



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

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

**lek. Łukasz Lis**

ROZPRAWA DOKTORSKA

**PROMOTOR**

**dr hab. n. med. Andrzej Konieczny**

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej  
Uniwersytetu Medycznego im. *Piastów Śląskich* we Wrocławiu

WROCLAW 2023

*Składam serdeczne podziękowania dr hab. n. med. Andrzejowi Koniecznemu za profesjonalne wprowadzenie mnie w meandry działalności naukowej, merytoryczne uwagi oraz konstruktywną krytykę.*

*Rodzinie, a w szczególności Żonie Aleksandrze, Córce Helenie oraz Synom Janowi i Franciszkowi za cierpliwość i wsparcie.*

## Spis treści

1.	WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ .....	4
2.	WSTĘP .....	5
3.	ZAŁOŻENIA I CELE PRACY .....	11
4.	STRESZCZENIE .....	13
5.	SUMMARY .....	16
6.	PUBLIKACJE.....	19
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....	42
8.	ZAŁĄCZNIKI .....	45

## 1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

- I. Łukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Nocińska-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2018 Vol.27 no.8 s.1081-1084  
**IF: 1,227; Pkt. MNiSW/MEiN: 15**
- II. Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Kinga Żłobicka, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: *Clostridioides difficile* infection in patients with end stage renal disease. Is it preventable? – Infekcja *Clostridioides difficile* u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Jak jej zapobiegać? *Przegl.Epidemiol.* 2020 T.74 nr 1 s.11-21  
**IF: 0; Pkt. MNiSW/MEiN: 40**
- III. Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Anna Ciszewska, Kornelia Krakowska, Tomasz Gołębiowski, Zbigniew Hruby.: Clinical determinants predicting *Clostridioides difficile* infection among patients with chronic kidney disease. *Antibiotics (Basel)* 2022 Vol. 11 no. 6 art. 785 [7s]  
**IF: 5,222; Pkt. MNiSW/MEiN: 70**

**Sumaryczny Impact Factor: 6,449**

**Liczba punktów MNiSW/MEiN: 125**

## 2. Wstęp

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, wywołane przez *Clostridioides difficile* (CD), jest jedną z najczęstszych przyczyn biegunki u pacjentów hospitalizowanych, obciążonych przewlekłą chorobą nerek (PChN).<sup>1</sup> Zakażenie to, w większości przypadków, przebiega łagodnie, u części chorych bezobjawowo, jednak może prowadzić również do ciężkiego odwodnienia, hipalbuminemii, ostrego rozdęcia okrężnicy (*megacolon toxicum*), wstrząsu septycznego oraz zgonu.<sup>2</sup>

*Clostridioides difficile* (do 2016 r. *Clostridium difficile*) to gram dodatnia beztlenowa laseczka, wytwarzająca przetrwalniki, które są odporne na działanie wysokiej i niskiej temperatury, środków chemicznych na bazie alkoholu, kwasu solnego, wysokich ciśnień oraz antybiotyków.<sup>3-4</sup> W związku z powyższym formy przetrwalnikowe są rozpowszechnione w środowisku szpitalnym, a do zakażenia dochodzi drogą fekalno-oralną. Wytworzone przetrwalniki przekształcają się w jelicie cienkim w formę wegetatywną wytwarzającą toksyny A i/lub toksyny B oraz toksyny binarne, które są główną przyczyną zjadliwości bakterii i powodują niszczenie śluzówki jelita, tworzenie błon rzekomych oraz rozwój zapalenia.<sup>3-4</sup>

Do objawów infekcji *Clostridioides difficile* (CDI) należą: biegunka (3-20 wodnistych stolców/dobę), silne bóle brzucha, wzdęcia, gorączka, leukocytoza, hipowolemia i hipalbuminemia.<sup>5</sup> U wielu chorych przebieg jest łagodny, z samoistnym ustąpieniem biegunki, po 5-10 dniach po przerwaniu antybiotykoterapii. Ciężki przebieg zakażenia rozpoznaje się, gdy liczba leukocytów we krwi obwodowej wynosi  $\geq 15\ 000/\mu\text{l}$  lub stężenie kreatyniny w surowicy wzrasta powyżej 1,5 mg/dl (132,6  $\mu\text{mol/l}$ ). W przypadku wystąpienia hipotensji lub wstrząsu, niedrożności jelit lub ostrego rozdęcia okrężnicy (*megacolon toxicum*) rozpoznaje się przebieg piorunujący. W ciężkich przypadkach śmiertelność przekracza 50%.<sup>5</sup>

Diagnostykę CDI u chorych z biegunką przeprowadza się na podstawie badania mikrobiologicznego kału i wyhodowania szczepu CD wytwarzającego toksyny i/lub wykrycia toksyn CD, lub na podstawie obrazu makroskopowego w kolonoskopii, tj. szarożółtych lub miodowych tarczek o średnicy od kilku milimetrów do 1–2 cm i/lub wyniku badania histologicznego wycinka błony śluzowej jelita grubego.<sup>6</sup>

Podstawą leczenia CDI jest włączenie fidaksomycyny lub wankomycyny doustnie przez 10 dni oraz o ile to możliwe odstawienie antybiotyku. Gdy leczenie pierwotnego zakażenia jest konieczne, należy zmienić lek na inny skuteczny, z grupy antybiotyków niskiego ryzyka CDI (np. karbapenemy, aminoglikozydy, wankomycyna). Ponadto należy dbać o właściwe

nawodnienie pacjenta oraz wyrównanie zaburzeń elektrolitowych. Fidaksomycyna jest lekiem preferowanym w leczeniu pierwszego epizodu jak i nawrotu CDI, jednak z uwagi na jej koszt, jest w Polsce rzadko stosowana. Dodatkowo, począwszy od drugiego nawrotu, w leczeniu należy rozważyć przeszczepienie bakterii jelitowych (Fecal microbiota transplantation – FMT).<sup>5,7</sup> Udowodniono, że im bardziej zaawansowany ubytek filtracji kłębuszkowej (eGFR), tym gorsze są wyniki leczenia CDI i większa częstość nawrotów.<sup>8</sup>

Do najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia zakażenia, w populacji ogólnej, należą: antybiotykoterapia, podeszły wiek oraz długi czas hospitalizacji.<sup>3,9</sup> Inne znane czynniki predysponujące do wystąpienia CDI to: nieswoiste zapalenia jelit, nowotwory złośliwe, stan po przeszczepieniu narządu, chemioterapia, leczenie immunosupresyjne, żywienie przez sondę żołądkową, PChN oraz wielochorobowość.<sup>3,10</sup> Wpływ inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz antagonistów receptora H<sub>2</sub> na występowanie CDI pozostaje kontrowersyjny. W kilku badaniach stwierdzono istotny związek między leczeniem IPP a wystąpieniem CDI<sup>11,12</sup>, istnieje jednak również szereg prac, w których nie udowodniono takiej korelacji.<sup>13,14</sup>

Strategia zapobiegania CDI obejmuje głównie metody zmniejszające ekspozycję pacjentów na patogen oraz minimalizujące czynniki ryzyka. Poza podstawowymi praktykami, takimi jak: mycie rąk ciepłą i bieżącą wodą z mydłem, zarówno przed i po każdym kontakcie z pacjentem, preferowaną zamiast preparatów na bazie alkoholu, izolacją zakażonych pacjentów w osobnym pomieszczeniu z dostępem do własnej toalety, używaniem masek, rękawiczek, dezynfekcji otoczenia, sprzętu medycznego oraz systematycznej edukacji i kontroli personelu medycznego w tym zakresie, najistotniejszą kwestią, która ma wpływ na istotną redukcję częstości CDI, jest stosowanie racjonalnej polityki antybiotykowej.<sup>15</sup> Skala problemu jest bardzo istotna, gdyż szacuje się, że około 50% antybiotyków przepisywanych ambulatoryjnie, np. w przypadku infekcji dróg oddechowych, jak i nawet aż 50% stosowanych w szpitalach, w badaniach retrospektywnych, zostało uznanych za niepotrzebne.<sup>16,17</sup> Kolejną istotną rzeczą jest konieczność unikania stosowania antybiotyków o udowodnionym większym ryzyku wystąpienia CDI, takich jak: klindamycyna, fluorochinolony czy cefalosporyny III generacji, a także niepotrzebnego wydłużania czasu trwania antybiotykoterapii. Dotyczy to w szczególności osób leczonych nerkozastępczo, u których znacznie częściej stwierdza się zapalenia płuc, posocznice, zakażenia układu moczowego czy inne infekcje związane z dostępnymi do dializy otrzewnowej i hemodializy.<sup>18</sup> Ponadto istotne w profilaktyce CDI jest stosowaniem odpowiedniej diety ubogiej w zboża, razowe pieczywo, a bogatej w warzywa i owoce, ostrożność w stosowaniu IPP i antagonistów receptora H<sub>2</sub>, ograniczając się do sytuacji,

gdy są one bezwzględnie wskazane oraz przyjmowanie probiotyków, szczególnie u chorych po przeszczepie nerki.<sup>19, 20, 21</sup>

W ostatnim czasie obserwuje się zwiększoną liczbę nowych przypadków zakażenia i związany z tym wzrost śmiertelności. Jest to najprawdopodobniej spowodowane przez nowy szczep CD, o znacznie większej niż dotychczas zjadliwości, o nazwie North American PFGE type 1 NAP1/BI/027, który wytwarza 16 razy więcej toksyny A i 23 razy więcej toksyny B, w porównaniu do poprzednio występujących szczepów. Szczep ten odpowiada za ostatnio występujące epidemie CDI, powoduje cięższy przebieg choroby i jest odpowiedzialny za wyższą śmiertelność.<sup>22</sup> Jedną z grup chorych, najbardziej narażonych, zarówno na szpitalne jak i pozaszpitalne zakażenie, są chorzy z PChN. Przyczyną tego faktu są między innymi: częste stosowanie antybiotyków oraz leków immunosupresyjnych w tej grupie chorych, konieczność stałej ambulatoryjnej dializoterapii oraz częstszą potrzebą hospitalizacji, zarówno w trybie nagłym jak i planowym, z uwagi na przewlekły charakter schorzenia. Wobec powyższego, pacjenci ci wydają się być bardziej niż przeciętnie narażone na ryzyko wystąpienia biegunki z powodu rzekomobłoniastego zapalenia jelita wywołanego przez CD. Udowodniono, że zakażenie w tej grupie chorych wpływa na wydłużenie czasu hospitalizacji, ma zwykle cięższy przebieg, zwiększa śmiertelność oraz w istotnej mierze potęguje koszty, co stanowi poważny problem i wywołuje jednocześnie potrzebę przeciwdziałania.<sup>23,24</sup> Identyfikacja czynników prognostycznych zakażenia CDI, występujących u osób z PChN, z jednej strony powinna ułatwić wskazanie, którzy pacjenci w sposób szczególnie narażeni są na wystąpienia infekcji, z drugiej zaś, pomóc w udoskonaleniu metod zapobiegania zakażeniu, co pozwoli ograniczyć śmiertelność i koszty hospitalizacji.

### **Piśmiennictwo:**

1. Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2012; 55:982-9
2. McDonald, L.C.; Gerding, D.N.; Johnson, S.; Bakken, J.S.; Carroll, K.C.; Coffin, S.E.; Dubberke, E.R.; Garey, K.W.; Gould, C.V.; Kelly, C.; et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* 2018, 66, e1–e48.
3. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2015;373:287-8

4. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108:478-98; quiz 99.
5. Mounsey A, Lacy Smith K, Reddy VC, Nickolich S. *Clostridioides difficile* Infection: Update on Management. *Am Fam Physician*. 2020 Feb 1;101(3):168-175. PMID: 32003951.
6. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015 Jan 27;313(4):398-408. doi: 10.1001/jama.2014.17103. PMID: 25626036; PMCID: PMC6561347.
7. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 7;73(5):e1029-e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549. PMID: 34164674.
8. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, Shue YK, Louie TJ, Gorbach SL. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis*. 2011 Sep;53(5):440-7. doi: 10.1093/cid/cir404. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53(12):1312. Dosage error in article text. PMID: 21844027; PMCID: PMC3156139.
9. Czepiel, J.; Krutova, M.; Mizrahi, A.; Khanafer, N.; Enoch, D.A.; Patyi, M.; Deptuła, A.; Agodi, A.; Nuvials, X.; Pituch, H.; et al. Mortality Following *Clostridioides difficile* Infection in Europe: A Retrospective Multicenter Case-Control Study. *Antibiotics* 2021, 10, 299.
10. Dudzicz, S.; Wiecek, A.; Adamczak, M. *Clostridioides difficile* Infection in Chronic Kidney Disease—An Overview for Clinicians. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 196.
11. Arriola, V.; Tischendorf, J.; Musuuza, J.; Barker, A.; Rozelle, J.W.; Safdar, N. Assessing the Risk of Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection With Proton Pump Inhibitor Use: A Meta-Analysis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2016, 37, 1408–1417.
12. Trifan, A.; Stanciu, C.; Girleanu, I.; Stoica, O.C.; Singeap, A.M.; Maxim, R.; Chiriac, S.A.; Ciobica, A.; Boiculese, L. Proton pump inhibitors therapy and risk of



- Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2017, 23, 6500–6515.
13. Chitnis, A.S.; Holzbauer, S.M.; Belflower, R.M.; Winston, L.G.; Bamberg, W.M.; Lyons, C.; Farley, M.M.; Dumyati, G.K.; Wilson, L.E.; Beldavs, Z.G.; et al. Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern. Med.* 2013, 173, 1359–1367.
  14. Campbell, K.A.; Phillips, M.S.; Stachel, A.; Bosco, J.A., III; Mehta, S.A. Incidence and risk factors for hospital-acquired Clostridium difficile infection among inpatients in an orthopaedic tertiary care hospital. *J. Hosp. Infect.* 2013, 83, 146–149.
  15. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, et al. Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1748-54.
  16. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-73
  17. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:864-7
  18. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Leivaditis K, et al. Infections in hemodialysis: a concise review - Part 1: bacteremia and respiratory infections. *Hippokratia* 2011;15:12-7
  19. Barnett JA, Gibson DL. Separating the Empirical Wheat From the Pseudoscientific Chaff: A Critical Review of the Literature Surrounding Glyphosate, Dysbiosis and Wheat-Sensitivity. *Front Microbiol.* 2020 Sep 25;11:556729. doi: 10.3389/fmicb.2020.556729. PMID: 33101230; PMCID: PMC7545723.
  20. McFarland LV, Johnson SB, Evans CT. Perils and pitfalls of probiotic quasi-experimental studies for primary prevention of Clostridioides difficile infection: A review of the evidence. *Am J Infect Control.* 2021 Mar;49(3):375-384. doi: 10.1016/j.ajic.2020.08.003. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32791261.
  21. Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecień K, Dudzicz S, Gazda M, Więcek A. The Effect of Lactobacillus plantarum 299v on the Incidence of Clostridium difficile Infection in High Risk Patients Treated with Antibiotics. *Nutrients.* 2015;7(12):10179-10188. Published 2015 Dec 4. doi:10.3390/nu7125526

22. Petrella LA, Sambol SP, Cheknis A, et al. Decreased cure and increased recurrence rates for *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic *C. difficile* BI strain. *Clin Infect Dis* 2012;55:351-7.
23. Tirath A, Tadros S, Coffin SL, et al. *Clostridium difficile* infection in dialysis patients. *J Investig Med* 2017;65:353-7
24. Pant C, Deshpande A, Anderson MP, Sferra TJ. *Clostridium difficile* infection is associated with poor outcomes in end-stage renal disease. *J Investig Med* 2012;60:529-32.

### 3. Założenia i cele pracy

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego wywołane przez CD u osób z PChN jest jedną z najczęstszych przyczyn biegunki, a liczba doniesień na temat czynników prognostycznych wystąpienia infekcji jest ograniczona. Zakażenie w tej grupie chorych przedłuża czas hospitalizacji, ma cięższy przebieg, zwiększa śmiertelność i koszty leczenia. Stąd też pilna konieczność kliniczna poszukiwania nowych i doprecyzowania już znanych czynników prognostycznych CDI występujących u osób z przewlekłą chorobą nerek, co powinno pozwolić ograniczyć śmiertelność i koszty hospitalizacji.

