasilenie:		Nasilenie:	Suma punktów:
Wynik: ≥ 3 –wskazane leczenie żywieniowe < 3 –rozważ postępowanie zachowawcze, powtórz badanie za tydzień			

Źródło: 140. Ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia (Nutritional Risk Score, NRS 2002).

Dostępne na URL: <https://copernicus.gda.pl/gallery/f5c65ffba6008a7c7b1fb83391d1f3c5/NRS-2002-2012.pdf> [cyt 30.12.2020].

W skali można uzyskać od 0 do 7 punktów. Wynik 3 punkty i więcej oznacza większe ryzyko wystąpienia powikłań związanych z niedożywieniem i wskazuje na potrzebę włączenia leczenia żywieniowego. U pacjentów z wynikiem mniej niż 3 punkty, skalę powinno się powtórzyć po 7 dniach hospitalizacji. [141]

Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O. i współpracownicy analizowali 128 randomizowanych badań kontrolnych oceniających stopień odżywienia. Potwierdzili przydatność NRS 2002 do oceny odżywienia pacjentów i identyfikacji tych pacjentów, którzy uzyskują korzyści zdrowotne ze wsparcia żywieniowego. [138]

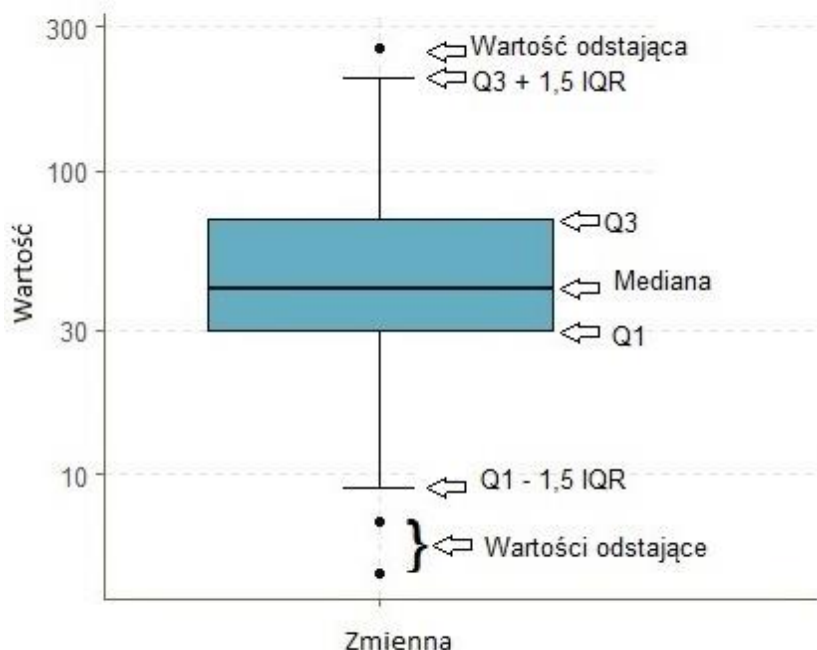
3.2. Analiza statystyczna

Analizowane dane pochodzące z historii chorób pacjentów zostały usystematyzowane za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Office Excel 2007.

Zależności między zmienną ilościową a dychotomiczną zweryfikowano przy pomocy testu t-Studenta i Manna-Whitneya (gdy rozkłady zmiennych znacznie odbiegały od rozkładu normalnego). Zależności między zmienną ilościową, a jakościową o liczbie kategorii większej niż 3 zweryfikowano przy pomocy ANOVA wraz z testami t-Studenta z korektą Bonferroniego (jako test post-hoc) i przy pomocy testu Kruskala-Wallisa (gdy rozkłady zmiennych znacznie odbiegały od rozkładu normalnego). Zależności między zmiennymi jakościowymi zweryfikowano przy pomocy testu chi-kwadrat (wraz z testem post-hoc bazującym na standaryzowanych resztach), a w przypadku, gdy niektóre z kategorii były mało liczne, użyto dokładnego testu Fishera. Zależności między zmiennymi ilościowymi zweryfikowano za pomocą testu korelacji rang Spearmana, a w przypadku większej niż dwa liczby porównywanych zmiennych za pomocą testu Kruskala-Wallisa z testem Dunn z korektą Bonferroniego jako testem post-hoc. Normalność rozkładów zweryfikowano poprzez analizę histogramów oraz testem Kołmogorowa - Smirnova. Za poziom istotności w badaniu przyjęto wartość $p = 0,01$. Analizę przeprowadzono przy użyciu programu R (<https://cran.r-project.org>).

Część wyników przedstawiono w postaci wykresów pudełkowych (ang. box-plot).

Wykres 1. Analiza budowy wykresu pudełkowego



Źródło: opracowanie własne na podstawie: Dekking, F.M., Kraaikamp, C., Lopuhaä, H.P. i wsp.: A Modern Introduction to Probability and Statistics. Springer 2005: 234–238.

Wykres nr 1 przedstawia przykładowy wykres pudełkowy. Wykres jest używany do prezentacji danych, porównywania ich ze sobą, dobrze obrazuje wyniki odstające.

Wykresy pudełkowe, zwane też skrzynkowymi, szczególnie często używa się do przedstawiania wyników testów nieparametrycznych, w których porównuje się mediany i odchylenia od nich. Poniżej przedstawiono opis składowych wykresu pudełkowego:

- wartości odstające - tu zobrazowane jako kropki na szczycie i u podstawy wykresu. Górna wartość odstająca dotyczy wartości większych niż suma $Q3$ (trzeci kwartył) i $1,5 \times IQR$ (przedział międzykwartyłowy). Dolna wartość odstająca dotyczy wartości mniejszych niż różnica $Q1$ (pierwszy kwartył) i $1,5 \times IQR$,
- IQR to rozstęp kwartylny, inaczej przedział międzykwartyłowy, na wykresie jest to wysokość „pudełka”. Rozstęp kwartylny, równy jest różnicy trzeciego kwartyła i pierwszego kwartyła, $IQR = Q3 - Q1$,
- poniżej i powyżej obserwacji odstających znajdują się najwyższa i najniższa obserwacja, które nie są odstające, wynoszą one odpowiednio $Q3 + 1,5 IQR$ i $Q1 - 1,5 IQR$,
- $Q3$ - trzeci kwartył - dzieli uporządkowany zbiór obserwacji na dwie grupy, 75 % obserwacji jest poniżej niego, 25 % powyżej,
- mediana czyli drugi kwartył $Q2$ – wartość środkowa uporządkowanego rozkładu danych, poniżej i powyżej tej wartości znajduje się taka sama liczba obserwacji,
- $Q1$ - pierwszy kwartył - dzieli uporządkowany zbiór obserwacji na dwie grupy, 25 % obserwacji jest poniżej niego, 75 % powyżej. [142]

Analizę korelacji zmiennych ilościowych przeprowadzono za pomocą testu korelacji rang Spearmana. Test bada dowolną monotoniczną zależność, stosuje się go dla określania zależności między zmiennymi ilościowymi, gdy co najmniej jedna nie ma rozkładu normalnego. Współczynnik korelacji przyjmuje wartości od -1 do 1. Współczynnik mniejszy niż 0 oznacza, że korelacja jest ujemna, ze wzrostem wartości jednej zmiennej, skorelowany jest spadek wartości drugiej zmiennej. Współczynnik większy od 0 oznacza korelację dodatnią, spadkowi wartości jednej zmiennej towarzyszą spadki wartości drugiej, wzrostom wartości jednej zmiennej towarzyszą wzrosty wartości drugiej. Współczynnik równy 0 oznacza brak korelacji.

Siła korelacji zależy od wartości bezwzględnej współczynnika, im jest on bliższy 1 tym jest ona silniejsza.

W pracy przyjęto następującą interpretację współczynnika korelacji:

- $< 0,1$ – brak korelacji
- $\geq 0,1 < 0,4$ – słaba korelacja
- $\geq 0,4 < 0,7$ – umiarkowana zależność
- $\geq 0,7 < 0,9$ – silna zależność
- $\geq 0,9 \leq 1$ – bardzo silna zależność [143]

Rozdział 4. Wyniki

4.1. Charakterystyka grupy badanej

Do badania zakwalifikowano 319 pacjentów, u których stwierdzono chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* podczas hospitalizacji w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016, 2017, 2018.

Tabela nr 5 przedstawia analizę struktury pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

Tabela 5. Analiza struktury pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w latach 2016 – 2018 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu				
	Wszystkie lata	Rocznik 2016	Rocznik 2017	Rocznik 2018
Liczba pacjentów	319	79	118	122
Liczba kobiet	178	37	73	68
Liczba mężczyzn	141	42	45	54
Wiek				
Wiek	Średnia		Odchylenie standardowe	
Wszyscy	72,08		16,74	
Miejsce zamieszkania				
Miejsce zamieszkania	Wieś	Miasto do 500 000 mieszkańców	Miasto ponad 500 000 mieszkańców	
Liczba pacjentów	48	52	214	
Liczba zgonów				
	Wszystkie lata	Rocznik 2016	Rocznik 2017	Rocznik 2018
Wszyscy	80	20	31	29
Kobiety	50	9	19	22
Mężczyźni	30	11	12	7

Źródło: opracowanie własne

W grupie badanej było łącznie 319 pacjentów, 178 kobiet i 141 mężczyzn, zmarło 80 osób, 50 kobiet i 30 mężczyzn. Średni wiek pacjentów wyniósł 72,08 lat, (odchylenie standardowe 16,74). Wśród osób hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* przeważają osoby starsze. Najwięcej pacjentów pochodziło z miasta liczącego ponad 500 000 mieszkańców (w większości był to Wrocław): 214 osób (68,2 %).

4.1.1. Analiza zapadalności oraz śmiertelności ogólnej i w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

W 2016 roku w USK odbyło się 51107 hospitalizacji osób dorosłych, zmarło 851 pacjentów. W 2017 roku w USK odbyło się 53482 hospitalizacji, zmarło 860 pacjentów. W 2018 roku w USK odbyło się 79140 hospitalizacji, zmarło 1089 pacjentów. Ten skokowy wzrost liczby hospitalizacji, jest wywołany tym, że 01 grudnia 2017 roku nastąpiło włączenie Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego numer 1 do Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego, przez co zwiększyła się łączna liczba oddziałów i hospitalizowanych pacjentów.

W 2016 roku w USK stwierdzono 79 zachorowań na zakażenie *Clostridioides difficile*, w tym 20 pacjentów zmarło. Śmiertelność wyniosła 25,32 %. Hospitalizację, w których wykryto zakażenie *Clostridioides difficile* stanowiły 0,15 % ogólnej liczby hospitalizacji. Zapadalność na chorobę związaną z *Clostridioides difficile* wyniosła 155 przypadków na 100 000 hospitalizacji. Zgony pacjentów zakażonych *Clostridioides difficile* stanowiły 2,35 % zgonów.

W 2017 roku stwierdzono 118 zachorowań, w tym 31 pacjentów zmarło. Śmiertelność wyniosła 26,27 %. Hospitalizację w których wykryto zakażenie *Clostridioides difficile* stanowiły 0,22 % pobytów szpitalnych. Zapadalność na chorobę związaną z *Clostridioides difficile* wyniosła 221 przypadków na 100 000 hospitalizacji. Zgony pacjentów zakażonych *Clostridioides difficile* stanowiły 3,60 % zgonów.

W 2018 roku stwierdzono 122 zachorowań, w tym 29 osób zmarło. Śmiertelność wyniosła 23,77 %. Hospitalizację, w których wykryto zakażenie *Clostridioides difficile* stanowiły 0,15 % pobytów szpitalnych. Zapadalność na chorobę związaną z *Clostridioides difficile* wyniosła 154 przypadków na 100 000 hospitalizacji. Zgony pacjentów zakażonych *Clostridioides difficile* stanowiły 2,67 % zgonów.

Łącznie w ciągu trzech lat zapadalność wyniosła 174 przypadki na 100 000 hospitalizacji. 80 zmarło w trakcie hospitalizacji. Śmiertelność wyniosła 25,08 %. W tabeli nr 6 przedstawiono zbiorcze dane dotyczące zapadalności i śmiertelności.

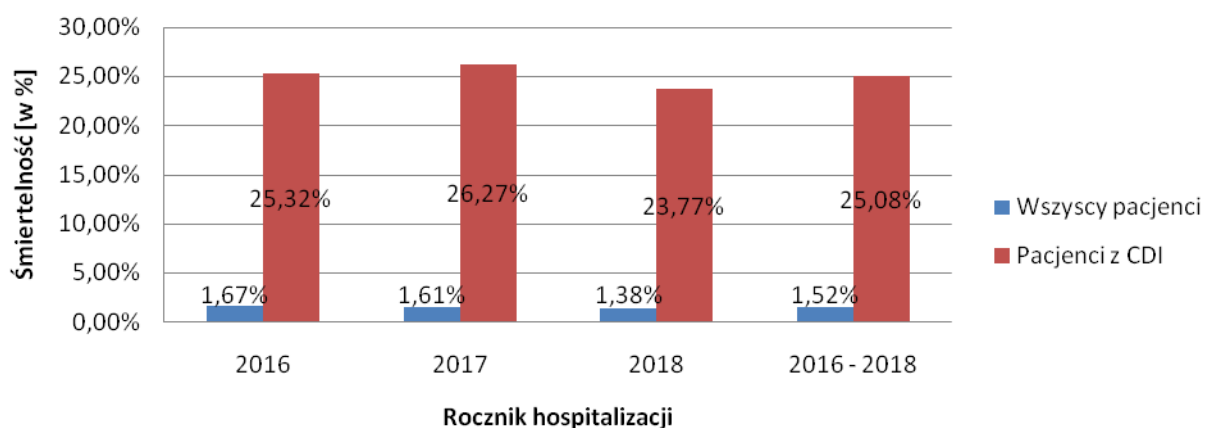
Tabela 6. Analiza zapadalności i śmiertelności ogólnej i w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w USK w latach 2016 – 2018

Rok	2016	2017	2018	2016 - 2018
Liczba hospitalizacji (z pominięciem oddziałów pediatrycznych i SOR)	51107	53482	79140	183729
Liczba zgonów (z pominięciem oddziałów pediatrycznych i SOR)	851	860	1089	2800

Śmiertelność ogólna (z pominięciem oddziałów pediatrycznych i SOR)	1,67 %	1,61 %	1,38 %	1,52 %
Liczba pacjentów z zakażeniem Clostridioides difficile	79	118	122	319
Zapadalność na 100 000 hospitalizacji	155	221	154	174
Liczba zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	20	31	29	80
Śmiertelność pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	25,32 %	26,27 %	23,77 %	25,08 %
Odsetek zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile wśród wszystkich zgonów	2,35 %	3,60 %	2,67 %	2,86 %

Źródło: opracowanie własne

Wykres 2. Porównanie śmiertelności ogólnej ze śmiertelnością w chorobie związanej z zakażeniem Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 - 2018



Źródło: opracowanie własne

Na wykresie 2 przedstawiono porównanie śmiertelności pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* ze śmiertelnością ogólną w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym (z pominięciem oddziałów pediatrycznych i SOR) w konkretnych rocznikach hospitalizacji i łącznie dla całego okresu objętego badaniem. Śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest wysoka i przekracza 16 razy śmiertelność ogólną w szpitalu w analizowanym okresie.

4.1.2. Analiza wybranych danych klinicznych w zależności od rocznika hospitalizacji – badanie homogenności grupy badanej

Zanim została przeprowadzona szczegółowa analiza danych należało zbadać czy istnieją istotne statystycznie różnice między zmiennymi w zależności od rocznika hospitalizacji. Brak takich różnic oznaczałby homogenność grupy w kontekście rocznika hospitalizacji i pozwalałby analizować wartości zmiennych łącznie, w całej populacji badanych pacjentów.

W tabeli nr 7 przeanalizowano różnice między wybranymi zmiennymi ilościowymi w poszczególnych rocznikach hospitalizacji. Dla zmiennych z rozkładem normalnym podano średnią i odchylenie standardowe dla trzech grup (*rok = 2016*, *rok = 2017* i *rok = 2018*) oraz p-wartość dla odpowiednich testów. W przypadku testów nieparametrycznych podano medianę i rozstęp międzykwartylowy.

Tabela 7. Analiza wybranych zmiennych ilościowych w zależności od rocznika hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* leczonych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018

Rocznik hospitalizacji	2016	2017	2018	p
Liczba pacjentów	79	118	122	
Wiek [lata] (średnia (SD))	70,89 (16,59)	72,74 (16,55)	72,22 (17,12)	0,744
Długość hospitalizacji [dni] (mediana [IQR])	28 [26 = 41 - 15]	24 [23 = 39 - 16]	23 [21,75 = 36,75 - 15,00]	0,490
Odczyn Biernackiego [mm/h] (mediana [IQR])	29 [30 = 47 - 17]	36 [31,75 = 58 - 26,25]	49 [52 = 73 - 21]	0,127
CRP [mg/l] (mediana [IQR])	65,01 [116,92 = 126,88 - 9,96]	45,66 [117,29 = 130,89 - 13,60]	54,45 [119,06 = 131,80 - 12,74]	0,890
Prokalcytonina [ng/ml] (mediana [IQR])	0,29 [0,61 = 0,76 - 0,15]	0,26 [0,71 = 0,83 - 0,12]	0,16 [0,81 = 0,90 - 0,09]	0,259
Leukocyty [tys/ μ l]	10,39 [6,23 =	9,49 [6,69 =	9,17 [5,85 =	0,742

(mediana [IQR])	14,01 - 7,78]	13,76 - 7,07]	13,58 - 7,73]	
Erytrocyty [mln/ μ l] (średnia (SD))	3,96 (0,78)	3,93 (0,80)	3,88 (0,76)	0,734
Hematokryt [%] (średnia (SD))	35,31 (6,41)	35,49 (7,06)	35,08 (6,52)	0,893
Hemoglobina [g/dl] (średnia (SD))	11,60 (2,20)	11,64 (2,35)	11,52 (2,22)	0,918
Trombocyty [tys/ μ l] (mediana [IQR])	217 [162,5 = 329,50 - 167]	225,50 [146,75 = 319 - 172,25]	269 [148 = 327 - 179]	0,201
Sód [mmol/l] (średnia (SD))	137,61 (4,44)	138,02 (6,39)	138,36 (5,80)	0,658
Potas [mmol/l] (średnia (SD))	4,05 (0,64)	4,13 (0,71)	4,12 (0,82)	0,724
Magnez [mg/dl] (średnia (SD))	1,98 (0,41)	1,89 (0,38)	2,01 (0,49)	0,134
Wapń [mg/dl] (średnia (SD))	9,06 (1,05)	8,89 (0,87)	8,94 (0,98)	0,587
Białko całkowite [g/dl] (średnia (SD))	5,98 (1,00)	5,64 (1,11)	5,80 (0,98)	0,180
Albumina [g/dl] (średnia (SD))	2,93 (0,67)	2,80 (0,74)	2,87 (0,76)	0,584
Kreatynina [mg/dl] (mediana [IQR])	1,15 [0,63 = 1,43 - 0,80]	1,06 [1,04 = 1,86 - 0,82]	1,08 [0,9 = 1,76 - 0,86]	0,830
Mocznik [mg/dl] (mediana [IQR])	42 [35 = 65,50 - 30,50]	43 [45,5 = 76,50 - 31]	49 [42 = 76- 34]	0,467
Liczba antybiotyków (mediana [IQR])	2 [2 = 3-1]	2 [2 = 3-1]	2 [2 = 3-1]	0,811
Nutritional Risk Score (średnia (SD))	2,06 (1,38)	2,03 (1,52)	1,95 (1,34)	0,873

Źródło: opracowanie własne

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między zmiennymi ilościowymi w zależności od roku hospitalizacji. Grupa badana jest homogenna pod względem zależności pomiędzy zmiennymi ilościowymi, a rocznikiem hospitalizacji.

W tabeli nr 8 porównano wybrane zmienne jakościowe w zależności od rocznika hospitalizacji. Podano liczbę i procent pacjentów należących do danej kategorii.

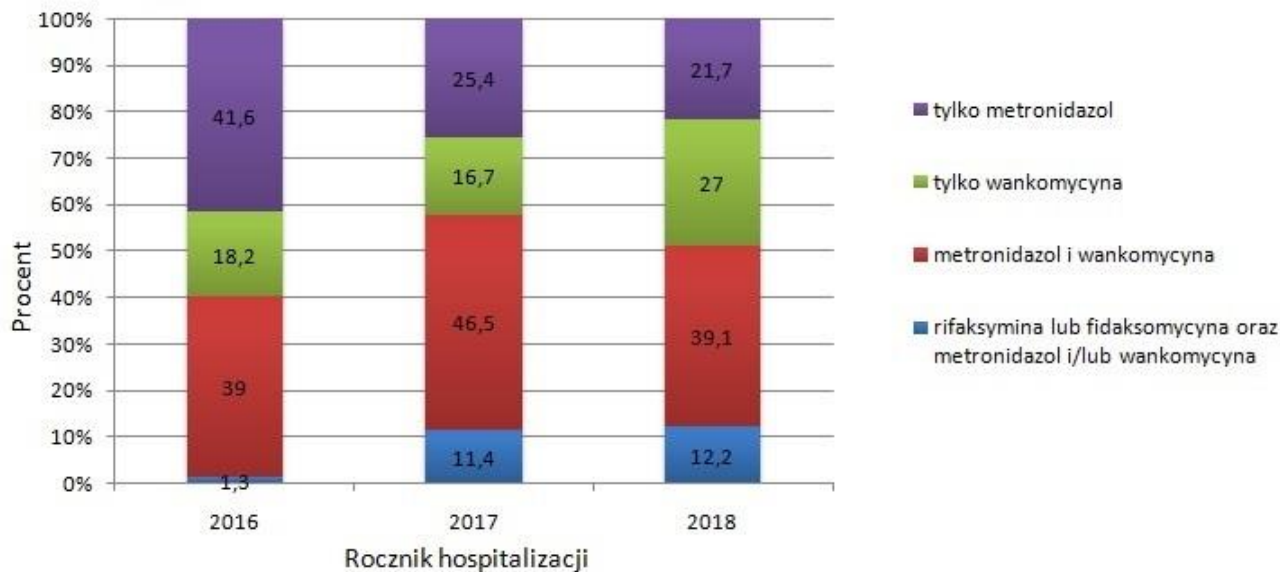
Tabela 8. Analiza wybranych zmiennych jakościowych w zależności od rocznika hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> leczonych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018				
Rocznik hospitalizacji	2016	2017	2018	P
Liczba pacjentów	79	118	122	
Płeć = K (%)	37 (46,8)	73 (61,9)	68 (55,7)	0,115
Miejsce zamieszkania (%)				0,641
Wieś	10 (13,2)	21 (17,9)	17 (14,0)	
Miasto do 500 tys,	14 (18,4)	15 (12,8)	23 (19,0)	
Miasto ponad 500 tys,	52 (68,4)	81 (69,2)	81 (66,9)	
Zastosowane leczenie (%)				0,006
Metronidazol	32 (41,6)	29 (25,4)	25 (21,7)	
Wankomycyna	14 (18,2)	19 (16,7)	31 (27,0)	
Metronidazol i wankomycyna	30 (39,0)	53 (46,5)	45 (39,1)	
Rifaksymina lub fidaksomycyna oraz metronidazol i/lub wankomycyna	1 (1,3)	13 (11,4)	14 (12,2)	
Probiotyki (%)				0,212
Brak	31 (48,4)	59 (59,0)	53 (47,7)	
Enterol / Lacidoenter	17 (26,6)	21 (21,0)	38 (34,2)	
Lacidofil	16 (25,0)	20 (20,0)	20 (18,0)	
Zastosowanie probiotyku = Tak (%)	48 (60,8)	54 (47,8)	68 (56,2)	0,179
Pacjenci przyjęci z biegunką = Tak (%)	13 (16,5)	19 (16,1)	27 (22,1)	0,420
Zakażenie układu moczowego = Tak (%)	33 (41,8)	42 (35,6)	49 (40,2)	0,638
Zapalenie płuc = Tak (%)	22 (27,8)	32 (27,1)	35 (28,7)	0,964
Posocznica = Tak (%)	11 (13,9)	22 (18,6)	14 (11,5)	0,285
Stosowanie penicylin = Tak (%)	25 (31,6)	46 (39,0)	51 (41,8)	0,343
Stosowanie cefalosporyn = Tak (%)	43 (54,4)	59 (50,0)	68 (55,7)	0,654
Stosowanie karbapenemów = Tak (%)	18 (22,8)	31 (26,3)	32 (26,2)	0,828
Stosowanie fluorochinolonów = Tak (%)	39 (49,4)	49 (41,5)	49 (40,2)	0,404
Stosowanie aminoglikozydów = Tak (%)	8 (10,1)	20 (16,9)	12 (9,8)	0,190
Stosowanie makrolidów = Tak (%)	6 (7,6)	4 (3,4)	7 (5,7)	0,397
Stosowanie sulfametoksazolu i	7 (8,9)	9 (7,6)	12 (9,8)	0,850

trimetoprimu = Tak (%)				
Stosowanie kolistyny = Tak (%)	9 (11,4)	9 (7,6)	12 (9,8)	0,660
Udar mózgu = Tak (%)	24 (30,4)	21 (17,8)	26 (21,3)	0,109
Otępienie = Tak (%)	14 (17,7)	22 (18,6)	24 (19,7)	0,940
Nadciśnienie tętnicze = Tak (%)	42 (53,2)	61 (51,7)	81 (66,4)	0,045
Choroba niedokrwienna serca = Tak (%)	24 (30,4)	26 (22,0)	32 (26,2)	0,416
Zawał mięśnia sercowego = Tak (%)	19 (24,1)	9 (7,6)	21 (17,2)	0,006
Niewydolność serca = Tak (%)	19 (24,1)	29 (24,6)	34 (27,9)	0,782
Migotanie przedsionków = Tak (%)	26 (32,9)	37 (31,4)	38 (31,1)	0,962
Cukrzyca = Tak (%)	18 (22,8)	28 (23,7)	43 (35,2)	0,070
Niewydolność nerek = Tak (%)	23 (29,1)	39 (33,1)	45 (36,9)	0,517
Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego = Tak (%)	4 (5,1)	4 (3,4)	5 (4,1)	0,880
Odleżyna = Tak (%)	6 (7,7)	18 (15,3)	15 (12,5)	0,288
Zabieg operacyjny = Tak (%)	13 (16,5)	16 (13,6)	14 (11,5)	0,600
Niedoczynność tarczycy = Tak (%)	7 (8,9)	9 (7,6)	13 (10,7)	0,714
Niedokrwistość = Tak (%)	59 (74,7)	78 (66,1)	85 (69,7)	0,439
Aktywny proces nowotworowy = Tak (%)	20 (25,3)	19 (16,1)	18 (14,8)	0,132
Stosowanie blokerów pompy protonowej = Tak (%)	46 (58,2)	70 (59,3)	68 (55,7)	0,848
Stosowanie ranitydyny = Tak (%)	7 (8,9)	9 (7,6)	18 (14,8)	0,193
Zgon = Tak (%)	20 (25,3)	31 (26,3)	29 (23,8)	0,904

Źródło: opracowanie własne

W roku 2016 w terapii choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* częściej stosowano sam metronidazol, $p_1 = 41,6\%$ vs $p_2 = 25,4\%$ vs $p_3 = 21,7\%$ ($p = 0,006$). W latach 2017 i 2018 częściej stosowano fidaksomycynę lub rifaksyminę niż w roku 2016, $p_1 = 1,3\%$ vs $p_2 = 11,4\%$ vs $p_3 = 12,2\%$ ($p = 0,006$). Gdzie p_1 odnosi się do 2016 roku, p_2 do 2017 roku, p_3 do 2018 roku. Rifaksymina była stosowana u jednego pacjenta w 2016 roku, żadnego z pacjentów nie leczono w tym roku fidaksomycyną. W 2017 roku rifaksyminę stosowano u 12 pacjentów, a fidaksomycynę u jednego. W 2018 roku fidaksomycynę stosowano już u 4 pacjentów, a rifaksyminę u 11. W kolejnych rocznikach rzadziej stosowano metronidazol jako samodzielny lek, natomiast wzrastał odsetek pacjentów leczonych fidaksomycyną. Różnice te zobrazowano na wykresie nr 3.

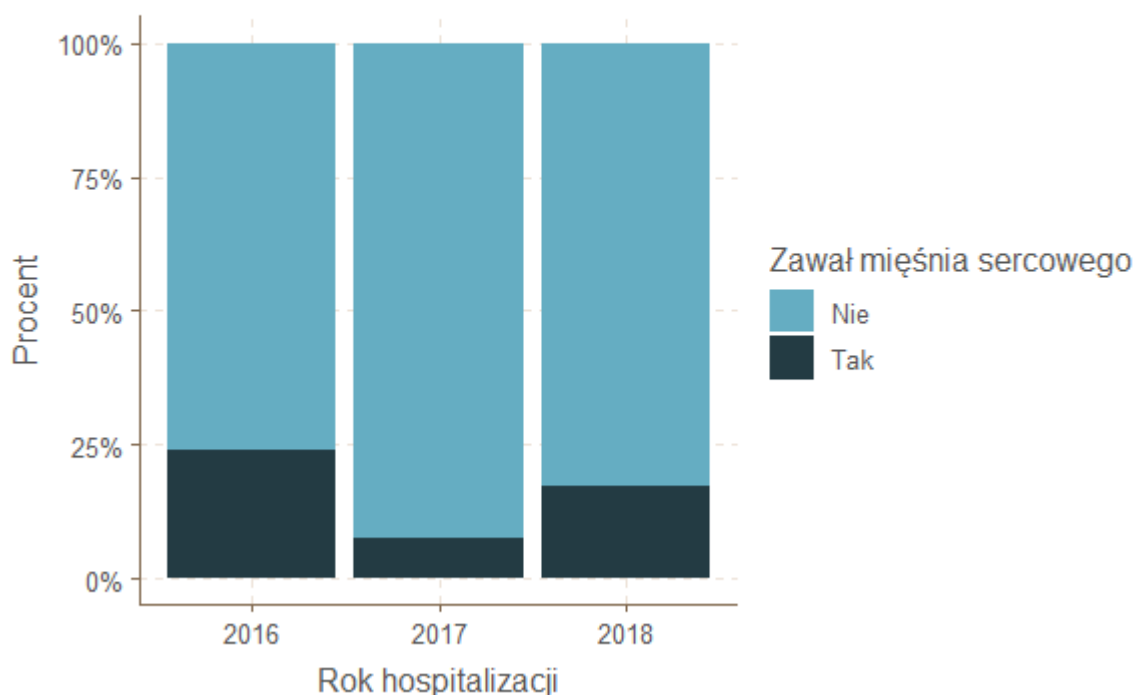
Wykres 3. Analiza leczenia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w USK we Wrocławiu w latach 2016 - 2018 w zależności od rocznika hospitalizacji



Źródło: opracowanie własne

W roku 2017 stwierdzono mniej przypadków pacjentów z zawałem lub po zawałe mięśnia sercowego wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* niż w pozostałych rocznikach, $p_1 = 24,1\%$ vs $p_2 = 7,6\%$ vs $p_3 = 17,2\%$ ($p = 0,006$). Gdzie p_1 oznacza procent pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub w trakcie hospitalizacji wśród pacjentów hospitalizowanych w 2016 roku, p_2 odpowiednio w 2017 roku, p_3 w 2018. Przedstawiono to na wykresie nr 4.

Wykres. 4 Analiza częstości zawałów serca u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od rocznika hospitalizacji

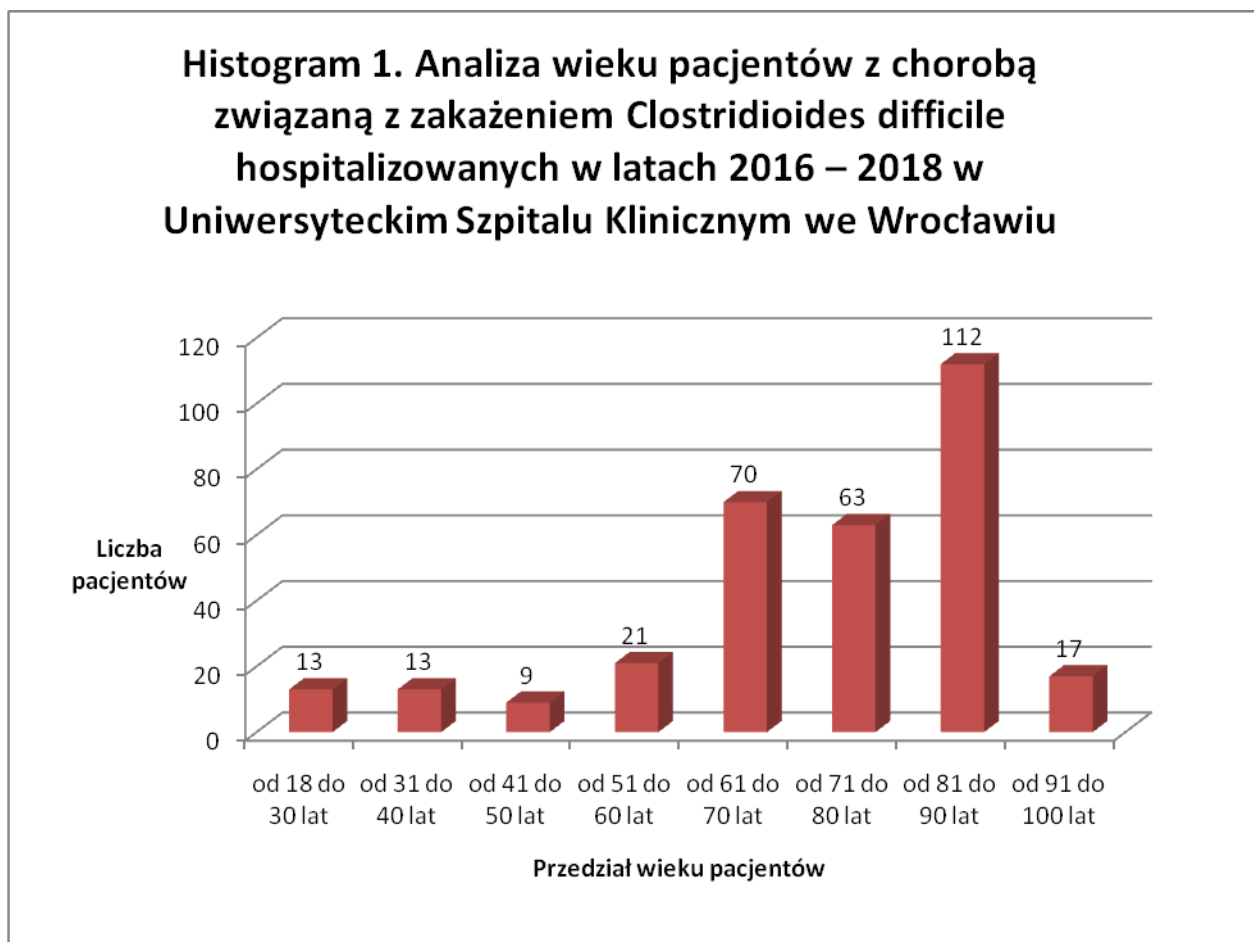


Źródło: opracowanie własne

Na podstawie przeprowadzonych analiz można stwierdzić, że poza mniejszą liczbą hospitalizowanych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w 2017 roku profil pacjentów nie zmienił się istotnie na przestrzeni lat 2016 – 2018. Grupa badania jest homogenna na przestrzeni poszczególnych roczników. W kolejnych latach zmianie uległo leczenie pacjentów. Na przestrzeni całego badanego okresu najczęściej leczono pacjentów łącząc metronidazol i wankomycynę, jednak w kolejnych latach rzadziej stosowano metronidazol jako samodzielny lek, natomiast częściej włączano do terapii fidaksomycynę. Sugeruje to cięższy przebieg zakażeń lub nieskuteczność metronidazolu w monoterapii.

