

# BIEGUNKA O ETIOLOGII CLOSTRIDIUM DIFFICILE – ANALIZA RETROSPEKTYWNA PRZYCZYŃ WYSTĄPIENIA I NAWROTÓW CHOROBY W MATERIALE WSS IM. GROMKOWSKIEGO WE WROCŁAWIU

## Streszczenie

### Wstęp

*Clostridioides difficile* to gram dodatnia, wytwarzająca spory, beztlenowa pałeczka toksynotwórcza szeroko rozpowszechniona na świecie. Zakażenia *C. difficile* należą do najczęstszych zakażeń związanych z pobytem w zakładzie opieki zdrowotnej. Zapadalność na CDI od pierwszych lat XXI wieku znacznie wzrosła i pozostaje wysoka na całym świecie w tym w Polsce. Sprzyja temu rozpowszechnienie zakażeń szczepem o rybotypie O27 charakteryzujących się cięższym przebiegiem, dłuższym okresem hospitalizacji oraz wyższą ilością powikłań i wyższą śmiertelnością.

Istotny problem w historii naturalnej zakażeń *Clostridioides difficile* stanowią nawroty choroby, które wikłają średnio 20% przypadków CDI. Nawroty choroby są przyczyną znacznych obciążeń finansowych dla systemu ochrony zdrowia, powodują obniżenie komfortu życia pacjentów, zwiększają ryzyko transmisji zakażenia w populacji oraz stanowią szczególne wyzwanie terapeutyczne.

### Cel badań

Celem głównym pracy jest analiza przyczyn nawrotowości biegunki o etiologii *Clostridioides difficile* u pacjentów hospitalizowanych w I i II Oddziale chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018. Celami dodatkowymi jest ocena wpływu zastosowanej terapii pierwszego epizodu CDI na ryzyko występowania nawrotów biegunki o etiologii *Clostridioides difficile* ocena różnic w przebiegu klinicznym pierwszego i drugiego

epizodu biegunki o etiologii *Clostridioides difficile* oraz określenie czynników ryzyka większej liczby nawrotów biegunki o etiologii *Clostridioides difficile*.

## **Material i metody**

W pracy przeprowadzono analizę dorosłych pacjentów hospitalizowanych w Oddziałach I i II chorób zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu w latach 2013-2018, z potwierdzonym rozpoznaniem zakażenia *C. difficile*. Dane zostały pozyskane poprzez retrospektywną analizę dokumentacji medycznej elektronicznej oraz papierowej. Kryterium kwalifikacji do badania była dostępność kluczowych danych w dokumentacji medycznej potrzebnych do przeprowadzenia analizy. Wykluczono pacjentów, u których nie można było jednoznacznie określić przyczyny biegunki lub metody leczenia CDI. Porównano populacje z nawrotem CDI i bez nawrotu choroby pod kątem następujących zmiennych; wiek, płeć, miejsce nabycia zakażenia, pobyt w zakładzie opieki zdrowotnej i zabieg operacyjny w ciągu 12 tygodni przed CDI, farmakoterapia dodatkowa, antybiotykoterapia w ciągu 12 tygodni przed CDI, obecność schorzeń dodatkowych, punktacja w skali CCI, wartość BMI, wybranych objawów występujących w trakcie choroby, ciężkości przebiegu choroby, liczby leukocytów w mm<sup>3</sup>, stężenia kreatyniny w surowicy, stężenie białka C-reaktywnego w surowicy, stężenia sodu i potasu w surowicy, zastosowanego leczenia CDI. Analizę porównawczą w oparciu o wyżej wymienione parametry przeprowadzono również wśród pacjentów z jednym i większą niż jeden liczbą nawrotów. Dodatkowo przeanalizowano przebieg kliniczny pierwszego i drugiego epizodu choroby.

## **Wyniki**

Do badania zakwalifikowano 213 osób, populacja z nawrotem choroby stanowiła 105 osób, bez nawrotu 98 osób. Populację z nawrotem choroby w porównaniu do populacji bez nawrotu charakteryzował starszy wiek ( $p<0,01$ ), HA-CDI ( $p<0,02$ ), pobyt w ZOZ w czasie 12 tygodni od CDI ( $p<0,005$ ), HO-CDI ( $p<0,000$ ), hospitalizacja w oddziale chorób wewnętrznych ( $p<0,000$ ) i brak hospitalizacji w oddziale chorób zakaźnych w czasie 12 tygodni od CDI ( $p<0,000$ ), większa liczba antybiotyków stosowanych w czasie 12 tygodni od CDI ( $p<0,017$ ),

