

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Estera Jachowicz

Antimicrobial consumption
and incidence of *Clostridioides difficile* infection
in selected Polish patients population

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. Jadwiga Wójkowska-Mach

Pracę wykonano w Katedrze Mikrobiologii

Kierownik jednostki: prof. dr hab. Magdalena Strus

Kraków, 2022

Spis treści

1. Wykaz skrótów	3
2. Streszczenie	4
3. Summary.....	6
4. Wstęp	8
5. Założenia badawcze i cel pracy	12
5.1. Cele szczegółowe	12
6. Materiały i Metody	14
6.1. Badane populacje	14
6.1.1. Badanie jednośrodkowe:.....	14
6.1.2. Badanie wielośrodkowe:.....	16
6.1.3. Badanie ogólnoeuropejskie:.....	16
6.2. Stosowane definicje, kryteria rozpoznania i pozostałe narzędzia badawcze	17
6.2.1. Przypadek CDI.....	17
6.2.2. Klasyfikacja przypadku HA-CDI lub CA-CDI:	18
6.3. Stosowane współczynniki epidemiologiczne.....	18
6.3.1. Zachorowalność CDI:	18
6.3.2. Konsumpcja antybiotyków	18
6.3.3. Klasyfikacja antybiotyków do grup ATC (ang. Anatomical Therapeutic Chemical):	19
6.3.4. Konsumpcja antybiotyków	19
6.4. Metody statystyczne:.....	20
6.4.1. Badanie przedwypisowego CDI	20

6.4.2.	Badanie powypisowego CDI	20
6.4.3.	Badanie ogólnoeuropejskie.....	21
7.	Wyniki	23
8.	Dyskusja i wnioski	27
9.	Bibliografia.....	31
10.	Spis załączników	36

1. Wykaz skrótów

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical*
CA-CDI - ang. *Community-Associated CDI*
CDI - ang. *C. difficile Infection*
CDT - ang. *C. difficile Transferase Toxin*
DDD - ang. *Defined Daily Dose*
DOT - ang. *Days of Treatment*
ECDC - ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*
ESAC-Net - ang. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*
FMT - ang. *Fecal Microbiota Transplantation*
GDH - dehydrogenaza glutaminianowa
HA-CDI - ang. *Healthcare-Associated CDI*
HPRO - ang. *Hip Arthroplasty*
IDSA - ang. *Infectious Diseases Society of America*
i.v. - łac. *intravenosa*
J01 - antybiotyki do użytku ogólnego
J01C - antybiotyki beta-laktamowe, penicyliny
J01D - inne antybiotyki beta-laktamowe
J01E - sulfonamidy i trimetoprim
J01M - fluorochinolony
J0F - makrolidy, linkozamidy, streptograminy
KPRO - ang. *Knee Arthroplasty*
LOS - ang. *Length of Stay*
LOT - ang. *Length of Treatment*
NAAT - ang. *Nucleic Acid Amplification Test*
NAP1, również B1/NAP1/027 - ang. *North American Pulsed Field Type 1*
NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia
OIT - oddział intensywnej terapii
PCR - ang. *Polymerase Chain Reaction*
PDD - ang. *Prescribed Daily Dose*
pds - ang. *patients days*
SHEA - ang. *Society for Healthcare Epidemiology of America*
TcdA - Toksyna A *C. difficile*
TcdB - Toksyna B *C. difficile*
TESSy - ang. *The European Surveillance System*
UE - Unia Europejska