4.1.3. Analiza wieku pacjentów

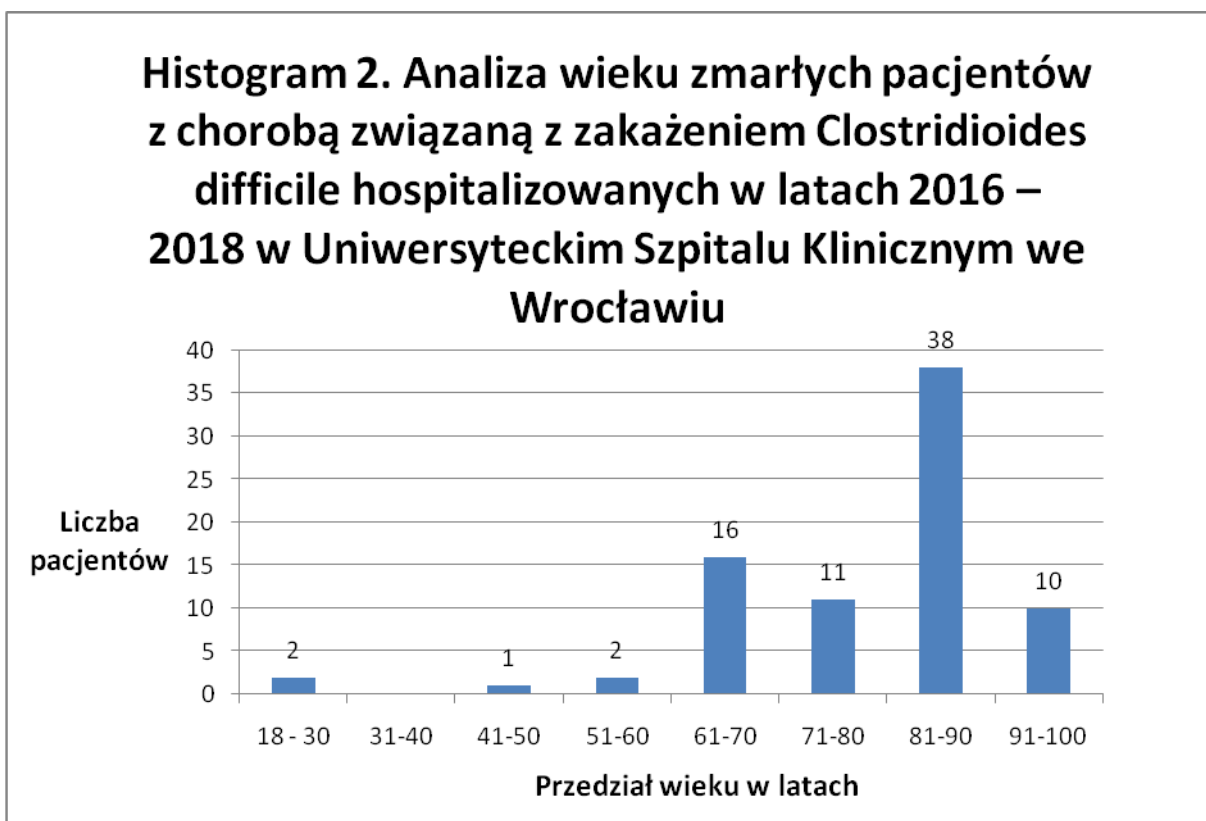
Histogram nr 1 przedstawia analizę wieku dorosłych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* hospitalizowanych w latach 2016 – 2018 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.



Źródło: opracowanie własne

Pacjenci hospitalizowani w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* to głównie osoby starsze, (średnia wieku wyniosła 72,08 lat, odchylenie standardowe 16,74). 82,4 % zakwalifikowanych do badania osób stanowili pacjenci po 60 roku życia. Największą grupę badanych (35,2 %) stanowili pacjenci w wieku 81 do 90 lat.

Histogram nr 2 przedstawia analizę wieku zmarłych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* hospitalizowanych w latach 2016 – 2018 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.



Źródło: opracowanie własne

Zmarło 80 pacjentów wśród 319 zakwalifikowanych do badania. Zgony wśród pacjentów młodszych niż 61 lat były rzadkością i stanowiły tylko 6,25 % wszystkich zgonów. W tabeli nr 9 przedstawiono analizę śmiertelności w poszczególnych grupach wiekowych.

Tabela 9. Analiza śmiertelności pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* hospitalizowanych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od grupy wiekowej

Przedział wiekowy (lata)	Śmiertelność (procenty)
18 - 30	15,38
31 - 40	0
41 - 50	11,11
51 - 60	9,52
61 - 70	22,86
71 - 80	17,46
81 - 90	33,93
91 - 100	58,82

Źródło: opracowanie własne

Śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* była najniższa w grupie pacjentów w wieku od 31 do 40 lat, żaden pacjent z tej grupy nie zmarł. Śmiertelność stopniowo rosła z wiekiem po 40 roku życia, w grupach od 41 do 50 roku życia i od 51 do 60 roku życia wynosiła około 10 %, z kolei w grupach od 61 do 70 roku życia i od 71 do 80 roku życia wynosiła około 20 %. Największa śmiertelność występowała w grupie najbardziej sędziwych pacjentów po 91 roku życia.

4.1.4. Analiza wybranych schorzeń dodatkowych pacjentów

W tabeli nr 10 przedstawiono analizę wybranych schorzeń dodatkowych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

Tabela 10. Analiza wybranych schorzeń dodatkowych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018		
Choroba	Liczba pacjentów	Procent wszystkich pacjentów
Niedokrwistość	222	69,59
Nadciśnienie tętnicze	184	57,68
Infekcja dróg moczowych	124	38,87
Migotanie przedsionków	101	31,66
Cukrzyca	89	27,90
Zapalenie płuc	89	27,90
Choroba niedokrwienna serca	82	25,71
Niewydolność serca	82	25,71
Udar mózgu	71	22,26
Otępienie	60	18,81
Proces nowotworowy	57	18,87
Przewlekła choroba nerek	55	17,24
Zawał mięśnia sercowego w trakcie hospitalizacji lub w wywiadzie	49	15,36
Posocznica	47	14,73
Odleżyna	39	12,23
Niedoczynność tarczycy	29	9,09
Ostre uszkodzenie nerek	27	8,46
Epilepsja	19	5,96

Przewlekła obturacyjna choroba płuc	15	4,7
Nieswoiste zapalenia jelit	13	4,08
Choroba Parkinsona	10	3,13
Astma oskrzelowa	6	1,88

Źródło: opracowanie własne

Większość pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* miało choroby towarzyszące. Najczęstszymi schorzeniami dodatkowymi wśród pacjentów hospitalizowanych z zakażeniem *Clostridioides difficile* były: niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, infekcja dróg moczowych, migotanie przedsionków, cukrzyca. Najczęstszymi dodatkowymi schorzeniami infekcyjnymi były: infekcja dróg moczowych i zapalenie płuc.

4.1.5. Analiza rodzaju i liczby antybiotyków, którymi leczono pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Tabela nr 11 przedstawia analizę antybiotykoterapii stosowanej u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Jak wspomniano we wstępie do pracy antybiotykoterapia jest jednym z głównych czynników sprzyjających wystąpieniu CDI u pacjentów hospitalizowanych.

Tabela 11. Analiza antybiotykoterapii stosowanej u pacjentów		
Antybiotyk	Liczba pacjentów	Procent wszystkich pacjentów
Cefalosporyny	170	53,29
Fluorochinolony	137	42,95
Penicyliny	122	38,24
Karbapenemy	81	25,39
Aminoglikozydy	40	12,54
Kolistyna	30	9,40
Sulfametoksazol + Trimetoprim	28	8,78
Makrolidy	17	5,33
Klindamycyna	5	1,57

Źródło: opracowanie własne

U pacjentów najczęściej stosowano antybiotyki bakteriobójcze o szerokim spektrum antybakteryjnym: cefalosporyny (u ponad połowy pacjentów), fluorochinolony, penicyliny. Rzadziej pacjenci otrzymywali leki bakteriostatyczne takie jak makrolidy.

Zaskakującą obserwacją jest niski odsetek pacjentów, u których stosowano klindamycynę, w literaturze przedmiotu jest to bowiem antybiotyk zaliczany do leków szczególnie często przyczyniających się do wystąpienia CDI. Możliwe, że właśnie z tej przyczyny nie zaobserwowano wielu przypadków CDI po jego stosowaniu, lekarze rzadko go używali obawiając się wystąpienia choroby, mając jednocześnie alternatywę w postaci innych antybiotyków.

W tabeli nr 12 zamieszczono informację o liczbie antybiotyków, które stosowano u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

Tabela 12. Analiza liczby antybiotyków podawanych pacjentom w trakcie hospitalizacji		
Liczba stosowanych antybiotyków	Liczba pacjentów	Procent wszystkich pacjentów
0	46	14,42
1	81	25,39
2	76	23,82
3	45	14,11
4	30	9,4
5	17	5,33
6	10	3,13
7	7	2,19
8	1	0,31
9	1	0,31
10	0	0
11	1	0,31

Źródło: opracowanie własne

Najwięcej pacjentów otrzymywało 1 lub dwa antybiotyki w trakcie hospitalizacji. CDI może wystąpić także w przypadkach bez wcześniejszego stosowania antybiotyków, 46 pacjentów, czyli 14,42 % wszystkich badanych nie otrzymało w trakcie pobytu szpitalnego, ani w okresie bezpośrednio go poprzedzającym żadnego antybiotyku.

Niepokojącym jest fakt, że zdarzały się przypadki pacjentów, którzy otrzymywali 7 i więcej antybiotyków w trakcie jednego pobytu szpitalnego.

4.1.6. Analiza antybiotykoterapii zakażenia Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018

W tabeli nr 13 przedstawiono analizę terapii przeciwbakteryjnej stosowanej zakażeniu Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018.

Tabela 13. Analiza terapii przeciwbakteryjnej stosowanej w zakażeniu Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018		
Rodzaj leczenia	Liczba pacjentów	Procent wszystkich pacjentów
Nie otrzymali leków przeciw zakażeniu Clostridioides difficile	10	3,13
Tylko metronidazol	85	26,65
Tylko wankomycyna	65	20,38
Metronidazol i wankomycyna	128	40,13
Ryfaksymina + metronidazol	2	0,63
Ryfaksymina + wankomycyna	5	1,57
Ryfaksymina + metronidazol + wankomycyna	16	5,02
Fidaksomycyna + metronidazol	0	0
Fidaksomycyna + wankomycyna	2	0,63
Fidaksomycyna + metronidazol + wankomycyna	3	0,94
Brak danych o terapii	3	0,94

Źródło: opracowanie własne

Najwięcej pacjentów było leczonych metronidazolem i wankomycyną. Takie powstępowanie zastosowano u 40,13 % pacjentów.

Drugim pod względem częstości sposobem terapii było stosowanie metronidazolu jako samodzielnego leku, taką terapię zastosowano u 26,65 % pacjentów. Należy zaznaczyć, że w najnowszych, obowiązujących wytycznych IDSA/SHEA [80], metronidazol nie jest lekiem pierwszego rzutu w CDI i powinien być stosowany tylko jeśli inne leki (wankomycyna, fidaksomycyna) są niedostępne.

Wankomycynę jako samodzielny lek stosowano u 20,38 % pacjentów.

Rzadko stosowano fidaksomycynę, podano ją tylko 5 pacjentom (1,57 %), mimo jej 100 % skuteczności (wszyscy pacjenci, którzy ją otrzymali zostali wyleczeni). Może to

wynikać z wysokiej ceny leku. Opakowanie leku wystarczające na standardową 10 dniową terapię zakażenia *Clostridioides difficile* (Preparat Dificlir) kosztowało w czerwcu 2021 roku około 10 000 złotych. [144]

4.1.7. Analiza częstości stosowania probiotyków u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* hospitalizowanych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018

W tabeli 14 przedstawiono analizę częstości stosowania probiotyków u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

Tabela 14. Analiza częstości stosowania probiotyków u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018		
Probiotyk	Liczba pacjentów	Procent wszystkich pacjentów
Pacjent nie otrzymał probiotyku	143	44,83 %
Enterol/ Lacidointer	76	23,82 %
Lacidofil	56	17,55 %
Inny probiotyk	7	2,19 %
Kilka probiotyków	31	9,72 %

Źródło: opracowanie własne

Dane z literatury przedmiotu odnośnie korzyści klinicznych ze stosowania probiotyków w CDI nie są jednoznaczne i towarzystwa naukowe nie wydają zaleceń co do zasadności stosowania probiotyków w profilaktyce i leczeniu CDI. Znalazło to odbicie w częstości stosowania tych preparatów u pacjentów poniższego badania. Prawie połowa (44,83 %) pacjentów w trakcie hospitalizacji nie otrzymała żadnego probiotyku. Najczęściej stosowanym probiotykiem były preparaty zawierające drożdże *Saccharomyces boulardii* (Enterol/ Lacidointer), otrzymało je 23,82 % pacjentów. Tylko co 10 pacjent (9,72 %) był leczony więcej niż jednym probiotykiem.

4.1.8. Analiza stopnia odżywienia pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile leczonych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018

W tabeli nr 15 przedstawiono analizę stopnia odżywienia pacjentów z CDI leczonych w latach 2016 – 2018 w USK we Wrocławiu na podstawie skali Nutritional Risk Screening.

Tabela 15. Analiza stopnia odżywienia pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile na podstawie Nutritional Risk Screening		
Liczba punktów	Liczba pacjentów	Procent wszystkich pacjentów
Nie wykonano testu	40	12,54 %
0	41	12,85 %
1	68	21,32 %
2	76	23,82 %
3	58	18,18 %
4	20	6,27 %
5	10	3,13 %
6	6	1,88 %

Źródło: opracowanie własne

Wynik 3 punkty i więcej oznacza większe ryzyko wystąpienia powikłań związanych z niedożywieniem. [141]

Najwięcej pacjentów otrzymało 2 punkty w skali. Zwiększone ryzyko powikłań niedożywienia stwierdzono u 29,47 % pacjentów hospitalizowanych z CDI.

U 12,54 % pacjentów testu nie wykonano, mimo, że ocena stopnia odżywienia zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia szpitalnego u wszystkich pacjentów hospitalizowanych na oddziałach szpitalnych jest obowiązkowa. Należy nadmienić, że w przypadku tych pacjentów nie wykonano oceny niedożywienia innymi metodami.

4.1.9. Podsumowanie charakterystyki ogólnej pacjentów hospitalizowanych w USK w latach 2016 – 2018 z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile

Pacjenci hospitalizowani w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile to głównie osoby starsze. 82,4 % zakwalifikowanych do badania osób stanowili pacjenci po 60 roku życia. Największą grupę badanych (35,2 %) stanowili pacjenci w wieku od 81 do 90 lat.

Zakażenie Clostridioides difficile jest rzadkim schorzeniem wśród dorosłych pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym, jest ono wykrywane u mniej niż 0,25 % wszystkich hospitalizowanych. Zapadalność na chorobę związaną z zakażeniem Clostridioides difficile wyniosła dla całego badanego okresy 174 przypadki na 100 000 pacjentów.

Chorobę związaną z zakażeniem Clostridioides difficile cechuje wysoka śmiertelność wynosząca w badanym okresie 25,08 %, przekracza ona ponad 16 razy śmiertelność ogólną wśród pacjentów hospitalizowanych w USK, która wynosi w badanym okresie 1,52 %. Śmiertelność w CDI wzrasta z wiekiem, w pracy zaobserwowano to dla pacjentów po 40 roku życia.

Profil pacjentów nie zmienił się istotnie na przestrzeni lat 2016 – 2018. Grupa pacjentów jest homogenna na przestrzeni całego okresu badania. Zmienne dotyczące pacjentów, poza stosowanym leczeniem i częstością zawałów serca nie różnią się istotnie w poszczególnych latach hospitalizacji.

Najczęstszymi schorzeniami dodatkowymi wśród pacjentów hospitalizowanych z zakażeniem Clostridioides difficile była niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze i infekcja dróg moczowych, migotanie przedsionków, cukrzyca. Najczęstszymi dodatkowymi schorzeniami infekcyjnymi była infekcja dróg moczowych i zapalenie płuc.

Zwiększone ryzyko powikłań związanych ze stopniem odżywienia stwierdzono u 29,47 % pacjentów hospitalizowanych z CDI. Aż u 12,54 % pacjentów nie wykonano testu oceniającego stopień odżywienia.

U pacjentów najczęściej stosowano antybiotyki bakteriobójcze o szerokim spektrum: cefalosporyny, fluorochinolony, penicyliny. Rzadziej pacjenci otrzymywali leki bakteriostatyczne takie jak makrolidy. Zaskakującym jest niski odsetek pacjentów, u których stosowano klindamycynę, w literaturze przedmiotu jest to bowiem antybiotyk zaliczany do leków szczególnie często przyczyniających się do wystąpienia CDI.

W kolejnych latach zmianie uległo leczenie pacjentów. Na przestrzeni całego badanego okresu najczęściej leczono pacjentów łącząc metronidazol i wankomycynę, jednak w kolejnych latach rzadziej stosowano metronidazol jako samodzielny lek, natomiast częściej włączano do terapii fidaksomycynę. Sugeruje to cięższy przebieg zakażeń lub nieskuteczność metronidazolu w monoterapii.

Prawie połowa (44,83 %) pacjentów w trakcie hospitalizacji nie otrzymała żadnego probiotyku. Najczęściej stosowanym probiotykiem były preparaty zawierające

Saccharomyces boulardii (Enterol / Lacidointer), otrzymało je 23,82 % pacjentów. Tylko co 10 pacjent (9,72 %) był leczony więcej niż jednym probiotykiem.

4.2. Analiza wybranych zmiennych ilościowych w kontekście zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018

Porównano wybrane zmienne ilościowe w grupie pacjentów, którzy przeżyli i w grupie zmarłych. Za poziom istotności przyjęto wartość $p = 0,01$. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli nr 16. W tabeli „SD” oznacza odchylenie standardowe, a „IQR” przedział międzykwartylowy.

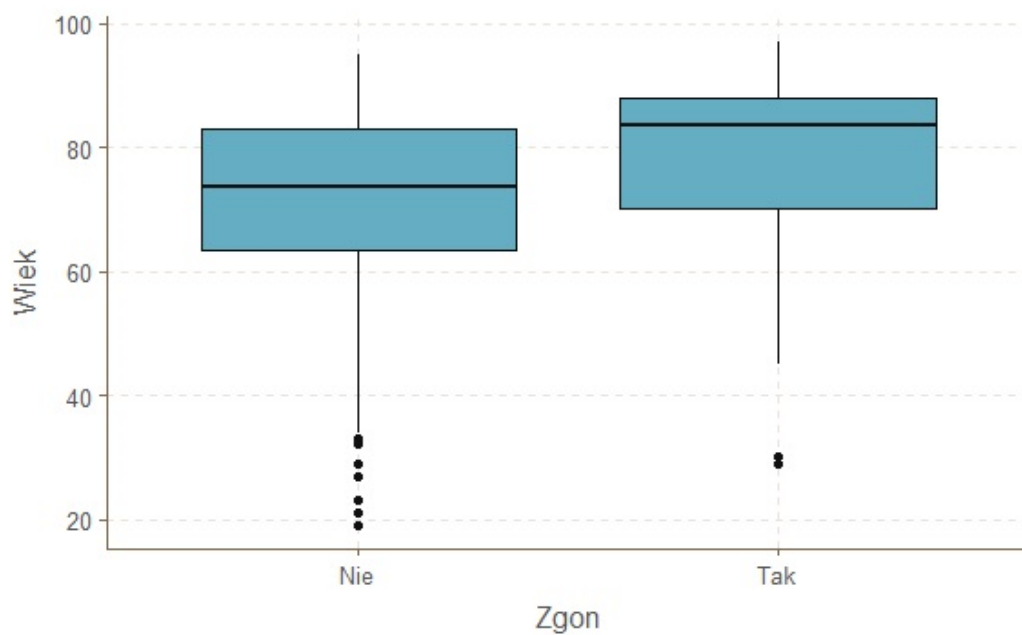
Tabela. 16. Analiza wybranych zmiennych ilościowych pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od przeżycia pacjenta			
	Pacjent przeżył	Pacjent zmarł	p
Liczba pacjentów	239	80	
Wiek [lata] (średnia (SD))	69,76 (17,10)	79,00 (13,54)	< 0,001
Długość hospitalizacji [dni] (mediana [IQR])	22,00 [21,5 = 36 - 14,50]	32,00 [37 = 55-18]	0,008
Odczyn Biernackiego [mm/h] (mediana [IQR])	36,00 [38 = 59 – 21]	32,00 [22,25 = 47 - 24,75]	0,722
CRP [mg/l] (mediana [IQR])	52,44 [116,24 = 128,29- 12,05]	87,04 [124,9 = 144,13 - 19,23]	0,047
Prokalcytonina [ng/ml] (mediana [IQR])	0,23 [0,54 = 0,64- 0,10,]	0,27 [0,76 = 0,89 - 0,13]	0,341
Leukocyty [tys/ μ l] (mediana [IQR])	9,70 [6,61 = 13,84- 7,23]	10,09 [6,61 = 14,40 - 7,79]	0,345
Erytrocyty kobiety [mln/ μ l] (średnia (SD))	3,85 (0,68)	3,84 (0,81)	0,929
Erytrocyty mężczyźni [mln/ μ l] (średnia (SD))	4,02 (0,82)	3,99 (0,93)	0,880
Hematokryt kobiety [%] (średnia (SD))	34,41 (5,98)	34,82 (6,66)	0,707

Hematokryt mężczyźni [%] (średnia (SD))	36,26 (7,02)	36,26 (7,91)	0,998
Hemoglobina kobiety [g/dl] (średnia (SD))	11,24 (1,96)	11,35 (2,15)	0,758
Hemoglobina mężczyźni [g/dl] (średnia (SD))	12,02 (2,49)	11,81 (2,52)	0,684
Trombocyty [tys/ μ l] (mediana [IQR])	236,50 [145,25 = 317,25 - 172,00]	241,50 [170 = 345- 175]	0,560
Sód [mmol/l] (średnia (SD))	137,71 (5,48)	139,04 (6,31)	0,073
Potas [mmol/l] (średnia (SD))	4,07 (0,70)	4,20 (0,83)	0,200
Magnez [mg/dl] (średnia (SD))	1,93 (0,40)	2,02 (0,51)	0,141
Wapń [mg/dl] (średnia (SD))	8,94 (0,80)	8,98 (1,34)	0,827
Białko całkowite [g/dl] (średnia (SD))	5,86 (0,93)	5,61 (1,28)	0,119
Albumina [g/dl] (średnia (SD))	2,95 (0,68)	2,61 (0,81)	0,002
Kreatynina [mg/dl] (mediana [IQR])	1,06 [0,74 = 1,56 - 0,82]	1,14 [1,32 = 2,21 - 0,89]	0,062
Mocznik [mg/dl] (mediana [IQR])	41 [40 = 70 - 30]	53,50 [50,25 = 93,25 - 43]	< 0,001
Liczba antybiotyków (mediana [IQR])	2,00 [2,00 = 3,00 - 1,00]	3,00 [2,00 = 4,00 - 2,00,]	< 0,001
Nutritional Risk Score (średnia (SD))	1,79 (1,35)	2,68 (1,39)	< 0,001

Źródło: opracowanie własne

W wyniku analizy wybranych zmiennych ilościowych stwierdzono, że średni wiek pacjentów zmarłych, był większy od tych którzy przeżyli o 9,24 lat , $M_1 = 79,0$ vs $M_0 = 69,76$ ($p < 0,001$). Gdzie M_1 to średni wiek pacjentów, którzy zmarli, a M_0 to średni wiek pacjentów, którzy przeżyli. Analizę porównawczą wieku pacjentów zmarłych i tych, którzy przeżyli przedstawiono na wykresie nr 5.

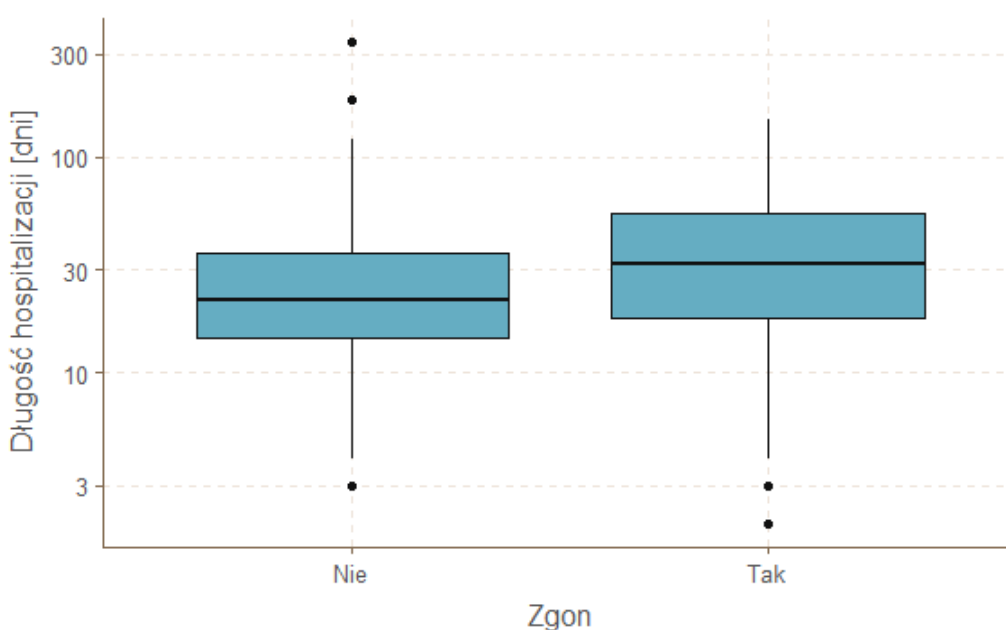
Wykres 5. Analiza porównawcza wieku pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od przeżycia pacjenta



Źródło: opracowanie własne

Przeprowadzona analiza wykazała, że mediana długości hospitalizacji pacjentów zmarłych była większa o 10 dni od mediany długości hospitalizacji pacjentów, którzy przeżyli. $M_{e1} = 32,0$ vs $M_{e0} = 22,0$ ($p = 0,008$), gdzie M_{e1} oznacza medianę czasu hospitalizacji osób zmarłych wyrażoną w dniach, a M_{e0} oznacza medianę czasu hospitalizacji, osób, które przeżyły. Mediana hospitalizacji wszystkich pacjentów wyniosła 24 dni, rozstęp międzykwartylowy: 25 dni. Z powyższych danych wynika, że hospitalizacja pacjentów z CDI jest długotrwała. W sposób graficzny analizę ukazano na wykresie nr 6.

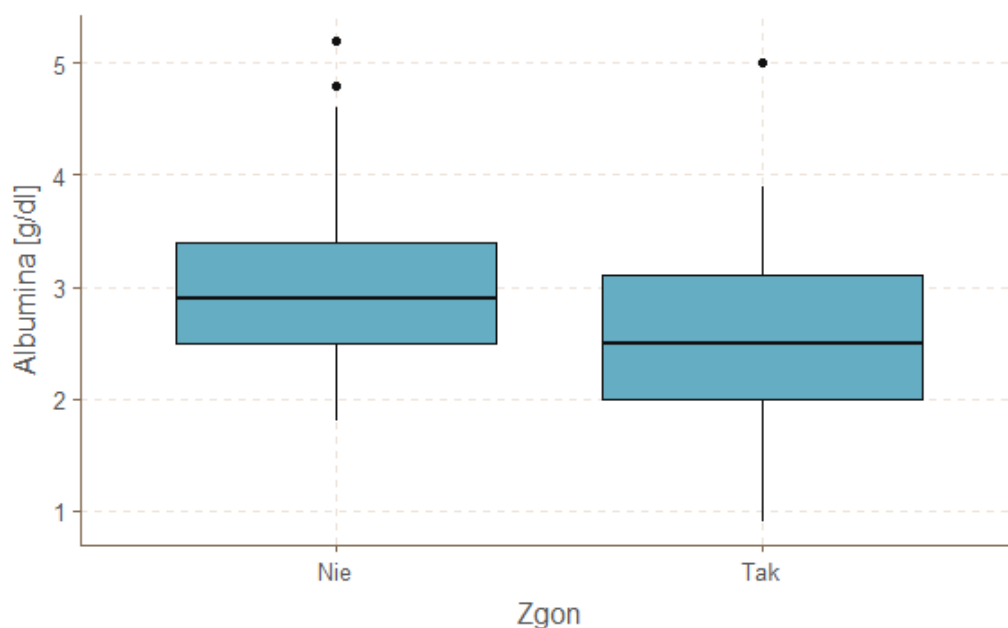
Wykres 6. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od przeżycia pacjenta



Źródło: opracowanie własne

W toku przeprowadzonej analizy wykazano, że zmarli pacjenci mieli mniejsze stężenie albuminy, $M_1 = 2,61$ g/dl vs $M_0 = 2,95$ g/dl ($p = 0,002$). Gdzie M_1 oznacza średnią stężenia albuminy w surowicy u osób zmarłych, a M_0 średnią stężenia albuminy w surowicy osób które przeżyły. Stężenie albuminy w surowicy krwi oznaczono łącznie u 206 pacjentów (64,58%). Z tej grupy 167 (86,07 %) pacjentów miało hipoalbuminemię. W przebiegu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* typowym zaburzeniem jest hipoalbuminemia.

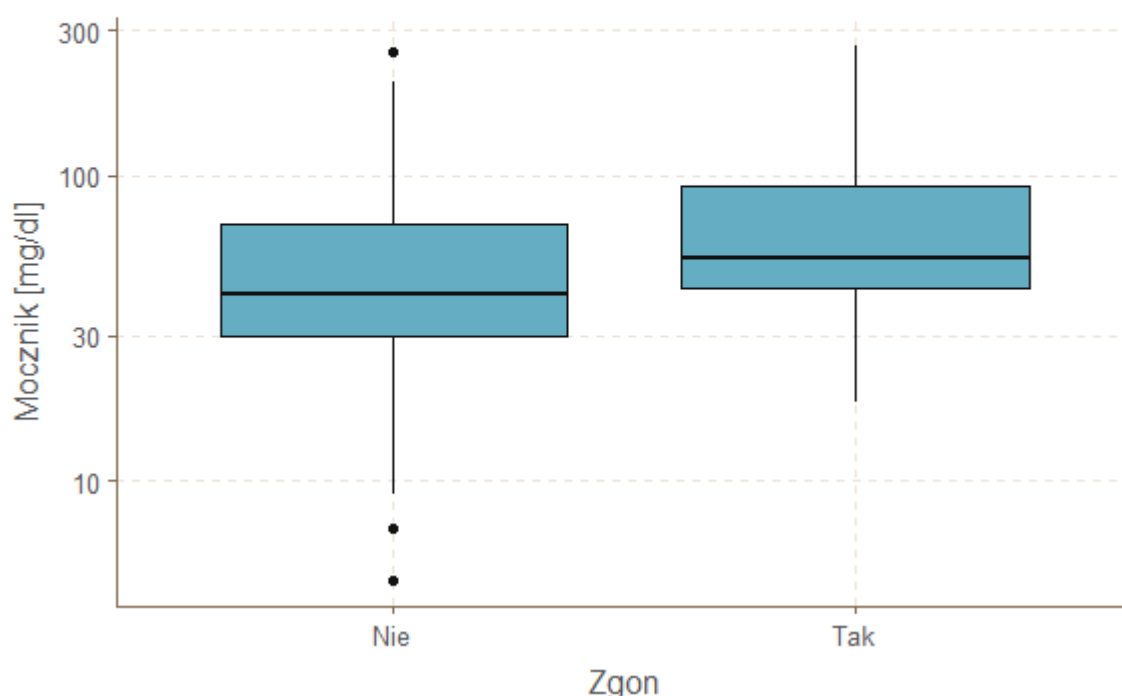
Wykres 7. Analiza stężenia albuminy w surowicy krwi w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* u pacjentów którzy zmarli i którzy przeżyli



Źródło: opracowanie własne

Analiza statystyczna zebranych danych wykazała, że zmarli pacjenci mieli większe stężenie mocznika $M_{e1} = 53,5$ mg/dl vs $M_{e0} = 41,0$ mg/dl ($p < 0,001$) gdzie M_{e1} oznacza medianę stężenia mocznika pacjentów, którzy zmarli, a M_{e0} medianę stężenia u pacjentów, którzy przeżyli. Na wykresie nr 8 zaprezentowano wyniki analizy. Należy zauważyć, że średnie stężenie mocznika u osób, które przeżyły mieściło się w normie (17-43 mg/dl), natomiast u zmarłych było podwyższone. Wzrost stężenia mocznika obserwowany jest między innymi w uszkodzeniu funkcji wydalniczej nerek, odwodnieniu i wzmożonym katabolizmie białek. [145] Podwyższone stężenie mocznika może być prognostykiem zgonu w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

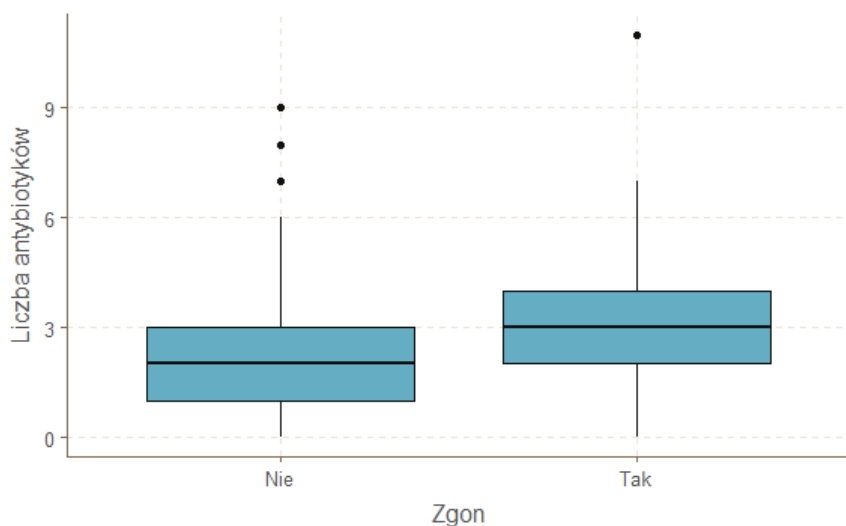
Wykres 8. Analiza stężenia mocznika w surowicy krwi w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* u pacjentów którzy zmarli i którzy przeżyli



Źródło: opracowanie własne

Analiza liczby stosowanych antybiotyków w zależności od zgonu pacjenta wykazała, że zmarli otrzymali w trakcie hospitalizacji więcej antybiotyków, $M_{e1} = 3$ vs $M_{e0} = 2$ ($p < 0,001$). Gdzie M_{e1} jest medianą liczby antybiotyków, którą otrzymali pacjenci, których hospitalizacja zakończyła się zgonem, natomiast M_{e0} jest medianą liczby antybiotyków, które stosowano u pacjentów, którzy przeżyli. Wyniki analizy zobrazowano na wykresie nr 9.

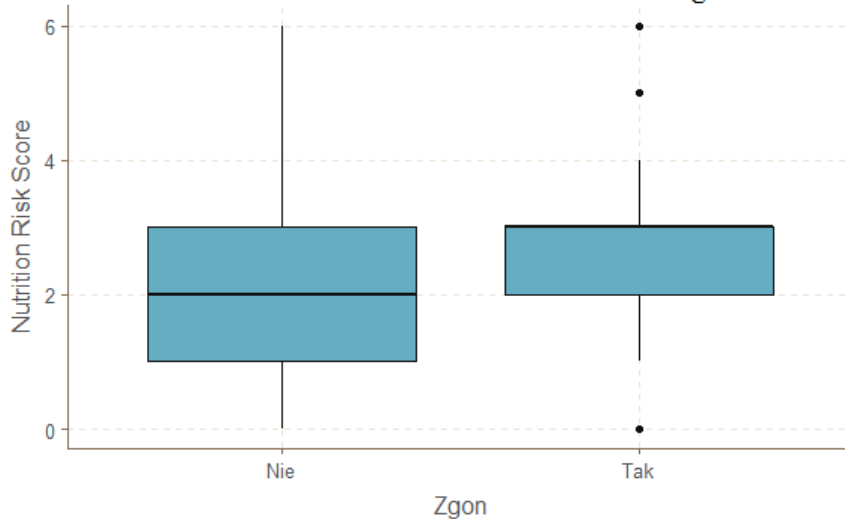
Wykres 9. Analiza liczby stosowanych antybiotyków u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od zgonu pacjenta



Źródło: opracowanie własne

Przeprowadzona analiza wykazała, że pacjenci, którzy zmarli mieli wyższą wartość Nutritional Risk Score, czyli większe ryzyko zdrowotne związane ze stanem odżywienia, $M_1 = 2,68$ vs $M_0 = 1,79$ ($p < 0,001$), M_1 oznacza średni wynik skali u pacjentów, którzy zmarli, M_0 średni wynik pacjentów, którzy przeżyli. Przedstawiono to na wykresie nr 10.