stosowanie fluorochinolonów ( $p < 0,000$ ) i penicylin ( $p < 0,018$ ) w czasie 12 tygodni od CDI, stosowanie leków immunosupresyjnych w czasie 12 tygodni od CDI ( $p < 0,03$ ), wyższy odsetek współwystępowania nadciśnienia tętniczego ( $p < 0,001$ ), przewlekłej niewydolności serca ( $p < 0,005$ ), otępienia ( $p < 0,022$ ), przebytego udaru mózgu ( $p < 0,032$ ) i zawału serca ( $p < 0,009$ ), wyższa punktacja w skali CCI ( $p < 0,000$ ), niższe stężenie potasu przy rozpoznaniu CDI ( $p < 0,02$ ), leczenie pierwszego epizodu CDI metronidazolem, natomiast brak leczenia wankomycyną w schemacie przedłużonym ( $p < 0,000$ ). W analizie regresji logistycznej wykazano związek wystąpienia nawrotu CDI z leczeniem fluorochinolonami w ciągu 12 tygodni przed CDI (OR 3,1, 95% CI 1,3 – 7,4), wyższą punktacją w skali CCI (OR 1,247, 95% CI 1,031-1,5) oraz leczeniem metronidazolem pierwszego epizodu CDI (OR 3,27, 95% CI 1,3-8,15), natomiast ujemną korelację z leczeniem wankomycyną w schemacie przedłużonym (OR 5,88, 95% CI 0,052-0,557). Każdy dodatkowy punkt w skali CCI podnosił ryzyko nawrotu CDI 1,247-krotnie.

## **Wnioski**

Określono kilkanaście czynników wpływających na ryzyko wystąpienia nawrotu zakażenia *C. difficile*, były to zaawansowany wiek, pobyt w zakładzie opieki zdrowotnej w ciągu 12 tygodni od wystąpienia CDI, CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej (HA-CDI), CDI z początkiem w zakładzie opieki zdrowotnej (HO-CDI), pobyt w ciągu 12 tygodni przed wystąpieniem CDI na oddziale chorób wewnętrznych, wyższa punktacja w skali chorób współistniejących Charlston (CCI), występowanie nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności serca, otępienia, przebytego udaru mózgu i zawału serca, stosowanie antybiotyków z grupy penicylin oraz fluorochinolonów, oraz leków immunosupresyjnych w okresie 12 tygodni przed pierwszym epizodem CDI, wyższa średnia liczba antybiotyków stosowanych w czasie 12 tygodni od CDI, hypokaliemia stwierdzona przy rozpoznaniu pierwszego epizodu CDI. Czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia nawrotu CDI był pobyt w oddziale chorób zakaźnych w czasie 12 tygodni od CDI oraz wiek  $< 60$  roku życia. Leczenie pierwszego epizodu CDI wankomycyną w schemacie przedłużonym ze stopniową redukcją dawek leku związana jest z brakiem nawrotu CDI, natomiast leczenie metronidazolem zwiększa ryzyko nawrotu CDI i jako takie nie powinno być w praktyce klinicznej stosowane.

Pierwszy i drugi epizod CDI były porównywalne, jeśli chodzi o objawy chorobowe, wyniki badań laboratoryjnych, ciężkość przebiegu i konsekwencje kliniczne.

Nie wykazano innych (poza czynnikami ryzyka pierwszego nawrotu) czynników ryzyka wystąpienia większej liczby nawrotów, co może sugerować, że w populacji z licznymi nawrotami dochodzi do kumulacji kilku czynników ryzyka nawrotu już odpowiedzialnych za wystąpienie pierwszego nawrotu.

## **Summary**

### **Introduction**

*Clostridioides difficile* is a gram-positive sporulating anaerobic toxin-producing bacillus widely distributed in the world. *C. difficile* infections are among the most common healthcare-associated infections. The incidence of CDI has increased significantly since the first years of the 21st century and remains high worldwide, including Poland. This is facilitated by the prevalence of infections with the O27 ribotype strain, which is characterized by a more severe course, longer hospitalization period and a higher number of complications and higher mortality. An important problem in the natural history of *Clostridioides difficile* infections are relapses, which complicate an average of 30% of CDI cases. Recurrences of the disease cause significant financial burdens for the health care system, reduce the quality of life of patients, increase the risk of infection transmission in the population and pose a special therapeutic challenge.