2. Streszczenie

Clostridioides difficile jest bakterią powszechnie występującą w organizmach ludzi, jednak patogenne szczepy mogą przyczyniać się u niektórych do wystąpienia tzw. biegunek poantybiotykowych, w których głównym czynnikiem narażenia na zakażenie jest przyjmowanie antybiotyków. U ludzi zdrowych główną ochroną przed CDI (ang. *C. difficile* infection) stanowi prawidłowa błona śluzowa wraz z mikrobiotą, która może ulec zaburzeniu podczas przyjmowania antybiotyków. Jako inne istotne czynniki ryzyka wystąpienia CDI wymienia się: wiek, hospitalizację i przebyte operacje. W 2016 r. średnia zachorowalności na CDI w UE wynosiła 2,38/10 000 pacjento-dni (ang. *patients days, pds*), a w Polsce aż 6,2/10 000 pds. W związku z tym, że zakażenia CDI ściśle związane są z antybiotykoterapią, sugeruje się, że CDI mogą być uznane za biomarker poprawności stosowania antybiotyków.

Celem pracy była ocena na poziomie lokalnym, ogólnokrajowym i ogólnoeuropejskim epidemiologii *C. difficile* w kontekście stosowania antybiotyków w profilaktyce i leczeniu. Nadzór nad CDI objął pacjentów przebywających w oddziałach zabiegowych w Szpitalu św. Łukasza w Tarnowie. Dodatkowo pozyskano dane z baz: NFZ oraz ECDC dotyczące występowania CDI oraz przepisywania lub zużycia antybiotyków. Przeanalizowano dane dotyczące: konsumpcji antybiotyków, zachorowalności na CDI, długości hospitalizacji, charakterystyki pacjentów. W badaniu przedwypisowego HA-CDI (ang. *Healthcare-Associated CDI*) stwierdzono, że częstość zakażeń wynosiła 2/1000 pacjentów. Najwyższe zużycie antybiotyków odnotowano w oddziale urologii, gdzie zaobserwowano wysoki udział fluorochinolonów. Wykazano również, że stosowanie fluorochinolonów było silnie dodatnio związane z występowaniem CDI. Wskaźnik zapadalności na powypisowe HA-CDI wynosił 34,4/10 000 pacjentów. Odnotowano, że pacjenci wymagający politerapii w okresie przedoperacyjnym, przyjęci w trybie nagłym, operowani z powodu urazu, wymagający hospitalizacji na OIT czy wymagający opieki długoterminowej po wypisie chorowali istotnie częściej. Ponadto wykazano, że istotnie częściej CDI dotyczyło pacjentów z występującymi innymi zakażeniami oraz pacjentów, którym przepisano antybiotyk w okresie pooperacyjnym. Analiza ogólnoeuropejska wykazała, że w Polsce odsetek antybiotyków przepisywanych ambulatoryjnie był 16,3 razy wyższy niż w środowisku szpitalnym i był to jeden z najwyższych wyników wśród krajów

europejskich. Wykazano wysoką zapadalność na CDI w Polsce (7,6/10 000 pds), kiedy średnia zachorowalność w Europie wyniosła 4,6 przypadków/10 000 pds, Na poziomie europejskim nie wykazano istotnego związku między spożyciem antybiotyków, a częstością występowania CDI. Poszukiwanie rozwiązań problemów tak uniwersalnych, jak zapobieganie i kontrola CDI, wymaga szczegółowych opisów sytuacji lokalnej – oddziału, szpitala bądź regionu biorących pod uwagę lokalne warunki i ograniczenia, bez pominięcia kontekstów narodowych i sposobów organizacji opieki zdrowotnej.

Przedstawione wyniki mają kilka ważnych implikacji dla praktyki klinicznej w Polsce, zwłaszcza w obszarze kontroli zakażeń. Wielochorobowość w okresie przedoperacyjnym i konsumpcja antybiotyków są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia CDI. Tym samym obserwacja potwierdza konieczność wdrożenia skutecznych programów profilaktyki i leczenia zakażeń oraz równoległe zarządzania antybiotykami w polskich szpitalach.

