

Łukasz Lis

Rozprawa doktorska

**Czynniki prognostyczne wystąpienia infekcji *Clostridioides difficile* oraz metody zapobiegania zakażeniu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek**

## Streszczenie

Przeanalizowano retrospektywnie dokumentację medyczną wszystkich pacjentów, z rozpoznaną PChN, leczonych w Oddziale Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu, w okresie od 2009 do 2012 roku oraz od 2016 do 2020 roku, u których wystąpiła biegunka, ból brzucha i/lub gorączka, w ciągu 72 godzin po przyjęciu. U pacjentów z powyższymi objawami wykonano badanie stolca w kierunku obecności antygenów toksyn *Clostridioides difficile* A i B. Do kryteriów wyłączenia, należały: czas hospitalizacji krótszy niż 3 dni, przekazanie chorego z innego szpitala oraz oddziału, poza szpitalnym oddziałem ratunkowym (SOR), oraz brak pełnych danych klinicznych, wyników badań laboratoryjnych lub farmakoterapii.

W pierwszej pracy oryginalnej, opracowanej na podstawie danych z lat 2009-2012, grupa dodatnia w kierunku CDI stanowiła 69 pacjentów, a grupa ujemna 138 (odpowiednio grupa badana i grupa kontrolna).

W drugiej pracy oryginalnej, powstałej w oparciu o dane z lat 2016-2020, grupa dodatnia stanowiła 93 pacjentów, a grupa ujemna 186 pacjentów (odpowiednio grupa badana i grupa kontrolna).

Następnie zebrano dane kliniczne, które obejmowały: wiek, płeć, wzrost, masę ciała, długość hospitalizacji, obecność cukrzycy, ewentualnego zgonu, leczenia immunosupresyjnego, stosowania IPP, blokerów receptora H2, statyn, antybiotykoterapii (w tym ilości stosowanych antybiotyków oraz długości jej trwania), stężenia albuminy w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz wartości eGFR przy przyjęciu. W drugiej pracy dodatkowo uwzględniono takie parametry jak: punktacja w skali Norton, skali Padewskiej, kategoria opieki pielęgniarskiej, stężenie mocznika w surowicy przy przyjęciu, obecności choroby nowotworowej, cech ostrej niewydolności nerek, przewlekłego leczenia dializami, pobytu w SOR przed przyjęciem oraz stosowania probiotyków podczas hospitalizacji. Punktacja w skali Padewskiej pacjenta była oceniana przez lekarza przyjmującego do oddziału, natomiast waga, wzrost, punktacja w skali Norton oraz kwalifikacja do kategorii opieki pielęgniarskiej była oceniana w pierwszy dzień hospitalizacji przez przyjmującą pielęgniarkę (kategoria I - opieka minimalna - pacjent samowystarczalny, kategoria II – opieka umiarkowana - pacjent wymagających częściowej pomocy i stymulacji, kategoria III – opieka wzmożona - pacjent obłożny, kategoria IV - opieka intensywna). Przy pomocy analizy statystycznej ustalono istotne czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia u pacjentów z PChN.

W pierwszej pracy oryginalnej stwierdzono, że w grupie pacjentów dodatnich w kierunku CDI wykazano, iż czas hospitalizacji był istotnie dłuższy (33,2 vs. 24,3 dni,  $p=0,004$ ) i wyjściowo pacjenci ci mieli niższe stężenie albuminy w surowicy (2,95 vs. 3,43 g/dl,  $p<0,001$ ). Ponadto wykazano, że pacjenci, którzy zmarli, mieli częściej wynik dodatni w kierunku CDI (28% vs. 8,7%,  $p<0,001$ ), byli starsi (76,7 vs. 61,8 lat,  $p<0,001$ ), mieli niższe stężenie albuminy w surowicy przy przyjęciu (2,56 vs. 3,07 g/dl,  $p=0,039$ ), przyjmowali większą liczbę antybiotyków (2,84 vs. 1,88,  $p<0,001$ ), a ich hospitalizacja trwała dłużej (40,4 vs 24,7 dni,  $p<0,001$ ).

Nie zaobserwowano natomiast by eGFR, masa ciała, leczenie IPP, blokerami receptora H2, lekami immunosupresyjnymi lub statynami oraz obecność cukrzycy istotnie różniły się między pacjentami, u których wystąpiło CDI ( $p>0,05$  we wszystkich przypadkach). Podobnie sprawa miała się w odniesieniu do długości antybiotykoterapii i liczby stosowanych antybiotyków, które nie różniły się istotnie między pacjentami, u których CDI wystąpiła, a tymi u których infekcji nie potwierdzono ( $p>0,05$  w obu przypadkach).