Celami niniejszej rozprawy doktorskiej, składającej się z trzech powiązanych tematycznie artykułów pełnotekstowych, opublikowanym w renomowanych czasopismach, w tym dwóch z Listy Filadelfiskiej są:

- 1. Wykazanie różnic klinicznych między dwiema grupami chorych, obciążonych PChN, u których ponadto wystąpiła biegunka w trakcie hospitalizacji: tymi zakażonymi CD, a tymi u których infekcji nie potwierdzono.**

Zebranie informacji na temat parametrów klinicznych, antropometrycznych, wieku, chorób współistniejących, antybiotykoterapii, przewlekłej farmakoterapii, wyników badań laboratoryjnych, długości hospitalizacji, pobycie w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz punktacji w skali Norton, Padewskiej oraz pielęgniarskiej kategorii opieki, w momencie przyjęcia do Oddziału Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, pozwoli na wskazanie odrębności między pacjentami z biegunką i PChN, u których potwierdzono dodatni test w kierunku CDI, a tymi u których test był ujemny.

- 2. Identyfikacja czynników prognostycznych wystąpienia CDI, w grupie pacjentów obciążonych PChN, u których wystąpiła biegunka podczas hospitalizacji.**

Jednoczynnikowa, a następnie wieloczynnikowa analiza wariancji pozwoli wyodrębnić parametry, które najbardziej zwiększają ryzyko CDI, jak i te, które mają najlepsze działania ochronne, co powinno z jednej strony ułatwić wskazanie, którzy pacjenci w sposób szczególny narażeni są na wystąpienie infekcji i wymagają zwiększonej czujności personelu medycznego, by zapobiec

ewentualnemu zakażeniu, z drugiej zaś, pomóc w udoskonaleniu metod zapobiegania, co powinno pozwolić ograniczyć śmiertelność i koszty hospitalizacji.

**3. Wskazanie możliwych metod zapobiegania CDI w grupie pacjentów z PChN.**

Usystematyzowanie metod zapobiegania CDI u chorych z PChN oraz ich ewentualne poszerzenie w oparciu o wyniki przeprowadzonych badań.

## 4. 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 H<sub>2</sub>, 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 wartość eGFR, masa ciała, leczenie IPP, blokerami receptora H2, lekami immunosupresyjnymi lub statynami oraz występowanie 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 punktacja 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.

## 5. 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).

## Summary

---

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.

## 6. Publikacje

- Łukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Nocińska-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2018 Vol.27 no.8 s.1081-1084
- Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Kinga Żłobicka, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: *Clostridioides difficile* infection in patients with end stage renal disease. Is it preventable? – Infekcja *Clostridioides difficile* u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Jak jej zapobiegać? *Przegl.Epidemiol.* 2020 T.74 nr 1 s.11-21
- Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Anna Ciszewska, Kornelia Krakowska, Tomasz Gołębiowski, Zbigniew Hruby.: Clinical determinants predicting *Clostridioides difficile* infection among patients with chronic kidney disease. *Antibiotics (Basel)* 2022 Vol. 11 no. 6 art. 785 [7s]

## Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease

Łukasz Lis<sup>A-F</sup>, Patryk Jerzak<sup>A,B,E,F</sup>, Andrzej Konieczny<sup>C-F</sup>, Michał Sroka<sup>A,B</sup>, Barbara Nocerń-Rychlewska<sup>E,F</sup>, Paweł Podgórski<sup>E,F</sup>, Wojciech Witkiewicz<sup>E,F</sup>, Zbigniew Hruby<sup>A,C-F</sup>

Research and Development Center, Provincial Specialist Hospital in Wrocław, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Advances in Clinical and Experimental Medicine, ISSN 1899-5276 (print), ISSN 2451-2680 (online)

Adv Clin Exp Med. 2018;27(8):1081–1084

### Address for correspondence

Andrzej Konieczny  
E-mail: andrzej\_konieczny@yahoo.com

### Funding sources

None declared

### Conflict of interest

None declared

Received on February 10, 2017

Reviewed on April 15, 2017

Accepted on April 27, 2017

### Abstract

**Background.** *Clostridium difficile* (*C. difficile*) is a Gram-positive bacillus responsible for diarrhea and colitis, mainly among hospitalized patients. It is a leading cause of nosocomial infections.

**Objectives.** The main goal of the study was to assess the risk factors of the *C. difficile* infection in patients with chronic kidney disease (CKD).

**Material and methods.** We evaluated the medical records of all patients treated at the Department of Nephrology and Renal Transplantation of the Research and Development Center in the Provincial Specialist Hospital in Wrocław, Poland, between February 2009 and May 2012, who developed diarrhea, abdominal pain and/or fever within 72 h after admission. In patients with these symptoms, an enzyme cassette immunoassay was performed to detect antigens of *C. difficile* toxins A and B in stool.

**Results.** There were 207 patients enrolled in the study, presented with the symptoms of the *C. difficile* infection. Out of these patients, 69 (33%) persons were positive for *C. difficile* toxins. Longer hospitalization time and lower initial serum albumin concentration significantly increased the risk of infection ( $p < 0.05$ ). Apart from the *C. difficile* infection, age, the number of used antibiotics, longer hospitalization time, and lower initial serum albumin concentration significantly augmented the risk of death ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** In patients with CKD, longer hospitalization time and lower serum albumin concentration significantly increased the risk of the *C. difficile* infection. The *C. difficile* infection, age, the number of used antibiotics, longer hospitalization time, and lower initial serum albumin concentration notably augmented the risk of death. Although the incidence of the *C. difficile* infection did not correlate with the estimated glomerular filtration rate (eGFR), 67% of patients who tested positive were class 5 of CKD, whereas only 5.7% were class 1.

**Key words:** malnutrition, *Clostridium difficile*, chronic renal insufficiency, pseudomembranous enterocolitis

### DOI

10.17219/acem/70809

### Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Introduction

The *Clostridium difficile* (*C. difficile*, CD) infection is the most frequent cause of diarrhea in patients treated with antibiotics who were admitted to hospital.<sup>1</sup> Whereas the course of the disease is mild in most cases, in some instances it may lead to severe dehydration, septic shock or even death.<sup>2</sup> Damage to the intestinal mucosa, initiating colorectal inflammation is caused by toxins A, B and newly diagnosed, highly virulent, toxin C.<sup>3</sup> Well-established risk factors of the CD infection include prolonged treatment with antibiotics, proton pump inhibitors (PPIs), antidepressants, advanced age, chemotherapy, immunosuppression, and long hospitalization time.<sup>4–6</sup> In recent years, a number of reports have appeared, indicating an increased incidence and morbidity of CD-associated infections in patients with chronic kidney disease (CKD).<sup>7,8</sup> These observations corroborated current clinical experience in our Department, which is why we sought to assess the incidence, morbidity and risk factors of the CD infection in our CKD patients.

## Material and methods

We evaluated the medical records of the patients hospitalized in the Department of Nephrology and Renal Transplantation of the Research and Development Center in the Provincial Specialist Hospital in Wrocław, Poland, between February 2009 and May 2012, who during their hospital stay developed symptoms indicating CD-associated enterocolitis. Qualifying symptoms were as follows: diarrhea, abdominal pain and/or fever within at least 72 h after admission to hospital. In all

patients meeting these criteria, a rapid enzyme cassette immunoassay was performed, detecting antigens of toxins A and B of *C. difficile* in stool (TOX A/B QUIK CHEK<sup>®</sup>; Techlab, Blackburg, USA). The sample material was taken with a spatula to the test tube, transferred to the test cassette and read after 15 min of incubation at room temperature.

Detailed data was accrued, pertaining to the patients' age, gender, concomitant diseases, and pharmacotherapy with the emphasis on antibiotics, PPIs and antidepressants. Laboratory tests were done in the hospital lab, using standard methods, including the measurement of serum creatinine and albumin concentrations. The shortened Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation was used to calculate the glomerular filtration rate (eGFR).

Numerical data was expressed as means and standard deviations (SD). Statistical analysis was performed utilizing the STATISTICA v. 12 software (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Normal distribution verified with the Kolmogorov-Smirnov test enabled the assessment of the differences between the 2 groups with Student's t test, the homogeneity of variations being checked with Fisher's test. In the case of nonparametric distribution, statistical importance of the differences was evaluated with the use of the Mann-Whitney U test. For quantitative data, the  $\chi^2$  analysis was done. Statistical significance cut-off level was set at  $p = 0.05$ .

## Results

A total of 207 patients were enrolled in the study (104 males and 103 females), aged 20–91 years (64.5 years  $\pm$  15.79), hospitalized at the Department of Nephrology

Table 1. Clinical features of patients tested positive and negative for CD (mean values)

Parameter	Positive result of the test for CD toxins (1)	Negative result of the test for CD toxins (2)	p-value (1) vs (2)
Number of patients	69	138	–
Age [years]	65.7	63.2	0.29
Gender, M/F	35/34	69/69	–
Body mass [kg]	73.8	77.5	0.29
Number of patients treated with antibiotics, n (%)	61 (88)	114 (82)	–
Number of antibiotics used	2.1	2.0	0.66
Duration of antibiotic therapy [days]	12.8	11.2	0.19
Number of patients with diabetes, n (%)	18 (26)	47 (34)	0.24
Number of patients treated with PPIs, n (%)	46 (66)	87 (63)	0.6
Number of patients treated with H2 blockers, n (%)	8 (11)	9 (6)	0.2
Number of patients treated with statins, n (%)	22 (31)	48 (34)	0.67
Number of patients treated with immunosuppressant drugs, n (%)	23 (33)	47 (34)	0.8
eGFR [mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ]	30.2	39.9	0.24
Serum albumin concentration at admission [g/dL]	2.95	3.43	0.000079*
Duration of hospitalization [days]	33.2	24.3	0.004319*
Number of deaths, n (%)	20 (28)	12 (8.7)	0.0001*

M – male; F – female; PPIs – proton pump inhibitors; eGFR – glomerular filtration rate; \* statistically significant.

and Renal Transplantation from February 2009 to May 2012. Patients were found to have CKD of various etiology: primary and secondary glomerulonephritis (23 cases – 11.1%); secondary nephropathies – ischemic, diabetic, obstructive (53 cases – 25.6%); acute kidney injury evolved to chronic kidney failure (24 cases – 11.6%). Of these patients, 77 (37.2%) were subjected to renal replacement therapy (RRT) (75 hemodialyses and 2 peritoneal dialyses) and 27 (13.0%) persons were kidney allograft recipients. The common feature of all these cases was impaired renal function (eGFR: 35.05 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ±12.3).

Among 207 patients demonstrating the symptoms of acute enterocolitis, in 69 (33%) persons, positive results of the cassette immunoassay for toxins A and B of CD were found.

In our study, longer hospitalization time and lower initial serum albumin concentration significantly increased the risk of infection (Table 1).

Moreover, it was demonstrated that the patients who died during the hospital stay not only more frequently tested positive for CD toxins (Table 1), but also had lower serum albumin concentration at admission, were older, were given more antibiotics during hospitalization, and their hospital stay lasted longer (Table 2). The mean morbidity coefficient for the CD infection was 12.5 per 1,000 hospitalizations.

It was not observed in the study group that lower eGFR, body weight, treatment with PPIs, H2-receptor blockers, immunosuppression, or statins, and the presence of diabetes increased significantly the risk of the CD infection. Furthermore, the length of antibiotic therapy and the number of used antibiotics did not increase considerably the risk of infection.

The stratification of CKD patients with symptoms of acute enterocolitis referring to the classes of CKD is presented in Table 3.

## Discussion

The prevalence of the CD infection in the results presented herein: 12.5/1000 hospitalizations is strikingly high when compared to the American (9/1000) and European (4.1/1000) populations, respectively.<sup>9,10</sup> Similarly, in one of the few Polish publications related to the CD infection in nephrology wards, the prevalence of 9.9/1000 hospitalizations was reported.<sup>8</sup> High prevalence of the CD infection in CKD patients of our Department confirms our observations, indicating a higher prevalence of the infection in nephrological patients when compared both to the general population and to patients hospitalized in other wards.<sup>6,11</sup> It also indicates that CKD, especially class 5, is an independent risk factor of the CD infection. The duration of hospitalization and lower serum albumin concentration at admission are significantly related to a higher frequency of the CD infection, as demonstrated in our study. Moreover, we documented an increased risk of death in CD-infected

**Table 2.** Clinical characteristics of patients deceased during hospitalization (mean values)

Parameter	Patients who died during hospitalization	Patients discharged from hospital	p-value
Number of patients	32	175	–
Age [years]	76.7	61.8	0.000001
Number of antibiotics	2.84	1.88	0.000575
Hospitalization [days]	40.4	24.7	0.000101
Serum albumin concentration at admission [g/dL]	2.56	3.07	0.039297
eGFR at admission [mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ]	17.5	34.5	0.11

eGFR – glomerular filtration rate.

**Table 3.** Classes of CKD in patients demonstrating the symptoms of acute enterocolitis

Class of CKD	Number of patients	%
1	12	5.7
2	11	5.3
3	27	13
4	21	10.1
5	136	65.7

CKD – chronic kidney disease.

patients. In our study, age, prolonged hospitalization time and lower serum albumin concentration were proven as risk factors of death. Some authors underline the importance of malnutrition, especially among older patients as one of the main agents of mortality. Thus, it is important to focus on proper nutritional therapy in patients with the CD infection.<sup>12</sup> On the other hand, the study under discussion failed to confirm the importance of many established risk factors of the CD infection, such as prolonged use of antibiotics, PPIs and immunosuppressant drugs.<sup>4,5,10,11</sup> This may be attributable to the fact that the control group in our study consisted of CD-negative patients with diarrhea, instead of all persons hospitalized in the analyzed period (the available data on the treatment of these patients was incomplete).

Recent reports concerning the impact of CKD on the prevalence of the CD infection are inconsistent. A higher risk of infection has been observed in chronically dialyzed patients,<sup>7</sup> whereas this relation has not been confirmed in CKD subjects not requiring RRT.<sup>13</sup> At least 1 report showed a higher risk of the CD infection in patients with both acute and chronic renal injury.<sup>14</sup> In the present report, it was not documented that reduced eGFR augmented the risk of the CD infection; however, the patients tested positive for CD toxins had on average eGFR lower by 9.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Moreover, the investigated group of patients was dominated by persons with class 5 CKD: 137 of 207 (65.7%) with 77 (37.2%) of them chronically dialyzed.

## Compliance with ethical standards

All procedures applied in the studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee, and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study, formal consent was not required.

## References

1. Barbut F, Corthier G, Charpak Y, et al. Prevalence and pathogenicity of clostridium difficile in hospitalized patients: A French multicenter study. *Arch Intern Med.* 1996;156:1449–1454.
2. Kyne L, Merry C, O'Connell B, Kelly A, Keane C, O'Neill D. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing.* 1999;28:107–113.
3. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005;353:2442–2449.
4. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 1998;40:1–15.
5. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial clostridium difficile infection. *Arch Intern Med.* 2010;170:784–790.
6. Keller JM, Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2014;30:79–93.
7. Eui Oh S, Lee SM, Lee YK, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2013;32:27–31.
8. Kujawa-Szewieczek A, Adamczak M, Kwiecien K, Dudzicz S, Prazak Z, Wiecek A. Analysis of *Clostridium difficile* infections in patients hospitalized at the nephrological ward in Poland. *Postepy Hig Med Dosw (online).* 2016;70:505–513.
9. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium difficile* Infections (CDI) in hospital stays, 2009. HCUP Statistical Brief #124. January, 2012. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, USA. <http://www.hcup-us.ahrq>. Accessed February 10, 2017.
10. Alcalá L, Martín A, Marin M, et al. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: Where is the problem? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E204–213.
11. Leekha S, Aronhalt KC, Sloan LM, Patel R, Orenstein R. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in a tertiary care hospital: Admission prevalence and risk factors. *Am J Infect Control.* 2013;41:390–393.
12. Zarroug N, Lewthwaite P, Beeching N, Beadsworth M. A novel algorithm for the management of clostridium difficile associated diarrhoea. *J Infect.* 2011;63:e94–e95.
13. Eddi R, Malik MN, Shakov R, Baddoura WJ, Chandran C, Debari VA. Chronic kidney disease as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Nephrology (Carlton).* 2010;15:471–475.
14. Cunney RJ, Magee C, McNamara E, Smyth EG, Walshe J. *Clostridium difficile* colitis associated with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:2842–2846.

