



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

ROZPRAWA DOKTORSKA

Karolina Rostkowska-Białas

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

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon

Wrocław 2023

Vita sine litteris mors est

**Panu Profesorowi Krzysztofowi Simonowi, promotorowi tej pracy
dziękuję za pomoc merytoryczną i patronat naukowy nad doktoratem**

**Pracę dedykuję mojemu Dziadkowi Zdzisławowi Machoniowi, który zawsze był i na
zawsze pozostanie dla mnie wzorem naukowca i człowieka**

Mojej mamie Beacie dziękuję za wsparcie i pomoc w odnalezieniu wiary w siebie

**Przyjaciółce Małgorzacie dziękuję za to, że zawsze mogłam na nią liczyć
za pomoc praktyczną i duchową**

**Kochanemu Mężowi dziękuję za cierpliwość i dodawanie mi sił
w pokonywaniu codziennych przeciwności**

**Koleżankom i kolegom z pracy dziękuję za niepowtarzalną, twórczą atmosferę
motywującą do samorozwoju**

Spis treści

Wykaz skrótów	5
Streszczenie	7
Summary	10
1. Wstęp.....	13
1.1 Definicje	13
1.2 Etiopatogeneza zakażeń Clostridium difficile	14
1.3 Epidemiologia zakażeń Clostridium difficile	15
1.4 Postacie kliniczne zakażenia Clostridium difficile.....	18
1.5 Diagnostyka laboratoryjna.....	19
1.6 Znane czynniki ryzyka wystąpienia choroby wywołanej przez Clostridioides difficile oraz jej nawrotu	20
1.7 Leczenie.....	24
2. Cele pracy.....	28
3. Materiał i metoda	30
3.1 Materiał – populacja badana	30
3.2 Metodyka badań	31
3.3 Analiza statystyczna	37
4. Wyniki obserwacji.....	38
4.1 Charakterystyka grupy badanej	38
4.1.1 Analiza wieku badanej populacji	38
4.1.2 Analiza badanej populacji w kontekście miejsca nabycia CDI poprzedzającej CDI hospitalizacji.....	40
4.1.3 Analiza badanej populacji w kontekście zabiegów operacyjnych przebytych w czasie 12 tygodni od CDI.....	43
4.1.4 Analiza badanej populacji w kontekście antybiotykoterapii stosowanej 12 tygodni przed CDI	44
4.1.5 Analiza badanej populacji w kontekście farmakoterapii (poza antybiotykoterapią)	48
4.1.6 Analiza badanej populacji w pod kątem chorób współistniejących.....	49
4.1.7 Analiza badanej populacji w kontekście różnic w BMI.....	52
4.1.8 Analiza wybranych danych ilościowych i jakościowych w kontekście przebiegu pierwszego epizodu CDI w badanej populacji	53
4.1.9 Analiza leczenia pierwszego epizodu CDI w badanej populacji	56
4.2 Analiza porównawcza populacji z nawrotem i bez nawrotu	58
4.2.1 Analiza zależności między wiekiem badanej populacji a wystąpieniem nawrotu CDI.....	59
4.2.2 Analiza zależności między pobytem w ZOZ w czasie 12 tygodni przed CDI a wystąpieniem nawrotu CDI.....	61

4.2.3 Analiza zależności między zabiegiem operacyjnym przebytych w czasie 12 tygodni od CDI a wystąpieniem nawrotu CDI	68
4.2.4 Analiza zależności między antybiotykoterapią stosowaną w czasie 12 tygodni od CDI oraz w czasie leczenia CDI a wystąpieniem nawrotu CDI.....	69
4.2.5 Analiza zależności między farmakoterapią (poza antybiotykoterapią) a wystąpieniem nawrotu CDI.....	75
4.2.6 Analiza zależności między chorobami współistniejącymi a wystąpieniem nawrotu CDI	76
4.2.7 Analiza zależności między wartością BMI a wystąpieniem nawrotu CDI	82
4.2.8 Analiza zależności wybranych danych ilościowych i jakościowych w czasie pierwszego epizodu CDI a wystąpieniem nawrotu CDI	83
4.2.9 Analiza zależności leczenia pierwszego epizodu CDI z wystąpieniem nawrotu CDI	88
4.2.10 Wielowymiarowa analiza regresji logistycznej wybranych parametrów w zależności od wystąpienia nawrotu CDI	92
4.3 Analiza porównawcza osób z jednym nawrotem i z liczbą nawrotów większą niż jeden	93
4.3.1 Analiza zależności między wiekiem badanej populacji a liczbą nawrotów CDI....	94
4.3.2 Analiza zależności między hospitalizacją w czasie 12 tygodni przed CDI a liczbą nawrotów CDI	95
4.3.3 Analiza zależności między zabiegiem operacyjnym przebytych w czasie 12 tygodni od CDI a liczbą nawrotów CDI.....	96
4.3.4 Analiza zależności między antybiotykoterapią stosowaną w czasie 12 tygodni od CDI oraz w trakcie leczenia CDI a liczbą nawrotów CDI	97
4.3.5 Analiza zależności między farmakoterapią (poza antybiotykoterapią) a liczbą nawrotów CDI.....	101
4.3.6 Analiza zależności między chorobami współistniejącymi a liczbą nawrotów CDI	102
4.3.7 Analiza zależności wybranych danych ilościowych i jakościowych w czasie pierwszego epizodu CDI a wystąpieniem nawrotu CDI	107
4.3.8 Analiza związku leczenia pierwszego epizodu CDI z liczbą nawrotów CDI	110
4.4 Analiza porównawcza pierwszego i drugiego epizodu CDI	111
5. Omówienie wyników i dyskusja	116
6. Wnioski	142
Piśmiennictwo:	144
Wykaz tabel i rycin	163

Wykaz skrótów

AIDS – z ang. *acquired immunodeficiency syndrome* – zespół nabytego niedoboru odporności

BMI – z ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała

CDI – z ang. *clostridioides difficile infection* – zakażenie *Clostridioides difficile*

CA-CDI – z ang. *community-associated CDI* – CDI niezwiązane z zakładem opieki zdrowotnej

CCI – z ang. *Charlson comorbidity index* – indeks chorób współistniejących Charlson

CHT – chemioterapia

CI – z ang. *confidence interval* – przedział ufności

CO-HCFA CDI – z ang. *community-onset healthcare facility associated CDI* – CDI związane z zakładem opieki medycznej o początku poza ZOZ

CRP – z ang. *C-reactive protein* – białko C-reaktywne

ECDC – z ang. *European Center for Disease Control and Prevention* – Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób

EKG – elektrokardiografia

ESCMID - z ang. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* – Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych

FMT – z ang. *fecal microbiota transplantation* – transplantacja mikrobioty jelitowej

GDH EIA – z ang. *glutamate dehydrogenase enzyme immunoassay* – test immunoenzymatyczny wykrywający dehydrogenazę glutaminianową

HA-CDI – z ang. *healthcare-associated CDI* – CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej

HBV – z ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B

HCV – z ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C

HIV – z ang. *human immunodeficiency virus* – wirus nabytego niedoboru odporności

HO-CDI – z ang. *healthcare facility onset* – CDI z początkiem objawów w ZOZ

HR – z ang. *hazard ratio* - iloraz szans

IBD – z ang. *inflammatory bowel disease* – nieswoiste zapalenie jelit

IDSA - z ang. *Infectious Diseases Society of America* - Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych

IL1 – interleukina 1

IL 8 – interleukina 8

IPP – inhibitory pompy protonowej

mr CDI – z ang. *multi recurrent CDI* – pacjenci z licznymi nawrotami CDI
NAAT – z ang. *nucleic acid amplification test* – test amplifikacji kwasów nukleinowych
NPL – nowotwór złośliwy
OIT – oddział intensywnej terapii
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PMC – z ang. *pseudomembranous colitis* – rzekomobłoniaste zapalenie jelit
PNN – przewlekła niewydolność nerek
PNS – przewlekła niewydolność serca
POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc
SBP – spontaniczne zapalenie otrzewnej
SHEA - z ang. the Society for Healthcare Epidemiology of America – Amerykańskie Towarzystwo Epidemiologii i Opieki Zdrowotnej
TIA – z ang. *transient ischemic attack* – przemijający atak niedokrwienny
TNF – z ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy guza
UA-CDI – z ang. *unknown association CDI* – CDI nieznanego pochodzenia
USA – z ang. *United States of America* – Stany Zjednoczone Ameryki
VRE – z ang. *vancomycin resistant enterococcus* – enterokoki odporne na wankomycynę
WBC – z ang. *white blood cells* – leukocyty we krwi obwodowej
WZW t. B – wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW t. C – wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZOMR – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
ZOZ – zakład opieki zdrowotnej
ZUM – zapalenie układu moczowego
ZZA – zespół zależności alkoholowej

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 wnikają 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 mm³, 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, omdlenia, 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. Czynniki zmniejszającymi 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 mm³, 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 co-morbidities; 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 5.88, 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.

1. Wstęp

1.1 Definicje

Zakażenie *C. difficile* (CDI z ang. *C. difficile* infection) – współwystępowanie objawów klinicznych CDI z potwierdzeniem obecności wolnych toksyn *C. difficile* testem immunoenzymatycznym lub testem amplifikacji kwasów nukleinowych (NAAT – z ang. nucleic acid amplification test) bez innej prawdopodobnej przyczyny występowania objawów lub rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego zdiagnozowane podczas endoskopii, po kolektomii lub w autopsji z potwierdzeniem zakażenia szczepem toksynotwórczym *C. difficile*.^{1,2}

Skuteczne leczenie CDI – ustąpienie biegunki i obecność uformowanych lub normalnych dla danego pacjenta stolców z utrzymaniem tej poprawy przez cały okres leczenia i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu oraz poprawa laboratoryjnych, klinicznych i obrazowych parametrów ciężkości choroby i niewystąpienie nowych objawów lub odchyłeń w badaniach dodatkowych. U części pacjentów normalizacja wypróżnień może zająć nawet kilka tygodni, dlatego istotne zmniejszenie liczby stolców również uznawane jest za leczenie częściowo skuteczne.¹

CDI odporne na leczenie – brak poprawy po 3-5 dniach rekomendowanej antybiotykoterapii CDI.¹

Nawrót CDI – ponowne rozpoznanie epizodu CDI (zgodnie z powyższą definicją) w czasie 8 tygodni (w wielu badaniach czas ten określa się na 4 do 12 tygodni) po poprzednim epizodzie CDI, którego objawy ustąpiły. Z uwagi na brak powszechnego dostępu do badań genetycznych nie ma możliwości rozróżnienia między nawrotem zakażenia tym samym szczepem a ponownym zakażeniem nowym szczepem *C. difficile*.¹

Ze względu na miejsce nabycia zakażenia CDI dzielimy na:

CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej (z ang. healthcare-associated CDI, HA-CDI); kiedy epizod CDI wystąpił po 48 godzinach od przyjęcia do zakładu opieki zdrowotnej (ZOZ – placówki, które świadczą opiekę medyczną z pozostaniem pacjenta na noc) lub w ciągu 4 tygodni po wypisaniu z ZOZ.

CDI z początkiem objawów w ZOZ (z ang. – healthcare facility onset, HO- CDI) – początek objawów >48 godz. od przyjęcia do ZOZ i w trakcie pobytu w ZOZ.

CDI niezwiązane z zakładem opieki zdrowotnej (z ang. community-associated CDI, CA-CDI); kiedy epizod CDI wystąpił poza zakładem opieki zdrowotnej lub w czasie pierwszych

48 godzin od przyjęcia do zakładu opieki zdrowotnej oraz nie było pobytu w zakładzie opieki zdrowotnej w ciągu 12 tygodni od wystąpienia CDI.

CDI nieznanego pochodzenia (z ang. unknown association CDI, UA-CDI) - Przypadki nie spełniające powyższych kryteriów.³

1.2 Etiopatogeneza zakażeń *Clostridium difficile*

Clostridium difficile to gram dodatnia, beztlenowa, toksynotwórcza laseczka wykazująca zdolność do tworzenia spor i szeroko rozpowszechniona w środowisku. Bakteria należy do rodziny *Peptostreptococcaceae*, do której należą również takie patogeny jak *Peptostreptococcus*, czy *Acetoanaerobium*.

W 2016 roku zmieniono klasyfikację bakterii przenosząc ją do rzędu *Clostridiales*, tym samym zmieniając nazwę bakterii na *Clostridioides difficile*. Wobec powszechnej rozpoznawalności wcześniej stosowanej nazwy aktualnie używa się ich obu.⁴

Bakterie wyhodowano po raz pierwszy w 1935 roku ze smółki noworodka.⁵ Nazwa *difficile*, z łaciny „trudny”, została nadana z powodu trudności w hodowli bakterii na standardowych podłożach. Chorobotwórczy charakter patogenu został odkryty dopiero w latach 70’, kiedy wyhodowano *C. difficile* z kału pacjentów z biegunką poantybiotykową.

C. difficile może występować w postaci wegetatywnej oraz w postaci nieaktywnych, niemetalizujących spor, opornych na niekorzystne warunki środowiska.⁶

Głównymi czynnikami zjadliwości drobnoustroju są egzotoksyny – A i B (TcdA, TcdB). Wykazano, że tylko szczepy produkujące toksyny wywołują objawy chorobowe u ludzi⁷. Szczepy nie-toksynotwórcze mogą nabyć zdolność do wytwarzania toksyn w wyniku transferu genów od szczepów toksynotwórczych.⁸ Ponadto, około 10-23% szczepów produkuje toksynę binarną, pełniącą funkcję rybozylotransferazy, której wpływ na chorobotwórczość nie jest do końca ustalony.⁹ Wydaje się, że jej obecność może nasilać chorobotwórcze działanie toksyn A i B i w sposób negatywny wpływać na przebieg zakażenia i choroby¹⁰. Stwierdzono, że zakażenie szczepem posiadającym gen warunkujący produkcję toksyny binarnej łączy się z większą śmiertelnością 30-dniową.¹¹ Do zwiększenia liczby powikłań oraz często śmiertelności w przebiegu zakażeń *C. difficile* przyczyniło się też powstanie hyperwirulentnego szczepu, określanego jako toksynotyp III, a w zależności od metody użytej do jego zbadania, nazwany BI/NAP1/O27. Uważa się, że za zwiększoną wirulencję szczepu odpowiedzialna jest mutacja w genie represorowym, sprawującym kontrolę nad produkcją toksyny A i B. Jego delekcja

proceeds to excessive production of these toxins¹². Additionally, infections with a hypervirulent strain are characterized by a higher infectivity and more frequent relapses, which may be associated with a faster germination of bacterial spores after their entry into the gut.⁶

The mechanism of action of toxins A and B is complex; through a reduction in cellular concentration of F-actin and associated with it interference in the formation of the cytoskeleton of the cell, they disrupt its integrity, leading to accelerated apoptosis, disintegration of tight junctions and loss of the barrier function of the mucosal lining of the large intestine. These changes lead to an increase in gut permeability, accumulation of fluid in the lumen, influx of neutrophils and other cells of the immune system, which manifests itself as an inflammatory diarrhea.¹³

Characteristic for pseudomembranous colitis are the pseudomembranes that form through the influx of neutrophils into the mucosal lining of the gut and through the activation of the immune system by toxins. Secreted by macrophages proinflammatory cytokines (IL1, IL8, TNF) lead to further damage of the mucosal lining with the formation of microabscesses and pseudomembranes.¹⁴

1.3 Epidemiologia zakażeń *Clostridium difficile*

Clostridium difficile is a bacterium widely distributed in the environment, causing disease worldwide. Spores are characterized by high resistance to environmental conditions, they can survive for months on the surface of objects, on hospital floors or on hands of medical personnel and medical equipment. An increase in transmission of the pathogen is caused by the fact that disinfectants based on alcohol are ineffective in inactivating spores of *C. difficile*. Handwashing with soap and water is, in this regard, a much more effective method that should be used in medical facilities, in addition to disinfection with alcohol-based preparations.^{15,16}

In newborns and infants, asymptomatic carriage of *C. difficile* is a common phenomenon, it is estimated that it occurs in 18 to even 90%¹⁷⁻¹⁹. In asymptomatic carriage in this age group, it may be due to the lack of receptors for toxins²⁰. With age, the percentage of carriage decreases, reaching 0 to 15% in a healthy population >1 year of age, without CDI in the study.^{17,19} On the other hand, among hospitalized patients, carriage of *C. difficile* significantly increases, reaching, depending on the hospital and department, up to

20 do 50%.¹⁷⁻¹⁹. Szczególnie duży odsetek kolonizacji *C. difficile* wykazano wśród pacjentów z mukowiscydozą oraz u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, przebywających w oddziałach rehabilitacyjnych. Ponadto odsetek nosicielstwa *C. difficile* dochodzi do 51% wśród zaawansowanych wiekowo pensjonariuszy domów opieki długoterminowej.¹⁹

Częstość występowania biegunki u pacjentów hospitalizowanych, poddawanych antybiotykoterapii ocenia się na 3-29%. *C. difficile* jest najczęstszą przyczyną infekcyjną biegunek poantybiotykowych i szacuje się, że odpowiada za 10-25% przypadków tej choroby. Do innych, niezakaźnych przyczyn tego schorzenia zalicza się np. zmniejszony rozkład pierwotnych kwasów żółciowych i metabolizm wielocukrów przez bakterie jelitowe wtórny do antybiotykoterapii²². *C. difficile* jest głównym czynnikiem etiologicznym rzekomobłoniastych zapaleń jelit. Jest ponadto najczęstszą przyczyną infekcyjnej biegunki szpitalnej w krajach rozwiniętych, przyczyniając się do wydłużenia hospitalizacji i zwiększenia śmiertelności wewnątrzszpitalnej.²³

W ostatnich latach utrzymuje się wysoka zapadalność na CDI, zarówno wśród pacjentów hospitalizowanych, jak również wśród pensjonariuszy ośrodków opieki długoterminowej oraz w środowiskach pozaszpitalnych. Coraz częściej objawową postacią choroby stwierdza się także u osób bez najistotniejszych czynników ryzyka jej wystąpienia, jak antybiotykoterapia czy wiek.²⁴

W Stanach Zjednoczonych zapadalność na CDI w roku 1996 w porównaniu do roku 2003 uległa podwojeniu z 31 do 61 przypadków na 100 000, szczególnie wśród osób >65 roku życia.²⁵ Również w roku 2010 w porównaniu do roku 2001 stwierdzono niemal dwukrotnie wyższą zapadalność na CDI w USA, wśród hospitalizowanych osób dorosłych²⁶. Podobne dane uzyskano w badaniach przeprowadzonych w Kanadzie – w roku 2003 w porównaniu do 1991 zapadalność na CDI wzrosła czterokrotnie, natomiast dla osób > 65 roku życia 10-krotnie.²⁷

Szacuje się, że co roku w Europie dochodzi do 152 905 nowych zachorowań na CDI, co daje zapadalność 30/100 000 osób²⁸, przyczyniając się do 8382 zgonów/rok.²⁹

W Europie wskaźniki zapadalności w latach 2012/2013 w porównaniu z rokiem 2008 zwiększyły się z 4.1 do 7.9 na 10000 osobodni. W tym samym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w 20 krajach Europy wykazano, że każdego dnia CDI nie zostało zdiagnozowane u 109 chorych pacjentów, łącznie u 21.8-24.6% pacjentów z CDI nie przeprowadzono badania w tym kierunku³⁰. Dane uzyskane z Polski pokazują, że odsetek osób u których nie rozpoznano CDI wynosi 19.1%, natomiast 16,5% badanych biegunkowych stolców od osób hospitalizowanych wykazała obecność toksynotwórczego szczepu *C. difficile*³¹.

Zgodnie z raportem Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC z ang. European Center for Disease Control and Prevention), opartym o dane z nadzoru nad CDI w krajach Unii Europejskiej, krajach europejskiej strefy ekonomicznej i Szwajcarii z lat 2016-2017, średnia zapadalność na CDI wyniosła 3,87 przypadków na 10000 osobodni.³²

Uważa się, że duży wpływ na zmiany w epidemiologii CDI ma ekspansja hyperwirulentnego szczepu BI/NAP1/O27, którego udział w wywoływaniu CDI wzrasta od początku XXI wieku.³³ Początkowo zjawisko to dotyczyło głównie USA i Kanady, następnie objęło również Europę i pozostałe kontynenty. Zakażenia tym szczepem charakteryzują się cięższym przebiegiem, dłuższym okresem hospitalizacji, większą ilością powikłań i większą śmiertelnością.

W Europie epidemie wywołane przez ten szczep na początku opisano w Wlk. Brytanii, następnie w Holandii, Belgii, Francji i innych krajach.³⁴ W analizie przeprowadzonej w latach 2011-2013 w 20 europejskich krajach, w tym w Polsce, wykazano obecność szczepu BI/NAP1/O27 w 18.4% badanych izolatów, co oznacza znaczny wzrost w porównaniu z 5% stwierdzanym w badaniu z 2008 roku. 88.8% z tych szczepów izolowanych było z 4 krajów: Niemiec, Węgier, Rumunii i Polski.³⁵

Analiza danych uzyskanych z 27 szpitali w Polsce z 2018 roku pokazuje, że hyperwirulentny szczep o rybotypie O27 jest w Polsce szczepem dominującym wśród osób hospitalizowanych, z biegunką, stanowiąc 48% badanych izolatów.³¹ Badania z lat 2017 a następnie 2022 przeprowadzone na populacji Górnego Śląska wykazały, że szczepy tego rybotypu stanowiły odpowiednio 82,4% oraz 77,2% przebadanych izolatów *C. difficile*.^{36,37}

W historii naturalnej objawowego zakażenia *C. difficile* istotnym problemem jest nawrotowość choroby. Szacuje się, że wśród pacjentów skutecznie leczonych lub z samoistnym ustąpieniem objawów choroby do nawrotu CDI dochodzi u 15-30%³⁸, choć niektórzy autorzy ocenili częstość wystąpienia przynajmniej jednego nawrotu na nawet 64%.³⁹

Narastającą częstość nawrotów CDI łączy się z coraz większym rozpowszechnieniem szczepu BI/NAP1/O27. W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie na 845 osobach z CDI wykazano że liczba nawrotów po leczeniu CDI metronidazolem w latach 2003-2004 wzrosła ponad dwukrotnie (47.5%) w porównaniu do lat 1991-2002 (20.8%)⁴⁰.

Śmiertelność również jest zróżnicowana i zależy przede wszystkim od populacji badanej, ale też od zjadliwości patogenu. C. N. Abou Chakra i wsp. w przeglądzie systematycznym do którego zakwalifikowano 68 badań, ocenili śmiertelność 30-dniową na od 8 do 53%³⁹, w wyżej cytowanym raporcie ECDC z lat 2016-2017 śmiertelność 30-dniowa wyniosła 17,5%.³² Zakażenia szczepem o rybotypie O27 łączy się ze zwiększoną śmiertelnością.^{41,42}

1.4 Postacie kliniczne zakażenia *Clostridium difficile*

Do zakażenia dochodzi na drodze fekalno-oralnej, poprzez przedostanie się do jelita grubego spor bakterii, niewrażliwych na kwaśne pH żołądka. Nosiciele *C. difficile*, w tym bezobjawowi, stanowią rezerwuuar bakterii w populacji.⁴³ Najczęściej proces chorobowy zajmuje dystalny odcinek jelita grubego, ale może to być każda część jelita grubego. Czas inkubacji choroby nie został dokładnie określony i jest uwarunkowany indywidualnie.⁴⁴

U większości pacjentów chorobę poprzedza antybiotykoterapia, do wystąpienia objawów dochodzi najczęściej w czasie antybiotykoterapii oraz do miesiąca od jej zakończenia, ale możliwy jest też opóźniony rozwój choroby, nawet do 8-12 tygodni lub dłużej.^{14,17,45}

Przebieg zakażenia jest zróżnicowany, od bezobjawowej kolonizacji, aż po ciężką, piorunującą postać z wysoką śmiertelnością i jest zależny od czynników związanych z gospodarzem oraz od zjadliwości szczepu.⁴⁶

Najczęstszą manifestacją choroby jest biegunka z domieszką śluzu, rzadziej krwi. Zgodnie z danymi z literatury najczęściej liczba stolców w CDI nie przekracza 10 wypróżnień na dobę.⁴⁷

Domieszka krwi w stolcu obserwowana jest rzadko, bo w około 5 do 10 % przypadków CDI.⁴⁸ Dodatkowo mogą występować kurczowe bóle brzucha, nudności, wymioty, brak apetytu. Gorączka jest obserwowana u około 28% chorych.⁴⁷

Uszkodzenie komórek ściany jelita przez *C. difficile* powoduje wydzielenie cytokin prozapalnych i migrację neutrofilów do ogniska stanu zapalnego w jelicie oraz zwiększenie ich liczby we krwi, co może powodować w badaniach laboratoryjnych obecność odchyień pod postacią leukocytozy,⁴⁹ często bardzo wysokiej⁵⁰ oraz podwyższonego stężenia białka C-reaktywnego (CRP z ang. C-reactive protein)⁵¹. Ponadto u części pacjentów dochodzi do wzrostu stężenia kreatyniny we krwi w wyniku odwodnienia przy masywnej biegunce. Hypoalbuminemia może wskazywać na enteropatię z utratą białka.⁵²

U 25-41% pacjentów z CDI choroba przebiega ciężiej, jako rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego z typowym obrazem jelita w kolonoskopii.⁵³

Ciężki przebieg CDI wg rekomendacji ESCMID (z ang. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych) z 2021 roku definiowany jest jako obecność co najmniej jednego z następujących objawów: gorączka powyżej 38.5 st. C, leukocytoza > 15 tys. kom/mm³, wzrost stężenia kreatyniny w stosunku do wartości sprzed choroby o >50%. Dodatkowo o ciężkim przebiegu

może świadczyć poszerzenie światła jelita grubego, okołojelitowe wzmocnienie sygnału z tkanki tłuszczowej lub pogrubienie ściany okrężnicy w badaniach obrazowych.^{1,54,55}

Piorunujący przebieg choroby rozumiany jest jako wystąpienie co najmniej jednego z objawów: hipotensja, wstrząs, podwyższone stężenie mleczanów w surowicy, niedrożność jelit, toksyczne rozdęcie okrężnicy (*megacolon toxicum*), perforacja jelita lub inne nagle występujące objawy, powodujące znaczne pogorszenie stanu ogólnego chorego.^{1,55} Taki przebieg choroby obserwowany jest u 3-8% chorych.¹⁴

1.5 Diagnostyka laboratoryjna

Diagnozę CDI stawia się w oparciu o obraz kliniczny łącznie z wynikami badań laboratoryjnych. Badanie w kierunku obecności toksynotwórczego szczepu *C. difficile* zaleca się wykonywać tylko u pacjentów objawowych, ze stolca biegunkowego. Wyjątek stanowią pacjenci z podejrzeniem niedrożności jelita, u których materiałem do badania powinien być wymaz z odbytu.⁵⁶

Za złoty standard diagnostyczny uznaje się test neutralizacji cytotoksyczności komórkowej oraz hodowlę *C. difficile* z następowym określeniem toksynotwórczości wyhodowanego szczepu.

Metody te z uwagi na długi czas wykonania oraz skomplikowanie, wymagające wysoce wykwalifikowanego personelu, nie mają zastosowania w rutynowej diagnostyce. Pełnią natomiast rolę testów wzorcowych, do których porównywane są inne opracowywane testy celem oceny ich jakości.

Celem uzyskania maksymalnej czułości i swoistości w diagnostyce CDI zalecane są schematy dwuetapowe. Jako podstawowy schemat w pierwszej kolejności należy wykonać test charakteryzujący się dużą czułością, czyli NAAT lub GDH EIA (z ang. glutamate dehydrogenase enzyme immunoassay – test immunoenzymatyczny wykrywający dehydrogenazę glutaminianową). Wynik negatywny badania jest wiarygodny i może zostać wydany. Wynik pozytywny wymaga wykonania testu potwierdzenia charakteryzującego się dużą specyficznością. Zalecany jest test immunoenzymatyczny w kierunku obecności toksyny A/B.⁵⁶

Alternatywny schemat obejmuje w pierwszej kolejności test immunoenzymatyczny w kierunku obecności toksyny A/B oraz dehydrogenazy glutaminianowej. Przy wyniku dodatnim w obu metodach uznaje się, że w próbce obecny jest szczep toksynotwórczy *C. difficile*. Natomiast gdy wynik badania w kierunku GDH jest dodatni, ale nie jest wykrywana toksyna,

przechodzi się do drugiego etapu schematu, wykonując badanie metodą NAAT, które potwierdza lub wyklucza obecność genu warunkującego produkcję toksyn/y.⁵⁶

Nie zaleca się ponownego wykonywania badania przy dodatnich wynikach uzyskanych zgodnie z powyższymi schematami. W sytuacji kiedy wynik pierwszego badania jest ujemny, ale istnieje uzasadnione kliniczne podejrzenie CDI, zwłaszcza w sytuacji epidemii, dopuszczalne jest powtórne wykonanie testu.⁵⁶

O wyleczeniu świadczy poprawa kliniczna. W związku z możliwością wydalania ze stolcem spor *C. difficile*, a nawet toksyn przez długi czas po ustąpieniu dolegliwości, nie zaleca się wykonywania badania stolca celem potwierdzenia wyleczenia.⁵⁶

1.6 Znane czynniki ryzyka wystąpienia choroby wywołanej przez *Clostridioides difficile* oraz jej nawrotu

Warunkiem kolonizacji jelita grubego przez bakterie z gatunku *Clostridioides difficile* jest zaburzenie ilościowe i jakościowe jego prawidłowej flory bakteryjnej. Bakterie wchodzące w skład mikroflory jelitowej utrudniają kolonizację jelita przez *C. difficile* poprzez naturalną konkurencję o miejsce i składniki odżywcze oraz poprzez wpływ na metabolizm cząsteczek hamujących proliferację *C. difficile* (np. kwasów żółciowych)⁵⁷. W związku z tym wszelkie czynniki prowadzące do redukcji liczby prawidłowych kolonii bakteryjnych w jelicie grubym lub do zmiany składu i bioróżnorodności tej mikroflory, będą stwarzały warunki dogodne do rozwoju dla *C. difficile*. Ponadto wykazano, że u pacjentów u których wystąpiło objawowe zakażenie *C. difficile*, w porównaniu do bezobjawowo skolonizowanych oraz do nieskolonizowanych, istnieją duże różnice w składzie mikroflory jelitowej ze zmniejszeniem jej bioróżnorodności.⁵⁸ Antybiotykoterapia powodująca zaburzenia w składzie flory przewodu pokarmowego stanowi najważniejszy czynnik predysponujący do wystąpienia CDI.⁵⁹ Wykazano, że stosowanie antybiotyków powoduje zmniejszenie liczby oraz zmianę gatunków bakterii kolonizujących jelito oraz sprzyja mutacjom warunkującym antybiotykooporność. Krótki czas antybiotykoterapii łączy się z mniejszymi zmianami flory jelitowej, która jest w stanie się odtworzyć po zakończeniu stosowania leku. Natomiast wyniki badań nad składem flory jelitowej w trakcie kilku cykli antybiotykoterapii sugerują kumulacyjny negatywny wpływ ponawianej antybiotykoterapii na skład tej flory i trudności z powrotem do stanu sprzed okresu leczenia.⁶⁰

W badaniach przeprowadzonych na modelu mysim udowodniono, że na wystąpienie objawowego zakażenia *C. difficile* wpływa skład mikroflory jelitowej. U osobników z zakażeniem objawowym przeważały bakterie typu *Proteobacteria* – głównie *Enterobacteriaceae*, natomiast u osobników bezobjawowych dominowały bakterie typu *Firmicutes* (*Lachnospiraceae*).⁶¹ Ponadto w innym badaniu przeprowadzonym na myszach wykazano, że osobniki z przewagą kolonizacji jelit przez *Lachnospiraceae* jako jedyne były w stanie uzyskać hamujący wpływ mikroflory jelitowej na kolonizację *C. difficile*.⁶² W innym badaniu, również przeprowadzonym na myszach, wykazano, że sześć gatunków bakterii jelitowych zaaplikowanych jednorazowo do jelita było w stanie zapobiec kolonizacji jelita grubego przez *C. difficile*.⁶³

Oznacza to, że wystąpienie objawów chorobowych związanych z zakażeniem *C. difficile* jest zależne od oporu jaki stawia mikroflora jelitowa danej osoby, utrudniając lub uniemożliwiając kolonizację, produkcję toksyn i następne wywołanie dolegliwości przez tę bakterię.⁶¹

Na tej podstawie można się spodziewać, że antybiotyki, których stosowanie najczęściej prowadzi do objawowego zakażenia *C. difficile*, to przede wszystkim te o szerokim spektrum działania.⁶⁴ Uważa się, że należą do nich przede wszystkim Cefalosporyny III generacji, fluorochinolony, klindamycyna, karbapenemy⁶⁵⁻⁶⁸. Do antybiotyków o pośrednim ryzyku wystąpienia CDI zalicza się makrolidy, trimetoprim-sulfametoksazol. Natomiast niski potencjał wywoływania CDI mają takie antybiotyki jak tetracykliny. Rola penicylin jest niejednoznaczna – w zależności od badania określa się je jako antybiotyki wysokiego lub pośredniego ryzyka wywołania CDI.^{69,70}

Ponadto wykazano, że oporność *C. difficile* na dany antybiotyk promuje ekspansję tych bakterii w jelicie grubym i zwiększa ryzyko wywołania CDI jako konsekwencji jego stosowania. Taką zależność opisano dla *C. difficile* opornych na klindamycynę oraz na fluorochinolony, które powodowały epidemie z ciężkim przebiegiem i wysoką śmiertelnością.²⁷

Z drugiej strony nawet antybiotyki, które wykazują aktywność przeciwko *C. difficile*, w tym stosowane w terapii CDI (wankomycyna, metronidazol), mogą predysponować do wystąpienia choroby związanej z *C. difficile*.⁷¹ Może to wynikać z ekspozycji na spory *C. difficile* w okresie po zakończeniu antybiotykoterapii, ale jeszcze zanim mikroflora przewodu pokarmowego zdążyła się odbudować po leczeniu.⁷²

Niektórzy badacze wykazali zwiększenie ryzyka choroby wraz z czasem stosowania antybiotykoterapii oraz liczbą stosowanych antybiotyków⁶⁴, jednak opisywano przypadki CDI nawet po jednorazowej dawce antybiotyku.⁷³ Postuluje się, że ryzyko jest największe w czasie trwa-

nia antybiotykoterapii oraz w pierwszym miesiącu od jej zakończenia – kiedy flora przewodu pokarmowego nie zdążyła się jeszcze odnowić.⁴⁵

Wśród innych czynników ryzyka wystąpienia CDI wymienia się stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz antagonistów receptora histaminowego 2. Przeprowadzono wiele badań analizujących tę zależność, z których część wykazała częstsze występowanie CDI u osób stosujących leki hamujące wydzielanie soku żołądkowego⁷⁴⁻⁷⁶. Ponadto wykazano, że stosowanie IPP w porównaniu do antagonistów receptora histaminowego 2, oraz stosowanie większych dawek IPP w porównaniu do niższych, łączy się z większym ryzykiem wystąpienia CDI⁷⁷. Wykazano także zależność między stosowaniem IPP a większą liczbą powikłań i większą śmiertelnością w przebiegu CDI.⁷⁸

Opisano szereg innych czynników ryzyka wystąpienia CDI, związanych z indywidualnymi cechami gospodarza.

Wiek powyżej 65 roku życia jest udowodnionym w wielu badaniach czynnikiem ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu choroby związanej z *Clostridioides difficile*, a postuluje się, że również jej nawrotu^{40,79,80}. Łączy się ponadto z cięższym przebiegiem choroby. Zależność ta może mieć wiele przyczyn, między innymi związane z wiekiem pogorszenie funkcji układu immunologicznego oraz obciążenia licznymi chorobami towarzyszącymi prowadzące do częstszych hospitalizacji i konieczności stosowania antybiotykoterapii.

Wcześniejsza hospitalizacja stanowi kumulację czynników ryzyka CDI, takich jak ekspozycja na antybiotyki, narażenie na spory *C. difficile* kontaminujące środowisko szpitalne oraz zaawansowany wiek hospitalizowanych pacjentów.³⁸ Niektórzy badacze wykazali, że ryzyko nawrotu CDI wzrasta wraz z czasem hospitalizacji, szczególnie na oddziałach gastroenterologicznych⁸¹. Wykazano ponadto związek liczby hospitalizacji (>2 w ciągu 60 dni) ze zwiększonym ryzykiem nawrotu CDI.⁸²

Ciężkość chorób towarzyszących może przyczyniać się do częstszego występowania CDI oraz do cięższego przebiegu choroby. Wykazano, że ciężkość dodatkowych obciążeń chorobowych, mierzona wartością wskaźnika Horna, koreluje z ciężkością przebiegu choroby i śmiertelnością i długością pobytu szpitalnego⁸³ oraz pozwala wyodrębnić pacjentów o większym ryzyku wystąpienia CDI w trakcie hospitalizacji.⁸⁴ Spośród konkretnych jednostek chorobowych dodatkowo występujących u pacjentów z CDI, badany jest związek m. in. zaawansowanej choroby nerek⁸⁵ oraz nieswoistych zapaleń jelit⁸⁶ z większym ryzykiem nawrotu CDI.

Dla zrozumienia mechanizmów warunkujących przebieg choroby, które należy brać pod uwagę w kontroli nad zakażeniami CDI, istotne znaczenie ma fakt, że nie u każdej osoby za-

każenie, nawet szczepem toksynotwórczym, powoduje wystąpienie objawów chorobowych. Badania wykazały, że osoby z bezobjawową kolonizacją zarówno szczepami nie produkującymi toksyny jak i toksynotwórczymi, rzadziej rozwijają objawową postać choroby po narażeniu na czynniki ryzyka jej wystąpienia (hospitalizacja, antybiotykoterapia)⁸⁷.

Może być to związane z właściwościami układu immunologicznego tych osób i zdolnością do wytworzenia wysokiego miana przeciwciał w klasie IgG przeciwko toksynie A, w przeciwieństwie do osób z zakażeniem objawowym.⁸⁸

Ponadto wykazano również ochronny wpływ wysokiego miana przeciwciał przeciwko toksynie A, wytworzonego w odpowiedzi na pierwotne zakażenie *C. difficile* przed jego nawrotem.^{89,90}

Obserwacje te mogą wskazywać na istotny udział indywidualnie uwarunkowanych mechanizmów odpornościowych w przebiegu zakażenia i związek upośledzonej odpowiedzi immunologicznej przeciwko toksynie A na rozwój objawów choroby.

W związku z tym, osoby z upośledzoną funkcją układu immunologicznego, u których nie dochodzi do uruchomienia wystarczającej odpowiedzi humoralnej na zakażenie, mogą znajdować się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia oraz nawrotu CDI.⁹¹

Do nawrotów CDI najczęściej dochodzi w ciągu pierwszych 30 dni od zakończenia leczenia, ale czas ten może być dłuższy, nawet do 8 tygodni lub dłużej.⁹²⁻⁹⁴ Nawrót może być wywołany zarówno przez ten sam szczep bakterii, co pierwszy epizod lub też przez zakażenie innym szczepem (reinfekcja). Wobec braku istotnych różnic w przebiegu choroby czy w leczeniu w tych dwóch przypadkach, omawiane są one łącznie.^{38,95} Czynniki ryzyka nawrotu CDI nie są tak dobrze poznane i zbadane jak czynniki ryzyka wystąpienia wyjściowego epizodu choroby i niezbędne są dalsze badania w tym kierunku.

Osoby doświadczające nawrotu CDI często obciążone są licznymi czynnikami warunkującymi gorszą kontrolę zakażenia, dlatego w tej grupie, ryzyko kolejnego nawrotu jest większe, wzrastając do 40 % po pierwszym nawrocie i >60% przy kolejnych.^{41,93} Ponadto istnieją badania sugerujące, że ciężki przebieg danego epizodu CDI może łączyć się z większym ryzykiem nawrotu choroby.⁴⁶

Wiele z czynników ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu objawowej postaci zakażenia *C. difficile*, jest analizowana pod kątem zwiększania ryzyka nawrotu choroby. Mowa tu o takich czynnikach ryzyka jak: wiek >65 roku życia, dodatkowe obciążenia chorobowe pacjenta w tym niewydolność nerek, wcześniejsza hospitalizacja, czy stosowanie leków zobojętniających kwas żołądkowy.^{46,96}

Ponadto zakażenie szpitalne oraz długość pobytu w szpitalu zalicza się do możliwych czynników ryzyka nawrotu choroby związanej z *Clostridioides difficile*⁴⁰. Niektórzy autorzy postulują także zwiększone ryzyko nawrotu CDI u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, co może mieć związek z przedłużoną hospitalizacją i narażeniem na antybiotykoterapię u tych osób.⁹⁷

Zaburzenia w składzie mikroflory jelitowej nie tylko predysponują do wystąpienia pierwszego epizodu CDI, ale do wystąpienia nawrotu choroby. U pacjentów z nawrotem choroby wywołanej przez *Clostridioides difficile* stwierdzono uboższą i mniej zróżnicowaną mikroflorę jelitową.⁹⁸ Jako, że antybiotykoterapia jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na zmianę składu mikroflory jelitowej, stosowanie antybiotyku nie obejmującego w swoim spektrum *C. difficile* po zakończeniu leczenia CDI może wpływać na zwiększenie ryzyka nawrotu choroby^{38,92,96,99}.