3. Summary

Clostridioides difficile is a common bacteria in humans, but pathogenic strains may contribute to the development of so-called antibiotic diarrhea in which the main factor of exposure to infection is taking antibiotics. In healthy people, the main protection against CDI (*C. difficile* infection) is the normal mucosa along with the microbiota that can be disrupted by antibiotics. Other significant risk factors for CDI occurrence are age, hospitalization, and previous operations. In 2016, the average incidence of CDI in the EU was 2.38 / 10,000 patient-days (pds), and in Poland as much as 6.2 / 10,000 pds. As CDI infections are closely related to antibiotic therapy, it is suggested that CDI may be considered as biomarker of the appropriate antibiotic use.

The aim of the study was to evaluate the local, national and European epidemiology of *C. difficile* in the context of the use of antibiotics in prophylaxis and treatment. Surveillance of CDI covered surgical patients of treatment wards at the St. Łukasz in Tarnów. In addition, data was obtained from the Polish National Health Fund (NHF) and ECDC databases on the presence of CDI and the prescription or use of antibiotics. Data concerning: consumption of antibiotics, incidence of CDI, length of hospitalization, and patient characteristics were analyzed. In the Healthcare-Associated CDI (HA-CDI) local study, the incidence of infections was 2/1000 patients. The highest use of antibiotics was recorded in the urology department, where a high proportion of fluoroquinolones was observed. It has also been shown that the use of fluoroquinolones was strongly positively associated with the occurrence of CDI. The incidence rate of national study HA-CDI was 34.4/ 10,000 patients. It has been reported that patients who required polytherapy in the preoperative period, who were admitted urgently, operated for trauma, who required hospitalization at the ICU or who required long-term care after discharge, significantly have CDI often. It has been shown that CDI was significantly more frequent in patients with other infections and in patients who were prescribed an antibiotic in the postoperative period. The European analysis showed that in Poland the share of outpatient antibiotics consumption was 16.3 times higher than in the hospital environment, which was one of the highest results among European countries. There also was a high incidence of CDI in Poland (7.6 / 10,000 pds), while the average incidence in Europe was 4.6 cases / 10,000 pds. At the European level, no significant relationship was found between the consumption of antibiotics and the

incidence of CDI. It is a confirmation that looking for solutions to problems as universal as CDI prevention and control necessitates detailed descriptions of the local situation and local conditions and limitations.

The presented results have several important implications for clinical practice in Poland, especially in infection prevention and control. Preoperative multimorbidity and antibiotic consumption are associated with an increased risk of CDI. Thus, the observation confirms the need to implement effective infection prevention and control programs as well as the simultaneous antibiotics stewardship in Polish hospitals.

4. Wstęp

Mikrobiota jelitowa to złożony i zróżnicowany ekosystem mikroorganizmów żyjących w przewodzie pokarmowym ludzi i zwierząt. Mikrobiota człowieka składa się z całego spektrum organizmów, w tym bakterii, wirusów i eukariotów, które kolonizują przewód pokarmowy tuż po narodzinach [1]. Mikrobiota odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu. Tworzą ją m.in. mikroorganizmy z rodzaju: *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, czy laseczki z rodzaju *Clostridioides*.

Clostridioides difficile jest Gram-dodatnią, beztlenową, przetrwalnikującą laseczką występującą powszechnie w organizmach ludzi i zwierząt [2]. Szacuje się, że około 5% dorosłych i 15-70% niemowląt jest skolonizowanych przez *C. difficile* [3], lecz tylko niektóre szczepy są patogenne. Patogenność *C. difficile* związana jest z produkcją toksyn: A (*TcdA*) i/lub B (*TcdB*) i/lub binarnej (CDT - ang. *C. difficile* Transferase Toxin) [4].