W drugiej pracy oryginalnej stwierdzono, że pacjenci z CDI byli istotnie starsi (72,1 vs. 65,6 lat,  $p=0,001$ ), częściej umierali (19% vs. 5% zgonów,  $p<0,001$ ), częściej wymagali antybiotykoterapii (96% vs. 29%,  $p<0,001$ ) i to przez dłuższy okres (15,7 vs. 2,6 dni,  $p<0,001$ ), oraz stosowali IPP (70% vs. 49%,  $p=0,002$ ). Zaobserwowano również, że przy przyjęciu uzyskiwali oni wyższą punktację w skali Padewskiej (4,6 vs. 1,6 punktów,  $p<0,001$ ) i wyższą kategorię opieki pielęgniarskiej (2,7 vs. 1,8,  $p<0,001$ ), a ich czas hospitalizacji był dłuższy (30,7 vs. 8,9 dni,  $p<0,001$ ). Ponadto mieli oni wyjściowo niższe stężenie albuminy w surowicy (2,8 vs. 3,7 g/dl,  $p<0,001$ ) i niższą punktację w skali Norton (12,5 vs. 17,5 punktów,  $p<0,001$ ) oraz częściej przebywali w SOR, zanim zostali przyjęci do oddziału nefrologicznego (96% vs. 38%,  $p<0,001$ ).

Nie zaobserwowano natomiast różnic między obiema grupami w odniesieniu do leczenia immunosupresyjnego, statynami, probiotykami lub obecność cukrzycy czy nowotworu ( $p>0,05$  we wszystkich przypadkach).

Dodatkowo w drugiej pracy analizę statystyczną pogłębiono o jednoczynnikową i wieloczynnikową regresję, celem wyodrębnienia najistotniejszych parametrów prognostycznych, które mają wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia CDI.

W jednoczynnikowej analizie wariancji wykazano, że starszy wiek, wyższe stadium PChN, wyższa punkcja w skali Padewskiej i wyższa kategoria opieki pielęgniarskiej oraz wyjściowe wyższe stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi zwiększały istotnie ryzyko CDI, tak jak i większa liczba zastosowanych antybiotyków i dłuższy czas leczenia nimi ( $p=0,001$  we

wszystkich przypadkach). Z drugiej strony wyższe stężenie albuminy w surowicy krwi, punktacja w skali Norton oraz wyższe BMI to ryzyko w sposób istotny obniżały ( $p=0,001$  we wszystkich przypadkach).

W wieloczynnikowej analizie wariancji stwierdzono, że wyższe stadium PChN oraz dłuższa antybiotykoterapia, w sposób najbardziej istotny zwiększały ryzyko wystąpienia CDI (odpowiednio  $p=0,002$  i  $p=0,001$ ), z drugiej zaś strony wyższe stężenie albuminy w surowicy przy przyjęciu i punktacja w skali Norton ryzyko to zmniejszają ( $p=0,001$  we obu przypadkach).

W związku z powyższym, najlepszymi czynnikami prognostycznymi łącznie przewidującymi obecność lub brak CDI wśród pacjentów z PChN są: stadium PChN i długość stosowania antybiotyków, które proporcjonalnie zwiększają ryzyka CDI, podczas gdy wyższe stężenie albuminy w surowicy i punktacja w skali Norton mają charakter ochronny przed rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego.

## Summary

We evaluated retrospectively the medical records of all patients with chronic kidney disease (CKD) hospitalized in the Department of Nephrology and Renal Transplantation of the Research and Development Center in the Provincial Specialist Hospital in Wrocław, Poland, between 2009 and 2012 as well as between 2016 and 2020, who during their hospital stay, developed symptoms indicating CD - associated enterocolitis. Qualifying symptoms were diarrhea, abdominal pain and/or fever within at least 72 h after admission. In all patients fulfilling above mentioned criteria, a rapid enzyme cassette immunoassay was performed, detecting antigens of toxins A and B. The exclusion criteria were missing clinical data, length of stay (LOS) shorter than 3 days, or admission from another hospital, ward, with the exception of the hospital emergency department (ER).

In first original research, based on data collected from 2009 to 2012, a total number of 207 patients were enrolled in the study, of whom 69 had proven CDI and 138 were without CDI.