Przypisuje się również wpływ wirulencji szczepu wywołującego chorobę na ryzyko nawrotu. W badaniu przeprowadzonym przez Petralla i wsp. odsetek nawrotów CDI w populacji zakażonej szczepem BI/NAP1/O27 wyniósł 27.4% w porównaniu do 16.6% przy zakażeniach pozostałymi szczepami.¹⁰⁰

W badaniach nad lekiem stosowanym w leczeniu zakażeń *C. difficile*, fidaksomycyną, wykazano mniejszy odsetek nawrotów przy zakażeniu szczepem innym niż BI/NAP1/O27.¹⁰¹

Postuluje się również rolę płci żeńskiej,⁹² karmienia przez sondę nosowo-żołądkową¹⁰² oraz stężenia białka C-reaktywnego przy pierwszym epizodzie⁸¹ w zwiększaniu ryzyka nawrotu CDI, jednak wymagane są dalsze badania w tym zakresie.

Nawroty CDI są przyczyną znacznych obciążeń finansowych, powodują obniżenie komfortu życia pacjentów, zwiększają ryzyko transmisji zakażenia w populacji.

1.7 Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w CDI jest uzależnione od nasilenia objawów oraz od występowania czynników ryzyka ciężkiego przebiegu lub nawrotu.

W łagodnej postaci choroby, gdy istnieje ewidentny czasowy związek z antybiotykoterapią, można podjąć próbę odstawienia antybiotyku i 48 godzinnej obserwacji pacjenta pod kątem poprawy klinicznej.¹

W oparciu o rekomendacje ESCMID z 2021 roku lekiem z wyboru w łagodnej postaci CDI jest fidaksomycyna. Niestety lek ten na rynku polskim jest lekiem droгим. W przypadku braku lub ograniczonego dostępu do leku alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie wankomycyny (vide tab.1). W przypadku ograniczonych możliwości zastosowania fidaksomycyny ocena czynników ryzyka nawrotu CDI (wiek > 65 roku życia, i jeden z: hospitalizacja w ciągu 3 m-cy, HA-CDI, stosowanie antybiotyku poza leczeniem CDI, stosowanie IPP przed lub w trakcie leczenia CDI) u danego pacjenta może pomóc w podjęciu decyzji o wyborze leku.¹ Metronidazol jest zalecany tylko w przypadku niemożliwości zastosowania dwóch powyżej wymienionych leków.

Ograniczone wchłanianie tych substancji przez przewód pokarmowy minimalizuje działania niepożądane leczenia. Problem stanowi natomiast selekcja szczepów opornych, szczególnie VRE (z ang. vancomycin resistant enterococcus – enterokoki oporne na wankomycynę), głównie w efekcie stosowania wankomycyny i metronidazolu. Ponadto ani metronidazol, ani wankomycyna nie wykazują aktywności wobec spor *C. difficile*.

W przypadku zwiększonego ryzyka nawrotu, stwierdzonego w oparciu o powyższe kryteria, zalecane jest rozważenie przedłużonego schematu leczenia fidaksomycyną. Jest to jednak zalecenie o niskiej jakości i słabej sile.¹

W przypadku braku możliwości podania fidaksomycyny u osoby z wysokim ryzykiem nawrotu należy rozważyć dodatnie do terapii antybiotykiem doustnym bezlotoksumabu, czyli przeciwciała monoklonalnego neutralizującego toksynę B *C. difficile*. W badaniach klinicznych wykazano, że lek ten zmniejsza ryzyko nawrotu CDI.¹

W ciężkiej postaci choroby zaleca się stosowanie wankomycyny lub fidaksomycyny doustnie przez 10 dni, stosowanie metronidazolu nie jest zalecane. Nie zaleca się również rutynowego dodawania do leczenia podstawowego metronidazolu w postaci dożylniej, aczkolwiek jest to zalecenie o niskiej jakości i bardzo słabej sile.¹ W przypadku progresji choroby i rozwoju powikłań w trakcie terapii podstawowej CDI można rozważyć dodatkowe zastosowanie tygecykliny dożylnie w wybranych przypadkach.¹

W przypadku powikłanego przebiegu CDI konieczna jest konsultacja chirurgiczna.¹

Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku perforacji okrężnicy, cech uogólnionej reakcji zapalnej z pogarszaniem się stanu ogólnego pacjenta bez poprawy pomimo antybiotykoterapii – w tym toksycznego rozdęcia okrężnicy, cech ostrego brzucha czy niedrożności.

W przypadku, gdy doustna terapia nie jest możliwa, należy podać wankomycynę lub fidaksomycynę bezpośrednio do światła jelita poprzez gastroduodenoskopię lub kolonoskopię. Ponadto należy rozważyć dożylnie leczenie metronidazolem lub tygecykliną.¹

Tabela 1 Leczenie CDI na podstawie rekomendacji ESCMID z 2021 roku¹

	I epizod CDI	I nawrót CDI	2+nawroty
Leczenie z wyboru			
I wybór	Fidaksomycyna 200mg 2xdziennie przez 10 dni	Lek I wyboru + bez- lotoksumab	FMT
II wybór	Wankomycyna 125mg 4xdziennie przez 10 dni	Fidaksomycyna 200mg 2xdziennie przez 10 dni	Lek I wyboru + bezlotoxumab
Duże ryzyko nawrotu			
I wybór	*Fidaksomycyna 200mg 2x1 przez 10 dni		
II wybór	Lek I wyboru + Bezlotoxumab		
Leczenie z wyboru nie dostępne	Metronidazol 500mg 3xdziennie przez 10 dni	**Wankomycyna w przedłużonym sche- macie lub pulsacyj- nie	Wankomycyna w przedłużonym schemacie lub pul- sacyjnie
Ciężki przebieg CDI	Wankomycyna lub fidaksomycyna Leczenie doustne niemożliwe: podanie dojelitowe leków +/- do- datkowo metronidazol iv lub tygecyklina iv		
Ciężkie powikłane CDI	Wankomycyna lub fidaksomycyna		
Oporne na leczenie CDI	Konsultacja chirurgiczna Rozważ tygecyklinę iv i FMT, gdy CDI oporne na leczenie		

*Rozważ fidaksomycyna 200m 2xdziennie w dni 1-5, 200m co 48 godz. w dni 7-25.

**wankomycyna 4x125m przez 14 dni następnie 2x125m przez 7 dni, następnie 1c125m przez 7 dni, następnie 125m co 48 godz. przez 7 dni i następnie 125m co 72 godz. przez 7 dni.

FMT - Transplantacja mikrobioty jelitowej

U pacjentów nie odpowiadających na rekomendowaną terapię należy zweryfikować diagnozę, skonsultować ich chirurgicznie, gdy ich stan się pogarsza. Transplantacja mikrobioty jelitowej (FMT z ang. fecal microbiota transplantation) powinna być rozważona u wybranych pacjentów jako leczenie ostatniej szansy przy pogarszającym się stanie ogólnym pomimo leczenia, gdy interwencja chirurgiczna nie jest wskazana.¹

Leczenie pierwszego nawrotu CDI uzależnione jest od leczenia pierwszego epizodu choroby. Jeżeli użyto wankomycyny lub metronidazolu to przy nawrocie należy zastosować fidakso-mycynę. gdy pierwszy epizod leczony był przy użyciu fidakso-mycyny, w terapii nawrotu CDI należy zastosować fidakso-mycynę lub wankomycynę i dodatkowo bezlotoksumab. Gdy bezlotoksumab nie jest dostępny, należy rozważyć zastosowanie wankomycyny w schemacie przedłużonym ze stopniową redukcją dawek lub dawkowaniem pulsacyjnym.

W przypadku wystąpienia drugiego i kolejnych nawrotów leczenie jest trudne, a rekomendacje postępowania opierają się na dowodach naukowych o słabej sile i niskiej lub umiarkowanej jakości. Zalecana jest antybiotykoterapia w celu eliminacji *C. difficile* z jelita następnie wykonanie transplantacji mikrobioty jelitowej lub bezlotoksumab z towarzyszącym leczeniem doustnym. Wybór terapii opiera się na indywidualnym podejściu i lokalnych możliwościach.¹ Istotne jest wypracowanie wystandaryzowanych metod przygotowania, badania i kontroli materiału używanego do FMT. Jako że metoda ta może spowodować przetoczenie potencjalnie szkodliwych mikroorganizmów, zawsze należy ocenić, czy korzyści przekraczają potencjalne szkody dla danego pacjenta.¹

Rutynowo nie zaleca się stosowania probiotyków w trakcie antybiotykoterapii ani antybiotyków o działaniu przeciwko *C. difficile* w trakcie antybiotykoterapii prowadzonej z innych wskazań, celem profilaktyki CDI. W wybranych przypadkach, u pacjentów z licznymi nawrotami CDI, po konsultacji specjalisty z dziedziny chorób zakaźnych lub mikrobiologii klinicznej można rozważyć profilaktyczne zastosowanie antybiotyków oszczędzających mikrobiotę jelitową, o działaniu anty *C. difficile* (np. fidakso-mycyna).¹

2. Cele pracy

Zakażenia *C. difficile* stanowią jeden z wiodących przyczyn zakażeń szpitalnych zarówno na świecie, jak i w Europie oraz w Polsce. Zapadalność na tę chorobę jest wysoka, a przebieg charakteryzuje się wysoką śmiertelnością oraz wysoką częstością nawrotów, przyczyniając się do przedłużenia i, co za tym idzie, zwiększenia kosztów hospitalizacji.³⁸ Nawrotowość CDI to problem, który przybrał na znaczeniu od czasu rozpowszechnienia na świecie szczepów hyperwirulentnych rybotypu 027 na początku XXI wieku.¹² Obecnie ponad 1/5 pacjentów z CDI doświadcza co najmniej jednego nawrotu choroby¹⁰³, często obserwuje się występowanie licznych nawrotów, co znacznie obniża komfort życia pacjentów.

Mając świadomość istotności problematyki zakażeń CDI również w populacji polskich pacjentów podjęto badania mające na celu charakterystykę tej populacji wśród pacjentów hospitalizowanych w Oddziałach I i II chorób zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego oraz określenie czynników ryzyka nawrotu oraz licznych nawrotów CDI. Określenie tych czynników umożliwi zindywidualizowanie podejścia do pacjenta już w momencie postawienia diagnozy. Dodatkowo oceniono różnicę w przebiegu pierwszego i drugiego epizodu w badanej populacji.

Leczenie CDI jest trudne, a jego skuteczność nie jest wystarczająca. Problem ten dotyczy zwłaszcza pacjentów z wielonawrotową postacią choroby, u których pomimo prowadzenia licznych badań, nie udało się określić skutecznego postępowania terapeutycznego. W pracy oceniono także postępowanie lecznicze w czasie pierwszego epizodu CDI w celu określenia najbardziej optymalnej terapii, umożliwiającej ograniczenie liczby nawrotów, w kontekście możliwości finansowych w warunkach polskich.

1. Celem głównym pracy jest analiza przyczyn nawrotowości biegunki o etiologii *Clostridioides difficile* u pacjentów hospitalizowanych na I i II Oddziale chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.

Cele dodatkowe to:

2. Ocena wpływu zastosowanej terapii CDI na ryzyko występowania nawrotów biegunki o etiologii *Clostridioides difficile*
3. Oceny różnic w przebiegu klinicznym pierwszego i drugiego epizodu biegunki o etiologii *Clostridioides difficile*

4. Określenie czynników ryzyka większej liczny nawrotów biegunki o etiologii *Clostridioides difficile*

3. Materiał i metoda

3.1 Materiał – populacja badana

Analizą objęto wyniki obserwacji klinicznych dorosłych pacjentów hospitalizowanych w Oddziałach I (Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM) i II chorób zakaźnych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Wrocławiu w latach 2013-2018, z potwierdzonym rozpoznaniem zakażenia *C. difficile*.

Diagnoza CDI była stawiana w oparciu o objawy biegunki z towarzyszącym dodatnim wynikiem testu immunoenzymatycznego firmy Techlab quickcheck oceniającego obecność antygeny (Ag) GDH (z ang. glutamine dehydrogenase – dehydrogenaza glutaminianowa) oraz toksyny A i/lub B. W razie uzyskania wyników niejednoznacznych (dodatni tylko jeden z dwóch sprawdzanych elementów) od 2015 roku wykonywany był test NAAT, wykrywający gen kodujący produkcję toksyn. Badano jedynie stolec biegunkowy, zgodnie z klasyfikacją Bristolską numery 5 do 7. Postępowanie to było zgodne z aktualnymi w danym punkcie czasowym polskimi i międzynarodowymi rekomendacjami diagnozowania CDI^{17,56}.

W badanej populacji nie było przypadków CDI przebiegających bez biegunki (rozpoznanie postawione na podstawie obrazu PMC - z ang. Pseudomembranous colitis, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, w kolonoskopii/ hist-pat).

Kryterium kwalifikacji do badania była dostępność informacji w dokumentacji medycznej pacjenta, umożliwiająca zebranie danych potrzebnych do analizy. Pacjenci stosujący leki przeczyszczające, w fazie zaostrzenia nieswoistego zapalenia jelit lub z innym aktywnym schorzeniem uniemożliwiającym jednoznaczne potwierdzenie etiologii biegunki, zostali wykluczeni z badania. Pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych podwójnie zaślepionych, z uwagi na brak danych o zastosowanym leczeniu CDI również zostali wykluczeni z badania. Dane zostały pozyskane poprzez retrospektywną analizę dokumentacji medycznej elektronicznej oraz papierowej.

Celem oceny czynników ryzyka nawrotu CDI porównano dwie grupy pacjentów – osoby z nawrotem oraz bez nawrotu CDI. Nawrót choroby definiowany był jako ponowne wystąpienie biegunki potwierdzonej jako CDI według metod opisanych powyżej, w ciągu 8 tygodni od normalizacji wypróżnień i ustąpienia objawów infekcji w badaniach dodatkowych (laboratoryjnych, obrazowych). Ponadto pacjentów podzielono ze względu na liczbę nawrotów na populację z jednym i więcej niż jednym nawrotem CDI, celem oceny czynników ryzyka wystą-

pienia większej niż jeden liczby nawrotów. W powyżej opisanych badaniach analizowano pierwszy epizod CDI.

Dodatkowo porównano pierwsze i drugie epizody u tych samych chorych celem oceny różnic w ich przebiegu.

3.2 Metodyka badań

Poniżej wymieniono i opisano parametry poddane ocenie.

- Płeć
- Wiek w latach
- Podział ze względu na miejsce nabycia zakażenia na: CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej (HA-CDI); kiedy epizod CDI wystąpił po 48 godzinach od przyjęcia do zakładu opieki zdrowotnej (uwzględnia się wszystkie zakłady opieki zdrowotnej gdzie pacjent pozostaje na noc) lub w ciągu 4 tygodni od wypisu z zakładu opieki zdrowotnej, CDI niezwiązane z zakładem opieki zdrowotnej (CA-CDI); kiedy epizod CDI wystąpił poza zakładem opieki zdrowotnej lub w czasie pierwszych 48 godzin od przyjęcia do zakładu opieki zdrowotnej oraz nie było pobytu w zakładzie opieki zdrowotnej w ciągu 12 tygodni od wystąpienia CDI. Przypadki nie spełniające powyższych kryteriów traktowane są jako CDI nieznanego pochodzenia (UA-CDI).³
- Pobyt w zakładzie opieki zdrowotnej (ZOZ) w ciągu 12 tygodni przed pierwszym epizodem CDI
- Wystąpienie HO-CDI –z ang. healthcare facility onset– CDI z początkiem objawów w ZOZ >48 godzin od przyjęcia do ZOZ i w trakcie pobytu w ZOZ.
- Rodzaj oddziału na jakim pacjent był hospitalizowany w ciągu 12 tygodni przed pierwszym epizodem CDI
- Sumaryczny czas hospitalizacji – liczba dni, w których pacjent przebywał w dowolnym oddziale szpitalnym, w czasie 12 tygodni przed epizodem CDI, czas ten podany jest łącznie dla wszystkich oddziałów, w których przebywał dany pacjent
- Przebiecie zabiegu operacyjnego w ciągu 12 tygodni przed pierwszym epizodem CDI
- Rodzaj zabiegu operacyjnego przebytego w ciągu 12 tygodni przed pierwszym epizodem CDI
- Zastosowanie antybiotyku w ciągu 12 tygodni przed wystąpieniem CDI

- Rodzaj antybiotyku zastosowanego w ciągu 12 tygodni przed wystąpieniem CDI
- Liczba antybiotyków zastosowanych w czasie 12 tygodni przed wystąpieniem CDI
- Sumaryczny czas antybiotykoterapii – liczba dni, w których stosowany był co najmniej jeden antybiotyk w czasie 12 tygodni przed wystąpieniem CDI; dni, w których stosowanych było kilka antybiotyków również policzono jako 1
- Przyczyna zastosowania antybiotyku w ciągu 12 tygodni przed wystąpieniem CDI
- Wystąpienie biegunki w trakcie antybiotykoterapii
- Zastosowanie antybiotyku innego niż stosowany do leczenia CDI w trakcie pierwszego epizodu CDI
- Stosowanie IPP lub inhibitorów H2 receptora w czasie rozpoznania CDI
- Stosowanie leków immunosupresyjnych w czasie rozpoznania CDI lub w ciągu miesiąca przed (brano pod uwagę glikokortykosteroidy stosowane systemowo przez co najmniej 14 dni i pozostałe leki immunosupresyjne)
- Stosowanie chemioterapii w czasie rozpoznania CDI lub do 12 tygodni przed CDI
- Występowanie następujących chorób towarzyszących: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, jeśli tak, to czy był poddawany dializoterapii, pWZW t.B, pWZW t.C, HIV, AIDS, marskość wątroby, przewlekła niewydolność serca, choroba nowotworowa, jeśli tak, to czy rozszkana, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, przewlekła choroba tkanki łącznej, zespół jelita drażliwego, nieswoiste zapalenie jelit, zespół zależności alkoholowej, nikotynizm, choroba otępienna, choroba Parkinsona, astma lub POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc), obecność uchyłków jelita grubego, przebyta resekcja jelita, przebyta appendektomia, przebyty udar mózgu, przebyty zawał serca, nikotynizm, zespół zależności alkoholowej
- Punktacja w Indeksie chorób współistniejących Charlson (CCI – z ang. Charlson comorbidity index) -narzędzie służące do oceny prawdopodobieństwa przeżycia 10 lat w oparciu o występowanie chorób współistniejących i wiek; skala składa się z 16 chorób, którym przypisane są punkty od 1 do 6 w zależności od rodzaju lub nasilenia choroby, dodatkowo punkty przyznane są za wiek. 0 punktów oznacza 98% prawdopodobieństwo przeżycia 10 lat, 8 pkt 0% prawdopodobieństwo przeżycia tego czasu (vide tab.2).

Tabela 2 Indeks chorób współistniejących Charlson (CCI)

Choroba	Definicja	Punkty
Zawał mięśnia sercowego	Pewny lub prawdopodobny zawał mięśnia sercowego w wywiadzie (zmiany w EKG i/lub stężeniu enzymów)	1
Zastoinowa niewydolność serca	Wysiłkowa lub napadowa duszność nocna odpowiadająca na digitalis, diuretyki lub leki obniżające obciążenie następcze	1
Choroba naczyń obwodowych	chromanie przestankowe lub stan po założeniu stentów z powodu przewlekłej niewydolności tętnic obwodowych, zgorzel lub ostra niewydolność tętnic w wywiadzie lub nieleczone tętniak aorty piersiowej lub brzusznej (≥ 6 cm)	1
Udar mózgu lub TIA	Udar bez trwałych następstw lub z niewielkimi następstwami lub TIA	1
Demencja	Przewlekły deficyt poznawczy	1
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	-	1
Choroba tkanki łącznej	-	1
Choroba wrzodowa żołądka	Chorobę wrzodowa żołądka w trakcie leczenia lub wrzód żołądka w wywiadzie	1
Łagodna choroba wątroby	Łagodna, czyli przewlekłe zapalenie wątroby lub marskość bez nadciśnienia wrotnego	1
Niepowikłana cukrzyca	-	1

Niedowład połowiczny	-	2
Przewlekła niewydolność nerek - Umiarkowana do ciężkiej	Ciężka = dializoterapia, stan po przeszczepieniu nerki, mocznica, Umiarkowana= st. kreatyniny >3 mg/dl (0.27 mmol/l)	2
Cukrzyca z krańcowym uszkodzeniem narządów	-	2
Guz lity zlokalizowany	-	2
Białaczka	-	2
Chłoniak	-	2
Choroba wątroby - Umiarkowana do ciężkiej	Ciężka = marskość z nadciśnieniem wrotnym z historią krwawienia z żyłaków przełyku, Umiarkowana = marskość i nadciśnienie wrotne bez krwawienia z żyłaków przełyku.	3
Nowotwór lity z przerzutami	-	6
AIDS	-	6

Dodatkowo 1 pkt za każdą dekadę życia powyżej 50 lat – max. 4 pkt

Nie przyznawano jednocześnie punktów za łagodną i umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby lub cukrzycę

TIA - z ang. transient ischemic attack – przemijający atak niedokrwienny

EKG – elektrokardiografia

AIDS - z ang. acquired immunodeficiency syndrome – zespół nabytego niedoboru odporności

- Wartość BMI – z ang. body mass index – wskaźnik masy ciała – jest to współczynnik, który powstał poprzez podział masy ciała przez wzrost podniesiony do kwadratu; jednostką jest

kg/m²; zakresy wartości wskaźnika klasyfikują osoby dorosłe na grupy: z niedowagą (BMI <18,5 kg/m²), prawidłową masą ciała (BMI 18,5-24,9 kg/m²), nadwagą (BMI 25-29,9 kg/m²) oraz otyłością (BMI > 30kg/m²)

- Liczba stolców na dobę przy rozpoznaniu CDI
- Akcja serca – ilość uderzeń serca na minutę przy rozpoznaniu CDI
- Ciśnienie skurczowe – podane w mmHg, przy rozpoznaniu CDI
- Ciśnienie rozkurczowe – podane w mmHg, przy rozpoznaniu CDI
- Temperatura maksymalna - najwyższa temperatura w czasie pierwszych 48 godzin od rozpoznania epizodu CDI, niewynikająca z innych przyczyn niż CDI, podana w stopniach Celsjusza
- Czas hospitalizacji z powodu CDI – czas od przyjęcia do szpitala z powodu CDI do wypisu lub czas od zdiagnozowania CDI w trakcie hospitalizacji do wypisu
- Wyniki wybranych badań laboratoryjnych wykonanych w dniu przyjęcia do Szpitala: liczba leukocytów/mm², stężenie CRP, potasu, sodu, kreatyniny, alat (aminotransferaza alaninowa), białka całkowitego, albuminy; w tabeli 3 podano zakresy norm wymienionych badań obowiązujące w Szpitalu im. Gromkowskiego we Wrocławiu.

Tabela 3 Normy laboratoryjne stosowane w laboratorium WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu

Rodzaj badania	Zakres norm
WBC	4-10 x 10 ³ /ul
Kreatynina	0,65-1,25 mg/dl
CRP	<6 mg/l
Sód (Na)	135-145 mmol/l
Potas (K)	3,5-5,5 mmol/l
Alat	0-48 IU/l
Albumina	3,2-4,6 g/dl
Białko całkowite	6,3-8,2 g/dl

Alat – aminotransferaza alaninowa, CRP - białko C-reaktywne, WBC – liczba leukocytów we krwi obwodowej

- Wystąpienie następujących objawów w czasie hospitalizacji w powodu CDI: ból brzucha, wymioty, gorączka rozumiana jako temperatura 38 st. C lub więcej, zaburzenia świadomości (nie uwzględniano osób, które prezentowały zaburzenia świadomości już przed epizodem CDI), krew w kale
- Wystąpienie ciężkiego przebiegu choroby - za ciężki przebieg CDI uznano przypadki z co najmniej jednym odchyleniem z wymienionych: temperatura > 38.5 st. C, leukocytoza > 15 tys./ mm³, wzrost stężenia kreatyniny > 50% w porównaniu do wartości sprzed choroby¹
- Wystąpienie powikłań CDI – powikłania definiowane były jako obecność co najmniej jednego objawu, którego wystąpienie łączymy z CDI spośród: hipotensja, wstrząs septyczny, podwyższone stężenie mleczanów, niedrożność jelit, toksyczne rozdęcie okrężnicy, perforacja jelita lub inne objawy wskazujące na piorunujący przebieg choroby¹
- Rodzaj powikłań CDI
- Postać CDI
- Wystąpienie zgonu w przebiegu CDI
- Wykonanie kolonoskopii w trakcie danego epizodu CDI
- Przebyte CDI w przeszłości

- Skuteczne leczenie pierwszego epizodu CDI
- Leczenie nieskuteczne pierwszego epizodu CDI– definiowane jako biegunka utrzymująca się pomimo leczenia lub nawrót biegunki w trakcie leczenia.

3.3 Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Wartości analizowanych zmiennych ilościowych przedstawiono przy pomocy wartości średniej, mediany, dolnego i górnego kwartyła, wartości minimalnych i maksymalnych oraz odchylenia standardowego, a zmiennych jakościowych przy pomocy licznosci i odsetka. Do oceny zależności zmiennych jakościowych i grup niezależnych użyto testu χ^2 , a zmiennych jakościowych w przypadku grup zależnych testu χ^2 McNemara. Sprawdzenie normalności rozkładu zmiennych w badanych grupach wykonano za pomocą testu normalności Shapiro-Wilka. Do zbadania różnic w zmiennych ilościowych pomiędzy dwiema grupami zastosowano test Manna-Whitneya. Analizę wpływu wybranych zmiennych na wystąpienie nawrotu CDI wykonano przy pomocy wielowymiarowej regresji logistycznej. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$, wskazujący na istnienie istotnych statystycznie różnic lub zależności. Bazę danych i badania statystyczne przeprowadzono w oparciu o oprogramowanie komputerowe Statistica (v. 9.1, StatSoft Polska) oraz programu PQStat (v. 1.8.2, PQStat Software).

4. Wyniki obserwacji

4.1 Charakterystyka grupy badanej

Z 410 osób hospitalizowanych w latach 2013-2018 w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu z rozpoznaniem CDI do analizy własnej zakwalifikowano 213 osób.

60,09% stanowiły kobiety, 39,9% mężczyźni.

Tabela 4 Rozkład płci w populacji pacjentów hospitalizowanych w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z powodu CDI

	Liczba	Procent
Kobiety	128	60,09%
Mężczyźni	85	39,91%
Ogółem	213	100%

4.1.1 Analiza wieku badanej populacji

Średni wiek w badanej populacji wyniósł 70,1 lat (odchylenie standardowe 18,48989), mediana wieku wyniosła 75 lat. Przedział wiekowy wynosił od 22 do 101 lat.

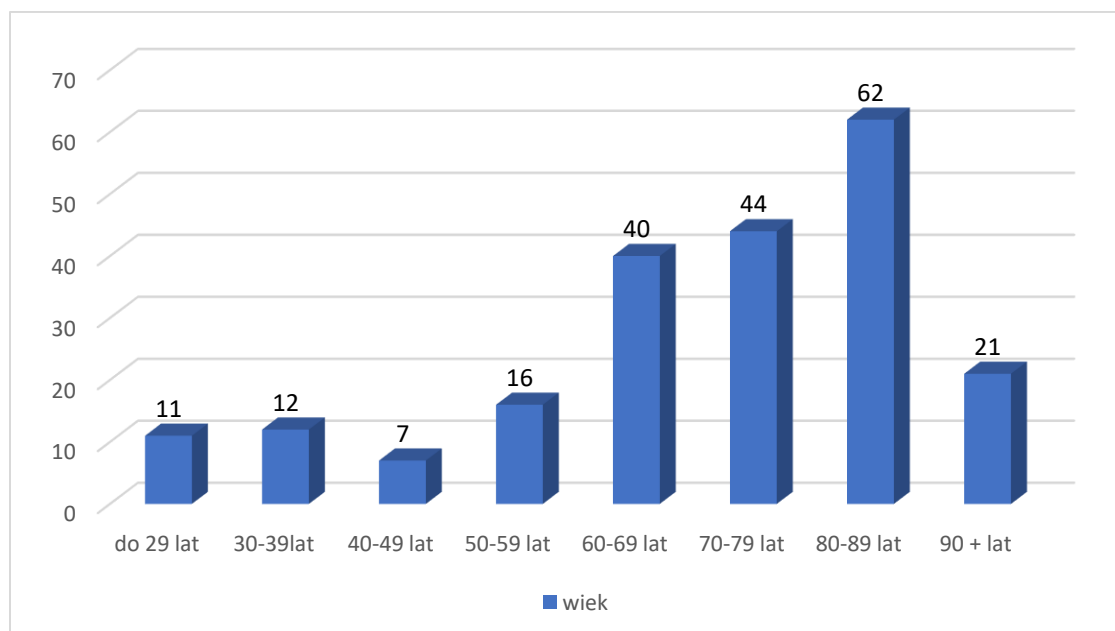
Tabela 5 Rozkład wieku w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

Zmienna	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Wiek [w latach]	213	70,10	75,00	22,00	101,00	62,00	84,00	18,49

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,
Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

W badanej populacji dominowały osoby starsze, 20,66% (44 osoby) stanowiły osoby w wieku 70-79 lat, 29,11% (62 osoby) osoby w wieku 81-89 lat, 9,85% (21 osób) osoby w wieku 90 i więcej. Liczba osób w wieku do 29 lat wyniosła 11 (5,16%), w wieku 30-39 lat 12 (5,63%), w wieku 40-49 lat 7 (3,29%), w wieku 50-59 lat 16 (7,51%). (vide wykres 1)

Wykres 1 - Rozkład wieku z podziałem na przedziały wiekowe w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018



Osoby do 60 roku życia stanowiły 23%, w wieku 61-84 lata 53,99% i powyżej 84 lat 23% populacji (vide tabela 6)

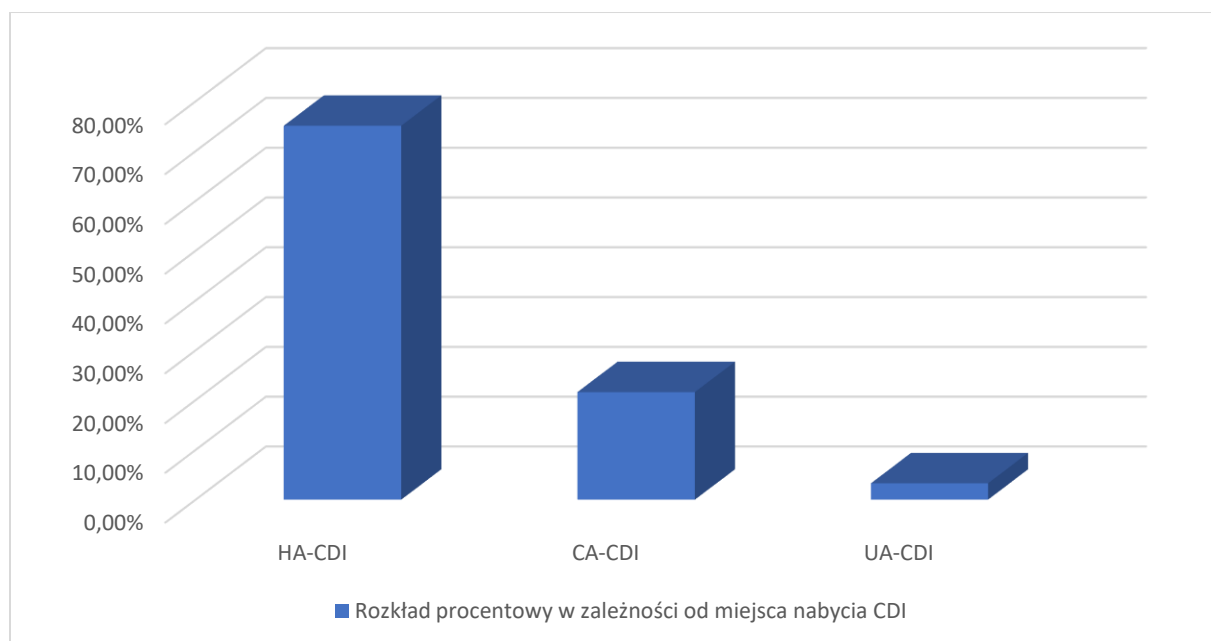
Tabela 6 Rozkład wieku z podziałem na przedziały wiekowe w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

Wiek	Liczba	Procent
Do 60 lat	49	23,00%
61-84 lata	115	54,00%
85+ lat	49	23,00%
Ogółem	213	100%

4.1.2 Analiza badanej populacji w kontekście miejsca nabycia CDI poprzedzającej CDI hospitalizacji

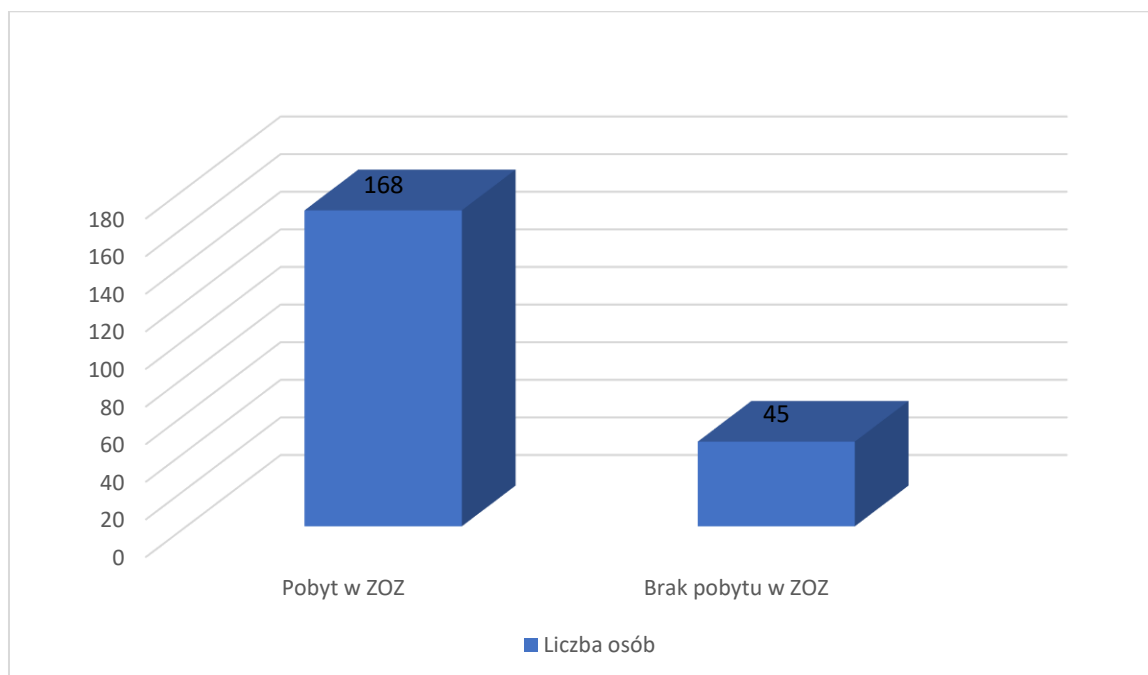
CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej (HA-CDI) stwierdzono u 160 osób (75,12 %), CDI niezwiązane z zakładem opieki zdrowotnej (CA-CDI) u 46 osób (21,60%), natomiast CDI nieznanego pochodzenia u 7 osób (3,29%).

Wykres 2 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od miejsca nabycia choroby



Większość, bo 168 osób (78,40%) badanej populacji, przebywała w ZOZ w ciągu 12 tygodni przed CDI.

Wykres 3 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od pobytu w ZOZ w czasie 12 tygodni przed CDI



ZOZ- zakład opieki zdrowotnej

U 116 osób stanowiących 54,46% badanej populacji stwierdzono CDI o początku w zakładzie opieki zdrowotnej (HO – CDI, z ang. healthcare facility onset CDI).

Tabela 7 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od miejsca wystąpienia epizodu CDI

HO – CDI	NIE	N	97
		%	45,53%
TAK		N	116
		%	54,46%

N – liczba osób, HO – CDI - CDI o początku w zakładzie opieki zdrowotnej

10 osób (4,69%) przebywało w czasie 12 tygodni przed CDI w zakładzie opieki długoterminowej.

Tabela 8 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od pobytu w zakładzie opieki długoterminowej w czasie 12 tygodni przed CDI

Pobyt w zakładzie opieki długoterminowej	NIE	N	203
		%	95,30%
	TAK	N	10
		%	4,69%

N – liczba osób

Średni sumaryczny czas hospitalizacji w ciągu 12 tygodni poprzedzających wystąpienie CDI wyniósł 19,44 dnia \pm 16,12, mediana wyniosła 13 dni, przedział czasowy wyniósł od 4 do 86 dni.

Tabela 9 Rozkład sumarycznego czasu hospitalizacji w czasie 12 tygodni przed CDI u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.

Zmienna	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Hospitalizacja – czas sumarycznie	134	19,44	13,00	4,00	86,00	9,00	26,00	16,12

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Najwięcej pacjentów hospitalizowanych było na oddziałach chorób wewnętrznych, w drugiej kolejności na oddziałach chorób zakaźnych i oddziałach chirurgii. Oddziały chirurgii obejmowały oddziały: chirurgii naczyniowej, ogólnej, szczękowo-twarzowej, onkologicznej, kardiologii, neurochirurgii, urologii i ortopedii – ze względu na małą liczbę osób hospitalizowanych w większości tych oddziałów dane przedstawiono zbiorczo. W tabeli 10 przedstawiono liczbę pacjentów hospitalizowanych na danym oddziale w ciągu 12 tygodni od wystąpienia CDI. 35 pacjentów przebywało w tym okresie na dwóch różnych oddziałach, a 3 na trzech oddziałach.

Tabela 10 Zestawienie oddziałów, na których hospitalizowani byli pacjenci z badanej populacji w ciągu 12 tygodni od CDI

Oddział	Liczba	Procent
Choroby wewnętrzne	118	45,91%
Choroby Zakaźne	36	14,00%
Chirurgia	38	14,78%
Kardiologia	15	5,84%
Gastroenterologia	12	4,67%
Neurologia	10	3,89%
Rehabilitacja	12	4,67%
OIT	10	3,89%
Alergologia	3	1,17%
Nefrologia	5	1,94%
Endokrynologia	2	0,78%
Ginekologia	2	0,78%
Hematologia	2	0,78%
Pulmonologia	3	1,17%
Psychiatria	4	1,56%
Chemioterapii	1	0,39%
Laryngologia	2	0,78%

OIT – oddział intensywnej terapii

4.1.3 Analiza badanej populacji w kontekście zabiegów operacyjnych przebytych w czasie 12 tygodni od CDI

34 osoby stanowiące 15,96% badanej populacji przeżyły zabieg operacyjny w ciągu 12 tygodni od CDI. Wykonane u pacjentów zabiegi operacyjne podzielono na kategorie w zależności od operowanej okolicy – najwięcej osób, 8, miało zabieg na jelitach. Wykaz przebytych zabiegów zamieszczono w tabeli 11.