Lukasz Lis<sup>1</sup>, Andrzej Konieczny<sup>2</sup>, Kinga Żłobicka<sup>1</sup>, Wojciech Witkiewicz<sup>1</sup>, Zbigniew Hruby<sup>1</sup>

## CLOSTRIDIODES DIFFICILE INFECTION IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE. IS IT PREVENTABLE?

### INFEKCJA CLOSTRIDIODES DIFFICILE U OSÓB ZE SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK. JAK JEJ ZAPOBIEGAĆ?

<sup>1</sup>Research and Development Center, Provincial Specialist Hospital in Wrocław, Poland

<sup>2</sup>Wrocław Medical University, Department of Nephrology and Transplantation Medicine

<sup>1</sup>Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy

<sup>2</sup>Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

#### ABSTRACT

*Clostridioides difficile* infection (CDI) is a leading cause of a healthcare-associated diarrhea worldwide. Recently, an increased number of new cases and growing mortality due to CDI have been observed. Patients suffering from end-stage renal disease (ESRD) are most exposed to CDI. It has been proven that CDI in patients receiving renal replacement therapy (RRT) significantly increases mortality, prolongs hospitalization and increases the cost of treatment. Important risk factors of CDI in ESRD patients include hospitalization or stay in an intensive care unit in the last 90 days, HIV infection, bacteremia, prolonged antibiotic therapy and hypoalbuminemia. Cirrhosis, age over 65 years, hypoalbuminemia, longer hospitalization time and use of antibiotics are significant risk factors of death. Effective methods of preventing CDI include hand hygiene with soap and water, isolation of infected patients in a private room with a dedicated toilet, the use of masks, gloves, disinfection of the environment and systematic education and control of medical personnel, as well as rational antibiotic policy. In addition, it is important to avoid antibiotics with a proven risk of CDI, caution use of proton pump inhibitors (PPI) and H2 receptor antagonists. It is also important in the prevention of CDI in people with ESRD, to apply a fast diagnostic since the onset of the first symptoms. The use of probiotics and bile acids in the primary prevention of CDI requires further research. It seems that knowledge of these factors and methods of prevention will significantly reduce morbidity and mortality due to CDI.

**Key words:** end-stage renal disease, pseudomembranous enterocolitis, *clostridioides difficile*

#### STRESZCZENIE

Zakażenie *Clostridioides difficile* (CDI) jest wiodącą przyczyną biegunki związanej z opieką zdrowotną na całym świecie. W ostatnim czasie obserwuje się zwiększoną liczbę nowych przypadków i związany z tym wzrost śmiertelności. Pacjenci cierpiący na schyłkową niewydolność nerek (ESRD) są najbardziej narażeni na CDI. Udowodniono, że zakażenie *C. difficile* u pacjentów leczonych terapią nerkozastępczą (RRT) znacznie zwiększa śmiertelność, wydłuża hospitalizację i zwiększa koszty leczenia. Ważnymi czynnikami ryzyka u pacjentów z ESRD są: hospitalizacja lub pobyt na oddziale intensywnej terapii w ciągu ostatnich 90 dni, zakażenie wirusem HIV, bakteriemia, długotrwałe leczenie antybiotykami i hypoalbuminemia. Marskość wątroby, wiek powyżej 65 lat, hypoalbuminemia, dłuższy czas hospitalizacji i stosowanie antybiotyków są istotnymi czynnikami ryzyka śmierci. Skuteczne metody zapobiegania CDI obejmują mycie rąk ciepłą wodą z mydłem, izolację zakażonych pacjentów w osobnym pomieszczeniu z dostępem do własnej toalety, stosowanie masek, fartuchów jednorazowych, rękawiczek, dezynfekcję środowiska oraz systematyczną edukację i kontrolę personelu medycznego, a także racjonalną politykę antybiotykową. Ponadto ważne jest unikanie antybiotyków o udowodnionym zwiększonym ryzyku wystąpienia infekcji oraz ostrożne stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI) i antagonistów receptora H2, ograniczając się do sytuacji, gdy są one bezwzględnie wskazane. Ważne jest także, aby wdrożyć jak najszybszą diagnostykę, w momencie pojawienia się pierwszych objawów. Zastosowanie probiotyków i kwasów żółciowych w profilaktyce pierwotnej wymaga dalszych badań. Wydaje się, że znajomość tych czynników i metod zapobiegania znacznie zmniejszy zachorowalność i umieralność z powodu CDI.

**Słowa kluczowe:** schyłkowa niewydolność nerek, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, *clostridioides difficile*



## INTRODUCTION

Pseudomembranous colitis caused by *Clostridioides difficile* is one of the most leading causes of diarrhea among hospitalized patients (1). However, more recently there has also been a significant increase in environmental (non-hospital) *C. difficile* infections (CDI) (2). Their epidemiology and risk factors are not yet fully understood; however, it is estimated that they can be as high as 41% among all CDIs (3). Among the most vulnerable patients, both for hospital and community-acquired infections are those suffering from with end-stage renal disease (ESRD) (4). The explanation for this fact is, along the others, the frequent use of antibiotics, the need for permanent outpatient dialysis, and a more frequent need for hospital admission, both urgent and planned. It has been proven that CDI in patients treated with renal replacement therapy (RRT), by hemodialysis, results in prolonged hospitalization, is usually more severe, increases mortality and significantly multiply costs. It may cause serious problem and at the same time is calling for strategies to counteract its prevalence (4).

CDI is caused by a Gram-positive, obligatory anaerobic, spore-forming bacillus, resistant to high temperature, as well as to hydrochloric acid and antibiotics. CDI is transferred by a fecal-oral route. The spores are transformed in the small intestine into vegetative forms, capable of producing toxin A and/or toxin B and binary toxin, which are the main causes of virulence of this bacterium. They cause destruction of the intestinal mucosa, which in turn leads to the development of colitis, formation of purulent membranes and diarrhea (5-7). This disease, in most cases, proceeds mildly, in some patients is asymptomatic, but can also lead to severe dehydration, hypo-albuminemia, septic shock and even death, in extremely severe cases (8). In 2005, the first strain of *C. difficile*, named North American PFGE type 1 NAP1/BI/027 was described, with significantly greater virulence producing 16 times more toxin A and 23 times more toxin B, compared to previous strains. This strain is responsible for the recent CDI outbreaks, causing more severe disease and it is responsible for higher mortality (9).

Recognized risk factors of CDI are the following: antibiotic therapy, use of proton pump inhibitors (PPIs), antidepressants, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), older age, vitamin-D deficiency, prolonged hospitalization, chronic diseases, chemotherapy, immunosuppression, gastric tube feeding and post-operative milieu in the abdominal cavity (10-12). Many studies published in recent years indicate a greater incidence rate and mortality due to CDI in patients with chronic kidney disease (CKD), especially

## WSTĘP

Rzekomoblianiaste zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile* jest jedną z najczęstszych przyczyn biegunki u pacjentów hospitalizowanych (1). Jednakże w ostatnim czasie obserwuje się również znaczny wzrost zakażeń środowiskowych (pozaszpitalnych) o etiologii *Clostridioides difficile* (2). Ich epidemiologia i czynniki ryzyka nie są jeszcze do końca poznane, jednakże szacuje się, iż mogą one stanowić nawet 41% spośród wszystkich zakażeń spowodowanych przez *Clostridioides difficile* (3). Jedną z grup chorych najbardziej narażonych, zarówno na szpitalne jak i pozaszpitalne zakażenie, są chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *End stage renal disease*) (4). Przyczyną tego faktu są m.in.: częste stosowanie antybiotyków, konieczność stałej ambulatoryjnej dializoterapii oraz częstsza potrzeba hospitalizacji, zarówno w trybie nagłym jak i planowym. Udowodniono, że zakażenie *Clostridioides difficile* (CDI, *Clostridioides diffiile infection*) u osób leczonych nerkozastępczo metodą hemodializ wpływa na wydłużenie czasu hospitalizacji, ma zwykle cięższy przebieg, zwiększa śmiertelność oraz w istotnej mierze potęguje koszty, co stanowi poważny problem i wywołuje jednocześnie potrzebę przeciwdziałania (4).

CDI jest spowodowana przez beztlenową laseczkę, wytwarzającą przetrwalniki odporne na działanie wysokiej temperatury, a także kwasu solnego i antybiotyków. Do zakażenia dochodzi drogą fekalno - oralną. Wytworzone przetrwalniki przekształcają się w jelicie cienkim w postacię wegetatywnie zdolne do wytwarzania toksyny A i/lub toksyny B oraz toksyny binarnej, które są główną przyczyną zjadliwości tej bakterii. Powodują one niszczenie śluzówki jelita, co prowadzi do rozwoju zapalenia jelita grubego, tworzenia błon rzekomych i biegunki (5-7). Choroba ta w większości przypadków przebiega łagodnie, u części chorych bezobjawowo, jednak może prowadzić również do ciężkiego odwodnienia, hipalbuminemii, wstrząsu septycznego oraz w skrajnych przypadkach zgonu (8). W 2005 roku po raz pierwszy opisano szczep *C. difficile* o znacznie większej zjadliwości, o nazwie North American PFGE type 1 NAP1/BI/027, który wytwarza 16 razy więcej toksyny A i 23 razy więcej toksyny B, w porównaniu do poprzednio występujących szczepów. Szczep ten odpowiada za ostatnio występujące epidemie CDI, powoduje cięższy przebieg choroby i jest odpowiedzialny za wyższą śmiertelność (9).

Do znanych czynników ryzyka CDI należą: antybiotykoterapia, leczenie inhibitorami pompy protonowej, stosowanie leków antydepresyjnych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), podeszły wiek, niedobór witaminy D, długi okres hospitalizacji, obecność schorzeń przewlekłych, chemioterapia,

those in the ESRD phase, in comparison to the general population (13,14).

The aim of this study is to identify risk factors of CDI outbreak in ESRD patients and to assess possible methods of prevention of its perpetuation and propagation.

For this review, original articles, meta-analyses and reviews have been considered. We searched the PubMed database for English language references published from 1990 to 2019, crossing the terms: "Clostridioides difficile" or "Pseudomembranous colitis", "End stage renal disease" and "Chronic renal failure".

#### CLOSTRIDIODES DIFFICILE INFECTION IN ESRD PATIENTS

The population of ESRD patients is constantly growing. According to the latest data from The United States Renal Data System (USRDS), in 2016 there was a total of 724 075 people suffering from ESRD, of which 457 957 required RRT by hemodialysis, 51 057 were on peritoneal dialysis (PD) and over 215 000 underwent kidney transplantation (KTx) and had a functioning graft (15). Patients on maintenance dialysis are a specific group, strongly exposed not only to hospital infection with *C. difficile* etiology but also to environmental hazards. In this group, the incidence of infection is estimated at about 4.25% and is even 2-3 times higher than in the general population (4,16). For comparison, the prevalence of the CD infection among all patients is estimated at 9/1000 (0.9%) of admissions in USA and 7.6/1000 (0.76%) in Poland (17,18). This is most likely due to the fact that patients with ESRD are more often hospitalized, require frequent use of antibiotics or intervention in the emergency department, which, as recent report has documented, may be one of the main reservoirs of *C. difficile* environmental infection (19). In addition, these patients are chronically subjected to repeated hemodialysis sessions at least three times a week, at outpatient dialysis center, which also has been recognized as risk factor of CDI (18,20). According to the data included in the USRDS, in 2016 a patient with ESRD was admitted to the hospital on average 1.7 times (15). For comparison, in the general population, this rate was 0.1 times (21). It was also shown that patients with CKD have a reduced gastric acid secretion and bacterial overgrowth, caused by abnormalities of peristalsis, which in turn facilitates bacterial colonization and subsequent occurrence of infection (22). Those factors are associated with increased susceptibility to infection of various etiologies, in the course of uremia (23).

The vast majority of recent publications confirmed that CDI in patients receiving renal replacement

immunosupresja, karmienie przez sondę żołądkową oraz stan po operacji w jamie brzusznej (10-12). Wiele badań opublikowanych w ostatnich latach, wskazuje na większą częstość występowania i śmiertelność z powodu CDI u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), a w szczególności u tych w fazie ESRD, w odniesieniu do populacji ogólnej (13,14).

W niniejszym opracowaniu zidentyfikowano czynniki ryzyka CDI w grupie pacjentów z ESRD oraz wskazano możliwe metody zapobiegania szerzenia się infekcji.

Przeanalizowano wszystkie publikacje poglądowe oraz badawcze w bazie PubMed od 1990 do 2019 roku, dostępne po wpisaniu słów kluczowych: "Clostridioides difficile", "Pseudomembranous colitis", "End stage renal disease" i "Chronic renal failure".

#### INFEKCJA CLOSTRIDIODES DIFFICILE U OSÓB ZE SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

Populacja chorych z ESRD stale rośnie. Według ostatnich danych z „The United States Renal Data System” (USRDS) w Stanach Zjednoczonych w 2016 roku odnotowano łącznie 724 075 osób chorujących na ESRD, z czego 457 957 wymagało leczenia nerko zastępczego metodą hemodializ, 51 057 było dializowanych otrzewnowo, a ponad 215 tysięcy było po przeszczepie nerki i miało funkcjonujący graft (15). Chorzy dializowani są specyficzną grupą chorych, która jest mocno narażona nie tylko na szpitalne zakażenie o etiologii *C. difficile*, ale także na środowiskowe. Częstość zakażenia szacuje się na około 4,25% i jest nawet 2-3 razy wyższa niż w ogólnej populacji (4,16). Dla porównania, częstość występowania CDI wśród wszystkich pacjentów jest szacowana na 9/1000 (0,9%) przyjęć do szpitala w Stanach Zjednoczonych czy 7,6/1000 (0,76%) przyjęć do szpitala w Polsce (17,18). Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż pacjenci z ESRD są częściej hospitalizowani, częściej wymagają zastosowania antybiotyku czy zaopatrzenia w szpitalnym oddziale ratunkowym, który jak przedstawiają ostatnie doniesienia może być jednym z głównych rezerwuarów środowiskowego zakażenia *C. difficile* (19). Poza tym pacjenci ci są przewlekle poddawani zabiegom hemodializy, przynajmniej trzy razy w tygodniu, w ambulatoryjnych stacjach dializ, co również zostało uznane za czynnik ryzyka zakażenia (18,20). Zgodnie z danymi zawartymi w USRDS, w 2016 roku pacjent z ESRD był przyjmowany do szpitala średnio 1,7 razy (15). Dla porównania, w populacji ogólnej wskaźnik ten natomiast wyniósł 0,1 raza w 2016 roku (21). Wykazano ponadto, iż chorzy z PChN mają zmniejszone wydzielanie kwasu żołądkowego oraz przerost flory bakteryjnej spowodowany przez zaburzenie perystaltyki, co z kolei ułatwia kolonizację bakterii, a następ-

therapy with dialysis, significantly increases mortality, prolongs hospitalization and significantly increases the cost of care (4,16). Pant et al. showed that among patients with ESRD, who suffered from CDI, compared to those without CDI, the duration of hospitalization is on average longer by 9 days, hospitalization costs by on average of 68 thousand dollars, and mortality even twice as high (16). In a similar publication, comparing patients with ESRD and without ESRD, infected by *C. difficile*, higher mortality, mean longer hospital stay time by 2 days (9 vs. 7 days) and higher costs of hospitalization (\$ 35 588 vs. \$ 23 505 respectively) were found (24).

In a study in ESRD patients in Mexico, it was found that the most common symptoms of CDI, except diarrhea, were abdominal pain and bloating. Fever occurred less frequently, while in additional studies, the presence of leukocytes in the stool was characteristic (25). In one of the last papers, dealing with CDI in people with ESRD, risk factors of infection, death and recurrence of infection were examined at once. It has been shown that important risk factors include hospitalization in general wards or stay in an intensive care unit in the preceding 90 days, age over 65 years, human immunodeficiency virus (HIV) infection and bacteremia. HIV infection increased this risk 2.6 times compared to sero-negative patients (4). Additional risk factors were pneumonia, rheumatoid arthritis (RA), hepatitis C virus (HCV), urosepsis, gastrointestinal tract bleeding and diabetes. Among people of Latino American origin and in African Americans, there was a lower incidence of CDI, in contrast to Caucasians, which accounted for 72.5% of all patients (4).