Szczepy patogenne mogą być przyczyną biegunk poantybiotykowych. Obraz kliniczny CDI (ang. *Clostridioides difficile* Infection) obejmuje bóle brzucha, gorączkę i częste oddawanie kału, w którym mogą pojawić się śluz i krew [5]. Zakażenie *C. difficile* może mieć różny obraz kliniczny: od samoograniczającej się biegunki, przez zapalenie jelita grubego, aż po objawy toksycznego rozszerzenia okrężnicy (łac. *megacolon toxicum*), której następstwem może być perforacja jelita. W badaniu kolonoskopowym stwierdza się wówczas obecność białawych lub żółtawych błon na powierzchni jelita [5]. Główną barierą ochronną przed CDI jest błona śluzowa z prawidłową mikrobiotą oraz wydzielniczymi enzymami i inhibitorami [2], a najważniejszym czynnikiem narażenia na zakażenie jest przyjmowanie antybiotyków [6, 7]. Do antybiotyków o największym ryzyku zachorowania na CDI należy przede wszystkim klindamycyna, która zwiększa ryzyko około 20-krotnie; natomiast często stosowane fluorochinolony, cefalosporyny i karbapenemy zwiększają to ryzyko pięciokrotnie (w porównaniu do osób nieleczonych antybiotykiem) [8]. Przywrócenie mikrobioty chorego do stanu pierwotnego, sprzed antybiotykoterapii, trwa nawet do 2 lat [9]. Oprócz stosowania antybiotyków jako inne istotne czynniki wystąpienia lub nawrotu CDI wskazuje się: wiek powyżej 65 r.ż [10], hospitalizację i przebyte operacje [11]. Dodatkowo, szeroko dyskutowany jest wpływ inhibitorów pomp protonowych oraz H₂ blokerów na ryzyko wystąpienia CDI [10, 12].

Aż 75% wszystkich zakażeń CDI wiąże się z hospitalizacją. HA-CDI (ang. *Healthcare-Associated CDI*) wydłużają hospitalizację i wiążą się z dodatkowymi kosztami [13]. Szacuje się, że 8% pacjentów z CDI nie reaguje na standardową antybiotykoterapię i doświadcza nawrotów zakażenia [13]. Epidemiologia HA-CDI i CA-CDI (ang. *Community-Associated CDI*) różni się, zachorowalność związana z HA-CDI zazwyczaj jest wyższa, co prawdopodobnie ma związek z innym narażeniem na antybiotykoterapię w szpitalu i poza nim. Aż 55,7% pacjentów dostaje antybiotyki podczas hospitalizacji, natomiast antybiotyki z tych grup, które uważa się za narażające na wysokie ryzyko rozwoju CDI (tj. antybiotyki o szerokim spektrum działania), stosuje się nawet u 29,8% pacjentów amerykańskich szpitali [14]. Antybiotyki stosuje się również w opiece ambulatoryjnej, lekarze w Stanach Zjednoczonych w roku 2019 przepisali 251 miliona recept na antybiotyki — co odpowiada 765 recept na 1000 mieszkańców [15].

Ogółem średnia zachorowalności na CDI w Unii Europejskiej wynosiła w 2016 roku 2,38/10 000 pacjento-dni (ang. *patients days, pds*) [13]. Niestety według ECDC (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*) całkowita zachorowalność na HA-CDI w Polsce wynosiła 6,2/10 000 pds, zatem była prawie 3 razy wyższa niż średnia Unii Europejskiej. [13]. Inne polskie dane pochodzące z badań jednośrodkowych, podają zachorowalność CDI w oddziałach intensywnej terapii na poziomie 13/10 000 pds [15] i 10,6/10 000 pds [17]. Jednak tak duże natężenie występowania CDI obserwuje się w Polsce od niedawna.

Hiperwirulentny szczep NAP1 (ang. *North American Pulsed Field Type 1*), znany również jako B1/NAP1/027 lub rybotyp PCR (ang. *Polymerase Chain Reaction*) 027, został pierwszy raz wyizolowany i opisany w latach 2000-2001 [18]. Uznaje się go za przyczynę zmiany epidemiologii CDI i spowodowanie wzrostu zachorowalności, i śmiertelności w Europie oraz na świecie [19]. Szczepy 027 mają zwiększoną oporność na antybiotyki, w tym na metronidazol, wyższą sporotwórczość i toksynotwórczość oraz wytwarzają toksynę binarną [18]. Należy zauważyć, że niezależnie od populacji, w jakiej rozpoznano zakażenie, czy wśród pacjentów hospitalizowanych (HA-CDI), czy pozostających w opiece domowej (CA-CDI) rybotyp 027 był w 2016 roku najczęściej spotykanym (22,9%) rybotypem w Europie [13] oraz w Polsce [20].