Tabela 11 Zestawienie zabiegów operacyjnych wykonanych w badanej populacji czasie 12 tygodni od CDI

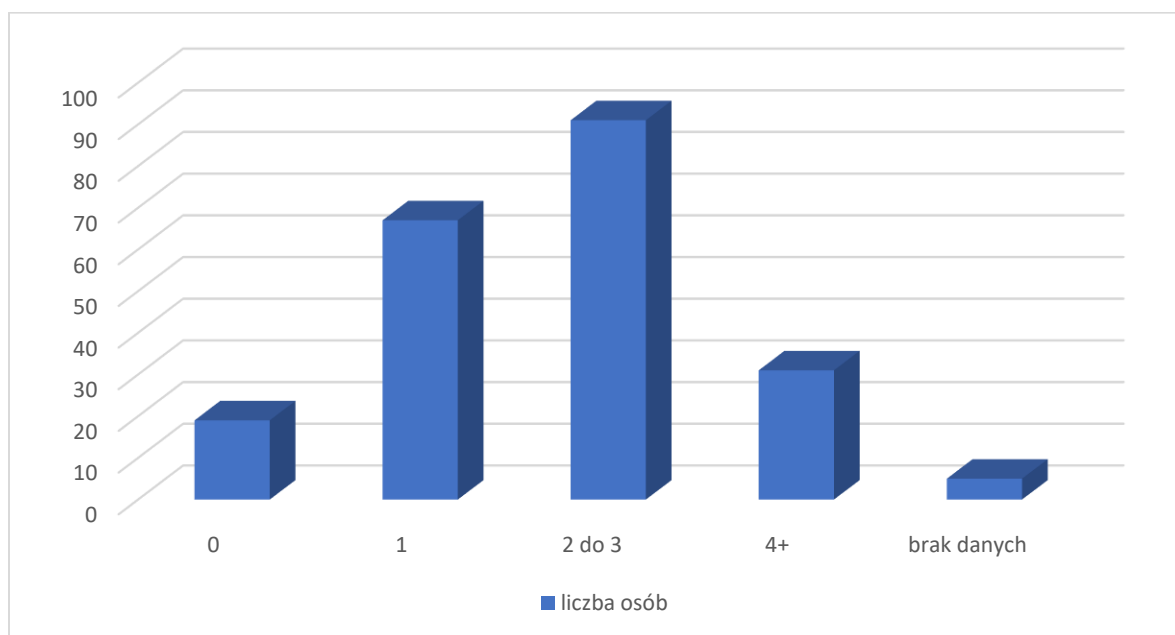
Zabieg operacyjny	Liczba	Procent
Urologiczny	3	8,8235
Ortopedyczny	3	8,8235
Neurochirurgiczny	3	8,8235
Wątroba + drogi żółciowe i trzustka	1	2,9411
Ginekologiczny	2	5,8823
Dermatologiczny	1	2,9411
Laryngologiczny	1	2,9411
Kardiologiczny	3	8,82
Na jelitach	8	23,5294
Angiochirurgiczny	4	11,7670
Mastektomia	2	5,8823
Torakochirurgiczny	1	2,9411
Amputacja kończyny	2	5,8823

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

4.1.4 Analiza badanej populacji w kontekście antybiotykoterapii stosowanej 12 tygodni przed CDI

Zdecydowana większość osób badanych przyjmowała w ciągu 12 tygodni przed wystąpieniem epizodu CDI jeden lub więcej antybiotyków - osoby te stanowiły 91,1%, natomiast jedynie 8,9% osób nie stosowało antybiotykoterapii w tym okresie. Spośród osób, które stosowały antybiotyk 67 (34,54%) przyjmowała jeden antybiotyk, 91 osób (46,91%) przyjmowało od 2 do 3 antybiotyków, a 31 osób (15,98%) przyjmowało cztery lub więcej antybiotyków.

Wykres 4 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od miejsca liczby antybiotyków stosowanych w czasie 12 tygodni od CDI



Średnia liczba antybiotyków stosowanych na osobę wyniosła 2,3, mediana 2. Liczba stosowanych antybiotyków mieściła się w przedziale od 1 do 8. Sumaryczny czas antybiotykoterapii wyniósł średnio 14,3 dnia, mediana wyniosła 12 dni, przedział czasu wyniósł od 1 do 77 dni.

Tabela 12 Rozkład liczby stosowanych antybiotyków oraz sumarycznego czasu antybiotykoterapii w czasie 12 tygodni przed CDI u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

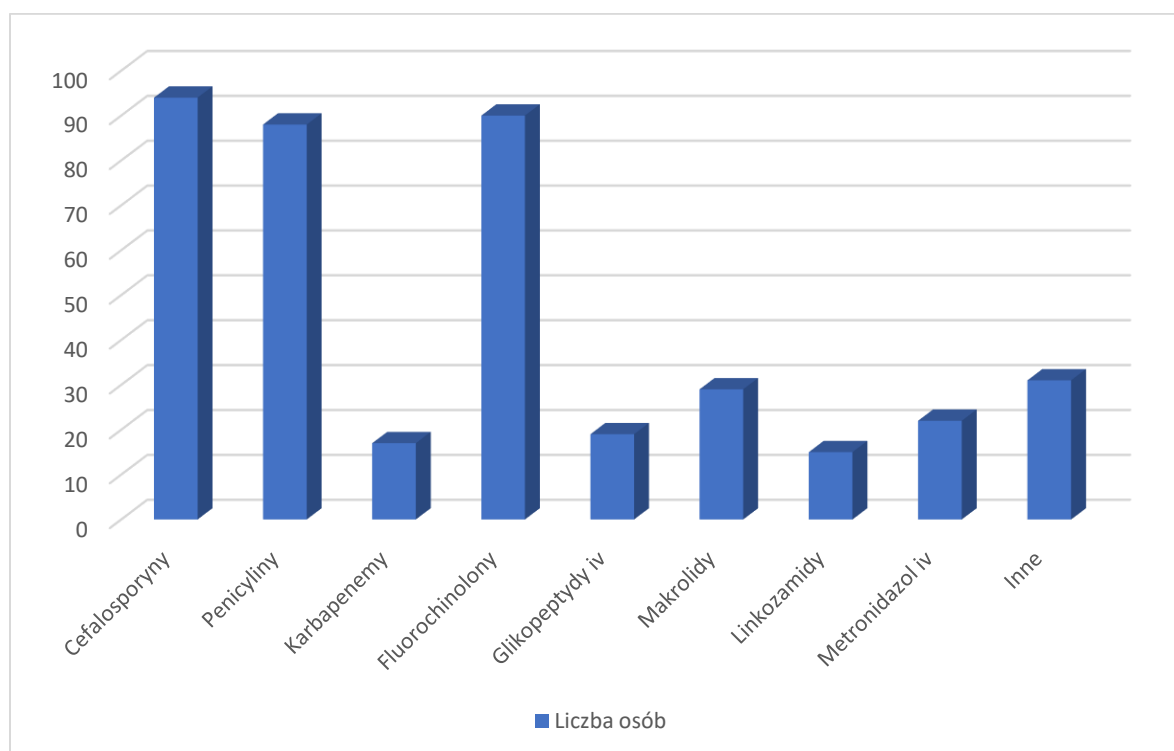
	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Liczba antybiotyków	189	2,30	2,00	1,00	8,00	1,00	3,00	1,40
Sumaryczny czas antybiotyków	179	14,30	12,00	1,00	77,00	7,00	17,00	10,09

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartyl, Q3 – górny kwartyl, SD – odchylenie standardowe

48,6 % osób przyjmowało jednocześnie dwa lub więcej antybiotyków. Najczęściej stosowaną grupą antybiotyków były cefalosporyny przyjmowane przez 94 osoby, czyli 48,45%, następnie fluorochinolony, które stosowało 90 osób, co stanowiło 46,39% oraz penicyliny stosowane przez 88 osób, czyli 45,36%. Kolejne stosowane grupy antybiotyków to makrolidy – 29 osób (14,94%), metronidazol podawany dożylnie – 22 osoby (11,34%), glikopeptydy podawane dożylnie – 19 osób (9,79%), karbapenemy 17 osób (8,76%), linkozamidy 15 osób (7,73%), oraz Inne – do tej grupy zaliczono trimetopim/ sulfametoksazol, fosfomycynę, ryfampicynę, izoniazyd, pyrazynamid, etambutol, aminoglikozydy (gentamycynę, amikacynę), furazydyna, tetracykliny – stosowane były przez 31 osób (15,98%).

Wykres 5 Zestawienie grup antybiotyków przyjmowanych w czasie 12 tygodni przed CDI przez pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018



Najczęstszą przyczyną stosowania antybiotykoterapii było zapalenie płuc (28,17%) oraz zapalenie układu moczowego (29,58%). Pozostałe powody zastosowania antybiotyków w czasie 12 tygodni przed CDI są przedstawione w tabeli 13.

Tabela 13 Przyczyny zastosowania antybiotykoterapii w czasie 12 tygodni przed CDI przez pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

Powód	Liczba	Procent
Zapalenie płuc	60	28,17%
ZUM	63	29,58%
Borelioza z Lyme	2	0,94%
Eradykacja Helicobacter pylori	4	1,88%
Gruźlica	1	0,47%
IZW	9	4,22%
Podwyższone wykładniki stanu zapalnego	8	3,76%
Profilaktyka pooperacyjna	12	5,63%
Po CHT	1	0,47%
Sepsa	10	4,69%
Leczenie stomatologiczne	8	3,76%
Encefalopatia wątrobowa, SBP	6	2,81 %
Zakażenie skóry i tkanki podskórnej	15	7,04%
Zapalenie oskrzeli	13	6,10%
Zapalenie dróg żółciowych/pęcherzyka/trzustki	6	2,82%
Zapalenie gdo, zatok i ślinianek	17	7,98%
Zap. krążka międzykręgowego	1	0,47%
zapalenie stercza	1	0,47%
ZOMR	11	5,16%

ZUM – zapalenie układu moczowo, IZW – infekcyjne zapalenie wsierdzia, CHT - chemioterapia

SBP – spontaniczne zapalenie otrzewnej, Gdo – górne drogi oddechowe, ZOMR – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

U 113 osób (52,11%) biegunka wystąpiła jeszcze w trakcie antybiotykoterapii

Tabela 14 Podział pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od czasu wystąpienia biegunki w kontekście antybiotykoterapii

Biegunka w trakcie antybiotykoterapii	NIE	N	100
		%	46,94%
	TAK	N	113
		%	53,05%

N – liczba pacjentów

118 osób (55,4%) z badanej populacji przyjmowało dodatkowy antybiotyk w trakcie leczenia CDI, 94 osoby (44,1%) nie przyjmowały antybiotyku w tym okresie. Uwzględniono antybiotyki inne niż te stosowane w ramach leczenia CDI.

Tabela 15 Podział pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii w czasie leczenia CDI

Antybiotyk w trakcie leczenia CDI	NIE	N	94
		%	44,1%
	TAK	N	118
		%	55,4%

N – liczba pacjentów

4.1.5 Analiza badanej populacji w kontekście farmakoterapii (poza antybiotykoterapią)

W analizie wybranych leków stosowanych u osób z grupy badanej w czasie rozpoznania CDI stwierdzono, że 113 osób (53,05%) stosowało inhibitory pompy protonowej lub h2 blokery, leki immunosupresyjne stosowane były u 23 osób (10,8%), 7 osób (3,29%) było w trakcie chemioterapii z powodu nowotworu złośliwego.

Tabela 16 Farmakoterapia stosowana u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

IPP/ h2 blokery	TAK	N	113
		%	53,05%
	NIE	N	100
		%	46,95%
Leki immunosupresyjne	TAK	N	23
		%	10,80%
	NIE	N	190
		%	89,20%
Chemioterapia	TAK	N	7
		%	3,29%
	NIE	N	206
		%	96,71%

IPP – inhibitory pompy protonowej, N-liczba pacjentów

4.1.6 Analiza badanej populacji w pod kątem chorób współistniejących

Analiza chorób współistniejących wykazała, że populacja badana charakteryzowała się wielochorobowością. 123 osoby (57,74%) chorowały na nadciśnienie tętnicze, 55 osób (25,82%) na cukrzycę, 64 osoby (30,04%) na przewlekłą niewydolność serca, 51 (23,94%) na chorobę otępienną, 40 (18,78) na chorobę nowotworową, z czego 40% miało chorobę rozsianą, 37 (17,37%) na przewlekłą niewydolność nerek, z czego 8 (21,62%) wymagało dializoterapii, 32 (15,02%) przebyło udar mózgu, 21 (9,86%) na niedoczynność lub nadczynność tarczycy, 23 (10,80%) na nikotynizm, 19 (8,92%) na zespół zależności alkoholowej, 18 (8,45%) na marskość wątroby, 14 (6,57%) przebyło zawał serca, 11 (5,16%) na POChP lub astmę oskrzelową, 10 (4,69%) na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, 6 (2,81%) na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, 7 (3,29%) na przewlekłą chorobę tkanki łącznej, 7 (3,29%) na chorobę Parkinsona, 4 (1,88%) były zakażone wirusem HIV, z czego dwie miały AIDS (0,94%).

U 12 osób (5,63%) stwierdzono uchyłki jelita grubego, u 25 osób (11,74%) w kolonoskopii nie uwidoczniło uchyłków, natomiast u większości osób z badanej grupy (176, 82,63%)

nigdy nie wykonywano badania kolonoskopowego. Resekcję jelita w wywiadzie stwierdzono u 13 osób (6,10%), appendektomię u 18 (8,45%). Dane odnośnie chorób towarzyszących przedstawiono w tabeli 15.

Jedynie 1 osoba (0,47%) miała w wywiadzie przebyte CDI.

Tabela17 Wykaz schorzeń towarzyszących pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

Choroba	Tak/Nie	Liczba	Procent
Nadciśnienie tętnicze	Tak	123	57,75%
	Nie	90	42,25%
Cukrzyca	Tak	55	25,82%
	Nie	158	74,178%
PNS	Tak	64	30,05%
	Nie	149	69,95%
Choroba otępienna	Tak	51	23,94%
	Nie	162	76,06%
NPL	Tak	40	18,78%
	Nie	173	81,22%
NPL rozsiiany	Tak	13	6,10%
	Nie	24	11,27%
PNN	Tak	37	17,37%
	Nie	176	82,63%
Dializoterapia	Tak	8	3,76%
	Nie	29	13,62%
Przebyty udar mózgu	Tak	32	15,02%
	Nie	181	84,98%
Przebyty zawał serca	Tak	14	6,57%
	Nie	199	93,43%
Nie/nadczynność tarczycy	Tak	21	9,86%
	Nie	192	90,14%
Nikotynizm	Tak	23	10,80%
	Nie	190	89,20%
ZZA	Tak	19	8,92%

	Nie	194	91,08%
Marskość wątroby	Tak	195	91,55%
	Nie	18	8,45%
POHCP/Astma	Tak	11	5,16%
	Nie	202	94,84%
pWZWt.C	Tak	203	95,31%
	Nie	10	4,69%
pWZWt.B	Tak	207	97,18%
	Nie	6	2,81%
Chorób tkanki łącznej	Tak	7	3,29%
	Nie	206	96,71%
Choroba Parkinsona	Tak	7	3,29%
	Nie	206	96,71%
HIV	Tak	4	1,88%
	Nie	209	98,12%
AIDS	Tak	2	0,94%
	Nie	211	99,06%
Stan po appendektomii	Tak	18	8,45%
	Nie	195	91,54%
Uchyłki w jelicie grubym	Tak	12	5,63%
	Nie	25	11,73%
Stan po resekcji jelita	Tak	13	6,10%
	Nie	200	93,90%

PNS – przewlekła niewydolność serca, NPL – nowotwór złośliwy, PNN – przewlekła niewydolność nerek
ZZA – zespół zależności alkoholowej, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc. pWZWt.B –przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, pWZWt.C – przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności. AIDS –zespół nabytego niedoboru odporności

W badanej populacji obliczono również indeks chorób współistniejących Charlson (CCI), średnia wartość wyniosła 5,42, mediana natomiast wyniosła 6, wyniki zawierały się w przedziale od 0 do 14.

Tabela 18 Punktacja według indeksu chorób współistniejących Charlson u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
CCI	213	5,42	6,00	0,00	14,00	3,00	8,00	3,01

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

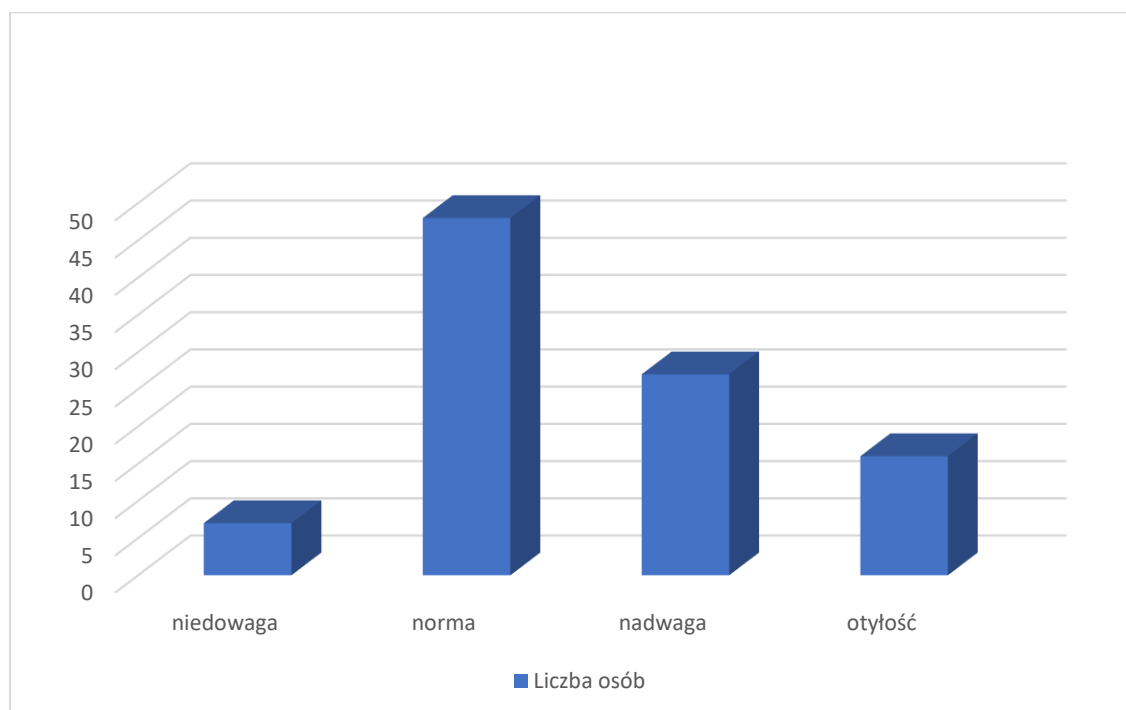
Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe

CCI – Charlson comorbidity index – indeks chorób współistniejących Charlson

4.1.7 Analiza badanej populacji w kontekście różnic w BMI

Średnie BMI przy przyjęciu do szpitala wyniosło 24,60 kg/m², mediana 23,96 kg/m². Wartości wskaźnika mieściły się w przedziale 15 do 38,1. Dla ponad połowy populacji (113 osób) dane nie były dostępne. Szczegółowy podział badanej populacji na kategorie według wskaźnika masy ciała przedstawia poniższa tabela. Większość populacji badanej, bo 48 osób, miało BMI w zakresie normy, 27 osób miało nadwagę, 13 osób otyłość I stopnia, 3 osoby otyłość II stopnia, a 7 osób niedowagę.

Wykres 6 Rozkład BMI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018



4.1.8 Analiza wybranych danych ilościowych i jakościowych w kontekście przebiegu pierwszego epizodu CDI w badanej populacji

U wszystkich osób w badanej populacji występowała biegunka, u 9 osób wykonano kolonoskopię, u 4 osób (1,87%) w badaniu kolonoskopowym stwierdzono cechy rzekomobłoniastego zapalenia jelit.

Przy rozpoznaniu choroby średnia liczba stolców wyniosła 7,08 na dobę, mediana 5. Pacjenci mieli od 3 do 30 luźnych wypróżnień na dobę.

Średnia akcja serca przy przyjęciu do Szpitala wynosiła 83/min, mediana natomiast wyniosła 80/min. Akcja serca mieściła się w przedziale od 46 do 149/min. Średnie ciśnienie skurczowe wyniosło 114 mmHg, mediana 111 mmHg, natomiast przedział od 60 do 180mmHg. Średnie ciśnienie rozkurczowe wyniosło 69 mmHg, mediana 70 mmHg, natomiast przedział od 40 do 100mmHg. Średnia wartość temperatury maksymalnej ciała wyniosła 37,17 st. C, mediana 36,7 st. C. Temperatura maksymalna mieściła się w przedziale 35,9 do 40 st. C. Średni czas hospitalizacji z powodu CDI w badanej grupie wyniósł 12,8 dnia±6,8 dnia. Mediana wyniosła 11 dni, natomiast czas hospitalizacji mieścił się w przedziale od 3 do 42 dni.

Tabela 19 Wybrane dane ilościowe przy przyjęciu do szpitala w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

Zmienna	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Liczba stolców/d przy rozpoznaniu CDI	213	7,08	5,00	3,00	30,00	4,00	10,00	4,17
BMI	100	24,60	23,96	15,22	38,10	20,82	27,56	5,03
Akcja serca	213	83,32	80,00	46,00	149,00	72,00	90,00	15,09
Ciśnienie skurczowe	213	114,77	111,00	60,00	180,00	100,00	130,00	20,25
Ciśnienie rozkurczowe	213	69,46	70,00	40,00	100,00	60,00	80,00	11,91
Temperatura	213	37,17	36,70	35,90	40,00	36,60	38,00	0,90
Hospitalizacja z powodu CDI- czas	158	12,83	11,00	3,00	42,00	8,00	15,00	6,81

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna, Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe, BMI – wskaźnik masy ciała

Średnia liczba leukocytów w tys./ mm³ wyniosła 13,59±9,02, mediana 11,0. Średnie stężenie CRP wyniosło 91,6 mg/l±79,2, mediana wyniosła 66, średnie stężenie potasu wyniosło 3,98mmol/l±0,6, mediana 3,97, średnie stężenie sodu wyniosło 137,19mmol/l±5,33, średnie stężenie kreatyniny 1,06 mg/dl±0,8, mediana 0,78, średnie stężenie albumin 2,83 g/dl średnie stężenie białka całkowitego 5,44 g/dl±1,16, mediana 5,3.

Tabela 20 Wybrane wyniki badań laboratoryjnych wykonane przy przyjęciu do szpitala w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

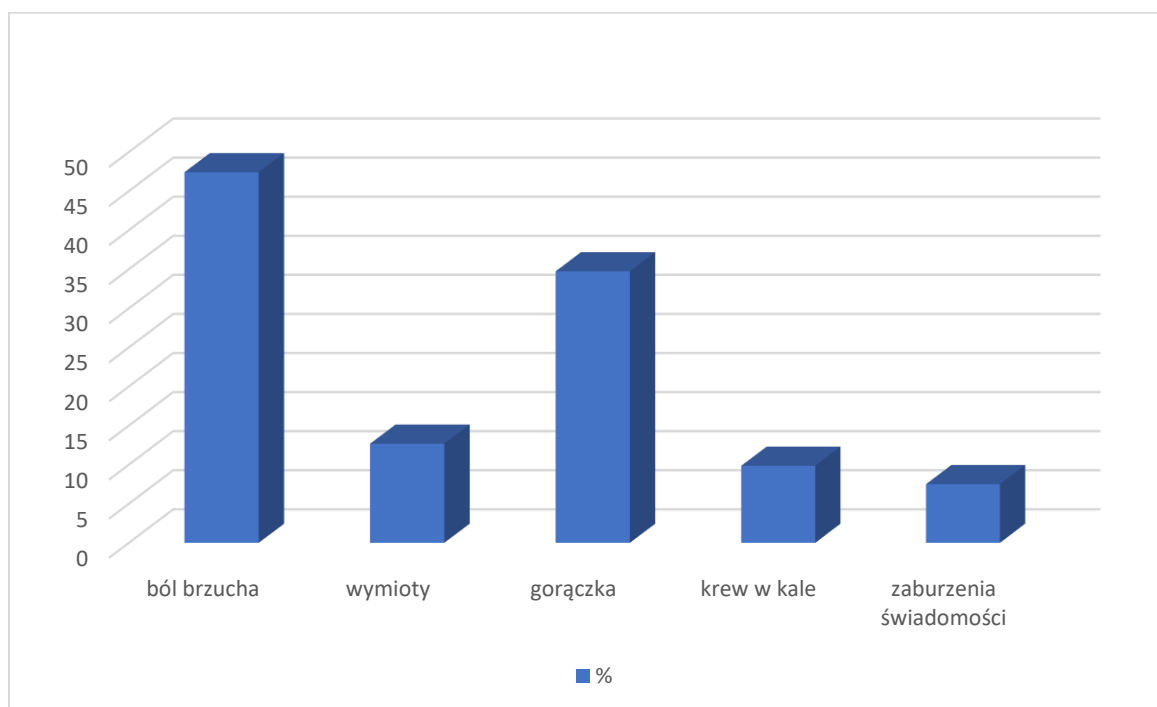
Zmienna	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
WBC tys./ mm ³	209	13,60	11,00	3,74	68,88	8,10	16,59	9,02
CRP	211	91,64	66,00	0,40	423,00	28,30	145,00	79,24
Potas	211	3,98	3,97	2,30	6,38	3,58	4,33	0,61
Sód	213	137,20	137,30	123,70	164,30	134,10	140,20	5,33
Kreatynina	189	1,07	0,78	0,32	7,63	0,68	1,09	0,81
Albumina	60	2,84	2,80	1,40	4,00	2,30	3,35	0,64
Białko całko- wite	59	5,44	5,30	2,90	8,50	4,50	6,00	1,16

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe, CRP – białko C-reaktywne, WBC – liczba leukocytów we krwi obwodowej

Analiza objawów występujących w przebiegu pierwszego epizodu w grupie badanej wykazała, że najczęściej występującym objawem poza biegunką był ból brzucha, zgłaszany przez 101 osób (47,42%), oraz gorączka obecna u 74 osób (34,74%). Rzadziej występowały wymioty - u 27 osób (12,68%), krew w kale, która występowała u 21 osób (9,86%) oraz zaburzenia świadomości obserwowane u 16 osób (7,51%).

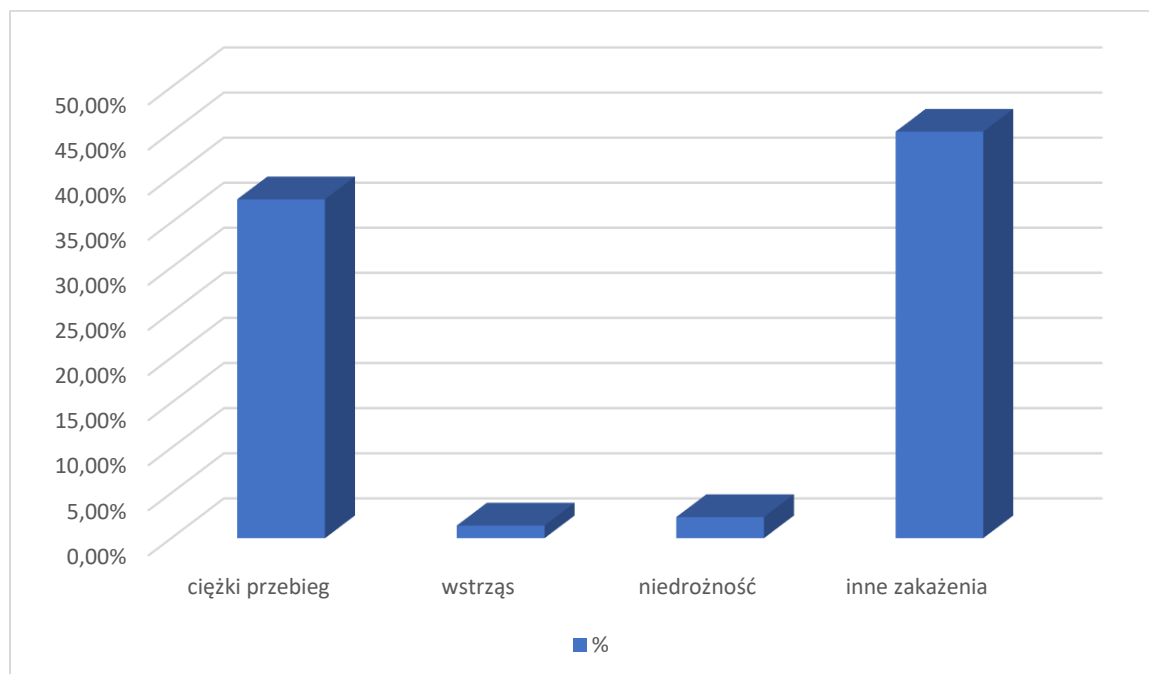
Wykres 7 Objawy występujące w czasie pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018



U 80 osób (37,56%) przebieg choroby był ciężki, powikłania pod postacią wstrząsu stwierdzono u 3 osób (1,40%) i przejściowej niedrożności jelit u 5 osób (2,34%). U nikogo nie wykonano kolektomii.

W trakcie hospitalizacji z powodu CDI u 96 osób (45,07%) rozpoznano współtowarzyszące CDI zakażenia bakteryjne.

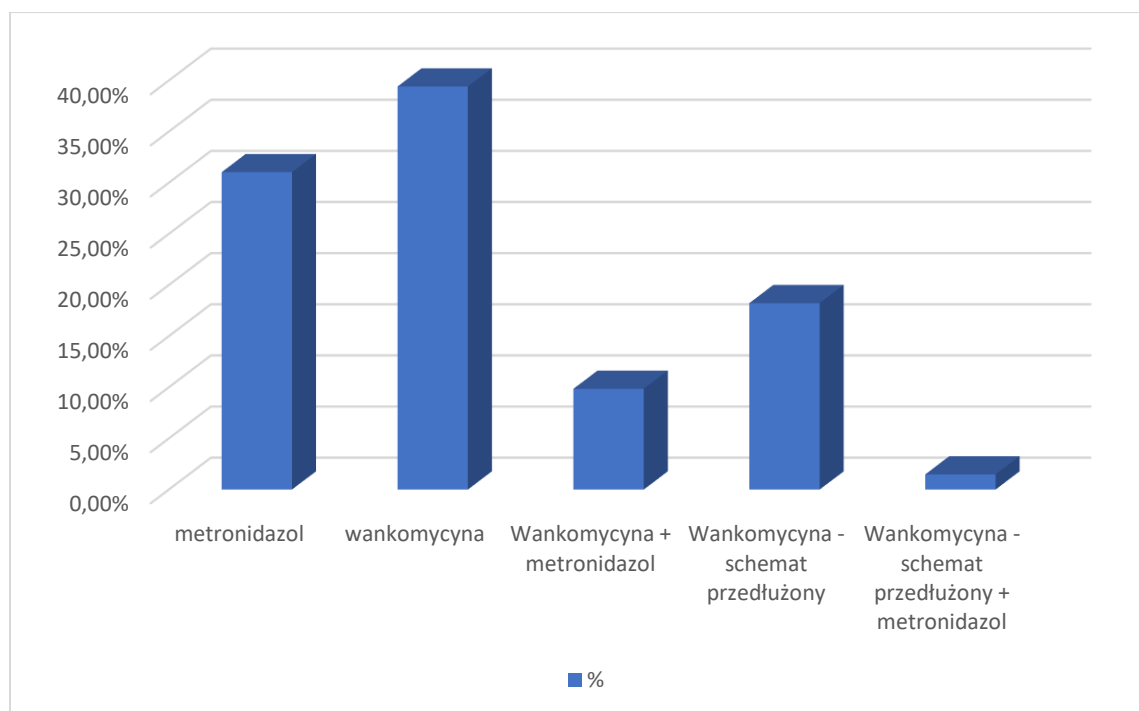
Wykres 8 Przebieg pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018



4.1.9 Analiza leczenia pierwszego epizodu CDI w badanej populacji

Analiza antybiotykoterapii stosowanej w leczeniu pierwszego epizodu CDI w badanej populacji wykazała, że najczęściej stosowanym lekiem była wankomycyna, którą przyjmowało 80 osób (39,4%), metronidazol był stosowany u 63 osób (31,03%), wankomycyna w dawce standardowej, a następnie w dawkach stopniowo redukowanych u 37 osób (18,23%), u 20 osób (9,85%) zastosowano leczenie wankomycyną w schemacie standardowym i metronidazolem jednocześnie, natomiast u 3 osób (1,48%) zastosowano wankomycynę w schemacie standardowym, a następnie w dawkach stopniowo redukowanych i metronidazol. U 12 osób (5,63%) po leczeniu metronidazolem lub wankomycyną przedłużono terapię stosując ryfaksyminę. W powyższej analizie nie uwzględniano osób, które zmarły (n=10) w przebiegu pierwszego epizodu CDI.

Wykres 9 Leczenie pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018



37 osób (17,37%) było leczonych nieskutecznie z powodu CDI przed hospitalizacją, zdecydowana większość z tych osób (37 osób) leczona była metronidazolem. 166 osób (81,77%) nie było leczonych nieskutecznie.

Tabela 21 Leczenie nieskuteczne pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

Leczenie	Liczba	Procent
Metronidazol	34	16,74
Wankomycyna	1	0,49
Ryfaksymina	1	0,49
Metronidazol, ryfaksymina	1	0,49
Brak nieskutecznego leczenia CDI	166	81,77

4.2 Analiza porównawcza populacji z nawrotem i bez nawrotu

Pacjenci, którzy zmarli podczas pierwszego epizodu CDI, nie byli brani pod uwagę przy analizie porównawczej grupy z nawrotem i bez nawrotu CDI, dlatego grupa ta stanowiła 203 osoby. Grupa z nawrotem liczyła 98 osób, które stanowiły 48,3% badanej populacji, natomiast grupa bez nawrotu liczyła 105 osób stanowiące 51,7%.

W analizie porównawczej grup z nawrotem i bez nawrotu wykazano, że kobiety stanowiły 60% grupy bez nawrotu i 62,2 % grupy z nawrotem, natomiast mężczyźni stanowili odpowiednio 40% i 37,7 % tych grup. Nie stwierdzono zależności między płcią a ryzykiem nawrotu CDI.

Tabela 22 Rozkład płci w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Płeć		Nawrót		Chi ² p
		brak nawrotu	wystąpił nawrót	
kobiety	N	63	61	Chi ² =0,107 p=0,743
	%	60,00%	62,24%	
mężczyźni	N	42	37	
	%	40,00%	37,76%	
Ogółem	N	105	98	

N – liczba pacjentów

4.2.1 Analiza zależności między wiekiem badanej populacji a wystąpieniem nawrotu CDI

Średni wiek w grupie bez nawrotu wynosił 64,6 lat \pm 20,59808, mediana wieku wyniosła 66 lat. Przedział wiekowy wyniósł od 22 do 101 lat. W grupie z nawrotem średnia wieku wyniosła 75,36 lat \pm 14,05970, mediana 79 lat. Przedział wiekowy wyniósł od 26 do 95 lat. Zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w wieku badanych w grupie z nawrotem w porównaniu do grupy bez nawrotu (średnia wieku 75,36 w porównaniu do 64,6 lat) – byli oni statystycznie starsi ($p < 0,001$).

Tabela 23 Rozkład wieku w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
Wiek	nie wystąpił	105	64,60	66	22	101	53	82	20,60	-3,792	<0,001
	wystąpił	98	75,36	79	26	95	68	85	14,06		

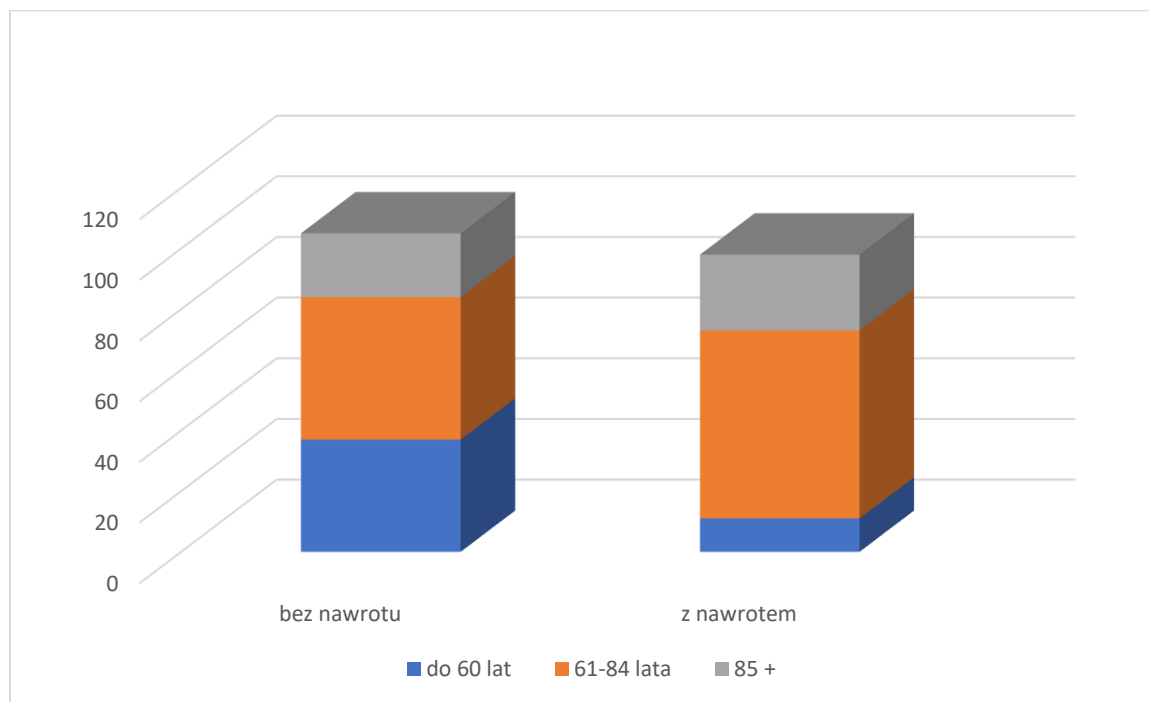
N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna

Dodatkowo podzielono populację na grupy wiekowe do 60 lat, 61 do 84 lat oraz ≥ 85 lat. Analiza wykazała, że w grupie z nawrotem było statystycznie więcej osób w wieku 61 do 84 lat, natomiast u osób w wieku do 60 lat nawrót występował statystycznie rzadziej.

Wykres 10 Rozkład wieku z podziałem na przedziały wiekowe w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI



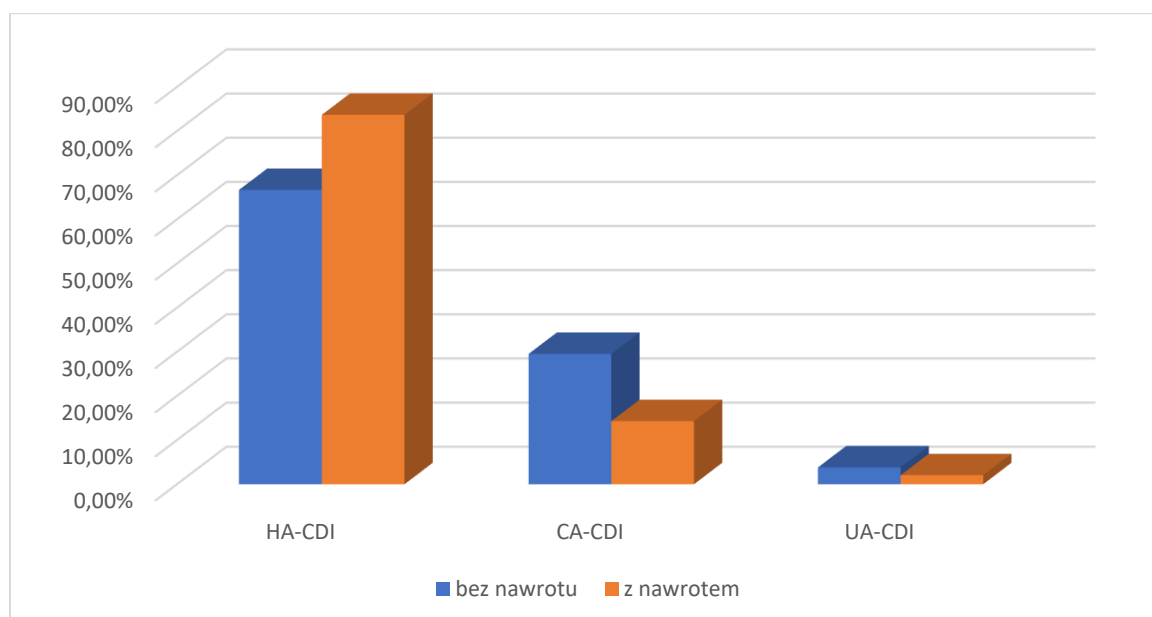
4.2.2 Analiza zależności między pobytem w ZOZ w czasie 12 tygodni przed CDI a wystąpieniem nawrotu CDI

70,48% populacji bez nawrotu CDI i 85,71% populacji z nawrotem przebywała w ZOZ (zakład opieki zdrowotnej) w ciągu 12 tygodni przed pierwszym epizodem CDI. Stwierdzono, że statystycznie częściej pobyt w ZOZ w tym przedziale czasowym dotyczył grupy z nawrotem choroby, w porównaniu do grupy bez nawrotu. Spośród populacji bez nawrotu u 66,67% stwierdzono CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej (HA-CDI z ang. Healthcare-associated CDI), u 29,52% CDI niezwiązane z zakładem opieki zdrowotnej

(CA-CDI z ang. community associated CDI) oraz u 3,81% CDI nieznanego pochodzenia (UA-CDI z ang. unknown association CDI). W populacji, w której wystąpił nawrót, HA-CDI wystąpiło u 83,67%, CA-CDI u 14,29%, natomiast UA-CDI u 2,04%. Wykazano, że w grupie z nawrotem statystycznie częściej występowało HA-CDI, natomiast rzadziej CA-CDI.