Wykres 10. Analiza ryzyka zdrowotnego związanego ze stanem odżywienia według Nutritional Risk Score wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od zgonu



Źródło: opracowanie własne

4.2.1. Podsumowanie analizy wybranych zmiennych ilościowych w zależności od zgonu pacjenta

W analizie wybranych zmiennych ilościowych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w kontekście zgonu stwierdzono, że:

- pacjenci zmarli byli średnio starsi o 9,24 lat. Były to osoby w większości w podeszłym wieku (średni wiek zmarłych 79 lat),
- długość hospitalizacji pacjentów zmarłych była większa o 10 dni od długości hospitalizacji osób, które przeżyły,
- hospitalizacja pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest długotrwała: mediana czasu hospitalizacji 24 dni przedział międzykwartyłowy 25 dni,
- zmarli mieli niższe stężenie albuminy,
- w przebiegu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* typowym zaburzeniem jest hipoalbuminemia,
- średnie stężenie mocznika w surowicy krwi osób zmarłych było podwyższone i wyższe od średniego stężenia u osób, które przeżyły,
- zmarli pacjenci otrzymali w trakcie hospitalizacji więcej antybiotyków,
- zmarli pacjenci mieli więcej punktów w Nutritional Risk Score, czyli większe ryzyko zdrowotne związane ze stanem odżywienia.

4.3. Analiza wybranych zmiennych jakościowych w kontekście zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018

Przeprowadzono analizę statystyczną wybranych zmiennych jakościowych w grupie pacjentów, którzy zmarli i którzy przeżyli. Wyniki zaprezentowane są w tabeli nr 17. Podano liczbę i procent pacjentów należących do danej kategorii. Poziom istotności: $p = 0,01$.

Tabela 17. Analiza wybranych zmiennych jakościowych pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od przeżycia pacjenta			
	Pacjenci przeżyli	Pacjenci zmarli	P
Liczba pacjentów	239	80	
Płeć = K (%)	128 (53,6)	50 (62,5)	0,206
Rok hospitalizacji (%)			0,904
2016	59 (24,7)	20 (25,0)	
2017	87 (36,4)	31 (38,8)	
2018	93 (38,9)	29 (36,2)	
Zastosowane leczenie (%)			0,009
Bez chemioterapeutyku	8 (2,53)	2 (2,56)	
Metronidazol	73 (23,10)	12 (15,38)	
Wankomycyna	52 (16,46)	13 (16,67)	
Metronidazol i wankomycyna	83 (26,27)	45 (57,69)	
Rifaksymina oraz metronidazol i/lub wankomycyna	17 (5,38)	6 (7,69)	
Fidaksomycyna oraz wankomycyna lub wankomycyna i metronidazol	6 (1,58)	0 (0)	
Probiotyki (%)			0,446
Brak	102 (43,59)	41 (51,90)	
Enterol/Lacidoenter	59 (25,21)	17 (21,52)	
Lacidofil	43 (18,38)	13 (16,46)	
Lakcid	7 (2,99)	0 (0,0)	
Kilka probiotyków	23 (9,83)	8 (10,13)	

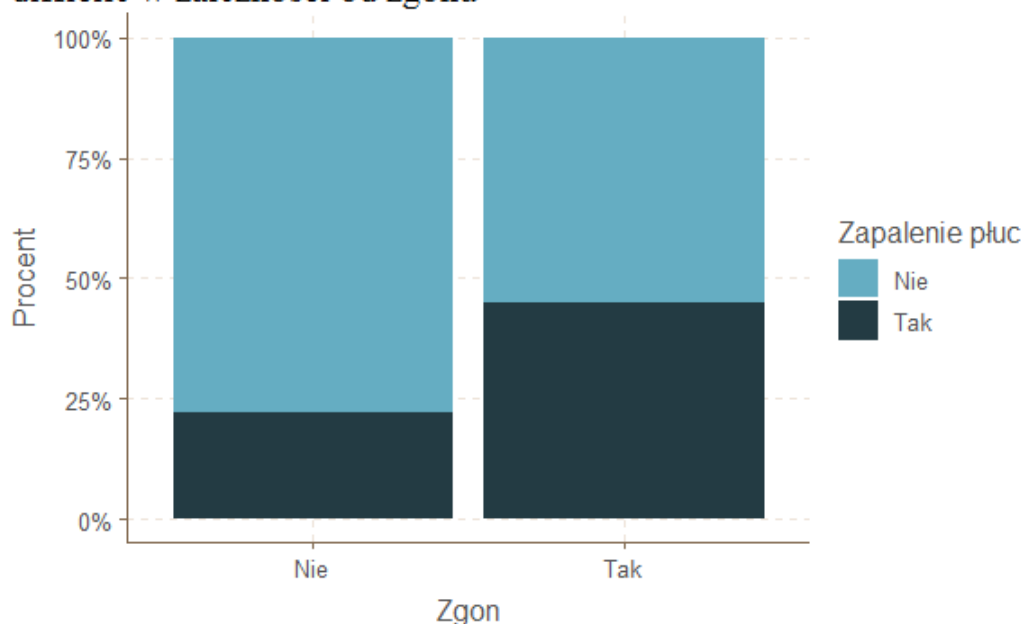
Zastosowanie probiotyku = Tak (%)	132 (56,4)	38 (48,1)	0,250
Pacjenci przyjęci z biegunką = Tak (%)	46 (19,2)	13 (16,2)	0,666
Zakażenie układu moczowego = Tak (%)	91 (38,1)	33 (41,2)	0,710
Zapalenie płuc = Tak (%)	53 (22,2)	36 (45,0)	<0,001
Posocznica = Tak (%)	26 (10,9)	21 (26,2)	0,001
Stosowanie penicylin = Tak (%)	77 (32,2)	45 (56,2)	<0,001
Stosowanie cefalosporyn = Tak (%)	123 (51,5)	47 (58,8)	0,317
Stosowanie karbapenemów = Tak (%)	55 (23,0)	26 (32,5)	0,124
Stosowanie fluorochinolonów = Tak (%)	92 (38,5)	45 (56,2)	0,008
Stosowanie aminoglikozydów = Tak (%)	26 (10,9)	14 (17,5)	0,176
Stosowanie makrolidów = Tak (%)	11 (4,6)	6 (7,5)	0,387
Stosowanie sulfametoksazolu i trimetoprimu = Tak (%)	20 (8,4)	8 (10,0)	0,651
Stosowanie kolistyny = Tak (%)	20 (8,4)	10 (12,5)	0,382
Udar mózgu = Tak (%)	44 (18,4)	27 (33,8)	0,007
Otępienie = Tak (%)	37 (15,5)	23 (28,7)	0,014
Nadciśnienie tętnicze = Tak (%)	135 (56,5)	49 (61,3)	0,538
Choroba niedokrwienna serca = Tak (%)	58 (24,3)	24 (30,0)	0,386
Zawał mięśnia sercowego = Tak (%)	30 (12,6)	19 (23,8)	0,026
Niewydolność serca = Tak (%)	42 (17,6)	40 (50,0)	<0,001
Migotanie przedsionków = Tak (%)	68 (28,5)	33 (41,2)	0,046
Cukrzyca = Tak (%)	70 (29,3)	19 (23,8)	0,417
Niewydolność nerek = Tak (%)	71 (29,7)	36 (45,0)	0,018
Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego = Tak (%)	13 (5,4)	0 (0,0)	0,044
Odleżyna = Tak (%)	29 (12,3)	10 (12,5)	1,000
Zabieg operacyjny = Tak (%)	32 (13,4)	11 (13,8)	1,000
Niedoczynność tarczycy = Tak (%)	15 (6,3)	14 (17,5)	0,005
Niedokrwistość = Tak (%)	161 (67,4)	61 (76,2)	0,175
Aktywny proces nowotworowy = Tak (%)	38 (15,9)	19 (23,8)	0,156
Stosowanie blokerów pompy protonowej = Tak (%)	139 (58,2)	45 (56,2)	0,866
Stosowanie ranitydyny = Tak (%)	28 (11,7)	6 (7,5)	0,402

Źródło: opracowanie własne

4.3.1. Analiza wybranych chorób towarzyszących pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w kontekście zgonu pacjenta

W wyniku dokonanej analizy stwierdzono, że pacjenci, którzy zmarli ponad dwa razy częściej chorowali na zapalenie płuc: $p_1 = 45,0\%$ vs $p_0 = 22,2\%$ ($p < 0,001$), gdzie p_1 oznacza procent pacjentów mających zapalenie płuc wśród pacjentów, których hospitalizacja zakończyła się zgonem, a p_0 oznacza procent pacjentów z zapaleniem płuc wśród pacjentów, którzy przeżyli. Zależność ta została przedstawiona na wykresie 8.

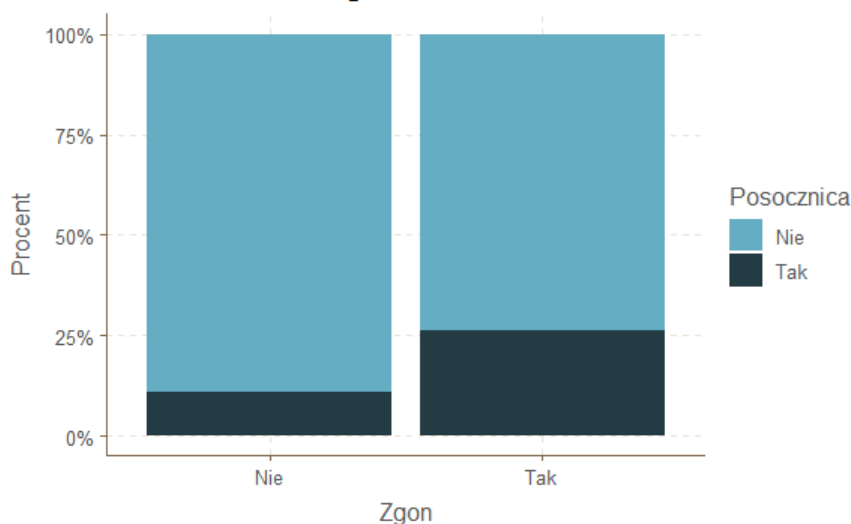
Wykres 11. Analiza częstości występowania zapalenia płuc wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od zgonu



Źródło: opracowanie własne

Na podstawie obliczeń statystycznych stwierdzono, że u zmarłych pacjentów ponad dwa razy częściej stwierdzano posocznicę $p_1 = 26,2\%$ vs $p_0 = 10,9\%$ ($p = 0,001$), p_1 oznacza procent pacjentów z posocznicą, wśród pacjentów zmarłych z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*, p_0 oznacza odsetek pacjentów z posocznicą u pacjentów, którzy przeżyli. Wyniki analizy przedstawiono na wykresie 12.

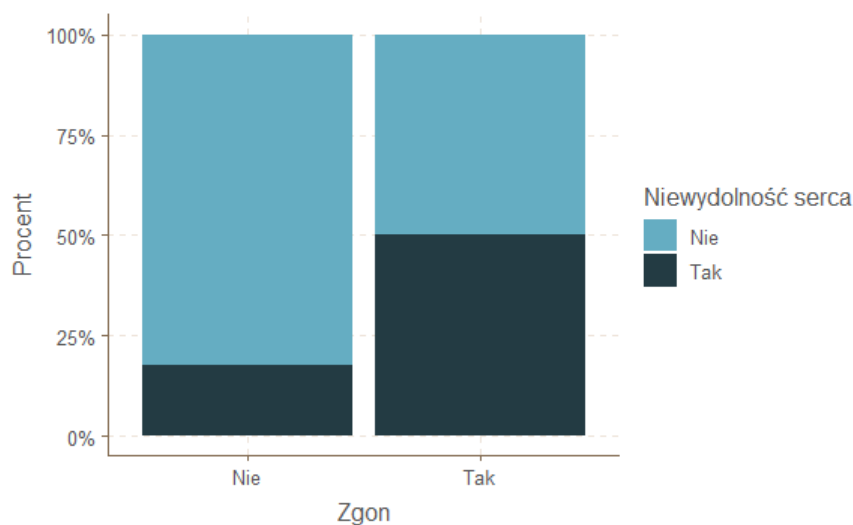
Wykres 12. Analiza częstości występowania posocznicy wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od zgonu



Źródło: opracowanie własne

Analiza statystyczna pokazała, że pacjenci, którzy zmarli prawie trzy razy częściej mieli niewydolność serca $p_1 = 50,0\%$ vs $p_0 = 17,6\%$ ($p < 0,001$), gdzie p_1 oznacza odsetek pacjentów z niewydolnością serca wśród pacjentów zmarłych, a p_0 oznacza odsetek pacjentów z niewydolnością serca, wśród tych, którzy przeżyli. Wyniki analizy przedstawia wykres nr 13.

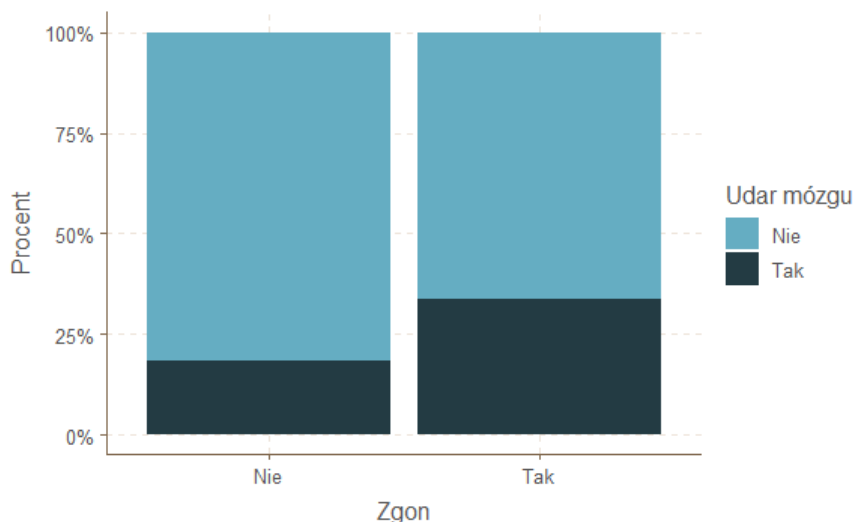
Wykres 13. Analiza częstości występowania niewydolności serca wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od zgonu



Źródło: opracowanie własne

Analiza statystyczna wykazała, że pacjenci, którzy zmarli częściej mieli udar mózgu w trakcie hospitalizacji lub przebyli go w przeszłości, $p_1 = 33,8\%$ vs $p_0 = 18,4\%$ ($p = 0,007$). Gdzie p_1 oznacza odsetek pacjentów z udarem w grupie zmarłych, p_0 odsetek pacjentów z udarem, wśród tych którzy przeżyli. Wyniki analizy obrazuje wykres nr 14.

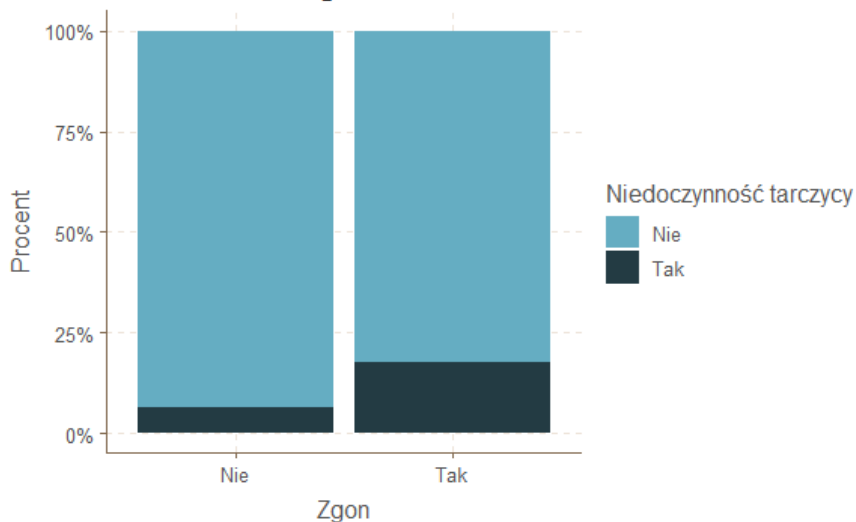
Wykres 14. Analiza częstości występowania udaru mózgu wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od zgonu



Źródło: opracowanie własne

Analiza statystyczna danych pokazała, że pacjenci, którzy zmarli prawie trzy razy częściej mieli niedoczynność tarczycy $p_1 = 17,5\%$ vs $p_0 = 6,3\%$ ($p = 0,005$). Gdzie p_1 oznacza odsetek pacjentów z niedoczynnością tarczycy, wśród zmarłych, p_0 oznacza odsetek pacjentów z niedoczynnością tarczycy, wśród pacjentów, którzy przeżyli. Powyższą zależność przedstawiono na wykresie nr 15.

Wykres 15. Analiza częstości występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od zgonu

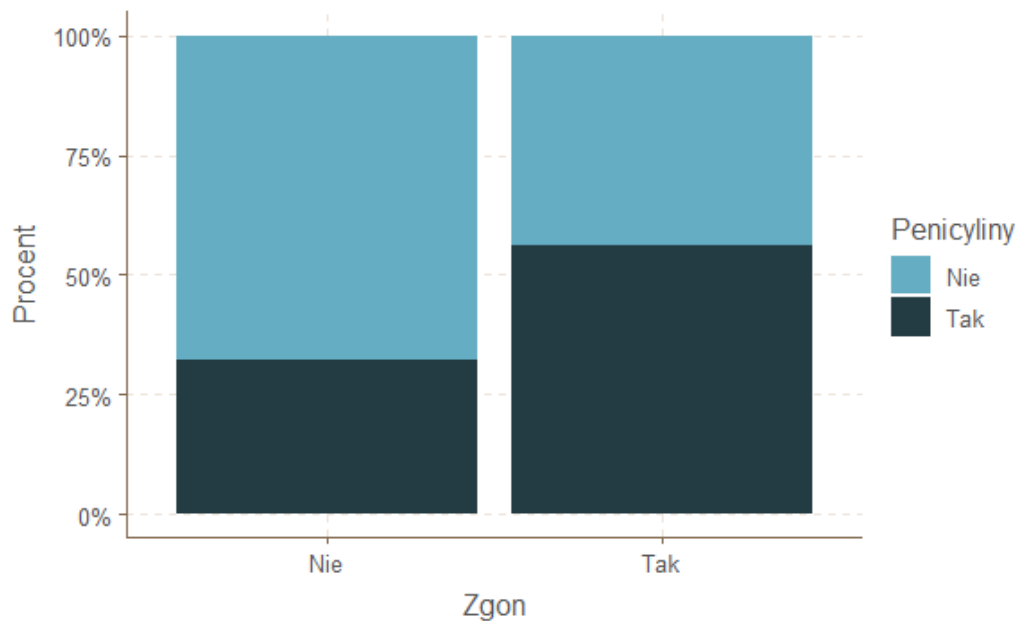


Źródło: opracowanie własne

4.3.2. Analiza stosowania antybiotyków w trakcie hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w kontekście zgonu pacjenta

Analiza zmiennych jakościowych u zmarłych pacjentów i tych, którzy przeżyli zakażenie *Clostridioides difficile* wykazała, że, zmarli pacjenci częściej przyjmowali penicylinę $p_1 = 56,2\%$ vs $p_0 = 32,2\%$ ($p < 0,001$), gdzie p_1 to odsetek pacjentów otrzymujących penicylinę wśród zmarłych pacjentów, a p_0 oznacza odsetek otrzymujących penicylinę wśród pacjentów, którzy przeżyli. Wyniki analizy przedstawiono na wykresie nr 16.

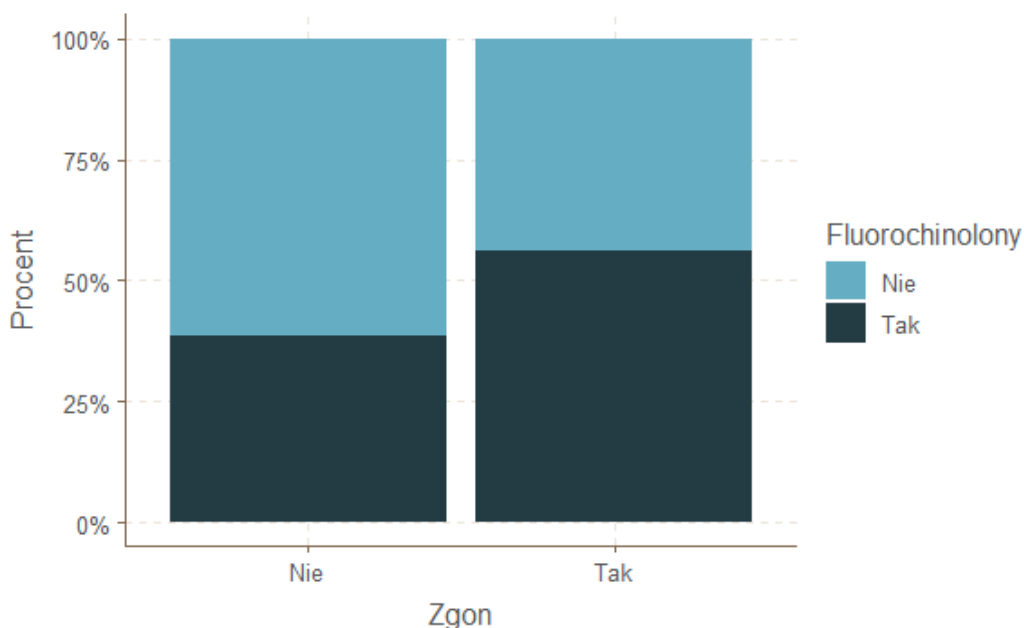
Wykres 16. Analiza stosowania penicylin u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od zgonu



Źródło: opracowanie własne

Przeprowadzona ocena statystyczna pokazała, że pacjenci, którzy zmarli częściej stosowali fluorochinolony $p_1 = 56,2\%$ vs $p_0 = 38,4\%$ ($p = 0,008$), p_1 oznacza procent pacjentów, którzy stosowali fluorochinolony wśród osób zmarłych, p_0 oznacza procent pacjentów, u których stosowano fluorochinolony w grupie pacjentów, którzy przeżyli. W sposób graficzny przedstawiono to na wykresie nr 17.

Wykres 17. Analiza stosowania fluorochinolonów u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od zgonu



Źródło: opracowanie własne

4.3.3. Podsumowanie analizy wybranych zmiennych jakościowych w zależności od zgonu pacjenta

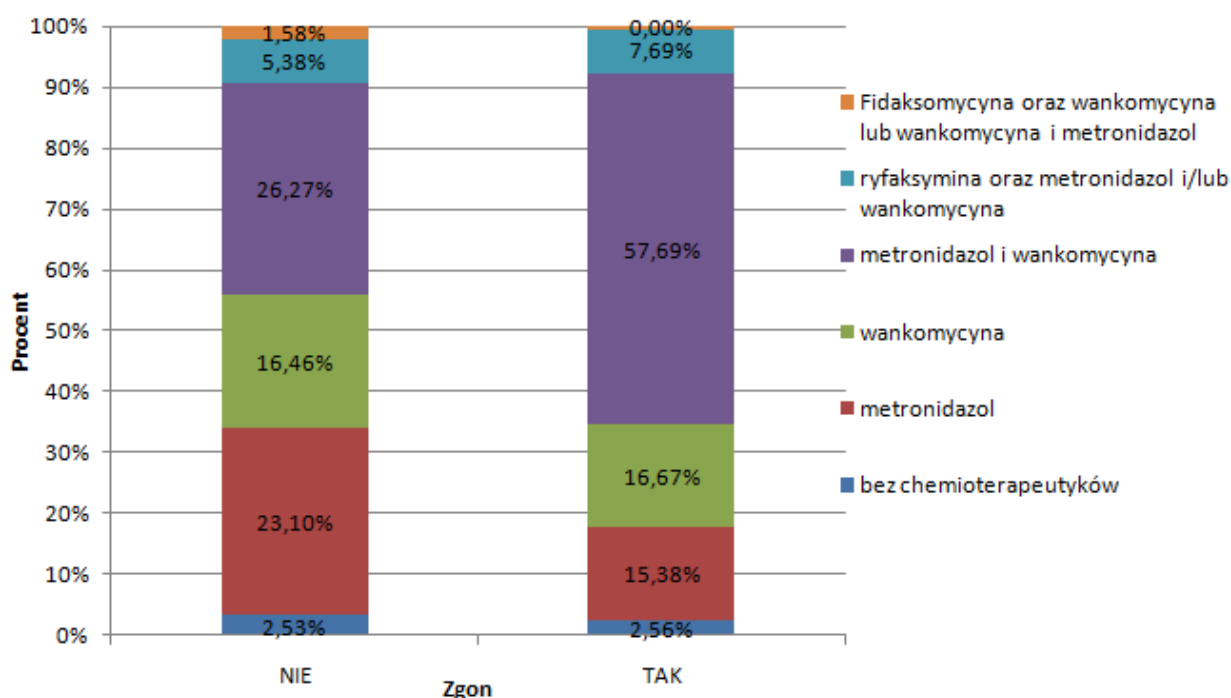
Analizy wybranych zmiennych jakościowych, chorób towarzyszących i stosowanych antybiotyków w kontekście zgonu pacjenta z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wykazały, że:

- zmarli częściej chorowali na zapalenie płuc, posocznicę, niewydolność serca, udar mózgu (w trakcie hospitalizacji lub w wywiadzie), niedoczynność tarczycy,
- u zmarłych pacjentów częściej stosowano penicylinę, fluorochinolony.

4.4. Analiza stosowanej terapii u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* hospitalizowanych w latach 2016 – 2018 w USK we Wrocławiu

Analiza stosowanych leków w terapii choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* wykazała, że pacjenci, którzy zmarli częściej otrzymywali metronidazol oraz wankomycynę $p_1 = 57,69\%$ vs $p_0 = 26,27\%$ ($p = 0,009$). Gdzie p_1 oznacza procent pacjentów stosujących metronidazol i wankomycynę, w grupie, osób, które zmarły, a p_0 oznacza procent osób stosujących te leki, wśród pacjentów, którzy przeżyli. Pacjenci którzy przeżyli częściej byli leczeni samym metronidazolem $p_1 = 15,38\%$ vs $p_0 = 23,1\%$ ($p = 0,009$) Gdzie p_1 oznacza procent pacjentów, którzy stosowali metronidazol w grupie zmarłych, a p_0 oznacza procent pacjentów stosujących lek, w grupie pacjentów, którzy przeżyli. Odsetek pacjentów stosujących wankomycynę był podobny w grupie zmarłych $p_1 = 16,67\%$ i w grupie pacjentów, którzy przeżyli $p_0 = 16,46\%$. Wszyscy pacjenci leczeni fidaksomycyną przeżyli. Wyniki analizy przedstawiono na wykresie 18.

Wykres 18. Analiza sposobu leczenia przeciwbakteryjnego zakażenia *Clostridioides difficile* w kontekście zgonu pacjenta



Źródło: opracowanie własne

W tabeli nr 18 przedstawiono analizę śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowanego leczenia przeciwbakteryjnego.

Tabela 18. Analiza śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w zależności od stosowanego leczenia przeciwbakteryjnego				
Sposób leczenia	Liczba pacjentów u których zastosowano dane leczenie	Odsetek pacjentów u których zastosowano dane leczenie	Liczba zmarłych pacjentów u których zastosowano dane leczenie	Śmiertelność
Bez leku	10	3,13 %	2	20,00 %
Tylko metronidazol	85	26,65 %	12	14,12 %
Tylko wankomycyna	65	20,38 %	13	20,00 %
Metronidazol i wankomycyna	128	40,13 %	45	35,16 %
Ryfaksymina oraz metronidazol i/lub wankomycyna	23	7,21 %	6	26,09 %
Fidaksomycyna oraz wankomycyna lub wankomycyna i metronidazol	5	1,57 %	0	0,00 %
Wszyscy pacjenci	319	100%	80	25,08 %

Źródło: opracowanie własne

Największa śmiertelność występowała w grupie pacjentów leczonych metronidazolem i wankomycyną. Przewyższała ona śmiertelność ogólną w grupie wszystkich pacjentów o ponad 10 punktów procentowych, był to zarazem najczęstszy sposób leczenia, który stosowano u 40,13 % pacjentów. Fidaksomycynę, natomiast, stosowano w najcięższych przypadkach, zazwyczaj u pacjentów otrzymujących już inne leczenie, które nie dawało efektów terapeutycznych. Mimo to lek wyleczył wszystkich pacjentów, którym go podano. Niestety stosowano go tylko u 1,57 % pacjentów. Przeprowadzona analiza leczenia pacjentów pokazuje, że należy ograniczać stosowanie terapii metronidazolem i wankomycyną na rzecz częstszego włączania do leczenia fidaksomycyny.

4.5. Analiza zależności między miejscem zamieszkania a wiekiem i częstością zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Poniżej w tabeli nr 19 przedstawiono wyniki analizy wieku pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od miejsca zamieszkania pacjenta, podano średnią i odchylenie standardowe wieku pacjentów dla różnych miejsc zamieszkania oraz p-wartość dla odpowiedniego testu. W przypadku 5 pacjentów adres zamieszkania nie był znany lub byli oni bezdomni (nie posiadali adresu zamieszkania).

W Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu z powodu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* najczęściej leczono osoby zamieszkałe w mieście posiadającym ponad 500 000 mieszkańców (214 osób: 67,08 % ogółu hospitalizowanych), najczęściej były to osoby właśnie z Wrocławia. Pacjenci z miast mających powyżej 500 tys. mieszkańców byli starsi ($Me_3 = 76,39$ vs $Me_1 = 65,54$ i $Me_2 = 61,28$) ($p < 0,001$), gdzie Me_1 oznacza średni wiek pacjenta będącego mieszkańcem wsi, Me_2 oznacza średni wiek pacjenta mieszkającego w mieście do 500 tys. mieszkańców, Me_3 oznacza średni wiek pacjenta, będącego mieszkańcem miasta powyżej 500 000 mieszkańców.

Tabela 19. Analiza wieku pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w zależności od miejsca zamieszkania				
	Wieś	Miasto do 500 000 mieszkańców	Miasto ponad 500 000 mieszkańców	P
Liczba pacjentów	48	52	214	
Udział procentowy w całkowitej liczbie pacjentów	15,05 %	16,3 %	67,08 %	
Wiek (średnia (SD - odchylenie standardowe)) [lata]	65,54 (19,33)	61,12 (19,58)	76,39 (13,44)	< 0,001

Źródło: opracowanie własne

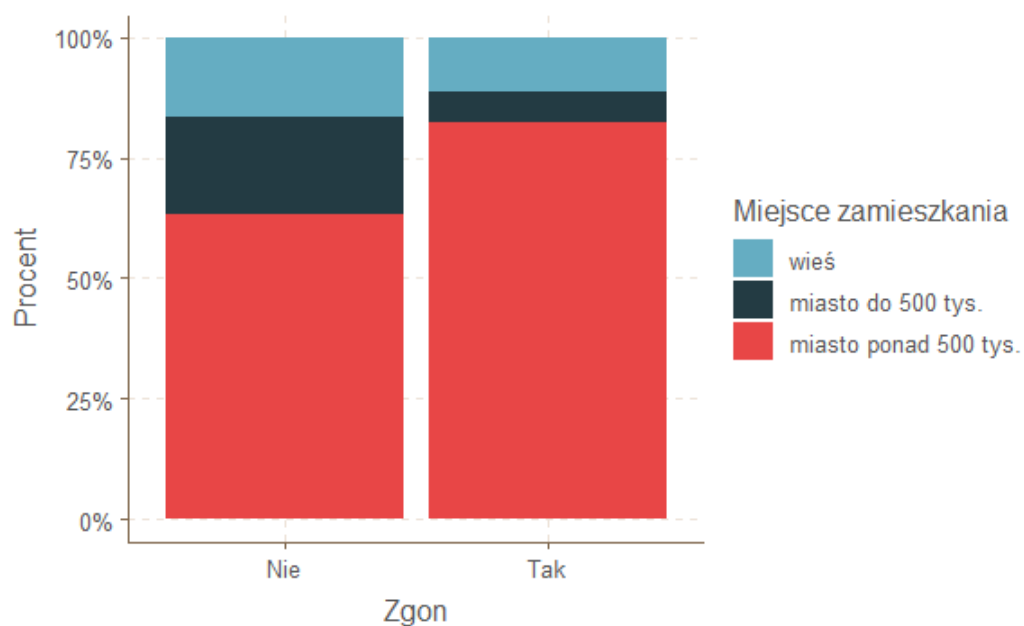
Wśród pacjentów, którzy zmarli najwięcej było pacjentów pochodzących z miast mających powyżej 500 tys. mieszkańców, $Z_3 = 30,84$ % w porównaniu z $Z_2 = 18,8$ % i $Z_1 = 9,4$ % ($p = 0,004$). Gdzie Z_1 oznacza procent pacjentów, będących mieszkańcami wsi, którzy zmarli, Z_2 oznacza procent zmarłych pacjentów, będących mieszkańcami miast mających do 500 tys. mieszkańców, Z_3 oznacza z kolei odsetek zmarłych, wśród pacjentów pochodzących z miast z liczbą mieszkańców ponad 500 tys. Wyniki analizy liczby zgonów w zależności od miejsca zamieszkania przedstawiono na wykresie nr 19 i w tabeli nr 20.

Tabela 20. Analiza liczby zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od miejsca zamieszkania

Miejsce zamieszkania (%)	Pacjenci przeżyli	Pacjenci zmarli	Odsetek zgonów
Wieś	39 (16,7)	9 (11,2)	18,8 % zgonów
Miasto do 500 000 mieszkańców	47 (20,1)	5 (6,2)	9,4 % zgonów
Miasto ponad 500 000 mieszkańców	148 (63,2)	66 (82,5)	30,8 % zgonów
			P = 0,004

Źródło: opracowanie własne

Wykres 19. Analiza procentowa zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od miejsca zamieszkania



Źródło: opracowanie własne

4.6. Analiza wybranych zmiennych u pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od długości hospitalizacji

W dalszej części pracy przedstawiono analizę wybranych zmiennych ilościowych i jakościowych w zależności od długości hospitalizacji.

Mediana hospitalizacji wszystkich pacjentów wyniosła 24 dni, rozstęp międzykwartylowy: 25 dni (25 = 40 – 15). Średni czas hospitalizacji w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w konkretnych latach wyniósł:

- w 2016 roku: 4,74 dnia
- w 2017 roku: 4,27 dnia
- w 2018 roku: 4,25 dnia

Z powyższych danych wynika, że hospitalizacja pacjenta z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile jest długotrwała, jej długość przekracza 5 razy średnią długość pobytu w szpitalu.

4.6.1. Analiza wybranych zmiennych ilościowych u pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od długości hospitalizacji

Poniżej w tabeli nr 21 przedstawiono wyniki analizy wybranych zmiennych ilościowych pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 z w zależności od długości hospitalizacji. Dla zmiennych charakteryzujących się rozkładem normalnym podano średnią i odchylenie standardowe dla obu grup. W przypadku testów nieparametrycznych podano medianę i rozstęp międzykwartylowy.