Ze względu na ryzyko poważnych powikłań po CDI, istotną rolę odgrywa szybkie i swoiste rozpoznanie zakażenia, wdrożenie izolacji kontaktowej oraz odpowiednie leczenie. Podstawą diagnostyki CDI są testy immunochromatyczne - wykrywające toksyny (w tym testy lateksowe) oraz testy wykrywające dehydrogenazę glutaminianową (GDH), a także testy NAAT (ang. *Nucleic Acid Amplification Test*), w tym testy PCR. Wykonanie tylko testu wykrywającego GDH jest niewystarczające do postawienia diagnozy – GDH jest enzymem wytwarzanym przez toksynogenne, ale też nietoksynogenne szczepy *C. difficile*, zatem należy potwierdzić obecność toksyny w kale. Test NAAT służy jedynie do potwierdzenia etiologii zakażenia i nie powinien być stosowany samodzielnie [18]. Wyjątek stanowią pacjenci z niedrożnością jelit, od których trudno uzyskać właściwy materiał do badań, a wymaz z odbytu pozwala jedynie na wykonanie badań z użyciem metod biologii molekularnej lub posiewu bezpośredniego [21].

Standardowa terapia CDI obejmuje podawanie antybiotyków. Według rekomendacji IDSA z 2021 roku jako lek pierwszego wyboru podczas pierwszego epizodu CDI podaje się przez 10 dni dwa razy dziennie 200mg fidaksozyny, alternatywnie doustnie 125 mg cztery razy dziennie przez 10 dni wankomycyny. Metronidazol stosuje się tylko w łagodnych przypadkach zakażenia leczonego w warunkach ambulatoryjnych lub gdy wspomniane antybiotyki są niedostępne [22]. W przypadku łagodnych postaci CDI skuteczność wankomycyny i metronidazolu jest porównywalna; jednak w przypadku ciężkich zakażeń wykazano, że stosowanie wankomycyny jest bardziej skuteczne [23]. Problem może jednak stanowić cena dostępnej na polskim rynku fidaksozyny pod nazwą handlową „Dificlor”. Koszt terapii 1 pacjenta, tj. 20 tabletek, w obecnej chwili przekracza 10 000 zł [24]. W najnowszym opracowaniu Infectious Diseases Society of America (IDSA) oraz Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) z roku 2021 jako inną rekomendowaną metodę leczenia CDI, w przypadku pacjentów, u których doszło do wielokrotnych nawrotów, a leczenie antybiotykami zawiodło podano FMT (ang. Fecal Microbiota Transplantation) oraz zastosowanie Bezlotoksumabu *i.v.* (łac. *intravenosa*) [22]. FMT polega na przeniesieniu mikrobioty kałowej ze zdrowego, przebadanego dawcy do biorcy, co ma przywrócić zakłóconą równowagę mikrobioty u biorcy [25]. Natomiast w produkcie Bezlotoksumab zawarte są immunoglobuliny IgG1, przeciwciała wiążą się z toksyną B *C. difficile* i neutralizują jej wpływ na komórki. Jednak przeciwciała te nie wiążą się ani z toksyną binarną ani z toksyną A *C. difficile* [26].