Epizod szpitalny CDI (HO- CDI z ang. hospital-onset CDI) stwierdzono w populacji bez nawrotu u 42,86%, natomiast w populacji z nawrotem u 68,37% osób. Różnica ta była istotna statystycznie – częściej CDI szpitalne występowało w populacji z nawrotem CDI.

Wykres 11 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od miejsca nabycia choroby



HA-CDI - CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej, CA-CDI - CDI niezwiązane z zakładem opieki zdrowotnej, UA-CDI - CDI nieznanego pochodzenia

Jedynie 3 osoby z grupy bez nawrotu oraz 5 osób z grupy z nawrotem przebywały w ciągu 12 tygodni przed diagnozą CDI w zakładzie opieki długoterminowej – nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między pobytem w w/w ośrodku a ryzykiem nawrotu CDI.

Tabela 24 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od miejsca nabycia choroby i pobytu w ZOZ w czasie 12 tygodni od CDI

Analizowana zmienna			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
Miejsce nabycia CDI	HA-CDI	N %	70 66,67%	82 83,67%	Chi²=7,804 p=0,020
	CA-CDI	N %	31 29,52%	14 14,29%	
	UA-CDI	N %	4 3,81%	2 2,04%	
	Ogółem	N	105	98	
Pobyt w ZOZ 12 tygodni przed CDI	TAK	N %	74 70,47%	84 85,71%	Chi²=7,793 p=0,005
	NIE	N %	31 29,53%	14 14,29%	
	Ogółem	N	105	98	
Pobyt w zakładzie opieki długoterminowej	TAK	N %	3 2,86%	5 5,10%	Chi ² =0,212 p=0,645
	NIE	N %	102 97,14%	93 94,90%	
	Ogółem	N	105	98	
Epizod szpitalny	NIE	N %	60 57,14%	31 31,63%	Chi²=13,337 p=0,00026
	TAK	N %	45 42,86%	67 68,37%	
	Ogółem	N	105	98	

ZOZ – zakład opieki zdrowotnej, HA-CDI - CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej, CA-CDI - CDI nie związane z zakładem opieki zdrowotnej, UA-CDI - CDI nieznanego pochodzenia

Analiza porównawcza rodzajów oddziałów, gdzie hospitalizowani byli pacjenci z obu grup wykazała, że populacja z nawrotem CDI częściej hospitalizowana była w oddziale chorób wewnętrznych (74 osoby) w porównaniu do populacji, u której nie wystąpił nawrót (jedynie 39 osób). Z kolei wykazano, że hospitalizacja w oddziale chorób zakaźnych w czasie 12 tygodni przed CDI częściej występowała w grupie bez nawrotu CDI w porównaniu do grupy z nawrotem (26 osób w porównaniu do 6 osób). Nie obserwowano takich zależności dla pozostałych analizowanych typów oddziałów. Dane przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 25 Zestawienie oddziałów, w których hospitalizowani byli pacjenci z badanej populacji w ciągu 12 tygodni od CDI w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Oddział			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
Chorób wewnętrznych	NIE	N	39	74	Chi²=30,235 p=0,0000
		%	37,14%	75,51%	
	TAK	N	66	24	
		%	62,86%	24,49%	
	Ogółem	N	105	98	
Chorób zakaźnych	NIE	N	26	6	Chi²=13,2627 p=0,00027
		%	24,76%	6,12%	
	TAK	N	79	92	
		%	75,24%	93,88%	
	Ogółem	N	105	98	
Neurologii	NIE	N	101	94	Chi ² =0,0683 p=0,7938
		%	96,19%	95,92%	
	TAK	N	4	4	
		%	3,81%	4,08%	
	Ogółem	N	105	98	
Gastroenterologii	NIE	N	97	94	Chi ² =0,5930 p=0,4412
		%	92,38%	95,92%	
	TAK	N	8	4	
		%	7,62%	4,08%	
	Ogółem	N	105	98	

Hematologii	NIE	N	103	98	Chi ² =0,4382 p=0,5079
		%	98,10%	100,00%	
	TAK	N	2	0	
		%	1,90%	0,00%	
Ogółem	N	105	98		
Alergologii	NIE	N	104	96	Chi ² =0,0036250 p=0,9519
		%	99,05%	97,96%	
	TAK	N	1	2	
		%	0,95%	2,04%	
Ogółem	N	105	98		
Chemioterapii	NIE	N	104	98	Chi ² =0,0011964 p=0,97241
		%	99,05%	100,00%	
	TAK	N	1	0	
		%	0,95%	0,00%	
Ogółem	N	105	98		
Chirurgii	NIE	N	93	90	Chi ² =0,6085246 p=0,4353
		%	88,57%	91,84%	
	TAK	N	12	8	
		%	11,43%	8,16%	
Ogółem	N	105	98		
Chirurgii naczyniowej	NIE	N	104	97	Chi ² =0,4382 p=0,5079
		%	99,05%	98,98%	
	TAK	N	1	1	
		%	0,95%	1,02%	
Ogółem	N	105	98		
Chirurgii onkologicznej	NIE	N	104	98	Chi ² =0,00119 p=0,9724
		%	99,05%	100,00%	
	TAK	N	1	0	
		%	0,95%	0,00%	
Ogółem	N	105	98		
Chirurgii szczękowo-twarzowej	NIE	N	104	97	Chi ² =0,4382 p=0,507
		%	99,05%	98,98%	

	TAK	N	1	1	
		%	0,95%	1,02%	
	Ogółem	N	105	98	
OIT	NIE	N	98	96	Chi ² =1,5846 p=0,20809
		%	93,33%	97,96%	
	TAK	N	7	2	
		%	6,67%	2,04%	
Ogółem	N	105	98		
Endokrynologii	NIE	N	104	97	Chi ² =0,4382 p=0,50797
		%	99,05%	98,98%	
	TAK	N	1	1	
		%	0,95%	1,02%	
Ogółem	N	105	98		
Ginekologii	NIE	N	103	98	Chi ² =0,4382 p=0,50797
		%	98,10%	100,00%	
	TAK	N	2	0	
		%	1,90%	0,00%	
Ogółem	N	105	98		
Ortopedii	NIE	N	102	96	Chi ² =0,00610 p=0,93773
		%	97,14%	97,96%	
	TAK	N	3	2	
		%	2,86%	2,04%	
Ogółem	N	105	98		
Kardiochirurgii	NIE	N	104	97	Chi ² =0,43824 p=0,50797
		%	99,05%	98,98%	
	TAK	N	1	1	
		%	0,95%	1,02%	
Ogółem	N	105	98		
Kardiologii	NIE	N	97	92	Chi ² =0,0205 p=0,88601
		%	92,38%	93,88%	
	TAK	N	8	6	
		%	7,62%	6,12%	

	Ogółem	N	105	98	
Laryngologii	NIE	N	104	97	Chi ² =0,4382 p=0,50797
		%	99,05%	98,98%	
	TAK	N	1	1	
		%	0,95%	1,02%	
Ogółem	N	105	98		
Nefrologii	NIE	N	103	95	Chi ² =0,00610 p=0,93773
		%	98,10%	96,94%	
	TAK	N	2	3	
		%	1,90%	3,06%	
Ogółem	N	105	98		
Neurochirurgii	NIE	N	104	97	Chi ² =0,43824 p=0,50797
		%	99,05%	98,98%	
	TAK	N	1	1	
		%	0,95%	1,02%	
Ogółem	N	105	98		
Psychiatrii	NIE	N	102	97	Chi ² =0,18975 p=0,66313
		%	97,14%	98,98%	
	TAK	N	3	1	
		%	2,86%	1,02%	
Ogółem	N	105	98		
Pulmonologii	NIE	N	102	98	Chi ² =1,2184 p=0,2696
		%	97,14%	100,00%	
	TAK	N	3	0	
		%	2,86%	0,00%	
Ogółem	N	105	98		
Rehabilitacji	NIE	N	99	93	Chi ² =0,0138 p=0,90633
		%	94,29%	94,90%	
	TAK	N	6	5	
		%	5,71%	5,10%	
Ogółem	N	105	98		
Urologii	NIE	N	104	97	Chi ² =0,4382

		%	99,05%	98,98%	p=0,50797
TAK	N		1	1	
	%		0,95%	1,02%	
Ogółem	N		105	98	

OIT – Oddział intensywnej terapii

W populacji bez nawrotu średni czas całkowity hospitalizacji, rozumiany jako liczba dni pobytu szpitalnego w ciągu 12 tygodni przed wystąpieniem CDI wyniósł 18,75 dnia, mediana wyniosła 12 dni, natomiast w populacji z nawrotem czas ten wyniósł 18,86 dnia, mediana 13,5 dnia. Nie stwierdzono zależności między całkowitym czasem hospitalizacji w ciągu 12 tygodni przed CDI a ryzykiem nawrotu.

Tabela 26 Rozkład sumarycznego czasu hospitalizacji w czasie 12 tygodni przed CDI u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
Sumaryczny czas hospitalizacji	nie wystąpił	54	19,03	12,5	5,0	83,0	8,0	25,0	16,9	-0,607	0,543
	wystąpił	72	18,86	13,5	4,0	66,0	9,0	25,5	13,9		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna, Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe, Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna

4.2.3 Analiza zależności między zabiegiem operacyjnym przebytych w czasie 12 tygodni od CDI a wystąpieniem nawrotu CDI

Wśród osób bez nawrotu CDI 19 osób (18,10%) miało wykonany zabieg operacyjny w czasie 12 tygodni od CDI, natomiast w grupie z nawrotem było to 14 osób (14,29%). Nie stwierdzono związku z wykonaniem zabiegu w tym okresie czasu a ryzykiem nawrotu.

Tabela 27 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od przebytego zabiegu chirurgicznego w czasie 12 tygodni od CDI

Analizowana zmienna			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
Zabieg operacyjny	TAK	N %	19 18,10%	14 14,29%	Chi ² =0,540 p=0,462
	NIE	N %	86 81,90%	84 85,71%	
	Ogółem	N	105	98	

N – liczba pacjentów

4.2.4 Analiza zależności między antybiotykoterapią stosowaną w czasie 12 tygodni od CDI oraz w czasie leczenia CDI a wystąpieniem nawrotu CDI

Zdecydowana większość pacjentów z obu badanych grup przyjmowała antybiotyk w ciągu 12 tygodni przed wystąpieniem CDI – w grupie bez nawrotu było to 95 osób (90,48%), natomiast w grupie z nawrotem 90 osób (91,84%). Nie stwierdzono zależności między faktem stosowania antybiotyku w okresie 12 tygodni od CDI a ryzykiem nawrotu.

Oceniono także wpływ dodatkowej antybiotykoterapii stosowanej w trakcie hospitalizacji z powodu pierwszego epizodu CDI (nie brano pod uwagę leków stosowanych w ramach leczenia CDI) na ryzyko nawrotu. Leczenie takie stosowano u 50% pacjentów, u których nie wystąpił nawrót oraz u 59,18% pacjentów z nawrotem – nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie stosowania dodatkowej antybiotykoterapii w badanych populacjach. Dane przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 28 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od antybiotykoterapii stosowanej przed i w trakcie CDI

Analizowana zmienna			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
Antybiotyk 12 tygodni od CDI	TAK	N %	90 90,48%	95 91,84%	Chi ² =0,0087 p=0,925
	NIE	N %	10 9,52%	8 8,16%	
	Ogółem	N	105	98	
Antybiotyk (niezależnie od leczenia CDI) w trakcie leczenia CDI	TAK	N %	52 50,00%	58 59,18%	Chi ² =1,7157 p=0,190
	NIE	N %	52 50,00%	40 40,82%	
	Ogółem	N	104	98	

N – liczba pacjentów

U 55,32% grupy bez nawrotu i 62,22% grupy z nawrotem biegunka wystąpiła w trakcie antybiotykoterapii. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania tego zjawiska pomiędzy grupami.

Tabela 29 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od momentu wystąpienia biegunki w kontekście antybiotykoterapii

Analizowana zmienna			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
Biegunka w trakcie antybiotykoterapii	TAK	N %	52 55,32%	56 62,22%	Chi ² =0,903 p=0,341
	NIE	N %	42 44,68%	34 37,78%	
	Ogółem	N	94	90	

Średnia liczba antybiotyków przyjmowanych w ciągu 12 tygodni od wystąpienia CDI wyniosła w grupie z nawrotem $2,55 \pm 1,52$, natomiast grupie bez nawrotu $2,04 \pm 1,2$. Odnotowano istotną statystycznie różnicę ($p < 0,05$) w liczbie przyjmowanych antybiotyków – grupa, w której wystąpił nawrót CDI przyjmowała statystycznie więcej antybiotyków niż grupa bez nawrotu.

Średni sumaryczny czas antybiotykoterapii mierzony jako liczba dni, w których stosowany był antybiotyk, wyniósł dla grupy bez nawrotu 13,52 dnia $\pm 11,18$ dnia, mediana wyniosła 10 dni, natomiast dla grupy z nawrotem średnia liczba dni wyniosła 14,65 dnia $\pm 9,03$ dnia, mediana 13 dni.

Nie stwierdzono związku między sumarycznym czasem antybiotykoterapii a ryzykiem nawrotu CDI. Dane przedstawiono w tabeli 31.

Ponadto populację podzielono na trzy grupy w zależności od liczby antybiotyków przyjmowanych w czasie 12 tygodni przed CDI: osoby przyjmujące 1 antybiotyk, 2 lub 3 antybiotyki, i 4 lub więcej antybiotyków. Grupy te przeanalizowano pod kątem sumarycznego czasu antybiotykoterapii celem oceny wpływu na ryzyko wystąpienia nawrotu CDI. Wyniki przedstawiono w tabeli 31. Nie stwierdzono związku między sumarycznym czasem antybiotykoterapii a ryzykiem nawrotu w żadnej z analizowanych grup.

Tabela 30 Rozkład sumarycznego czasu antybiotykoterapii oraz liczby antybiotyków stosowanych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
Liczba antybiotyków	nie wystąpił	93	2,04	2,00	1,00	6,00	1,00	3,00	1,20	-2,36	0,017
	wystąpił	86	2,55	2,00	1,00	8,00	1,00	3,00	1,52		
Sumaryczny czas podawania antybiotyków - ogólnie	nie wystąpił	84	13,52	10,00	1,00	77,00	7,00	15,00	11,18	-1,52	0,12
	wystąpił	86	14,65	13,00	1,00	54,00	8,00	20,00	9,03		
Sumaryczny	nie wy-	36	8,08	7,00	1,00	14,00	7,00	11,00	3,57	0,05	0,957

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
czas podawania antybiotyków – 1 antybiotyk	stąpił										
	wystąpił	24	8,75	7,00	1,00	26,0	6,50	10,00	4,98		
Sumaryczny czas podawania antybiotyków – 2-3 antybiotyki	nie wystąpił	38	13,95	12,00	5,00	29,00	9,00	18,00	6,32	-0,19	0,850
	wystąpił	43	13,67	13,00	1,00	33,00	10,00	17,00	6,70		
Sumaryczny czas podawania antybiotyków – 4+ antybiotyki	nie wystąpił	10	31,50	20,50	14,00	77,00	17,00	43,00	21,44	U = 83,50	0,759
	wystąpił	18	25,50	24,00	14,00	54,00	21,00	28,00	8,90		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

U, Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna

W badanej populacji oceniono także rodzaj stosowanych antybiotyków, wyróżniając następujące podgrupy: penicyliny, cefalosporyny, flurochinolony, makrolidy, glikopeptydy podawane dożylnie, linkozamidy, karbapenemy, metronidazol podawany dożylnie oraz inne, w której znalazły się rzadziej zastosowane antybiotyki (tetracykliny, aminoglikozydy, leki przeciwpłatkowe, trimetoprim/ sulfametoksazol, furazydyna, fosfomycyna). Stwierdzono, że w populacji, w której wystąpił nawrót CDI fluorochinolony oraz penicyliny w okresie 12 tygodni przed pierwszym epizodem CDI stosowane były częściej niż w populacji bez nawrotu (odpowiednio u 56,32% i 38,71% w przypadku penicylin oraz 62,07% i 34,41% w przypadku fluorochinolonów). Nie stwierdzono takiej zależności w przypadku pozostałych grup antybiotyków. Dane przedstawiono na wykresie 12 i w tabeli 32.

Wykres 12 Porównanie zastosowania wybranych grup antybiotyków w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

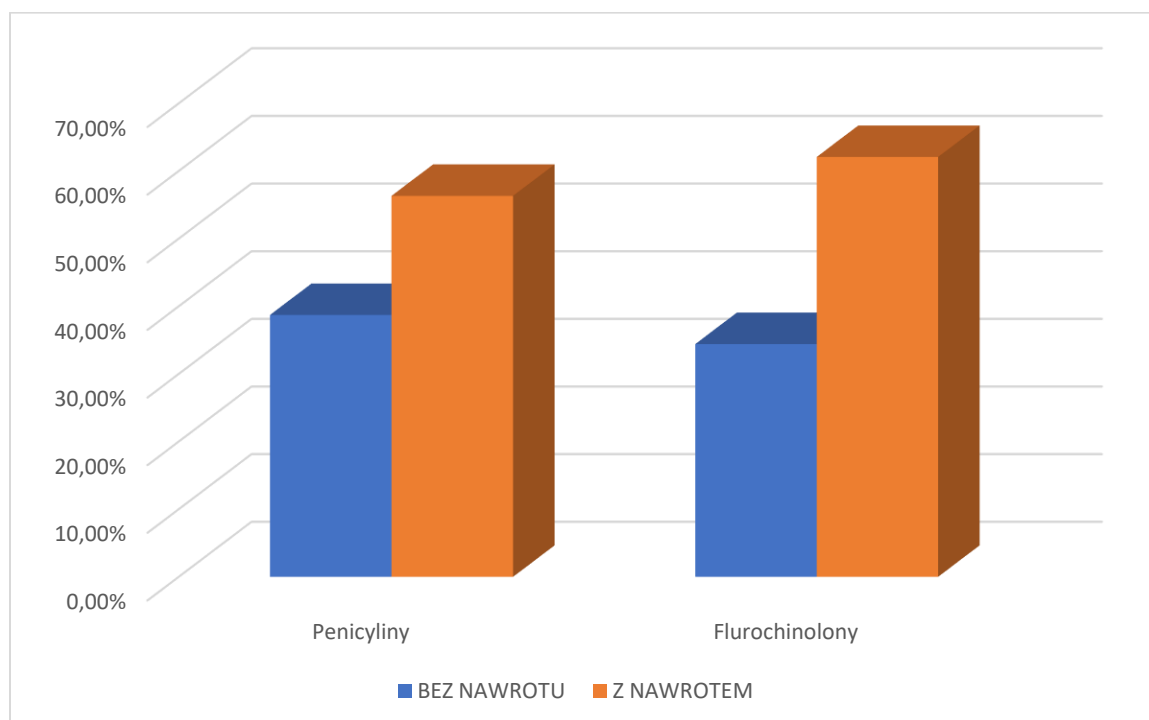


Tabela 31 Zestawienie grup antybiotyków stosowanych u pacjentów z badanej populacji w ciągu 12 tygodni od CDI w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Rodzaj antybiotyku			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
Penicyliny	TAK	N	36	49	Chi²=5,594 p=0,0180
		%	38,71%	56,32%	
	NIE	N	57	38	
		%	61,29%	43,68%	
	Ogółem	N	93	87	
Cefalosporyny	TAK	N	51	37	Chi ² =2,725 p=0,987
		%	54,84%	42,53%	
	NIE	N	42	50	
		%	45,16%	57,47%	

	Ogółem	N	93	87	
Karbapenemy	TAK	N	7	7	Chi ² =0,022 p=0,881
		%	7,53%	8,05%	
	NIE	N	86	80	
		%	92,47%	91,95%	
Ogółem	N	93	87		
Fluorochinolony	TAK	N	32	54	Chi²=13,783 p=0,0002
		%	34,41%	62,07%	
	NIE	N	61	33	
		%	65,59%	37,93%	
Ogółem	N	93	87		
Glikopeptydy iv	TAK	N	10	8	Chi ² =0,0098 p=0,920
		%	10,75%	9,20%	
	NIE	N	83	79	
		%	89,25%	90,80%	
Ogółem	N	93	87		
Makrolidy	TAK	N	15	13	Chi ² =0,0481 p=0,826
		%	16,13%	14,94%	
	NIE	N	78	74	
		%	83,87%	85,06%	
Ogółem	N	93	87		
Linkozamidy	TAK	N	9	5	Chi ² =0,497 p=0,480
		%	9,68%	5,75%	
	NIE	N	84	82	
		%	90,32%	94,25%	
Ogółem	N	93	87		
Metronidazol iv	TAK	N	10	11	Chi ² =0,1559 p=0,692
		%	10,75%	12,79%	
	NIE	N	83	76	
		%	89,25%	87,36%	
Ogółem	N	93	87		
Inne	TAK	N	11	18	Chi ² =2,611

		%	11,83%	20,69%	p=0,106
NIE	N		82	69	
	%		88,17%	79,31%	
Ogółem	N		93	87	

N-liczba pacjentów

4.2.5 Analiza zależności między farmakoterapią (poza antybiotykoterapią) a wystąpieniem nawrotu CDI

Inhibitory pompy protonowej lub H₂ blokery stosowane były przewlekle przy rozpoznaniu CDI w grupie z nawrotem u 58,18%, w grupie bez nawrotu u 45,71%. Nie stwierdzono zależności między stosowaniem tych leków a częstością wystąpienia nawrotu CDI.

Leki immunosupresyjne (różne preparaty) stosowane były u 6,67% osób bez nawrotu i 16,33% osób z nawrotem CDI. Stwierdzono związek stosowania terapii immunosupresyjnej ze zwiększeniem ryzyka nawrotu choroby.

4,76% osób z grupy bez nawrotu oraz 2,04% grupy z nawrotem była w trakcie chemioterapii z powodu nowotworu złośliwego – nie wykazano wpływu tego leczenia na ryzyko nawrotu CDI.

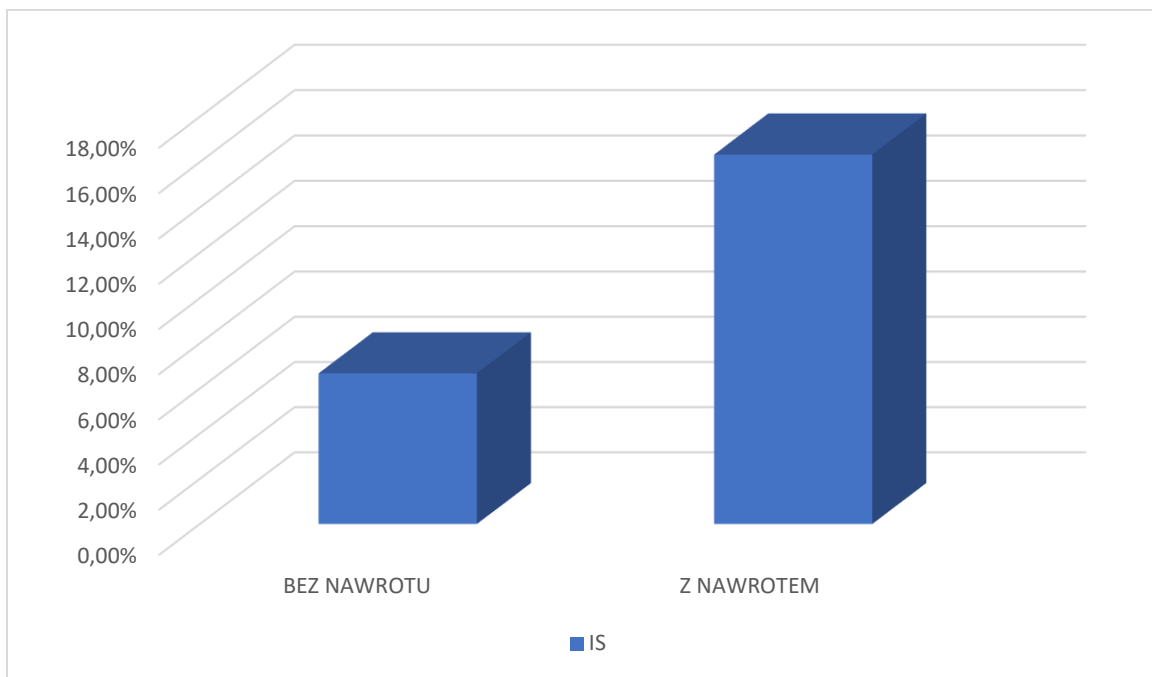
Tabela 32 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od farmakoterapii stosowanej przy rozpoznaniu CDI

Rodzaj leku			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
PPI/H ₂ -blokery	TAK	N	48	58	Chi ² =3,685 p=0,548
		%	45,71%	59,18%	
	NIE	N	57	40	
		%	54,29%	40,82%	
Ogółem	N	105	98		
Leki Immunosupresyjne	TAK	N	7	16	Chi ² =4,708 p=0,0300
		%	6,67%	16,33%	
	NIE	N	98	82	

		%	93,33%	83,67%	
	Ogółem	N	93	87	
CHT	TAK	N	5	2	Chi ² =0,4581 p=0,498
		%	4,76%	2,04%	
	NIE	N	100	96	
		%	95,24%	97,96%	
	Ogółem	N	93	87	

CHT – chemioterapia, PPI – inhibitory pompy protonowej, N-liczba pacjentów

Wykres 13 Porównanie zastosowania leków immunosupresyjnych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

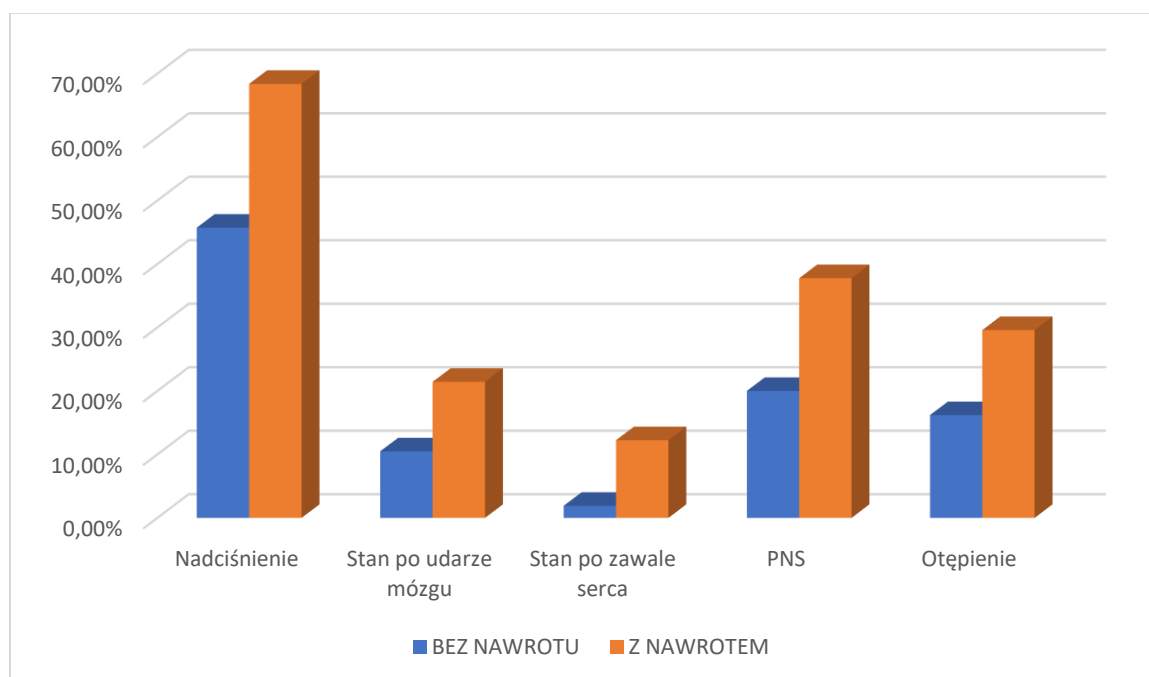


4.2.6 Analiza zależności między chorobami współistniejącymi a wystąpieniem nawrotu CDI

Analiza chorób współistniejących w kontekście związku z ryzykiem nawrotu CDI wykazała taki związek w przypadku nadciśnienia tętniczego (45,71% w grupie bez nawrotu, 68,37% w grupie z nawrotem), przewlekłej niewydolności serca (20% w grupie bez nawrotu oraz

37,76% w grupie z nawrotem), choroby otępiennej (16,19% w grupie bez nawrotu w porównaniu do 29,59% w grupie z nawrotem), stanu po udarze mózgu (10,48% w grupie bez nawrotu, 21,43% w grupie z nawrotem) oraz stanu po zawale serca (1,90% w grupie bez nawrotu, 12,24% w grupie z nawrotem) (vide wykres 14).

Wykres 14 Porównanie występowania wybranych chorób w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI



PNS – przewlekła niewydolność serca

Związku z ryzykiem nawrotu nie stwierdzono dla pozostałych analizowanych schorzeń. Dane przedstawiono w tabeli nr 33.

Tabela 33 Porównanie występowania wybranych chorób w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Choroba			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił na- wrót	
Nadciśnienie tętnicze	TAK	N	48	67	Chi²=10,592 p=0,00114
		%	45,71%	68,37%	
	NIE	N	57	31	
		%	54,29%	31,63%	
	Ogółem	N	105	98	
Cukrzyca t.II	TAK	N	20	30	Chi ² =3,651 p=0,056
		%	19,05%	30,61%	
	NIE	N	85	68	
		%	80,95%	69,39%	
	Ogółem	N	105	98	
PNN	TAK	N	14	18	Chi ² =0,967 p=0,325
		%	13,33%	18,37%	
	NIE	N	91	80	
		%	86,67%	81,63%	
	Ogółem	N	105	98	
Dializoterapia	TAK	N	4	4	Chi ² =0,041 p=0,837
		%	26,67%	23,53%	
	NIE	N	11	13	
		%	73,33%	76,47%	
	Ogółem	N	15	17	
Zakażenie HIV	TAK	N	3	1	Chi ² =0,189 p=0,663
		%	2,86%	1,02%	
	NIE	N	102	97	
		%	97,14%	98,98%	
	Ogółem	N	105	98	

AIDS	TAK	N	1	1	Chi ² =0,438 p=0,507
		%	0,95%	1,02%	
	NIE	N	104	97	
		%	99,05%	98,98%	
Ogółem	N	105	98		
Marskość wątroby	TAK	N	10	7	Chi ² =0,128 p=0,720
		%	9,52%	7,14%	
	NIE	N	95	91	
		%	90,43%	92,86%	
Ogółem	N	105	98		
pWZWt.B	TAK	N	2	4	Chi ² =0,250 p=0,616
		%	1,90%	4,08%	
	NIE	N	103	94	
		%	98,10%	95,92%	
Ogółem	N	105	98		
pWZWt.C	TAK	N	6	3	Chi ² =0,332 p=0,564
		%	5,71%	3,06%	
	NIE	N	99	95	
		%	94,29%	96,94%	
Ogółem	N	105	98		
PNS	TAK	N	21	37	Chi²=7,830 p=0,005
		%	20,00%	37,76%	
	NIE	N	84	61	
		%	80,00%	62,24%	
Ogółem	N	93	87		
NPL	TAK	N	22	18	Chi ² =0,214 p=0,643
		%	20,95%	18,37%	
	NIE	N	83	80	
		%	79,05%	81,63%	
Ogółem	N	105	98		
NPL-rozsiany	TAK	N	6	7	Chi ² =0,014 p=0,903
		%	31,58%	38,89%	

	NIE	N	13	11	
		%	68,42%	61,11%	
	Ogółem	N	19	18	
Nad/niedoczynność tarczycy	TAK	N	10	8	Chi ² =0,008 p=0,925
		%	9,52%	8,16%	
	NIE	N	95	90	
		%	90,48%	91,84%	
Ogółem	N	105	98		
Przewlekła choroba tkanki łącznej	TAK	N	3	4	Chi ² =0,008 p=0,925
		%	2,86%	4,08%	
	NIE	N	102	94	
		%	97,14%	95,92%	
Ogółem	N	93	87		
IBS (w remisji)	TAK	N	1	3	Chi ² =0,330 p=0,565
		%	0,95%	3,06%	
	NIE	N	104	95	
		%	99,05%	96,94%	
Ogółem	N	93	87		
ZZA	TAK	N	11	8	Chi ² =0,105 p=0,745
		%	10,48%	8,16%	
	NIE	N	94	90	
		%	89,52%	91,84%	
Ogółem	N	105	98		
Nikotynizm	TAK	N	16	7	Chi ² =3,306 p=0,069
		%	15,24%	7,14%	
	NIE	N	89	91	
		%	84,76%	92,86%	
Ogółem	N	93	87		
Otępienie	TAK	N	17	29	Chi²=5,194 p=0,022
		%	16,19%	29,59%	
	NIE	N	88	69	
		%	83,81%	70,41%	

	Ogółem	N	105	98	
Choroba Parkinsona	TAK	N	2	5	Chi ² =0,744 p=0,388
		%	1,90%	5,10%	
	NIE	N	103	93	
		%	98,10%	94,90%	
Ogółem	N	105	98		
Stan po udarze mózgu	TAK	N	11	21	Chi ² =4,579 p=0,032
		%	10,48%	21,43%	
	NIE	N	94	77	
		%	89,52%	78,57%	
Ogółem	N	105	98		
Stan po zawale serca	TAK	N	2	12	Chi ² =6,907 p=0,0085
		%	1,90%	12,24%	
	NIE	N	103	86	
		%	98,10%	87,76%	
Ogółem	N	105	98		
Astma/POChP	TAK	N	5	6	Chi ² =0,0138 p=0,906
		%	4,76%	6,12%	
	NIE	N	100	92	
		%	95,24%	93,88%	
Ogółem	N	105	98		
Appendektomia	TAK	N	13	5	Chi ² =2,4837 p=0,115
		%	12,38%	5,10%	
	NIE	N	92	93	
		%	87,62%	94,90%	
Ogółem	N	105	98		
Uchyłki jelita grubego	TAK	N	13	11	Chi ² =0,013 p=0,906
		%	68,42%	64,71%	
	NIE	N	6	6	
		%	31,58%	35,29%	
Ogółem	N	19	17		
Stan po resekcji jelita	TAK	N	4	9	Chi ² =0,1559

		%	3,81%	9,18%	p=0,692
NIE	N		101	89	
	%		96,19%	90,82%	
Ogółem	N		105	98	

PNS – przewlekła niewydolność serca, NPL – nowotwór złośliwy, PNN – przewlekła niewydolność nerek
ZZA – zespół zależności alkoholowej, POChP– przewlekła obturacyjna choroba płuc, pWZWt.B – przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, pWZWt.C –przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności, N-liczba pacjentów,
IBS – nieswoiste zapalenie jelit

Średnia punktacja w skali CCI w grupie bez nawrotu wyniosła 4,47 pkt, mediana 4, natomiast w grupie z nawrotem 6,3, mediana 6. Stwierdzono, że punktacji w skali CCI w grupie z nawrotem w porównaniu do grupy bez nawrotu miała statystycznie wyższą wartość ($p < 0,05$).

Tabela 34 Rozkład wartości punktacji w skali CCI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
CCI	nie wystąpił	105	4,476	4,000	0,00	14,00	2,000	7,00	3,159	-4,210	<0,000
	wystąpił	98	6,306	6,00	0,00	13,00	5,00	8,00	2,598		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna

CCI – indeks chorób współistniejących Charlson

4.2.7 Analiza zależności między wartością BMI a wystąpieniem nawrotu CDI

Średnie BMI (z ang. Body mass index – wskaźnik masy ciała) w populacji pacjentów, u których wystąpił nawrót wyniosło $25,33 \pm 5,48$ kg/m², natomiast wśród osób bez nawrotu $24,32 \pm 4,67$ kg/m². Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w wartości BMI pomiędzy grupami.

Tabela 35 Rozkład wartości BMI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
BMI	nie wystąpił	59	24,32	23,91	15,22	37,18	20,30	27,4	4,669	-0,802	0,422
	wystąpił	39	25,32	24,33	16,32	38,10	21,09	28,7	5,478		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney'a, p – istotność statystyczna

BMI – wskaźnik masy ciała

4.2.8 Analiza zależności wybranych danych ilościowych i jakościowych w czasie pierwszego epizodu CDI a wystąpieniem nawrotu CDI

Średnia liczba stolców przy rozpoznaniu CDI wyniosła $7,21 \pm 3,97$ w grupie bez nawrotu, natomiast w grupie z nawrotem $6,68 \pm 3,77$. Krew w stolcu obecna była w grupie bez nawrotu u 14 osób (13,33%), natomiast w grupie z nawrotem u 7 osób (7,22%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w liczbie stolców oraz w obecności krwi w stolcu w porównywanych populacjach. Dane przedstawiono w tabeli 37.

Porównanie dolegliwości prezentowanych przez pacjentów w zależności od wystąpienia nawrotu CDI w czasie pierwszego epizodu CDI przedstawia tabela 36. Analizowano występowanie bólu brzucha, wymiotów, zaburzeń świadomości oraz gorączki >38 st. C w przebiegu CDI. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie tych parametrów.

Tabela 36 Rozkład liczby stolców przy rozpoznaniu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CD

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
Liczba stolców	nie wystąpił	105	7,21	6,0	3,0	20,0	4,00	10,0	3,97	0,733	0,463
	wystąpił	98	6,68	5,0	3,0	20,0	4,0	8,0	3,77		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney'a, p – istotność statystyczna

Tabela 37 Porównanie występowania wybranych objawów podczas pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Analizowana zmienna			Bez nawrotu	Z nawrotem	Chi ² / p
Krew w kale	TAK	N	14	7	Chi ² =2,025 p=0,154
		%	13,33%	7,22%	
	NIE	N	91	90	
		%	86,67%	92,78%	
	Ogółem	N	105	98	
Ból brzucha	TAK	N	53	44	Chi ² =0,632 p=0,426
		%	50,48%	44,90%	
	NIE	N	52	54	
		%	49,52%	55,10%	
	Ogółem	N	105	98	
Zaburzenia świadomości	TAK	N	7	7	Chi ² =0,004 p=0,949
		%	7,53%	8,97%	
	NIE	N	86	71	
		%	92,47%	91,03%	

	Ogółem	N	93	78	
Wymioty	TAK	N	14	10	Chi ² =0,476 p=0,490
		%	13,33%	10,20%	
	NIE	N	91	88	
		%	86,67%	89,80%	
Ogółem	N	105	98		
Gorączka (temp. >38 st. C)	TAK	N	41	28	Chi ² =2,479 p=0,115
		%	39,05%	28,57%	
	NIE	N	64	70	
		%	60,95%	71,43%	
Ogółem	N	105	98		

N-liczba pacjentów

W grupie bez nawrotu średnia temperatura maksymalna wyniosła 37, 19 ±0,94 st. C, natomiast w grupie z nawrotem 37,14±0,88 st. C. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach ciach temperatury maksymalnej u obu badanych grup.