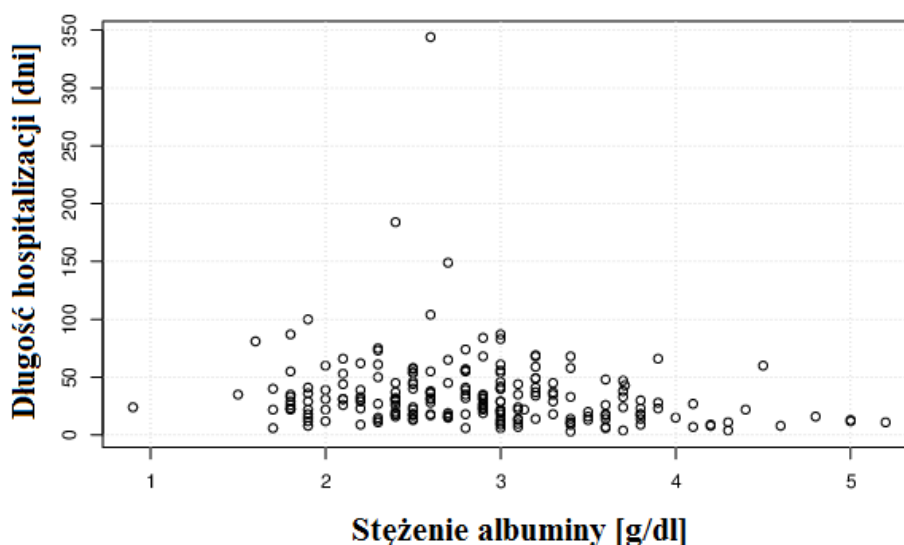
Tabela 21. Analiza wybranych zmiennych ilościowych pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od długości hospitalizacji				
Badana zmienna	Mediana lub Średnia	Rozstęp międzykwartylowy (IQR) lub Odchylenie standardowe (SD)	Rho Spearmana (współczynnik korelacji rang Spearmana)	P
Wiek [lata] (średnia [SD])	72,08	16,74	0,102	0,069
Odczyn Biernackiego	36	37 = 58 - 21	- 0,057	0,588

[mm/h] (mediana [IQR])				
CRP [mg/l] (mediana [IQR])	56,57	117,8 = 130,37-12,57	- 0,050	0,374
Prokalcytonina [ng/ml] (mediana [IQR])	0,25	0,725 = 0,835 - 0,11	- 0,123	0,059
Liczba białych krwinek [tys/ μ l] (mediana [IQR])	9,72	6,42 = 13,93 - 7,51	0,031	0,576
Liczba płytek krwi [tys/ μ l] (mediana [IQR])	238	148,25 = 321,25 - 173	- 0,067	0,233
Sód [mmol/l] (średnia [SD])	138,05	5,72	0,042	0,461
Potas [mmol/l] (średnia [SD])	4,10	0,74	0,007	0,899
Magnez [mg/dl] (średnia [SD])	1,96	0,43	0,025	0,672
Kreatynina [mg/dl] (mediana [IQR])	1,08	0,825 = 1,655 - 0,83	- 0,026	0,650
Mocznik [mg/dl] (mediana [IQR])	46	41,25 = 73,25 - 32	0,018	0,760
Liczba czerwonych krwinek [mln/ μ l] (mężczyźni) (średnia [SD])	4,01	0,84	- 0,063	0,463
Liczba czerwonych krwinek [mln/ μ l] (kobiety) (średnia [SD])	3,85	0,72	- 0,027	0,716
Hematokryt (mężczyźni) [%] (średnia [SD])	36,26	7,19	- 0,040	0,637
Hematokryt [%] (kobiety) (średnia [SD])	34,53	6,16	0,017	0,820
Hemoglobina [g/dl] (mężczyźni) (średnia [SD])	11,98	2,49	- 0,033	0,695
Hemoglobina [g/dl] (kobiety) (średnia [SD])	11,27	2,01	- 0,010	0,890
Wapń [mg/dl] (średnia [SD])	8,95	0,96	0,018	0,792
Białko całkowite [g/dl] (średnia [SD])	5,79	1,03	- 0,035	0,607
Albumina [g/dl] (średnia [SD])	2,86	0,73	- 0,235	< 0,001
Nutritional Risk Score (średnia [SD])	2,01	1,41	0,219	< 0,001

Źródło: opracowanie własne

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono słabą ujemną korelację ($Rho = -0,235$, $p < 0,001$) między stężeniem albuminy, a długością hospitalizacji. Zaobserwowano, że im niższe było stężenie albuminy tym dłuższa była hospitalizacja. Przedstawiono to na wykresie nr 20. Korelacja jest na tyle słaba, że jest niewidoczna na przedstawionym wykresie. Należy zaznaczyć, że w analizie brano pod uwagę najwcześniej uzyskany pomiar stężenia albuminy w surowicy krwi, zazwyczaj wykonywany przy przyjęciu do szpitala, dlatego uzyskana zależność ma wartość predykcyjną.

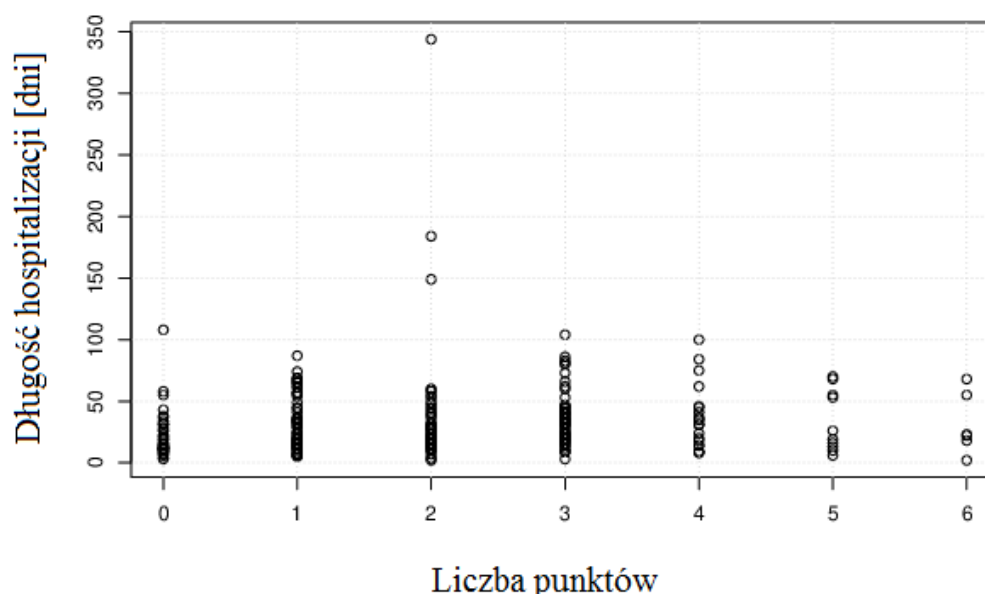
Wykres 20. Analiza korelacji stężenia albuminy w surowicy krwi i długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*



Źródło: opracowanie własne

Analiza zmiennych ilościowych w zależności od długości hospitalizacji wykazała ponadto słabą dodatnią korelację między ryzykiem niedożywienia pacjentów wyrażonym w skali Nutritional Risk Screening, a długością hospitalizacji ($Rho 0,219$, $p < 0,001$). Zaobserwowano, że im więcej punktów pacjent otrzymywał w skali (ryzyko powikłań związanych ze stanem odżywienia było większe), tym dłuższa była hospitalizacja. Analizę stopnia odżywienia za pomocą NRS wykonywano zazwyczaj przy przyjęciu do szpitala, więc uzyskana zależność ma wartość predykcyjną. Wyniki analizy przedstawiono na wykresie nr 21.

Wykres 21. Analiza korelacji stopnia odżywienia na podstawie Nutritional Risk Screening i długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*



Źródło: opracowanie własne

4.6.2. Analiza wybranych zmiennych jakościowych u pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od długości hospitalizacji

W tabeli nr 22 przedstawiono wyniki analizy zmiennych jakościowych w zależności od długości hospitalizacji u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Medianę długości hospitalizacji i rozstęp międzykwartyłowy (IQR) wyrażono w dniach.

Tabela 22. Analiza wybranych zmiennych jakościowych pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od długości hospitalizacji			
Badana zmienna	Nie	Tak	P
Stosowanie probiotyku (mediana [IQR])	22 [22 = 35,5 - 13,5]	29 [29 = 54 - 16]	0,002
Przyjęcie z biegunką (mediana [IQR])	29 [27,25 = 44,25 - 17]	15 [5,5 = 15 - 9,5]	< 0,001
Zakażenie układu moczowego (mediana [IQR])	24 [21,5 = 35,5 - 14]	27,5 [27,25 = 45 - 17,75]	0,026

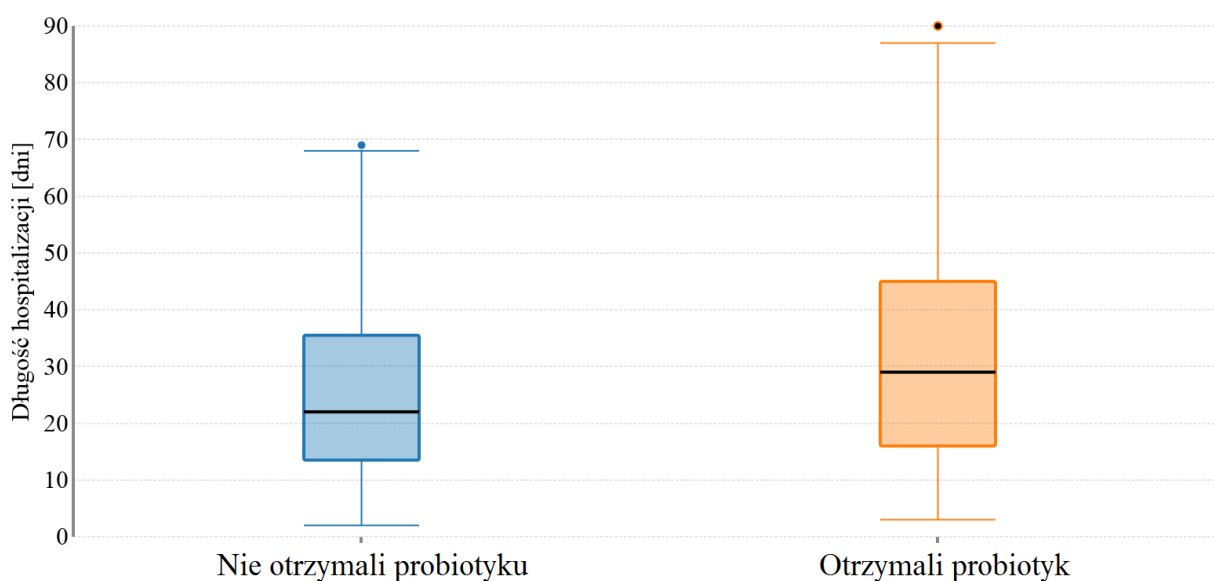
Zapalenie płuc (mediana [IQR])	22 [21,5 = 35 - 13,5]	34 [36 = 58 - 22]	< 0,001
Posocznica (mediana [IQR])	23 [23,25 = 38 - 14,75]	31 [37,5 = 59,5 - 22]	0,012
Stosowanie penicyliny (mediana [IQR])	20 [19 = 33 - 14]	32,5 [20 = 54,75]	< 0,001
Stosowanie cefalosporyny (mediana [IQR])	18 [19 = 31 - 12]	31 [19 = 41 - 22]	< 0,001
Stosowanie karbapenemów (mediana [IQR])	20 [19 = 33 - 14]	41 [34 = 61 - 27]	< 0,001
Stosowanie fluorochinolonów (mediana [IQR])	19,5 [19 = 32 - 13]	33 [26 = 46 - 20]	< 0,001
Stosowanie aminoglikozydów (mediana [IQR])	22 [21 = 35 - 14]	48,5 [36,5 = 68,5 - 32]	< 0,001
Stosowanie makrolidów (mediana [IQR])	24 [24 = 39 - 15]	29 [37 = 57 - 20]	0,091
Stosowanie sulfametoksazolu i trimetoprimu (mediana [IQR])	24 [23,5 = 38,5 - 15]	30 [26,25 = 45,75 - 19,5]	0,126
Stosowanie kolistyny (mediana [IQR])	23 [22 = 36 - 14]	56 [38 = 73,5 - 35,5]	< 0,001
Udar mózgu (mediana [IQR])	22 [22 = 36 - 14]	34 [24 = 48 - 24]	< 0,001
Otępienie (mediana [IQR])	23 [23,5 = 37,5 - 14]	30 [31,25 = 50 - 18,75]	0,014
Nadciśnienie tętnicze (mediana [IQR])	23 [22 = 37 - 15]	24 [25 = 41 - 16]	0,465
Choroba niedokrwienna serca (mediana [IQR])	25 [25 = 40 - 15]	22 [28 = 41 - 13]	0,373
Zawał mięśnia sercowego (mediana [IQR])	24 [23,75 = 38,75 - 15]	26 [27 = 44 - 17]	0,465
Niewydolność serca (mediana [IQR])	24 [27,5 = 40,5 - 13]	26,5 [22,75 = 40,75 - 18]	0,250
Migotanie przedsionków (mediana [IQR])	24 [25 = 39 - 14]	24 [23 = 41 - 18]	0,384
Cukrzyca (mediana [IQR])	24 [24 = 39 - 15]	24 [27 = 41 - 14]	0,826
Niewydolność nerek (mediana [IQR])	24 [24,25 = 39,25 - 14]	24 [26,5 = 40,5 - 14]	0,803

	15]		
Odleżyna (mediana [IQR])	23 [24 = 38 - 14]	33 [24 = 44,5 - 20,5]	0,020
Operacja (mediana [IQR])	22 [22,25 = 36,25 - 14]	41 [31 = 59 - 28]	< 0,001
Niedoczynność tarczycy (mediana [IQR])	24,5 [25,75 = 40,75 - 15]	22 [24 = 39 - 15]	0,459
Niedokrwistość (mediana [IQR])	22 [22 = 36 - 14]	26 [25 = 41 - 16]	0,097
Aktywny proces nowotworowy (mediana [IQR])	25 [26 = 41 - 15]	22 [22 = 35 - 13]	0,093
Stosowanie blokerów pompy protonowej (mediana [IQR])	19 [20,5 = 32,5 - 12]	29 [27 = 45 - 18]	< 0,001
Stosowanie ranitydyny (mediana [IQR])	24 [24 = 39 - 15]	25 [28,75 = 41 - 12,25]	0,704

Źródło: opracowanie własne

Analiza zmiennych jakościowych i długości hospitalizacji wykazała, że pacjenci stosujący probiotyk byli dłużej hospitalizowani, $M_{e1} = 29$ dni vs $M_{e0} = 22$ dni ($p = 0,002$). M_{e1} oznacza medianę długości hospitalizacji w dniach u pacjentów, u których stosowano probiotyki, M_{e0} oznacza medianę długości hospitalizacji pacjentów, leczonych bez użycia probiotyków. Wyniki analizy przedstawiono na wykresie 22.

Wykres 22. Analiza długości hospitalizacji w zależności od stosowania probiotyku przez pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*



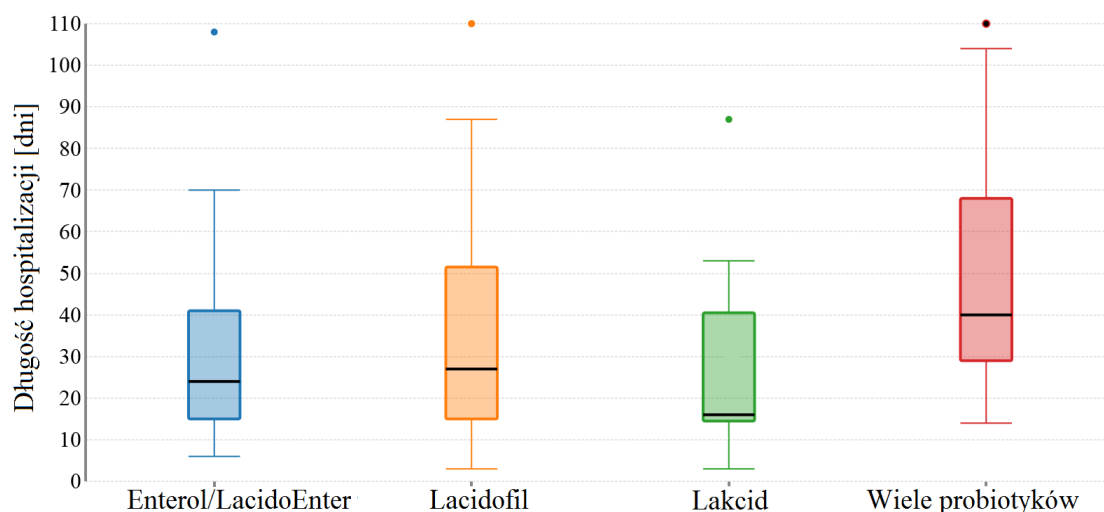
Źródło: opracowanie własne

W tabeli nr 23 przedstawiono wyniki analizy długości hospitalizacji (mediana, rozstęp międzykwartylowy) u pacjentów otrzymujących określone probiotyki. W sposób graficzny dane przedstawiono na wykresie 23.

Tabela 23. Analiza długość hospitalizacji w zależności od stosowanego probiotyku u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile				
	Enterol, LacidoEnter (mediana [IQR])	Lacidofil (mediana [IQR])	Lakcid (mediana [IQR])	Kilka probiotyków (mediana [IQR])
Długość hospitalizacji (mediana [IQR])	24 [26 = 41- 15]	27 [36,5 = 51,5 - 15]	16 [26 = 40,5 - 14,5]	40 [39 = 68 - 29]
p	0,004			
Test Dunn				
Nad główną przekątną macierzy znajdują się współczynniki Z, natomiast pod główną przekątną poziomy istotności poszczególnych porównań				
	Enterol, LacidoEnter	Lacidofil	Lacidofil	Kilka probiotyków
Enterol, LacidoEnter	---	0,88	- 0,46	3,50
Lacidofil	1,000	---	- 0,84	2,64
Lacidofil	1,000	1,000	---	2,22
Kilka probiotyków	0,005	0,083	0,267	---

Źródło: opracowanie własne

Wykres 23. Analiza długość hospitalizacji w zależności od stosowanego probiotyku u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile

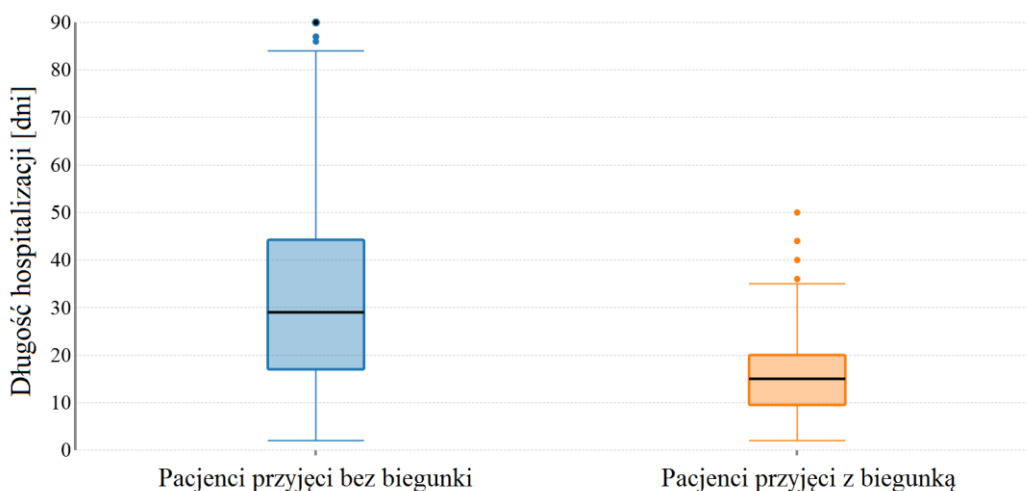


Źródło: opracowanie własne

Pacjenci, którzy otrzymali kilka probiotyków byli dłużej hospitalizowani od pacjentów, którzy otrzymali Enterol/Lacidoenter: mediany długości hospitalizacji 40 dni vs 24 dni ($p = 0,005$, $Z = 3,50$).

Analiza zmiennych jakościowych w zależności od długości hospitalizacji wykazała, że pacjenci przyjęci z biegunką byli prawie dwa razy krócej hospitalizowani, w porównaniu z pacjentami u których biegunka wystąpiła już po przyjęciu do szpitala, $M_{e1} = 15$ dni vs $M_{e0} = 29$ dni ($p < 0,001$). M_{e1} oznacza medianę długości hospitalizacji pacjentów, których przyjęto z biegunką, M_{e0} oznacza medianę długości hospitalizacji pacjentów, przyjętych bez biegunki. Wyniki analizy zobrazowano na wykresie nr 24. Pacjenci przyjęci z biegunką to pacjenci hospitalizowani z powodu zakażenia *Clostridioides difficile*, pacjenci przyjęci bez biegunki to osoby u których zakażenie stwierdzono w trakcie pobytu. Wyniki powyższej analizy pokazują, że wystąpienie zakażenia *Clostridioides difficile* w trakcie pobytu szpitalnego wydłuża czas hospitalizacji.

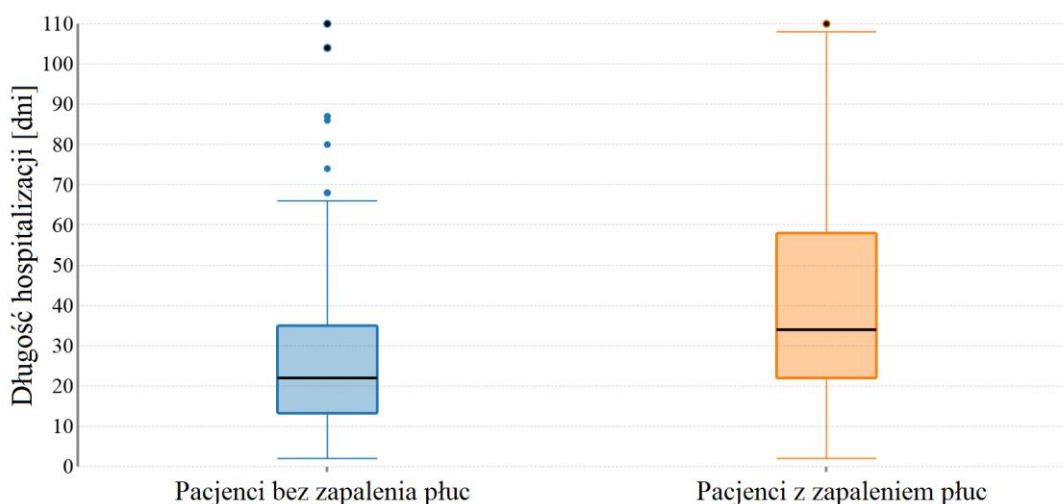
Wykres 24. Analiza długości hospitalizacji pacjentów przyjętych bez biegunki i pacjentów przyjętych z biegunką



Źródło: opracowanie własne

Analiza danych wykazała, że pacjenci z zapaleniem płuc byli hospitalizowani o 1/3 dłużej niż pacjenci bez zapalenia płuc $M_{e1} = 34$ vs $M_{e0} = 22$ ($p < 0,001$). Gdzie M_{e1} oznacza medianę długości hospitalizacji, wyrażoną w dniach, u pacjentów u których stwierdzono zapalenie płuc, a M_{e0} oznacza medianę długości hospitalizacji pacjentów bez zapalenia płuc. Przedstawiono to na wykresie 25.

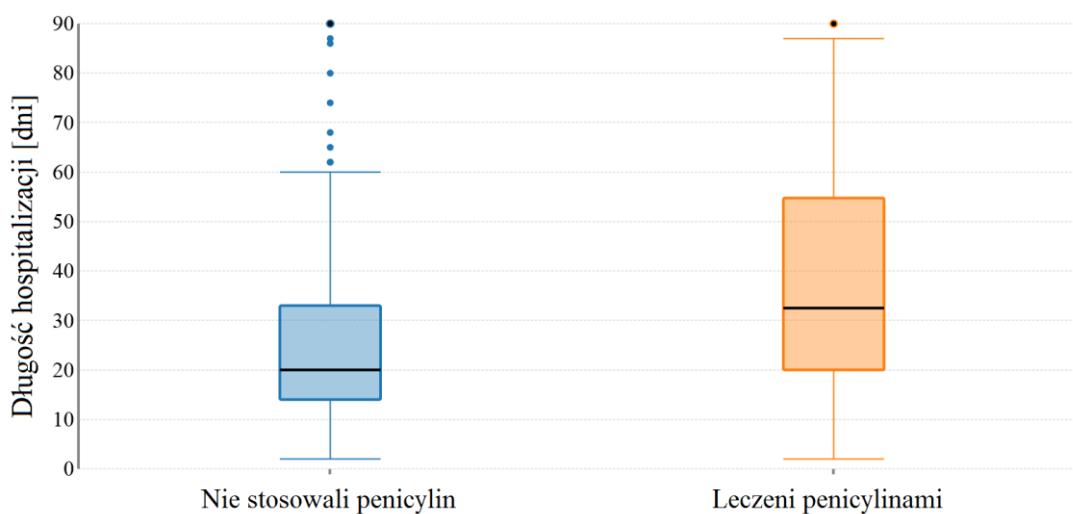
Wykres 25. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od występowania u nich zapalenia płuc



Źródło: opracowanie własne

Analiza statystyczna danych wykazała, że pacjenci leczeni penicyliną byli hospitalizowani o ponad 1/3 dłużej niż pacjenci, którzy jej nie stosowali $M_{e1} = 32,5$ dni vs $M_{e0} = 20$ dni ($p < 0,001$). Gdzie M_{e1} oznacza medianę długości hospitalizacji, wyrażoną w dniach, u pacjentów leczonych penicyliną, a M_{e0} oznacza medianę długości hospitalizacji pacjentów, którzy nie stosowali penicyliny. Przedstawiono to na wykresie 26.

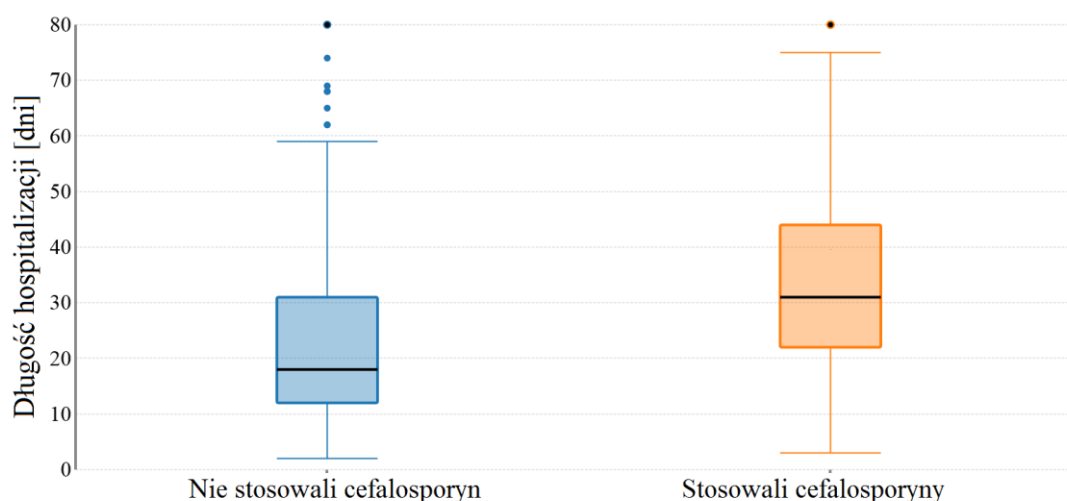
Wykres 26. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowania penicylin



Źródło: opracowanie własne

Badanie statystyczne zmiennych jakościowych w kontekście długości hospitalizacji wykazało, że pacjenci leczeni antybiotykiem z grupy cefalosporyn byli hospitalizowani dłużej niż pacjenci, którym go nie podawano, $M_{e1} = 31$ vs $M_{e0} = 18$ ($p < 0,001$). Gdzie M_{e1} oznacza medianę długości hospitalizacji w dniach u pacjentów leczonych antybiotykiem z grupy cefalosporyn, a M_{e0} oznacza medianę długości hospitalizacji pacjentów którym nie podawano tych leków. W sposób graficzny dane te przedstawiono na wykresie nr 27.

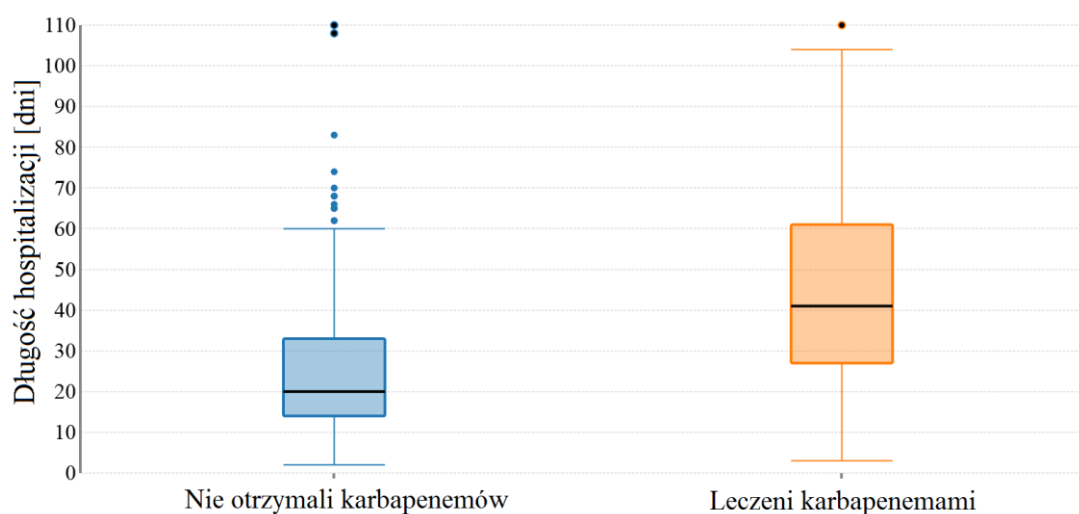
Wykres 27. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowania cefalosporyn



Źródło: opracowanie własne

Analiza statystyczna pokazała, że pacjenci u których stosowano karbapenemy byli hospitalizowani ponad dwa razy dłużej od tych, którzy nie otrzymali tych leków. $M_{e1} = 41$ vs $M_{e0} = 20$ ($p < 0,001$). Gdzie M_{e1} to mediana długości hospitalizacji wyrażonej w dniach u pacjentów, którym podawano karbapenemy, M_{e0} to mediana długości hospitalizacji wyrażonej w dniach u pacjentów, którzy ich nie otrzymali. Wyniki analizy przedstawiono na wykresie 28.

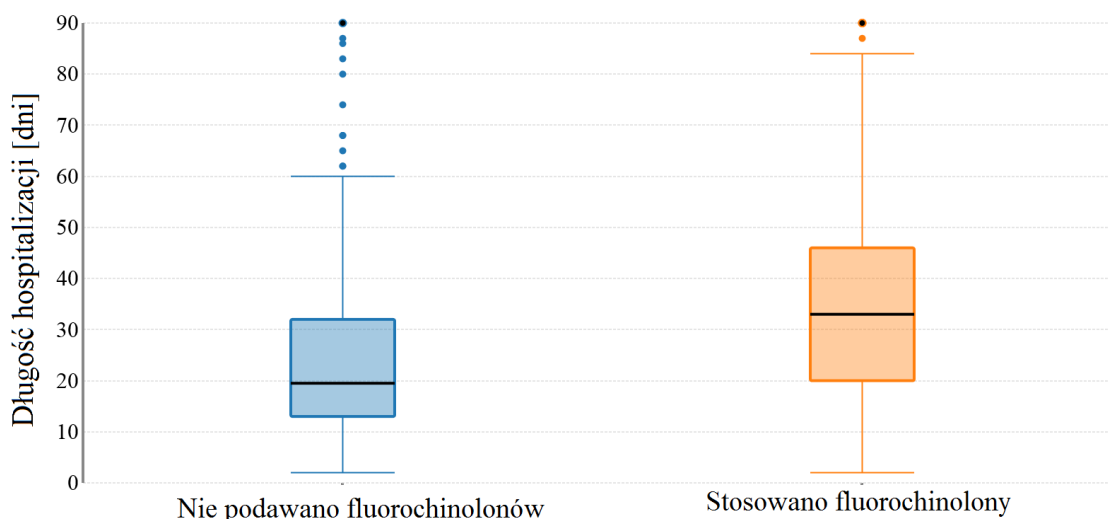
Wykres 28. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowania karbapenemów



Źródło: opracowanie własne

Analiza statystyczna danych wykazała, że pacjenci, którym podano fluorochinolony byli hospitalizowani dłużej od tych, którzy tych leków nie otrzymali. $M_{e1} = 33$ vs $M_{e0} = 19,5$ ($p < 0,001$). Gdzie M_{e1} to mediana długości hospitalizacji, wyrażonej w dniach, u pacjentów, którym podawano fluorochinolony, M_{e0} to mediana długości hospitalizacji, wyrażonej w dniach, u pacjentów, którzy ich nie otrzymali. Na wykresie 29 zobrazowano wyniki analizy.

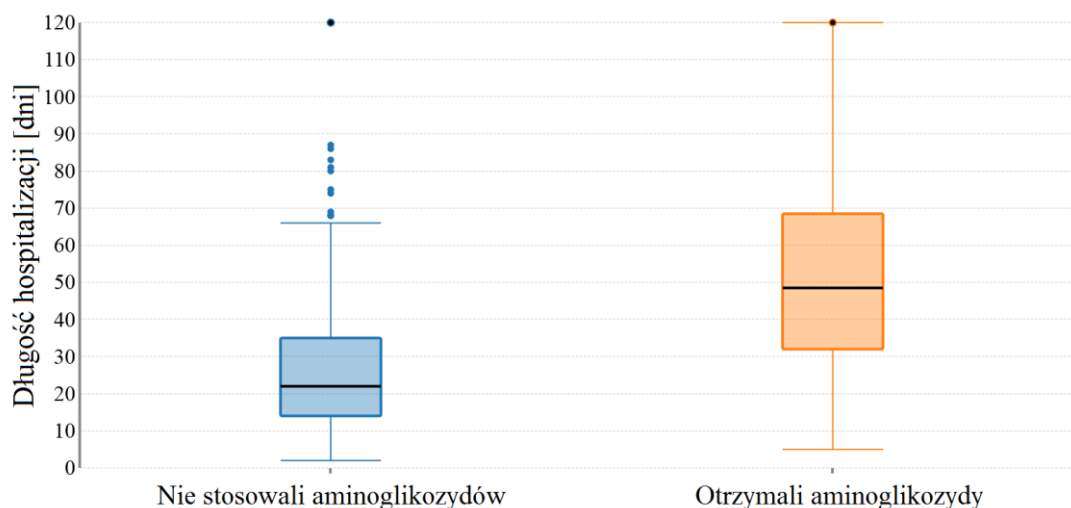
Wykres 29. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowania fluorochinolonów



Źródło: opracowanie własne

Analiza statystyczna zmiennych jakościowych w zależności od długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* wykazała, że pacjenci leczeni aminoglikozydami byli hospitalizowani ponad dwa razy dłużej od pacjentów, którzy nie otrzymali tych leków. $M_{e1} = 48,5$ vs $M_{e0} = 22$ ($p < 0,001$). Gdzie M_{e1} to mediana czasu hospitalizacji pacjentów, którzy otrzymali aminoglikozydy, M_{e0} mediana czasu hospitalizacji pacjentów, którzy ich nie stosowali. Wyniki analizy przedstawia wykres nr 30.

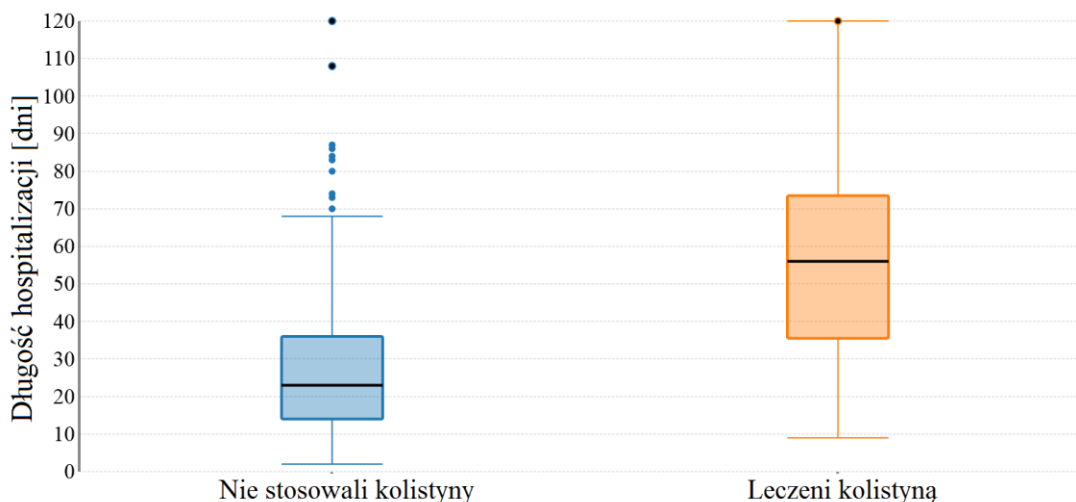
Wykres 30. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowania aminoglikozydów



Źródło: opracowanie własne

Analiza danych wykazała, że pacjenci u których stosowano kolistynę, byli hospitalizowani ponad dwa razy dłużej niż pacjenci, którzy jej nie otrzymali, $M_{e1} = 56$ vs $M_{e0} = 23$ ($p < 0,001$), gdzie M_{e1} jest medianą długości hospitalizacji, wyrażoną w dniach, pacjentów którym podawano kolistynę, a M_{e0} analogiczną medianę dla pacjentów, którzy nie stosowali tego leku. Wykres 31 przedstawia wyniki analizy.