In addition, this study showed that cirrhosis and age over 65 years were considered as significant risk factors for death in patients with ESRD infected by *C. difficile*. The risk of death was also increased, although to a lesser extent, by peptic ulcer, leukopenia, HCV and HIV infection, hospitalization in the intensive care unit, laparotomy and gastrointestinal bleeding. Kidney transplant recipients, patients treated by peritoneal dialysis, and patients of Latino American origin were less likely to have a statistically lower risk of death in the examined group (4).

Other significant risk factors for CDI in ESRD patients may include hypoalbuminemia and prolonged hospitalization. On the other hand, hypoalbuminemia, prolonged hospitalization and more frequent use of antibiotics were considered as risk factors of death, what was shown in our previous study (13). Although it concerned patients with CKD of various stages, it should be emphasized that 67% of patients, positive for presence of *C. difficile*, had advanced chronic kidney insufficiency.

nie wystąpienie zakażenia. Czynniki te powiązane są z obniżoną odpornością w przebiegu mocznicy, przez co powodują w sposób istotny zwiększoną częstość infekcji o różnej etiologii u osób dializowanych (23).

Zdecydowana większość ostatnich publikacji potwierdziła, że CDI u osób leczonych nerkozastępczo dializami zwiększa w sposób istotny śmiertelność, wydłuża czas hospitalizacji i znacznie zwiększa koszty opieki w tej grupie chorych (4,16). Pant i wsp. wykazali, iż wśród pacjentów z ESRD, u których wystąpiło CDI, w porównaniu do tych, u których CDI nie wystąpiło, czas hospitalizacji jest średnio dłuższy o 9 dni, koszty hospitalizacji wyższe o średnio 68 tysięcy dolarów, a śmiertelność nawet dwukrotnie wyższa na niekorzyść pacjentów zakażonych (16). W podobnej publikacji, porównującej osoby z ESRD i bez schyłkowej niewydolności nerek, które były zakażone *C. difficile*, wykazano wyższą śmiertelność, średni czas pobytu dłuższy o 2 dni (9 vs 7 dni) oraz wyższy koszt hospitalizacji, na niekorzyść pacjentów z ESRD (odpowiednio \$35 588 vs \$23 505) (24).

W badaniu na pacjentach z ESRD przeprowadzonym w Meksyku, wykazano, że do najczęstszych objawów CDI, poza biegunką, należą bóle brzucha oraz wzdęcia. Gorączka występowała rzadziej, natomiast w badaniach dodatkowych, charakterystyczna była obecność leukocytów w stolcu (25). W jednej ze ostatnich prac poruszających temat CDI u osób z ESRD, zbadano jednorazowo czynniki ryzyka infekcji, zgonu a także nawrotu infekcji. Wykazano, że do istotnych czynników ryzyka należą: hospitalizacja lub pobyt na oddziale intensywnej terapii w ciągu ostatnich 90 dni, wiek > 65 lat, zakażenie HIV oraz bakteriemia. Zakażenie HIV zwiększało to ryzyko o 2,6 raza w porównaniu do osób seronegatywnych (4). Dodatkowymi czynnikami ryzyka były: zapalenie płuc, RZS, HCV, urosepsa, krwawienie z przewodu pokarmowego oraz cukrzyca. Wśród osób pochodzenia latynoamerykańskiego oraz u osób rasy czarnej, odnotowano mniejszą częstość CDI, w przeciwieństwie do rasy kaukaskiej, która stanowiła 72,5% wszystkich chorych (4). Ponadto w pracy tej wykazano, że do istotnych czynników ryzyka zgonu u pacjentów z ESRD zakażonych *C. difficile* należą marskość wątroby oraz wiek > 65 lat. Ryzyko śmierci zwiększały również, chociaż w mniejszym stopniu, choroba wrzodowa żołądka, leukopenia, zakażenie HCV i HIV, hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, laparotomia oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. Pacjenci po przeszczepieniu nerki, dializowani otrzewnowo oraz chorzy pochodzenia latynoamerykańskiego mieli statystycznie mniejsze ryzyko śmierci w badanej grupie (4).

Do kolejnych istotnych czynników ryzyka CDI u osób z ESRD, które nie zostały wymienione wyżej, może należeć hypoalbuminemia oraz dłuższy czas hospitalizacji, a do czynników ryzyka zgonu hypoalbuminemia, dłuższy czas hospitalizacji oraz większa ilość stosowanych antybiotyków, co zostało przedstawione w naszej pracy (13).

The incidence of CDI recurrence in patients with ESRD is estimated at approximately 23.6%, and the risk factors include age and Caucasians (4). Unlike the general population, in a study, published by Tirath et al., the relapse rate was neither affected by hospitalization nor its length (4).

At the moment, there are no specific recommendations regarding the treatment of CDI in subject with ESRD. First and foremost, antibiotic therapy should be discontinued as fast as possible. In the initial treatment of mild CDI either vancomycin or fidaxomicin, over metronidazole, is recommended. For fulminant CDI, vancomycin administered orally is the regimen of choice (26). However, there was no advantage of vancomycin use, compared to fidaxomicin. Furthermore, in the case of fidaxomicin treatment, a reduced number of CDIs recurrences and greater efficacy were found (27,28). However the high cost of fidaxomicin treatment, remains a major problem. Bezlotoxumab, a human monoclonal antibody, against *Clostridioides difficile* toxin B, was recently approved by FDA, to reduce CDI's recurrence in high-risk adults, receiving antibiotic therapy for CDI. Given its high cost, it should be reserved for patients, at high risk for recurrence in order to be cost-effective (29,30). Fecal transplantation is the method of choice in dialysis patients with recurrent CDI, however, data on its efficacy and safety are still inadequate (31).

#### METHODS OF PREVENTING CDI IN PATIENTS WITH ESRD AND IN THE GENERAL POPULATION

Over the past 15 years, there has been a significant increase in the incidence of CDI and also a much more severe course has been observed (32). This applies to both patients treated by hemodialysis and also to the general population. It is estimated that in the United States, CDI now accounts for as many as 15-25% of all antibiotic-related diarrhea cases, with mortality oscillating around 3-15%, with 20% relapse rate and total annual treatment cost of 4 billion dollars (33,34). There is an increasing number of deaths caused by CDI, including people with ESRD, which is primarily associated with the occurrence of an epidemic, hyper-virulent strain BI/NAP1/027 and the fact of starting RRT by increasingly elderly patients, with a number of concomitant diseases (4). Therefore, we have interested on extensive research aimed at development of effective methods for prevention of both primary and secondary infection, limiting its spread and seeking new and effective forms of therapy.

The CDI prevention strategies mainly involve methods of reducing patients' exposure to the pathogen and minimize risk factors. In addition to basic practices such as hand hygiene with soap and water, preferentially

Badanie, co prawda dotyczyło osób z PChN w różnych stadiach, natomiast należy podkreślić, że 67% pacjentów, u których test w kierunku *C. difficile* był pozytywny, miało schyłkową niewydolność nerek.

Częstość nawrotu CDI u osób z ESRD szacuje się na około 23,6%, a do czynników ryzyka zaliczono podeszły wiek oraz rasę kaukaską (4). W odróżnieniu od ogólnej populacji, w badaniu opublikowanym przez Tirath i wsp., na częstość nawrotu nie miały wpływu przebyta hospitalizacja, jak i jej długość (4).

W chwili obecnej nie ma specjalnych zaleceń odnośnie leczenia CDI u osób z ESRD. Przede wszystkim, o ile to możliwe, należy przerwać antybiotykoterapię, którą stosowano przed wystąpieniem biegunki. W leczeniu CDI o łagodnym przebiegu preferowane jest stosowanie wankomycyny lub fidaksomycyny nad metronidazolem. W postaciach o ciężkim przebiegu wankomycyna powinna być lekiem pierwszego rzutu, chociaż nie wykazano przewagi leczenia fidaksomycyną w porównaniu do wankomycyny (26). W przypadku stosowania fidaksomycyny stwierdzono jednak zmniejszoną liczbę nawrotów *C. difficile* oraz większą skuteczność w przypadku konieczności kontynuowania pierwotnej antybiotykoterapii (27,28). Istotnym problemem jednak pozostaje wysoki koszt leczenia tym lekiem. Bezlotoxumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko toksynie B *Clostridioides difficile* zostało w ostatnim czasie zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w leczeniu u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem nawrotu CDI. Biorąc pod uwagę wysoki koszt leczenia, lek ten jest zarezerwowany jedynie dla pacjentów narażonych na wysokie ryzyko nawrotu choroby (29,30). Przeszczep kału jest metodą z wyboru u osób dializowanych z nawracającą infekcją *Clostridioides difficile*, jednak dane na temat jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są niewystarczające (31).

#### METODY ZAPOBIEGANIA INFEKCJI CLOSTRIDIODES DIFFICILE U OSÓB ZE SCHYŁKOWĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK I W POPULACJI OGÓLNEJ

W ciągu ostatnich 15 lat doszło do znacznego wzrostu częstości CDI, obserwowany jest również znacznie cięższy ich przebieg (32). Dotyczy to zarówno osób leczonych nerkozastępczo metodą hemodializ, jak również populacji ogólnej. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych CDI stanowi obecnie nawet 15-25% wszystkich przypadków biegunek związanych z antybiotykoterapią, że śmiertelnością oscylującą w granicach 3-15%, częstością nawrotów 20% i całkowitym rocznym kosztem leczenia wynoszącym 4 biliony dolarów (33,34). Ponadto obserwowana jest wzrastająca liczba zgonów wywołanych przez CDI, m.in. u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, co wiąże się w pierwszym rzędzie z występowaniem epidemicznego,

instead of alcohol-based hand hygiene products, before and after contact of a patient with CDI, isolation of infected patients in a private room with a dedicated toilet, the use of masks, gloves, disinfection of the environment, medical equipment and systematic education and control of medical personnel, nonetheless the most important factor, impacting on a significant reduction in CDI frequency, appears to be rational antibiotics policy (35). The scale of the problem is very important, as it is estimated that approximately 50% of outpatient antibiotics, employed in case of respiratory tract infections, and even as much as 50% of antibiotics used in hospitals, have been considered as unnecessary (36,37). In studies analyzing the use of antibiotics in dental prophylaxis, it was shown that in about 59% of cases the use of antibiotics was not accordant with the current guidelines (19). These findings indicate how important is to create effective programs, aimed at reducing the use of unwarranted antibiotic therapy (antibiotic stewardship program). For this purpose, special infection teams have been established in hospitals, with the purpose of education, to ensure compliance with current guidelines, in order to reduce the problem of the antibiotics abuse. It is estimated that this strategy would result in reduction of infections caused by *C. difficile*, even by 52%. These activities would apply not only to nosocomial infections but also to the increasing incidence of environmental infections (35). It is worth mentioning that these measures would also limit the incidence of other infections, such as those caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or *Pseudomonas aeruginosa* resistant to fluoroquinolones.

Another important guideline to avoid use of antibiotics with proven risk of CDI, such as: clindamycin, fluoroquinolones or third generation cephalosporins, as well as unnecessarily prolonging duration of therapy with these drugs. This applies in particular to patients on maintenance dialysis who are more frequently diagnosed with pneumonia, sepsis, urinary tract infections and other infections associated both with peritoneal dialysis and hemodialysis (38). Recent studies have shown differences in the effect of various antibiotics on the incidence of CDI, depending on whether they were used in hospital or outpatient treatment. It has been documented that in the case of hospitalization, the use of clindamycin, cephalosporin, fluoroquinolones or carbapenems increases the risk of CDI twice, whereas in the case of ambulatory treatment, the risk increases about 8–20 times for clindamycin and 3–5 times for cephalosporin and fluoroquinolones. Another study showed that macrolides increase the risk of CDI twice in outpatient settings, but do not affect the frequency of infection in a hospital setting. On the other hand, there was no increased risk of infection

hiper-wirulentnego szczepu BI/NAP1/027 oraz faktem rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego przez coraz starszych pacjentów, którzy ponadto obciążeni są licznymi schorzeniami dodatkowymi (4). W związku z powyższym, trwają szeroko zakrojone badania mające na celu opracowanie skutecznych metod prewencji pierwotnej i wtórnej zakażenia, ograniczenia rozprzestrzeniania oraz poszukiwania nowych i skutecznych form terapii.

Strategia zapobiegania CDI obejmuje głównie metody zmniejszające ekspozycję pacjentów na patogen oraz minimalizujące czynniki ryzyka. Poza podstawowymi praktykami, takimi jak: mycie rąk ciepłą i bieżącą wodą z mydłem przed i po każdym kontakcie z pacjentem, preferowaną zamiast preparatów na bazie alkoholu, izolacją zakażonych pacjentów w osobnym pomieszczeniu z dostępem do własnej toalety, używaniem masek, rękawiczek, dezynfekcji otoczenia, sprzętu medycznego oraz systematycznej edukacji i kontroli personelu medycznego w tym zakresie, najistotniejszą kwestią, która ma wpływ na istotną redukcję częstości CDI, jest stosowanie racjonalnej polityki antybiotykowej (35). Skala problemu jest bardzo istotna, gdyż szacuje się, że około 50% antybiotyków przepisywanych ambulatoryjnie, np. w przypadku infekcji dróg oddechowych, jak i nawet aż 50% stosowanych w szpitalach, w badaniach retrospektywnych zostało uznanych za niepotrzebne (36,37). W badaniach analizujących stosowanie antybiotykoterapii w profilaktyce w stomatologii wykazano, że w około 59% przypadków było ono niezgodne z aktualnymi wytycznymi (19). To pokazuje, jak istotne jest stworzenie skutecznych programów mających na celu ograniczenie stosowania niezasadnej antybiotykoterapii (*antibiotic stewardship program*). W tym celu w szpitalach powoływane są specjalne zespoły do spraw zakażeń, które poprzez edukację, a także czuwanie nad przestrzeganiem aktualnych wytycznych, zmarginalizowałyby problem nadużywania antybiotyków. Szacuje się, że takie działania mogłyby skutkować redukcją zakażeń wywołanych przez *C. difficile* nawet o 52% i dotyczyłoby to nie tylko zakażeń szpitalnych, ale także wzrastającej częstości występowania zakażeń środowiskowych (35). Warto nadmienić, że działania te ograniczyłyby również częstość występowania innych infekcji, takich jak metycylinopornego gronkowca złocistego MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) czy *Pseudomonas aeruginosa* opornego na fluoro-chinolony.

Kolejną istotną rzeczą jest konieczność unikania stosowania antybiotyków o udowodnionym większym ryzyku infekcji *C. difficile*, takich jak: klindamycyna, fluorochinolony czy cefalosporyny III generacji, a także niepotrzebnego wydłużania czasu trwania antybiotykoterapii. Dotyczy to w szczególności osób dializowanych, u których znacznie częściej stwierdza się zapalenia płuc, posocznice, zakażenia układu moczowego czy inne infekcje związane z dostęпами do dializy otrzewnowej i hemodializy (38). W ostatnich badaniach

when using tetracycline and aminoglycosides, both in the hospital and outpatient settings (39-42). This work shows that sensible selection of antibiotics may reduce the risk of CDI, in particular in patients at high risk such as dialyzed patients.

It is also important to notice, that most studies have confirmed the effect of PPIs and H2 receptor antagonists, on the increased risk of CDI in the general population (43-46). These drugs are estimated to increase the risk of infection about 1.7–2.3 times (47). However, there are also reports that did not confirm this relationship (48). Given the widespread abuse of above-mentioned drugs and the simultaneous reduced gastric acid secretion in dialysis patients, caution in their use is recommended, limiting to situations where they are absolutely necessary. This could significantly contribute to the reduction of CDI in both dialysis patients and in the general population.

Another important issue in preventing the spread of CDI is the need of obtaining the material for examination as soon as possible. Slowing down this process delays the patient's isolation and increases the risk of disease transmission. Therefore, it is necessary to establish an appropriate procedure preventing delays both in the diagnosis of CDI and implementation of appropriate preventive and therapeutic measures.