Tabela 38 Rozkład temperatury maksymalnej przy rozpoznaniu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
Temperatura maksymalna	nie wystąpił	105	37,19	36,80	35,90	40,00	36,50	38,00	0,93	0,15	0,87
	wystąpił	98	37,13	36,70	36,10	39,50	36,60	37,50	0,88		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney'a, p – istotność statystyczna

Porównanie wyników badań w obu analizowanych grupach przedstawiono w tabeli 40. Statystycznie istotną różnicę stwierdzono w zakresie stężenia potasu w surowicy, jego niższe stężenie częściej obserwowano w grupie z nawrotem w porównaniu do grupy bez nawrotu CDI. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych analizowanych parametrów pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 39 Rozkład wybranych wyników badań laboratoryjnych przy rozpoznaniu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
WBC tys./mm ³	nie wystąpił	104	13,04	11,2	3,74	49,10	7,65	16,54	7,63	0,069	0,945
	wystąpił	95	13,29	10,37	4,04	68,88	7,89	16,0	8,93		
CRP mg/l	nie wystąpił	105	89,24	63,20	0,40	423,0	25,00	137,0	82,76	-0,262	0,793
	wystąpił	96	85,76	59,70	2,80	293,2	31,00	133,10	71,05		
Potas mmol/l	nie wystąpił	104	4,07	4,05	2,81	5,47	3,72	4,43	0,53	2,282	0,02
	wystąpił	97	3,89	3,82	2,30	6,38	3,50	4,26	0,68		
Sód mmol/l	nie wystąpił	105	137,6	138,0	123,7	151,5	134,1	140,5	5,28	0,918	0,358
	wystąpił	98	137,1	137,1	124,9	164,3	134,4	140,0	5,25		
Kreatynina mg/dl	nie wystąpił	95	1,07	0,79	0,45	7,63	0,66	0,99	0,95	-0,412	0,679
	wystąpił	87	1,03	0,77	0,32	3,730	0,69	1,23	0,59		
Alat IU/l	nie wystąpił	103	25,54	16,00	6,00	225,0	12,00	29,00	30,29	0,119	0,90
	wystąpił	89	20,66	17,00	6,00	83,00	12,00	25,00	13,70		
Białko całkowite g/dl	nie wystąpił	31	5,80	5,70	4,00	8,50	4,90	6,50	1,258	1,50	0,134
	wystąpił	23	5,22	5,40	3,80	7,30	4,50	5,80	0,84		
Albumina g/dl	nie wystąpił	33	2,92	2,80	1,80	4,00	2,50	3,40	0,62	0,51	0,611
	wystąpił	23	2,82	3,00	1,80	4,00	2,20	3,40	0,63		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna, CRP – białko C-reaktywne, WBC – liczna leukocytów, Alat – aminotransferaza alaninowa

Ciężki przebieg choroby obserwowano u 39 osób (37,14%) w grupie bez nawrotu CDI oraz u 31 osób (31,63%) osób, u których wystąpił nawrót choroby. Powikłania pod postacią

wstrząsu i niedrożności przewodu pokarmowego obserwowano w grupie bez nawrotu u 4 osób (3,81%), natomiast w grupie z nawrotem u 1 osoby (1,02%) Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w przebiegu choroby i częstości wystąpienia powikłań pomiędzy tymi populacjami.

Tabela 40 Porównanie przebiegu pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Analizowana zmienna			Bez nawrotu	Z nawrotem	Chi2 p
Ciężki przebieg CDI	TAK	N %	39 37,14%	31 31,63%	Chi ² =0,681 p=0,409
	NIE	N %	66 62,86%	67 68,37%	
	Ogółem	N	105	98	
Powikłania	TAK	N %	4 3,81%	1 1,02%	Chi ² =0,685 p=0,407
	NIE	N %	52 49,52%	54 55,10%	
	Ogółem	N	105	98	

N-liczba pacjentów

Średni czas hospitalizacji z powodu CDI w populacji bez nawrotu wyniósł 11,85 dnia, natomiast w populacji z nawrotem 13,43 dnia. Nie stwierdzono istotnej statystycznej różnicy w średnim czasie hospitalizacji z powodu CDI w obu badanych populacjach.

Tabela 41 Rozkład czasu hospitalizacji z powodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
Czas hospita-	nie wystą-	84	11,95	11,00	3,00	29,00	8,00	15,00	6,09	-1,47	0,14

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Z	p
lizacji z powodu CDI	pił										
	wystąpił	73	13,44	12,00	3,00	37,00	9,00	17,00	6,75		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna

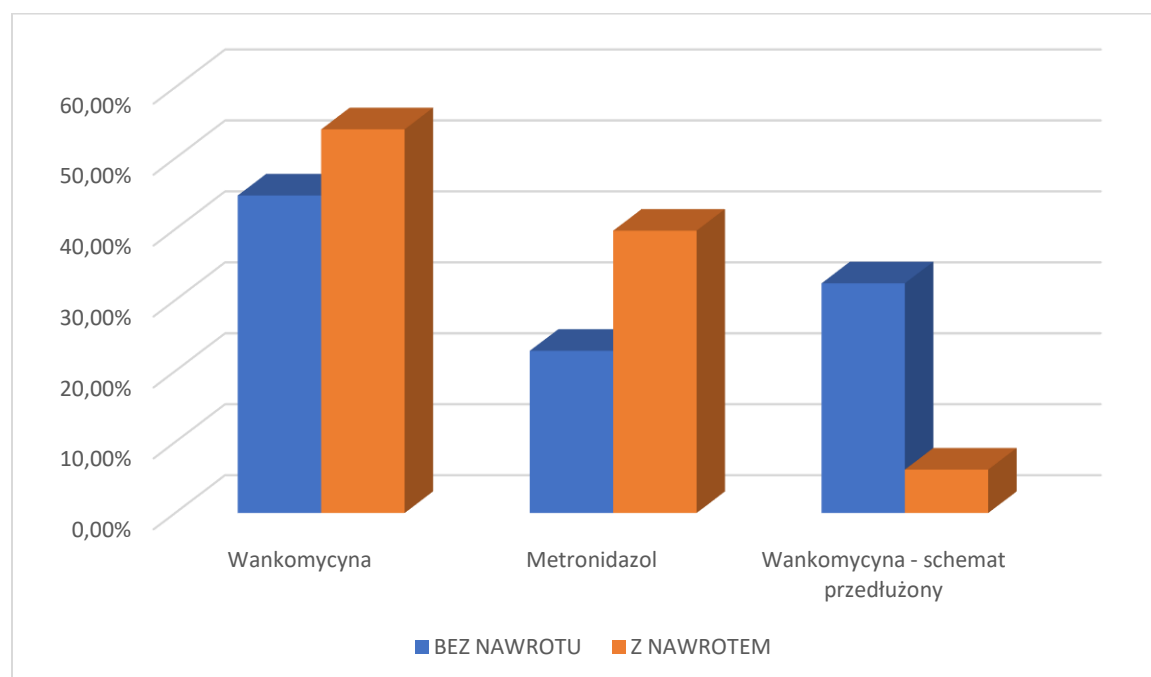
4.2.9 Analiza zależności leczenia pierwszego epizodu CDI z wystąpieniem nawrotu CDI

Pacjentów zakwalifikowano do trzech głównych grup w zależności od preparatu stosowanego w terapii CDI oraz schematu i czasu leczenia. 44,7% grupy bez nawrotu była leczona wankomycyną, 22,86% metronidazolem, natomiast 32,38% wankomycyną w schemacie przedłużonym, ze stopniową redukcją dawek. W grupie, u której wystąpił nawrót 54,08% była leczona wankomycyną, 39,8% metronidazolem a jedynie 6,12% wankomycyną w schemacie przedłużonym. Wykazano, że leczenie wankomycyną w przedłużonym schemacie korelowało z brakiem nawrotu, natomiast pacjenci, u których wystąpił nawrót statystycznie częściej byli leczeni metronidazolem.

Tabela 42 Porównanie leczenia CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

	Bez nawrotu	Z nawrotem	Razem	Chi ² / p
Wankomycyna	47	53	100	Chi²=23,317 p=,00001
%	44,76%	54,08%		
Metronidazol	24	39	63	
%	22,86%	39,80%		
Wankomycyna – schemat przedłu- żony	34	6	40	
%	32,38%	6,12%		
Razem	105	98	203	

Wykres 15 Porównanie leczenia pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI



Oceniono również wpływ zastosowania dodatkowo metronidazolu do podstawowego schematu leczenia (czyli do wankomycyny w schemacie standardowym oraz wankomycyny w schemacie przedłużonym) z wyłączeniem pacjentów, u których metronidazol stosowany był jako lek podstawowy, na ryzyko nawrotu. Nie wykazano by dodanie tego leku miało wpływ na częstość nawrotów choroby (vide tab. 44). Podobnie oceniono wpływ dodatkowego zastosowania ryfaksyminy po zakończeniu leczenia podstawowego na ryzyko nawrotu CDI, również nie stwierdzono takiej zależności (vide tab. 44).

Tabela 43 Porównanie leczenia pierwszego epizodu CDI z dodaniem do schematu podstawowego metronidazolu lub ryfaksyminy, w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

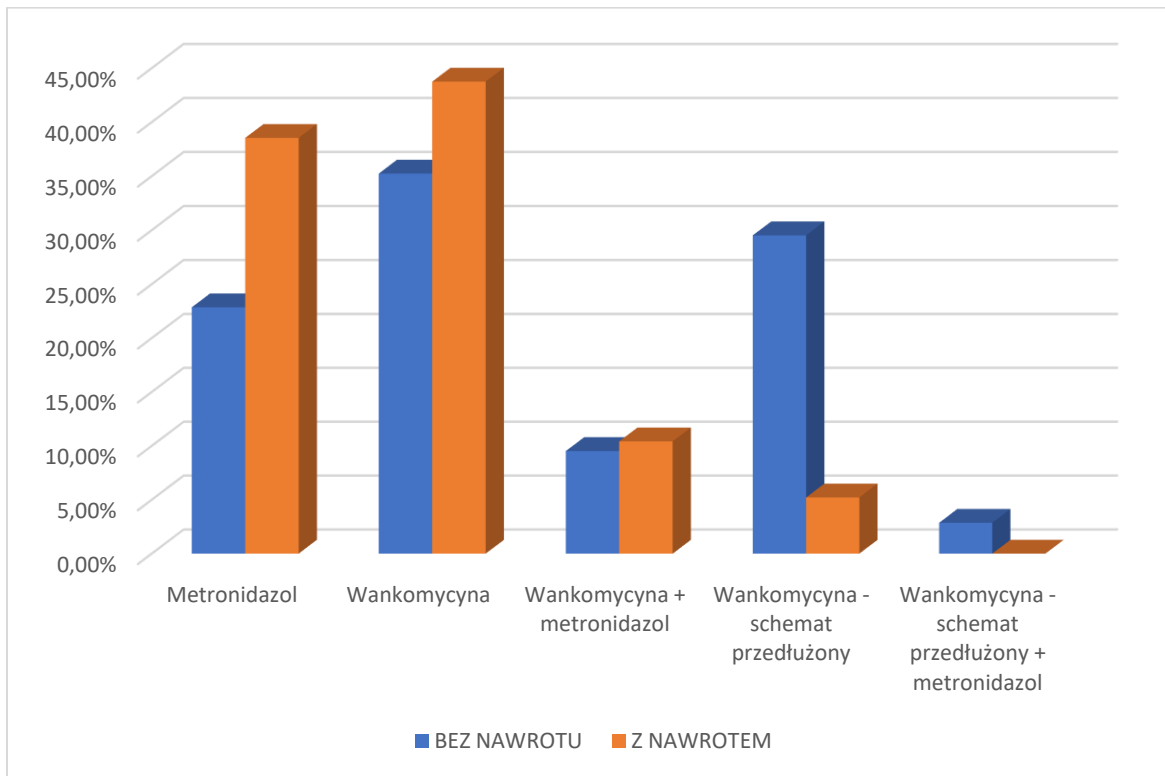
Analizowana zmienna			Bez nawrotu	Z nawrotem	Chi2 p
+ Metronidazol	TAK	N %	13 16,05%	10 16,95%	Chi ² =,0079 p=0,9290
	NIE	N %	68 83,95%	49 83,05%	
	Ogółem	N	81	59	
+ Ryfaksymina	TAK	N %	4 3,81%	8 8,16%	Chi ² =1,033 p=0,309
	NIE	N %	101 96,19%	90 91,84%	
	Ogółem	N	105	98	

Połączenie danych odnośnie stosowania metronidazolu z dwóch powyższych tabeli przedstawiono na wykresie nr 15 i w tabeli nr 45 widocznych poniżej. Leczenie schematem przedłużonym wankomycyną było rzadziej stosowane w grupie z nawrotem, leczenie samym metronidazolem częściej stosowane było w grupie bez nawrotu, natomiast leczenie wankomycyną i metronidazolem podobnie często stosowane było w obu grupach.

Tabela 44 Zestawienie różnych schematów terapeutycznych pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Leczenie	Bez nawrotu	Z nawrotem	Razem	Chi2 /p
Metronidazol	24	39	63	Chi2=26,515 p=,000
%	22,86%	38,54%		
Wankomycyna	37	43	80	
%	35,24%	43,75%		
Wankomycyna+metronidazol	10	10	20	
%	9,52%	10,42%		
Wankomycyna – schemat przedłużony	31	6	37	
%	29,52%	5,21%		
Wankomycyna – schemat przedłużony + metronidazol	3	0	3	
%	2,86%	0,00%		
Ogółem	105	98	203	

Wykres 16 Leczenie pierwszego epizodu CDI z uwzględnieniem dodatkowo zastosowanego metronidazolu w zależności od wystąpienia nawrotu CDI



4.2.10 Wielowymiarowa analiza regresji logistycznej wybranych parametrów w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Badane grupy porównano poddając dodatkowej analizie zmienne, dla których wykazano istotne statystycznie różnice w badanych populacjach, zależność z wystąpieniem nawrotu lub które na podstawie literatury uznano za istotne w kontekście ryzyka nawrotu CDI. Były to: płeć, wiek, stosowanie penicylin i fluorochinolonów 12 tygodni przed CDI, sumaryczny czas antybiotykoterapii stosowanej w czasie 12 tygodni przed CDI, punktacja w skali CCI, pobyt w ZOZ w czasie 12 tygodni od CDI, liczba WBC w tys./ mm³, stężenie CRP w surowicy, oraz leczenie I epizodu CDI. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wykazano, że stosowanie flurochinolonów w czasie 12 tygodni od CDI zwiększa ryzyko wystąpienia CDI 3,1 - krotnie (95%CI 1,3 – 7,4), leczenie pierwszego epizodu CDI metronidazolem w porównaniu do leczenia wankomycyną w schemacie standardowym zwiększa ryzyko nawrotu 3,27 – krot-

nie (95%CI 1,3-8,15), natomiast leczenie CDI wankomycyną w schemacie przedłużonym w porównaniu do leczenia wankomycyną w schemacie standardowym zmniejsza ryzyko nawrotu CDI 5,88 razy (95% CI 0,052-0,557). Ponadto wykazano, że wraz ze zwiększeniem punktacji w skali CCI o 1 pkt ryzyko nawrotu CDI rośnie o 1,247 (95%CI 1,031-1,5).

Tabela 45 Wielowymiarowa analiza regresji logistycznej wybranych parametrów w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Analizowane zmienne	OR	95% CI	p
Wiek	1,010	0,980–1,042	0,519
Płeć [kategoria odniesienia: kobiety]	0,566	0,247–1,298	0,179
penicyliny	2,169	0,975–4,826	0,058
fluorochinolony	3,105	1,302–7,406	0,011
sumaryczny czas antybiotykoterapii	0,979	0,941–1,018	0,286
CCI	1,247	1,031–1,508	0,023
Pobyt w ZOZ	1,367	0,399–4,684	0,618
WBC tys./ mm ³	0,994	0,943–1,048	0,834
CRP	0,999	0,992–1,005	0,742
Leczenie CDI: <u>metronidazol</u> <i>[w porównaniu do leczenia wankomycyną]</i>	3,266	1,309–8,150	0,011
Leczenie CDI :<u>wankomycyna – schemat przedłużony</u> <i>[w porównaniu do leczenia wankomycyną]</i>	0,170	0,052–0,557	0,003

CCI – indeks chorób współistniejących Charlson, ZOZ- Zakład opieki zdrowotnej, WBC-liczba leukocytów we krwi obwodowej, CRP – stężenie białka C-reaktywnego

4.3 Analiza porównawcza osób z jednym nawrotem i z liczbą nawrotów większą niż jeden

Populacja z jednym nawrotem obejmowała 62 osoby stanowiące 77,5%, natomiast populacja z większą liczbą nawrotów obejmowała 18 osób stanowiących 22,5% badanej populacji.

Tabela 46 Charakterystyka populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI

Nawrót	Liczba	Procent
Jeden	62	77,50%
Dwa+	18	22,50%

W analizowanej populacji kobiety stanowiły 62,5%, mężczyźni natomiast 37,5%.

Tabela 47 Rozkład płci populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI

Płeć	Liczba	Procent
Kobiety	50	62,50%
Mężczyźni	30	37,50%

4.3.1 Analiza zależności między wiekiem badanej populacji a liczbą nawrotów CDI

Średni wiek w populacji z jednym nawrotem wyniósł 74,27 lat, w populacji z większą liczbą nawrotów 74,90 lata. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wieku badanych z jednym oraz większą liczbą nawrotów.

Tabela 48 Rozkład wieku w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	U	p
Wiek	Jeden	62	74,90	79,00	26,00	95,00	66,00	85,00	14,97		
	2+	18	74,27	76,50	32,00	94,00	69,00	83,00	14,28	519,5	<0,66

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna

4.3.2 Analiza zależności między hospitalizacją w czasie 12 tygodni przed CDI a liczbą nawrotów CDI

80,65% populacji z jednym nawrotem przebywała w ZOZ w ciągu 12 tygodni od CDI, natomiast w grupie z większą liczbą nawrotów 88,89% przebywało w ZOZ w czasie 12 tygodni od CDI. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych parametrów.

66,13% populacji z jednym nawrotem miało HO-CDI (z ang. healthcare facility onset– CDI z początkiem objawów w zakładzie opieki zdrowotnej), natomiast 77,78% z większą ilością nawrotów miało stwierdzone HO-CDI. Nie wykazano zależności między wystąpieniem HO-CDI a liczbą nawrotów CDI.

Tabela 49 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od pobytu w ZOZ w czasie 12 tygodni od CDI i liczby nawrotów

			Nawrót		Chi ² p
			Jeden	2 +	
Pobyt w ZOZ 12 tygodni przed CDI	TAK	N	12	2	Chi ² =0,209 p=0,646
		%	19,35%	11,11%	
	NIE	N	50	16	
		%	80,65%	88,89%	

	Ogółem	N	62	18	
HO-CDI	TAK	N	41	14	Chi ² =0,42228 p=0,5158
		%	66,13%	77,78%	
	NIE	N	21	4	
		%	33,87%	22,22%	
	Ogółem	N	62	18	

N- Liczba pacjentów, HO-CDI - z początkiem objawów w ZOZ, ZOZ-zakład opieki zdrowotnej

Sumaryczny czas hospitalizacji w czasie 12 tygodni od CDI wyniósł w populacji z jednym nawrotem 16,77±10,15 dnia. W grupie z większą liczbą nawrotów czas ten wyniósł 18,57±14,72 dnia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych parametrów.

Tabela 50 Rozkład sumarycznego czasu hospitalizacji w czasie 12 tygodni przed CDI u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	U	p
Hospitalizacja – czas sumaryczny	Jeden	43	16,76	14,00	5,00	50,00	9,00	23,00	10,15		
	2+	14	18,57	13,00	4,00	60,00	10,00	22,00	14,72	291,0	0,861

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna

4.3.3 Analiza zależności między zabiegiem operacyjnym przebytych w czasie 12 tygodni od CDI a liczbą nawrotów CDI

Zabieg operacyjny w czasie 12 tygodni przed CDI w grupie z jednym nawrotem przebyło 17,74 % osób, natomiast w grupie z większą ilością nawrotów 5,56%. Nie stwierdzono zależności między przebytych zabiegiem operacyjnym a liczbą nawrotów CDI.

Tabela 51 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018w zależności od przebytego zabiegu chirurgicznego w czasie 12 tygodni od CDI oraz liczny nawrotów CDI

Analizowana zmienna			Nawrót		Chi ²
			jeden	2+	p
Zabieg operacyjny	NIE	N %	51 82,26%	17 94,44%	Chi ² =0,809 p=0,368
	TAK	N %	11 17,74%	1 5,56%	
	Ogółem	N	62	18	

N – liczba pacjentów

4.3.4 Analiza zależności między antybiotykoterapią stosowaną w czasie 12 tygodni od CDI oraz w trakcie leczenia CDI a liczbą nawrotów CDI

W grupie z jednym nawrotem, w ciągu 12 tygodni od CDI antybiotyk stosowano u 90,32%, biegunka wystąpiła w trakcie antybiotykoterapii u 62,5%, antybiotyk stosowano w trakcie hospitalizacji w związku z CDI u 58,06%. Natomiast w populacji z liczbą nawrotów większą niż jeden, antybiotyk w ciągu 12 tygodni od CDI stosowano u 94,44%, biegunka wystąpiła w trakcie antybiotykoterapii u 76,47%, antybiotyk stosowano w trakcie hospitalizacji w związku z CDI u 55,56%. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między powyższymi parametrami a liczbą nawrotów

Tabela 52 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od antybiotykoterapii stosowanej przed i w trakcie CDI, czasu wystąpienia biegunki w kontekście antybiotykoterapii oraz liczby nawrotów

Analizowana zmienna			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
Antybiotyk 12 tygodni od CDI	NIE	N %	6 9,68%	1 5,56%	Chi ² =0,005 p=0,943
	TAK	N %	56 90,32%	17 94,44%	
	Ogółem	N	62	18	
Biegunka w trakcie antybiotykoterapii	NIE	N %	21 37,50%	4 23,53%	Chi ² =0,595 p=0,440
	TAK	N %	35 62,50%	13 76,47%	
	Ogółem	N	56	17	
Antybiotyk w trakcie leczenia CDI	NIE	N %	26 41,94%	8 44,44%	Chi ² =0,006 p=0,935
	TAK	N %	36 58,06%	10 55,56%	
	Ogółem	N	62	18	

N- liczba pacjentów

W grupie z jednym nawrotem średnia liczba antybiotyków stosowanych w ciągu 12 tygodni od CDI wyniosła 2,33, sumaryczny czas antybiotykoterapii wyniósł 13,79 dnia. Natomiast w populacji z liczbą nawrotów większą niż jeden średnia liczba stosowanych w ciągu 12 tygodni od CDI antybiotyków wyniosła 3,18, sumaryczny czas antybiotykoterapii wyniósł 16,43 dnia, Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między powyższymi parametrami a liczbą nawrotów.

Tabela 53 Rozkład sumarycznego czasu antybiotykoterapii oraz liczby antybiotyków stosowanych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby epizodów CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	U	p
Liczba antybiotyków	Jeden	54	2,33	2,00	1,00	5,00	1,00	3,00	1,21	316,0	0,106
	2+	16	3,19	3,00	1,00	6,00	2,00	4,50	1,80		
Sumaryczny czas antybiotyków	Jeden	53	13,79	13,00	1,00	32,00	9,00	17,00	7,24	351,5	0,30
	2+	16	16,43	14,00	5,00	35,00	10,50	23,50	8,57		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney'a, p – istotność statystyczna

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w częstości przyjmowania konkretnych grup antybiotyków pomiędzy porównywanymi populacjami.

Tabela 54 Zestawienie grup antybiotyków stosowanych u pacjentów z badanej populacji w ciągu 12 tygodni od CDI w zależności od liczby nawrotów CDI

Rodzaj antybiotyku			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
Penicyliny	NIE	N	24	6	Chi ² =0,42 p=0,837
		%	44,44%	37,50%	
	TAK	N	30	10	
		%	55,56%	62,50%	
	Ogółem	N	54	16	
Cefalosporyny	NIE	N	32	8	Chi ² =0,136 p=0,711
		%	59,26%	50,00%	
	TAK	N	22	8	
		%	40,74%	50,00%	
	Ogółem	N	54	16	

Karbapenemy	NIE	N %	51 94,44%	13 81,25%	Chi ² =1,316 p=0,251
	TAK	N %	3 5,56%	3 18,75%	
	Ogółem	N	54	16	
Fluorochinolony	NIE	N %	23 42,59%	6 37,50%	Chi ² =0,005 p=0,940
	TAK	N %	31 57,41%	10 62,50%	
	Ogółem	N	54	16	
Glikopeptydy iv	NIE	N %	50 92,59%	14 87,50%	Chi ² =0,017 p=0,895
	TAK	N %	4 7,41%	2 12,50%	
	Ogółem	N	54	16	
Makrolidy	NIE	N %	44 81,48%	13 81,25%	Chi ² =0,119 p=0,7300
	TAK	N %	10 18,52%	3 18,75%	
	Ogółem	N	54	16	
Linkozamidy	NIE	N %	51 94,44%	16 100,00%	Chi ² =0,068 p=0,794
	TAK	N %	3 5,56%	0 0,00%	
	Ogółem	N	54	16	
Metronidazol iv	NIE	N %	46 85,19%	14 87,50%	Chi ² =0,030 p=0,861
	TAK	N %	8 14,81%	2 12,50%	
	Ogółem	N	54	16	
Inne	NIE	N %	46 85,19%	12 75,00%	Chi ² =0,32 p=0,567

	TAK	N	9	4
		%	16,66%	25,00%
	Ogółem	N	54	16

N – liczna pacjentów

4.3.5 Analiza zależności między farmakoterapią (poza antybiotykoterapią) a liczbą nawrotów CDI

Analiza częstości przyjmowania wybranych leków stosowanych przez pacjentów z badanej populacji przy rozpoznaniu CDI nie wykazała zależności stosowania analizowanych leków z liczbą nawrotów CDI.

Tabela 55 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013- 2018 w zależności od farmakoterapii stosowanej przy rozpoznaniu CDI oraz od liczby nawrotów CDI

Rodzaj leku			Nawrót		Chi ² p
			brak nawrotu	wystąpił nawrót	
PPI/H2-blokery	NIE	N %	24 38,71%	9 50,00%	Chi ² =0,342 p=0,558
	TAK	N %	38 61,29%	9 50,00%	
	Ogółem	N	62	18	
Leki Immunosupresyjne	NIE	N %	53 85,48%	17 94,44%	Chi ² =0,368 p=0,543
	TAK	N %	9 14,52%	1 5,56%	
	Ogółem	N	62	18	
CHT	NIE	N %	61 98,39%	18 100,00%	Chi ² =0,439 p=0,507
	TAK	N %	1 1,61%	0 0,00%	
	Ogółem	N	62	18	

PPI – inhibitory pompy protonowej, CHT- chemioterapia, N-liczba pacjentów

4.3.6 Analiza zależności między chorobami współistniejącymi a liczbą nawrotów CDI

Analizie poddano dodatkowe obciążenia chorobowe w obu analizowanych populacjach, nie stwierdzając zależności żadnej z analizowanych chorób z liczbą nawrotów CDI.

Tabela 56 Porównanie występowania wybranych chorób w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI

Choroba			Nawrót		Chi ² p
			jeden	2+	
Nadciśnienie tętnicze	NIE	N	19	7	Chi ² =0,138 p=0,710
		%	30,65%	38,89%	
	TAK	N	43	11	
		%	69,35%	61,11%	
	Ogółem	N	62	18	
Cukrzyca t.II	NIE	N	45	11	Chi ² =0,413 p=0,520
		%	72,58%	61,11%	
	TAK	N	17	7	
		%	27,42%	38,89%	
	Ogółem	N	62	18	
PNN	NIE	N	51	17	Chi ² =0,809 p=0,368
		%	82,26%	94,44%	
	TAK	N	11	1	
		%	17,74%	5,56%	
	Ogółem	N	62	18	
Dializoterapia	NIE	N	9	0	Chi ² =0,748 p=0,386
		%	90,00%	0,00%	
	TAK	N	1	1	
		%	10,00%	100,00%	
	Ogółem	N	10	1	

Zakażenie HIV	NIE	N	61	18	Chi ² =0,439 p=0,507
		%	98,39%	100,00%	
	TAK	N	1	0	
		%	1,61%	0,00%	
Ogółem	N	62	18		
AIDS	NIE	N	61	18	Chi ² =0,439 p=0,507
		%	98,39%	100,00%	
	TAK	N	1	0	
		%	1,61%	0,00%	
Ogółem	N	62	18		
Marskość wątroby	NIE	N	57	17	Chi ² =0,023 p=0,87
		%	91,94%	94,44%	
	TAK	N	5	1	
		%	8,06%	5,56%	
Ogółem	N	62	18		
pWZWt.B	NIE	N	59	17	Chi ² =0,241 p=0,623
		%	95,16%	94,44%	
	TAK	N	3	1	
		%	4,84%	5,56%	
Ogółem	N	62	18		
PWZW t.C	NIE	N	59	18	Chi ² =0,060 p=0,805
		%	95,16%	100,00%	
	TAK	N	3	0	
		%	4,84%	0,00%	
Ogółem	N	62	18		
PNS	NIE	N	40	12	Chi ² =0,012 p=0,910
		%	64,52%	66,67%	
	TAK	N	22	6	
		%	35,48%	33,33%	
Ogółem	N	62	18		
NPL	NIE	N	52	16	Chi ² =0,022 p=0,880
		%	83,87%	88,89%	

	TAK	N	10	2	
		%	16,13%	11,11%	
	Ogółem	N	62	18	
NPL-rozsiany	NIE	N	8	2	Chi ² =0,120 p=0,729
		%	80,00%	100,00%	
	TAK	N	2	0	
		%	20,00%	0,00%	
Ogółem	N	10	2		
Nad/niedoczynność tarczycy	NIE	N	58	16	Chi ² =0,023 p=0,878
		%	93,55%	88,89%	
	TAK	N	4	2	
		%	6,45%	11,11%	
Ogółem	N	62	18		
Przewlekła choroba tkanki łącznej	NIE	N	60	18	Chi ² =0,007 p=0,931
		%	96,77%	100,00%	
	TAK	N	2	0	
		%	3,23%	0,00%	
Ogółem	N	62	18		
IBS (w remisji)	NIE	N	60	18	Chi ² =0,007 p=0,931
		%	96,77%	100,00%	
	TAK	N	2	0	
		%	3,23%	0,00%	
Ogółem	N	62	18		
ZZA	NIE	N	55	17	Chi ² =0,071 p=0,788
		%	88,71%	94,44%	
	TAK	N	7	1	
		%	11,29%	5,56%	
Ogółem	N	62	18		
Nikotynizm	NIE	N	55	18	Chi ² =1,037 p=0,308
		%	88,71%	100,00%	
	TAK	N	7	0	
		%	11,29%	0,00%	

	Ogółem	N	62	18	
Ołępienie	NIE	N	45	10	Chi ² =1,17 p=0,278
		%	72,58%	55,56%	
	TAK	N	17	8	
		%	27,42%	44,44%	
Ogółem	N	62	18		
Choroba Parkinsona	NIE	N	60	16	Chi ² =0,543 p=0,461
		%	96,77%	88,89%	
	TAK	N	2	2	
		%	3,23%	11,11%	
Ogółem	N	62	18		
Stan po udarze mózgu	NIE	N	52	12	Chi ² =1,61 p=0,203
		%	83,87%	66,67%	
	TAK	N	10	6	
		%	16,13%	33,33%	
Ogółem	N	62	18		
Stan po zawale serca	NIE	N	55	16	Chi ² =0,161 p=0,687
		%	88,71%	88,89%	
	TAK	N	7	2	
		%	11,29%	11,11%	
Ogółem	N	62	18		
Asthma/POChP	NIE	N	57	17	Chi ² =0,023 p=0,878
		%	91,94%	94,44%	
	TAK	N	5	1	
		%	8,06%	5,56%	
Ogółem	N	62	18		
Appendektomia	NIE	N	58	17	Chi ² =0,172 p=0,678
		%	93,55%	94,44%	
	TAK	N	4	1	
		%	6,45%	5,56%	
Ogółem	N	62	18		
Uchylki jelita grubego	NIE	N	9	1	Chi ² =0,246

		%	69,23%	33,33%	p=0,619
	TAK	N	4	2	
		%	30,77%	66,67%	
	Ogółem	N	13	3	
Stan po resekcji jelita	NIE	N	56	17	Chi ² =0,005 p=0,943
		%	90,32%	94,44%	
	TAK	N	6	1	
		%	9,68%	5,56%	
	Ogółem	N	62	18	

PNS – przewlekła niewydolność serca, NPL – nowotwór złośliwy, PNN – przewlekła niewydolność nerek
ZZA – zespół zależności alkoholowej, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, pWZWt.B – przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, pWZWt.C – przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności, IBS – nieswoiste zapalenie jelit

Ocena punktacji w skali CCI również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 57 Rozkład wartości punktacji w skali CCI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018w zależności od liczby nawrotów CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	U	p
CCI	jeden	62	5,82	6,000	0,00	13,00	5,00	7,00	2,45	502,0	0,525
	2+	18	6,17	6,50	0,00	11,00	5,00	8,00	2,66		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna, CCI – indeks chorób współistniejących Charlson

4.3.7 Analiza zależności wybranych danych ilościowych i jakościowych w czasie pierwszego epizodu CDI a wystąpieniem nawrotu CDI

Analizując przebieg choroby porównywano parametry takie jak: wystąpienie krwi w stolcu, objawy pod postacią bólu brzucha, wymiotów, zaburzeń świadomości i gorączki. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami – wyniki przedstawiono w tabeli 59.

Tabela 58 Porównanie występowania wybranych objawów podczas pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI

Analizowana zmienna			Bez nawrotu	Z nawrotem	Chi2 p
Krew w kale	NIE	N	56	17	Chi ² =0,005 p=0,943
		%	90,32%	94,44%	
	TAK	N	6	1	
		%	9,68%	5,56%	
	Ogółem	N	62	18	
Ból brzucha	NIE	N	31	12	Chi ² =0,960 p=0,327
		%	50,00%	66,67%	
	TAK	N	31	6	
		%	50,00%	33,33%	
	Ogółem	N	62	18	
Zaburzenia świadomości	NIE	N	49	10	Chi ² =0,450 p=0,502
		%	94,23%	83,33%	
	TAK	N	3	2	
		%	5,77%	16,67%	
	Ogółem	N	52	12	
Wymioty	NIE	N	56	16	Chi ² =0,071

		%	90,32%	88,89%	p=0,788
	TAK	N	6	2	
		%	9,68%	11,11%	
Ogółem	N	62	18		
Gorączka (temp. >38 st. C)	NIE	N	47	12	Chi ² =0,222 p=0,637
		%	75,81%	66,67%	
	TAK	N	15	6	
		%	24,19%	33,33%	
	Ogółem	N	62	18	

N – liczba pacjentów

Nie wykazano istotnych statystycznie zależności między liczbą stolców, akcją serca czy średnią temperaturą maksymalną ciała w czasie rozpoznania pierwszego epizodu CDI a liczbą nawrotów choroby (vide tabela 60).

Tabela 59 Rozkład temperatury maksymalnej oraz akcji serca przy rozpoznaniu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	U	p
Liczba stolców/d	Jeden	62	7,20	5,00	3,00	20,00	5,000	10,00	3,99		
	2+	18	6,00	5,50	3,00	20,00	3,000	7,00	4,13	444,0	0,192
AS	Jeden	62	80,45	80,00	46,00	140,0	70,00	86,00	13,94		
	2+	18	81,05	80,00	68,00	110,0	70,00	80,0	12,25	545,0	0,886
Temperatura maksymalna ciała	Jeden	62	37,01	36,65	36,10	39,20	36,60	37,20	0,76		
	2+	18	37,37	36,7	36,4	39,5	36,6	38,2	1,10	485,5	0,406

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney’a, p – istotność statystyczna, AS – akcja serca na dobę

W badaniach laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu do Szpitala, wśród pacjentów z jednym nawrotem średnia liczba leukocytów w wyniosła 12,48 tys./ mm³ ±6,6, średnie stężenie CRP w surowicy wyniosło 79,71 mg/l ±73, średnie stężenie potasu w surowicy wyniosło 3,83 mmol/l ±0,66, średnie stężenie sodu w surowicy wyniosło 137 mmol/l± 4,02 średnie stężenie kreatyniny w surowicy wyniosło 1,037 mg/dl ±0,6 natomiast średnie stężenie alatu wyniosło 22,46 IU/l ±14. Natomiast w populacji z większą niż jeden liczbą nawrotów, średnia liczba leukocytów w wyniosła 11,9 tys./ mm³ ±6,7, średnie stężenie CRP w surowicy wyniosło 71,18 mg/l ±60, średnie stężenie potasu w surowicy wyniosło 3,82 mmol/l ±0,55, średnie stężenie sodu w surowicy wyniosło 138,4 mmol/l ±7,78, średnie stężenie kreatyniny w surowicy wyniosło 0,86 mg/dl ±0,28 natomiast średnie stężenie alatu wyniosło 23,34 IU/l ±10,19. Porównywane wyniki badań nie różniły się istotnie między grupami.

Tabela 60 Rozkład wybranych wyników badań laboratoryjnych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	U	p
WBC tys./ mm ³	Jeden	60	12,48	10,31	4,04	31,14	8,06	15,95	6,64	480,0	0,719
	2+	17	11,90	10,40	4,70	30,00	7,85	12,61	6,78		
CRP mg/l	Jeden	62	79,71	55,25	2,80	293,2	27,10	106,0	73,33	493,5	0,692
	2+	17	71,19	40,00	5,30	190,00	22,30	111,100	60,72		
K mmol/l	Jeden	62	3,83	3,78	2,30	6,13	3,46	4,20	0,66	530,0	0,753
	2+	18	3,82	3,94	2,72	4,74	3,47	4,25	0,55		
Na mmol/l	Jeden	62	137,0	137,3	127,60	144,70	134,8	140,0	4,023	552,0	0,949
	2+	18	138,49	137,05	126,30	164,30	134,50	139,90	7,78		
Kreatynina mg/dl	Jeden	56	1,08	0,75	0,45	3,73	0,68	1,24	0,64	466,0	0,902
	2+	17	0,86	0,78	0,32	1,45	0,72	1,0	0,28		
Alat IU/l	Jeden	60	22,46	18,00	6,0000	83,00	12,00	28,00	14,68		

Analizowana zmienna	Nawrót	N	M	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	U	p
										398,0	0,302
	2+	16	23,34	21,60	7,0000	42,00	16,00	31,50	10,19		

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Z – wynik testu Manna-Whitney'a, p – istotność statystyczna, WBC – liczba leukocytów, CRP – białko C-reaktywne, Alat - aminotransferaza alaninowa

4.3.8 Analiza związku leczenia pierwszego epizodu CDI z liczbą nawrotów CDI

Analiza leczenia pierwszego epizodu CDI wykazała, że 52,23% grupy z jednym nawrotem leczona była wankomycyną w schemacie standardowym, 41,94% metronidazolem, a jedynie 4,84% wankomycyną w stopniowo redukowanych dawkach. Natomiast grupa z większą liczbą nawrotów leczona była w 50% wankomycyną w schemacie standardowym, w 44,44% metronidazolem oraz w 5,56% wankomycyną w stopniowo redukowanych dawkach. Nie wykazano zależności między leczeniem pierwszego epizodu CDI a liczbą nawrotów choroby.

Tabela 61 Porównanie leczenia CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI

	Jeden nawrót	2+ nawroty	Razem	Chi2/ p
Wankomycyna	33	9	42	Chi2=0,063 p=0,969
%	53,23%	50,00%		
Metronidazol	26	8	63	
%	41,94%	44,44%		
Wankomycyna – schemat przedłużony	3	1	40	
%	4,84%	5,56%		
Razem	62	18	80	

4.4 Analiza porównawcza pierwszego i drugiego epizodu CDI

Celem oceny różnic pomiędzy pierwszym a drugim epizodem CDI przeprowadzono analizę porównawczą wybranych parametrów obserwowanych w czasie pierwszego i drugiego epizodu CDI w grupie 66 osób, dla których dostępne były dane odnośnie obu epizodów.

Badana populacja składała się w 56 % z kobiet i w 43% z mężczyzn.

Tabela 62 Rozkład płci w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od numeru epizodu CDI

	Liczba	Procent
Kobiety	37	56,06%
Mężczyźni	29	43,94%
Ogółem	66	100%

Średni wiek w badanej populacji wynosił $73,7 \pm 14,37$ lat, mediana wieku wyniosła 78lat. Przedział wiekowy obejmował osoby od 26 do 94 lat.

Tabela 63 Rozkład wieku w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od numeru epizodu CDI

	N waż- nych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.	Odch.std
Wiek	66	73,70	78,00	26,00	94,00	66,00	83,00	14,37

N – liczba osób, M – średnia, Me – mediana, Min – wartość minimalna, Max – wartość maksymalna,

Q1 – dolny kwartył, Q3 – górny kwartył, SD – odchylenie standardowe,

Analiza obejmowała porównanie parametrów występujących w czasie pierwszego i drugiego epizodu pod kątem określenia różnic pomiędzy przebiegiem obu epizodów.

Krew w kale nie była obecna w pierwszym ani w drugim epizodzie u 56 osób, czyli 84,85% badanej populacji. U 10,6% krew w kale obecna była w pierwszym epizodzie, ale nieobecna w drugim, natomiast u 4,55% obecna była w drugim, ale nieobecna w pierwszym epizodzie CDI. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między obecnością krwi w kale w pierwszym a drugim epizodem.

Zaburzenia świadomości nie występowały w żadnym z epizodów u 46 osób stanowiących 69,7% populacji badanej, obecne były w obu epizodach u 5 osób (7,56%), nieobecne w pierwszym a obecne w drugim u 2 osób (3,03%) i podobnie u 2 osób (3,03%) obecne w pierwszym i nieobecna w drugim. 11 osób (16,67%) z uwagi na zaburzenia świadomości występujące jeszcze przed CDI nie uwzględniono w analizie tego parametru. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między obecnością zaburzeń świadomości w pierwszym a drugim epizodzie.