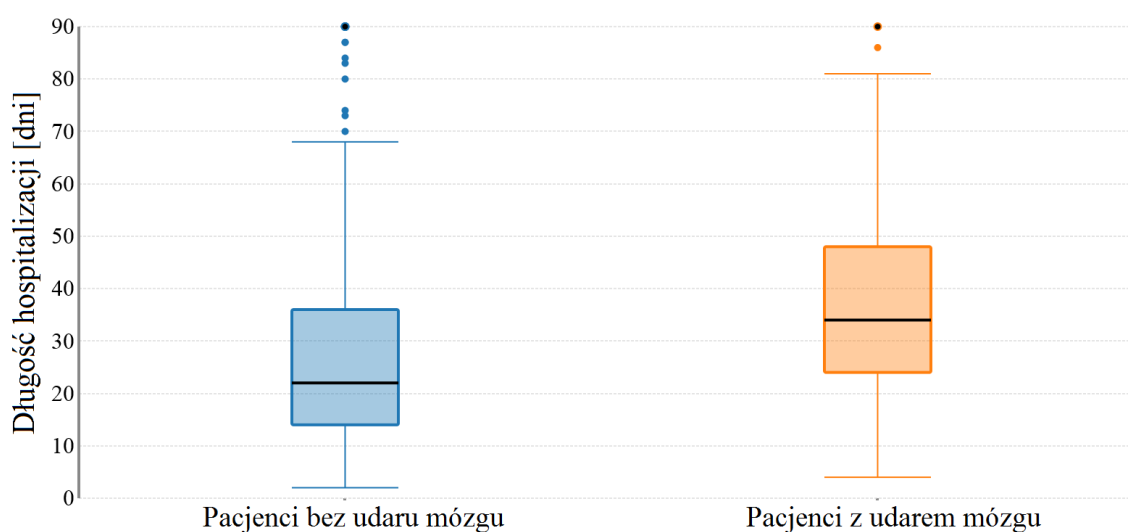
Wykres 31. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowania kolistyny



Źródło: opracowanie własne

Analiza danych wykazała, że pacjenci z udarem mózgu (w wywiadzie lub w trakcie hospitalizacji) byli dłużej hospitalizowani, niż pacjenci, którzy nie przebyli udaru mózgu, $M_{e1} = 34$ vs $M_{e0} = 22$ ($p < 0,001$). Gdzie M_{e1} oznacza medianę długości hospitalizacji, wyrażoną w dniach, u pacjentów z udarem mózgu, a M_{e0} analogiczną medianę u pacjentów, którzy nigdy nie mieli udaru mózgu. Wyniki analizy przedstawia wykres 32.

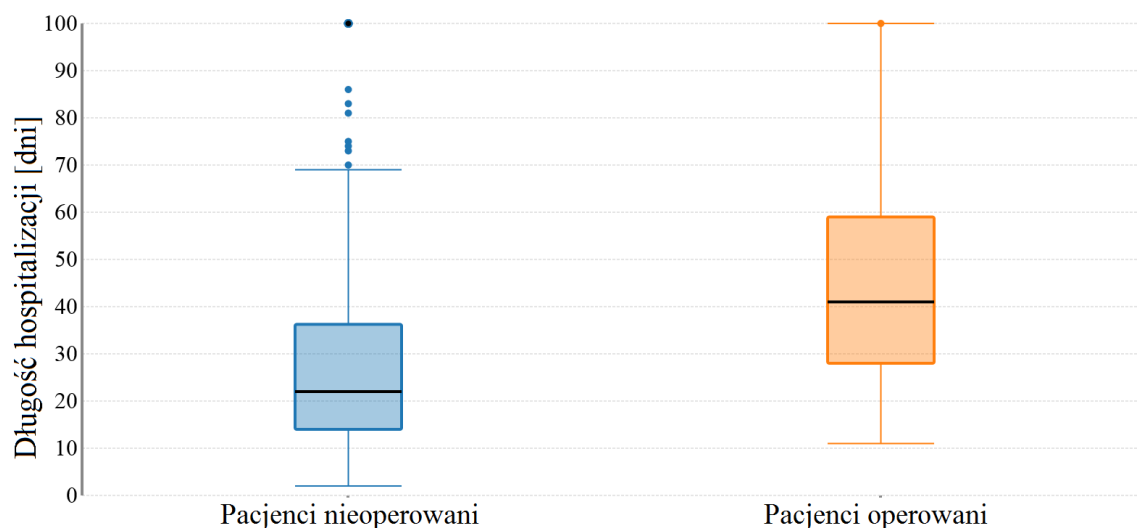
Wykres 32. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od przebycia przez nich udaru mózgu



Źródło: opracowanie własne

Ocena statystyczna danych wykazała, że pacjenci operowani byli prawie dwa razy dłużej hospitalizowani od pacjentów, u których nie przeprowadzono operacji. $M_{e1} = 41$ vs $M_{e0} = 22$ ($p < 0,001$), gdzie M_{e1} jest medianą długości hospitalizacji, wyrażoną w dniach, u pacjentów operowanych, a M_{e0} analogiczną medianą dla pacjentów nieoperowanych. Na wykresie 33 umieszczono wyniki analizy.

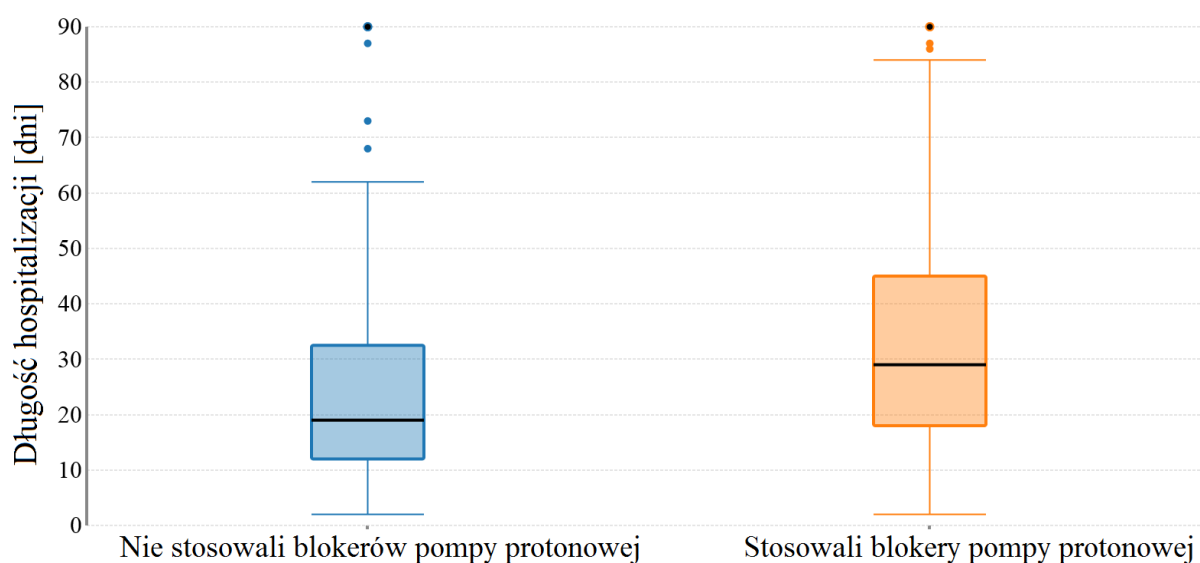
Wykres 33. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od przeprowadzenia u nich zabiegu operacyjnego



Źródło: opracowanie własne

Analiza danych wykazała, że pacjenci stosujący blokery pompy protonowej byli dłużej hospitalizowani od pacjentów, którzy nie przyjmowali tych leków. $M_{e1} = 29$ vs $M_{e0} = 19$ ($p < 0,001$), gdzie M_{e1} jest medianą długości hospitalizacji, wyrażoną w dniach, u pacjentów stosujących blokery pompy protonowej, a M_{e0} medianą długości hospitalizacji pacjentów, którzy tych leków nie stosowali. Wykres 34 przedstawia wyniki analizy.

Wykres 34. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od przyjmowania blokerów pompy protonowej



Źródło: opracowanie własne

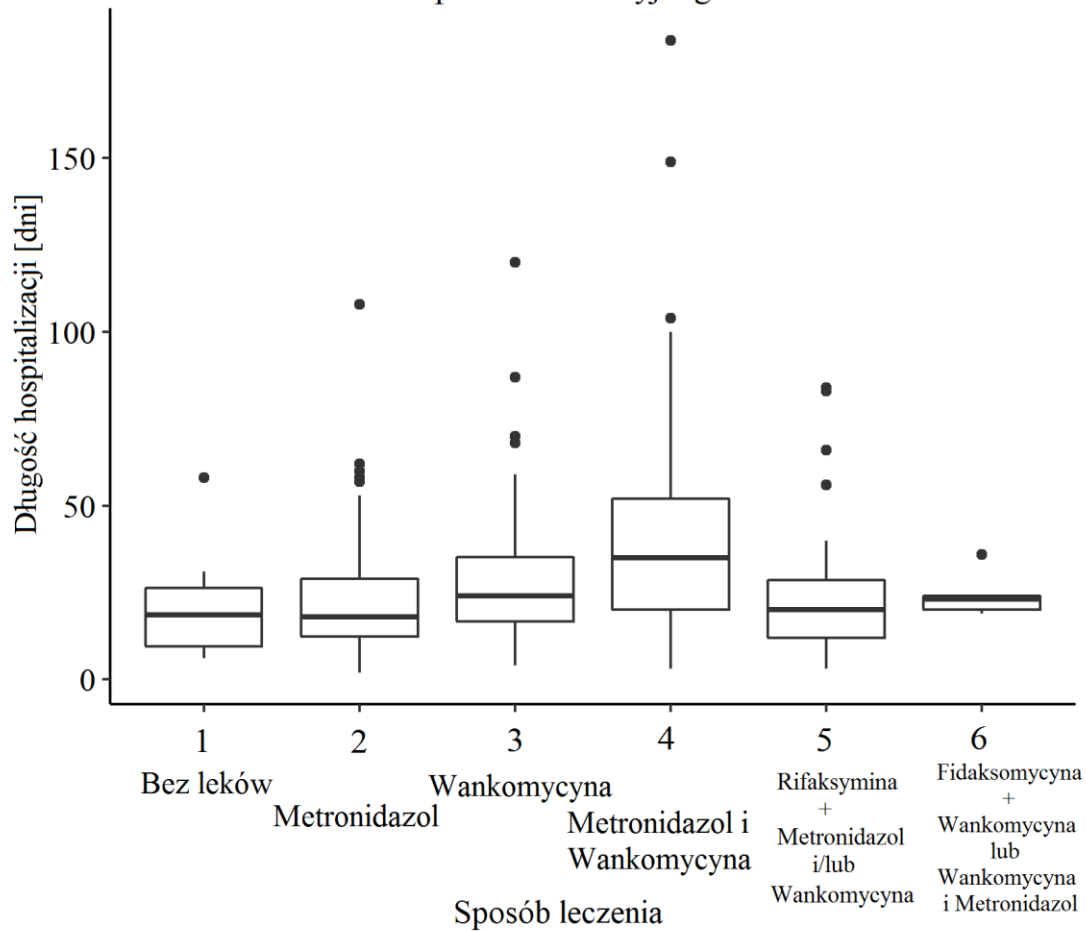
W tabeli 24 przedstawiono wyniki analizy długości hospitalizacji w zależności od stosowanej terapii zakażenia *Clostridioides difficile*, analizę przeprowadzono za pomocą testu Kruskala -Wallisa z testem Dunn jako testem post hoc.

Tabela 24. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> , w zależności od stosowanego leczenia przeciwbakteryjnego						
Grupa	Sposób leczenia	Mediana	Rozstęp międzykwartylowy	p		
1	Bez leków	18,5	16,75 = 26,25 - 9,5	< 0,001		
2	Metronidazol	18	16,75 = 29 - 12,25			
3	Wankomycyna	35	18,5 = 35,25 - 16,75			
4	Metronidazol i wankomycyna	35	34 = 54 - 20			
5	Rifaksymina oraz metronidazol i/lub wankomycyna	20	16,5 = 28,5 - 12			
6	Fidaksomycyna oraz wankomycyna lub wankomycyna i metronidazol	23	4 = 24 - 20			
Test Dunn						
Nad główną przekątną macierzy znajdują się współczynniki Z, natomiast pod główną przekątną poziomy istotności poszczególnych porównań						
Grupa	1	2	3	4	5	6
1	---	-0,33	-1,63	-2,73	-0,61	-0,88
2	1,000	---	-2,69	-5,65	-0,52	-0,81
3	1,000	0,107	---	-2,25	1,33	0,16
4	0,095	<0,001	0,371	---	2,94	0,91
5	1,000	1,000	1,000	0,049	---	-0,51
6	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	---

Źródło: opracowanie własne

Pacjenci którzy stosowali metronidazol byli leczeni krócej od pacjentów, którzy stosowali metronidazol i wankomycynę ($Z = -5,65$, $p < 0,001$). Wyniki analizy przedstawiono na wykresie 35.

Wykres 35. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od stosowanego leczenia przeciwbakteryjnego



Źródło: opracowanie własne

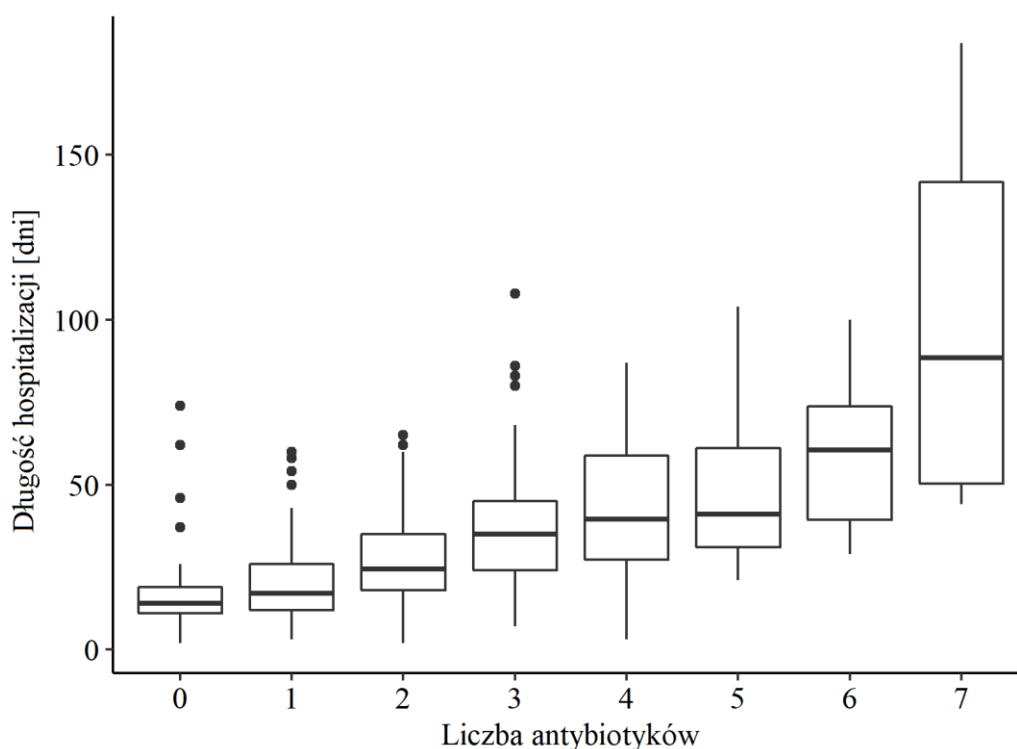
W tabeli 25 przedstawiono wyniki analizy długości hospitalizacji w zależności od liczby antybiotyków stosowanych podczas pobytu szpitalnego. Wraz ze wzrostem liczby stosowanych antybiotyków rosła długość hospitalizacji. Pacjenci stosujący 3 i więcej antybiotyków byli hospitalizowani dłużej od pacjentów przyjmujących 1 lub nie stosujących wcale antybiotyków ($p < 0,001$). Pacjenci u których stosowano 2 antybiotyki byli hospitalizowani dłużej niż pacjenci u których nie stosowano antybiotykoterapii ($p = 0,001$) i krócej niż pacjenci, u których stosowano 7 antybiotyków ($p = 0,005$). Wyniki tej analizy przedstawia wykres 36.

Tabela 25. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od liczby antybiotyków stosowanych podczas pobytu szpitalnego

Liczba antybiotyków	Mediana	Rozstęp międzykwartylowy	p					
0	14	8 = 19 - 11	< 0,001					
1	17	14 = 26 - 12						
2	24,5	17 = 35 - 18						
3	35	21 = 45 - 24						
4	39,5	31, 5 = 58,75 - 27,25						
5	41	30 = 61 - 31						
6	60,5	34,5 = 73,75 - 39,25						
7	120	114 = 166,5 - 52,5						
<p>Test Dunn</p> <p>Nad główną przekątną macierzy znajdują się współczynniki Z, natomiast pod główną przekątną poziomy istotności poszczególnych porównań</p>								
Liczba antybiotyków	0	1	2	3	4	5	6	7
0	---	-1,52	-4,17	-5,97	-6,33	-5,81	-5,593	-5,561
1	1,000	---	-3,12	-5,22	-5,64	-5,13	-4,983	-5,013
2	0,001	0,051	---	-2,52	-3,28	-3,24	-3,485	-3,74
3	<0,001	<0,001	0,332	---	-0,10	-1,39	-1,999	-2,47
4	<0,001	<0,001	0,029	1,000	---	-0,54	-1,274	-1,834
5	<0,001	<0,001	0,033	1,000	1,000	---	-0,76	-1,353
6	<0,001	<0,001	0,014	1,000	1,000	1,000	---	-0,618
7	<0,001	<0,001	0,005	0,038	1,000	1,000	1,000	---

Źródło: opracowanie własne

Wykres 36. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od liczby antybiotyków stosowanych podczas pobytu szpitalnego



Źródło: opracowanie własne

4.6.3. Podsumowanie analizy wybranych zmiennych ilościowych i jakościowych w zależności od długości hospitalizacji

Analiza zmiennych ilościowych w zależności od długości hospitalizacji wykazała, że:

- hospitalizacja pacjenta z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest długotrwała, jej długość przekracza 5 razy średnią długość pobytu w szpitalu,
- im niższe było stężenie albuminy tym dłuższa była hospitalizacja,
- im więcej punktów pacjent otrzymywał w skali Nutritional Risk Screening (ryzyko powikłań związanych ze stanem odżywienia było większe), tym dłuższa była hospitalizacja.

Analiza zmiennych jakościowych w zależności od długości hospitalizacji wykazała, że pacjenci dłużej hospitalizowani:

- otrzymywali probiotyk,
- mieli zapalenie płuc,
- mieli udar mózgu w trakcie hospitalizacji lub przebyli udar mózgu w przeszłości,
- byli operowani,
- zostali przyjęci z innej przyczyny niż choroba związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* i biegunka jako objaw tej choroby wystąpiła u nich dopiero w trakcie hospitalizacji,

- stosowano u nich blokery pompy protonowej,
- otrzymali w trakcie hospitalizacji któryś z następujących grup antybiotyków: penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, fluorochinolony, aminoglikozydy, kolistynę. Nie zaobserwowano takiej zależności dla pacjentów którym podawano makrolidy oraz sulfametoksazol i trimetoprim. Stwierdzono także, że wraz ze wzrostem liczby stosowanych antybiotyków rosła długość hospitalizacji.

Ponadto analiza wykazała, że pacjenci którzy stosowali metronidazol byli leczeni krócej od pacjentów, którym podawano metronidazol i wankomycynę.

4.7. Analiza wybranych zmiennych w zależności od płci pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018

Przeprowadzono analizę statystyczną wybranych zmiennych jakościowych i ilościowych w zależności od płci pacjentów. Dla zmiennych ciągłych, podano średnią i odchylenie standardowe dla obu grup (*pleć = K - kobiety i pleć = M - mężczyźni*) oraz p-wartość dla odpowiednich testów. W przypadku testów nieparametrycznych podano medianę i rozstęp międzykwartyłowy. Z uwagi na fizjologiczne różnice między płciami w liczbie erytrocytów, hematokrycie i stężeniu hemoglobiny, zmiennych tych nie poddano analizie statystycznej.

4.7.1. Analiza wybranych zmiennych ilościowych w zależności od płci pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Wyniki analizy wybranych zmiennych ilościowych w zależności od płci pacjentów przedstawiono w tabeli nr 26.

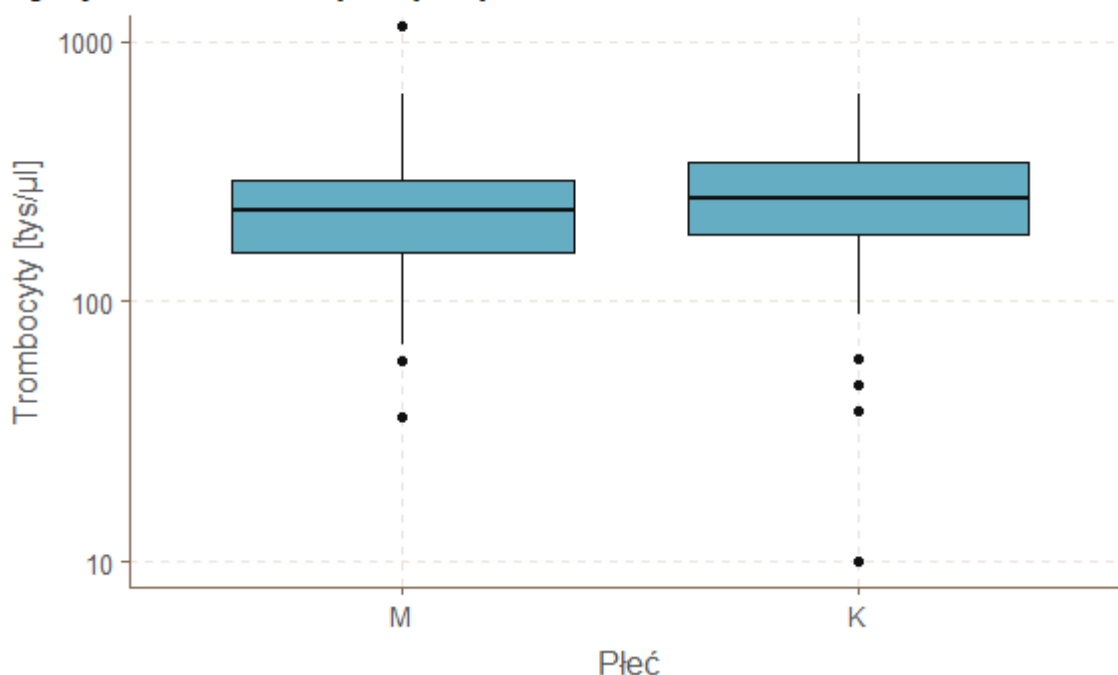
Tabela 26. Analiza wybranych zmiennych ilościowych w zależności od płci pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>			
	Mężczyźni	Kobiety	P
Liczba pacjentów	141	178	
Wiek (średnia (SD))	69,96 (15,35)	73,75 (17,63)	0,045
Długość hospitalizacji [dni] (mediana [IQR])	28 [33 = 48 – 15]	22,50 [21 = 35 – 14]	0,012
Odczyn Biernackiego [mm/h]	33 [31,5 = 52,5 – 21]	39 [33,5 = 59,5 –	0,381

(mediana [IQR])		26]	
CRP [mg/l] (mediana [IQR])	56,48 [114,84 = 126,45 - 11,61]	56,57 [121,19 = 134,07 - 12,88]	0,759
Prokalcytonina [ng/ml] (mediana [IQR])	0,26 [1,01 = 1,12 - 0,11]	0,22 [0,49 = 0,6 - 0,11]	0,322
Leukocyty [tys/ μ l] (mediana [IQR])	9,99 [6,46 = 14,40 - 7,94]	9,20 [5,42 = 12,65 - 7,23]	0,039
Trombocyty [tys/ μ l] (mediana [IQR])	222 [139,25 = 294 - 154,75]	249 [158,75 = 340,25 - 181,50]	0,006
Sód [mmol/l] (średnia (SD))	138,12 (5,74)	137,99 (5,71)	0,852
Potas [mmol/l] (średnia (SD))	4,13 (0,72)	4,08 (0,75)	0,528
Magnez [mg/dl] (średnia (SD))	2 (0,44)	1,92 (0,42)	0,123
Wapń [mg/dl] (średnia (SD))	8,89 (0,97)	8,99 (0,96)	0,450
Białko całkowite [g/dl] (średnia (SD))	5,92 (1,07)	5,69 (1,00)	0,106
Albumina [g/dl] (średnia (SD))	2,90 (0,74)	2,82 (0,72)	0,466
Kreatynina [mg/dl] (mediana [IQR])	1,17 [0,76 = 1,65 - 0,89]	1,02 [0,91 = 1,69 - 0,78]	0,038
Mocznik [mg/dl] (mediana [IQR])	43 [30 = 61 - 31]	48 [45 = 79 - 34]	0,204
Liczba antybiotyków (mediana [IQR])	2 [3 = 4 - 1]	2 [2 = 3 - 1]	0,074
Nutritional Risk Score (średnia (SD))	1,84 (1,38)	2,14 (1,43)	0,075

Źródło: opracowanie własne

Analiza danych wykazała, że mediana liczby trombocytów we krwi była większa u kobiet. $M_{e1} = 249,0$ vs $M_{e0} = 222,0$. ($p = 0,006$), gdzie M_{e1} oznacza medianę liczby trombocytów we krwi w tys/ μ l u kobiet, a M_{e0} analogiczną medianę u mężczyzn. Poniżej zaprezentowano wykres nr 37 obrazujący liczbę trombocytów we krwi w obu płciach. „K” na osi odciętych oznacza kobiety, „M” na osi odciętych oznacza mężczyzn.

Wykres 37. Analiza liczby trombocytów we krwi w zależności od płci pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*



Źródło: opracowanie własne

4.7.2. Analiza wybranych zmiennych jakościowych w zależności od płci pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Przeprowadzono analizę zmiennych jakościowych w zależności od płci pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli nr 27.

Tabela 27. Analiza wybranych zmiennych jakościowych w zależności od płci pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>			
	Mężczyźni	Kobiety	P
Liczba pacjentów	141	178	
Miejsce zamieszkania (%)			0,039
Wieś	20 (14,6)	28 (15,8)	

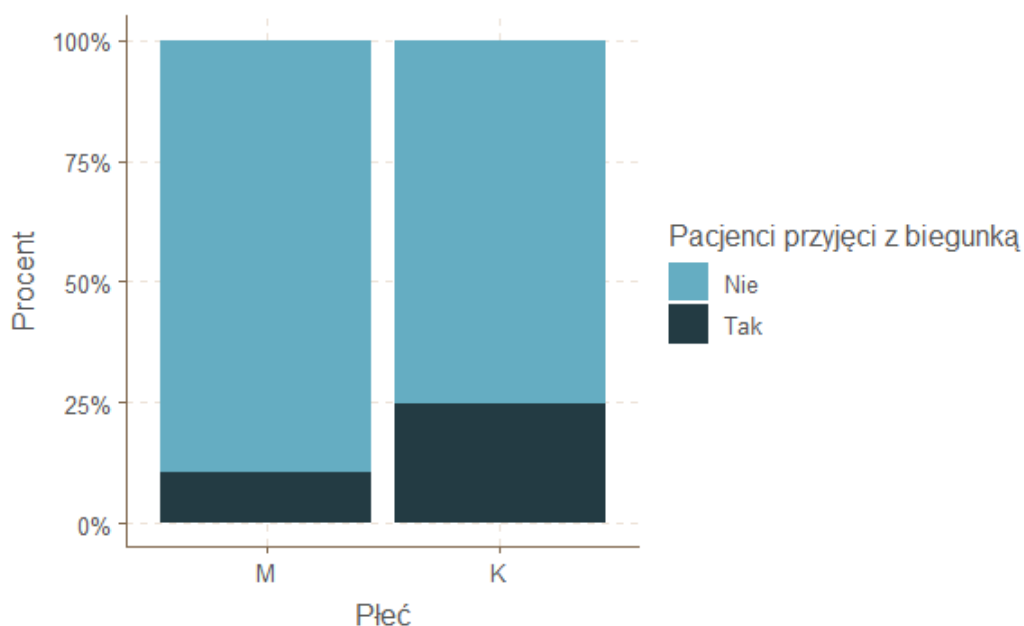
Miasto do 500 000 mieszkańców,	31 (22,6)	21 (11,9)	
Miasto ponad 500 000 mieszkańców,	86 (62,8)	128 (72,3)	
Rok hospitalizacji (%)			0,115
2016	42 (29,8)	37 (20,8)	
2017	45 (31,9)	73 (41,0)	
2018	54 (38,3)	68 (38,2)	
Zastosowane leczenie (%)			0,596
Metronidazol	40 (30,1)	46 (26,6)	
Wankomycyna	29 (21,8)	35 (20,2)	
Metronidazol i wankomycyna	55 (41,4)	73 (42,2)	
Rifaksymina lub fidaksomycyna oraz metronidazol i/lub wankomycyna	9 (6,8)	19 (11,0)	
Probiotyki (%)			0,160
Brak	63 (52,1)	80 (51,9)	
Enterol / Lacidoenter	28 (23,1)	48 (31,2)	
Lacidofil	30 (24,8)	26 (16,9)	
Zastosowanie probiotyku = Tak (%)	76 (54,7)	94 (54,0)	0,999
Pacjenci przyjęci z biegunką = Tak (%)	15 (10,6)	44 (24,7)	0,002
Zakażenie układu moczowego = Tak (%)	49 (34,8)	75 (42,1)	0,220
Zapalenie płuc = Tak (%)	45 (31,9)	44 (24,7)	0,194
Posocznica = Tak (%)	19 (13,5)	28 (15,7)	0,685
Penicyliny = Tak (%)	56 (39,7)	66 (37,1)	0,715
Cefalosporyny = Tak (%)	85 (60,3)	85 (47,8)	0,034
Karbapenemy = Tak (%)	39 (27,7)	42 (23,6)	0,485
Fluorochinolony = Tak (%)	60 (42,6)	77 (43,3)	0,990
Aminoglikozydy = Tak (%)	20 (14,2)	20 (11,2)	0,536
Makrolidy = Tak (%)	10 (7,1)	7 (3,9)	0,222
Sulfametoksazol + Trimetoprim = Tak (%)	16 (11,3)	12 (6,7)	0,166
Kolistyna = Tak (%)	17 (12,1)	13 (7,3)	0,211
Udar mózgu = Tak (%)	33 (23,4)	38 (21,3)	0,762
Otępienie = Tak (%)	19 (13,5)	41 (23,0)	0,043
Nadciśnienie tętnicze = Tak (%)	82 (58,2)	102 (57,3)	0,969
Choroba niedokrwienna serca = Tak (%)	37 (26,2)	45 (25,3)	0,947
Zawał mięśnia sercowego = Tak (%)	28 (19,9)	21 (11,8)	0,068
Niewydolność serca = Tak (%)	32 (22,7)	50 (28,1)	0,334

Migotanie przedsionków = Tak (%)	34 (24,1)	67 (37,6)	0,014
Cukrzyca = Tak (%)	45 (31,9)	44 (24,7)	0,194
Niewydolność nerek = Tak (%)	46 (32,6)	61 (34,3)	0,850
Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego = Tak (%)	4 (2,8)	9 (5,1)	0,400
Odleżyna = Tak (%)	13 (9,4)	26 (14,7)	0,208
Zabieg operacyjny = Tak (%)	29 (20,6)	14 (7,9)	0,002
Niedoczynność tarczycy = Tak (%)	4 (2,8)	25 (14,0)	0,001
Niedokrwistość = Tak (%)	100 (70,9)	122 (68,5)	0,736
Proces nowotworowy = Tak (%)	27 (19,1)	30 (16,9)	0,701
Blokery pompy protonowej = Tak (%)	81 (57,4)	103 (57,9)	1,000
Ranitydyna = Tak (%)	18 (12,8)	16 (9,0)	0,361
Zgon = Tak (%)	30 (21,3)	50 (28,1)	0,206

Źródło: opracowanie własne

Analiza zgromadzonych danych wykazała, że kobiety były częściej przyjmowane z biegunką niż mężczyźni $p_1 = 24,7\%$ vs $p_0 = 10,6\%$ ($p = 0,002$). Gdzie p_1 oznacza procent kobiet przyjmowanych z biegunką, a p_0 oznacza procent mężczyzn przyjmowanych z biegunką. W sposób graficzny uwidoczniono to na wykresie 38. Na wszystkich poniższych wykresach dotyczących płci „K” na osi odciętych oznacza kobiety, „M” na osi odciętych oznacza mężczyzn.

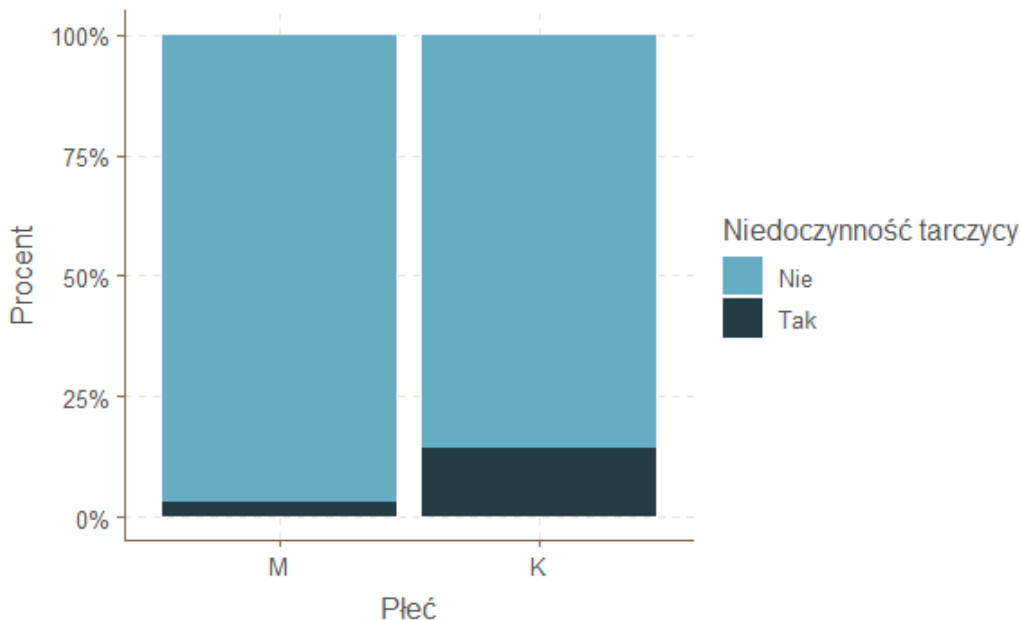
Wykres 38. Analiza odsetka pacjentów przyjętych z biegunką i bez biegunki w zależności od płci



Źródło: opracowanie własne

Analiza zmiennych jakościowych w zależności od płci wykazała, że u kobiet częściej stwierdzano niedoczynność tarczycy $p_1 = 14\%$ vs $p_0 = 2,8\%$ ($p = 0,001$). Gdzie p_1 oznacza procent kobiet hospitalizowanych z niedoczynnością tarczycy, a p_0 oznacza procent mężczyzn z tym schorzeniem. Wyniki analizy zobrazowano na wykresie nr 39.

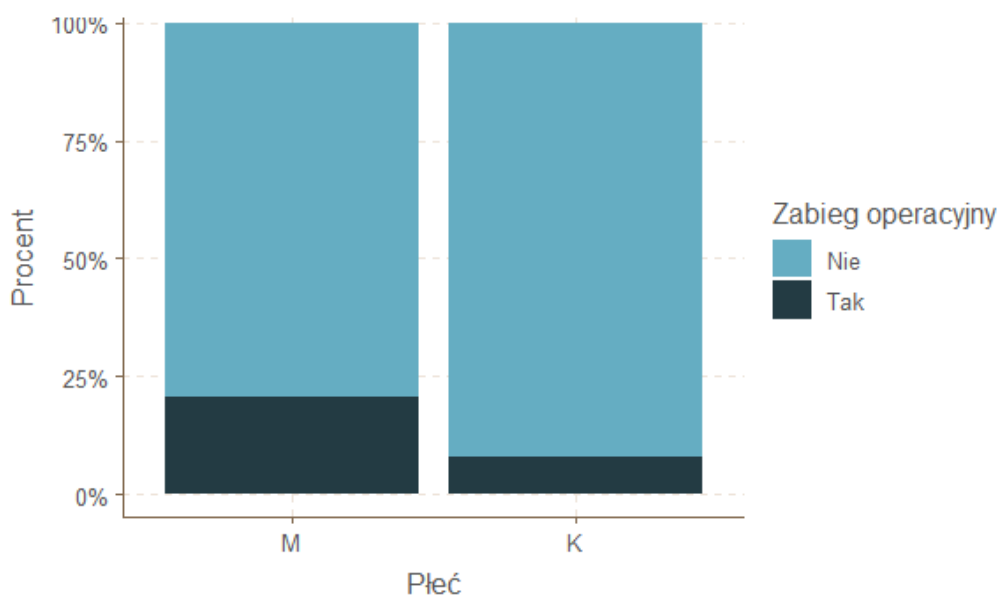
Wykres 39. Analiza odsetka pacjentów z niedoczynnością tarczycy w zależności od płci



Źródło: opracowanie własne

Analiza danych, wykazała ponadto, że mężczyźni częściej byli operowani $p_1 = 7,9\%$ vs $p_0 = 20,6\%$ ($p = 0,002$). Gdzie p_1 oznacza procent kobiet operowanych w trakcie hospitalizacji, a p_0 oznacza procent operowanych mężczyzn. Wyniki analizy przedstawia wykres nr 40.