Methods of preventing CDI, whose efficacy and role is not yet fully understood, or the results of the conducted tests are ambiguous, are the use of probiotics and bile acid compounds. In the case of probiotics, there are currently no recommendations for their routine use. However, there is moderate documented evidence on their effectiveness in the prevention of primary infection (32,49-51). There is also insufficient evidence for their effectiveness in secondary prevention. In the recent paper, concerning the role of probiotics in CDI prevention, in the nephrology and transplantation ward, a significant decrease of the CDI incidence after administration of *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v) was observed and subsequently significant increase after cessation of the above-mentioned prophylaxis (52). Bile acid compounds, by shaping gut physiological flora, could be crucial in both primary and secondary prevention of infection, but to confirm this, further research is necessary (49).

See et al. found that the presence of a tunneled catheter for hemodialysis or arteriovenous fistula, made by the use of graft, significantly increased the risk of CDI, compared to arteriovenous fistula made from patient's own vessels (20). However, this may be because vascular accesses types, described above, are used in patients who are more burdened and therefore require more frequent hospitalization, than those in whom native vessels fistula.

wykazano różnice we wpływie różnych antybiotyków na częstość CDI, w zależności od tego, czy były one stosowane w leczeniu szpitalnym czy ambulatoryjnie. Udowodniono, że w przypadku hospitalizacji zastosowanie klindamycyny, cefalosporyn, fluorochinolonów lub karbapenemów zwiększa ryzyko CDI dwukrotnie, natomiast w przypadku leczenia ambulatoryjnego ryzyko to rośnie około 8-20 razy dla klindamycyny i 3-5 razy dla cefalosporyn i fluorchinolonów. W innym badaniu wykazano, że makrolidy zwiększają dwukrotnie ryzyko CDI w warunkach ambulatoryjnych, natomiast nie mają wpływu na częstość zakażenia w warunkach szpitalnych. Natomiast nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zakażenia w przypadku stosowania tetracyklin i aminoglikozydów, zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych (39-42). Prace te dowodzą, że rozsądny dobór antybiotykoterapii może zmniejszać ryzyko CDI, w szczególności u pacjentów z dużej grupy ryzyka jak pacjenci dializowani.

Istotne znaczenie ma również fakt, że większość badań potwierdziło wpływ inhibitorów pompy protonowej (IPP) i antagonistów receptora H2 na wzrost ryzyka CDI w populacji ogólnej (43-46). Szacuje się, że leki te zwiększają ryzyko wystąpienia zakażenia 1,7-2,3 razy (47). Istnieją jednak doniesienia, które nie potwierdziły tego związku (48). Zważywszy na fakt powszechnego nadużywania tych leków oraz jednocześnie zmniejszone wydzielanie kwasu żołądkowego u osób dializowanych wynikające z zaburzeń perystaltyki w przebiegu PChN, zaleca się ostrożność w ich stosowaniu, ograniczając się do sytuacji, gdy są one bezwzględnie wskazane. Mogłoby to w istotnej mierze przyczynić się do redukcji CDI zarówno u osób dializowanych jak i w populacji ogólnej.

Następną istotną sprawą w zapobieganiu rozprzestrzeniania się CDI jest kwestia jak najszybszego pobrania materiału do badania w przypadku podejrzenia infekcji, a w przypadku potwierdzenia zakażenia niezwłoczne powiadomienie personelu oddziału szpitalnego czy stacji dializ o wyniku pozytywnym. Spowolnienie tego procesu opóźnia izolację chorego i zwiększa ryzyko transmisji choroby. Niezbędne jest zatem stworzenie odpowiedniej procedury, która zapobiegalaby opóźnieniom zarówno w rozpoznaniu CDI oraz podjęciu odpowiednich działań prewencyjnych i terapeutycznych.

Do kolejnych sposobów zapobiegania CDI, których skuteczność i rola nie jest jeszcze do końca poznana lub wyniki przeprowadzanych badań są niejednoznaczne, należy stosowanie probiotyków i związków kwasów żółciowych. W przypadku probiotyków nie ma obecnie zalecenia ich rutynowego stosowania. Istnieją jednak umiarkowane dowody (*moderate evidence*) na ich skuteczności w profilaktyce pierwotnej zakażenia (32,49-51). Brak jest również wystarczających dowodów na ich skuteczność w profilaktyce wtórnej.

Lukasz Lis, Andrzej Konieczny i inni

Table.1 The main methods of CDI prevention

The main methods of CDI prevention	
1	Hand hygiene before and after contact of a patient with CDI and after removing gloves, with either soap and water or an alcohol-based hand hygiene product. Handwashing with soap and water is preferred in routine and endemic settings or if there is direct contact with feces and an area where fecal contamination is likely - given the increased efficacy of spore removal.
2	Accommodate patients with CDI in a private room with a dedicated toilet, to decrease transmission to other patients. If there is a limited number of private single rooms, prioritize patients with stool incontinence for placement in private rooms. If cohorting is required, it is recommended to cohort patients infected or colonized with the same organism(s).
3	Use gloves and gowns on entry to a room of a patient with CDI and while caring for patients with CDI. Continue contact precautions for at least 48 hours after diarrhea has resolved.
4	Use disposable patient equipment when possible and ensure that reusable equipment is thoroughly cleaned and disinfected.
5	Obtain the material for CDI examination as soon as possible.
6	Systematic education and control of medical personnel.
7	Use antibiotics rationally. Avoid those with proven risk of CDI (fluoroquinolones, clindamycin and cephalosporins), if it's possible. Implement an antibiotic stewardship program.
8	Cautious use PPIs and H2 receptor antagonists, limiting to situations where they are absolutely necessary.

A significant percentage of recent research on CDI focuses on new antibacterial agents, such as cadazolid, surtomycin, ridinilazole, LFF571, ramoplanin, CRS3123, fusidic acid, nitazoxanide, rifampin, rifaximin, tigecycline, auranofin, NVB302, thuricin CD, lacticin 3147 and acyldepsipeptide antimicrobials, as well as new treatment methods for recurrent CDI, such as non-toxicogenic *C. difficile* strains, monoclonal antibodies against toxins A and B (actoxumab and bezlotoxumab) and vaccines. However, it should be remembered that primary prevention (Table 1) is the most important and it arrests mainly the escalation of CDI.

#### SUMMARY

CDI is a serious problem for patients with both with ESRD and in the general population, associated with high costs of treatment. Patients on dialysis are a special group of patients, in whom the disease is associated with a more severe course, greater mortality and the number of complications. Knowledge of risk factors and methods of prevention, which were presented in the above study, are the basic tools to combat the epidemic of nosocomial and non-hospital infections with *C. difficile* etiology. Rational antibiotic therapy, aseptic behavior, rapid diagnosis from the onset of first symptoms and systematic education of patients and medical personal, could significantly reduce morbidity and mortality due to CDI, and significantly reduce the costs associated with hospitalization.

W jednej z nowszych prac dotyczącej roli probiotyków w zapobieganiu CDI na oddziale nefrologii i transplantologii zaobserwowano znaczny spadek występowania CDI po zastosowaniu profilaktyki pod postacią *Lactobacillus plantarum 299v (LP299v)*, a następnie znaczny wzrost zachorowań po zaprzestaniu stosowania probiotyku (52). Związki kwasów żółciowych, poprzez kształtowanie flory fizjologicznej jelit, mogłyby mieć kluczowe znaczenie zarówno w profilaktyce pierwotnej i wtórnej zakażenia, jednak, aby to potwierdzić, niezbędne są kolejne badania (49).

W publikacji *See i* wsp. stwierdzono, że obecność cewnika tunelizowanego do hemodializ lub zespolenia tętniczko-żylnego wykonanego z zastosowaniem protezy, zwiększały w sposób istotny ryzyko CDI, w porównaniu do przetoki tętniczko-żylniej z własnych naczyń (20). Może to być związane z tym, że opisane powyżej dostępy naczyniowe stosuje się u pacjentów bardziej obciążonych i przez to wymagających częstszej hospitalizacji.

Znaczny odsetek ostatnich badań dotyczących infekcji *C. difficile* skupia się na nowych lekach przeciwbakteryjnych, takich jak: cadazolid, surtomycin, ridinilazole, LFF571, ramoplanin, CRS3123, fusidic acid, nitazoxanide, rifampin, rifaximin, tigecycline, auranofin, NVB302, thuricin CD, lacticin 3147 and acyldepsipeptide antimicrobials, jak i nowych metodach leczenia nawracającego CDI takich jak niezdadliwe szczepy *C. difficile*, przeciwciała monoklonalne przeciwko toksynie A i B (actoxumab i bezlotoxumab) oraz szczepionkach. Należy jednak pamiętać, że to profilaktyka pierwotna (Tab.1) jest najważniejsza i to ona zapobiega przede wszystkim eskalacji zakażenia *C. difficile*.

Tabela 1. Główne metody zapobiegania CDI

Główne metody zapobiegania CDI	
1	Mycie rąk pod bieżącą i ciepłą wodą z mydłem lub środkami do higieny rąk na bazie alkoholu, po zdjęciu rękawiczek oraz przed i po kontakcie z pacjentem z CDI. Używanie wody z mydłem jest preferowane w oddziałach z utrzymującym się wysokim poziomem zapadalności lub jeśli istnieje bezpośredni kontakt z kałem czy strefą, w której prawdopodobne jest jej zanieczyszczenie – ze względu na zwiększoną skuteczność w usuwaniu zarodników.
2	Izolowanie pacjentów z CDI w jednoosobowych salach z własną łazienką i toaletą celem zmniejszenia ryzyka transmisji zakażenia. Jeśli liczba takich sal jest ograniczona, priorytet mają pacjenci z nietrzymaniem stolca. W przypadku wymaganej kohortacji, zalecana jest kohortacja pacjentów zakażonych lub skolonizowanych jednocześnie tym samym drobnoustrojem.
3	Używanie rękawiczek, masek, fartucha ochronnego od chwili wejścia do sali pacjenta z CDI i podczas opieki nad tym pacjentem. Należy stosować środki ostrożności przez co najmniej 48 godzin po ustąpieniu biegunki.
4	Używanie jednorazowego sprzętu, jeśli to możliwe i upewnianie się, że sprzęt wielokrotnego użytku jest dokładnie czyszczony i dezynfekowany.
5	W przypadku podejrzenia CDI należy pobrać materiał do badania tak szybko, jak to możliwe.
6	Systematyczna edukacja i kontrola personelu medycznego.
7	Racjonalne stosowanie antybiotyków. Jeśli to możliwe, należy unikać tych z udowodnionym zwiększonym ryzykiem CDI (fluorochinolonów, klindamycyny oraz cefalosporyn). Wprowadzenie programu ochrony antybiotyków.
8	Ostrożne stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) i antagonistów receptora H2, ograniczając się do sytuacji, gdy są one bezwzględnie wskazane.

## REFERENCES

- Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2012;55:982-9.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med 2015;372:825-34.
- Dubberke ER, Nyazee HA, Yokoe DS, et al. Implementing automated surveillance for tracking *Clostridium difficile* infection at multiple healthcare facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:305-8.
- Tirath A, Tadros S, Coffin SL, et al. *Clostridium difficile* infection in dialysis patients. J Investig Med 2017;65:353-7.
- Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2015;373:287-8.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. 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;31:431-55.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478-98; quiz 99.
- Lo Vecchio A, Zacur GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:1-9.

## PODSUMOWANIE

CDI to poważny problem pacjentów zarówno z ESRD, jak i ogólnej populacji związany z dużymi kosztami leczenia. Chorzy dializowani są szczególnie grupą chorych u których zachorowanie wiąże się z cięższym przebiegiem choroby oraz większą śmiertelnością i ilością powikłań. Znajomość czynników ryzyka oraz metod zapobiegania, które przedstawiliśmy w tej pracy, to podstawowe narzędzia walki z epidemią zakażeń szpitalnych jak i pozaszpitalnych o etiologii *Clostridioides difficile*. Wydaje się, że racjonalna antybiotykoterapia, zachowanie zasad aseptyki, szybka diagnoza od pojawienia się pierwszych objawów oraz systematyczna edukacja pacjentów oraz personelu medycznego mogłyby zmniejszyć w sposób znaczący zachorowalność i śmiertelność z powodu CDI, a także w sposób istotny zredukować koszty leczenia.

- Petrella LA, Sambol SP, Cheknis A, et al. Decreased cure and increased recurrence rates for *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic *C. difficile* BI strain. Clin Infect Dis 2012;55:351-7.
- Daniel A, Rapose A. The evaluation of *Clostridium difficile* infection (CDI) in a community hospital. J Infect Public Health 2015;8:155-60.
- Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med 2010;170:784-90.



12. Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, et al. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:626-34.
13. Lis L, Jerzak P, Konieczny A, et al. Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:1081-4.
14. Eui Oh S, Lee SM, Lee YK, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2013;32:27-31.
15. System USRD. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2018.
16. Pant C, Deshpande A, Anderson MP, Sferra TJ. *Clostridium difficile* infection is associated with poor outcomes in end-stage renal disease. *J Investig Med* 2012;60:529-32.
17. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium Difficile* Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD)2006.
18. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011;377:63-73.
19. Guh AY, Adkins SH, Li Q, et al. Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection in Adults: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx171.
20. See I, Bagehi S, Booth S, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* Infections at an Outpatient Hemodialysis Facility-Michigan, 2012-2013. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:972-4.
21. 1999 - 2016 AHA Annual Survey.
22. Kim SC, Seo MY, Lee JY, et al. Advanced chronic kidney disease: a strong risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Korean J Intern Med* 2016;31:125-33.
23. Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:255-65.
24. Goyal A, Chatterjee K, Yadlapati S, Rangaswami J. Impact of end stage kidney disease on costs and outcomes of *Clostridium difficile* infection. *Int J Infect Dis* 2017;62:8-9.
25. Morfin-Otero R, Garza-Gonzalez E, Garcia Garcia G, et al. *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease in Mexico. *Clin Nephrol* 2018;90:350-6.
26. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66:987-94.
27. Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, et al. Renal impairment and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in two randomized trials. *Am J Nephrol* 2013;38:1-11.
28. Rubio-Terres C, Cobo Reinoso J, Grau Cerrato S, et al. Economic assessment of fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) in special populations (patients with cancer, concomitant antibiotic treatment or renal impairment) in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2213-23.
29. Alonso CD, Mahoney MV. Bezlotoxumab for the prevention of *Clostridium difficile* infection: a review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist* 2019;12:1-9.
30. Chahine EB, Cho JC, Worley MV. Bezlotoxumab for the Prevention of *Clostridium difficile* Recurrence. *Consult Pharm* 2018;33:89-97.
31. Lahtinen P, Mattila E, Anttila VJ, et al. Faecal microbiota transplantation in patients with *Clostridium difficile* and significant comorbidities as well as in patients with new indications: A case series. *World J Gastroenterol* 2017;23:7174-84.
32. Cooper CC, Jump RL, Chopra T. Prevention of Infection Due to *Clostridium difficile*. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:999-1012.
33. Evans CT, Safdar N. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2015;60 Suppl 2:S66-71.
34. Davies KA, Ashwin H, Longshaw CM, et al. Diversity of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in Europe: results from the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID), 2012 and 2013. *Euro Surveill* 2016;21.
35. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, et al. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1748-54.
36. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-73.
37. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:864-7.
38. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Leivaditis K, et al. Infections in hemodialysis: a concise review - Part 1: bacteremia and respiratory infections. *Hippokratia* 2011;15:12-7.

39. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, et al. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired Clostridium difficile Infection: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36:132-41.
40. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2326-32.
41. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2013;68:1951-61.
42. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014;69:881-91.
43. Gordon D, Young LR, Reddy S, et al. Incidence of Clostridium difficile infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. J Hosp Infect 2016;92:173-7.
44. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:1011-9.
45. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent Clostridium difficile Infection. JAMA Intern Med 2015;175:784-91.
46. Tleyjeh IM, Abdulhak AB, Riaz M, et al. The association between histamine 2 receptor antagonist use and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013;8:e56498.
47. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2017;23:6500-15.
48. Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, et al. Acid suppression therapy does not predispose to Clostridium difficile infection: the case of the potential bias. PLoS One 2014;9:e110790.
49. Cataldo MA, Granata G, Petrosillo N. Clostridium difficile infection: new approaches to prevention, non-antimicrobial treatment, and stewardship. Expert Rev Anti Infect Ther 2017;15:1027-40.
50. Evans CT, Johnson S. Prevention of Clostridium difficile Infection With Probiotics. Clin Infect Dis 2015;60 Suppl 2:S122-8.
51. Carvour ML, Wilder SL, Ryan KL, et al. Predictors of Clostridium difficile infection and predictive impact of probiotic use in a diverse hospital-wide cohort. Am J Infect Control 2019;47:2-8.
52. Dudzicz S, Kujawa-Szewieczek A, Kwiecien K, et al. Lactobacillus plantarum 299v Reduces the Incidence of Clostridium difficile Infection in Nephrology and Transplantation Ward-Results of One Year Extended Study. Nutrients 2018;10.

Received: 24.10.2019

Accepted for publication: 15.02.2020

Otrzymano: 24.10.2019 r.

Zaakceptowano do publikacji: 15.02.2020 r.

**Adres do korespondencji:**

**Address for correspondence:**

Zbigniew Hruby MD, PhD  
 Department of Nephrology, Diabetology and  
 Transplantology  
 Voivodeship Speciality Hospital  
 73a, Kamińskiego Street  
 51-124 Wrocław, Poland  
 tel. +048 603 805 207  
 e-mail: Hruby@wssk.wroc.pl

Article

## Clinical Determinants Predicting *Clostridioides difficile* Infection among Patients with Chronic Kidney Disease

Lukasz Lis <sup>1,2</sup>, Andrzej Konieczny <sup>3,\*</sup>, Michał Sroka <sup>1</sup>, Anna Ciszewska <sup>4</sup>, Kornelia Krakowska <sup>3</sup>, Tomasz Gołębiowski <sup>3</sup> and Zbigniew Hruby <sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Research and Development Center, Department of Nephrology, Provincial Specialist Hospital, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław, Poland; lislukasz@gmail.com (L.L.); michal.sroka@wssk.wroc.pl (M.S.); zhruby@wssk.wroc.pl (Z.H.)

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, University Hospital, Witosza 23, 45-401 Opole, Poland

<sup>3</sup> Department of Nephrology and Transplantation Medicine, Wrocław Medical University, Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland; komeliakrakowska006@gmail.com (K.K.); tomasz.golebiowski@umw.edu.pl (T.G.)

<sup>4</sup> Department of Intensive Care and Anesthesiology, Provincial Specialist Hospital, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław, Poland; aniaa.ciszewska@gmail.com

<sup>5</sup> Department of Clinical Nursing, Wrocław Medical University, Bartla 5, 51-618 Wrocław, Poland

\* Correspondence: andrzej.konieczny@umw.edu.pl; Tel: +48-717332536

**Abstract:** The majority of recently published studies indicate a greater incidence rate and mortality due to *Clostridioides difficile* infection (CDI) in patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of this study was to assess the clinical determinants predicting CDI among hospitalized patients with CKD and refine methods of prevention. We evaluated the medical records of 279 patients treated at a nephrological department with symptoms suggesting CDI, of whom 93 tested positive for CDI. The survey showed that age, poor kidney function, high Padua prediction score (PPS) and patients' classification of care at admission, treatment with antibiotics, and time of its duration were significantly higher or more frequent among patients who suffered CDI. Whereas BMI, Norton scale (ANSS) and serum albumin concentration were significantly lowered among CDI patients. In a multivariate analysis we proved the stage of CKD and length of antibiotics use increased the risk of CDI, whereas higher serum albumin concentration and ANSS have a protective impact.

**Keywords:** *Clostridioides difficile*; chronic kidney disease; malnutrition; pseudomembranous enterocolitis



Citation: Lis, L.; Konieczny, A.; Sroka, M.; Ciszewska, A.; Krakowska, K.; Gołębiowski, T.; Hruby, Z. Clinical Determinants Predicting *Clostridioides difficile* Infection among Patients with Chronic Kidney Disease. *Antibiotics* **2022**, *11*, 785. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060785>

Academic Editor: Guido Granata

Received: 10 May 2022

Accepted: 8 June 2022

Published: 8 June 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

*Clostridioides difficile* infection (CDI) is caused by a Gram-positive, anaerobic, spore-forming bacillus, the most prevalent cause of a nosocomial diarrhea worldwide [1]. It is transferred by a fecal–oral route and can have either a mild course or progress to a life-threatening colitis, with diarrhea, abdominal pain, dehydration, fever, and subsequent circulatory shock [2].

Antibiotic treatment, older age, and hospitalization belong to the most significant risk factors for CDI [3,4]. The other well-defined clinical conditions, predisposing to CDI, include an inflammatory bowel disease, malignant tumors, transplantations, and chronic kidney disease (CKD) [3,5].

The influence of proton pump inhibitors (PPI) on the incidence of CDI remains controversial. Several studies have found a significant association between PPI treatment and CDI [6,7]; however, there are also a number of papers where such correlation was not proven [8,9].

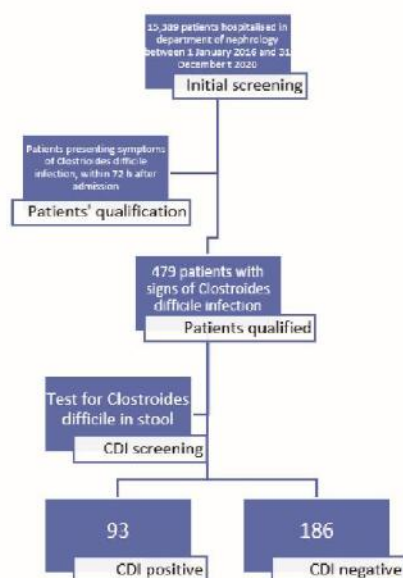
Although the estimated burden of *Clostridioides difficile* (CD) health care-associated infections decreased in the United States by an adjusted 24% from 2011 to 2017 [10], it has been still recognized as a leading cause of infection among hospitalized patients and a considerable threat to public health globally [11].

Some of the most vulnerable patients are those suffering from CKD and in particular with end-stage renal disease (ESRD), despite the implementation of CDI prevention strategies [12]. The majority of recently published studies indicate a greater incidence rate and mortality due to CDI in CKD, especially among those with ESRD, in comparison to the general population [13–15]. It also results in a significant increase in the treatment costs and prolonged hospitalization time [16].

The main aim of this paper was to assess clinical determinants for predicting CDI among hospitalized patients with CKD and refine methods of prevention to combat the epidemic of nosocomial infections with CD etiology.

## 2. Materials and Methods

This was a single center, retrospective study, including data of 15,389 patients hospitalized in a department of nephrology, between 1 January 2016 and 31 December 2020, who developed symptoms indicating CDI. A flowchart presenting initial qualification, the screening of patients, and assignment to CDI positive and CDI negative groups is presented in Figure 1.



**Figure 1.** Patients' screening and recruitment.

Qualifying symptoms were diarrhea (>3 stools per day) and abdominal pain and/or fever [2]. Although we based on definition of CDI provided by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), we included only patients who developed the symptoms within at least 72 h after admission.

In all patients a rapid enzyme cassette immunoassay was performed, detecting the antigens of toxins A and B of CD in stool (TOX A/B QUIK CHEK®; Techlab, Blackburg, VA, USA).

The exclusion criteria were missing clinical data, length of stay (LOS) shorter than 3 days, or admission from another hospital.

The following data were assessed: patients' age; gender; body mass index (BMI); presence of concomitant diseases; length of stay (LOS); stay in an emergency department (ER) directly before admission; presence of acute kidney injury (AKI), defined according

to the KDIGO [17]; and pharmacotherapy with the emphasis on antibiotics, proton pump inhibitors (PPI), statins, probiotics, and immunosuppression.

At admission each patient was assessed using the Norton scale (ANSS) and the classification of patient care, evaluated by the ward nurse, and the Padua prediction score (PPS), assessed by the physician.

ANSS assesses the risk of pressure sores during hospitalization. It consists of five variables: physical and mental condition, activity, mobility, and incontinence. Each domain is graded from 1 to 4 points and final admission ANSS ranges between 5 and 20 points and an ANSS  $\leq 14$  is considered as being low [16].

The classification of patient care is a clinical tool used for managing and planning the allocation of nursing staff in accordance with the nursing care needs. It is subdivided into four classifications, namely: 1—self-care patient, 2—partial care patient, 3—complete care patient, 4—critical care patient.

The PPS identifies admitted patients at a high risk for venous thromboembolism (VTE) and who would benefit from thromboprophylaxis. In the PPS, the risk profile for VTE is calculated using 11 common risk factors [18]. Each risk factor is weighted according to a point scale. A high risk of VTE is defined as a cumulative score  $\geq 4$  and a low risk as  $< 4$  [18].

Laboratory tests were performed in the hospital laboratory using standard methods, including the concentration of serum creatinine (sCr), serum urea, and albumin (ALB). The shortened Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation was used to calculate the estimated glomerular filtration rate (eGFR) [18].

Statistical analysis was performed utilizing the STATISTICA ver. 12 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Numerical data were expressed as mean and standard deviations (SD). Normal distribution was verified with the Kolmogorov–Smirnov test, which enabled the assessment of the differences between the two groups with Student's *t* test, the homogeneity of variations being checked with Fisher's test. In case of non-linear distribution, statistical importance of the differences was evaluated with the use of the U Mann–Whitney test. For quantitative data,  $\chi^2$  analysis was performed. The influence of the parameters of CDI occurrence was tested with the implementation of logistic regression. The statistical significance cut-off level was set at  $p = 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. Patients' Baseline Characteristic

A total number of 279 patients, aged 68 years, 124 (44%) women and 155 (66%) men, were enrolled in the study, of whom 93 (33%) had proven CDI and 186 were without CDI. All patients presented symptoms suggesting CDI, e.g., diarrhea and abdominal pain, whereas 45 in group of CDI positive patients and 76 of CDI negative patients had fever additionally.

#### 3.2. Differences between CDI and Control Group

Patients who suffered from CDI were significantly older and displayed poor kidney function. They were more frequently treated with PPIs and antibiotics, for a significantly prolonged time. Moreover, they presented with higher PPS and patients' care classifications at admission and were more frequently hospitalized in the ER before admission. Patients with CDI had higher mortality and required longer LOS. CDI-patients presented lower albumin concentration and ANSS.

It was not revealed whether treatment with statins, immunosuppression, probiotics, or the presence of diabetes, neoplasm significantly affects the risk of CDI. Comparison of differences in clinical data are presented in Table 1.

**Table 1.** Comparison of clinical parameters between CDI-patients and non-CDI.

Parameter	CDI (N = 93)	Non-CDI (N = 186)	<i>p</i> * Chi <sup>2</sup> -Test
Age [years]	72.1 ± 13.8	65.6 ± 16.1	0.001
BMI	23.6 ± 5.6	26.7 ± 4.6	<0.0001
LOS [days]	30.7 ± 18.5	8.9 ± 6.3	<0.0001
sCr at admission [mg/dL]	3.8 ± 3.9	2.3 ± 1.7	0.0002
Urea concentration at admission [mg/dL]	144.6 ± 102.6	84.2 ± 56.1	<0.0001
CKD stage	4.3 ± 1.1	3.6 ± 1.4	<0.0001
HD treatment	36 (39%)	46 (25%)	0.016 *
ALB at admission [g/dL]	2.8 ± 0.6	3.7 ± 0.5	<0.0001
Use of antibiotics	89 (96%)	54 (29%)	<0.0001 *
Number of antibiotics used	2 ± 1	0.4 ± 0.7	<0.0001
Length of antibiotics treatment [days]	15.7 ± 8.7	2.6 ± 4.4	<0.0001
PPS	4.6 ± 1.9	1.6 ± 1.5	<0.0001
ANSS	12.5 ± 3.3	17.5 ± 2.2	<0.0001
Patients' care class 1/2/3/4	2.7 ± 0.5	1.8 ± 0.6	<0.0001
Presence of neoplasm	11 (12%)	18 (10%)	0.6 *
DM	29 (31%)	52 (28%)	0.58 *
PPI treatment	65 (70%)	92 (49%)	0.002 *
Use of probiotics	42 (45%)	14 (8%)	<0.0001 *
Use of statins	24 (25%)	63 (34%)	0.17 *
Immunosuppression use	17 (18%)	47 (25%)	0.19 *
Death	18 (19%)	9 (5%)	0.0001 *
ER stay	89 (96%)	71 (38%)	<0.0001 *
AKI at admission	35 (38%)	19 (10%)	<0.0001 *

Abbreviations: LOS—length of stay; CKD—chronic kidney disease; sCr—serum creatinine concentration; ALB—serum albumin concentration; CDI—Clostridioides difficile infection; HD—hemodialysis; PPI—proton pump inhibitor; DM—diabetes mellitus; ER—emergency department; AKI—acute kidney injury; ANSS—the Norton scale; PPS—the Padua prediction score; \*—for non parametric variables Chi<sup>2</sup> was applied.

### 3.3. Univariate Logistic Regression Predicting CDI

Using univariate logistic regression models (as shown in Table 2), 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 class significantly increased the risk of CDI. Whereas serum albumin concentration at admission, ANSS, and BMI lowered the risk of CDI.

**Table 2.** Univariate logistic regression in predicting CDI.

Variable	Estimate	Odds Ratio	95% Confidence Interval		<i>p</i> -Value
Age	0.03	1.03	1.01	1.05	0.001
CKD Stage	0.45	1.57	1.26	1.96	0.001
sCr at admission [mg/dL]	0.24	1.27	1.09	1.47	0.002
Urea at admission [mg/dL]	0.01	1.01	1.006	1.02	0.001
ALB at admission [g/dL]	−2.27	0.1	0.06	0.18	0.001
Number of antibiotics	1.91	6.8	4.4	10.4	0.001
Length of antibiotics use [days]	0.33	1.38	1.28	1.49	0.001
PPS	0.82	2.26	1.89	2.71	0.001
ANSS	−0.57	0.56	0.5	0.64	0.001
Patients' care class	2.4	11.04	6.25	19.5	0.001
BMI	−0.14	0.87	0.82	0.94	0.001

Abbreviations: CKD—chronic kidney disease; sCr—serum creatinine concentration; ALB—serum albumin concentration; ANSS—the Norton scale; PPS—the Padua prediction score; BMI—body mass index.

In a multivariate model, CKD stage and the length of antibiotics treatment had a significant impact on CDI, whereas albumin concentration and Norton score lowered the risk, as presented in Table 3.

**Table 3.** Multivariate logistic regression in predicting CDI.

Variable	Estimate	Odds Ratio	95% Confidence Interval		p-Value
CKD Stage	0.53	1.7	1.01	2.7	0.02
ALB at admission [g/dL]	−1.4	0.25	0.1	0.58	0.001
Length of antibiotics use [days]	0.26	1.3	1.19	1.42	0.001
ANSS	−0.39	0.68	0.57	0.82	0.001

Abbreviations: CKD—chronic kidney disease; ALB—serum albumin concentration; ANSS—the Norton scale.

#### 4. Discussion

Our study showed that age, declined kidney function (expressed by both serum creatinine and urea concentration and subsequently by CKD stage), higher PPS, patients' care classification at admission, treatment with antibiotics and length of its duration were significantly higher or more frequent among patients who suffered from CDI. Whereas BMI, ANSS, and serum albumin concentration were significantly lower among CDI patients.

In a multivariate analysis both the stage of CKD and length of antibiotics use increased the risk of CDI, whereas higher serum albumin concentration and ANSS lowered the CDI risk. These factors are the best clinical determinants for predicting the presence of CDI among patients with CKD. No effect was found for other factors, including treatment with statins, immunosuppression, probiotics, or presence of diabetes and neoplasm.

Age is the most frequently reported risk factor for CDI [12,13]. It is associated with an increased number of comorbidities, malnutrition, and reduced psychomotor skills. These may result in a lower ANSS ( $\leq 14$  is considered as being low) and higher PPS (high risk of VTE is defined as a cumulative score  $\geq 4$ ) or care classification (III—complete care patient and IV critical care patient), which were proven to be significant factors for CDI, to our knowledge probably first time in the literature.