Ból brzucha nie występował u 21 osób (31,82%) w czasie żadnego z epizodów CDI, występował w pierwszym, a nie występował w drugim u 14 osób (21,21%), nie występował w pierwszym, ale występował w drugim u 8 osób (12,12%), natomiast w czasie obu epizodów występował u 23 osób (34,8%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między obecnością bólu brzucha w pierwszym a drugim epizodzie.

Wymioty obecne były w obu epizodach jedynie u 2 osób (3,03%), nieobecne w żadnym z epizodów u 52 osób (78,79%), obecne w pierwszym a nieobecne w drugim epizodzie u 3 osób (4,54%), a nieobecne w pierwszym, natomiast obecne w drugim u 9 osób (13,64%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między obecnością wymiotów w pierwszym a drugim epizodzie. Gorączka nie występowała w żadnym z analizowanych epizodów u 40 osób (60,61%), występowała w pierwszym, a nie występowała w drugim epizodzie u 8 osób (12,12%), nie występowała w pierwszym, ale występowała w drugim epizodzie u 7 osób (10,61%), a występowała w obu epizodach u 11 osób (16,67%). Nie stwierdzono zależności między obecnością gorączki w pierwszym a drugim epizodzie CDI.

Choroba miała ciężki przebieg w obu epizodach u 13 osób (19,7%), nie miała ciężkiego przebiegu w żadnym z epizodów u 30 osób (45,45%), miała ciężki przebieg w pierwszym, a nie miała w drugim epizodzie u 7 osób (10,61%), nie miała w pierwszym, a miała w drugim u 16 osób (24,24%). Powikłania nie wystąpiły w żadnym z epizodów u 63 osób (95,45%), nie wystąpiły w pierwszym, a wystąpiły w drugim u 2 osób (3,03%), natomiast wystąpiły w pierwszym, a nie w drugim tylko u jednej osoby (1,51%). Nie zaobserwowano istotnych statycznie różnic w ciężkości choroby ani w liczbie powikłań między pierwszym a drugim epizodem.

Tabela 64 Analiza porównawcza objawów chorobowych i przebiegu pierwszych i drugich epizodów CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

Zmienna	Czy dany objawy występował w danym epizodzie		Razem	Chi2/p
Krew w kale	II NIE	II TAK	Razem	Chi2 B/C=0,900 P=0,342
NIE	A=56	B=3	59	
%ogółu	84,85%	4,55%	89,39%	
TAK	C=7	D=0	7	
%ogółu	10,61%	0,00%	10,61%	
Ogół	63	3	66	
%ogółu	95,45%	4,55%	100,00%	
Zaburzenia świadomości	II NIE	II TAK	Razem	
NIE I	A=46	B=2	48	
%ogółu	83,64%	3,64%	87,27%	
TAK I	C=2	D=5	7	
%ogółu	3,64%	9,09%	12,73%	
Ogół	48	7	55	
%ogółu	87,27%	12,73%	100,00%	
Ból brzucha	II NIE	II TAK	Razem	Chi2B/C=1,136 p=1,136
I NIE	A=21	B=8	29	
%	31,82%	12,12%	43,94%	
I TAK	C=14	D=23	37	
%	21,21%	34,85%	56,06%	
Razem	35	31	66	
%	53,03%	46,97	100,00%	
Wymioty	II NIE	II TAK	Razem	Chi2=2,083

NIE I	A=52	B=9	61	p=0,148
%ogółu	78,79%	13,64%	92,42%	
TAK I	C=3	D=2	5	
%ogółu	4,55%	3,03%	7,58%	
Ogół	55	11	66	
%ogółu	83,33%	16,67%	100%	
Gorączka				
II NIE	II TAK	Razem		Chi2B/C=0,00 p=1,000
NIE I	A=40	B=7	47	
%ogółu	60,61%	10,61%	72,21%	
TAK I	C=8	D=11	19	
%ogółu	12,12%	16,67%	28,79%	
Ogół	48	18	66	
%ogółu	72,73%	27,27%	100,00%	
Ciężki przebieg				
II NIE	II TAK	Razem		Chi2B/C=2,782 p=0,095
NIE I	A=30	B=16	46	
%ogółu	45,45%	24,24%	69,7%	
TAK I	C=7	D=13	20	
%ogółu	10,6%	19,7%	30,30%	
Ogół	37	29	66	
%ogółu	56,06%	43,94%	100%	
Powikłania				
II NIE	II TAK	Razem		Chi2B/C=0,000 p=1,000
NIE I	A=63	B=2	65	
%ogółu	95,45%	3,03%	98,48%	
TAK I	C=1	D=0	1	
%ogółu	1,52%	0,0%	1,52%	

Ogół	64	2	66	
%ogółu	96,97%	3,03%	100%	

I - pierwszy epizod CDI, II - drugi epizod CDI

Poniżej przedstawiono w jakim odsetku wystąpiły poszczególne objawy i odchylenia w danym epizodzie CDI.

Tabela 65 Zestawienie objawów chorobowych i przebiegu pierwszych i drugich epizodów CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018

Zmienna	Epizod I	Epizod II	Chi2	p
Krew w kale - TAK	7 (10,61%)	3(4,55%)	Chi2 =0,900	p=0,342
Ból brzucha - TAK	37 (56%)	31 (46,96%)	Chi2=1,136	p=0,28642
Zaburzenia świadomości - TAK	7(12,72%)	7(12,72%)	Chi2=0,25	P=0,617
Wymioty - TAK	5(7,57%)	11(16,66%)	Chi2=2,083	p=0,148
Gorączka - TAK	19 (28,78%)	18 (27,27%)	Chi2=0,00	p=1,000
Ciężki przebieg - TAK	20(30,30%)	29(43,93%)	Chi2=2,782	p=0,095
Powikłania - TAK	1(1,51%)	2(3,03)	Chi2=0,00	p=1,0000

5. Omówienie wyników i dyskusja

W przedstawionej pracy spośród 410 pacjentów hospitalizowanych na I i II Oddziale Chorób Zakaźnych WSS im Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 przeanalizowano retrospektywnie dane 213 pacjentów w kontekście określenia przyczyn i czynników ryzyka nawrotu CDI. Jest niewątpliwie niepokojącym fakt, że aż u 197 pacjentów nie było dostępnych pełnych danych umożliwiających wiarygodną analizę przyczyn nawrotowości CDI, a więc realizację założonych przeze mnie celów pracy.

W niniejszej pracy przeprowadzono analizę porównawczą pacjentów z nawrotem i bez nawrotu CDI celem określenia czynników ryzyka nawrotu choroby.

Oceniając związek płci z wystąpieniem nawrotu CDI wykazano, że kobiety stanowiły 60% grupy bez nawrotu i 62,2 % grupy z nawrotem. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między płcią a wystąpieniem nawrotu CDI.

Moje obserwacje są zgodne z wynikami metaanalizy obejmującej 1215 badań, z których ostatecznie 48 spełniło kryteria włączenia do analizy, K.W. Garey i wsp. również nie stwierdzili, aby płeć korelowała z ryzykiem nawrotu CDI.⁹⁹

Do podobnych wniosków doszli M. D Zilberberg i wsp. w dużym badaniu porównującym dane 3775 pacjentów bez nawrotu CDI z 425 pacjentami z nawrotem choroby. Płeć żeńska stanowiła 48% w populacji pacjentów bez nawrotu CDI oraz 49% w populacji pacjentów z nawrotem choroby, co nie stanowiło statystycznie istotnej różnicy.⁸² Podobnie, zależności nawrotu CDI od płci nie stwierdzili inni autorzy.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Natomiast Gene K Ma i wsp. w analizie danych z elektronicznej bazy pacjentów ubezpieczonych prywatnie w USA uzyskali odmienne wyniki i wykazali, że płeć żeńska korelowała z ryzykiem wystąpienia licznych nawrotów CDI. Natomiast populacja analizowana w tej pracy była młodsza (średni wiek osób bez nawrotu 49 lat, populacji z nawrotem 56lat) w porównaniu do obserwacji własnych (średni wiek populacji bez nawrotu 64,6 lata, populacji z nawrotem 75,36 lat), co może wpływać na różnice w wynikach.¹⁰⁷

D.Ahrahmany i wsp. w badaniu przeprowadzonym na 204 pacjentach, z których 36 miało nawrót CDI, wykazali, że nawrót CDI częściej występował wśród kobiet (23%) niż mężczyzn (13%), natomiast nie wykazano statystycznie istotnej zależności między płcią a częstością nawrotu CDI ($p>0,05$)¹⁰⁸ C. Richardson i wsp., analizując populację 60 pacjentów, z których

27 miało nawrotowy epizod CDI, stwierdzili związek płci żeńskiej z ryzykiem nawrotu CDI, natomiast te wnioski oparte były na niewielkiej populacji badanej.¹⁰⁹

Dominującą grupą wiekową w niniejszym badaniu były osoby po 60 roku życia, stanowiąc 77% analizowanej populacji, natomiast osoby w wieku 80-89 lat stanowiły 29,1% badanej populacji. Średni wiek wyniósł 70,1 lat, natomiast mediana wieku 75 lat, co oznacza, że w grupie badanej przeważały osoby starsze.

W grupie bez nawrotu średni wiek wyniósł 64,6 lat \pm 20,6 lat, mediana wieku wyniosła 66 lat. Natomiast, w grupie z nawrotem średni wiek wyniósł 75,36 lat \pm 14,06 lat, mediana 79 lat. Różnica wieku obu badanych populacji była istotna statystycznie. Wykazano, że starszy wiek zwiększa ryzyko nawrotu CDI ($p < 0,05$).

Po podziale populacji na węższe grupy wiekowe zaobserwowano, że osoby w przedziale wiekowym od 61 do 84 lat statystycznie częściej miały nawrót choroby, z kolei wiek < 60 lat korelował z brakiem nawrotu ($p < 0,05$) Obserwacje te są spójne z danymi z literatury^{106-108,110,111}

Wiek jest dobrze poznany i postuluje się, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka nawrotu CDI. W licznych publikacjach wiek > 65 roku życia łączył się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu CDI^{38,96,111}. Obserwacje te potwierdzili również T. M. van Rossen i wsp. w przeglądzie systematycznym obejmującym 136 prac analizujących m. in czynniki ryzyka nawrotu CDI¹¹³. Zależność między zaawansowanym wiekiem a zwiększonym ryzykiem CDI, a także nawrotu choroby wiąże się z postępującym w miarę upływu wieku upośledzeniem funkcji układu immunologicznego. Wykazano, że czynna odpowiedź immunologiczna na obecność toksyn *C. difficile* jest silniej wyrażona u bezobjawowych nosicieli bakterii oraz osób bez nawrotu choroby w porównaniu do populacji z postacią objawową oraz z nawrotami CDI.¹¹⁴ Również odporność wrodzona ma wpływ na obronę organizmu przed *C. difficile*. U osób starszych dochodzi do zaburzeń funkcji zarówno odpowiedzi immunologicznej komórkowej, jak i humoralnej, co może się łączyć ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zarówno pierwszego, jak i kolejnych epizodów CDI.¹¹⁵

Spostrzeżenia te mogą mieć również związek z częstszymi hospitalizacjami osób starszych, ich wielochorobowością, czy częstszą koniecznością stosowania antybiotykoterapii w tej grupie chorych.

W analizie własnej pobyt w ZOZ (zakład opieki zdrowotnej) w ciągu 12 tygodni od pierwszego epizodu CDI stwierdzono u 70,48% populacji bez nawrotu i aż u 85,71% populacji

z nawrotem CDI. Pobyt w ZOZ w tym przedziale czasowym statystycznie częściej dotyczył grupy z nawrotem choroby, w porównaniu do grupy bez nawrotu ($p < 0,05$). Jako że jedynie 3 osoby z grupy bez nawrotu oraz 5 osób z grupy z nawrotem przebywały w ciągu 12 tygodni przed diagnozą CDI w zakładzie opieki długoterminowej – dominująca większość populacji, która przebywała w ZOZ była de facto hospitalizowana. HA-CDI (CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej) stwierdzono u 66,67% populacji bez nawrotu, natomiast u 83,67% populacji z nawrotem. Podobnie jak w przypadku pobytu w ZOZ zależność ta była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Epizod CDI o początku w czasie pobytu w ZOZ (HO-CDI) stwierdzono w populacji bez nawrotu u 42,86%, natomiast w populacji z nawrotem u 68,37% osób. Różnica ta była istotna statystycznie, częściej HO - CDI występowało w populacji z nawrotem CDI.

Pobyt w zakładzie opieki zdrowotnej zwiększa ryzyko kolonizacji *C. difficile*¹⁸. Istnieją badania sugerujące, że kolonizacja nie tylko nie sprzyja objawowej postaci CDI, ale dzięki wytworzeniu ochronnego miana przeciwciał przeciwko toksynom *C. difficile* może pełnić funkcję ochronną przed zakażeniem objawowym.¹¹⁴ Dlatego wydaje się, że pobyt w ZOZ ma złożony wpływ na ryzyko wystąpienia CDI i nawroty choroby, łącząc duże ryzyko zakażenia *C. difficile* z jednoczesną obecnością czynników uszkadzających mikrobiotę jelitową, jak antybiotykoterapia czy inwazyjne procedury medyczne.¹¹⁶ Ponadto pobyty w ZOZ są częstsze wśród osób starszych, z licznymi obciążeniami.^{117,118}

Wielu autorów wykazało również, że HA-CDI oraz HO-CDI stanowią czynniki ryzyka nawrotu CDI. E. Finn i wsp. dokonali systematycznego przeglądu literatury i kwalifikując ostatecznie do analizy 185 prac stwierdzili, że w populacji z HA-CDI w porównaniu do CA-CDI (CDI niezwiązane z zakładem opieki zdrowotnej) nawrót występuje częściej, oraz że niedawna hospitalizacja jest czynnikiem ryzyka zarówno nawrotu jak i pierwszego epizodu CDI.¹¹⁹ TM van Rossen i wsp. również wykazali związek nawrotu CDI z HA-CDI oraz niedawną hospitalizacją¹¹³ W ostatnich latach obserwuje się częstsze występowanie CA-CDI oraz cięższy przebieg tych przypadków w porównaniu do obserwowanego wcześniej.¹²⁰ Natomiast populacja z HA-CDI jest starsza i bardziej obciążona chorobowo w porównaniu do populacji z CA-CDI, co sprzyja nawrotom CDI. M. D. Zilberberg i wsp. w badaniu cytowanym wcześniej wykazali, że CDI o początku poza szpitalem (lub poniżej 48 godzin od przyjęcia do szpitala), ale związane z pobytem w zakładzie opieki zdrowotnej (pobyt w ZOZ <4 tygodni od CDI) (z ang. Community-onset healthcare facility associated CDI, CO-HCFA CDI) charakteryzuje się zwiększonym o 80% ryzykiem nawrotu CDI (HR 1.80, 95% CI 1.41 to 2.29).

⁸² Z drugiej strony Kimura i wsp. w dużym badaniu przeprowadzonym na 18246 pacjentów z CDI z Japonii nie wykazali, aby hospitalizacja w czasie 6 m-cy przed CDI zwiększała ryzyko nawrotu. Być może te obserwacje wynikają z różnic w systemach opieki medycznej, czy predyspozycji rasowych.

W niniejszej pracy nie stwierdzono zależności między pobytem w placówce opieki długoterminowej a ryzykiem nawrotu. Inni autorzy wykazali taki związek ¹⁰⁷, natomiast w naszej pracy w grupie badanej liczba osób przebywających w placówkach opieki długoterminowej była bardzo ograniczona, co niewątpliwie mogło wpłynąć na wynik analizy.

Dłuższa hospitalizacja daje w praktyce więcej okazji do zakażenia *C. difficile* i wobec tego może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia CDI.

W materiale własnym stwierdzono, że w populacji bez nawrotu średni czas całkowity hospitalizacji, rozumiany jako liczba dni pobytu szpitalnego w ciągu 12 tygodni przed wystąpieniem CDI wyniósł $18,75 \pm 16,9$ dnia, mediana wyniosła 12 dni, natomiast w populacji z nawrotem czas ten wyniósł $18,86 \pm 13,9$ dnia, mediana wyniosła 13,5 dnia, a więc różnica była nieistotna statystycznie.

Do podobnych wniosków doszli A. Samie i wsp., analizując czynniki ryzyka nawrotu CDI u 124 pacjentów nie wykazali, aby długość hospitalizacji zwiększała ryzyko nawrotu choroby.¹²¹

D.W Eyre i wsp. porównali populację bez i z nawrotem CDI, dochodząc do odmiennych wniosków. W populacji z nawrotem średnia liczba dni hospitalizacji wyniosła 15,25 dnia (366 godzin) natomiast w populacji bez nawrotu 22 dni (528 godzin).⁸¹ Badacze wykazali, że wraz ze wzrostem liczby godzin spędzonych w szpitalu przed wystąpieniem CDI rośnie ryzyko nawrotu choroby. Co ciekawe w pracy E. Finn i wsp. wykazano, że długość hospitalizacji należy do czynników ryzyka nawrotu CDI, ale nie wystąpienia pierwszego epizodu choroby.¹¹⁹

Celem oceny zależności rodzaju oddziały od ryzyka nawrotu CDI przeprowadzono analizę porównawczą rodzajów oddziały, na których hospitalizowani byli pacjenci z nawrotem i bez nawrotu CDI w czasie 12 tygodni od wystąpienia CDI. Analiza wykazała, że populacja z nawrotem częściej hospitalizowana była w oddziale chorób wewnętrznych (74 osoby) w porównaniu do populacji, u której nie wystąpił nawrót (jedynie 39 osób). Z kolei hospitalizacja w oddziale chorób zakaźnych w czasie 12 tygodni przed CDI częściej występowała w grupie bez nawrotu CDI w porównaniu do grupy z nawrotem (26 osób w porównaniu do 6 osób).

Zależności te były istotne statystycznie ($p < 0,05$). Nie obserwowano takich zależności dla pozostałych analizowanych oddziałów.

W dużym badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Krakowie na grupie 1009 pacjentów J. Czepiel i wsp. wykazali, że aż 88% pacjentów, u których wystąpienie CDI wiązało się z pobytem szpitalnym hospitalizowanych było na oddziałach zachowawczych, w porównaniu do 12% przebywających na oddziałach chirurgicznych¹¹⁰. Podobnie G. Roncarati i wsp. wykazali, że najwięcej przypadków HO-CDI wiąże się z pobytem na oddziałach zachowawczych.¹²² Oddziały chorób wewnętrznych jako oddziały niespecjalistyczne charakteryzują się w polskim systemie szpitalnictwa innym profilem pacjenta niż oddziały specjalistyczne, częściej hospitalizujące pacjentów planowo. W oddziałach ogólnych chorób wewnętrznych, również w WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu hospitalizowani są głównie pacjenci starsi, z wielochorobowością, często przyjmowani w trybie ostrodyżurowym i poddawani antybiotykoterapii. Wydaje się, że często duża liczba pacjentów współdzielących sale tych oddziałów oraz duża liczba personelu w tym opiekunek i opiekunów medycznych sprzyja przenoszeniu spor *C. difficile* co także wykazali m. in. Czepiel i wsp. w wyżej cytowanym badaniu.¹¹⁰

Natomiast niższe ryzyko nawrotu CDI związane z wcześniejszym pobytem w oddziałach chorób zakaźnych należy tłumaczyć lepszymi warunkami hospitalizacji i izolacji pacjentów w zwykle 1-3 osobowych salach z własną łazienką oraz rygorystycznym przestrzeganiem zasad racjonalnej antybiotykoterapii na tych oddziałach. Ponadto szczególną dbałością o przestrzeganie procedur szpitalnych, mających na celu ograniczenie ryzyka przeniesienia spor *C. difficile* pomiędzy pacjentami i przez personel medyczny na pacjenta i co za tym idzie zakażenie mniejszą ilością spor *C. difficile* oraz innym profilem pacjenta i w porównaniu do oddziałów chorób wewnętrznych niższą średnią wieku pacjentów.

W prezentowanym materiale przeanalizowano także wpływ pobytu na OIT i oddziale gastroenterologicznym na ryzyko nawrotu CDI, nie stwierdzając takiej zależności, co jednak może wynikać z małej liczby pacjentów hospitalizowanych na tych oddziałach w naszej pracy.

C. Hebert i wsp. wykazali związek hospitalizacji na OIT w ciągu 30 dni od CDI ze zwiększonym ryzykiem nawrotu, związek ten potwierdzono również w analizie regresji logistycznej (OR, 0.47 [95% CI, 0.30–0.75]).¹²³ N. Dharbhamulla i wsp. nie potwierdzili tych obserwacji.¹⁰⁶ Podobnie T. Kimura i wsp. w badaniu przeprowadzonym na 18 246 pacjentach z CDI, z czego 3250 miało nawrót choroby, nie wykazali związku wcześniejszego pobytu na OIT z ryzykiem nawrotu.¹²⁴

Eyre i wsp. wykazali związek hospitalizacji na Oddziale gastroenterologii przed wystąpieniem CDI na zwiększenie ryzyka nawrotu.⁸¹

WR. Karaoui i wsp. w badaniu oceniający czynniki ryzyka HA-CDI przeprowadzonym na 200 pacjentach nie stwierdzili związku nawrotu choroby z wcześniejszą hospitalizacją na żadnym Oddziale specjalistycznym.¹²⁵

P. Eze, E. Balsells i wsp. wykonali przegląd i metaanalizę badań analizujących czynniki ryzyka wystąpienia CDI i nawrotu CDI, nie stwierdzając, aby dostępne prace pozwalały na ocenę wpływu pobytu w konkretnym typie oddziału na ryzyko nawrotu CDI.¹²⁶

Wydaje się, że związek hospitalizacji na oddziale gastroenterologii z ryzykiem nawrotu CDI można wytłumaczyć częstszym karmieniem przez sondę nosowo-żołądkową¹²⁷ oraz częstszymi hospitalizacjom pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit na tych oddziałach, co może się łączyć z większym ryzykiem nawrotu CDI.¹²⁸ Także pobyt w OIT łączy w sobie szeregi czynników potencjalnie zwiększających ryzyko CDI jak uszkodzenie mikrobioty jelitowej, częste stosowanie antybiotykoterapii i ciężki stan pacjentów.

W prezentowanej pracy przeanalizowano wpływ dużego zabiegu operacyjnego przebytego w czasie 12 tygodni od CDI na ryzyko nawrotu choroby. Wśród osób bez nawrotu u 18,10% wykonano zabieg operacyjny w czasie 12 tygodni od CDI, natomiast w grupie z nawrotem było to 14,29%. Nie stwierdzono związku między wykonaniem zabiegu w tym okresie a ryzykiem nawrotu. Jednak potencjalnie duży zabieg operacyjny może wpłynąć na ryzyko nawrotu CDI w konsekwencji uszkodzenia mikrobioty jelitowej, jakie może generować oraz większej ekspozycji na *C. difficile* jakie niesie ze sobą hospitalizacja i antybiotykoterapia profilaktyczna okołozabiegowa¹²⁹.

Opublikowano kilka doniesień analizujących to zagadnienie, ich autorzy nie doszli do jednoznacznych wniosków.

YG. Kim i wsp. wykazali, że zabieg na przewodzie pokarmowym wykonany bezpośrednio przed CDI stanowił czynnik ryzyka nawrotu choroby.¹³⁰ Jung i wsp. wykazali że zabieg operacyjny przebyty do miesiąca od CDI korelował z większym ryzykiem nawrotu. Jednak wpływ na poprawność wnioskowania w tym badaniu może mieć fakt że liczba osób, u których wykonano zabieg operacyjny w tym czasie była bardzo mała (1 vs 2 osoby).¹³¹

M. Lupse i wsp. w badaniu przeprowadzonym na 306 pacjentów z CDI z których 74 miało wykonany zabieg operacyjny w ciągu ostatnich 3 m-cy nie wykazali związku przebytego w tym okresie czasu zabiegu z ryzykiem nawrotu CDI. Pepin i wsp. również nie stwierdzili,

żeby zabieg operacyjny wykonany w ciągu 2 m-cy przed CDI korelował z nawrotem choroby⁴⁰ podobnie Fekety i wsp.⁹²

D. Alrahmany i wsp. przebadali 204 pacjentów z CDI nie stwierdzając korelacji między zabiegiem na przewodzie pokarmowym a ryzykiem nawrotu.¹⁰⁸

Populacja analizowana w niniejszej pracy charakteryzowała się wielochorobowością. Do najczęściej występujących chorób należało nadciśnienie tętnicze stwierdzone u 57,74% badanych, przewlekła niewydolność serca obserwowana u 30,04% badanych, cukrzyca występująca u 25,82% badanych, choroba otępienna u 23,94% badanych, choroba nowotworową u 18,78% badanych oraz przewlekła niewydolność nerek u 17,37% badanych.

Analiza chorób współistniejących w kontekście związku z ryzykiem nawrotu CDI wykazała statystycznie częstsze występowanie ($p < 0,05$) nadciśnienia tętniczego, (45,71% w grupie bez nawrotu vs 68,37% w grupie z nawrotem), przewlekłej niewydolności serca (20% w grupie bez nawrotu vs 37,76% w grupie z nawrotem), choroby otępiennej (16,19% w grupie bez nawrotu vs 29,59% w grupie z nawrotem), przebytego udaru mózgu (10,48% w grupie bez nawrotu vs 21,43% w grupie z nawrotem) oraz przebytego zawału serca (1,90% w grupie bez nawrotu vs 12,24% w grupie z nawrotem) w populacji z nawrotem w porównaniu do populacji bez nawrotu CDI.

Występowanie chorób współistniejących w kontekście ryzyka nawrotu CDI jest zagadnieniem szeroko omawianym w literaturze.

M.D Zilberberg i wsp. w analizie obejmującej 4200 przypadków CDI wykazali częstsze występowanie cukrzycy t. II w populacji pacjentów z nawrotem w porównaniu do populacji pacjentów bez nawrotu CDI, podobne obserwacje poczynili A. Putrus i wsp.^{82,132} A. Deshpande i wsp. natomiast wykazali związek niewydolności nerek z ryzykiem nawrotu CDI¹¹², podobnie M. Abdelfatah i wsp.¹³³

W.Karaoui i wsp. natomiast, w pracy obejmującej 200 przypadków CDI nie wykazali takiego związku¹²⁵.

Związek chorób sercowo-naczyniowych z nawrotem CDI, podobnie jak w naszej pracy, wykazali Nerut i wsp., E.Finn i wsp.¹¹⁹.

B. P. Carpenter i wsp. wykazali związek nieswoistego zapalenia jelit (IBD z ang. Inflammatory bowel disease) z ryzykiem nawrotu CDI¹³⁴, Nerut N i wsp. wykazali taki związek dla chorób przewodu pokarmowego, podobnie I. Marincu i wsp.^{104,135}. R. Razik i wsp. w pracy analizującej czynniki ryzyka nawrotu CDI w populacji pacjentów obciążonych IBD wykazali, że sama diagnoza IBD łączy się z większym ryzykiem nawrotu CDI. Dodatkowo, w populacji

pacjentów z IBD w porównaniu do grupy kontrolnej częściej stosowano antybiotykoterapię, sterydoterapię oraz inne leki immunosupresyjne, co mogło przyczynić się do zwiększenia ryzyka nawrotu CDI.¹³⁶

W badaniu przeprowadzonym w Rumunii na populacji 195 pacjentów N. Nerut i wsp. wykazali związek otępienia z ryzykiem nawrotu CDI.¹⁰⁴

Inni autorzy również wykazali częstsze występowanie nawrotów CDI u pacjentów w immunosupresji^{135,137} i obciążonych nowotworami złośliwymi.^{119,138}

A. Putrus i wsp. w wielośrodkowym badaniu oceniającym wpływ chorób towarzyszących na ryzyko nawrotu CDI wykazali, że przebyty udar mózgu zwiększa ryzyko nawrotu CDI 9,7 razy (OR 9,7, 95% CI=1,2-82,4), również Cadena i wsp. wykazali związek przebytego udaru mózgu ze wzrostem ryzyka nawrotu CDI^{132,139}, co znajduje potwierdzenie w obserwacjach własnych. Jednocześnie autorzy nie wykazali związku innych analizowanych chorób poza wyżej wspomnianą cukrzycą t. II, z ryzykiem nawrotu CDI.

Wartościowym parametrem do oceny obciążenia chorobami współistniejącymi i wynikającym z nich ryzykiem zgonu jest skala chorób współistniejących Charlson (CCI).

W materiale własnym wykazano, że średnia punktacja w skali CCI w populacji bez nawrotu CDI wyniosła $4,47 \pm 3,15$ pkt, natomiast w populacji z nawrotem $6,2 \pm 2,59$ pkt. Analiza statystyczna wykazała, że populacja, w której wystąpił nawrót miała statystycznie wyższą liczbę punktów w skali CCI w porównaniu do populacji bez nawrotu CDI ($p < 0,05$). Ponadto w analizie regresji logistycznej wykazano, że wraz ze zwiększeniem punktacji w skali CCI o 1 pkt ryzyko nawrotu CDI rośnie o 1,247 (95%CI 1,031-1,5). Jest to zgodne z obserwacjami niektórych innych badaczy.

W badaniu obejmującym 894 przypadki CDI D. Freedberg i wsp. stwierdzili, że ilość chorób towarzyszących korelowała z ryzykiem nawrotu CDI¹⁴⁰. Podobnie M.D Zilberberg i wsp. w powyżej cytowanej pracy stwierdzili, że większe obciążenie chorobami towarzyszącymi wykazane poprzez wyższą punktację w skali CCI łączyło się z wyższym ryzykiem nawrotu CDI.⁸² Do podobnych wniosków doszli również inni badacze.¹¹⁹

W pracy M.D Zilberberg i wsp. punktację w skali CCI podzielono na trzy kategorie, w kategorii 0-2 pkt znalazło się 53 % osób z nawrotem oraz 58 % osób z nawrotem, w kategorii 3-5 pkt 28% osób z nawrotem i 24% osób bez nawrotu i wreszcie w kategorii >6 pkt 20% osób z nawrotem i 18% osób bez nawrotu.⁸² Nerut N. i wsp. stwierdzili, że średnia punktacja w skali CCI w grupie z nawrotem wyniosła $5,07 \pm 3,967$ podczas gdy w populacji bez nawrotu było to $1,94 \pm 2,187$. Obserwacje przedstawione powyżej podobnie jak w tej pracy wykazały wyż-

szą wartość punktacji CCI w populacji z nawrotem w porównaniu do populacji bez nawrotu CDI.

Natomiast duży przegląd systematyczny literatury uwzględniający 136 badań, przeprowadzony na potrzeby ESCMID i ujęty w rekomendacjach leczenia CDI z 2021 roku, przez T.M. van Rossena i wsp. nie potwierdził jednoznacznego związku żadnej jednostki chorobowej, ani punktacji wskaźnika CCI z ryzykiem nawrotu CDI.¹¹³ Również w innych publikacjach nie wykazano związku ryzyka nawrotu CDI z chorobami towarzyszącymi.^{124,125,141}

Istnieje wiele doniesień, że dysbioza mikrobioty jelitowej towarzyszy licznym schorzeniom, m.in. chorobom sercowo-naczyniowym, cukrzycy, otyłości, IBD, chorobie Alzheimera co mogłoby po części tłumaczyć związek tych chorób ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia i nawrotu CDI.^{142,143}

Antybiotykoterapia jest szeroko analizowanym i najprawdopodobniej najlepiej poznany czynnikiem ryzyka rozwoju CDI.⁵⁵ Zaburzenia składu mikrobioty jelitowej wtórne do stosowania antybiotyków umożliwiają *C. difficile* kolonizację i wzrost z następującą produkcją toksyn. Wprowadzanie programów stosowania zasad racjonalnej antybiotykoterapii w leczeniu szpitalnym (z ang. Antimicrobial Stewardship) pozwala zmniejszyć częstość CDI o nawet ponad 50%¹⁴⁴. Z kolei K.Brown i wsp. wykazali, że każde zwiększenie zużycia antybiotyków o 10% łączyło się ze zwiększeniem zapadalności na *C. difficile* o 2.1 na 10000 osobo-dni na danym Oddziale Szpitalnym.¹⁴⁵

W prezentowanej pracy aż 91,1% osób przyjmowało antybiotyk w czasie 12 tygodni przed wystąpieniem CDI (w grupie bez nawrotu było to 90,48%, natomiast w grupie z nawrotem 91,84%). Spośród osób, które stosowały antybiotyk 34,54% przyjmowała jeden, 46,91% od 2 do 3, natomiast 15,98% przyjmowało cztery lub więcej antybiotyków. Jednak nie wykazałam zależności między faktem stosowania antybiotyku w tym okresie czasu a ryzykiem nawrotu choroby. Stwierdzono, że częściej w grupie z nawrotem w porównaniu do grupy bez nawrotu antybiotyk stosowany był w momencie wystąpienia CDI (odpowiednio 62,22% i 55,32%). Natomiast różnica ta nie była istotna statystycznie.

Wpływ antybiotykoterapii stosowanej przed wyjściowym epizodem CDI na ryzyko nawrotu choroby jest szeroko dyskutowany w literaturze przedmiotu.

T. Larrainzar-Coghen i wsp. w badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii na 502 pacjentach z CDI, ocenili, że przed pierwszym epizodem CDI antybiotyk podawany był u 85% populacji bez nawrotu, oraz u 91,8% populacji z nawrotem. Badacze nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w tym zakresie w obu badanych populacjach.¹⁴¹ Podobnie, w badaniu N. Dharbhamulla i wsp. i w innych publikacjach nie stwierdzono zależności między stosowaniem antybiotyku w momencie diagnozy CDI oraz przed wystąpieniem CDI a ryzykiem nawrotu choroby.^{106,125,133}

W pracy M.D. Zilberberg i wsp. 74% populacji z nawrotem i 72% populacji bez nawrotu przyjmowała antybiotyk w trakcie diagnozy CDI – autorzy również nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w tym zakresie.⁸²

R. B. D'Agostino i wsp. na podstawie danych z 2 randomizowanych podwójnie zaślepionych badań klinicznych, które porównywały skuteczność leczenia wankomycyną i fidaksonemycyną u 922 osób z CDI sporządzili narzędzie do prognozowania ryzyka nawrotu CDI. W analizie uwzględnili liczne zmienne, m.in. antybiotykoterapię stosowaną przed pierwszym epizodem CDI i antybiotyk stosowany w momencie diagnozy CDI, nie stwierdzając żeby miały one statystycznie istotny wpływ na ryzyko nawrotu CDI.¹¹¹

Z drugiej strony S. Gómez i wsp. w badaniu przeprowadzonym na populacji 492 pacjentów, wykazali korelację antybiotykoterapii stosowanej przed wystąpieniem pierwszego epizodu CDI z ryzykiem nawrotu (85% w grupie z nawrotem vs 73.9% w grupie bez nawrotu, $p < 0,05$). Ponadto wykazali, że antybiotykoterapia stosowana była przed CDI częściej w przypadku nawrotu spowodowanego tym samym szczepem CDI w porównaniu do nawrotu w wyniku ponownego zakażenia innym szczepem.¹⁴⁶

Podobnie E. Finn i wsp. w przeprowadzonej analizie systematycznej literatury na temat czynników ryzyka CDI i nawrotu choroby również wykazali korelację wcześniejszej antybiotykoterapii nie tylko z pierwszym epizodem, ale także z nawrotem CDI.¹¹⁹

Analizując wyniki własnych obserwacji oceniono także wpływ poszczególnych grup antybiotyków na ryzyko nawrotu CDI. Wykazano, że stosowanie penicylin oraz fluorochinolonów w okresie 12 tygodni przed pierwszym epizodem CDI występowało statystycznie częściej w populacji z nawrotem w porównaniu do populacji bez nawrotu CDI

(odpowiednio u 56,32% i 38,71% w przypadku penicylin oraz 62,07% i 34,41% w przypadku fluorochinolonów).

Dodatkowo w analizie regresji logistycznej wykazano, że stosowanie fluorchinolonów w czasie 12 tygodni od CDI zwiększa ryzyko wystąpienia nawrotu CDI 3,1 - krotnie (95%CI 1,3 – 7,4)

W ostatnich latach opublikowano szereg prac oceniających wpływ konkretnych grup antybiotyków na ryzyko nawrotu CDI. Najlepiej taki związek udokumentowano dla fluorochinolonów, stosowanych przed rozpoznaniem pierwszego epizodu CDI.

A. Deshpande i wsp. w systematycznym przeglądzie literatury wykazali, że stosowanie fluorochinolonów przed wyjściowym epizodem CDI korelowało z ryzykiem nawrotu (RR 1.42; 95% CI, 1.28-1.57; P<.00001).¹¹² Podobne wnioski wyciągnęli W.R. Karaoui i wsp., wykazując że ekspozycja na fluorochinolony była znacznie częstsza w populacji z nawrotem, w porównaniu do populacji bez nawrotu CDI (40% vs 19,4%). Przy analizie z użyciem regresji logistycznej wcześniejsze stosowanie fluorochinolonów okazało się w tym badaniu być jedynym predyktorem nawrotu CDI.¹²⁵ Do podobnych wniosków doszli C. Hebert i wsp.¹²³

W cytowanej już powyżej, przeprowadzonej na znacznej populacji pracy M. Zilberberg i wsp. również wykazali związek stosowania fluorchinolonów przed i w trakcie leczenia CDI z ryzykiem nawrotu CDI, ponadto stwierdzili, że antybiotyki które badacze zaliczyli do grupy o mniejszym ryzyku wywołania CDI (aminoglikozydy, inhibitory Beta-laktamaz, karbapenemy, daptomycyna, dokycyklina, linezolid, makrolidy, rifampicyna i tygecyklina) były rzadziej stosowane przed wystąpieniem CDI w grupie bez nawrotu w porównaniu do grupy z nawrotem CDI. Nie zaobserwowali natomiast różnicy w stosowaniu antybiotyków, które zakwalifikowali do grupy o wysokim potencjale wywoływania CDI (cefalosporyny, aminopenicyliny, klindamycyna) pomiędzy badanymi grupami.⁸²

Nasze obserwacje są zgodne z wnioskami z przytoczonych powyżej prac i wydają się potwierdzać wpływ stosowania fluorochinolonów przed pierwszym epizodem CDI na zwiększenie ryzyka nawrotu choroby.

D. Alrahmany i wsp. wykazali z kolei związek ekspozycji na klindamycynę przed pierwszym epizodem CDI z ryzykiem nawrotu choroby.¹⁰⁸

Inni badacze natomiast nie wykazali by konkretna grupa antybiotyków stosowana przed CDI miała związek z ryzykiem nawrotu^{92,133,141,147}

Z nielicznych badań oceniających lekooporność *C. difficile* w populacji polskiej wynika, że dominującym rybotypem jest O27 a znaczny odsetek izolatów tego rybotypu jest oporna na fluorochinolony.^{36,37} W takich warunkach antybiotykoterapia lekami z tej grupy powoduje eradykację wrażliwych na nie bakterii z jelita, dając niewrażliwym *C. difficile* dobre warunki do rozwoju.

W niniejszej pracy nie wykazano związku wcześniejszego stosowania klindamycyny z ryzykiem nawrotu CDI. Może być to związane z małą ilością osób u których zastosowano klindamycynę w badanej populacji. Ponadto z pracy Aptekorz i wsp z 2020 roku wynika że w Polsce znacznie mniejszy odsetek *C. difficile* wykazuje oporność na linkozamidy w porównaniu do oporności na flurochinolony (33,6% vs 96,7%).³⁷

Wy tłumaczeniem dla tych obserwacji może być fakt, że antybiotykoterapia, szczególnie antybiotykami o szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, łączy się z zaburzeniami składu mikriobioty jelitowej. Ta dysbioza utrzymuje się też po zakończeniu leczenia wyjściowego epizodu CDI sprzyjając tym samym ponownemu rozwojowi *C. difficile* ze spor pozostałych w jelicie po leczeniu.⁷²

Problemem szeroko analizowanym w literaturze jest wpływ stosowania dodatkowego antybiotyku (z innych powodów niż CDI) w czasie leczenia CDI lub po jego zakończeniu na ryzyko nawrotu CDI.

W naszej pracy stwierdzono wprowadzie wyższy odsetek antybiotykoterapii lekami nieobejmującymi swoim spektrum CDI stosowanej w trakcie leczenia CDI w populacji z nawrotem CDI w porównaniu do populacji bez nawrotu (59,18% vs 50%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Być może wiązało się to z niewielką liczbą pacjentów w tej grupie.