Wykres 40. Analiza odsetka pacjentów operowanych w trakcie hospitalizacji w zależności od płci



Źródło: opracowanie własne

4.7.3. Podsumowanie analizy wybranych zmiennych w zależności od płci pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile*

Analiza zgromadzonych danych wykazała, że:

- kobiety miały wyższą liczbę trombocytów we krwi,
- kobiety były częściej przyjmowane z biegunką niż mężczyźni,
- u kobiet częściej stwierdzano niedoczynność tarczycy,
- mężczyźni częściej byli operowani.

4.8. Powikłania choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*

U pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* powikłania w trakcie hospitalizacji występowały rzadko. Na 319 pacjentów u 13 rozwinęły się powikłania zakażenia *Clostridioides difficile*, co stanowi 4,1 % liczby pacjentów. Stwierdzono 6 przypadków niedrożności jelita, w tym dwa opisane, jako megacolon toxicum. U 5 pacjentów wystąpiła posocznica wywołana przez *Clostridioides difficile*, w tym w dwóch przypadkach doprowadziła ona do wstrząsu septycznego. Ostre uszkodzenie nerek w przebiegu ciężkiego odwodnienia wywołanego nasiloną biegunką zaobserwowano u dwóch pacjentów. W trakcie hospitalizacji zmarło 7 osób z opisywanej powyżej grupy. Śmiertelność w grupie dotkniętej powikłaniami wyniosła 53,85 %.

Rozdział 5. Dyskusja

Dane literaturowe wskazują, że choroba związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* to najczęstsza przyczyna biegunek poantybiotykowych na świecie. [3] Jest to schorzenie o ciężkim przebiegu, cechujące się wysoką śmiertelnością. Dotyczy głównie pacjentów w starszym wieku, obciążonych chorobami przewlekłymi, komplikuje pobyty szpitalne wydłużając czas hospitalizacji i zwiększając ryzyko zgonu. Zakażenie *Clostridioides difficile* jest istotnym problemem klinicznym leczenia zamkniętego. Jednak przebieg schorzenia jest bardzo zmienny u pacjentów, od przypadków skąpoobjawowych, wymagających jedynie przerwania dotychczasowej antybiotykoterapii po powikłane postaci ze wstrząsem septycznym włącznie. Zrozumiała staje się więc próba określenia czynników umożliwiających przewidywanie ciężkości przebiegu schorzenia i identyfikację pacjentów zagrożonych zgonem.

Porównywanie zapadalności na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* między konkretnymi szpitalami i krajami jest trudne z uwagi na różnice w strukturze poszczególnych szpitali, różną specyfikę systemu opieki zdrowotnej w poszczególnych krajach, a także trendy epidemiologiczne związane np.: z epidemiami nowych szczepów. Za przykład może tu posłużyć porównanie zapadalności w europejskich szpitalach w 2002 roku i w szpitalach w USA w 2005. W 2002 roku, w 212 europejskich szpitalach średnia zapadalność wyniosła 110 na 100 000 hospitalizacji, natomiast średnia zapadalność w szpitalach w USA w 2005 roku wyniosła aż 770 na 100 000 hospitalizacji. [16] było to związane z epidemią zakażeń wywołanych przez nowy szczep NAP1 - ang. North American Pulsed Field Type 1.

Niemniej jednak warto porównywać ze sobą zapadalność w szpitalach podobnego typu z podobnego przedziału czasowego. W niniejszej pracy określono, zapadalność na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w latach 2016 – 2018 w USK we Wrocławiu. Wyniosła ona 174 przypadki na 100 000 hospitalizowanych pacjentów.

Porównano ten wynik z zapadalnością w szpitalu o podobnym profilu: Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie. W latach 2008 – 2014 zapadalność na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w tamtym szpitalu wyniosła 287 przypadków na 100 000 hospitalizacji, była więc o 60 % wyższa niż w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018. [29]

Ziółkowski G., Pawłowska I., Pełka S. i współpracownicy oceniali zapadalność na CDI w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym nr 5 w Sosnowcu w latach 2013 – 2017. Stwierdzono 613 przypadków na 135343 hospitalizacje. Średnia zapadalność wyniosła aż 452,92 na 100 000 hospitalizacji. Przekracza to 2,5 raza zapadalność w USK we Wrocławiu w badanym okresie. [146]

Nie należy jednak zapominać, że CDI jest schorzeniem zakaźnym, w którym liczba zakażeń zależy m.in. od liczby ognisk epidemicznych w danym szpitalu i przy deficytach kontroli tych ognisk liczba przypadków może gwałtownie rosnąć niezależnie od innych czynników.

Analiza danych z literatury pokazuje, że zapadalność na CDI w USK w badanym okresie jest niska w porównaniu z innymi analizowanymi polskimi szpitalami.

Chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* cechuje wysoka śmiertelność. W niniejszym badaniu wyniosła ona aż 25,08 %.

W literaturze występuje duża rozpiętość w zakresie śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. B. G. Mitchell i A. Gardner analizowali literaturę z lat 2005 – 2011 i śmiertelność 30-dniową związaną z zakażeniem. Wynosi ona od 9 % do 38 % w zależności od analizowanego badania. [26]. W badaniu Hota S.S, Achonu C., Crowcroft N.S. i współpracowników badano śmiertelność wśród pacjentów hospitalizowanych w trzech szpitalach w Ontario w Kanadzie w latach 2007 – 2008. Stwierdzono 501 przypadków choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Zmarło 188 hospitalizowanych. Śmiertelność wyniosła 37,52 %. [27]. Tak wysoka śmiertelność, większa o prawie 50 % niż uzyskana w niniejszej pracy mogła być związana z epidemią szczepu NAP1. Szczep powoduje CDI o cięższym przebiegu.

Cytowani już Czepiel J., Kędzierska J., Biesiada G. i współpracownicy badali epidemiologię CDI w szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie w latach 2008 – 2014. Śmiertelność w przebiegu CDI w tym okresie wyniosła 17,34 %, zmarło 175 pacjentów spośród 1009 zakażonych. Jest to o 30 % mniejsza śmiertelność niż wśród pacjentów objętych niniejszym badaniem. [29]

W wielośrodkowym badaniu Cózar A., Ramos-Martinez A., Merino E. i współpracowników analizowano czynniki zgonu wśród 295 pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* leczonych w okresie od czerwca 2015 roku do lutego 2016 roku. Śmiertelność w całej grupie wyniosła 18 % i jest ona porównywalna ze śmiertelnością z Uniwersyteckiego Szpitala w Krakowie w okresie 2008 – 2014. [28].

Ograniczeniem porównywania śmiertelności między ośrodkami na podstawie dostępnych badań jest zmienność epidemiologii CDI w zależności od czasu.

Należy więc przyjąć, że śmiertelność z powodu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w USK we Wrocławiu w badanym okresie jest wysoka i przewyższa śmiertelność w większości analizowanych ośrodków.

Na podstawie literatury przedmiotu można stwierdzić, że istnieje silny związek między zapadalnością i śmiertelnością z powodu CDI a wiekiem pacjentów. Śmiertelność i zapadalność rosną wraz z wiekiem.

W niniejszej pracy wśród osób hospitalizowanych z zakażeniem *Clostridioides difficile* przeważały osoby starsze, średni wiek pacjentów wyniósł 72,08 lat, 232 pacjentów z 319 miało ponad 65 lat, co stanowi 72,73 %. W Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie w latach 2008 – 2014 także przeważały osoby starsze, z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* hospitalizowano było 535 pacjentów w wieku ponad 65 lat, co stanowiło 53,02 %, a średni wiek pacjentów wyniósł 63,1 lat. [29] Jest to 9 lat krócej niż w USK w okresie 2016 – 2018. Młodszy wiek pacjentów miał niewątpliwie wpływ na niższą śmiertelność w krakowskim szpitalu.

Badacze amerykańscy: Zilberberg M.D., Shorr A.F., Kollef M.H. badali przypadki choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* wśród pacjentów hospitalizowanych w Stanach Zjednoczonych w latach 2000 – 2005 analizując bazy danych systemu opieki zdrowotnej. Zaobserwowali wzrost całkowitej liczby zachorowań z 134361 przypadków w 2000 roku do 291303 przypadków w 2005 roku. W ich badaniu wśród pacjentów z CDI również przeważają osoby starsze, pacjenci w wieku ponad 65 lat

stanowili 69,27 % chorych, jest to zbliżony wynik do uzyskanego w niniejszej pracy. [147]
Dane te przedstawia tabela nr 28.

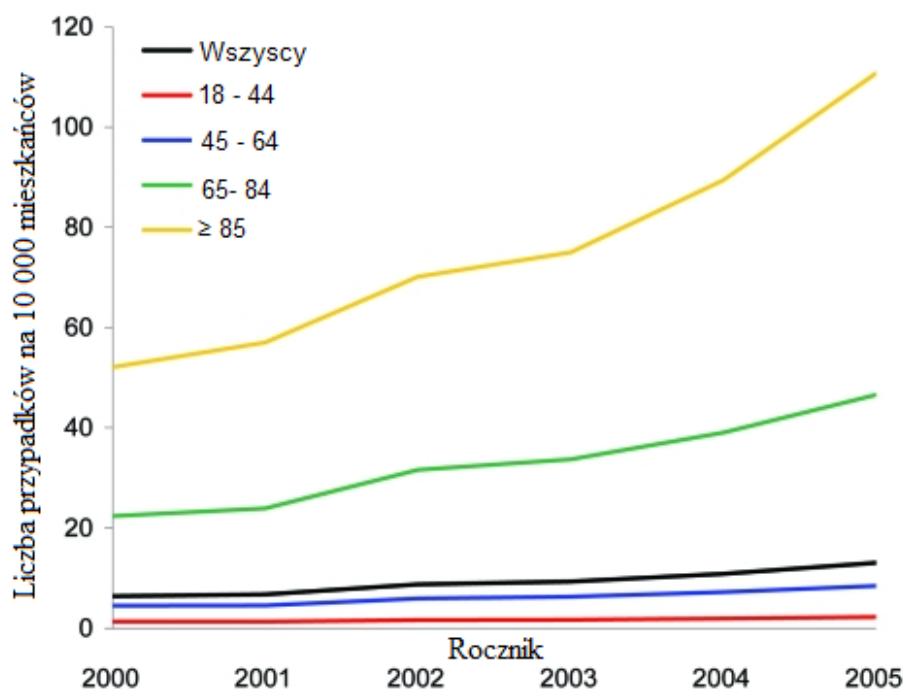
Tabela 28. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w zależności od grupy wiekowej w Stanach Zjednoczonych w latach 2000- 2005

Rocznik \ Wiek	2000	2001	2002	2003	2004	2005
18 - 44 lat	14738	15001	18747	19393	22168	25662
45 - 64 lat	28280	29527	39421	43290	50898	61757
65-84 lat	69018	74010	98148	105404	122875	147675
≥ 85 lat	22325	25194	31899	35363	43341	56209
Wszyscy	134361	143732	188215	203450	239282	291303

Źródło: opracowanie własne na podstawie: Zilberberg M.D., Shorr A.F., Kollef M.H.: Increase in adult *Clostridium difficile*-related Hospitalizations and Case-Fatality Rate, United states, 2000-2005. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(6): 929-931.

Na wykresie nr 41 zaprezentowano liczbę hospitalizacji z powodu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* na 10 000 mieszkańców w poszczególnych grupach wiekowych w Stanach Zjednoczonych w latach 2000 – 2005, opracowanie własne na podstawie: Zilberberg M.D. i wsp. [147]

Wykres 41. Liczba hospitalizacji z powodu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* na 10 000 mieszkańców w poszczególnych grupach wiekowych w Stanach Zjednoczonych w latach 2000 – 2005



Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Zilberberg M.D., Shorr A.F., Kollef M.H.: Increase in adult *Clostridium difficile*-related Hospitalizations and Case-Fatality Rate, United states, 2000-2005. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(6): 929-931.

Zaobserwowano wyższy odsetek zachorowań w starszych grupach wiekowych po 65 roku życia. W starszych grupach wiekowych stwierdzono także większy wzrost odsetka zakażeń w kolejnych latach. Było to szczególnie widoczne u pacjentów po 85 roku życia.

O wysokiej zapadalności w grupie wiekowej ponad 65 lat świadczy też inna praca, którą przeprowadzili Shorr A. F., Zilberberg M.D. i współpracownicy. Badali oni pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w grupie pacjentów starszych niż 65 lat, ubezpieczonych przez system Medicare. Wśród 1165165 pacjentów chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* stwierdzono u 6838. Zapadalność wyniosła aż 586,9 na 100 000. [58]

Pokrywa się to z doświadczeniami brytyjskimi. Wspomniany w pierwszym rozdziale raport dla Brytyjskiego Ministerstwa Zdrowia z 2004 roku [53] podaje znaczny wzrost zapadalności w grupie wiekowej ponad 65 lat: 200/100 000, dla pacjentów w wieku < 45 lat zapadalność nie przekraczała 10 przypadków na 100 000, natomiast w grupie 45 – 65 lat wyniosła średnio 20 przypadków na 100 000.

Należy więc uznać, że wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* przeważają osoby po 65 roku życia.

Zaawansowany wiek pacjenta jako czynnik ryzyka zgonu w przebiegu zakażenia *Clostridioides difficile* został stwierdzony przez licznych badaczy. [59, 60 61, 62, 63, 64, 65, 66] W niniejszej pracy pacjenci zmarli byli średnio o 9,24 roku starsi niż pacjenci, którzy przeżyli CDI. Śmiertelność wzrastała wraz z wiekiem pacjentów, co przedstawia omówiona już tabela nr 9. Analogiczne obserwacje w swojej pracy wskazali Redelings M.D., Sorvillo F., Mascola L. Badali oni śmiertelność u pacjentów chorujących na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w USA w latach 1999 – 2004. W tabeli 29 przedstawiono śmiertelność w poszczególnych grupach wiekowych na milion osób. Występuje wyraźny związek z wiekiem, śmiertelność znacząco wzrasta po 74 roku życia. [59]

Tabela 29. Śmiertelność pacjentów z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w zależności od wieku w latach 1999 – 2004 w USA.	
Grupa wiekowa	Wskaźnik śmiertelności skorygowany o wiek, w przeliczeniu na milion mieszkańców
<1	0,7
1-4	0,1
5-14	0,1
15-24	0,1
25-34	0,3
35-44	0,6
45-54	2,0
55-64	7,6
65-74	29,3
75-84	104
>85	287,1

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Redelings M.D, Sorvillo F., Mascola L.: Increase in *Clostridium difficile*-related Mortality Rates, United States, 1999–2004. *Emerg Infect Dis.* 2007 Sep; 13(9): 1417–1419.

W cytowanej już pracy [58] śmiertelność z powodu CDI w dużej grupie ponad 6800 pacjentów starszych niż 65 lat wyniosła aż 42,6 %.

Bloomfield M.G., Sherwin J.C., Gkrania-Klotsas E. przeprowadzili metaanalizę, w której przeanalizowali pracę z baz danych: Medline od 1950 roku do 2012, Web of Science od 1899 do 2012 roku, Biosis Citation Index od 1969 roku do 2012. Do ostatecznej analizy włączyli 26 badań z łącznej liczby 1617. Stwierdzili, że właśnie starszy wiek, a także zwiększona liczba białych krwinek, podwyższone stężenie kreatyniny, a także stosowanie kortykosteroidów były związane ze wzrostem śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [60] Związek śmiertelności z wiekiem pacjentów stwierdzono również w innych pracach [61, 62, 63, 64, 66, 148].

Podsumowując należy stwierdzić, że wiek pacjenta jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu w przebiegu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

W niniejszej pracy mediana czasu hospitalizacji wszystkich pacjentów wyniosła 24 dni, rozstęp międzykwartyłowy: 25 dni (25 = 40 – 15). Porównywanie długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* między różnymi ośrodkami, zwłaszcza w obrębie innych krajów nastarcza trudności. Należy mieć świadomość istnienia różnych systemów opieki zdrowotnej i odmiennych modeli opieki nad pacjentem, w tym także takich, w których większy nacisk położony jest na leczenie w warunkach ambulatoryjnych.

Zhang, S., Palazuelos-Munoz, S., Balsells, E.M. i współpracownicy przeprowadzili metaanalizę 42 prac dotyczących choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* z lat od 2005 do 2015 roku, w których badali długość hospitalizacji pacjentów leczonych w Stanach Zjednoczonych i koszty opieki. Średni czas leczenia pacjenta wynosił 11,1 dnia (przedział ufności 90 % 8,7 – 13,6 dnia). Łączna liczba pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* którzy byli ujęci w metaanalizie wyniosła aż 957175. [72] Mediana długości hospitalizacji pacjenta z CDI w USK we Wrocławiu w latach 2016 - 2018 jest więc ponad 2 razy dłuższa niż średnia długość hospitalizacji w USA w latach 2005 – 2015.

Z kolei w opracowaniu Australijskiej Komisji Zdrowia i Jakości w Opiece Zdrowotnej analizowano długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* leczonych w australijskich szpitalach publicznych w latach 2012 – 2017. Wyniki przedstawiono w tabeli nr 30. [72]

Tabela 30. Średnia długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w australijskich szpitalach publicznych w latach 2012 – 2017 w zależności od rocznika

Rocznik	Średnia długość hospitalizacji pacjentów, u których głównym rozpoznaniem było zakażenie <i>Clostridioides difficile</i> [dni]	Średnia długość hospitalizacji pacjentów, u których zakażenie <i>Clostridioides difficile</i> było rozpoznaniem dodatkowym [dni]	Średnia długość hospitalizacji wszystkich pacjentów z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> [dni]
2012	8,34	22,73	18,69
2013	7,91	20,91	17,17
2014	7,79	22,10	18,05
2015	7,60	20,68	16,91
2016	7,38	19,78	16,08
2017	7,76	19,99	16,16
Wszystkie lata	7,80	21,03	17,18

Źródło: Australian Commission on Safety and Quality in Health Care : Clostridium difficile infection Monitoring the national burden of Clostridium difficile. 2018. Dostępne na URL: <https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resource-library/clostridium-difficile-infection-monitoring-national-burden-clostridium-difficile> [Cyt. 06.12.2020]

W niniejszej pracy nie zastosowano różnicowania pacjentów na tych u których CDI było rozpoznaniem głównym i na tych u których było to rozpoznanie dodatkowe, z uwagi na brak merytorycznego uzasadnienia takiego podziału w ocenia autora. Jednak analizując średni czas hospitalizacji wszystkich pacjentów z australijskich szpitali w wymienionej pracy, można stwierdzić, że jest on o około 7 dni krótszy niż mediana hospitalizacji pacjentów z CDI w USK we Wrocławiu w badanym okresie.

Analizując doświadczenia europejskie można przytoczyć przykład pracy, w której Pirson M., Poirrier J-E., Joubert S. i współpracownicy badali długość hospitalizacji i jej koszt u dorosłych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* leczonych w belgijskich szpitalach w latach 2012 – 2013. Średnia długość hospitalizacji wyniosła 13,53 dnia, odchylenie standardowe 11,95 dnia, była więc prawie dwa razy krótsza od mediany hospitalizacji pacjentów z CDI w USK we Wrocławiu w badanym okresie. [74]

Z kolei patrząc na polski przykład: Dróżdż M., Biesiada G., Piątek A. i współpracownicy analizowali przypadki choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Krakowie i Szpitalu im. Św. Anny w Miechowie w latach 2011- 2013. Stwierdzono 168 przypadków, mediana długości pobytu wyniosła 11 dni (rozstęp międzykwartyłowy 9 dni = 17 – 8). [75]. Na podstawie przytoczonych przykładów z literatury widać, że hospitalizacja pacjenta z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we

Wrocławiu jest długotrwała i dłuższa niż w porównywanych pracach. Należałoby określić przyczyny tego zjawiska i wdrożyć postępowanie prowadzące do redukcji czasu hospitalizacji pacjenta z CDI w USK. Niestety dłuższa hospitalizacja nie przekładała się na lepsze wyniki leczenia pacjentów. W niniejszej pracy zmarli pacjenci byli hospitalizowani o 10 dni dłużej niż Ci, którzy przeżyli zakażenie: $M_{e1} = 32,0$ dni vs $M_{e0} = 22,0$ dni ($p = 0,008$) (M_{e1} – mediana długości pobytu pacjentów zmarłych, M_{e0} – mediana długości pobytu pacjentów żywych). Do analogicznego wniosku doszli Dudukgian H., Sie E., Gonzales-Ruiz C. i współpracownicy, którzy analizowali czynniki wpływające na śmiertelność u pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* [71]. Przeanalizowali przypadki 398 pacjentów leczonych w latach 1999 – 2006. Zwiększoną śmiertelność zaobserwowali u pacjentów, którzy byli dłużej hospitalizowani przed wykryciem zakażenia *Clostridioides difficile*. Długa, przedłużająca się hospitalizacja pacjenta z CDI jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo.

W wyniku przeprowadzonej analizy danych ilościowych w zależności od zgonu pacjenta i w zależności od długości hospitalizacji, stwierdzono, że pacjenci zmarli (M_1) mieli niższe średnie stężenie albuminy, $M_1 = 2,61$ vs $M_0 = 2,95$ ($p = 0,002$) i większą medianę (M_{e1}) stężenia mocznika $M_{e1} = 53,5$ vs $M_{e0} = 41,0$ ($p < 0,001$). Stwierdzono słabą korelację między obniżonym stężeniem albuminy, a wydłużeniem hospitalizacji, tzn. im niższe było stężenie albuminy tym dłuższa była hospitalizacja. ($Rho = -0,235$, $p < 0,001$). Związek śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*, a obniżonym stężeniem albuminy i podwyższonym stężeniem mocznika jest często przytaczany w literaturze światowej.

Abou Chakra C.N., Pepin J., Sirard S. i współpracownicy dokonali przeglądu systematycznego prac badających czynniki wpływające na śmiertelność w zakażeniu *Clostridioides difficile* [61]. Metaanalizie poddali prace opublikowane od 1978 roku do 21 października 2013 roku w pięciu bazach prac medycznych: MEDLINE, PubMed, Cochrane Library for Evidence Based-medicine, Embase, Web of Science. Badacze stwierdzili zwiększoną śmiertelność u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem albuminy i zwiększonym stężeniem mocznika w surowicy krwi. Ponadto pacjenci starsi, zakażeni rybotypem 027, z ostrą niewydolnością nerek, z leukocytozą, z podwyższonym CRP, z podwyższonym stężeniem kreatyniny oraz z hiponatremią umierali częściej.

Dharmarajan T.S., Sipalay M., Shyamsundar R. i współpracownicy również analizowali czynniki wpływające na ryzyko zgonu pacjentów z chorobą związaną z *Clostridioides difficile*. [67] Retrospektywne, badanie obserwacyjne zostało przeprowadzone w Lady of Mercy Medical Center w Nowym Jorku. W badaniu wzięło udział 121 pacjentów. Większą śmiertelność stwierdzono w przypadku występowania:

- niskiego stężenia białka całkowitego w surowicy ($p = 0,034$),
- niskiego stężenia albuminy w surowicy ($p = 0,001$).

Do podobnego wniosku doszli Wilson V., Cheek L., Satta G. i współpracownicy. Stwierdzili, że obniżone stężenie albuminy w surowicy, poniżej 25 g/l, (iloraz szans 3,13, $p = 0,014$) jest czynnikiem ryzyka zgonu w przebiegu CDI. [68]

Także w badaniu Perez-Cruz E. i współpracowników niskie stężenie albuminy w surowicy krwi było związane z wyższą śmiertelnością ($p = 0,001$). [69]

T. Kikuchi, T. Endoh, K. Takadate i współpracownicy badali przypadki choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* leczone na oddziale chorób wewnętrznych w szpitalu Shirikaba-Dai w Sapporo w Japonii w okresie 8 lat, między 2010 a 2018 rokiem. Ze 188 przypadków, 41 pacjentów miało, co najmniej jeden nawrót choroby, 27 osób zmarło. Analizowali związek między poziomem leukocytów, albuminy, białka C-reaktywnego, kreatyniny, mocznika we krwi. Nie stwierdzono istotnych statystycznie czynników nawrotu zakażenia. Wykazano związek z wyższą śmiertelnością 30-dniową u pacjentów z wyższą liczbą leukocytów, wyższym stężeniem mocznika, kreatyniny oraz obniżonym stężeniem albuminy. [70]

Wynell-Mayow W., Cash D., Muniz-Tererra G. i współpracownicy badali czynniki wpływające na śmiertelność i długość pobytu wśród pacjentów zakażonych *Clostridioides difficile*. [62] Przeprowadzili prospektywne badanie kohortowe, w którym wzięło udział 329 pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem *Clostridioides difficile*. Analizowano wiek, płeć, choroby współistniejące, stężenie hemoglobiny, liczbę białych krwinek, stężenie kreatyniny i albuminy. Czynniki prognostycznymi zgonu pacjentów były wiek, podwyższona liczba leukocytów, podwyższone stężenie kreatyniny i obniżone stężenie albuminy.

Niskie stężenie albuminy charakteryzuje m.in. pacjentów odwodnionych, niedożywionych, wyniszczonych, obserwuje się je także w przebiegu stanów zapalnych, uszkodzenia wątroby, nerek (zespół nerczycowy). Wzrost mocznika również obserwuje się przy odwodnieniu i przy uszkodzeniu funkcji wydalniczej nerek, ponadto we wzmożonym katabolizmie białek (np.: rozpad komórek w chorobie nowotworowej, stan zapalny). Biorąc pod uwagę wyniki analizy statystycznej niniejszej pracy, dane literaturowe, a także fakt, że jak wspomniano w rozdziale 3, w analizie danych brany był pod uwagę najwcześniejszy wynik laboratoryjny uzyskiwany u pacjenta, należy przyjąć, że podwyższone stężenie mocznika i obniżone stężenie albuminy w surowicy krwi są czynnikami predykcyjnymi zgonu w przebiegu CDI, a obniżone stężenie albuminy w surowicy krwi jest dodatkowo czynnikiem predykcyjnym dłuższej hospitalizacji w CDI.

W niniejszej pracy poświęcono szczególnej uwadze związek między stanem odżywienia pacjenta, a przebiegiem choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*, w tym ryzykiem zgonu. Pacjenci z wyższą punktacją w Nutritional Risk Score (NRS), czyli większym ryzykiem powikłań związanych ze stanem odżywienia częściej umierali ($p < 0,001$) i byli hospitalizowani dłużej ($p < 0,001$). Nutritional Risk Screening (Score) służy do oceny ryzyka zdrowotnego związanego ze stanem odżywienia. W literaturze światowej wykorzystanie NRS do oceny śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest tematem podejmowanym bardzo rzadko. Częściej opisuje się wpływ samego niedożywienia na przebieg choroby.

Kyne L., Merry C., O'Connell B. i współpracownicy analizowali czynniki ryzyka ciężkiego i długotrwałego przebiegu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Stwierdzili że właśnie niedożywienie było związane z ciężkim przebiegiem infekcji ($p < 0,01$). Inne wykryte przez nich czynniki związane z ciężkim przebiegiem to odwodnienie ($p < 0,01$), nietrzymanie stolca ($p < 0,01$), niepełnosprawność ruchowa wyrażona za pomocą skali Barthel ($p < 0,01$), upośledzenie funkcji poznawczych ($p < 0,01$) i niedawna endoskopia przewodu pokarmowego ($p = 0,03$). [149]

Perez-Cruz E. i współpracownicy analizowali wpływ niedożywienia na śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem związanym z *Clostridioides difficile*. 87,3 % pacjentów w ich badaniu miało stwierdzone niedożywienie, z tego 19 % miało łagodny stopień niedożywienia, 50,8 % umiarkowany i 17,5 % ciężki. Obecność umiarkowanego lub ciężkiego niedożywienia była związana ze wzrostem śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*: iloraz szans 20,15, przedział ufności 95 %: 1,13 – 25, $p = 0,004$. [69]

Appaneal H.J., Caffrey R.A., Beganovic M. i współpracownicy z kolei analizowali czynniki ryzyka zgonu w pierwszym epizodzie i w nawrotach choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [64] W badaniu przeanalizowano 49 064 epizodów pierwszego epizodu zakażenia, 2521 epizodów pierwszego nawrotu, 409 epizodów drugiego nawrotu i 68 przypadków trzeciego nawrotu, w trakcie 5 letniej obserwacji od 1 maja 2010 roku do 30 grudnia 2014 roku. Niedożywienie wiązało się z ilorazem szans zgonu równym 2,91, przedział ufności 95 %: 1,37 - 6,21.

Bazując na analizie statystycznej zebranych danych, literaturze przedmiotu, a także fakcie, że NRS jest wykonywane przy przyjęciu pacjenta na oddział szpitalny, można stwierdzić, że wysoka punktacja w Nutritional Risk Screening, czyli wysokie ryzyko powikłań związanych ze stanem odżywienia jest czynnikiem ryzyka zgonu w przebiegu CDI, a także czynnikiem ryzyka dłuższej hospitalizacji.

W literaturze przedmiotu powszechnie uznaje się, że antybiotykoterapia jest głównym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [3, 45, 46, 50]. Jak jednak stosowanie konkretnych antybiotyków wpływa na ryzyko zgonu w CDI? W niniejszej pracy stwierdzono, że zmarli pacjenci otrzymali w trakcie hospitalizacji więcej antybiotyków ($p < 0,001$). Pacjenci którzy zmarli częściej przyjmowali penicylinę ($p < 0,001$) lub fluorochinolony ($p = 0,008$). Ponadto pacjenci stosujący 3 i więcej antybiotyków byli hospitalizowani dłużej od pacjentów przyjmujących 1 lub nie stosujących wcale antybiotyków ($p < 0,001$). Do podobnego wniosku doszli w swojej pracy [67] Dharmarajan T.S., Sipalay M., Shyamsundar R. i współpracownicy, którzy stwierdzili wzrost śmiertelności u pacjentów:

- stosujących penicyliny ($p = 0,035$)
- stosujących klindamycynę ($p = 0,004$),
- stosujących antybiotyki przez ponad 4 tygodnie ($p < 0,01$),
- stosujących ponad 4 antybiotyki ($p = 0,026$),

Z kolei Appaneal H.J. i współpracownicy, którzy analizowali czynniki ryzyka zgonu w nawrocie choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Stwierdzili, że użycie jakiegokolwiek antybiotyku (w okresie 30 dni przed infekcją, w jej trakcie i 30 dni po hospitalizacji) wiązało się ze wzrostem śmiertelności w CDI aż 3,33 raza, (przedział ufności 95 %: 1,79 – 6,17). [64].

W badaniu Cadena J. i współpracowników stosowanie piperacyliny z tazobaktanem (śmiertelność: 45 % vs. 23 %, $p = 0,03$) i meropenemu (śmiertelność: 10 % vs. 1 % $p=0,04$) było związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Stosowanie fluorochinolonów wiązało się z kolei ze zwiększonym ryzykiem nawrotu CDI (71 % vs. 49 %, $p = 0,04$). [150]

W niniejszej pracy pacjenci dłużej hospitalizowani otrzymali w trakcie hospitalizacji któryś z następujących grup antybiotyków: penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, fluorochinolony, amino glikozydy lub kolistynę. Nie zaobserwowano takiej zależności dla pacjentów którym podawano makrolidy oraz sulfametoksazol i trimetoprim. Pokrywa się to z danymi literaturowymi, w których stosowanie antybiotyków z następujących grup: penicyliny, cefalosporyny, fluorochinolony, karbapenemy jest związane z uszkodzeniem flory bakteryjnej w większym stopniu niż dla innych grup antybiotyków. Antybiotyki te częściej wywołują CDI u hospitalizowanych pacjentów. Z tego samego powodu mogą powodować cięższy przebieg CDI. Z uwagi jednak na mnogość antybiotyków, różnorodność ich mechanizmu działania i spektrum przeciwbakteryjnego wpływ konkretnych grup antybiotyków na przebieg CDI należałoby poddać dalszym badaniom.

Choroba związana z zakażeniem *Clostridioides difficile* dotyka głównie osoby starsze, które obciążone są wieloma chorobami przewlekłymi. Jednym z celów niniejszej pracy było określenie wpływu chorób towarzyszących na przebieg CDI i ryzyko zgonu w przebiegu choroby. Temat ten jest szeroko podejmowany w literaturze przedmiotu.

W wielośrodkowym badaniu Cózar A., Ramos-Martinez A., Merino E. i współpracowników analizowano czynniki zgonu wśród 295 pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* leczonych w okresie od czerwca 2015 roku do lutego 2016 roku. Czynnikiemami związanymi ze wzrostem śmiertelności były: wiek powyżej 65 lat, nietrzymanie stolca, immunosupresja oraz choroby przewlekłe: niewydolność serca, cukrzyca, niewydolność nerek, aktywna choroba nowotworowa. Śmiertelność wśród pacjentów, u których stwierdzono te 3 czynniki wyniosła 38,2 %, dwa czynniki – 18,5 %, jeden czynnik 9,4 %. Śmiertelność w całej grupie wyniosła 18 %. [28]

Dharmarajan T.S., Sipalay M., Shyamsundar R. i współpracownicy [67] stwierdzili większą śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w przypadku współwystępowania chorób układu krążenia ($p = 0,036$).

Wilson V., Cheek L., Satta G. i współpracownicy analizowali czynniki ryzyka zgonu w Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, badanie przeprowadzili między 01.06.2007 a 30.06.2008. Stwierdzili, że choroba niedokrwienna serca (iloraz szans 4,08 $p = 0,01$, przedział ufności 95 %: 1,4 - 11,91) jest czynnikiem ryzyka zgonu w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [68]

Na wyjątkową uwagę zasługuje praca, której autorami są Kassam Z., Cribb Fabersunne C., Smith M.B, w której opracowali oni skalę oceny ryzyka zgonu w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*: Clostridium difficile Associated Risk of Death Score (CARDS) [64]. Badacze przeanalizowali dane z bazy United States 2011 Nationwide Inpatient Sample (NIS). W bazie było ponad 8 milionów hospitalizacji, w tym 77776 przypadków choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Przypisano wagę numeryczną każdemu zidentyfikowanemu czynnikowi ryzyka zgonu w oparciu o iloraz szans zgonu. Następnie uzyskaną skalę zweryfikowano w próbie pacjentów z bazy NIS z 2010 roku. Do czynników zwiększających śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* zaliczono: pobyt na intensywnej terapii, wiek ponad 40 lat, ostrą niewydolność nerek, chorobę wątroby, choroby zapalne jelita, chorobę sercowo-

plucną, nowotwór złośliwy. U pacjentów z cukrzycą stwierdzono mniejsze ryzyko zgonu. Skalę CARDS przedstawiono w tabeli nr 31. [65]

Tabela 31. Skala CARDS			
Czynnik ryzyka	Liczba punktów	Iloraz szans	(Przedział ufności 95 %)
Wiek 18-40 lat	0	1 – zakres referencyjny	
Wiek 41-60 lat	2	1,51	1,24-1,82
Wiek 61-80 lat	3	2,51	2,06-3,06
Wiek 81-100 lat	4	4,12	3,39- 4,99
Pobyt na intensywnej terapii	5	5,29	4,85 – 5,77
Ostra niewydolność nerek	3	2,93	2,76-3,13
Choroba sercowo- płucna	1	1,46	1,38-1,56
Choroba wątroby	2	2	1,78-2,25
Zapalna choroba jelita	2	1,72	1,49-1,99
Nowotwór złośliwy	2	1,89	1,74-2,05
Cukrzyca	-1	0,83	0,77-0,88
Punktacja	Od -1 do 19 punktów		

Źródło: Kassam Z., Cribb Fabersunne C., Smith M.B.: Clostridium difficile Associated Risk of Death Score (CARDS): A novel severity score to predict mortality among hospitalized patients with Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Mar; 43(6): 725–733.