Dla oceny skuteczności działań podejmowanych w ochronie zdrowia ogromne znaczenie ma nadzór nad stosowaniem antybiotyków, tzw. „Antibiotic Stewardship Program”, a w tym również pomiar zużycia antybiotyków. Wiarygodna analiza opiera się na jednorodnych wskaźnikach nie tylko w obrębie jednej placówki, ale też grupie podmiotów leczniczych. Zużycie antybiotyków można określić na podstawie: udziału procentowego (czyli odsetek chorych leczonych lekami danej grupy w populacji pacjentów), długości leczenia wyrażanej w liczbie dni, w których pacjent otrzymywał przynajmniej jeden lek (LOT - ang. *Length of Treatment*) lub sumarycznej liczbie dni uwzględniającej stosowanie terapii skojarzonej (DOT- ang. *Days of Treatment*), poprzez liczby definiowanych dawek dobowych (DDD - ang. *Defined Daily Dose*) lub przepisywanych dawek dobowych (PDD - ang. *Prescribed Daily Dose*) [27]. Rekomendowaną przez WHO oraz ECDC i najczęściej stosowaną metodą oceny zużycia antybiotyków jest analiza z wykorzystaniem DDD, czyli przypuszczalna średnia dobową podtrzymująca dawka leku podawana osobie dorosłej (70 kg) w terapii podstawowego wskazania tego leku i przy określonej drodze podania [28].

W związku z tym, że ryzyko rozwoju zakażenia CDI ściśle związane jest z antybiotykoterapią, sugeruje się, że zakażenia *C. difficile* mogą być uznane za biomarker jakości gospodarowania antybiotykami [29]. Jest to również zgodne z polskimi danymi, gdzie wykazano, że konsumpcja antybiotyków jest bardzo wysoka, przy jednocześnie wysokiej zachorowalności związanej z CDI [30, 31].

5. Założenia badawcze i cel pracy

Stosunkowo dużo wiemy o biologii *C. difficile*, a w ostatnich latach rozwinięto prace nad wysoko swoistą i czułą diagnostyką, ale mimo tego badania prowadzone w wielu krajach w Europie i na świecie potwierdzają, że na przestrzeni czasu znacząco pogorszyła się epidemiologia CDI. Problem zakażeń *C. difficile* jest ogromnym wyzwaniem dla nowoczesnej medycyny, a w związku z obserwowanym ścisłym związkiem pomiędzy poantybiotykową dysbiozą, a CDI niekiedy proponuje się, aby jako jedną z miar jakości nadzoru nad stosowaniem antybiotyków była epidemiologiczna miara gęstości zachorowań na CDI [29].

Jednak przy braku analiz dotyczących epidemiologii CDI w poszczególnych populacjach pacjentów, jak np. pacjenci operowani, trudno odpowiedzieć jednoznacznie na pytanie, czy na poziomie ponadlokalnym stosowanie CDI jako miary nadzoru jakości zarządzania antybiotykami jest zasadne.

Zatem opisanie zjawiska epidemiologii CDI pacjentów po wybranych typach zabiegów operacyjnych - z uwzględnieniem nadzoru przed-wypisowego oraz po-wypisowego (pacjenci ortopedyczni) oraz globalne spojrzenie na epidemiologię zakażeń w Europie może mieć ogromne znaczenie. Celem pracy była ocena lokalnej (jednoośrodkowej), ogólnokrajowej i ogólnoeuropejskiej epidemiologii *Clostridioides difficile* w kontekście stosowania antybiotyków w profilaktyce i leczeniu.

5.1. Cele szczegółowe

1. Opisanie epidemiologii CDI u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach zabiegowych za pomocą współczynników epidemiologicznych, takich jak: zachorowalność skumulowana i gęstość zachorowań.
2. Ocena związku między występowaniem CA-CDI i HA-CDI w warunkach szpitalnych oddziałów zabiegowych.
3. Analiza stosowania antybiotyków u pacjentów oddziałów zabiegowych, z uwzględnieniem antybiotyków stosowanych w terapii i w profilaktyce okołoperacyjnej.
4. Ocena korelacji całkowitego spożycia wybranych grup antybiotyków z natężeniem występowania HA-CDI.