Negatywny wpływ antybiotykoterapii na mikrobiotę jelitową mogłby wpłynąć na opóźnienie lub uniemożliwienie jej regeneracji i umożliwić ponowny wzrost *C. difficile*. W wielu badaniach istotnie wykazano związek przyjmowania antybiotyku niestosowanego do leczenia CDI w trakcie lub po tym leczeniu na zwiększenie ryzyka nawrotu.^{39,82,112,124} Hebert i wsp. wykazali taką zależność dla stosowania cefalosporyn¹²³, natomiast M. D Zilberberg dla

stosowania cefalosporyn, klindamycyny i aminopenicylin.⁸²W. Na'amnih i wsp. przeanalizowali 648 przypadków CDI stwierdzając, że kontynuacja antybiotykoterapii cefalosporynami III generacji oraz klindamycyną w trakcie leczenia CDI stanowi czynnik ryzyka nawrotu choroby.¹⁴⁸Inni autorzy natomiast nie wykazali takiej zależności^{113,149}

Kolejnym elementem analizy była ocena średniej liczby antybiotyków przyjmowanych w ciągu 12 tygodni od wystąpienia CDI. Wykazano, że była ona wyższa w populacji z nawrotem. Różnica pomiędzy populacją bez i z nawrotem była istotna statystycznie (w grupie z nawrotem $2,55 \pm 1,197$ vs w grupie bez nawrotu $2,04 \pm 1,515$, $p < 0,05$). Niepokój budzi duża liczba stosowanych antybiotyków która w badanej populacji w czasie 12 tygodni od CDI wyniosła u pojedynczych pacjentów nawet 8. Ponadto leki te stosowane były długo – średni sumaryczny czas antybiotykoterapii w grupie bez nawrotu wyniósł $13,52 \pm 11,18$ dnia oraz $14,65 \pm 9,03$ dnia w grupie z nawrotem CDI, natomiast maksymalnie antybiotyki stosowano przez 77 dni. Niemniej nie stwierdzono związku między sumarycznym czasem antybiotykoterapii a ryzykiem nawrotu CDI.

W pracy Kim i wsp., w populacji 125 pacjentów z CDI średnia liczba antybiotyków stosowana przed CDI wyniosła $2,43 \pm 0,8$ dla populacji z nawrotem i $2,58 \pm 0,9$ dla populacji bez nawrotu. Nie stwierdzono, aby różnice te były istotne statystycznie.¹⁴⁷

W tej samej pracy średnia liczba dni antybiotykoterapii wyniosła $13,1 \pm 6,8$ dnia w populacji z nawrotem oraz $12,2 \pm 5,8$ dnia. Autorzy nie stwierdzili zależności ryzyka nawrotu od sumarycznego czasu antybiotykoterapii.¹⁴⁷ Podobnie wyniki uzyskali w swojej pracy D. Rodríguez-Pardo i wsp., gdzie średnia liczba dni antybiotykoterapii przed CDI w populacji z nawrotem wyniosła 12 dni, natomiast w populacji bez nawrotu 13 dni, również nie obserwowano zależności między czasem antybiotykoterapii przed diagnozą CDI a ryzykiem nawrotu choroby.¹⁵⁰

Sumaryczny czas antybiotykoterapii oraz sumaryczna ilość antybiotyków stosowanych przed pierwszym epizodem CDI to parametry o wykazanym możliwym wpływie na ryzyko wystąpienia CDI.^{64,151,152}Rola tych czynników w nawrotowości CDI nie została określona. Stosowanie większej ilości antybiotyków zwiększa ryzyko i stopień uszkodzenia mikrobioty jelitowej i na podobnej zasadzie co stosowanie niektórych grup antybiotyków, o czym pisano powyżej, może przez to wydłużyć czas potrzebny do regeneracji mikriobioty, tym samym umożliwiając wzrost *C. difficile* i nawrót choroby.⁶⁰ Na podobnej zasadzie może oddziaływać

przedłużony czas antybiotykoterapii. Z tych względów wprowadzenie zasad racjonalnej antybiotykoterapii wydaje się być istotnym elementem profilaktyki występowania CDI i nawrotów choroby.

W niniejszej pracy wykazano, że blokery pompy protonowej lub H₂ blokery stosowane były w momencie diagnozy CDI prawie u połowy pacjentów (w grupie z nawrotem u 58,18%, natomiast w grupie bez nawrotu u 45,71%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości przyjmowania leków z tej grupy w analizowanych populacjach, niemniej obserwacje te są niepokojące.

Blokery pompy protonowej należą do leków powszechnie stosowanych i jak potwierdzają wyniki tej pracy również w populacji polskich pacjentów ich zużycie jest znaczne.

W licznych badaniach postuluje się, że stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz blokerów H₂ receptora zwiększa ryzyko zarówno wystąpienia CDI, jak i nawrotu tej choroby. Zarodniki *C. difficile* są wprawdzie niewrażliwe na kwaśne pH soku żołądkowego, natomiast wykazano, że formy wegetatywne tej bakterii wykazują dłuższe przeżycie w podwyższonym przez IPP oraz H₂ blokery pH soku żołądkowego, co może tłumaczyć rolę tych leków w zwiększaniu ryzyka CDI i nawrotu choroby.¹⁵³ Liczni autorzy wykazali wpływ PPI stosowanych w momencie zdiagnozowania CDI^{39,76,82,113,133,147} oraz w trakcie leczenia pierwszego epizodu CDI^{113,123} na zwiększenie ryzyka nawrotu choroby. Cadle i wsp. wykazali, że ryzyko to jest 4,17 razy większe w populacji stosującej IPP w porównaniu do populacji nie przyjmującej tego leku.¹⁵⁴

Tych obserwacji nie potwierdzają Freedberg i wsp., którzy w badaniu przeprowadzonym na 894 pacjentach z CDI nie wykazali związku między stosowaniem IPP w trakcie leczenia CDI a ryzykiem nawrotu¹⁴⁰. Do podobnych wniosków doszli N. Dharbhamulla i wsp.¹⁰⁶

Co ciekawe Rotramel i wsp. w retrospektywnej ocenie 739 pacjentów wykazali, że przyjmowanie IPP było związane z obniżeniem ryzyka nawrotu CDI i zmniejszało częstość hospitalizacji.¹⁵⁵ Kwok i wsp. wykazali, że stosowanie blokerów H₂ zamiast IPP łączyło się z mniejszym ryzykiem nawrotu CDI. Równocześnie w badaniu stwierdzono, że jednoczesne stosowanie antybiotyku i IPP zwiększało ryzyko nawrotu CDI bardziej niż stosowanie każdego z tych leków osobno.⁷⁶

Istnieją liczne doniesienia o związku stosowania IPP z ryzykiem nawrotu CDI. Tak duży odsetek pacjentów stosujących leki z tych grup w niniejszej pracy skłania do uważniejszej

analizy wskazań do zastosowania tej grupy leków przed ich włączeniem, szczególnie w przypadku równoczesnej antybiotykoterapii.

Kolejną grupą leków analizowanych pod kątem wpływu na ryzyko nawrotu CDI były leki immunosupresyjne i chemioterapia. W analizowanej grupie immunosupresyjne stosowane były częściej u osób z nawrotem w porównaniu do osób bez nawrotu CDI (odpowiednio 16,33% vs 6,67%). Stwierdzono istotny statystycznie związek stosowania terapii immunosupresyjnej ze zwiększeniem ryzyka nawrotu choroby ($p < 0,05$). Nie wykazano natomiast takiego związku ze stosowaniem chemioterapii, która analizowana była osobno, na co może mieć wpływ mała liczba osób przyjmujących te leki w badanej populacji.

T. Avni i wsp. w badaniu oceniającym wpływ immunosupresji na ryzyko nawrotu CDI wykazali, że ryzyko to było istotnie zwiększone w grupie pacjentów z immunosupresją w porównaniu do pacjentów bez immunosupresji (OR 2.7, 95% CI 1.6–5). Autorzy podzielili pacjentów na grupy ze względu na przyczynę immunosupresji. Grupa pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów litych charakteryzowała się niższym wiekiem, wyższą punktacją w skali CCI, większym odsetkiem żywienia pozajelitowego i częstszym wywiadem zabiegów na jamie brzusznej w porównaniu do pozostałych grup.¹³⁷

W badaniu przeprowadzonym na 3020 pacjentach z CDI M. Abdelfatah i wsp. wykazali związek sterydoterapii stosowanej przy zdiagnozowaniu CDI z większym ryzykiem nawrotu choroby.¹³³ C. Lübbert i wsp. przebadali 55 pacjentów w immunosupresji i 50 bez pod kątem ryzyka wystąpienia CDI i nawrotu choroby. Badacze wykazali związek immunosupresji z większym ryzykiem nawrotów CDI.¹⁵⁶

W badaniu Kimura i wsp. przeprowadzonym w Japonii na populacji 18246 pacjentów z CDI wykazano, że chemioterapia była statystycznie istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu CDI¹²⁴

Z drugiej strony w badaniu klinicznym analizującym skuteczność bezlotoksumabu w leczeniu CDI w grupie pacjentów w immunosupresji u których stosowano placebo nie wykazano większej częstości nawrotów CDI.¹⁵⁷ Podobnie Dharbhamulla i wsp. nie stwierdzili związku chemioterapii z ryzykiem nawrotu CDI¹⁰⁶. Larrainzar-Coghen i wsp. nie wykazali związku stosowania leków immunosupresyjnych z ryzykiem nawrotu CDI¹⁴¹.

Obserwacje własne potwierdzają wyniki innych analiz, sugerując związek immunosupresji z ryzykiem nawrotu CDI.

Stosowanie leków z tych grup może wpływać na ryzyko nawrotu CDI w sposób wieloczynnikowy. Uważa się, że przede wszystkim populacja pacjentów wymagających ich stosowania jest bardziej narażona na wystąpienie innych czynników ryzyka CDI i nawrotu choroby, jak

częste hospitalizacje, inwazyjne procedury medyczne czy antybiotykoterapia. Ponadto upośledzenie odpowiedzi immunologicznej przeciwko *C. difficile* i toksynom bakterii może sprzyjać wystąpieniu choroby i jej nawrotów.⁹¹

Wielu badaczy analizowało wartość wskaźnika masy ciała w kontekście ryzyka wystąpienia CDI. Charoengam i wsp. przeprowadzili meta-analizę pod kątem związku otyłości z ryzykiem CDI wyciągając wniosek, że wyższe BMI koreluje z mniejszym ryzykiem CDI¹⁵⁸. Z kolei Bishara i wsp. stwierdzili korelację między wysokim BMI a zwiększonym ryzykiem CDI.¹⁵⁹ Relacja BMI z ryzykiem nawrotu CDI jest słabiej poznana.

Średnie BMI w analizowanej przez mnie populacji pacjentów, u których wystąpił nawrót wyniosło 25,33 k/m², natomiast wśród osób bez nawrotu 24,32 k/m². Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w BMI pomiędzy grupami. Dla ponad połowy badanej populacji (113 osób) dane nie były dostępne. W wielu publikacjach wykazano wpływ dysbiozy mikrobioty jelitowej na powstanie otyłości¹⁴³, co mogłoby wskazywać na związek wysokich wartości BMI z ryzykiem nawrotu CDI, co nie znalazło potwierdzenia w prezentowanej analizie wyników własnych obserwacji. Również U. Lou i wsp. ocenili 41 pacjentów z nawrotem CDI wykazując BMI w granicach normy u 16,8% w porównaniu do BMI >30 u 13,7%. Tym samym nie stwierdzili związku otyłości z nawrotem CDI.¹⁶⁰

Wydaje się że obraz kliniczny i przebieg pierwszego incydentu CDI może mieć wpływ na nawrotowość choroby. Obraz chorobowy CDI może być bardzo zróżnicowany od łagodnej biegunki do ciężkiego przebiegu z powikłaniami i zgonem. W przedstawionej pracy oceniono przebieg pierwszego epizodu w populacji z nawrotem i bez nawrotu.

Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie liczby stolców i domieszki krwi w kale.

W pracy R. B. D'Agostino stwierdzono, że liczba stolców > 10/d w ciągu 24 godzin poprzedzających diagnozę CDI stanowi czynnik ryzyka nawrotu choroby, w porównaniu do liczby stolców < 10/d.¹¹¹ Przeglądając literaturę nie znaleziono innych prac analizujących zależność liczby stolców przy pierwszym epizodzie CDI z ryzykiem nawrotu.

W materiale własnym przeanalizowano związek prezentowanych przez pacjentów dolegliwości pod postacią bólu brzucha, wymiotów, zaburzeń świadomości, gorączki >38 st. C oraz wartości temperatury maksymalnej w czasie pierwszego epizodu choroby z wystąpieniem lub nie nawrotu CDI i nie wykazano takich zależności. Jest to niezgodne z obserwacjami niektórych innych badaczy.

Y. Marincu i wsp. wykazali związek występowania temp > 38 st. C w czasie pierwszego epizodu CDI z ryzykiem nawrotu choroby¹³⁵. V.Viswesh i wsp. wykazali taką zależność dla temp > 37.8 st. C¹⁶¹. Z kolei inni autorzy nie zaobserwowali takiego związku^{108,150}.

AM de Isusi i wsp. stwierdzili związek występowania wymiotów z ryzykiem nawrotu CDI¹⁶². Natomiast w innych badaniach podobnie jak w prezentowanej pracy nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu objawów ogólnych (ból brzucha, zaburzenia świadomości, wymioty) w czasie pierwszego epizodu w populacji z nawrotem i bez nawrotu CDI.^{135,150}

W obu grupach pacjentów bez nawrotu CDI i z nawrotem, porównano również wybrane wyniki badań krwi z dnia przyjęcia (liczba WBC/mm³, stężenie kreatyniny, stężenie CRP, stężenie potasu i sodu, stężenie albumin i białka całkowitego, stężenie alat). Statystycznie istotną różnicę stwierdzono jedynie w zakresie stężeń potasu w surowicy, jego niższe stężenie częściej obserwowano w grupie z nawrotem (3,89±0,67mmol/l vs 4,06±0,533mmol/l).

Stężenie sodu i potasu nie było oceniane w większości prac w kontekście wpływu na ryzyko nawrotu CDI. W badaniu Marincu i wsp. wykazano, że różnice w stężeniach tych elektrolitów pomiędzy grupami z nawrotem i bez nawrotu były istotne statystycznie, natomiast nie wykazano istotności w analizie regresji logistycznej¹³⁵ Eyre i wsp. nie stwierdzili wpływu stężenia sodu i potasu na ryzyko nawrotu CDI.⁸¹

Wykazany w niniejszej pracy związek hypokaliemii z nawrotem CDI można wytłumaczyć większym nasileniem biegunki w populacji pacjentów z nawrotem, co jednak nie zostało wykazane oceną średniej liczby stolców/d. Wpływ na te obserwacje może mieć również większa liczba chorób towarzyszących w populacji pacjentów z nawrotem CDI, a co za tym idzie większa liczba stosowanych leków mogących nasilać zaburzenia elektrolitowe.

Nieoczekiwanie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych analizowanych parametrów pomiędzy porównywanymi grupami.

W literaturze istnieje szereg publikacji analizujących różnice w wynikach badań biochemicznych i morfologii krwi obwodowej w populacji pacjentów z nawrotem i bez nawrotu CDI. Wysokie stężenie kreatyniny może korelować z przednerkowym uszkodzeniem nerek z powodu odwodnienia w przebiegu masywnej biegunki. W reakcji na zakażenie *C. difficile* dochodzi do wydzielania cytokin prozapalnych i wtórnej leukocytozy oraz zwiększenia liczny leukocytów w ognisku stanu zapalnego czyli w jelicie⁴⁹. Wykazano, że odchylenia te korelują z ciężkością przebiegu choroby, co jednak nie jest jednoznacznie powiązane ze zwiększonym ryzykiem nawrotu CDI.¹

Do prac w których wykazano związek liczby leukocytów we krwi obwodowej z ryzykiem nawrotu należą doniesienia: T. Larrainzar-Cogheni wsp., którzy wykazali że leukocytoza >30 tys/mm³ byłapredyktorem nawrotu CDI,¹⁴¹ D. Rodríguez-Pardo, którzy wykazali taki związek dla leukocytozy > 10 tys/mm³¹⁵⁰. V. Viswesh i wsp. wykazali związek leukocytozy z ryzykiem nawrotu CDI¹⁶¹, Eyre i wsp. związek neutrofilii ze zwiększonym ryzykiem nawrotu.⁸¹

D. Alrahmany i wsp. wykazali związek liczby WBC/mm³ krwi obwodowej $>9,85$ tys/mm³ przy wypisie ze Szpitala z ryzykiem nawrotu CDI, natomiast nie wykazali takiego związku dla liczby WBC/mm³ krwi obwodowej przy rozpoznaniu CDI.¹⁰⁸

Szereg autorów podobnie jak w naszych doniesieniach, nie wykazało związku liczby leukocytów we krwi z ryzykiem nawrotu^{121,135,147}

W pracy R. D'Agostino i wsp. uznano stężenie kreatyniny podczas diagnozy CDI za istotny czynnik ryzyka nawrotu choroby i zaliczono stężenie kreatyniny przekraczające 1,2mg/dl do jednego z czterech niezależnych czynników, pozwalających ocenić ryzyko nawrotu CDI¹¹¹. Również G. Roncarati i wsp. w badaniu przeprowadzonym na 942 pacjentach dziewięciu włoskich szpitali wykazali, że stężenie kreatyniny > 2 mg/dl korelowało z większym ryzykiem nawrotu CDI¹²². Tych obserwacji nie potwierdzono w analizie naszego materiału.

W innych badaniach nie stwierdzono zależności nawrotu od stężenia kreatyniny przy wyjściowym epizodzie CDI.^{108,147}

W licznych pracach analizowano wpływ stężenia albumin na ryzyko nawrotu CDI. Również w zakresie tego parametru wyniki badań były nierozstrzygające. Rotramel i wsp. w dużym badaniu na 739 pacjentach z CDI wykazali taki związek¹⁵⁵. Natomiast D. Alrahmany i wsp., D. W. Eyre i wsp. oraz G. Roncarati i wsp. nie zaobserwowali takiej zależności^{81,108,122}

Analizie poddawano również stężenie białka C-reaktywnego w kontekście nawrotu CDI. Eyre i wsp. w badaniu przeprowadzonym na 1678 osobach z CDI wykazali że stężenie CRP przy pierwszym epizodzie CDI korelowało z ryzykiem nawrotu, ale związek ten nie został potwierdzony w analizie regresji logistycznej⁸¹, podobne obserwacje mieli Marincu i wsp.¹³⁵ A.A Samie i wsp. oraz Ji Won Kim i wsp. nie stwierdzili związku różnic w stężeniu CRP z ryzykiem nawrotu CDI^{121,147}.

W naszej pracy ciężki przebieg choroby obserwowano u 39 osób (37,14%) w grupie bez nawrotu CDI oraz u 31 osób (31,63%) u których wystąpił nawrót choroby. Powikłania

obserwowano w grupie bez nawrotu u 4 osób (3,81%), natomiast w grupie z nawrotem u 1 osoby (1,02%) Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w przebiegu choroby i częstości wystąpienia powikłań pomiędzy tymi populacjami.

W wielu pracach analizowano związek ciężkiego przebiegu CDI z ryzykiem nawrotu tej choroby. Rotramel i wsp. stwierdzili taką zależność¹⁵⁵ podobnie W. Na'amnih i wsp., natomiast w drugiej wymienionej pracy nie potwierdzono jej istotności w analizie regresji logistycznej.¹⁴⁸ Z drugiej strony w pracach D. Alrahmany i wsp.¹⁰⁸, Ji Won Kim i wsp.¹⁴⁷, A. Samie i wsp.¹²¹, N. Dharbhamulla¹⁰⁶ i wsp., oraz V. Lavergne i wsp.¹⁴⁹ nie wykazano, by istniała zależność między ciężkim przebiegiem CDI a ryzykiem nawrotu.

Definiując przebieg CDI jako ciężki, w naszej pracy opieraliśmy się na najnowszych rekomendacjach ESCMID z 2021 roku.¹ W poprzednich latach definicja ciężkiego przebiegu ulegała zmianie. W cytowanych powyżej publikacjach kryteria kwalifikacji przypadków jako ciężkie również były różne co powoduje, że trudno je porównywać i wyciągnąć jednoznaczne wnioski odnośnie wpływu na ryzyko nawrotu CDI.

Przytoczone badania nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy ciężki przebieg pierwszego epizodu CDI predestynuje do nawrotu. Natomiast istnieją liczne publikacje wykazujące wyższą śmiertelność wśród pacjentów z ciężkim przebiegiem CDI.^{39,139}

W pracy przeanalizowano również efektywność zastosowanego leczenia CDI. Wykazano, że pacjenci z nawrotem CDI częściej leczeni byli metronidazolem, natomiast terapia schematem przedłużonym wankomycyną ze stopniową redukcją dawek leku wykazała istotny związek z brakiem nawrotu.

Ponadto, gdy pacjentów zakwalifikowano do trzech głównych grup w zależności od preparatu stosowanego w terapii CDI oraz schematu i czasu leczenia, potwierdzono powyższe obserwacje wykazując, że wankomycyna w schemacie przedłużonym ze stopniową redukcją dawek leku stosowana była statystycznie częściej w populacji bez nawrotu (32,38% w grupie bez nawrotu vs 6,12% w grupie z nawrotem, $p < 0,05$) natomiast monoterapia metronidazolem związana była z nawrotem (22,8% w populacji bez nawrotu vs 39,8% populacji z nawrotem, $p < 0,05$). W analizie regresji logistycznej wykazano, że leczenie pierwszego epizodu CDI metronidazolem w porównaniu do leczenia wankomycyną w schemacie standardowym zwiększa ryzyko nawrotu 3,27 – krotnie (95%CI 1,3-8,15), natomiast leczenie CDI wankomycyną

w schemacie przedłużonym w porównaniu do leczenia wankomycyną w schemacie standardowym zmniejsza ryzyko nawrotu CDI 5,88 razy (95% CI 0,052-0,557).

Osobno oceniono wpływ zastosowania metronidazolu dodatkowo do terapii wankomycyną w schemacie standardowym lub przedłużonym na ryzyko nawrotu, nie stwierdzając istotnego statystycznie związku ($p > 0,05$). Oceniono również dodatkowe zastosowanie ryfaksyminy po podstawowym schemacie leczenia, również nie stwierdzając związku z ryzykiem nawrotu ($p > 0,05$).

Ponadto w badanej populacji 37 osób (17,37%) było leczonych nieskutecznie z powodu CDI przed hospitalizacją, spośród nich zdecydowana większość, bo 34 osoby były leczone metronidazolem.

Wytyczne i rekomendacje międzynarodowych towarzystw dotyczące leczenia CDI w ciągu ostatnich lat zmieniały się kilkakrotnie wraz z pojawianiem się nowych badań i leków oraz zmianą sytuacji epidemiologicznej. Na początku XXI wieku, wraz z pojawieniem się szczepów *C. difficile* o rygotypie O27 skuteczność dotychczas zalecanych terapii uległa zmianie.

Pepin J i wsp. oceniając częstość nawrotów CDI po leczeniu metronidazolem wykazali, że odsetek nawrotów zwiększył się z 20,8% w latach 1991 do 2000 do 47,2% w latach 2003 - 2004, co może być związane z rozpowszechnieniem się szczepu 027.⁴⁰

W dużym badaniu przeprowadzonym na populacji 18246 pacjentów z CDI w Japonii T.Kimura i wsp. wykazali, że stosowanie wankomycyny zmniejszało ryzyko nawrotu CDI w porównaniu ze stosowaniem metronidazolu.¹²⁴ C. Hebert i wsp. w badaniu na 829 pacjentach z CDI stwierdzili w analizie regresji logistycznej że stosowanie metronidazolu po zdiagnozowaniu CDI zwiększało ryzyko nawrotu choroby (OR, 2.74 [95% CI, 1.64–4.60]).¹²³

JR. Allegretti i wsp. również wykazali, że leczenie CDI metronidazolem, było czynnikiem ryzyka nawrotu choroby, potwierdzając te obserwacje również w modelu regresji Coxa (HR 3.27 95% CI 1.31–8.19, $p = 0.01$).¹⁶³ S. Jonson i wsp. w analizie skuteczności leczenia CDI metronidazolem w porównaniu do wankomycyny i tolewameru, na populacji 289 pacjentów przyjmujących metronidazol stwierdzili niższą skuteczność metronidazolu w porównaniu do wankomycyny (72,7% vs 81,1%).¹⁶⁴

Z kolei w badaniu 739 pacjentów z CDI Rotramel A i wsp. nie wykazali, aby dołączenie wankomycyny do terapii metronidazolem zmniejszało ryzyko nawrotu CDI.¹⁵⁵

W badaniu M. Aptekorz i wsp. opublikowanym w 2017 roku, przeprowadzonym w Polsce na populacji z terenu górnego śląska autorzy wykazali, że z przebadanych 108 izolatów *C. difficile*, zdecydowana większość, bo 82,4% należało do rybotypu O27. Wszystkie te szczepy były wrażliwe na metronidazol i wankomycynę ale odporne na moksifloksacynę, ciprofloksacynę, imipenem i erytromycynę³⁶. W pracy opublikowanej w 2022 Aptekorz i wsp. wykazali że rybotyp O27 *C. difficile* stanowił 77,2% z 215 przebadanych izolatów, a lekooporność na ciprofloksacynę, moksifloksacynę i imipenem wynosiła odpowiednio 96,7%, 79,1%, 78,1%.³⁷ Tak wysoki odsetek lekooporności sprzyja kolonizacji i następnie objawowemu zakażeniu *C. difficile* u pacjentów poddawanych antybiotykoterapii. Ponadto przytoczone wyniki badań dowodzą, że szczepy *C. difficile* o rybotypie O27 są szeroko rozpowszechnione w Polsce co może sprzyjać obniżonej skuteczności metronidazolu w terapii CDI. Wykazano, że szczepy tego rybotypu wykazują zdolność do produkcji cytotoksyn w obecności metronidazolu przez dłuższy czas w porównaniu do szczepów innych rybotypów. Może to wynikać z niskiego stężenia metronidazolu w świetle jelita wtórnego do rozkładania leku przez bakterie mikrobioty jelitowej.¹⁶⁵

Warto zauważyć, że w niniejszym badaniu żaden z pacjentów nie był leczony fidaksomycyną, która obecnie jest lekiem z wyboru przy pierwszym epizodzie CDI zgodnie z rekomendacjami ESCMID.¹ W latach 2013-2018 kiedy hospitalizowani byli pacjenci z badanej populacji metronidazol zalecany był jako lek pierwszego wyboru w przypadkach o przebiegu nie-ciężkim, lekiem drugiego wyboru była wankomycyna lub fidaksomycyna. W przypadkach o przebiegu ciężkim lekiem z wyboru była wtedy wankomycyna, a lekiem drugiego wyboru fidaksomycyna. Przebieg ciężki choroby definiowany był wtedy dużo szerzej niż zakłada obecna definicja i obejmował liczne odchylenia w badaniu fizykalnym i przebiegu klinicznym jak gorączka > 38,5 st. C, dreszcze, objawy otrzewnowe i inne, cechy PMC w kolonoskopii lub/i wystąpienie jednego z odchyień w badaniach laboratoryjnych : leukocytoza >15x10⁹, hypoalbuminemia <30/l lub wzrost stężenia kreatyniny w surowicy ≥133uM lub ≥1,5 x wartość przed choroby⁴⁶

Zarówno fidaksomycyna, jak i zalecany w leczeniu pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotu oraz z nawrotową postacią CDI bezlotoksumab są lekami o dużo wyższej cenie niż wankomycyna i metronidazol i z tych względów nie są na tę chwilę powszechnie stosowane w leczeniu w Polsce. W związku z tym należy poszukiwać alternatywnych opcji terapeutycznych które realnie można zastosować na szeroką skalę w leczeniu CDI w Polsce. Nasze obserwacje wskazują, że terapia schematem przedłużonym wankomycyną ze stopniową re-

dukcją dawek leku może być skutecznym schematem terapeutycznym w leczeniu zakażeń CDI.

Idea stosowania wankomycyny w przedłużonym schemacie i dawkach stopniowo redukowanych opiera się na założeniu, że spory *C. difficile* które są odporne na wankomycynę i po zakończeniu standardowego schematu terapeutycznego, przechodzą do postaci wegetatywnych które powodują nawrót choroby. Przedłużone stosowanie wankomycyny pozwala na usunięcie powstałych z przetrwałych spor form wegetatywnych i aktywnych metabolicznie *C. difficile*. Stopniowa redukcja dawkowania wankomycyny z kolei powinna umożliwić przynajmniej częściową odbudowę mikrobioty jelitowej i uniemożliwienie kolonizacji *C. difficile* które wykiełkują z pozostałych spor.¹⁶⁶

W badaniu przeprowadzonym na 163 pacjentach z nawrotem CDI McFarland i wsp. porównali terapię metronidazolem, wankomycyną w standardowym schemacie oraz wankomycyną w schemacie przedłużonym ze stopniową redukcją dawek lub z dawkowaniem pulsacyjnym wykazując statystycznie mniejszy odsetek nawrotów przy zastosowaniu tej ostatniej terapii.¹⁶⁷ Obserwacje te potwierdzili inni badacze¹⁶⁸ i są one zgodne z naszymi obserwacjami.

T. Dieringer i wsp. przebadali 289 pacjentów z nawrotem CDI porównując w pierwszej grupie pacjentów terapię wankomycyną w schemacie przedłużonym ze stopniową redukcją dawek razem z zastosowaniem kefiru doustnie natomiast w drugiej grupie terapię poprzez transplantację mikrobioty jelitowej. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w odsetku nawrotów pomiędzy dwoma grupami.¹⁶⁹

Niestety są też negatywne aspekty stosowania wankomycyny w postaci doustnej, zwłaszcza w schemacie przedłużonym, zaobserwowano bowiem selekcję szczepów opornych wśród bakterii kolonizujących jelito grube, zwłaszcza VRE.¹⁷⁰

Ryfaksymina nie jest uwzględniona w rekomendacjach ESCMID dotyczących leczenia CDI z 2021 roku¹. W rekomendacjach SHEA (z ang. the Society for Healthcare Epidemiology of America - Amerykańskie Towarzystwo Epidemiologii i Opieki Zdrowotnej) /IDSA (z ang. Infectious Diseases Society of America - Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych) ryfaksymina, jest zalecana jako jedna z możliwych opcji terapeutycznych przy kolejnych nawrotach CDI jako drugi lek do zastosowania przez 20 dni po schemacie podstawowego 10-dniowego leczenia wankomycyną¹⁷¹.

W pracy G.Major i wsp. wykazano, że ryfaksymina stosowana po kursie podstawowego leczenia CDI wankomycyną lub metronidazolem, w porównaniu do placebo zmniejszyła ryzyko nawrotu o 13,7 % (95% CI -28.1% - 0.7%, p=0.06).¹⁷²

W naszej pracy nie zaobserwowano wpływu dodatkowego zastosowania ryfaksyminy na ryzyko nawrotu CDI, natomiast sumarycznie tylko 12 osób leczonych było dodatkowo ryfaksyminą, co może wpływać na wyniki analizy.

Pacjenci z licznymi nawrotami CDI (z ang. Multi recurrent CDI – mr CDI) stanowią szczególnie problematyczną populację. Każdy nawrót choroby zwiększa ryzyko przedłużonej hospitalizacji, łączy się z pogorszeniem jakości życia pacjentów i ryzykiem zgonu.

W badaniu Fekety i wsp. z 60 ocenianych pacjentów z nawrotem CDI łączna średnia liczba nawrotów wyniosła 3, ale maksymalnie było to nawet 9 nawrotów CDI.⁹² W pracy Macfarland i wsp. pacjenci mieli nawet do 14 nawrotów CDI.¹⁰⁵

W pracy GK Ma i wsp. analizującej dokumentację elektroniczną 45 341 pacjentów z CDI ubezpieczonych prywatnie w Stanach Zjednoczonych /USA autorzy wykazali, że zapadalność na mrCDI na 1000 osobo-lat zwiększyła się w latach 2001 do 2012 o 188,8%.¹⁰⁷

Opublikowano wiele prac analizujących czynniki ryzyka wystąpienia nawrotu CDI, natomiast w literaturze znajdują się jedynie pojedyncze prace skupiające się na czynnikach ryzyka wystąpienia kolejnego nawrotu. W niniejszej pracy również podjęto próbę oceny czynników ryzyka wystąpienia większej niż jeden liczby nawrotów CDI. W tym celu porównano populację z jednym vs z większą liczbą nawrotów.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie żadnej z porównywanych zmiennych ujętych w tabelach 48-61.

Feuerstadt i wsp. analizując dane dotyczące pierwszego epizodu CDI z elektronicznej bazy danych 3735 pacjentów jednym i większą liczbą nawrotów CDI wykazali statystycznie istotną różnicę w porównywanych populacjach jedynie w zakresie procedur medycznych wykonanych przed CDI. Zgodnie z informacjami zawartymi w tej publikacji do tych procedur należał przeszczep narządu, zabieg operacyjny na przewodzie pokarmowym, żywienie dojelitowe i chemioterapia– zmienne te analizowane były łącznie, nie określono rodzaju przeszczepu ani proporcji poszczególnych procedur w całej podanej liczbie.¹⁷³

W naszej publikacji osobno analizowano wpływ zabiegu operacyjnego na ryzyko wystąpienia większej liczby nawrotów CDI a osobno wpływ chemioterapii. Takiego związku nie stwierdzono, jednak należy mieć na uwadze, że liczba pacjentów poddanych zabiegowi operacyjnemu przed CDI w moim materiale (11 w grupie z jednym nawrotem vs 1 w grupie z większą

liczbą nawrotów) oraz liczba pacjentów poddawanych chemioterapii (1 vs 0 osób) były bardzo ograniczone, co może istotnie zaburzać wyniki analizy.

W badaniu P. Feuerstadt i wsp. analiza danych dotycząca bardzo dużej liczby przypadków nawrotowej postaci CDI nie wykazała, aby żadna inna z analizowanych zmiennych wpływała na zwiększenie ryzyka wystąpienia większej liczby nawrotów. Analizowane zmienne uwzględniały płeć, wiek, punktację w skali CCI, choroby towarzyszące m. in cukrzycę t. II, chorobę nerek, nowotwór złośliwy, choroby serca, choroby wątroby, choroby autoimmunologiczne, nikotynizm, stosowanie; IPP, antybiotykoterapię przed CDI, wcześniejszą hospitalizację.¹⁷³

J. Pepin i wsp. przeanalizowali 463 pacjentów z CDI porównując osoby z jednym nawrotem do osób z większą liczbą nawrotów. Autorzy wykazali, że wiek oraz czas hospitalizacji po rozpoznaniu pierwszego nawrotu CDI korelował z większą liczbą nawrotów choroby.¹⁷⁴ W przedstawianym materiale własnym średni wiek był podobny w obu badanych grupach (74,9 vs 74,27 lat) i nie wykazano by korelował z ryzykiem wystąpienia większej liczby nawrotów. Być może zależność taką udało by się zaobserwować przy większej populacji badanej.

W naszym badaniu nie oceniano liczby dni hospitalizacji po rozpoznaniu nawrotu CDI, ale dłuższa hospitalizacja mogłaby sprzyjać ponownej ekspozycji na *C. difficile* i wobec tego zwiększać ryzyko kolejnych nawrotów.

W cytowanym wyżej badaniu J.Pepin i wsp. nie wykazali aby płeć, miejsce nabycia zakażenia, immunosupresja, liczba WBC we krwi, stężenie kreatyniny, leczenie pierwszego nawrotu miały wpływ na liczbę nawrotów.¹⁷⁴

W prospektywnym badaniu Fekety i wsp. ocenili 67 pacjentów z CDI w kierunku czynników ryzyka nawrotu. Badacze włączali do badania pacjentów zarówno z pierwszym epizodem CDI, jak i z pierwszym lub kolejnymi nawrotami choroby i prospektywnie oceniali tę populację w kierunku wystąpienia kolejnych nawrotów. W tak przeprowadzonym badaniu wykazali, że ryzyko kolejnego nawrotu CDI zwiększa wystąpienie nawrotu CDI w przeszłości. U osób mających liczne nawroty w wywiadzie ryzyko kolejnego nawrotu było większe 3,9-krotnie (95% CI, 1.1-13.3). Ponadto wykazali, że ekspozycja na antybiotyk inny niż stosowany w leczeniu CDI w czasie 2-miesięcznej obserwacji oraz wystąpienie epizodu CDI wiosną zwiększały ryzyko nawrotu.⁹² Jako że populacja kwalifikowana do badania Fekety i wsp. była zróżnicowana, jeśli chodzi o historię CDI i część osób miała kilka nawrotów w momencie włączenia do badania, trudno porównywać uzyskane dane z danymi z naszej analizy. Ponadto

wnioski z publikacji Fekety i wsp. mogą być mniej wiarygodne z powodu mało licznych populacji badanych.

Obserwacje wskazujące, że każdy nawrót CDI zwiększa ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu poczyniono też w innych badaniach^{111,113}

Dane odnośnie czynników ryzyka wystąpienia więcej niż jednego nawrotu są skąpe i zagadnienie to wymaga dalszych badań. Na podstawie wyników analizowanego materiału własnego oraz przytoczonych powyżej doniesień wydaje się, że kolejne nawroty CDI występują przede wszystkim w populacji obciążonej czynnikami ryzyka wystąpienia pierwszego nawrotu i kluczem do ich ograniczenia jest zapobieganie właśnie pierwszemu nawrotowi CDI.

Zagadnienie zmienności poszczególnych epizodów w nawrotowej postaci CDI zostało zbadane przez L.V McFarland i wsp. w badaniu przeprowadzonym na dwóch grupach pacjentów, obejmującym obserwację prospektywną oraz retrospektywną. Ocena retrospektywna obejmowała 195 pacjentów ze zdiagnozowanym od 1 do 14 epizodów CDI. Oceniono szereg parametrów m. in. średnią liczbę stolców/d obecność gorączki, nudności lub wymiotów, bólu brzucha podczas każdego z epizodów.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie przebiegu poszczególnych epizodów CDI. W ocenie prospektywnej autorzy ocenili 103 pacjentów, u których średnia liczba nawrotów CDI w momencie włączenia do badania wynosiła $2,5 \pm 2,0$. Pacjenci zostali poddani obserwacji przez okres 2 m-cy celem oceny czynników ryzyka wystąpienia nawrotu CDI. Nawrót obserwowano u 42% i nie stwierdzono, aby objawy chorobowe i średnia ilość stolców na dobę istotnie różniły się pomiędzy epizodami.¹⁰⁵

Fekety i wsp. przeprowadzili podobne badanie, oceniając prospektywnie i retrospektywnie dwie grupy pacjentów z CDI. W analizie retrospektywnej, w momencie włączenia do badania 60 pacjentów miało nawrót CDI, natomiast 64 miało pierwszy epizod choroby. Autorzy ocenili średnią liczbę stolców na dobę oraz występowanie objawów dodatkowych t. j. ból brzucha, w momencie wystąpienia danego epizodu i analizując dokumentację z poprzednich epizodów. Podobnie jak w pracy cytowanej powyżej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kolejnymi epizodami CDI. W analizie prospektywnej przedstawionej w tej samej publikacji u 67 pacjentów z pierwszym epizodem CDI lub z nawrotem choroby również nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania objawów ogólnych oraz liczby stolców. W analizie prospektywnej nie stwierdzono, aby w nawrotowych epizodach CDI częściej występowała postać PMC.⁹²

Nasze obserwacje są zgodne z przytoczonymi powyżej publikacjami. Średnia liczba stolców na dobę w pierwszym epizodzie wyniosła $7,34 \pm 3,96$, podczas gdy w epizodzie drugim było to $8,03 \pm 4,06$, nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy epizodami. Podobnie w zakresie częstości występowania objawów ogólnych (ból brzucha, wymioty, zaburzenia świadomości, gorączka) w obu epizodach.

W pracy obejmującej retrospektywną analizę 1485 epizodów CDI, z 264 epizodami nawrotów, C. Sheitoyan-Pesant i wsp. wykazali, że różnice między ciężkością choroby, obecnością leukocytozy i cech ostrej niewydolności nerek rozumianej jako 1,5-krotny wzrost stężenia kreatyniny, a także między obecnością powikłań nie były istotne między epizodem wyjściowym a kolejnymi nawrotami choroby. Biorąc pod uwagę jedynie epizody z dodatnim wynikiem badania w kierunku toksyny *C. difficile* w kale (w przeciwieństwie do diagnozy postawionej też na podstawie samych objawów) epizod zakwalifikowano jako ciężki w 46,2% przy pierwszym epizodzie, w 33,3% przy pierwszym nawrocie, w 31,4% przy drugim nawrocie, obserwując jednak tendencję do zmniejszania odsetka ciężkich przebiegów przy kolejnych epizodach. Również nie wykazano różnic w występowaniu PMC pomiędzy epizodami.¹⁷⁵

W obserwacjach własnych 30,3% wyjściowych epizodów CDI uznano za ciężkie, podczas gdy drugi epizod uznano za ciężki w 43,93%, różnice te nie były istotne statystycznie co wskazuje na tendencję odwrotną niż wykazali autorzy publikacji cytowanej powyżej i cięższy przebieg drugiego epizodu CDI.