Śmiertelność rosła wraz ze wzrostem liczby punktów skali CARDS. Przy 18 punktach wyniosła 100 %. Śmiertelność według punktacji skali CARDS przedstawiono w tabeli nr 32.

Tabela 32. Śmiertelność według punktacji skali CARDS w poszczególnych rocznikach bazy danych NIS		
Punktacja w skali CARDS	NIS 2011	NIS 2010
0	1,15 %	0,33 %
5	4,4 %	4,5 %
10	20,8 %	23,3 %
15	48,1 %	49,7 %
18	100 %	100 %

Źródło: Kassam Z., Cribb Fabersunne C., Smith M.B.: Clostridium difficile Associated Risk of Death Score (CARDS): A novel severity score to predict mortality among hospitalized patients with Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Mar; 43(6): 725–733.

W niniejszej pracy pacjenci, którzy zmarli prawie trzy razy częściej mieli niewydolność serca $p_1 = 50,0\%$ vs $p_0 = 17,6\%$ ($p < 0,001$). Śmiertelność wśród pacjentów z niewydolnością serca wyniosła 48,8 % (zmarło 40 osób z 82), a śmiertelność u osób bez

niewydolności serca wyniosła 16,9 % (zmarło 40 osób spośród 237 osób), ($p < 0,001$). Wzrost śmiertelności w CDI u pacjentów z niewydolnością serca jest szeroko obserwowany w literaturze przedmiotu.

W dużym hiszpańskim badaniu obejmującym okres 15 lat (od 2001 do 2015 roku) analizowano przebieg CDI u pacjentów z niewydolnością serca. Badanie, którego autorami są Méndez-Bailón M., Jiménez-García R., Hernández-Barrera V. i współpracownicy objęło 44695 pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*, 15,46 % pacjentów miało niewydolność serca. Pacjenci z niewydolnością serca i CDI byli dłużej hospitalizowani w porównaniu z pacjentami z CDI bez niewydolności serca. Mediana długości pobytu tych pierwszych wyniosła: 20 dni (rozstęp międzykwartyłowy 22 dni), tych drugich 17 dni (rozstęp międzykwartyłowy 20 dni), $p < 0,001$. Śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca i CDI była ponad 2 razy wyższa niż u pacjentów bez niewydolności serca. Wyniosła 54,44 % w porównaniu z 17,49 % u pacjentów gdzie CDI był rozpoznaniem podstawowym i 40,21 % w porównaniu z 18,66% gdy CDI było rozpoznaniem dodatkowym, $p < 0,001$ dla obu porównań. [151] Dane te są zbliżone do stwierdzonych w niniejszej pracy.

W dużych amerykańskich badaniach, które objęły 210391 pacjentów z CDI, 23,4 % (49171) z nich miało rozpoznaną niewydolność serca. Pacjenci Ci częściej umierali: śmiertelność w tej grupie wyniosła 11 % w porównaniu do śmiertelności 6 % u pacjentów bez niewydolności serca ($p < 0,01$). Byli też częściej hospitalizowani przez ponad 7 dni (56,1 % pacjentów vs. 42,3 % pacjentów, $p < 0,01$). Po przeprowadzeniu wieloczynnikowej analizy regresji, uwzględnieniu wieku i innych chorób towarzyszących badacze stwierdzili, że występowanie niewydolności serca u pacjenta z CDI wiąże się z ryzykiem zgonu wynoszącym 1,31 (iloraz szans), poziom ufności 95 %: 1,16 - 1,27, $p < 0,01$. [152]

Biorąc pod uwagę wyniki analizy statystycznej w niniejszej pracy i przytoczoną literaturę przedmiotu, niewydolność serca można uznać za czynnik ryzyka zgonu u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

W niniejszej pracy pacjenci z udarem mózgu w trakcie hospitalizacji lub przebytych w przeszłości częściej umierali i byli dłużej hospitalizacji. Wpływ uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i zaburzeń jego funkcjonowania na przebieg CDI jest rzadko podejmowany w literaturze przedmiotu. W pracy Cadena J. i współpracowników pacjenci z udarem mózgu częściej mieli nawroty choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. (29 % vs. 12 % $p = 0,02$). [150]

W badaniu Appaneal H.J. i współpracowników pacjenci z zaburzeniami funkcji poznawczych częściej umierali w przebiegu zakażenia *Clostridioides difficile*, iloraz szans 2,41, przedział ufności 95 %: 1,02 – 5,72. [64] Także w pracy Bishara J. i współpracowników zaburzenie funkcji poznawczych zostało zaliczone do czynników ryzyka zgonu w przebiegu CDI. [153]. Choć przykłady z literatury przedmiotu nie są liczne można sądzić, że pogorszenie funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (w tym także u pacjentów po udarze mózgu) może być rozpatrywane jako czynnik ryzyka zgonu w przebiegu CDI.

W niniejszej pracy pacjenci z niedoczynnością tarczycy umierali częściej w przebiegu CDI. W literaturze przedmiotu związek między niedoczynnością tarczycy i

zwiększoną śmiertelnością w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* nie został dobrze poznany. Doniesienia w tym zakresie są nieliczne.

Adamski J.K. i współpracownicy opisali przypadek pacjentki z obrzękiem śluzowatym w przebiegu niedoczynności tarczycy i chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Pacjentka nie reagowała na terapię chemioterapeutykami i została poddana przeszczepowi kału, który okazał się skuteczny. W niedoczynności tarczycy występuje spowolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego i osłabienie wydzielania kwasu solnego w żołądku. Zjawiska te mogą leżeć u podstaw cięższego przebiegu CDI. [154]

W niniejszej pracy pacjenci z zapaleniem płuc i zakażeniem *Clostridioides difficile* umierali częściej i byli dłużej hospitalizowani od pacjentów bez zapalenia płuc.

Zapalenie płuc jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród hospitalizowanych pacjentów. W 2016 roku zapalenie płuc i inne zakażenia dolnych dróg oddechowych były czwartą przyczyną zgonów na świecie, powodując śmierć 2,38 mln osób. [155,156,157]

Według badania Torresa A. i współpracowników zapadalność na zapalenie płuc w 2013 roku w Unii Europejskiej wyniosła od 170 do 180 przypadków na sto tysięcy osób. [158] Z kolei w 2016 roku zapalenie płuc było przyczyną 131450 zgonów w Unii Europejskiej. [159]

Zapalenie płuc podobnie jak zakażenie *Clostridioides difficile*, które jest najczęstszą biegunką poantybiotykową [3], to istotne problemy kliniczne leczenia zamkniętego. W leczeniu zapalenia płuc zazwyczaj stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum, jak cefalosporyny i fluorochinolony, których zażywanie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CDI.

Redelings M.D. i współpracownicy [59] analizowali czynniki śmiertelności w zakażeniu *Clostridioides difficile*. Do najczęstszych chorób infekcyjnych wśród zmarłych z CDI należały posocznica (37 % zmarłych) i właśnie zapalenie płuc (17 % zmarłych).

Loke Y.K. i współpracownicy analizowali śmiertelność w zapaleniu płuc. Przeprowadzili metaanalizę prac z baz medycznych Medline i Embase. W okresie od stycznia 1999 roku do października 2009 roku średnia śmiertelność w zapaleniu płuc wśród 22753 pacjentów wyniosła 7,4 %. [160] Z kolei Viasus D. i współpracownicy w swojej metaanalizie obejmującej 10319 pacjentów z zapaleniem płuc zaobserwowali śmiertelność od 2,4 % do 34,6 % w zależności od cytowanego badania. [161] Wystąpienie zapalenia płuc jest więc niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w trakcie hospitalizacji, co tłumaczy zaobserwowany w niniejszym badaniu zwiększony odsetek zgonów wśród pacjentów z CDI i zapaleniem płuc, w porównaniu z grupą pacjentów z CDI bez zapalenia płuc.

W niniejszym badaniu pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* można podzielić na dwie grupy: pacjentów przyjętych z objawami CDI i pacjentów, u których objawy zakażenia wystąpiły po przyjęciu do szpitala. W pierwszej grupie pacjentów stwierdzono różnicę w liczbie pacjentów w zależności od płci. Kobiety były ponad dwa razy częściej przyjmowane do szpitala z objawami infekcji *Clostridioides difficile*, niż mężczyźni. Autor wiąże to z częstszym stosowaniem przez kobiety antybiotykoterapii, głównie ze względu na częstsze występowanie infekcji dolnych dróg moczowych u kobiet.

Zakażenia dróg moczowych są znacznie częstsze u kobiet niż u mężczyzn, w niektórych doniesieniach nawet 30 razy. [162] Są wywoływane głównie przez bakterie Gram-ujemne i ich leczenie polega na stosowaniu antybiotykoterapii, zazwyczaj leków o szerokim spektrum jak fluorochinolony, aminopenicyliny, cefalosporyny, trimetoprim z kotromiksazolem. [163] Stosowanie tych antybiotyków uszkadza florę fizjologiczną jelita i sprzyja zakażeniom *Clostridioides difficile*.

Podsumowując wyniki przeprowadzonej analizy i doniesienia z literatury sugerują, że wielochorobowość, a zwłaszcza występowanie chorób układu krążenia, jest czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu w przebiegu CDI, jednak ocena wpływu konkretnych jednostek chorobowych na przebieg CDI i ryzyko zgonu wymaga dalszych badań.

Dane literaturowe i wyniki niniejszej pracy świadczą o tym, że śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* znacznie wzrasta u pacjentów z powikłaną postacią CDI. W niniejszej pracy u pacjentów z powikłanym CDI śmiertelność była ponad dwa razy wyższa niż w całej grupie (53,85 % v 25,08 %). Jeszcze jaskrawiej wpływ powikłań na wyższą śmiertelność przedstawili w swojej pracy: Dudukgian H., Sie E., Gonzales-Ruiz C. i współpracownicy. U pacjentów, którzy w przebiegu CDI mieli ostre rozdęcie okrężnicy (megacolon toxicum) lub posocznicę śmiertelność wyniosła 35,7 %, w całej grupie badanych zaś 10,3 %. [71]

Peprah D. i współpracownicy analizowali śmiertelność w przebiegu powikłanej postaci choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* u pacjentów leczonych operacyjnie. U pacjentów operowanych z powodu powikłanego CDI śmiertelność mimo leczenia wyniosła 34,7 % u pacjentów po całkowitej kolektomii i 37,1 % u pacjentów po częściowej. (Różnica nie była istotna statystycznie). Śmiertelność była więc na podobnym poziomie co w pracy Dudukgian H. i współpracowników. [164]

W niniejszej pracy częściej umierały osoby mieszkające w mieście liczącym ponad 500 000 mieszkańców, w większości przypadków był to Wrocław. Nie oznacza to jednak, że zamieszkiwanie w mieście ponad 500 000 pacjentów było czynnikiem ryzyka zgonu w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Uniwersytecki Szpital Kliniczny usytuowany jest we Wrocławiu i często był jednym z najbliższych szpitali dla pacjentów. Osoby zamieszkujące w mieście powyżej 500 000 były średnio o ponad 10 lat starsze od pozostałych pacjentów: $Me_3 = 76,39$ vs $Me_1 = 65,54$ i $Me_2 = 61,28$ ($p < 0,001$), gdzie Me_1 oznacza średni wiek pacjenta będącego mieszkańcem wsi, Me_2 oznacza średni wiek pacjenta mieszkającego w mieście do 500 tys. mieszkańców, Me_3 oznacza średni wiek pacjenta, będącego mieszkańcem miasta powyżej 500 000 mieszkańców. Z uwagi na to, że wiek jest jednym z najsilniejszych czynników zgonu w przebiegu CDI właśnie w starszym wieku pacjentów, należy upatrywać przyczyny większej śmiertelności w grupie pacjentów zamieszkujących miasto powyżej 500 000 mieszkańców.

W literaturze przedmiotu szeroko badany jest wpływ stosowanego leczenia na śmiertelność w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Jednak w pierwszej kolejności należy wspomnieć o badaniu ClosER w którym badano izolaty *Clostridioides difficile* z 22 krajów europejskich. W Polsce stwierdzono najwyższy odsetek szczepów wieloopornych. Obniżoną wrażliwość na metronidazol stwierdzono w przypadku 40 % szczepów, a na wankomycynę 5 %. Wszystkie izolaty w tym badaniu wykazały wrażliwość na fidaksomycynę. [20]

Przed 2014 rokiem w literaturze przedmiotu dominował pogląd, że metronidazol może być stosowany w łagodnej i umiarkowanej postaci CDI i jest w niej równie skuteczny w leczeniu i zapobieganiu nawrotów co wankomycyna. Przykładem pracy, która tego dowodziła było badanie, które wykonali Stevens V.W., Nelson R.E., Schwab-Daugherty E.M. i współpracownicy. Porównywali oni skuteczność metronidazolu i wankomycyny w leczeniu i zapobieganiu nawrotom choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Badali pacjentów Departamentu Weteranów USA leczonych w okresie od 1 stycznia 2005 roku do 31 grudnia 2012 roku. 2068 pacjentów leczono wankomycyną, 8069 metronidazolem. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią zakażenia. Natomiast w zakażeniu o ciężkim przebiegu klinicznym pacjenci leczeni wankomycyną rzadziej umierali. Skorygowane ryzyko względne wyniosło 0,79, przedział ufności 95 % = 0,65-0,97. [165]

Pogląd ten zmienił się jednak po opublikowaniu wyników badania przeprowadzonego przez Johnsona S. i współpracowników w 2014 roku. Było to wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą próby podwójnie zaślepionej, w którym porównywano skuteczność metronidazolu i wankomycyny w leczeniu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Badanie wykazało przewagę wankomycyny nad metronidazolem niezależnie od ciężkości choroby. [166] Wyniki badania znalazły swoje odbicie w zmianie wytycznych amerykańskich towarzystw IDSA i SHEA z 2017 roku, odnośnie leczenia CDI, wytyczne te stanowią wykładnię dla wytycznych polskich i europejskich. Metronidazol przestał być lekiem pierwszego rzutu w leczeniu CDI i dopuszcza się jego stosowanie tylko kiedy inne opcje terapeutyczne są niedostępne [80]. Także w badaniu, które przeprowadzili Wilson V., Cheek L., Satta G. stwierdzono przewagę stosowania wankomycyny: stosowanie metronidazolu, jako samodzielnego leku, u pacjentów z chorobą związaną z *Clostridioides difficile* wiązało się z większym ryzykiem śmierci niż leczenie wankomycyną (iloraz szans 9,2, przedział ufności 95 %: 1,17 – 72,3, p =0,01). [68]

Powyższe doniesienia stoją w sprzeczności z wynikami niniejszej pracy, w której zaobserwowano niższą śmiertelność wśród pacjentów leczonych samym metronidazolem (śmiertelność 14,12 %) w porównaniu z grupą leczoną samą wankomycyną (śmiertelność 20 %) i grupą leczoną metronidazolem i wankomycyną (śmiertelność 35,16 %). Autor wiąże to z ograniczeniami wynikającymi z badania obserwacyjnego jakim jest niniejsza praca, w porównaniu z badaniami eksperymentalnymi z zastosowaniem próby podwójnie zaślepionej. Metronidazol stosowano w USK we Wrocławiu jako samodzielny lek w najbardziej łagodnych postaciach CDI. Wankomycynę w ocenie autora stosowano w cięższych przypadkach. Z kolei terapia łączona, w której stosowano metronidazol i wankomycynę dotyczyła zazwyczaj pacjentów, którzy początkowo byli leczeni jednym z tych leków, a kolejny włączano z powodu braku skuteczności terapii. Z uwagi na to, że w USK we Wrocławiu w badanym okresie nie oznaczano lekooporności szczepów *Clostridioides difficile* takie empiryczne leczenie mogło być przyczyną, obserwowanej w badaniu, wysokiej śmiertelności.

Najskuteczniejszym lekiem w terapii CDI w niniejszym badaniu była fidaksomycyna, wszyscy leczeni nią pacjenci, bez względu na stan kliniczny w momencie

włączenia terapii, przeżyli zakażenie. Należy zaznaczyć, że stosowano ją w ciężkich postaciach choroby i w nawrotach CDI, które nie poddawały się innym metodom leczenia. Dane literaturowe potwierdzają wysoką skuteczność fidaksony w leczeniu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Cornely O.A., Nathwani D., Ivanescu C. i współpracownicy porównywali skuteczność fidaksony, wankomycyny w leczeniu zakażenia *Clostridioides difficile*. Metaanaliza objęła 1164 pacjentów. Wskaźniki wyleczenia klinicznego (wczesnego) były podobne dla fidaksony (88 % wyleczonych) i wankomycyny (86 % wyleczonych) (iloraz szans 1,17, przedział ufności 95 %: 0,82 - 1,66, $p < 0,01$). Ryzyko nawrotu było jednak znacznie niższe dla fidaksony (13%), niż dla wankomycyny (24 %), iloraz szans 0,47 (przedział ufności 95 %: 0,34 - 0,65, $p < 0,01$). Wskaźnik trwałego wyleczenia był wyższy dla fidaksony (76 %) niż wankomycyny (64 %), (iloraz szans 1,75, przedział ufności 95 %: 1,35 - 2,27 $p < 0,01$). Z powyższego badania wynikałoby, że fidaksona jest skuteczniejszym lekiem od wankomycyny w zapobieganiu nawrotom i wyleczeniu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [167]

W badaniu Guery B. i współpracowników stwierdzono znacznie większą skuteczność fidaksony w porównaniu z wankomycyną w uzyskaniu długotrwałej odpowiedzi klinicznej przy zakażeniu rybotypem 027. [168].

Autor przychyliła się do tych wniosków i uważa fidaksonę za obecnie najskuteczniejszy lek w terapii CDI stosowany w lecznictwie szpitalnym w Polsce. Jednak z uwagi na małą liczbę pacjentów u których stosowano ten lek w niniejszej pracy, zagadnienie to wymaga dalszych badań. W opinii autora lek ten był zbyt rzadko stosowany w terapii CDI w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w latach 2016 – 2018.

U podstaw rozwoju CDI leży zaburzenie naturalnej flory bakteryjnej jelit przez antybiotykoterapię. Należałoby więc oczekiwać, że leczenie florą bakteryjną CDI przyniesie korzyści terapeutyczne. W literaturze przedmiotu obecne są liczne doniesienia o stosowaniu przeszczepu kału u pacjentów z CDI, wyniki leczenia są dobre, takie leczenie obniża ryzyko nawrotu i zmniejsza śmiertelność. [123,124] Przeszczep kału jest zalecany w aktualnych wytycznych IDSA/SHEA z 2017 roku jako opcja leczenia w drugim i kolejnych nawrotach CDI [80]. Należałoby więc oczekiwać, że stosowanie samych probiotyków, (przeszczep kału to przecież podanie flory bakteryjnej) przyniesie korzyści w leczeniu CDI. Dane literaturowe poddają jednak taką hipotezę w wątpliwość. Wpływ stosowania probiotyków na przebieg choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* pozostaje niejasny. W literaturze znajdują się sprzeczne doniesienia odnośnie korzyści stosowania probiotyków w prewencji i terapii choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Największe nadzieje wiązano ze szczepem *Saccharomyces boulardii*. Jak już pisano w rozdziale nr 1 w badaniach na szczurach stwierdzono, że *Saccharomyces boulardii* wydziela proteazę trawiającą toksynę A oraz ogranicza wiązanie się toksyny A z receptorami na komórkach nabłonka jelita. [110] Z kolei szczep *Lactobacillus acidophilus* LA-5 w badaniach na myszach obniżał stężenie toksyn *Clostridioides difficile*, przez co schorzenie miało łagodniejszy przebieg. [111] W badaniach in vitro szczepy *Bifidobacterium breve* BR3, *Bifidobacterium lactis* LR5, *Lactococcus lactis* SL3, *Lactobacillus rhamnosus* LR5 konkurowały z *Clostridioides difficile* i obniżały żywotność bakterii. [32, 112] Za stosowaniem probiotyków w

profilaktyce CDI przemawiała metaanaliza z 2012 roku przeprowadzona przez Johnstona i współpracowników. Badanie objęło 3818 dorosłych pacjentów z CDI. Wykazano, że stosowanie probiotyków w trakcie antybiotykoterapii zmniejsza o 66 % ryzyko choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [113]

Jednak w innej metaanalizie Pillai A, Nelson R. badali prace oceniające wpływ stosowania probiotyków w leczeniu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [169] W jednej z badanych w metaanalizie prac [170] stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*: iloraz szans 0,59, przedział ufności 95 %: 0,35 - 0,98, $p = 0,04$. Jednak w tej samej pracy [161] nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* w porównaniu z grupą kontrolną. W pozostałych pracach analizowanych przez autorów nie stwierdzono korzyści płynących ze stosowania probiotyków w terapii zakażenia *Clostridioides difficile*. [169] Również w niniejszej pracy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów w grupie pacjentów leczonych probiotykami i w grupie, pacjentów, którzy ich nie otrzymali. Natomiast pacjenci, którzy otrzymywali probiotyki byli dłużej hospitalizowani (różnica między medianami wyniosła 7 dni ($p = 0,002$)). Z uwagi na brak jednoznacznych danych wytyczne Infectious Diseases Society of America (IDSA) i Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) z 2017 roku nie zalecają stosowania probiotyków w leczeniu i zapobieganiu chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile* (brak rekomendacji). [80] Należy dodatkowo wspomnieć, że istnieją doniesienia o przypadkach grzybic układu pokarmowego wywołanych przez szczep *Saccharomyces boulardii*. [171]

Oddzielnego komentarza wymaga wpływ stosowania blokerów pompy protonowej na ryzyko wystąpienia, przebieg i śmiertelność CDI. W literaturze przedmiotu obecne są liczne prace, w których stwierdza się zwiększoną zapadalność na chorobę związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* u pacjentów stosujących blokery pompy protonowej. Stevens V. i współpracownicy stwierdzili, że stosowanie blokerów pompy protonowej lub inhibitorów receptorów H₂ wiązało się ze skorygowanym ryzykiem względnym zachorowania 2,8, przedział ufności 95 %: 1,9 – 4,0. [51] Cunningham R. i współpracownicy badali wpływ inhibitorów pompy protonowej stosowanych w ciągu 8 tygodni przed hospitalizacją na ryzyko wystąpienia choroby związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*. Stwierdzili zwiększoną zapadalność: iloraz szans 2,5, przedział ufności 95 %: 1,5 – 4,2. [172] Wzrost ryzyka zapadalności w związku ze stosowaniem leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego stwierdzili także Aseeri M. i współpracownicy, w ich badaniu iloraz szans wyniósł 3,6, przedział ufności 95 %: 1,7 – 8,3, $p < 0,001$. [173]

Ponadto w literaturze przedmiotu obecne są doniesienia nie tylko o zwiększonej zapadalności na CDI u pacjentów stosujących blokery pompy protonowej, ale także o pogorszeniu przebiegu i zwiększonej śmiertelności. W retrospektywnym badaniu Morrison R.H., Hall. N.S., Said M. i współpracowników na grupie 485 pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile*, częściej umierały osoby u których stosowano leki blokujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku: iloraz szans 4,74, przedział ufności 95 %: 1,57 – 14,37. [63] Także w badaniu Appaneal H.J. i współpracowników użycie blokerów pompy protonowej wiązało się ze wzrostem śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem

Clostridioides difficile. Iloraz szans wyniósł 3,86, przedział ufności 95 %: 2,14 – 6,96. [64] W niniejszej pracy pacjenci stosujący blokery pompy protonowej (M_{e1}) byli dłużej hospitalizowani: mediany długości pobytu $M_{e1} = 29$ dni vs $M_{e0} = 19$ dni ($p < 0,001$). Ale stosowanie blokerów pompy protonowej nie wpłynęło na śmiertelność $p_1 = 56,2$ % vs $p_0 = 58,2$ % ($p = 0,866$).

Amerykańskie towarzystwa IDSA i SHEA uznały doniesienia o wpływie blokerów pompy protonowej na zachorowanie i przebieg CDI za niewystarczające i nie rekomendują odstawiania tych leków w profilaktyce i leczeniu CDI. [80]

W niniejszej pracy u kobiet z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* 5 razy częściej stwierdzano niedoczynność tarczycy, $p_1 = 14$ % vs $p_0 = 2,8$ % ($p = 0,001$). Jednak należy mieć na uwadze, że pierwotna niedoczynność tarczycy występuje w populacji około 8 - 9 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, więc powyższa zależność prawdopodobnie nie ma związku z zakażeniem *Clostridioides difficile*. [174]

W toku analizy danych ilościowych w zależności od płci stwierdzono, że mediana liczby trombocytów we krwi była większa u kobiet (M_{e1}) niż u mężczyzn (M_{e0}). $M_{e1} = 249,0$ vs $M_{e0} = 222,0$ ($p = 0,006$). Mimo że w laboratorium w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu stosuje się taką samą normę liczby płytek krwi dla kobiet i mężczyzn, to istnieją liczne doniesienia z badań populacyjnych, w których liczba płytek we krwi jest większa u kobiet. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Chinach Mingyong L., Zhang J., He Y. przeanalizowali poziom trombocytów u 46872 zdrowych, dorosłych osób. Średni poziom płytek u kobiet był wyższy niż u mężczyzn (201 tys/ μ l vs. 189 tys/ μ l $p < 0,001$). [175] Podobnie w badaniu populacyjnym, które wykonali Green M.S., Peled S., Najenson T. na grupie 5017 osób w wieku 20 – 64 lat w Izraelu stwierdzono wyższy średni poziom płytek u kobiet (247800/ μ l vs. 225600/ μ l, $p < 0,0001$). [176] Zaobserwowana w pracy wyższa mediana liczby trombocytów we krwi nie ma więc najprawdopodobniej związku z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* lecz wynika z fizjologicznych różnic zależnych od płci.

Analiza zebranych danych, wykazała ponadto, że mężczyźni, u których w trakcie hospitalizacji wystąpiło zakażenie *Clostridioides difficile* byli częściej operowani niż kobiety: $p_1 = 7,9$ % (14) vs $p_0 = 20,6$ % (29), ($p = 0,002$). Gdzie p_1 oznacza procent kobiet operowanych w trakcie hospitalizacji, a p_0 oznacza procent operowanych mężczyzn. Łącznie poddanych zabiegowi operacyjnemu było 14 kobiet i 29 mężczyzn. Zależność między częstością operacji, a płcią u pacjentów hospitalizowanych z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest zagadnieniem rzadko analizowanym w literaturze. Rodrigues M.A. i współpracownicy analizowali wpływ wybranych czynników, w tym także płci na przebieg CDI u pacjentów poddanych zabiegowi operacyjnemu. Nie stwierdzili związku między płcią pacjenta, a przebiegiem zakażenia *Clostridioides difficile*. [177] Woo S.H., Hess B., Ackermann L. i współpracownicy analizowali ryzyko wystąpienia CDI u pacjentów w okresie pooperacyjnym. Nie stwierdzili zależności między płcią pacjentów a częstością występowania CDI. [178]

Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów, zróżnicowanie grupy pod kątem wieku, oddziału, rodzaju przeprowadzonego zabiegu operacyjnego, chorób towarzyszących należałoby przeprowadzić badania na większej grupie pacjentów, aby stwierdzić, czy

istnieją zależności między płcią, a przebyciem zabiegu operacyjnego wśród zakażonych *Clostridioides difficile*.

W toku przeprowadzonej analizy stwierdzono, że w 2017 roku wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem *Clostridioides difficile* hospitalizowano mniej pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (w trakcie pobytu szpitalnego lub w wywiadzie) niż w pozostałych rocznikach. W 2016 roku było to 19 pacjentów (24,1 % z 79 osób), w 2017 roku 9 pacjentów (7,6 % z 118 osób), w 2018 roku 21 pacjentów (17,2 % z 122 osób), $p=0,006$. Należy zaznaczyć, że nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między rocznikiem hospitalizacji, a liczbą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca u pacjentów z CDI w badanym okresie. Analizowana liczba pacjentów z zawałami mięśnia sercowego jest mała, co zmniejsza wartość uzyskanych wyników testu statystycznego. Dodatkowo należy nadmienić, że do statystyki zaliczono nie tylko pacjentów, którzy mieli zawał mięśnia sercowego w trakcie hospitalizacji, ale także takich którzy przeszli go przed hospitalizacją. Obniża to wartość kliniczną stwierdzonej obserwacji. Poza powyższym wynikiem i różnicami w leczeniu CDI nie stwierdzono żadnych innych różnic w analizowanych zmiennych ilościowych i jakościowych między rocznikami, co może sugerować inne niż wynikające z charakterystyki pacjentów przyczyny tej obserwacji. W tym także tak nieistotne dla niniejszej pracy jak zmiany kadrowe na Oddziale Kardiologicznym skutkujące zmniejszeniem liczby lekarzy wykonujących interwencje wieńcowe i liczby hospitalizowanych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Liczba przyjęć na Oddziale Kardiologicznym w USK we Wrocławiu w poszczególnych rocznikach różniła się tylko nieznacznie, tzn. o mniej niż 6 % i wyniosła 2774 pacjentów w 2016 roku, 2713 w 2017 roku, 2610 w 2018 roku, co jeszcze bardziej wskazuje na możliwość przypadkowego charakteru powyższej obserwacji.

Rozdział 6. Wnioski

Na podstawie analizy zgromadzonych danych stwierdzono, że :

1. Zapadalność na zakażenie *Clostridioides difficile* w latach 2016 – 2018 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w populacji pacjentów dorosłych wyniosła 174 przypadki na 100 000 hospitalizacji. Była ona niższa niż w porównywanych szpitalach o podobnym profilu w Polsce. Zapadalność rosła w starszych grupach wiekowych. Starszy wiek jest istotnym czynnikiem zachorowania na zakażenie *Clostridioides difficile* w trakcie hospitalizacji.

2. Następujące czynniki charakteryzowały pacjentów u których stwierdzono zakażenie *Clostridioides difficile* wśród osób hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018:

- starszy wiek,
- wielochorobowość,
- długi okres hospitalizacji,
- stosowanie antybiotyku o szerokim spektrum (cefalosporyna, fluorochinolon, penicylina) w trakcie hospitalizacji lub przed jej rozpoczęciem.

3. Zakażenie *Clostridioides difficile* cechuje wysoka śmiertelność, wśród hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 wyniosła ona 25,08 % i przekraczała 16 razy śmiertelność ogólną w szpitalu w analizowanym okresie. Zakażenie *Clostridioides difficile* jest istotnym czynnikiem zgonu w trakcie hospitalizacji.

4. Stwierdzono następujące czynniki ryzyka zgonu pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* podczas hospitalizacji:

- starszy wiek,
- dłuższa hospitalizacja,
- wielochorobowość,
- obniżone stężenie albuminy w surowicy krwi,
- podwyższone stężenie mocznika w surowicy krwi,
- niedożywienie,
- występowanie zapalenia płuc,
- występowanie posocznicy,
- stosowanie zwiększonej liczby antybiotyków,
- stosowanie antybiotyków z grupy penicylin lub fluorochinolonów.

5. Mediana długości hospitalizacji pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* wyniosła 24 dni, rozstęp międzykwartyłowy: 25 dni. Długość hospitalizacji pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* przekraczała 5 razy średnią długość pobytu w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w badanym okresie. Hospitalizacja pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile* jest długotrwała.

6. Pacjenci przyjęci z innych przyczyn niż zakażenie *Clostridioides difficile*, u których do rozwinięcia choroby doszło w trakcie pobytu szpitalnego, byli hospitalizowani

dłużej od pacjentów przyjętych z powodu zakażenia *Clostridioides difficile*. Zakażenie *Clostridioides difficile* jest czynnikiem istotnie wydłużającym hospitalizację.

7. Stwierdzono, że następujące czynniki wpływały na wydłużenie hospitalizacji pacjentów z zakażeniem *Clostridioides difficile*:

- niższe stężenie albuminy w surowicy krwi,
- niedożywienie,
- zapalenie płuc,
- udar mózgu (w wywiadzie lub w trakcie hospitalizacji),
- przebycie zabiegu operacyjnego w trakcie hospitalizacji,
- stosowanie blokera pompy protonowej,
- stosowanie któregoś z następujących antybiotyków:
 - penicyliny,
 - cefalosporyny,
 - karbapenemu,
 - fluorochinolonu,
 - aminoglikozydu,
 - kolistyny,
- stosowanie zwiększonej liczby antybiotyków.

8. W leczeniu zakażenia *Clostridioides difficile* w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 stosowano następujące antybiotyki:

- metronidazol,
- wankomycynę,
- ryfaksyminę,
- fidaksomycynę.

9. Terapia łącząca podawanie metronidazolu i wankomycyny była najczęściej stosowanym i najmniej skutecznym spośród stosowanych schematów leczenia.

10. Stosowanie fidaksomycyny może być elementem zmniejszającym śmiertelność w zakażeniu *Clostridioides difficile*.

11. Stosowanie probiotyków nie zmniejszało ryzyka zgonu ani na skracало długości hospitalizacji. Nie ma uzasadnienia klinicznego dla stosowania probiotyków w chorobie związanej z zakażeniem *Clostridioides difficile*.

Piśmiennictwo

1. Lawson P.A., Citron D.M., Tyrrell K.L., Finegold S.M.: Reclassification of *Clostridium Difficile* as *Clostridioides Difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016; 40: 95-9.
2. Gayane M., Hryniewicz W., Ozorowski T. i wsp.: Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2018.
3. Mirecka A.: Zakażenia *Clostridium difficile* – nadal aktualny problem leczniczy i epidemiologiczny. *Przegląd Epidemiologiczny* 2017; 71(2): 155-164.
4. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, International Classification of Diseases. Dostępna na URL: <https://www.icd10.pl/index.php>. [cyt 30.12.2020].
5. McDonald L.C., Coignard B., Dubberke E. i wsp.: Recommendation for surveillance of *Clostridium difficile* associated diseases. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2007; 28:140-145.
6. Kujiper E., Coignard B., Tull P. i wsp.: Emergence of *Clostridium difficile* associated diseases in North America and Europe, *Clin. Microbiol. Infect.* 2006;12; suppl. 6:2-18.
7. Hall I. C., O'Toole E.: Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am. J. Dis. Child.* 1935; 49: 390-402.
8. Green R. H.: The association of viral activation with penicillin toxicity in guinea pigs and hamsters. *Yale J. Biol. Med.* 1974; 47: 166-81.
9. Bartlett J.G., Moon N., Chang T.W. i wsp.: Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*, 1978; 75: 778–782.
10. Finney J. M. T.: Gastroenterology for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1893; 4: 53-5.
11. Helis A.: *Clostridium difficile* – bać się czy nie? 2016. Dostępne na URL: http://dolinabiotechnologiczna.pl/nawosci/clostridium-difficile-bac-sie-czy-nie/#_edn5 [cyt. 30.12.2020].
12. Viscidi R., Willey S., Bartlett J.G. i wsp.: Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterology* 1981;81:5-9.
13. Tullus K., Aronsson B., Marcus S., i wsp.: Intestinal colonization with *Clostridium difficile* in infants up to 18 months of age, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1989; 8: 390-3.
14. McFarland L., Mulligan M., Kwok R., i wsp.: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection, *N. Eng. J. Med.* 1989; 320 (4): 204 – 10.
15. Aslam S., Hamill R.J., Musher D.M.: Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and news strategies. *Lancet Infect. Dis.*, 2005; 5: 549-557.
16. Elixhauser A., Jhung M.: *Clostridium difficile* Diseases in US Hospitals; AHRQ, Centre for Delivery, Organization and Markets, Healthcare Cost and Utilization Project. Nationwide Inpatient Sample 2008.