5. Określenie epidemiologii powypisowego-CDI w odniesieniu do charakterystyki pacjenta po endoprotezoplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
6. Określenia ambulatoryjnej konsumpcji antybiotyków u pacjentów po endoprotezoplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
7. Określenie gęstości zapadalności na CA-CDI oraz HA-CDI w krajach Unii Europejskiej w kontekście konsumpcji wybranych grup antybiotyków w warunkach ambulatoryjnych i opieki szpitalnej.

6. Materiały i Metody

6.1. Badane populacje

6.1.1. Badanie jednośrodkowe:

Nadzór nad CA-CDI i przedwypisowym HA-CDI objął 68 580 pacjentów oddziałów zabiegowych dla dorosłych w jednym z największych szpitali klinicznych w południowej Polsce, Szpitalu Wojewódzkim św. Łukasza w Tarnowie, w latach 2012-2016. Szpital prowadził leczenie zamknięte w 22 oddziałach, z czego 11 miało charakter zabiegowy. W szpitalu działało m.in. sześć oddziałów chirurgicznych: ogólny, onkologiczny, neurochirurgii, ortopedii i urologii oraz oddział położniczo-ginekologiczny, ogółem 709 łóżek tzw. „ostrych”.

Przeanalizowano dane dotyczące:

- konsumpcji antybiotyków
- zachorowalności na CDI
- długości hospitalizacji

W szpitalu obowiązywały jednolite zasady dotyczące okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej, które w zależności od rodzaju operacji były stosowane według różnych schematów, tj. w zależności od rodzaju zabiegu chirurgicznego, trybu przygotowania pacjenta do zabiegu i implantów:

(I) Schemat I: procedury: czyste, czyste-skażone, inne niż wskazane poniżej: cefazolina *i.v.* (łac. *intravenosa*) - w dawce 1 lub 2 g (w zależności od masy ciała pacjenta) do 30 min przed nacięciem skóry, dawkę powtarzano, jeśli zabieg trwał dłużej niż 3 h. Antybiotyk był stosowany i podawany tylko w sali operacyjnej;

(II) Schemat II: zabiegi czyste mikrobiologicznie: przeszczep naczyniowy, operacja przepukliny z użyciem siatki, mastektomia, operacje układu limfatycznego, implantologia i operacje kręgosłupa, cholecystektomia: cefazolina *i.v.* w dawce 1 lub 2 g (w zależności od masy ciała pacjenta) do 30 min przed nacięciem skóry, dawkę powtarzano w przypadku zabiegu dłuższego niż 3 h; kontynuowano podawanie antybiotyku w oddziale: 1 dawka 8 h po ostatniej i kontynuowano podawanie leku co 8 h. Antybiotyki podawano w oddziale **do 48 h** po zabiegu;

(III) Schemat III:

A) zabiegi planowe: operacja jelita grubego i/lub cienkiego, gastrektomia, resekcja trzustki: cefazolina *i.v.* w dawce 1 lub 2 g (w zależności od masy ciała pacjenta) do 30 min przed nacięciem skóry, dawkę powtarzano w przypadku zabiegu dłuższego niż 3 h + metronidazol *i.v.* w dawce 0,5 g min. 1 h przed nacięciem skóry, dawkę metronidazolu powtarzano w przypadku zabiegu dłuższego niż 6 h; podawanie antybiotyku kontynuowano w oddziale: 1 dawka 8 h po ostatniej i kontynuowano podawanie leku co 8 h. Antybiotyki podawane w oddziale **do 72 h** po zabiegu;

