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 dodatnie 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 fidaksomycyna. 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 lecznictwa 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, cukrzycy, 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 ($p = 0,007$), czestsze występowanie niedoczynność 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 międzykwartylowy: 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 ($p = 0,002$), wystapienie 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 skracało 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 fidaxomycin. 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 it the University Clinical Hospital in Wrocław in the years 2016-2018: metronidazole, vancomycin, rifaximin and fidaxomycin. 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.