17. Pituch H., Bakker D., Kuijper E. i wsp.: First isolation of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027/ toxinotype III in Poland. *Pol.J. Microbiol.* 2008; 57(3): 267-8.
18. Obuch-Woszczyński P., Lachowicz D., Schneider A. i wsp.: Occurrence of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 027 and its closely related PCR-ribotype 176 in hospitals in Poland in 2008-2010. *Anaerobe* 2014; 28: 13-17.
19. Lachowicz D., Pituch H., Obuch-Woszczyński P.: Antimicrobial susceptibility patterns of *Clostridium difficile* strains belonging to different polymerase chain reaction ribotypes isolated in Poland in 2012. *Anaerobe* 2015; 31: 37-41.
20. Freeman J., Vernon J., Morris K. i wsp.: Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(3): 248.e9–248.e16.
21. Wilcox M.H., Shetty N., Fawley W.N., Shemko M., Coen P., Birtles A. i wsp.: Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(8): 1056-63.
22. Fawley W.N., Davies K.A., Morris T. i wsp.: Enhanced surveillance of *Clostridium difficile* infection occurring outside hospital, England, 2011 to 2013. *Euro Surveill.*, 2016; 21 (29): pii=30295.
23. 2015 Annual Report for the Emerging Infections Program for *Clostridium difficile*. Dostępne na URL: <https://www.cdc.gov/hai/eip/Annual-CDI-Report-2015.html> [cyt 30.03.2020]
24. Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2019 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic. Warszawa 2020. Dostępne na URL: www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/Ch_2019.pdf [cyt 03.01.2021]
25. Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2017 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Warszawa 2018. Dostępne na URL: www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017.pdf [cyt.03.01.2021]
26. Mitchell B.G, Gardner A. Mortality and *Clostridium difficile* infection: a review *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2012, 1:20.
27. Hota S.S, Achonu C., Crowcroft N.S. i wsp.: Determining Mortality Rates Attributable to *Clostridium difficile* Infection. *Emerging Infectious Diseases.* 2012; 18 (2): 305-307.
28. Cózar A., Ramos-Martinez A., Merino E. i wsp.: High delayed mortality after the first episode of *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe.* 2019; 57: 93-98.
29. Czepiel J., Kędzierska J., Biesaiada G. i wsp.: Epidemiology of *Clostridium difficile* infection: results of a hospital-based study in Krakow, Poland. *Epidemiol. Infect.* (2015), 143, 3235–3243.
30. Castagliuolo I., Kelly C.P., Qiu B.S. i wsp.: IL-11 inhibits *Clostridium difficile* toxin A enterotoxicity in rat ileum. *Am. J. Physiol.*, 1997; 273: G333-G341.
31. Pothoulakis C., LaMont J.T.: *Clostridium difficile* colitis and diarrhea. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1993; 22: 623-637.

32. Mehlich A., Górska S., Gamian A. i wsp.: Wybrane aspekty zakażeń *Clostridium difficile*. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2015; 69: 598-611.
33. Lysterly D.M., Lockwood D.E., Richardson S.H. i wsp.: Biological activities of toxins A and B of *Clostridium difficile*. *Infect. Immun.*, 1982; 35: 1147-1150.
34. Albrecht P. i wsp.: *Gastroenterologia dziecięca: poradnik lekarza praktyka*. Wydawnictwo Medyczne Czelej. Lublin 2014, 7: 74-81.
35. Hennequin C., Janoir C., Barc M.C. i wsp.: Identification and characterization of a fibronectin-binding protein from *Clostridium difficile*. *Microbiology*, 2003; 149: 2779-2787.
36. Eidhin D.N., Ryan A.W., Doyle R.M. i wsp.: Sequence and phylogenetic analysis of the gene for surface layer protein, *slpA*, from 14 PCR ribotypes of *Clostridium difficile*. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 69-83.
37. Fagan R.P., Albesa-Jové D., Qazi O. i wsp.: Structural insights into the molecular organization of the S-layer from *Clostridium difficile*. *Mol. Microbiol.* 2009; 71: 1308-1322.
38. Kirby J.M., Ahern H., Roberts A.K. i wsp.: Cwp84, a surface-associated cysteine protease, plays a role in the maturation of the surface layer of *Clostridium difficile*. *J. Biol. Chem.* 2009; 284: 34666-34673.
39. Tasteyre A., Karjalainen T., Avesani V. i wsp.: Phenotypic and genotypic diversity of the flagellin gene (*fliC*) among *Clostridium difficile* isolates from different serogroups. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 3179-3186.
40. Merrigan M., Venugopal A., Mallozzi M. i wsp.: Human hypervirulent *Clostridium difficile* strains exhibit increased sporulation as well as robust toxin production. *J. Bacteriol.* 2010; 192: 4904-4911.
41. McDonald L.C., Killgore G.E., Thompson A. i wsp.: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*, *N. Engl. J. Med.* 2005; 353:2433-41.
42. Underwood S., Stephenson K., Fawley W.N. i wsp.: Effects of hospital cleaning agents on spore formation by North American and UK outbreak *Clostridium difficile* (CD) strains [poster LB-28]. In: Program and abstracts of the 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy (New Orleans, LA). 2005.
43. Pituch H., Kreft D., Obuch-Woszczyński P. i wsp.: Clonal spread of a *Clostridium difficile* strain with a complete set of a toxin A, toxin B, and binary toxin genes among Polish patients with *Clostridium difficile* associated diarrhea, *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 772-5.
44. Freeman J., Fawley W.N., Baines S. i wsp.: Measurement of toxin production by *Clostridium difficile*. *Lancet* 2006; 367: 982-3.
45. Bignardi G.: Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 1998; 40:1-15
46. Mertz D., Frei R., Plagge H. i wsp.: Stronger correlation between antibiotic use and incidence of *Clostridium difficile* determined by culture results instead of faecal toxin detection only. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 29(12): 1575-8.
47. Vernaz N., Hill K., Leggeat S., i wsp.: Temporal effects of antibiotic use and *Clostridium difficile* infections, *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 63: 6: 1272-5.

48. Owens R., Donskey C., Gaynes R. i wsp.: Antimicrobial associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 suppl. 1:19-31.
49. Cianciara J., Juszczyk J.: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Lubin 2007, 40: 646-653.
50. Brown K.A., Nagham K., Daneman N. i wsp.: Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(5): 2326–2332. Dostępne na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632900> [cyt. 30.12.2020].
51. Stevens V., Dumyati G., Fine L.S. i wsp.: Cumulative Antibiotic Exposures Over Time and the Risk of *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases.* 2011; 53 (1): 42–48. Dostępne na URL: <https://academic.oup.com/cid/article/53/1/42/493636> [cyt 30.12.2020].
52. Yee J., Dixon C., McLean A. i wsp.: *Clostridium difficile* disease in a department of surgery: the significance of prophylactic antibiotics. *Arch. Surg.* 1991; 126:241-6.
53. National *Clostridium difficile* Standards Group. National *Clostridium difficile* Standards Group: Report to the Department of Health. *J. Hosp. Infect.* 2004; 56(suppl. 1): 1-38.
54. Walker K.J., Gilliland S.S., Vance-Bryan K. i wsp.: *Clostridium difficile* colonisation in residents of long-term care facilities: prevalence and risk factors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993; 41: 940 - 946.
55. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C. i wsp.: Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: kohort and case-control studie. *CMAJ* 2004; 127: 33-8.
56. Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P.: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2047-56.
57. M. Porta: *A Dictionary of Epidemiology*, Oxford University Press. Oxford. 2008, ISBN 978-0-19-531449-6.
58. Shorr A. F., Zilberberg M.D., Wang L. i wsp.: Mortality and Costs in *Clostridium difficile* Infection Among the Elderly in the United States. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2016; 37 (11): 1331 – 1336.
59. Redelings M.D, Sorvillo F., Mascola L.: Increase in *Clostridium difficile*–related Mortality Rates, United States, 1999–2004. *Emerg Infect Dis.* 2007 Sep; 13(9): 1417–1419.
60. Bloomfield M.G., Sherwin J.C., Gkrania-Klotsas E.: Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review. 2012. *Journal of Hospital Infection* 82 (2012) 1-12.
61. Abou Chakra C.N., Pepin J., Sirard S. i wsp.: Risk Factors for Recurrence, Complications and Mortality in *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. 2014. *PLoS ONE* 9(6): e98400.
62. Wynell-Mayow W., Cash D., Muniz-Tererra G., i wsp.: Factors Affecting Mortality and Length of Stay Following *Clostridium Difficile* Associated Diarrhoea: Validating A Consistent Scoring System. *Arch Clin Microbiol.* 2017; 8:3.

63. Morrison R.H., Hall N.S., Said M. i wsp.: Risk Factors Associated With Complications and Mortality in Patients With Clostridium difficile Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2011; 52(12): 1173–1178.
64. Appaneal H.J., Caffrey R.A., Beganovic M. i wsp.: Predictors of Mortality Among a National Cohort of Veterans With Recurrent Clostridium difficile Infection. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018. 5; 8: 1-8.
65. Kassam Z., Cribb Fabersunne C., Smith M.B.: Clostridium difficile Associated Risk of Death Score (CARDS): A novel severity score to predict mortality among hospitalized patients with Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(6): 725–733.
66. Miller M., Gravel D., Mulvey M. i wsp.: Health Care-Associated Clostridium difficile Infection in Canada: Patient Age and Infecting Strain Type Are Highly Predictive of Severe Outcome and Mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50(2): 194–201.
67. Dharmarajan T.S., Sipalay M., Shyamsundar R. i wsp.: Co-morbidity, not age predicts adverse outcome in Clostridium difficile colitis. *World J. Gastroenterol*. 2000; 6(2): 198–201.
68. Wilson V., Cheek L., Satta G. i wsp.: Predictors of Death after Clostridium difficile Infection: A Report on 128 Strain-Typed Cases from a Teaching Hospital in the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases*, 2010; 50(12): 77–81.
69. Perez-Cruz E., Sandoval-Flores M.G., Luna-Camacho Y. i wsp.: Malnutrition as a risk factor for mortality in Clostridium difficile infection. *Clinical Nutrition* 2018; 37: 66.
70. Kikuchi T., Endoh T., Takadate K. i wsp.: Association between nutritional status and the risk for poor prognosis of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clinical Nutrition*. 2018; 37: 5190.
71. Dudukgian H., Sie E., Gonzales-Ruiz C. i wsp.: C. difficile Colitis—Predictors of Fatal Outcome. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 315–322.
72. Zhang, S., Palazuelos-Munoz, S., Balsells, E.M. i wsp.: Cost of hospital management of Clostridium difficile infection in United States—a meta-analysis and modelling study. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 447.
73. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care: Clostridium difficile infection Monitoring the national burden of Clostridium difficile. 2018. Dostępne na URL: <https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resource-library/clostridium-difficile-infection-monitoring-national-burden-clostridium-difficile> [Cyt. 06.12.2020]
74. Pirsonne M., Poirrier J-E., Joubert S. i wsp.: Evaluation of the cost and length of hospital stays related to the management of an intestinal Clostridium difficile infection. 2018; 81(2): 263-268.
75. Drózdź M., Biesiada G., Piątek A. i współpracownicy: Analysis of risk factors and outcomes of Clostridium difficile infection. *Folia Medica Cracoviensia*. 2018; 58(4): 105-116
76. Giannasca P.J., Warny M.: Active and passive immunization against Clostridium difficile diarrhea and colitis. *Vaccine*. 2004; 22: 848-856.

77. Ma J., Dubberke E.: Postępowanie w zakażeniu *Clostridioides (Clostridium) difficile* u dorosłych. Podsumowanie wytycznych Infectious Diseases Society of America i Society for Hospital Epidemiology of America 2017. *Med. Prakt.* 2019; 3: 54–57.
78. Crobach M.J.T., Planche T., Eckert C. i wsp.: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection.* 2016; 22: 63-81.
79. Planche T, Wilcox M.: Reference assays for *Clostridium difficile* infection: one or two gold standards? *J. Clin. Pathol.* 2011; 64:1-5.
80. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. i współpracownicy: 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):e1-e48.
81. Cohen S. Gerding D., Jonson S. i wsp.: 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: 431-455.
82. Wankomycyna. Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=819> [cyt. 30.12.2020].
83. Louie T.J., Cannon K., Byrne B. i wsp.: Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (Suppl. 2): S132–S142.
84. Fidaksomycyna. Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne URL: <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=12363> [cyt. 30.12.2020].
85. Cornely O. A. , Crook D. W. , Esposito R. i wsp.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12: 281-289.
86. Louie T. J., Miller M. A., Mullane K. M. i wsp.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 422-431.
87. Prosch G.J. Junior. Anti-amoebic Treatment for Rheumatoid Disease. *The Journal of the Rheumatoid Disease Foundation.* 1985; 1 (1)
88. Metronidazol. Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=545> [cyt 30.12.2020].
89. Krishna, P., Venkateswarlu, G., Rao, L.: Studies on fermentative production of rifamycin using *Amycolatopsis mediterranei*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 1998; 14: 689–691.
90. Rifaksymina. Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <http://indeks.mp.pl/desc.php.html?id=5617> [cyt. 30.12.2020].
91. O’Connor J.R., Galang M.A., Sambol S. i wsp.: Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2813-2817.
92. Bielec D., Stempkowska J., Markiewicz-Zięba M.: Postępy w leczeniu zakażenia *Clostridium difficile*. *Postępy Nauk Medycznych*, 2014; 27;11: 770-775.

93. Curry S. R., Marsh J. W., Shutt K. A. i wsp.: High frequency of rifampin resistance identified in an epidemic *Clostridium difficile* clone from a large teaching hospital. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 425-429.
94. Teikoplanina. Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=754> [cyt. 30.12.2020].
95. Bojar H., Knap J.P.: Nitazoksanid („Alini”) - budzący nadzieje lek przeciw pasożytniczy. *Wiadomości parazytologiczne* 2010; 56(1): 11-18
96. Broekhuysen J., Stockis A., Lins R.L. i wsp.: Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000; 38: 387-394.
97. Stockis A., Allemon A.M., DeBruyn S. i wsp.: Nitazoxanide pharmacokinetics and tolerability in man using single ascending oral doses. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2002; 40: 213-220.
98. Stockis A., Deroubaix X., Lins R. i wsp.: Pharmacokinetics of nitazoxanide after single oral dose administration in 6 healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1996; 34: 349-351.
99. Locher H. H., Seiler P., Chen X. i wsp.: In vitro and in vivo antibacterial evaluation of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 58: 892-900.
100. Chilton C. H., Crowther G. S., Baines S. D. i wsp.: In vitro activity of cadazolid against clinically relevant *Clostridium difficile* isolates and in an in vitro gut model of a *Clostridium difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69: 697-705.
101. Trzasko A., Leeds J.A., Praestgaard J. i wsp.: Efficacy of LFF571 in a hamster model of *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4459-4462.
102. Bouza E., Burillo A.: Oritavancin: a novel lipoglycopeptide active against Gram-positive pathogens including multiresistant strains. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 36: 401-407.
103. Baines S. D., O'Connor R., Saxton K. i wsp.: Comparison of oritavancin versus vancomycin as treatments for clindamycin-induced *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 infection in a human gut model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62: 1078-1085.
104. Freeman J., Marquis M., Crowther G. S. i wsp.: Oritavancin does not induce *Clostridium difficile* germination and toxin production in hamsters or a human gut model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; 67: 2919-2926.
105. Goldstein E.J.C., Citron D.M., Sears P. i wsp.: Comparative in vitro activities of SMT19969, a new antimicrobial agent, against *Clostridium difficile* and 350 Gram-positive and Gram negative aerobic and anaerobic intestinal flora isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57: 4872-4876.
106. Weiss W.J., Vickers R., Pulse M. i wsp.: Efficacy of SMT19969 and SMT21829 in a hamster model of *Clostridium difficile* associated disease (CDAD). Abstr.B-1195. Abstr. 51st Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 17-20 września 2011. Chicago.
107. Mascio C.T.M., Mortin L.I., Howland K.T. i wsp.: In vitro and in vivo characterization of CB-183,315, a novel lipopeptide antibiotic for treatment of *Clostridium difficile*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56: 5023-5030.

108. Patino H., Louie T., Howland K.T.: Efficacy and safety of the lipopeptide CB-183,315 for the treatment of *Clostridium difficile* infection. Abstr. K-205a. Abs tr. 51st Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 17-20 września 2011. Chicago.
109. Wnęk D.: Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki. 2016. Dostępne na URL: <https://www.mp.pl/pacjent/dieta/zasady/142829,probiotyki-prebiotyki-i-synbiotyki>. [cyt 30.12.2020].
110. Castagliuolo I., LaMont J.T., Nikulasson S.T. i wsp.: *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect. Immun.* 1996; 64: 5225-5232.
111. Kaur S., Vaishnavi C., Prasad K.K. i wsp.: Effect of *Lactobacillus acidophilus* & epidermal growth factor on experimentally induced *Clostridium difficile* infection. *Indian J. Med. Res.* 2011; 133: 434-441.
112. Lee J.S., Chung M.J., Seo J.G.: In vitro evaluation of antimicrobial activity of lactic acid bacteria against *Clostridium difficile*. *Toxicol. Res.* 2013; 29: 99-106.
113. Johnston B., Ma S., Goldenberg J. i wsp.: Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157: 878-888.
114. Enterol. Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1131> [cyt. 30.12.2020].
115. LacidoEnter: Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1131> [cyt. 30.12.2020].
116. Lacidofil. Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=5084> [cyt 30.12.2020].
117. Lakcid, Lakcid forte: Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=5421> [cyt. 30.12.2020].
118. Sanprobi IBS: Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <https://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=496&phrase=Sanprobi+IBS> [cyt. 30.12.2020].
119. Trilac Plus: Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13270> [cyt. 30.12.2020].
120. Osłonka Gasro: Indeks leków medycyny praktycznej. Dostępne na URL: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=14915> [cyt. 30.12.2020].
121. Kotloff K.L., Wasserman S.S., Losonsky G.A. i wsp.: Safety and immunogenicity of increasing doses of a *Clostridium difficile* toxoid vaccine administered to healthy adults. *Infect. Immun.* 2001; 69: 988-995.
122. Pechine S., Deneve C., Le Monnier A. i wsp.: Immunization of hamsters against *Clostridium difficile* infection using the Cwp84 protease as an antigen. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011; 63: 73-81.
123. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. i wsp.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 407-415.
124. Gough E., Shaikh H., Manges A. R.: Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53: 994-1002.

125. Lamontagne F., Labbé A.C., Haeck O. i wsp.: Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann. Surg.* 2007; 245: 267-272.
126. Neal M.D., Alverdy J.C., Hall D.E. i wsp.: Diverting loop ileostomy and colonic lavage an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann. Surg.* 2011; 254: 423-429.
127. Pituch H., Wultańska D.: Zakażenia *Clostridium difficile* – Rozpoznanie i postępowanie u osób w starszym wieku. *Zakażenia XXI Wieku.* 2018; 1(4): 161 – 168.
128. Hryniewicz W., Martirosian G., Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile*. Diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy Instytut Leków. Warszawa 2011.
129. Bobo L. D., Dubberke E. R.: Recognition and prevention of hospital-associated enteric infections in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (8) (Suppl.): 324-334.
130. Infekcje *Clostridium difficile*, niedoceniane zakażenie w aspekcie klinicznym i epidemiologicznym. Materiały szkoleniowe dla pielęgniarek i położnych epidemiologicznych. Polskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Epidemiologicznych. Katowice. 2012. Zeszyt XI. Dostępne na URL: http://pspe.pl/wp-content/uploads/2017/04/Zeszyt_XI.pdf [cyt 30.12.2020]
131. Tarka P.: Kontaminacja powierzchni szpitalnych takimi patogenami jak: *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium difficile*, Rotawirusy, Norowirusy a skuteczność procesów dekontaminacji. *Zakażenia* 2011; 11(1): 9–18.
132. Kramer A., Schwebke I., Kampf G.: Jak długo patogeny szpitalne mogą przetrwać na powierzchniach nieożywionych? Przegląd systematyczny. *Zakażenia* 2007; 7(4): 16–24.
133. Wilcox M.H., Fawley W.N, Wigglesworth N. i wsp.: Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 2003; 54: 109-114.
134. Barbut F.: Comparison of the efficacy of a hydrogen peroxide dry-mist disinfection system and sodium hypochlorite solution for eradication of *Clostridium difficile* spores. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2009; 30: 507-514.
135. Boyce J.: Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in healthcare setting. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2008; 29: 723-729.
136. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M. i wsp.: Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62: 1197–1202.
137. Krutova M., Kinross P., Barbut F. i wsp.: How to: Surveillance of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 469-75.
138. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O. i wsp.: Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003; 22(3): 321-36. Dostępne na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765673> [cyt 30.12.2020]
139. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia szpitalnego. *Dziennik Ustaw* 2013 pozycja 1520.

- Dostępne na URL: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20130001520/O/D20131520.pdf> [cyt 30.12.2020].
140. Ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia (Nutritional Risk Score, NRS 2002) Dostępne na URL: <https://copernicus.gda.pl/gallery/f5c65ffba6008a7c7b1fb83391d1f3c5/NRS-2002-2012.pdf> [cyt 30.12.2020].
141. Szczygieł B.: Leczenie żywieniowe – postępy 2012. Data publikacji 07.06.2013. Dostępne na URL: <https://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/83582.leczenie-zywieniowe-postepy-2012> [cyt. 30.12.2020].
142. Dekking, F.M., Kraaikamp, C., Lopuhaä, H.P. i wsp.: A Modern Introduction to Probability and Statistics. Springer 2005: 234–238.
143. Schober P., Boer C., Schwarte L. A.: Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia & Analgesia*. 2018; 126 (5): 1763-1768.
144. Dificlir. Dostępne na URL: <https://a.konsylium24.pl/leki/dificlir-tabl-powl-200-mg-20-szt,24898> [cyt. 30.06.2021]
145. Hosten A.O.: BUN and Creatinine w: Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. redakcja: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths. 1990, 193: 874 – 878.
146. Ziółkowski G., Pawłowska I., Pełka S. i wsp.: Ocena ryzyka występowania *Clostridium difficile* w szpitalu wojewódzkim. *Zakażenia XXI wieku* 2018; 16: 271 – 275.
147. Zilberberg M.D., Shorr A.F., Kollef M.H.: Increase in adult *Clostridium difficile*-related Hospitalizations and Case-Fatality Rate, United states, 2000-2005. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(6): 929-931.
148. Leal J., Ronksley P., Henderson E.A. i wsp.: Predictors of mortality and length of stay in patients with hospital-acquired *Clostridioides difficile* infection: a population-based study in Alberta, Canada. *Journal of Hospital Infection*. 2019; 103 (1): 85-91.
149. Kyne L., Merry C., O'Connell B. i wsp.: Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age and Ageing*. 1999; 28(2): 107-113.
150. Cadena J., Thompson G.R. 3rd, Patterson J.E. i wsp.: Clinical predictors and risk factors for relapsing *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci*. 2010; 339(4): 350-355.
151. Méndez-Bailón M., Jiménez-García R., Hernández-Barrera V. i wsp.: Heart Failure Is a Risk Factor for Suffering and Dying of *Clostridium difficile* Infection. Results of a 15-Year Nationwide Study in Spain. *J Clin Med*. 2020; 9(3): 614.
152. Rai D., Tahir M.W., Bansal A. i wsp.: Outcomes of *Clostridium Difficile* Infection in Patients With Heart Failure: A Nationwide Analysis. *Circulation*. 2019; 140: A13175.
153. Bishara J., Peled N., Pitlik S. i wsp.: Mortality of patients with antibiotic-associated diarrhoea: the impact of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect*. 2008; 68(4): 308-314.
154. Adamski J.K., Jäschke B.B., Uusitalo-Seppälä R.S. i wsp.: Routine Treatment-Resistant *Clostridium difficile* Infection during Recovery from Myxedema. *Case Rep Gastroenterol*. 2017; 11(3): 748-754.
155. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. i wsp.: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095–2128.

156. Abajobir A.A., Abbafati C., Abbas K.M. i wsp.: Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1151–1210.
157. Marshall D.C., Goodson R.J., Xu Y. i wsp.: Trends in mortality from pneumonia in the Europe union: a temporal analysis of the European detailed mortality database between 2001 and 2014. *Respir Res*. 2018; 19(1): 81.
158. Torres A., Peetermans W.E., Viegi G. i wsp.: Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013; 68: 1057–1065.
159. EUROSTAT: Deaths from pneumonia in EU regions. Dostępne na URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20191112-1>[cyt. 21.01.2022].
160. Loke Y.K, Kwok Ch. Sh., Niruban A. i wsp.: Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010; 65: 884-890.
161. Viasus D., Del Rio-Pertuz G., Simonetti A.F. i wsp.: Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2016; 72 (3): 273-282.
162. Foxman, B: Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *American Journal of Medicine*. 2002; 113 (Suppl. 1A): 5-13.
163. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., i wsp.: Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol*. 2015; 13(5): 269–284.
164. Peprah D., Chiu A.S., Jean R.A. i wsp.: Comparison of Outcomes Between Total Abdominal and Partial Colectomy for the Management of Severe, Complicated Clostridium Difficile Infection. *J Am Coll Surg*. 2019; 228(6): 925-930.
165. Stevens V.W., Nelson R.E., Schwab-Daugherty E.M. i wsp.: Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With Clostridium difficile Infection. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(4):546-553.
166. Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N. i wsp.: Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin. Infect. Dis*. 2014; 59: 345–354.
167. Cornely O.A., Nathwani D., Ivanescu C. i wsp.: Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69 (11): 2892–2900.
168. Guery B., Menichetti F., Anttila V.J. i wsp.: Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect. Dis*. 2018; 18: 296–307.
169. Pillai A., Nelson R.: Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008; 23(1): CD004611.
170. McFarland, L.V., Surawicz, C.M., Greenberg, R.N. i wsp.: A randomized placebo-controlled trial of of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. *JAMA*. 1994; 271(24): 1913-8.

171. Thygesen J. B., Glerup H., Tarp B.: *Saccharomyces boulardii* fungemia caused by treatment with a probioticum; *BMJ Case Reports*. 2012: bcr0620114412
172. Cunningham R., Dale B., Undy B. i wsp.: Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *Journal of Hospital Infection*. 2003; 54(3): 243-245.
173. Aseeri M., Schroeder T., Kramer J. i wsp.: Gastric Acid Suppression by Proton Pump Inhibitors as a Risk Factor for *Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea in Hospitalized Patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2008; 103(9): 2308-2313.
174. Chiovato L., Magri F., Carlé A.: Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv. Ther.* 2019; 36 (Suppl 2): 47-58.
175. Zhang J., Li M., He Y.: Large population study for age- and gender- related variations of platelet indices in Southwest China healthy adults. *Hematology & Transfusion International Journal*. 2015; 1(4): 108- 114.
176. Green M.S., Peled S., Najenson T.: Gender differences in platelet count and its association with cigarette smoking in a large cohort in Israel. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1992; 45(1): 77-84.
177. Rodrigues M.A., Brady R.R., Rodrigues J. i wsp.: *Clostridium difficile* infection in general surgery patients; identification of high-risk populations. *Int. J. Surg.* 2010; 8(5): 368-72.
178. Woo S.H., Hess B., Ackermann L. i wsp.: Development and Validation of a web-based Postoperative *Clostridioides difficile* infection risk prediction model. *BMJ Yale*. 2020.
Dostęp na URL:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.23.20138420v1.full> [cyt 22.12.2021]

Spis rysunków

Rysunek 1. Algorytm nr 1 rozpoznawania choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	24
Rysunek 2. Algorytm nr 2 rozpoznawania choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	25

Spis histogramów

Histogram 1. Analiza wieku pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w latach 2016 – 2018 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu	56
Histogram 2. Analiza wieku zmarłych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w latach 2016 – 2018 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu	57

Spis tabel

Tabela 1. Probiotyki stosowane u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	31
Tabela 2. Leczenie farmakologiczne choroby związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i>	35
Tabela 3. Wybrane normy laboratoryjne stosowane w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu	42
Tabela 4. Ocena ryzyka związanego ze stanem odżywienia Nutritional Risk Screening, NRS 2002	44
Tabela 5. Analiza struktury pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w latach 2016 – 2018 w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu	47
Tabela 6. Analiza zapadalności i śmiertelności ogólnej i w chorobie związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w USK w latach 2016 – 2018	48

Tabela 7. Analiza wybranych zmiennych ilościowych w zależności od rocznika hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> leczonych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	50
Tabela 8. Analiza wybranych zmiennych jakościowych w zależności od rocznika hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> leczonych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	52
Tabela 9. Analiza śmiertelności pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od grupy wiekowej	57
Tabela 10. Analiza wybranych schorzeń dodatkowych pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	58
Tabela 11. Analiza antybiotykoterapii stosowanej u pacjentów	59
Tabela 12. Analiza liczby antybiotyków podawanych pacjentom w trakcie hospitalizacji	60
Tabela 13. Analiza terapii przeciwbakteryjnej stosowanej w zakażeniu <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	61
Tabela 14. Analiza częstości stosowania probiotyków u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> hospitalizowanych w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	62
Tabela 15. Analiza stopnia odżywienia pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> na podstawie Nutritional Risk Screening	63
Tabela. 16. Analiza wybranych zmiennych ilościowych pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od przeżycia pacjenta	65
Tabela 17. Analiza wybranych zmiennych jakościowych pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od przeżycia pacjenta	73
Tabela 18. Analiza śmiertelności w chorobie związanej z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w zależności od stosowanego leczenia przeciwbakteryjnego	81
Tabela 19. Analiza wieku pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w zależności od miejsca zamieszkania	82
Tabela 20. Analiza liczby zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w zależności od miejsca zamieszkania	83
Tabela 21. Analiza wybranych zmiennych ilościowych pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem <i>Clostridioides difficile</i> w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od długości hospitalizacji	84

Tabela 22. Analiza wybranych zmiennych jakościowych pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od długości hospitalizacji	87
Tabela 23. Analiza długość hospitalizacji w zależności od stosowanego probiotyku u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	90
Tabela 24. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile, w zależności od stosowanego leczenia przeciwbakteryjnego	97
Tabela 25. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od liczby antybiotyków stosowanych podczas pobytu szpitalnego	99
Tabela 26. Analiza wybranych zmiennych ilościowych w zależności od płci pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	101
Tabela 27. Analiza wybranych zmiennych jakościowych w zależności od płci pacjentów hospitalizowanych z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	103
Tabela 28. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od grupy wiekowej w Stanach Zjednoczonych w latach 2000 - 2005	110
Tabela 29. Śmiertelność pacjentów z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od wieku w latach 1999 – 2004 w USA	111
Tabela 30. Średnia długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w australijskich szpitalach publicznych w latach 2012 – 2017 w zależności od rocznika	113
Tabela 31. Skala CARDS	118
Tabela 32. Śmiertelność według punktacji skali CARDS w poszczególnych rocznikach bazy danych NIS	118

Spis Wykresów

Wykres 1. Analiza budowy wykresu pudełkowego	45
Wykres 2. Porównanie śmiertelności ogólnej ze śmiertelnością w chorobie związanej z zakażeniem Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018	49
Wykres 3. Analiza leczenia choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od rocznika hospitalizacji	54
Wykres 4. Analiza częstości zawałów serca u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w USK we Wrocławiu w latach 2016 – 2018 w zależności od rocznika hospitalizacji	55
Wykres 5. Analiza porównawcza wieku pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od przeżycia pacjenta	67
Wykres 6. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od przeżycia pacjenta	68
Wykres 7. Analiza stężenia albuminy w surowicy krwi w chorobie związanej z zakażeniem Clostridioides difficile u pacjentów którzy zmarli i którzy przeżyli	69
Wykres 8. Analiza stężenia mocznika w surowicy krwi w chorobie związanej z zakażeniem Clostridioides difficile u pacjentów którzy zmarli i którzy przeżyli	70
Wykres 9. Analiza liczby stosowanych antybiotyków u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od zgonu pacjenta	71
Wykres 10. Analiza ryzyka zdrowotnego związanego ze stanem odżywienia według Nutritional Risk Score wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od zgonu	71
Wykres 11. Analiza częstości występowania zapalenia płuc wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od zgonu	75
Wykres 12. Analiza częstości występowania posocznicy wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od zgonu	76
Wykres 13. Analiza częstości występowania niewydolności serca wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od zgonu	76
Wykres 14. Analiza częstości występowania udaru mózgu wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od zgonu	77
Wykres 15. Analiza częstości występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od zgonu	77
Wykres 16. Analiza stosowania penicylin u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od zgonu	78

Wykres 17. Analiza stosowania fluorochinolonów u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od zgonu	79
Wykres 18. Analiza sposobu leczenia przeciwbakteryjnego zakażenia Clostridioides difficile w kontekście zgonu pacjenta	80
Wykres 19. Analiza procentowa zgonów pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od miejsca zamieszkania	83
Wykres 20. Analiza korelacji stężenia albuminy w surowicy krwi i długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	86
Wykres 21. Analiza korelacji stopnia odżywienia na podstawie Nutritional Risk Screening i długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	87
Wykres 22. Analiza długości hospitalizacji w zależności od stosowania probiotyku przez pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	89
Wykres 23. Analiza długość hospitalizacji w zależności od stosowanego probiotyku u pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	90
Wykres 24. Analiza długości hospitalizacji pacjentów przyjętych bez biegunki i pacjentów przyjętych z biegunką	91
Wykres 25. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od występowania u nich zapalenia płuc	92
Wykres 26. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od stosowania penicylin	92
Wykres 27. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od stosowania cefalosporyn	93
Wykres 28. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od stosowania karbapenemów	93
Wykres 29. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od stosowania fluorochinolonów	94
Wykres 30. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od stosowania aminoglikozydów	94
Wykres 31. Analiza długość hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od stosowania kolistyny	95
Wykres 32. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od przebycia przez nich udaru mózgu	95
Wykres 33. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od przeprowadzenia u nich zabiegu operacyjnego	96
Wykres 34. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od przyjmowania blokerów pompy protonowej	96

Wykres 35. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od stosowanego leczenia przeciwbakteryjnego	98
Wykres 36. Analiza długości hospitalizacji pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile w zależności od liczby antybiotyków stosowanych podczas pobytu szpitalnego	100
Wykres 37. Analiza liczby trombocytów we krwi w zależności od płci pacjentów z chorobą związaną z zakażeniem Clostridioides difficile	103
Wykres 38. Analiza odsetka pacjentów przyjętych z biegunką i bez biegunki w zależności od płci	105
Wykres 39. Analiza odsetka pacjentów z niedoczynnością tarczycy w zależności od płci	106
Wykres 40. Analiza odsetka pacjentów operowanych w trakcie hospitalizacji w zależności od płci	106
Wykres 41. Liczba hospitalizacji z powodu choroby związanej z zakażeniem Clostridioides difficile na 10 000 mieszkańców w poszczególnych grupach wiekowych w Stanach Zjednoczonych w latach 2000 – 2005	110

Spis skrótów

- APACHE II - ang. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
- ASA - ang. American Society of Anesthesiologists Classification
- BMI - ang. body mass index - wskaźnik masy ciała
- CARDS - ang. Clostridium difficile Associated Risk of Death Score
- CCNA - ang. cell cytotoxicity neutralization assay - badanie neutralizacji cytotoksyczności w hodowli komórkowej
- CDC - ang. Centers for Disease Control and Prevention - Centrum Kontroli i Prewencji Chorób
- CDI - ang. Clostridioides difficile Infection - zakażenie Clostridioides difficile, także – choroba związana z zakażeniem Clostridioides difficile
- ClosER - ang. Clostridium difficile European Resistance
- CFU - ang. colony-forming unit - jednostka tworząca kolonię
- CRP - ang. C-reactive protein - białko C-reaktywne
- EIA - ang. enzyme immunoassay - test immunoenzymatyczny
- EKG - elektrokardiogram
- ESCMID - ang. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - Europejskie Stowarzyszenie Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Infekcyjnych
- GDH - dehydrogenaza glutaminianowa
- HDA - ang. helicase dependent amplification - amplifikacja zależna od helikazy
- ICD 10 - ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Numer 10 oznacza używaną obecnie dziesiątą wersję klasyfikacji
- IDSA - ang. Infectious Diseases Society of America
- LAMP - ang. loop-mediated isothermal amplification - izotermiczna amplifikacja materiału genetycznego
- MIC - ang. minimum inhibitory concentration - minimalne stężenie hamujące
- NAAT - ang. nucleic acid amplification test - test amplifikacji kwasu nukleinowego
- NAP1 - ang. North American Pulsed Field Type 1
- NIS - ang. Nationwide Inpatient Sample
- NRS - ang. Nutritional Risk Screening
- PCR - ang. polymerase chain reaction - łańcuchowa reakcja polimerazy
- PPM - ang. part per million - liczba części na milion
- SHEA - ang. Society for Healthcare Epidemiology of America
- SGA - ang. Subjective Global Assessment - subiektywna globalna ocena stanu odżywienia
- spp. - lat. species - gatunki
- TC - ang. toxigenic culture - oznaczenie toksyny w hodowli komórkowej
- USA - ang. United States of America - Stany Zjednoczone Ameryki
- USK - Uniwersytecki Szpital Kliniczny