In second original research, based on data from 2016 to 2020, a total number of 279 patients were enrolled in the study, of whom 93 had proven CDI and 186 were without CDI. The following data were assessed: patients' age; gender; weight; height; presence of diabetes or death; LOS; pharmacotherapy with the emphasis on antibiotics, proton pump inhibitors (PPI), statins and immunosuppression and results of laboratory tests including serum creatinine concentration, serum albumin concentration and estimated glomerular filtration rate (eGFR). In the second research the following parameters were additionally taken into account: body mass index (BMI), the Norton scale score (ANSS), the Padua prediction score (PPS), the classification of patient care, serum urea concentration, administration of probiotics during hospitalization, presence of malignant neoplasm, chronic hemodialysis treatment, stay in an emergency department (ER) directly before admission and presence of acute kidney injury (AKI) defined according to the KDIGO criteria. The PPS was estimated by the physician at admission whereas weight, height, ANNS and the category of patient care classification were assessed by the ward nurse in first day of hospitalization (1 - self-care patient, 2 - partial care patient, 3 - complete care patient, 4 - critical care patient). Significant risk factors for *Clostridioides difficile* infection (CDI) in CKD patients were identified through statistical analysis.

In first original research, it was revealed that patients who suffered from CDI had longer hospitalization time (33.2 vs. 24.3 days,  $p=0.004$ ) and lower initial serum albumin concentration (2.95 vs. 3.43 g/dL,  $p<0.001$ ). Moreover, it was demonstrated that patients, who died during the hospital stay, not only more frequently were tested positive for CD toxins (28% vs. 8.7%,  $p<0.001$ ), but also had lower serum albumin concentration at admission (2.56 vs. 3.07 g/dl,  $p=0.039$ ), were significantly older (76.7 vs. 61.8 years old,  $p < 0,001$ ), were given more antibiotics during hospitalization (2.8 vs. 1,9,  $p < 0.001$ ), and their hospital stay lasted longer (40.4 vs 24.7 days,  $p<0.001$ ).

It was not observed that lower eGFR, body weight, treatment with PPIs, H2-receptor blockers, immunosuppression or statins, and the presence of diabetes, length of antibiotic therapy and the number of used antibiotics, differed significantly between the group of patients with proven CDI and those without it. ( $p > 0.05$  in all cases).

In the second paper patients who suffered from CDI were significantly older (72.1 vs. 65.6 years,  $p=0,001$ ) and had higher CKD class (4.3 vs. 3.6 CKD stage,  $p<0,001$ ). They were more frequently treated with PPIs (70% vs. 49%,  $p=0,002$ ) and antibiotics (96% vs. 29%,  $p<0.001$ ), for a significantly prolonged time (15.7 vs. 2.6 days,  $p<0,001$ ). Moreover, they presented with higher PPS (4.6 vs. 1.6,  $p<0.001$ ) and patients' care classifications at admission (2.7 vs. 1.8,  $p<0.001$ ) and were more frequently hospitalized in the ER before admission (96% vs. 38%,  $p<0.001$ ). Patients with CDI had higher mortality (19% vs. 5%,  $p<0.001$ ) and required longer LOS (30.7 vs. 8.9 days,  $p<0.001$ ). CDI-patients presented lower serum albumin concentration (2.8 vs. 3.7 g/dL,  $p < 0.001$ ) and ANSS (12.5 vs. 17.5 points,  $p<0.001$ ).

It was not revealed whether treatment with statins, immunosuppression, probiotics, or the presence of diabetes, neoplasm significantly differed between both groups ( $p>0.05$  in all cases).

Additionally, in the second paper, the statistical analysis was deepened by univariate and multivariate model in order to identify the best parameters predicting CDI.

Using univariate logistic regression, we have found that age, CKD stage, both serum creatinine and urea concentrations, number of antibiotics used in therapy, time of treatment, assessment in PPS, and higher patients' care category significantly increased the risk of CDI ( $p = 0,001$  in all cases). Whereas serum albumin concentration at admission, ANSS, and BMI lowered the risk of CDI ( $p = 0,001$  in all cases).

In a multivariate model, CKD stage ( $p=0,002$ ) and the length of antibiotics treatment ( $p=0,001$ ) had a significant impact on CDI, whereas albumin concentration and Norton score lowered the risk ( $p=0,001$  in both cases).

In summary, the best clinical determinants predicting the presence or absence of CDI among patients with CKD are stage of CKD and the length of antibiotics use, increasing the risk of CDI, whereas higher serum albumin concentration and ANSS have a principal protective impact.