These findings might be applied to screen the most vulnerable patients and to shorten their hospitalization, ER stay, or time of laboratory tests and to increase vigilance of medical personnel for aseptic behavior. The ANSS, PPS, and care classification is easy to learn, easy to use, and, most importantly, it is already being used successfully throughout the world to assess the risk of pressure ulcers, venous thromboembolism, or patient nursing care needs.

It is worth underlining that ER stays before admission were an independent risk factor for CDI patients with CKD in our survey. Moreover, in one of recent study it has been suggested that ER may be one of the main reservoirs of CDI [19].

Lower BMI and albumin concentration were definitive clinical determinants for predicting CDI. This fact has been confirmed in other papers and is associated with malnutrition and secondary immunodeficiency due to deproteinization [15,20]. Bearing in mind that lower albumin concentration was one of the best determinants for predicting CDI in our study, improvements in diagnosing and treating hospital malnutrition are needed, the effects of which could benefit both patients and healthcare providers.

It has been reported that the use of antibiotics and, in particular, the length of antibiotic treatment significantly increased the risk of CDI. Antibiotics policy seems to be the most important factors, influencing a significant reduction in CDI frequency. The importance of the problem is crucial because it is estimated that approximately 50% of antibiotics used in hospitals are considered unnecessary [21].

Most studies have confirmed that PPIs increase the risk of CDI. The risk is estimated to be 1.7–2.3 times higher [6,7]. Given the widespread abuse of the above-mentioned drugs, caution in their use seems to be indispensable.

Patients with advanced stage of CKD (especially those in the ESRD phase) and with the presence of AKI at admission were also at risk of CDI, according to our results. Several studies have found a significant association between advanced CKD, AKI, and CDI [22–24], but, on the other hand, there are papers where such correlation was not proven [25,26]. In our previous study, it was not documented that reduced eGFR augmented the risk of the CDI [15]. This may be attributable to the fact that the control group in this study consisted of

CD-negative patients with diarrhea and the investigated group of patients was dominated by those with class 5 CKD: 137 of 207 (65.7%) with 77 (37.2%) of them chronically dialyzed. On the other hand, in our study, the control group consisted of 186 patients with signs of infection but without CDI, who were admitted to the same department and hospitalized at the same time as patients with CDI. The investigated group was not dominated by patients with CKD class 5: 128 of 279 (45.8%) with 82 (29.4%) of them undergoing dialysis.

It was also found that patients with CDI had higher mortality and required longer LOS and most of recent publications have confirmed that correlation. Pant et al. showed that if the average duration of hospitalization is longer than 9 days, then its costs rise additionally on 68 thousand dollars, and mortality is twice as high [16,22].

Clinicians should be aware of these clinical determinants predicting CDI in CKD patients, because some of them are modifiable and amenable to effective interventions. Special attention should be devoted to the rapid diagnosis of CDI and rational antibiotics policy, aimed at reducing the use of unwarranted antibiotic therapy, avoiding drugs increasing the risk of CDI, and shorten the time of treatment duration. Furthermore, aseptic behavior, the proper nutrition of malnourished patients; systematic education and control of medical personnel; and cautious use PPIs, limiting them to situations where they are necessary, especially in patients with low albumin concentration, ANSS, and advanced CKD, could significantly reduce CDI-associated morbidity and mortality among adults, particularly those with CKD.

Our study has some limitations. Firstly, all patients who were enrolled in the study were of Caucasian origin. Secondly, analysis was based on patients' data over a 5-year period. The survey relies only on the single center experience. To provide a robust clinical tool, allowing the identification of individuals at high risk of CDI among CKD patients, a long-term multicenter study, including larger cohort, is required.

## 5. Conclusions

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.

**Author Contributions:** Conceptualization, Ł.L. and A.K.; methodology, formal analysis, Ł.L., A.K., M.S. and T.G.; investigation, Ł.L., A.C. and M.S.; resources, Ł.L., A.C. and M.S.; data curation, Ł.L., A.C., M.S. and A.K.; writing—original draft preparation, Ł.L., A.K., K.K. and T.G.; writing—review and editing, Ł.L., A.K., M.S., K.K., T.G. and Z.H.; supervision, A.K., T.G. and Z.H.; funding acquisition, A.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of Regional Specialistic Specialist Hospital in Wrocław (KB 32/2020).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Data are contained within the article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Czepiel, J.; Drózd, M.; Pituch, H.; Kuijper, E.J.; Perucki, W.; Mielimonka, A.; Goldman, S.; Wultańska, D.; Garlicki, A.; Biesiada, G. *Clostridium difficile* infection: Review. *Eur. J. Clin. Microbiol.* **2019**, *38*, 1211–1221. [CrossRef] [PubMed]
2. McDonald, L.C.; Gerding, D.N.; Johnson, S.; Bakken, J.S.; Carroll, K.C.; Coffin, S.E.; Dubberke, E.R.; Garey, K.W.; Gould, C.V.; Kelly, C.; et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *66*, e1–e48. [CrossRef] [PubMed]
3. Leffler, D.A.; Lamont, J.T. *Clostridium difficile* Infection. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 287–288. [CrossRef] [PubMed]



4. Czepiel, J.; Krutova, M.; Mizrahi, A.; Khanafer, N.; Enoch, D.A.; Patyi, M.; Deptuła, A.; Agodi, A.; Nuvials, X.; Pituch, H.; et al. Mortality Following *Clostridioides difficile* Infection in Europe: A Retrospective Multicenter Case-Control Study. *Antibiotics* **2021**, *10*, 299. [CrossRef]
5. Dudzicz, S.; Wiecek, A.; Adamczak, M. *Clostridioides difficile* Infection in Chronic Kidney Disease—An Overview for Clinicians. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 196. [CrossRef]
6. Arriola, V.; Tischendorf, J.; Musuuza, J.; Barker, A.; Rozelle, J.W.; Safdar, N. Assessing the Risk of Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection With Proton Pump Inhibitor Use: A Meta-Analysis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2016**, *37*, 1408–1417. [CrossRef]
7. Trifan, A.; Stanciu, C.; Girleanu, I.; Stoica, O.C.; Singeap, A.M.; Maxim, R.; Chiriac, S.A.; Ciobica, A.; Boiculescu, L. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **2017**, *23*, 6500–6515. [CrossRef]
8. Chitnis, A.S.; Holzbauer, S.M.; Belflower, R.M.; Winston, L.G.; Bamberg, W.M.; Lyons, C.; Farley, M.M.; Dumyati, G.K.; Wilson, L.E.; Beldavs, Z.G.; et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern. Med.* **2013**, *173*, 1359–1367. [CrossRef]
9. Campbell, K.A.; Phillips, M.S.; Stachel, A.; Bosco, J.A., III; Mehta, S.A. Incidence and risk factors for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection among inpatients in an orthopaedic tertiary care hospital. *J. Hosp. Infect.* **2013**, *83*, 146–149. [CrossRef]
10. Guh, A.Y.; Mu, Y.; Winston, L.G.; Johnston, H.; Olson, D.; Farley, M.M.; Wilson, L.E.; Holzbauer, S.M.; Phipps, E.C.; Dumyati, G.K.; et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1320–1330. [CrossRef]
11. Smits, W.K.; Lyras, D.; Lacy, D.B.; Wilcox, M.H.; Kuijper, E.J. *Clostridium difficile* infection. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2016**, *2*, 16020. [CrossRef] [PubMed]
12. Lis, L.; Konieczny, A.; Żłobicka, K.; Witkiewicz, W.; Hruby, Z. *Clostridioides difficile* infection in patients with end stage renal disease. Is it preventable? *Przegląd Epidemiol.* **2020**, *74*, 11–21. [CrossRef]
13. Tirath, A.; Tadros, S.; Coffin, S.L.; Kintziger, K.W.; Waller, J.L.; Baer, S.L.; Colombo, R.E.; Huber, L.Y.; Kheda, M.F.; Nahman, N.S., Jr. *Clostridium difficile* infection in dialysis patients. *J. Investig. Med.* **2017**, *65*, 353–357. [CrossRef] [PubMed]
14. Kim, S.C.; Seo, M.Y.; Lee, J.Y.; Kim, K.T.; Cho, E.; Kim, M.G.; Jo, S.K.; Cho, W.Y.; Kim, H.K. Advanced chronic kidney disease: A strong risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Korean J. Intern. Med.* **2016**, *31*, 125–133. [CrossRef] [PubMed]
15. Lis, L.; Jerzak, P.; Konieczny, A.; Sroka, M.; Nocerń-Rychlewska, B.; Podgórski, P.; Witkiewicz, W.; Hruby, Z. Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2018**, *27*, 1081–1084. [CrossRef] [PubMed]
16. Goyal, A.; Chatterjee, K.; Yadlapati, S.; Rangaswami, J. Impact of end stage kidney disease on costs and outcomes of *Clostridium difficile* infection. *Int. J. Infect. Dis.* **2017**, *62*, 8–9. [CrossRef]
17. Kellum, J.A.; Lameire, N.; on behalf of the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care* **2013**, *17*, 204. [CrossRef]
18. Barbar, S.; Noventa, F.; Rossetto, V.; Ferrari, A.; Brandolin, B.; Perlati, M.; De Bon, E.; Tormene, D.; Pagnan, A.; Prandoni, P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8*, 2450–2457. [CrossRef]
19. Guh, A.Y.; Adkins, S.H.; Li, Q.; Bulens, S.N.; Farley, M.M.; Smith, Z.; Holzbauer, S.M.; Whitten, T.; Phipps, E.C.; Hancock, E.B.; et al. Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection in Adults: A Case-Control Study. *Open Forum Infect. Dis.* **2017**, *4*, ofx171. [CrossRef]
20. Knafl, D.; Vossen, M.G.; Gerges, C.; Lobmeyr, E.; Karolyi, M.; Wagner, L.; Thalhammer, F. Hypoalbuminemia as predictor of recurrence of *Clostridium difficile* infection. *Wien. Klin. Wochenschr.* **2019**, *131*, 68–74. [CrossRef]
21. Fleming-Dutra, K.E.; Hersh, A.L.; Shapiro, D.J.; Bartoces, M.; Enns, E.A.; File, T.M., Jr.; Finkelstein, J.A.; Gerber, J.S.; Hyun, D.Y.; Linder, J.A.; et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010–2011. *JAMA* **2016**, *315*, 1864–1873. [CrossRef] [PubMed]
22. Pant, C.; Deshpande, A.; Anderson, M.P.; Sferra, T.J. *Clostridium difficile* infection is associated with poor outcomes in end-stage renal disease. *J. Investig. Med.* **2012**, *60*, 529–532. [CrossRef]
23. Lee, D.Y.; Chung, E.L.; Guend, H.; Whelan, R.L.; Wedderburn, R.V.; Rose, K.M. Predictors of mortality after emergency colectomy for *Clostridium difficile* colitis: An analysis of ACS-NSQIP. *Ann. Surg.* **2014**, *259*, 148–156. [CrossRef] [PubMed]
24. Halabi, W.J.; Nguyen, V.Q.; Carmichael, J.C.; Pigazzi, A.; Stamos, M.J.; Mills, S. *Clostridium difficile* colitis in the United States: A decade of trends, outcomes, risk factors for colectomy, and mortality after colectomy. *J. Am. Coll. Surg.* **2013**, *217*, 802–812. [CrossRef] [PubMed]
25. Mullane, K.M.; Cornely, O.A.; Crook, D.W.; Golan, Y.; Louie, T.J.; Miller, M.A.; Josephson, M.A.; Gorbach, S.L. Renal impairment and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in two randomized trials. *Am. J. Nephrol.* **2013**, *38*, 1–11. [CrossRef]
26. Wilson, V.; Cheek, L.; Satta, G.; Walker-Bone, K.; Cubbon, M.; Citron, D.; Gerding, D.N.; Llewelyn, M.J. Predictors of death after *Clostridium difficile* infection: A report on 128 strain-typed cases from a teaching hospital in the United Kingdom. *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *50*, e77–e81. [CrossRef]

## 7. Podsumowanie i wnioski

Przedstawione w pracy doktorskiej badania miały na celu poszukiwanie najlepszych czynników prognostycznych wystąpienia infekcji o etiologii *Clostridioides difficile*, u osób z PChN, które mogłyby zmniejszyć jej częstość, związaną z tym śmiertelność, obniżyć koszty hospitalizacji, a także udoskonalić znane metody zapobiegania zakażeniu.

Pierwszym artykułem stanowiącym element rozprawy doktorskiej jest praca oryginalna, która pozwoliła na pokazanie różnic między dwiema grupami pacjentów z PChN, u których wystąpiły biegunka, ból brzucha i/lub gorączka, która wystąpiła w ciągu 72 godzin po przyjęciu do Oddziału Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych. Pierwszą, u których stwierdzono dodatni test w kierunku CDI, a tymi u których zakażenie się nie potwierdziło. Uzyskane wyniki wykazały, że dłuższa hospitalizacja i niski poziom albumin w surowicy krwi to główne różnice, która przeważały w grupie pacjentów z CDI. Ponadto stwierdzono, że starszy wiek, hipoalbuminemia, dłuższa hospitalizacja oraz większa liczba antybiotyków w sposób istotny wpływały na śmiertelność tych chorych. Praca ta była wstępem do drugiego oryginalnego artykułu i na jej podstawie dokonano wyboru dalszego kierunku badań w poszukiwaniu najlepszych czynników prognostycznych CDI.

Druga praca oryginalna składająca się na rozprawę doktorską to powtórna analiza różnic między pacjentami obciążonymi PChN i biegunką u innej grupy chorych, w innym okresie, u których stwierdzono dodatni test w kierunku CDI, a tymi u których zakażenie się nie potwierdziło. Pracę tą uzupełniono o dodatkowe parametry (m.in. skalę Norton, Padewską, kategorię opieki pielęgniarskiej, wystąpienie ONN, pobyt w SOR przed przyjęciem), natomiast analizę statystyczną poszerzono o jednoczynnikową i wieloczynnikową regresję. Uzyskane wyniki za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji pozwoliły na wnioski, że starszy wiek, wyższe stadium PChN, wyższe punktacje w skali Padewskiej i kategoriach opieki pielęgniarskiej oraz wyjściowe wyższe stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi zwiększało istotnie ryzyko wystąpienia CDI, podobnie jak i większa liczba zastosowanych antybiotyków i dłuższy czas leczenia. Z drugiej strony wyższe stężenie albuminy w surowicy krwi, punktacja w skali Norton oraz większe BMI to ryzyko w sposób istotny obniżało. W wieloczynnikowej analizie wariancji stwierdzono, że wyższy stadium zaawansowania PChN oraz dłuższa antybiotykoterapia, w sposób najbardziej istotny zwiększały ryzyko wystąpienia

CDI, z drugiej zaś strony wyższe stężenie albuminy przy przyjęciu i punktacja w skali Norton w sposób najbardziej istotny je zmniejszały.

Trzecia publikacja wchodząca w skład rozprawy doktorskiej jest pracą poglądową, która pozwoliła na usystematyzowanie dostępnych danych na temat znanych czynników ryzyka CDI i metod zapobiegania zakażeniu u osób w ogólnej populacji oraz tych z PChN, skupiająca się głównie już na jej końcowym stadium - schyłkowej niewydolności nerek.