### **The aim of the study**

The main aim of the study is to determine the risk factors of recurrence of *Clostridioides difficile* infection in patients hospitalized at the 1st and 2nd Department of Infectious Diseases of the Gromkowski Regional Specialistic hospital in Wrocław in 2013-2018. Additional objectives are to assess risk factors for more recurrences of *Clostridioides difficile* diarrhea and to assess differences in the course of the first and second episode of *Clostridioides difficile* diarrhea. In addition, the impact of the applied therapy on the risk of recurrence of *Clostridioides difficile* diarrhea was assessed.

### **Materials and methodology**

The study analyzed adult patients hospitalized in Departments I and II of infectious diseases of the Provincial Specialist Hospital in Wrocław in the years 2013-2018, with a confirmed diagnosis of *C. difficile* infection. The data was obtained through a retrospective analysis of electronic and paper medical records. The eligibility criterion for the study was the availability of patients' medical records enabling the collection of data needed for analysis.

Patients in whom the cause of diarrhea or the method of treatment could not be clearly identified were excluded from the study. Patients were divided into two groups; with and without relapsed CDI and compared for qualitative and quantitative variables; age, sex, CDI treatment, hospitalization and surgery within 12 weeks before CDI, additional pharmacotherapy, antibiotic therapy within 12 weeks before CDI, additional diseases, symptoms during the disease, WBC count in mm<sup>3</sup>, serum creatinine concentration, Serum CRP, serum sodium and potassium, BMI. In addition, patients were divided into two groups according to the number of recurrences; with one and more than one recurrence and compared for the above-mentioned parameters. In addition, the course of the first and second episode of the disease was analyzed.

## **Results**

213 patients were qualified for the study, 105 with recurrence of the disease and 98 without recurrence. The population with recurrence compared to the population without recurrence was characterized by older age ( $p < 0.01$ ), HA-CDI ( $p < 0.02$ ), stay in a healthcare facility within 12 weeks from CDI ( $p < 0.005$ ), HO-CDI ( $p < 0.00026$ ), hospitalization in an internal medicine department ( $p < 0.0000$ ) and no/lack of hospitalization in the Infectious Diseases Department within 12 weeks of CDI ( $p < 0.00027$ ), higher number of antibiotics used within 12 weeks of CDI ( $p < 0.017$ ), use of fluoroquinolones ( $p < 0.0002$ ) and penicillins ( $p < 0.018$ ) within 12 weeks of CDI, use of immunosuppressants within 12 weeks of CDI ( $p < 0.03$ ), higher rate of comorbidities; hypertension ( $p < 0.00114$ ), chronic heart failure ( $p < 0.005$ ), dementia ( $p < 0.022$ ), history of stroke ( $p < 0.032$ ) and myocardial infarction ( $p < 0.0085$ ), higher CCI score ( $p < 0.00002$ ), lower potassium concentration at the diagnosis of CDI ( $p < 0.02$ ), treatment of the first episode of CDI with metronidazole, and lack of treatment with vancomycin in the extended regimen ( $p < 0.00001$ ). Logistic regression analysis showed a correlation between CDI relapse and fluoroquinolone treatment within 12 weeks prior to CDI (OR 3.1.95%CI 1.3 - 7.4), higher CCI score (OR 1.247.95% CI 1.031-1 ,5) and treatment with metronidazole of the first CDI

episode (OR 3.27, 95% CI 1.3-8.15), while negative correlation with treatment with vancomycin in the extended regimen (OR 0.58, 95% CI 0.052-0.557). Each additional point on the CCI scale increases the risk of CDI recurrence 1.247 times.

## **Conclusions**

Several risk factors for recurrence of symptomatic *C. difficile* infection have been identified, including advanced age, stay in a healthcare facility within 12 weeks of CDI onset, healthcare-associated CDI, healthcare-institution-onset CDI (HO-CDI), stay within 12 weeks before the onset of CDI at the Department of Internal Medicine, higher score on the Charlston Comorbidity Scale (CCI), presence of hypertension, chronic heart failure, dementia, history of stroke and myocardial infarction, use of penicillin antibiotics and fluoroquinolones, and medications immunosuppressants in the 12 weeks before the first episode of CDI, higher average number of antibiotics used in the 12 weeks after CDI, hypokalaemia found at the diagnosis of the first episode of CDI. A protective function has a stay in the infectious diseases ward 12 weeks before CDI. Fluoroquinolone use within 12 weeks prior to CDI and higher CCI scores are particularly correlated with CDI recurrence.

Extended treatment with vancomycin reduces the risk of CDI recurrence, while treatment with metronidazole increases this risk. The first and second episodes of CDI are comparable in terms of symptoms, laboratory findings, and severity.

No risk factors for a higher number of relapses were found, which may suggest that several risk factors for recurrence accumulate in a population with multiple relapses.