Zaobserwowane różnice mogą też wynikać z faktu, że w pracy C. Sheitoyan-Pesant i wsp. 53% pacjentów nie było hospitalizowanych, podczas gdy nasze obserwacje dotyczyły pacjentów leczonych szpitalnie. W naszej pracy również nie wykazano różnic w częstości PMC pomiędzy epizodami CDI, jednak liczba pacjentów, u których stwierdzono tę postać choroby była mała, co może wpływać na uzyskane wyniki.

Z analizy materiału własnego wynika, że wiele czynników działających często synergistycznie wpływa na nawrotowość CDI, niemniej będą się one zmieniały w czasie wraz z postępem wiedzy i wprowadzaniem nowych leków przeciwko *Clostridioides difficile*.

6. Wnioski

1. Na wystąpienie nawrotu CDI wpływa znaczna liczba różnorodnych co do charakteru i sposobu oddziaływania, nakładających się czynników. W analizowanym materiale były to:

- Zaawansowany wiek, szczególnie wiek pomiędzy 61 a 80 rokiem życia
- Pobyt w zakładzie opieki zdrowotnej w ciągu 12 tygodni od wystąpienia CDI, CDI związane z zakładem opieki zdrowotnej (HA-CDI), oraz 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). Wraz ze zwiększeniem punktacji w tej skali o 1 pkt ryzyko nawrotu CDI rośnie o 1,247 (95%CI 1,031-1,5)
- Występowanie chorób towarzyszących: nadciśnienia tętniczego, przewlekłej niewydolności serca, otępienia, przebytego udaru mózgu i zawału serca
- Stosowanie antybiotyków z grupy penicylin oraz fluorochinolonów w okresie 12 tygodni przed pierwszym epizodem CDI
- Stosowanie leków immunosupresyjnych przed wystąpieniem CDI
- Wyższa Średnia liczba antybiotyków stosowanych w czasie 12 tygodni od CDI
- Hypokaliemia stwierdzona przy rozpoznaniu pierwszego epizodu CDI

2. Istnieje też grupa czynników które zmniejszają ryzyko wystąpienia nawrotów. W analizowanej grupie pacjentów były to:

- Pobyt w oddziale chorób zakaźnych w czasie 12 tygodni przed CDI
- Wiek < 60 roku życia

3. Leczenie pierwszego epizodu CDI wankomycyną w schemacie przedłużonym ze stopniową redukcją dawek leku związana jest z mniejszym ryzykiem nawrotu CDI. Leczenie pierwszego epizodu CDI metronidazolem, choć skuteczne u części pacjentów, zwiększa ryzyko nawrotu choroby i jako takie nie powinno być w praktyce klinicznej stosowane.

4. W obserwowanej grupie pacjentów z CDI 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

5. W obserwowanej grupie pacjentów z nawrotem CDI pierwszy i drugi epizod CDI były porównywalne, jeśli chodzi o objawy chorobowe, wyniki badań laboratoryjnych, ciężkość przebiegu i konsekwencje kliniczne.

Piśmiennictwo:

1. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:S1-S21. doi:10.1016/j.cmi.2021.09.038
2. Martirosian G, Hryniewicz W, Ozorowski T, Pawlik K, Deptuła A. Zakażenia *Clostridioides (Clostridium) difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. 2018.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. *European Surveillance of Clostridioides (Clostridium) Difficile Infections. Surveillance Protocol Version 2.4.*; 2019.
4. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe.* 2016. doi:10.1016/j.anaerobe.2016.06.008
5. Hall, O'Toole. Intestinal Flora in New-Born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child.* 1935;49(2):390-402. doi:10.1001/archpedi.1935.01970020105010
6. Yakob L, Riley T V, Paterson DL, et al. Mechanisms of hypervirulent *Clostridium difficile* ribotype 027 displacement of endemic strains: an epidemiological model. *Sci Rep.* 2015;5(1):12666. doi:10.1038/srep12666
7. Geric B, Carman RJ, Rupnik M, et al. Binary toxin-producing, large clostridial toxin-negative *Clostridium difficile* strains are enterotoxic but do not cause disease in hamsters. *J Infect Dis.* 2006;193(8):1143-1150. doi:10.1086/501368
8. Brouwer MSM, Roberts AP, Hussain H, Williams RJ, Allan E, Mullany P. Horizontal gene transfer converts non-toxigenic *Clostridium difficile* strains into toxin producers. *Nat Commun.* 2013;4. doi:10.1038/ncomms3601
9. Pérez-Cobas A, Moya A, Gosalbes M, Latorre A. Colonization Resistance of the Gut Microbiota against *Clostridium difficile*. *Antibiotics.* 2015;4(3):337-357. doi:10.3390/antibiotics4030337

10. Barbut F, Decré D, Lalande V, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. In: *Journal of Medical Microbiology*. Vol 54. ; 2005:181-185. doi:10.1099/jmm.0.45804-0
11. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes*. 2013;5(1). doi:10.4161/gmic.26854
12. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* Infection Caused by the Epidemic BI/NAP1/027 Strain. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1913-1924. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.073
13. Awad MM, Johanesen PA, Carter GP, Rose E, Lyras D. *Clostridium difficile* virulence factors: Insights into an anaerobic spore-forming pathogen. *Gut Microbes*. 2015;5(5):579-593. doi:10.4161/19490976.2014.969632
14. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Disease-a-Month*. 2015;61(5):181-206. doi:10.1016/j.disamonth.2015.01.006
15. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, et al. Effectiveness of Alcohol-Based Hand Rubs for Removal of *Clostridium difficile* Spores from Hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(06):565-570. doi:10.1086/652772
16. Gerding DN, Johnson S, Flisiak R. Choroba związana z zakażeniem *Clostridium difficile* wraz z rzemobłoniastym zapaleniem jelita grubego. In: *Choroby Zakaźne Harrison*. ; 2012:594-600.
17. Hryniewicz W, Gayane M, Ozorowski T. *Zakażenia Clostridium Difficile. Diagnostyka, Terapia, Profilaktyka*.; 2011.
18. McFarland L V, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320(4):204-210. doi:10.1056/NEJM198901263200402
19. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: Epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1). doi:10.1186/s12879-015-1258-4
20. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, et al. Diminished *Clostridium difficile* toxin a

- sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin a receptor. *J Clin Invest.* 1992;90(3):822-829. doi:10.1172/JCII15957
21. Ayyagari A, Agarwal J, Garg A. Antibiotic associated diarrhoea: infectious causes. *Indian J Med Microbiol.* 2003;21:6-11.
 22. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(9):549-557. doi:10.1016/S1473-3099(05)70215-2
 23. Walk ST, Young VB. Emerging Insights into Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infection through the Lens of Microbial Ecology. Britton RA, ed. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:125081. doi:10.1155/2008/125081
 24. Center for Disease Prevention and Control. Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk--four states, 2005. MMWR. Morbidity and mortality weekly report. doi:16319813
 25. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. In: *Emerging Infectious Diseases.* Vol 12. ; 2006:409-415. doi:10.3201/eid1205.051064
 26. Reveles KR, Lee GC, Boyd NK, Frei CR. The rise in Clostridium difficile infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010. *Am J Infect Control.* 2014;42(10):1028-1032. doi:10.1016/j.ajic.2014.06.011
 27. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of Diarrhea Caused by a Clindamycin-Resistant Strain of Clostridium difficile in Four Hospitals. *N Engl J Med.* 1999;341(22):1645-1651. doi:10.1056/NEJM199911253412203
 28. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals.*; 2013. doi:doi 10.2900/24172
 29. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 2016;13(10). doi:10.1371/journal.pmed.1002150
 30. Davies K. *Second Report from the European, Multi-Centre, Prospective Bi-Annual*

Point Prevalence Study of Clostridium Difficile Infection in Hospitalised Patients with Diarrhoea (EUCLID).; 2014.

31. Pituch H, Obuch-Woszczatyński, P Lachowicz D, Kuthana R, et al. Prevalence of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with diarrhoea: Results of a Polish multicenter, prospective, biannual point-prevalence study. *Adv Med Sci.* 2018;62(2):290-295.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Clostridioides (Clostridium) difficile infections. Annual epidemiological report for 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2022. 2022. doi:10.7748/nop.22.4.13.s19
33. 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(23):2442-2449. doi:10.1056/NEJMoa051639
34. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, et al. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(12 SUPPL. 6):2-18. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01580.x
35. Davies K. *Increased Diversity of C. Difficile PCR-Ribotypes across European Countries and Disparity of 027 Prevalence; Results of a European Prevalence Study of Clostridium Difficile Infection (EUCLID).; 2014.*
36. Aptekorz M, Szczegielniak A, Wiechuła B, Harmanus C, Kuijper E, Martirosian G. Occurrence of Clostridium difficile ribotype 027 in hospitals of Silesia, Poland. *Anaerobe.* 2017. doi:10.1016/j.anaerobe.2017.02.002
37. Aptekorz M, Sacha K, Gofron Z, et al. Antibiotic Resistance Profile of RT 027/176 Versus Other Clostridioides difficile Isolates in Silesia, Southern Poland. *Pathog (Basel, Switzerland).* 2022;11(8). doi:10.3390/pathogens11080949
38. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(SUPPL.6):21-27. doi:10.1111/1469-0691.12046
39. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(6):e98400. doi:10.1371/journal.pone.0098400

40. Pepin J, Alary M-E, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1591-1597. doi:10.1086/430315
41. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008;359(18):1932-1940. doi:10.1056/NEJMra0707500
42. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ*. 2005;173(9):1037-1041. doi:10.1503/cmaj.050978
43. Samore MH. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med*. 1996;100(1):32-40. doi:10.1016/S0002-9343(96)90008-X
44. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):1211-1221. doi:10.1097/MRM.000000000000135
45. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):742-748. doi:10.1093/jac/dkr508
46. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1-26. doi:10.1111/1469-0691.12418
47. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(SUPPL. 1). doi:10.1086/521863
48. Knoop FC, Owens M, Crocker IC. *Clostridium difficile*: clinical disease and diagnosis. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6(3):251-265. doi:10.1128/CMR.6.3.251
49. Wanahita A, Goldsmith E a, Musher DM. Conditions associated with leukocytosis in a tertiary care hospital, with particular attention to the role of infection caused by *clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1585-1592. doi:10.1086/340536
50. Riddle DJD, Dubberke ERD. Trends in *Clostridium difficile* Disease: Epidemiology and Intervention. *Infect Med*. 2009;26(7):211-220.

51. Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3137-3141. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.03284.x
52. Riddle DJ, Dubberke ER. Trends in *Clostridium difficile* disease: Epidemiology and intervention. *Infect Med*. 2009;26(7):211-220.
53. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Disease-a-Month*. 2015. doi:10.1016/j.disamonth.2015.01.006
54. Ooijevaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2018. doi:10.1016/j.cmi.2017.12.022
55. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124-1147. doi:10.14309/ajg.0000000000001278
56. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016. doi:10.1016/j.cmi.2016.03.010
57. Vincent C, Stephens DA, Loo VG, et al. Reductions in intestinal Clostridiales precede the development of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Microbiome*. 2013;1(1). doi:10.1186/2049-2618-1-18
58. Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F, et al. *Clostridium difficile* carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol*. 2012;50(3):867-875. doi:10.1128/JCM.05176-11
59. Mertz D, Frei R, Plagge H, Battegay M, Widmer AF. Stronger correlation between antibiotic use and the incidence of *Clostridium difficile* determined by culture results instead of faecal toxin detection only. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(12):1575-1578. doi:10.1007/s10096-010-1022-z
60. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;(Suppl 1):4554-4561. doi:10.1073/pnas.1000087107

61. Reeves AE, Theriot CM, Bergin IL, Huffnagle GB, Schloss PD, Young VB. The interplay between microbiome dynamics and pathogen dynamics in a murine model of *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes*. 2011;2(3):145-158. doi:10.4161/gmic.2.3.16333
62. Reeves AE, Koenigsnecht MJ, Bergin IL, Young VB. Suppression of *Clostridium difficile* in the gastrointestinal tracts of germfree mice inoculated with a murine isolate from the family Lachnospiraceae. *Infect Immun*. 2012;80(11):3786-3794. doi:10.1128/IAI.00647-12
63. Lawley TD, Clare S, Walker AW, et al. Targeted Restoration of the Intestinal Microbiota with a Simple, Defined Bacteriotherapy Resolves Relapsing *Clostridium difficile* Disease in Mice. *PLoS Pathog*. 2012;8(10). doi:10.1371/journal.ppat.1002995
64. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, Van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):42-48. doi:10.1093/cid/cir301
65. Pepin J, Saheb N, Coulombe M-A, et al. Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1254-1260. doi:10.1086/496986
66. Settle CD, Wilcox MH, Fawley WN, Corrado OJ, Hawkey PM. Prospective study of the risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in elderly patients following treatment with cefotaxime or piperacillin-tazobactam. *AlimentPharmacolTher*. 1998;12(12):1217-1223.
67. Vernaz N, Hill K, Leggeat S, et al. Temporal effects of antibiotic use and *Clostridium difficile* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(6):1272-1275. doi:10.1093/jac/dkp128
68. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated *clostridium difficile* infection antibiotics: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(9):1951-1961. doi:10.1093/jac/dkt129
69. Pultz NJ, Donskey CJ. Effect of antibiotic treatment on growth of and toxin production by *Clostridium difficile* in the cecal contents of mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3529-3532. doi:10.1128/AAC.49.8.3529-3532.2005

70. Fekety R, Silva J, Toshniwal R, et al. Antibiotic-associated colitis: Effects of antibiotics on clostridium difficile and the disease in hamsters. *Rev Infect Dis.* 1979;1(2):386-397. doi:10.1093/clinids/1.2.386
71. Hecht JR, Olinger EJ. Clostridium difficile colitis secondary to intravenous vancomycin. *Dig Dis Sci.* 1989;34(1):148-149. doi:10.1007/BF01536172
72. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S19--31. doi:10.1086/521859
73. Yee J, Dixon CM, Mclean APH, Meakins JL. Clostridium difficile Disease in a Department of Surgery: The Significance of Prophylactic Antibiotics. *Arch Surg.* 1991;126(2):241-246. doi:10.1001/archsurg.1991.01410260131019
74. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ.* 2004;171(1):33-38. doi:10.1503/cmaj.1040876
75. Dial S, Delaney JAC, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ.* 2006;175(7):745-748. doi:10.1503/cmaj.060284
76. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(7):1011-1019. doi:10.1038/ajg.2012.108
77. 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(9):784-790. doi:10.1001/archinternmed.2010.89
78. Morrison RH, Hall NS, Said M, et al. Risk factors associated with complications and mortality in patients with Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53(12):1173-1178. doi:10.1093/cid/cir668
79. Campbell RR, Beere D, Wilcock GK, Brown EM. Clostridium difficile in acute and long-stay elderly patients. *Age Ageing.* 1988;17(5):333-336. doi:10.1093/ageing/17.5.333
80. Garey KW, Dao-Tran TK, Jiang ZD, et al. A clinical risk index for Clostridium

- difficile infection in hospitalised patients receiving broad-spectrum antibiotics. *J Hosp Infect.* 2008;70(2):142-147. doi:10.1016/j.jhin.2008.06.026
81. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, et al. Predictors of first recurrence of Clostridium difficile infection: implications for initial management. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2(Suppl 2):S77-87. doi:10.1093/cid/cis356
 82. Zilberberg MD, Reske K, Olsen M, Yan Y, Dubberke ER. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection (CDI) hospitalization among hospitalized patients with an initial CDI episode: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2334-14-306
 83. Arora V, Kachroo S, Ghantaji SS, DuPont HL, Garey KW. High Horn's index score predicts poor outcomes in patients with Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect.* 2011;79(1):23-26. doi:10.1016/j.jhin.2011.04.027
 84. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland L V., Kelly CP. Underlying Disease Severity as a Major Risk Factor for Nosocomial Clostridium difficile Diarrhea •. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(11):653-659. doi:10.1086/501989
 85. Do AN, Fridkin SK, Yechouron A, et al. Risk factors for early recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998;26(4):954-959.
 86. J.R. K, J. K, D. L, et al. Recurrence rate of clostridium difficile infection in hospitalized pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):50-55.
 87. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by Clostridium difficile and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet.* 1998;351(9103):633-636. doi:10.1016/S0140-6736(97)08062-8
 88. Kyne L, Warny M, Qamar a, Kelly CP. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med.* 2000;342(6):390-397. doi:10.1056/NEJM200002103420604
 89. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. *Lancet.* 2001;357(9251):189-193. doi:10.1016/S0140-6736(00)03592-3
 90. Warny M, Vaerman JP, Avesani V, Delmée M. Human antibody response to

- Clostridium difficile* toxin A in relation to clinical course of infection. *Infect Immun.* 1994;62(2):384-389.
91. Revolinski SL, Munoz-Price LS. *Clostridium difficile* in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):2144-2153. doi:10.1093/cid/ciy845
 92. Fekety R, McFarland L V, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):324-333.
 93. Vincent C, Manges A. Antimicrobial Use, Human Gut Microbiota and *Clostridium difficile* Colonization and Infection. *Antibiotics.* 2015;4(3):230-253. doi:10.3390/antibiotics4030230
 94. Musher DM, Nuila F, Logan N. The long-term outcome of treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):523-524. doi:10.1086/520008
 95. Tang-Feldman Y, Mayo S, Silva Jr Jr. J, Cohen SH. Molecular analysis of *Clostridium difficile* strains isolated from 18 cases of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2003;41(7):3413-3414. doi:10.1128/JCM.41.7.3413
 96. Linsky A, Gupta K, Lawler E V., Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):772-778. doi:10.1001/archinternmed.2010.73
 97. Messick CA, Hammel JP, Hull T. Risk Factors that Predict Recurrent *Clostridium difficile* Infections in Surgical Patients. *Am Surg.* 2017;83(6):653-659.
 98. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, et al. Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent *Clostridium difficile* –Associated Diarrhea. *J Infect Dis.* 2008;197(3):435-438. doi:10.1086/525047
 99. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2008;70(4):298-304. doi:10.1016/j.jhin.2008.08.012
 100. 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(3):351-357. doi:10.1093/cid/cis430
101. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2011;364(5):422-431. doi:10.1056/NEJMoa0910812
 102. Wijarnpreecha K, Sornprom S, Thongprayoon C, Phatharacharukul P, Cheungpasitporn W. Nasogastric tube and outcomes of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2018;11(1):40-45. doi:10.1111/jebm.12288
 103. Piekarska A, Panasiuk A, Stępień PM. Clinical practice guidelines for *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection and fecal microbiota transplant protocol - recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przegl Epidemiol.* 2020;74(1):69-87. doi:10.32394/pe.74.06
 104. Negrut N, Bungau S, Behl T, et al. Risk Factors Associated with Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Healthcare.* 2020;8(352).
 105. McFarland L. Recurrent *Clostridium Difficile* Disease : Epidemiology and Clinical. 1999;(June 2015). doi:10.1086/501553
 106. Dharbhamulla N, Abdelhady A, Domadia M, Patel S, Gaughan J, Roy S. Risk Factors Associated With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Med Res.* 2019;11(1):1-6. doi:10.14740/jocmr3531w
 107. Gene K. Ma, MD, Colleen M. Brensinger, MS, Qufei Wu, MS, and James D. Lewis, MD M. Increasing Incidence of Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2017;167(3):152-158. doi:10.7326/M16-2733
 108. Alrahmany D, Pontiggia L. Risk Factors for Recurrence of *Clostridioides difficile* in Hospitalized Patients. *J Infect Public Health.* 2021.
 109. Richardson C, Kim P, Lee C, Bersenas A, Weese JS. Comparison of *Clostridium difficile* isolates from individuals with recurrent and single episode of infection. *Anaerobe.* 2015;33:105-108. doi:10.1016/j.anaerobe.2015.03.003
 110. Czepiel J, Ke J, Biesiada G, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection : results of a hospital-based study in Krakow , Poland. 2015;993:3235-3243. doi:10.1017/S0950268815000552

111. Sr RBDA, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk Estimation for Recurrent Clostridium difficile Infection Based on Clinical Factors. 2014;58:1386-1393. doi:10.1093/cid/ciu107
112. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(4):452-460. doi:10.1017/ice.2014.88
113. Rossen TM Van, Ooijevaar RE, Vandenbroucke-grauls CMJE, et al. Prognostic factors for severe and recurrent Clostridioides difficile infection : a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(3):321-331. doi:10.1016/j.cmi.2021.09.026
114. Kelly CP, Kyne L. The host immune response to Clostridium difficile. *J Med Microbiol.* 2011;60(8):1070-1079. doi:10.1099/jmm.0.030015-0
115. Shin JH, High KP, Warren CA. Older is not wiser, immunologically speaking: Effect of aging on host response to Clostridium difficile infections. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(7):916-922. doi:10.1093/gerona/glv229
116. van Beurden YH, Dekkers OM, Bomers MK, et al. An Outbreak of Clostridium difficile Ribotype 027 Associated with Length of Stay in the Intensive Care Unit and Use of Selective Decontamination of the Digestive Tract: A Case Control Study. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160778. doi:10.1371/journal.pone.0160778
117. 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. doi:10.1093/cid/cix1085
118. Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. Clostridium difficile-associated disease in a setting of endemicity: Identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis.* 2007;45(12):1543-1549. doi:10.1086/523582
119. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of Clostridioides difficile infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):456. doi:10.1186/s12879-021-06147-y
120. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol.*

- 2012;107(1):89-95. doi:10.1038/ajg.2011.398
121. Samie AA, Traub M, Bachmann K, Kopischke K, Theilmann L. Risk factors for recurrence of clostridium difficile-associated diarrhoea. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126):1351-1354. doi:10.5754/hge12588
 122. Roncarati G, Dallolio L, Leoni E, Panico M, Zanni A, Farruggia P. Surveillance of Clostridium difficile Infections: Results from a Six-Year Retrospective Study in Nine Hospitals of a North Italian Local Health Authority. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1). doi:10.3390/ijerph14010061
 123. Hebert C, Du H, Peterson LR, Robicsek A. Electronic Health Record–Based Detection of Risk Factors for Clostridium difficile Infection Relapse. *Infect Control & Hosp Epidemiol*. 2013;34(4):407–414. doi:10.1086/669864
 124. Kimura T, Snijder R, Sugitani T. Characterization and risk factors for recurrence of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in Japan: A nationwide real-world analysis using a large hospital-based administrative dataset. *J Infect Chemother Off J Japan Soc Chemother*. 2019;25(8):615-620. doi:10.1016/j.jiac.2019.03.011
 125. Karaoui WR, Basma L, Rustam O, et al. Incidence , outcome , and risk factors for recurrence of nosocomial Clostridioides difficile infection in adults : A prospective cohort study. *J Infect Public Health*. 2020;13:485-490. doi:10.1016/j.jiph.2019.11.005
 126. Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. Risk factors for Clostridium difficile infections – an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. 2017;7(1):1-9. doi:10.7189/jogh.07.010417
 127. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;7(8):405-410. doi:10.1046/j.1198-743x.2001.00289.x
 128. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am*. 2010;94(1):135-153. doi:10.1016/j.mcna.2009.08.013
 129. Tarazi M, Jamel S, Mullish BH, Markar SR, Hanna GB. Impact of gastrointestinal surgery upon the gut microbiome: A systematic review. *Surgery*. 2022;171(5):1331-1340. doi:https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.10.014

130. Kim YG, Graham DY, Jang BI. Proton pump inhibitor use and recurrent *Clostridium difficile*-associated disease: a case-control analysis matched by propensity score. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(5):397—400. doi:10.1097/mcg.0b013e3182431d78
131. Jung KS, Park JJ, Chon YE, et al. Risk Factors for Treatment Failure and Recurrence after Metronidazole Treatment for *Clostridium difficile*-associated Diarrhea. *Gut Liver*. 2010;4(3):332-337. doi:10.5009/gnl.2010.4.3.332
132. Putrus A, Ditty C, Putrus E, et al. Environmental Risk Factors Associated with Recurrent *Clostridium difficile* Infection (CDI): 2016 ACG Presidential Poster Award: 1013. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG*. 2016;111. https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2016/10001/Environmental_Risk_Factors_Associated_with.1013.aspx.
133. Abdelfatah M, Nayfe R, Nijim A, et al. Factors Predicting Recurrence of *Clostridium difficile* Infection (CDI) in Hospitalized Patients. *J Investig Med*. 2015;63(5):747 LP - 751. doi:10.1097/JIM.000000000000188
134. Carpenter BP, Hennessey EK, Bryant AM, Khoury JA, Crannage AJ. Identification of Factors Impacting Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Development of a Risk Evaluation Tool. *J Pharm Pharm Sci a Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can des Sci Pharm*. 2016;19(3):349-356. doi:10.18433/J32S41
135. Marincu I, Bratosin F, Vidican I, et al. Predictive Factors for the First Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection in the Elderly from Western Romania. *Medicina (B Aires)*. 2020;56(9). doi:10.3390/medicina56090439
136. Razik R, Rumman A, Bahreini Z, McGeer A, Nguyen GC. Recurrence of *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: The RECIDIVISM Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1141-1146. doi:10.1038/ajg.2016.187
137. Avni T, Babitch T, Ben-Zvi H, et al. *Clostridioides difficile* infection in immunocompromised hospitalized patients is associated with a high recurrence rate. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020;90:237-242. doi:10.1016/j.ijid.2019.10.028
138. Chung MS, Kim J, Kang JO, Pai H. Impact of malignancy on *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2016;35(11):1771-1776. doi:10.1007/s10096-016-2725-6

139. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson JE, et al. Clinical predictors and risk factors for relapsing *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci*. 2010;339(4):350-355.
doi:10.1097/MAJ.0b013e3181d3cdaa
140. Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Among Inpatients. *Off J Am Coll Gastroenterol / ACG*. 2013;108(11).
https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/11000/Proton_Pump_Inhibitors_and_Risk_for.20.aspx.
141. Larrainzar-coghen T, Rodriguez-garrido V. factors , and prognosis First recurrence of *Clostridium difficile* infection : clinical relevance , risk factors , and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;(June 2018). doi:10.1007/s10096-015-2549-9
142. Park S-H, Lee JH, Shin J, et al. Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(10):1739-1744. doi:10.1080/03007995.2021.1957807
143. Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. *EBioMedicine*. 2019;44:716-729.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.066>
144. Wenzler E, Mulugeta SG, Danziger LH. The Antimicrobial Stewardship Approach to Combating *Clostridium Difficile*. *Antibiot (Basel, Switzerland)*. 2015;4(2):198-215.
doi:10.3390/antibiotics4020198
145. Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):626-633. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8273
146. Gómez S, Chaves F, Orellana MA. Clinical, epidemiological and microbiological characteristics of relapse and re-infection in *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2017;48:147-151. doi:<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.08.012>
147. Kim JW, Lee KL, Jeong JB, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile* -associated diarrhea. 2010;16(28):3573-3577.
doi:10.3748/wjg.v16.i28.3573
148. Na'amnih W, Adler A, Miller-Roll T, Cohen D, Carmeli Y. Risk factors for recurrent

- Clostridium difficile infection in a tertiary hospital in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2018;37(7):1281-1288.
doi:10.1007/s10096-018-3247-1
149. Lavergne V, Beauséjour Y, Pichette G, Ghannoum M, Su SH. Lymphopenia as a novel marker of Clostridium difficile infection recurrence. *J Infect*. 2013;66(2):129-135.
doi:10.1016/j.jinf.2012.11.001
150. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM, et al. Epidemiology of Clostridium difficile infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital-based study in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2013;51(5):1465-1473.
doi:10.1128/JCM.03352-12
151. Song J, Cohen B, Liu J, Larson E, Zachariah P. The Association Between the Frequency of Interruptions in Antibiotic Exposure and the Risk of Health Care-Associated Clostridioides difficile Infection. *Curr Ther Res*. 2020;93:100600.
doi:https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100600
152. Webb BJ, Subramanian A, Lopansri B, et al. Antibiotic Exposure and Risk for Hospital-Associated Clostridioides difficile Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4). doi:10.1128/AAC.02169-19
153. Jump RLP, Pultz MJ, Donskey CJ. Vegetative *Clostridium difficile* Survives in Room Air on Moist Surfaces and in Gastric Contents with Reduced Acidity: a Potential Mechanism To Explain the Association between Proton Pump Inhibitors and *C. difficile*-Associated Diarrhea? *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(8):2883-2887.
doi:10.1128/AAC.01443-06
154. Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, Kudva DR, Musher DM. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in Clostridium difficile colitis. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. 2007;64(22):2359-2363. doi:10.2146/ajhp060629
155. Rotramel A, Poritz LS, Messaris E, Berg A, Stewart DB. PPI Therapy and Albumin are Better Predictors of Recurrent Clostridium difficile Colitis than Choice of Antibiotics. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(12):2267-2273. doi:10.1007/s11605-012-2037-9
156. Lübbert C, Johann C, Kekulé AS, et al. [Immunosuppressive treatment as a risk factor for the occurrence of clostridium difficile infection (CDI)]. *Z Gastroenterol*. 2013;51(11):1251-1258. doi:10.1055/s-0033-1335505

157. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*. 2017;376(4):305-317.
doi:10.1056/NEJMoa1602615
158. Charoenngam N, Ponvilawan B, Thongpiya J, et al. Body mass index and risk of clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022;50(3):725-737. doi:10.1007/s15010-021-01749-9
159. Bishara J, Farah R, Mograbi J, et al. Obesity as a risk factor for Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;57(4):489-493.
doi:10.1093/cid/cit280
160. Lou U, Gupta K, Strymish J, Baker E, Smith D, Bhadelia N. 1631 The Impact of Obesity of Clostridium difficile Recurrence. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(suppl_1):S435-S436. doi:10.1093/ofid/ofu052.1177
161. Viswesh V, Hincapie AL, Yu M, Khatchaturian L, Nowak MA. Development of a bedside scoring system for predicting a first recurrence of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. 2017;74(7):474-482. doi:10.2146/ajhp160186
162. de Isusi AM, González E, Gayoso P, Gastelu-Iturri J, Barbeito L, Fernández R. [Diarrhea associated with Clostridium difficile: experience at a secondary hospital]. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(9):331-333. doi:10.1016/s0025-7753(03)73939-6
163. Allegretti JR, Marcus J, Storm M, et al. Clinical Predictors of Recurrence After Primary Clostridioides difficile Infection: A Prospective Cohort Study. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1761-1766. doi:10.1007/s10620-019-05900-3
164. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamier for Clostridium difficile Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):345-354. doi:10.1093/cid/ciu313
165. Freeman J, Baines SD, Saxton K, Wilcox MH. Effect of metronidazole on growth and toxin production by epidemic Clostridium difficile PCR ribotypes 001 and 027 in a human gut model. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(1):83-91.
doi:10.1093/jac/dkm113
166. Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV, Goldstein EJC. In vitro activities of CB-183,315,

- vancomycin, and metronidazole against 556 strains of *Clostridium difficile*, 445 other intestinal anaerobes, and 56 Enterobacteriaceae species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(3):1613-1615. doi:10.1128/AAC.05655-11
167. McFarland L V, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1769-1775. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x
168. Umemura T, Ota A, Mutoh Y, et al. Efficacy of prolonged tapered and pulsed vancomycin regimen on recurrent *Clostridioides difficile* infection in the Japanese setting: a case control study. *J Pharm Heal care Sci.* 2019;5:19. doi:10.1186/s40780-019-0147-1
169. Dieringer T, Shenoy A, Hunold T, Warren C, Hays AR. Evaluation of Fecal Microbiota Transplantation versus Vancomycin Taper With Kefir Supplementation as Treatment of Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Recurrence and Reinfection: 139. *Off J Am Coll Gastroenterol / ACG.* 2018;113. https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/10001/Evaluation_of_Fecal_Microbiota_Transplantation.139.aspx.
170. Tomas ME, Mana TSC, Wilson BM, et al. Tapering Courses of Oral Vancomycin Induce Persistent Disruption of the Microbiota That Provide Colonization Resistance to *Clostridium difficile* and Vancomycin-Resistant Enterococci in Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(5). doi:10.1128/AAC.02237-17
171. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. 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. 2021;(Xx Xxxx):1-16. doi:10.1093/cid/ciab549
172. Major G, Bradshaw L, Boota N, et al. Follow-on RifAximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with *Clostridium Difficile* (RAPID): a randomised placebo controlled trial. Montgomery A, Bradshaw L, Boota N, et al., eds. *Gut.* 2019;68(7):1224-1231. doi:10.1136/gutjnl-2018-316794
173. Feuerstadt P, Stong L, Dahdal DN, et al. Healthcare resource utilization and direct medical costs associated with index and recurrent *Clostridioides difficile* infection : a

real-world data analysis. *J Med Econ.* 2020;23(6):603-609.

doi:10.1080/13696998.2020.1724117

174. Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and Outcomes of a First Recurrence of Clostridium difficile-Associated Disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2006;42(6):758-764. doi:10.1086/501126
175. Sheitoyan-pesant C, Abou N, Pépin J, Marcil-héguy A, Nault V, Valiquette L. Clinical and Healthcare Burden of Multiple Recurrences of Clostridium dif fi cile Infection. 2016;62. doi:10.1093/cid/civ958

Wykaz tabel i rycin

Tabela 1 Leczenie CDI na podstawie rekomendacji ESCMID z 2021 roku ¹	26
Tabela 2 Indeks chorób współistniejących Charlson (CCI).....	33
Tabela 3 Normy laboratoryjne stosowane w laboratorium WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu	36
Tabela 4 Rozkład płci w populacji pacjentów hospitalizowanych w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z powodu CDI	38
Tabela 5 Rozkład wieku w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018	39
Tabela 7 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od miejsca wystąpienia epizodu CDI	41
Tabela 9 Rozkład sumarycznego czasu hospitalizacji w czasie 12 tygodni przed CDI u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.	42
Tabela 10 Zestawienie oddziałów, na których hospitalizowani byli pacjenci z badanej populacji w ciągu 12 tygodni od CDI	43
Tabela 12 Rozkład liczby stosowanych antybiotyków oraz sumarycznego czasu antybiotykoterapii w czasie 12 tygodni przed CDI u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	45
Tabela 13 Przyczyny zastosowania antybiotykoterapii w czasie 12 tygodni przed CDI przez pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018	47
Tabela 14 Podział pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od czasu wystąpienia biegunki w kontekście antybiotykoterapii.....	48
Tabela 15 Podział pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności zastosowania dodatkowej antybiotykoterapii w czasie leczenia CDI	48

Tabela 16 Farmakoterapia stosowana u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	49
Tabela 17 Wykaz schorzeń towarzyszących pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	50
Tabela 18 Punktacja według indeksu chorób współistniejących Charlson u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	52
Tabela 19 Wybrane dane ilościowe przy przyjęciu do szpitala w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	53
Tabela 20 Wybrane wyniki badań laboratoryjnych wykonane przy przyjęciu do szpitala w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	54
Tabela 21 Leczenie nieskuteczne pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	58
Tabela 22 Rozkład płci w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI	59
Tabela 24 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od miejsca nabycia choroby i pobytu w ZOZ w czasie 12 tygodni od CDI.....	63
Tabela 25 Zestawienie oddziałów, w których hospitalizowani byli pacjenci z badanej populacji w ciągu 12 tygodni od CDI w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	64
Tabela 26 Rozkład sumarycznego czasu hospitalizacji w czasie 12 tygodni przed CDI u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. ... Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu .	68
Tabela 27 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od przebytego zabiegu chirurgicznego w czasie 12 tygodni od CDI.....	69

Tabela 28 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od antybiotykoterapii stosowanej przed i w trakcie CDI.....	70
Tabela 29 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od momentu wystąpienia biegunki w kontekście antybiotykoterapii.....	70
Tabela 30 Rozkład sumarycznego czasu antybiotykoterapii oraz liczby antybiotyków stosowanych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI.....	71
Tabela 31 Zestawienie grup antybiotyków stosowanych u pacjentów z badanej populacji w ciągu 12 tygodni od CDI w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	73
Tabela 32 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od farmakoterapii stosowanej przy rozpoznaniu CDI.....	75
Tabela 33 Porównanie występowania wybranych chorób w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	78
Tabela 34 Rozkład wartości punktacji w skali CCI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI.....	82
Tabela 35 Rozkład wartości BMI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI	83
Tabela 36 Rozkład liczby stolców przy rozpoznaniu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CD.....	84
Tabela 37 Porównanie występowania wybranych objawów podczas pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	84

Tabela 38 Rozkład temperatury maksymalnej przy rozpoznaniu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI	85
Tabela 39 Rozkład wybranych wyników badań laboratoryjnych przy rozpoznaniu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	86
Tabela 40 Porównanie przebiegu pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	87
Tabela 41 Rozkład czasu hospitalizacji z powodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	87
Tabela 42 Porównanie leczenia CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI	89
Tabela 43 Porównanie leczenia pierwszego epizodu CDI z dodaniem do schematu podstawowego metronidazolu lub ryfaksyminy, w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI	90
Tabela 44 Zestawienie różnych schematów terapeutycznych pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	91
Tabela 45 Wielowymiarowa analiza regresji logistycznej wybranych parametrów w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	93
Tabela 46 Charakterystyka populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI.....	94
Tabela 47 Rozkład płci populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI	94

Tabela 48 Rozkład wieku w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI	95
Tabela 49 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od pobytu w ZOZ w czasie 12 tygodni od CDI i liczby nawrotów	95
Tabela 50 Rozkład sumarycznego czasu hospitalizacji w czasie 12 tygodni przed CDI u pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów.....	96
Tabela 51 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018w zależności od przebytego zabiegu chirurgicznego w czasie 12 tygodni od CDI oraz liczny nawrotów CDI	97
Tabela 52 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od antybiotykoterapii stosowanej przed i w trakcie CDI, czasu wystąpienia biegunki w kontekście antybiotykoterapii oraz liczby nawrotów	98
Tabela 53 Rozkład sumarycznego czasu antybiotykoterapii oraz liczby antybiotyków stosowanych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby epizodów CDI.....	99
Tabela 54 Zestawienie grup antybiotyków stosowanych u pacjentów z badanej populacji w ciągu 12 tygodni od CDI w zależności od liczby nawrotów CDI	99
Tabela 55 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013- 2018 w zależności od farmakoterapii stosowanej przy rozpoznaniu CDI oraz od liczby nawrotów CDI.....	101
Tabela 56 Porównanie występowania wybranych chorób w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI	102
Tabela 57 Rozkład wartości punktacji w skali CCI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018w zależności od liczby nawrotów CDI.....	106

Tabela 58 Porównanie występowania wybranych objawów podczas pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI.....	107
Tabela 59 Rozkład temperatury maksymalnej oraz akcji serca przy rozpoznaniu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI.....	108
Tabela 60 Rozkład wybranych wyników badań laboratoryjnych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI	109
Tabela 61 Porównanie leczenia CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od liczby nawrotów CDI.....	110
Tabela 62 Rozkład płci w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od numeru epizodu CDI.....	111
Tabela 63 Rozkład wieku w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od numeru epizodu CDI.....	111
Tabela 64 Analiza porównawcza objawów chorobowych i przebiegu pierwszych i drugich epizodów CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	113
Tabela 65 Zestawienie objawów chorobowych i przebiegu pierwszych i drugich epizodów CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	115
Wykres 1 - Rozkład wieku z podziałem na przedziały wiekowe w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	39
Wykres 2 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od miejsca nabycia choroby	40

Wykres 3 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od pobytu w ZOZ w czasie 12 tygodni przed CDI	41
Wykres 4 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od miejsca liczby antybiotyków stosowanych w czasie 12 tygodni od CDI	45
Wykres 5 Zestawienie grup antybiotyków przyjmowanych w czasie 12 tygodni przed CDI przez pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018	46
Wykres 6 Rozkład BMI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018	52
Wykres 7 Objawy występujące w czasie pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018.....	55
Wykres 8 Przebieg pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018	56
Wykres 9 Leczenie pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018	57
Wykres 10 Rozkład wieku z podziałem na przedziały wiekowe w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	60
Wykres 11 Podział populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 z nawrotem i bez nawrotu CDI w zależności od miejsca nabycia choroby	61
Wykres 12 Porównanie zastosowania wybranych grup antybiotyków w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	73
Wykres 13 Porównanie zastosowania leków immunosupresyjnych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	76

Wykres 14 Porównanie występowania wybranych chorób w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	77
Wykres 15 Porównanie leczenia pierwszego epizodu CDI w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu CDI w oddziałach chorób zakaźnych WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu w latach 2013-2018 w zależności od wystąpienia nawrotu CDI.....	89
Wykres 16 Leczenie pierwszego epizodu CDI z uwzględnieniem dodatkowo zastosowanego metronidazolu w zależności od wystąpienia nawrotu CDI	92