Znajomość tych czynników powinna być przydatna w praktyce klinicznej i ograniczyć zachorowalność na rzekomobłoniaste zapalenie jelit u pacjentów z PChN, ale również w ogólnej populacji, w szczególności, że niektóre z nich są modyfikowalne, a niektórym z nich można skutecznie przeciwdziałać. Racjonalna polityka antybiotykowa, skupiona na ich prawidłowym i nieprzedłużonym stosowaniu, niezwłoczna diagnostyka od pojawienia się pierwszych objawów CDI, w przypadku jego podejrzenia, skracanie pobytu w SOR, właściwa alimentacja i leczenie chorych niedożywionych, a także tych z zespołem nerczycowym, przeciwdziałanie postępowi PChN oraz ostrożność w stosowaniu IPP ograniczona do sytuacji, w których są one naprawdę konieczne mogłaby w sposób istotny zmniejszyć częstość CDI. Dodatkowo identyfikacja pacjentów najbardziej narażonych na wystąpienie zakażenia, na podstawie rutynowych ocen stosowanych powszechnie przy przyjęciu w oddziałach szpitalnych jak skala Norton, skala Padewska, kategoria opieki pielęgniarskiej i wieku oraz chorych niedożywionych na podstawie BMI, stężenia albuminy w surowicy krwi czy skali żywieniowych, mogłaby w sposób istotny ograniczyć częstość, a przede wszystkim śmiertelność z powodu rzekomobłoniastego zapalenia jelit co wykazano w pracach oryginalnych. Ponadto wzmożona czujność personelu medycznego w grupach chorych o dużym ryzyku CDI, a w szczególności tych z PChN oraz systematyczna edukacja w zakresie stosowanie się do podstawowych metod zapobiegania takich jak mycie rąk ciepłą i bieżącą wodą z mydłem przed i po każdym kontakcie z pacjentem, preferowaną zamiast preparatów na bazie alkoholu, izolacją zakażonych pacjentów w osobnym pomieszczeniu z dostępem do własnej toalety, używaniem masek, rękawiczek, dezynfekcji otoczenia oraz innych metod opisanych powyżej powinna przynieść wymierne korzyści w walce z epidemią.

Niewątpliwie uzyskane, dane, uzasadniają dalsze prace nad czynnikami prognostycznymi wystąpienia infekcji CDI oraz metod zapobiegania zakażeniu u pacjentów z PChN.

**Wnioski:**

1. Stadium zaawansowania PChN i dłuższy czas antybiotykoterapii to najlepsze czynniki prognostyczne, których obecność jest skorelowana z częstszym wystąpieniem CDI u pacjentów z PChN.
2. Wyższe stężenie albuminy w surowicy i punktacja w skali Norton przy przyjęciu to najlepsze pozytywne czynniki prognostyczne, których obecność jest skorelowana z mniejszą częstością CDI i mają najlepszy charakter ochronny.
3. Racjonalna antybiotykoterapia, ostrożność w stosowaniu IPP, właściwa alimentacja chorych niedożywionych, stosowanie prawidłowej diety, systematyczna edukacja w zakresie stosowania się do podstawowych metod zapobiegania zakażeniu w szczególności u grup podwyższonego ryzyka wystąpienia CDI jak w PChN to główne narzędzia walki z epidemią zakażeń szpitalnych jak i pozaszpitalnych o etiologii *Clostridioides difficile*.

## **8. Załączniki**

Oświadczenia współautorów publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej

Opinia komisji Bioetycznej

Dorobek naukowy

Wrocław, 28.02.2023

Lek. Patryk Jerzak

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Nocoń-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Risk factors of the Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease - *Adv.Clin.Exp.Med.* 2018 Vol.27 no.8 s.1081-1084

mój wkład polegał na współtworzeniu koncepcji artykułu i bazy danych oraz krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.



Wrocław, 28.02.2023 r.

dr hab. n. med. Andrzej Konieczny  
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu


Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Nocoń-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease - *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018 Vol.27 no.8 s.1081-1084

mój wkład polegał na współtworzeniu koncepcji artykułu, analizie i interpretacji danych krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

dr hab. n. med. Andrzej Konieczny  
lekarz  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista nefrologii  
specjalista transplantacyjnej  
1702940



Wrocław, 28.02.2023

Dr n. med. Michał Sroka

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Transplantacyjnym i Chorób Wewnętrznych

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Noceń-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Risk factors of the Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease - *Adv.Clin.Exp.Med.* 2018 Vol.27 no.8 s.1081-1084

mój wkład polegał na współtworzeniu koncepcji artykułu oraz bazy danych.

  
Dr med. MICHAŁ SROKA  
Specjalista chorób wewnętrznych  
diabetologii i nefrologii 3171779  
tel. 501 242 333



Wrocław, 28.02.2023

Dr n. med. Barbara Nociń-Rychlewska

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Transplantacyjnym i Chorób Wewnętrznych

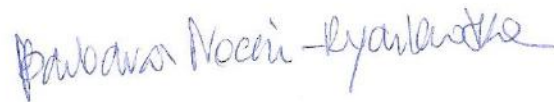
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Lukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Nociń-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Risk factors of the Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease - *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018 Vol.27 no.8 s.1081-1084

mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.



Wrocław, 28.02.2023

Lek. Paweł Podgórski

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Transplantacyjnym i Chorób Wewnętrznych

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

#### Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Noceń-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hrubi.: Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease - *Adv.Clin.Exp.Med.* 2018 Vol.27 no.8 s.1081-1084

mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

PAWEŁ PODGÓRSKI  
SPECIALISTA CHOROBY  
WEWNĘTRZNYCH  
NEFROLOG  
2521 219



WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY  
WE WROCŁAWIU

L.dz. 429/2023

Wrocław, 20.03.2023 r.

**Oświadczenie**

Oświadczam, że w pracy: Łukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Nocoń-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby: Risk factors of the Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease - *Adv.Clin.Exp.Med.* 2018 Vol. 27 no. 8 s. 1081-1084, mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

Z poważaniem,

DYREKTOR SZPITALA  
*Witkiewicz*  
Prof. dr hab. Wojciech Witkiewicz  
(5)

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu  
ul. H. M. Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław  
Infolinia 45 95 95 454  
Sekretariat tel. +48 71 32 70 101; e-mail: sekretariat@wssk.wroc.pl  
NIP 8951645574, REGON 000977893  
[www.wssk.wroc.pl](http://www.wssk.wroc.pl)



Wrocław, 28.02.2023

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Hruby

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Transplantacyjnym i Chorób Wewnętrznych

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

#### Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Noceń-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Risk factors of the *Clostridium difficile* infection in patients with chronic kidney disease - *Adv.Clin.Exp.Med.* 2018 Vol.27 no.8 s.1081-1084

mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

LEKARZ KIERUJĄCY  
ODDZIAŁEM NEFROLOGICZNYM  
z Pododdziałem Diabetologicznym  
i Pododdziałem Transplantacyjnym  
i Pododdziałem Chorób Wewnętrznych  
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Hruby

Wrocław, 28.02.2023 r.

dr hab. n. med. Andrzej Konieczny  
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Kinga Żłobicka, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.:  
Clostridioides difficile infection in patients with end stage renal disease. Is it preventable? –  
Infekcja Clostridioides difficile u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Jak jej  
zapobiegać? - Przegl.Epidemiol. 2020 T.74 nr 1 s.11-21

mój wkład polegał na współtworzeniu koncepcji artykułu, krytycznej recenzji i poprawkach  
manuskryptu.

dr hab. n. med. Andrzej Konieczny  
lek. med.  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista nefrologii  
specjalista transplantologii klinicznej  
1702980

Wrocław, 28.02.2023

lek. Kinga Żłobicka

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Transplantacyjnym i Chorób Wewnętrznych  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

#### Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Kinga Żłobicka, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.:  
Clostridioides difficile infection in patients with end stage renal disease. Is it preventable? –  
Infekcja Clostridioides difficile u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Jak jej  
zapobiegać? - Przegl.Epidemiol. 2020 T.74 nr 1 s.11-21

mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

*Kinga Żłobicka*



**WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY  
WE WROCŁAWIU**

---

L.dz. 430/2023

Wrocław, 20.03.2023 r.

**Oświadczenie**

Oświadczam, że w pracy: Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Kinga Żłobicka, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby: Clostridioides difficile infection in patients with end stage renal disease. Is it preventable? – Infekcja Clostridioides difficile u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Jak jej zapobiegać? - Przegl. Epidemiol. 2020 T. 74 nr 1 s. 11-21, mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

Z poważaniem,

DYREKTOR SZPITALA

*Prof. dr hab. Wojciech Witkiewicz*

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu  
ul. H. M. Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław  
Intolinia 45 95 95 454  
Sekretariat tel. +48 71 32 70 101; e-mail: sekretariat@wssk.wroc.pl  
NIP 8951645574, REGON 000977893  
[www.wssk.wroc.pl](http://www.wssk.wroc.pl)



Wrocław, 28.02.2023

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Hruby

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Transplantacyjnym i Chorób Wewnętrznych

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

#### Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Kinga Żłobicka, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.:  
Clostridioides difficile infection in patients with end stage renal disease. Is it preventable? –  
Infekcja Clostridioides difficile u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Jak jej  
zapobiegać? - Przegl.Epidemiol. 2020 T.74 nr 1 s.11-21

mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

LEKARZ KONSULTANT  
ODDZIAŁEM NEFROLOGICZNYM  
z Pododdziałem Transplantacyjnym  
i Pododdziałem Chorób Wewnętrznych  
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Hruby



Wrocław, 28.02.2023 r.

dr hab. n. med. Andrzej Konieczny  
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

#### Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Anna Ciszewska, Kornelia Krakowska,  
Tomasz Gołębiowski, Zbigniew Hruby.: Clinical determinants predicting Clostridioides  
difficile infection among patients with chronic kidney disease - Antibiotics ( Basel ) 2022  
Vol. 11 no. 6 art. 785 [7s]

mój wkład polegał na współtworzeniu koncepcji artykułu, analizie i interpretacji danych  
krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

dr hab. n. med. Andrzej Konieczny  
lekarz  
specjalista chorób wewnętrznych  
specjalista nefrologii  
specjalista transplantologii klinicznej  
1702980

Wrocław, 28.02.2023

Dr n. med. Michał Sroka

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Transplantacyjnym i Chorób Wewnętrznych

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

#### Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Anna Ciszewska, Kornelia Krakowska,  
Tomasz Gołębiowski, Zbigniew Hruby.: Clinical determinants predicting *Clostridioides*  
*difficile* infection among patients with chronic kidney disease - Antibiotics ( Basel ) 2022 Vol.  
11 no. 6 art. 785 [7s]

mój wkład polegał na współtworzeniu bazy danych do manuskryptu.

*Michał Sroka*  
Dr med. MICHAŁ SROKA  
Specjalista chorób wewnętrznych  
diabetolog i nefrolog  
tel. 501 242 333 31717

Wrocław, 28.02.2023

Lek. Anna Ciszewska

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Transplantacyjnym i Chorób Wewnętrznych  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Anna Ciszewska, Kornelia Krakowska,  
Tomasz Gołębiowski, Zbigniew Hruby.: Clinical determinants predicting Clostridioides  
difficile infection among patients with chronic kidney disease - Antibiotics ( Basel ) 2022  
Vol. 11 no. 6 art. 785 [7s]

mój wkład polegał na współtworzeniu koncepcji artykułu oraz bazy danych.

*Anna Ciszewska*

Anna Ciszewska  
lekarz  
3343548

Wrocław, 28.02.2023 r.

lek. Kornelia Krakowska  
Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Anna Ciszewska, Kornelia Krakowska,  
Tomasz Gołębiowski, Zbigniew Hruby.: Clinical determinants predicting Clostridioides  
difficile infection among patients with chronic kidney disease - Antibiotics (Basel) 2022 Vol.  
11 no. 6 art. 785 [7s]

mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

Kornelia Krakowska  
Lecznica  
384



Wrocław, 28.02.2023 r.

dr hab. n. med. Tomasz Gołębiowski

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

#### Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Anna Ciszewska, Kornelia Krakowska,  
Tomasz Gołębiowski, Zbigniew Hruby.: Clinical determinants predicting Clostridioides  
difficile infection among patients with chronic kidney disease - Antibiotics ( Basel ) 2022  
Vol. 11 no. 6 art. 785 [7s]

mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

Tomasz Gołębiowski

Wrocław, 28.02.2023

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Hruby

Oddział Nefrologii z Pododdziałem Transplantacyjnym i Chorób Wewnętrznych

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

### Oświadczenie

Oświadczam, że w pracy:

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Anna Ciszewska, Kornelia Krakowska,  
Tomasz Gołębiowski, Zbigniew Hruby.: Clinical determinants predicting *Clostridioides*  
*difficile* infection among patients with chronic kidney disease - Antibiotics ( Basel ) 2022 Vol.  
11 no. 6 art. 785 [7s]

mój wkład polegał na krytycznej recenzji i poprawkach manuskryptu.

LEKARZ KIERUJĄCY  
ODDZIAŁEM NEFROLOGICZNYM  
z Pododdziałem Nefrologicznym  
i Pododdziałem Transplantacyjnym  
i Pododdziałem Chorób Wewnętrznych  
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Hruby

## OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ

przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu  
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy  
51-124 Wrocław ul. Kamieńskiego 73A tel. (071) 32 70 196

KB/ nr 05/rok 2019

Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza (Dz. U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 wraz ze zm.), Zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1990 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i funkcjonowania oraz trybu działania Komisji Bioetycznych (Dz. U. Nr 47 poz. 480) oraz zgodnie z zasadami zawartymi w GCP (Good Clinical Practice) oraz w Deklaracji Helsińskiej Komisja Bioetyczna przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu Ośrodek Badawczo-Rozwojowy na posiedzeniu w dniu **19.03.2019 r.** przeanalizowała wniosek złożony przez **lek. med. Łukasza Lisa** w sprawie badania pt.: **„Czynniki ryzyka infekcji *Clostridium difficile* u osób z przewlekłą niewydolnością nerek. Metody zapobiegania zakażenia”**.

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz tajnego głosowania, Komisja Bioetyczna podjęła uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku.

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres 20 lat od chwili zakończenia badania.

Od niniejszej uchwały można się odwołać do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu Ośrodka Badawczo-Rozwojowym w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej opinii.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

*Prof. dr hab. Zbigniew Hruby*  
specjalista chorób wewnętrznych  
nefrologii  
Wrocław ul. Tunelowa 22  
7760006 tel. 603-805-207

*Prof. dr hab. Zbigniew Hruby*

Otrzymują:

1. Wnioskodawca projektu
2. Kierownik jednostki organizacyjnej,  
w której projekt będzie realizowany.

**Sumaryczny Impact Factor: 8,166**

**Całkowita liczba punktów MNiSW/KBN: 240.00**

Łukasz Lis, Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Barbara Noceń-Rychlewska, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Risk factors of the Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2018 Vol.27 no.8 s.1081-1084

**IF: 1,227; Pkt. MNiSW/MEiN: 15**

Paweł Podgórski, Andrzej Konieczny, Łukasz Lis, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Glomerular podocytes in diabetic renal disease. *Adv.Clin.Exp.Med.* 2019 vol.28 no.12 s.1711-1715

**IF: 1,514; Pkt. MNiSW/MEiN: 70**

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Patryk Jerzak, Paweł Podgórski, Krzysztof Benc, Zbigniew Hruby.: Celiac disease: uncommon, oligosymptomatic course of illness, with profound hypoalbuminemia in an adult patient. *Arch.Clin.Cases* 2019 Vol.6 no.2 s.31-36

**IF: 0; Pkt. MNiSW/MEiN: 5**

Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Kinga Żłobicka, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Clostridioides difficile infection in patients with end stage renal disease. Is it preventable? – Infekcja Clostridioides difficile u osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Jak jej zapobiegać? *Przeegl.Epidemiol.* 2020 T.74 nr 1 s.11-21

**IF: 0; Pkt. MNiSW/MEiN: 40**

Patryk Jerzak, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Łukasz Lis, Paweł Podgórski, Wojciech Witkiewicz, Zbigniew Hruby.: Focal and segmental glomerulosclerosis in adults: early clinical course and prognostic factors for short-term outcome. *Rev.Nefr01.Dia1. Traspl.* 2021 Vol.41 no.1 s.23-29

**IF: 0,203; Pkt. MNiSW/MEiN: 20**



Łukasz Lis, Andrzej Konieczny, Michał Sroka, Anna Ciszewska, Kornelia Krakowska, Tomasz Gołębiowski, Zbigniew Hruby.: Clinical determinants predicting Clostridioides difficile infection among patients with chronic kidney disease. Antibiotics (Basel) 2022 Vol. 11 no. 6 art. 785 [7s]

**IF: 5,222; Pkt. MNiSW/MEiN: 70**

Michał Sroka, Łukasz Lis, Wojciech Witkiewicz, Izabella Uchmanowicz, Zbigniew Hruby.: Prevalence of nondiabetic glomerular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. Turkish J Nephrol 2023; 32: 136-139

**IF: 0; Pkt. MNiSW/MEiN: 20**