B) zabiegi planowe: układu moczowego, przezcewkowa elektroresekcja gruczołka prostaty, pyelolithotomia: cefazolina *i.v.* w dawce 1 lub 2 g (w zależności od masy ciała pacjenta) do 30 min przed nacięciem skóry, dawkę powtarzano, jeśli zabieg trwał dłużej niż 3 h + ciprofloksacyna *i.v.* w dawce 0,4 g min. 1h przed nacięciem skóry dawkę ciprofloksacyny powtarzano, jeśli zabieg trwał dłużej niż 7 h; kontynuowano podawanie antybiotyku w oddziale: 1 dawka cefazoliny *i.v.* 8 h po ostatniej i kontynuowano podawanie leku co 8 h, ciprofloksacyna 12 h po ostatniej dawce, i kontynuowano podawanie leku co 12 h. Antybiotyki podawane w oddziale **do 72 h** po zabiegu;

C) zabiegi planowe: implantacja, artroplastyka rewizyjna: cefazolina *i.v.* w dawce 1 lub 2 g (w zależności od masy ciała pacjenta) do 30 min przed nacięciem skóry, dawkę cefazoliny powtarzano, jeśli zabieg trwał dłużej niż 3 h + klindamycyna dożylnie, w dawce 0,3 g lub 0,6 g (w zależności od pacjenta masy ciała) lub wankomycyny w dawce 0,6 lub 1,0 g (w zależności masy ciała pacjenta) ok. 1–2 h przed nacięciem skóry. Dawkę klindamycyny/wankomycyny powtarzano, jeśli zabieg trwał dłużej niż 6 h; następnie kontynuowano podawanie antybiotyku w oddziale: 1 dawka odpowiednio (cefazolina+klindamycyna lub cefazolina + wankomycyna) 8 godzin po ostatniej dawce i kontynuowano podawanie leków co 8 h. Antybiotyki podawane w oddziale **do 72 h** po zabiegu.

Wykorzystanie danych zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego nr 122.6120.118.2016 z dnia 25.05.2016, Załącznik nr 1. Wszystkie dane wprowadzone do elektronicznej bazy danych i przeanalizowane w tym badaniu zostały wcześniej zanonimizowane.

6.1.2. Badanie wieloośrodkowe:

Z baz danych NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) pozyskano dokumentację wszystkich pacjentów, którzy mieli wykonaną endoprotezoplastykę stawu biodrowego lub kolanowego w 2017 roku, grupa badana obejmowała wyłącznie operacje finansowane przez NFZ. Wykluczono operacje wykonywane u osób poniżej 18 roku życia (n=36). Ostatecznie do analizy włączono 83 525 przypadków artroplastyki stawu biodrowego (HPRO - ang. Hip Arthroplasty) i kolana (KPRO - ang. Knee Arthroplasty). Przeanalizowano dane demograficzne (wiek, miejsce zamieszkania) i kliniczne (choroby współistniejące, rodzaj operowanego stawu), przyczynę operacji (pierwotna, rewizyjna), liczbę przepisanych grup leków, LOS (ang. Length of Stay), pobyt w OIT (oddział intensywnej terapii), rozpoznanie różnych form zakażeń pooperacyjnych, realizację opieki długoterminowej po operacji, zachorowalności na CDI oraz liczby wypisanych recept na antybiotyki (uwzględniając te przy wypisie ze szpitala oraz wypisane w **30-dniowym** okresie pooperacyjnym).

Jako politerapię zakwalifikowano przyjmowanie leków z 5 lub więcej grup z kodem ATC (ang. Anatomical Therapeutic Chemical). Pod uwagę zostały wzięte tylko leki dostępne na receptę.

Wykorzystanie danych zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego nr 1072.6120.149.2020 z dnia 25.06.2020, Załącznik nr 2. Wszystkie dane wprowadzone do elektronicznej bazy danych i przeanalizowane w tym badaniu zostały wcześniej zanonimizowane.

6.1.3. Badanie ogólnoeuropejskie:

Analizę dla roku 2016 przeprowadzono z wykorzystaniem bazy danych zebranych przez ECDC w ramach ogólnoeuropejskich projektów badawczych na podstawie publicznie dostępnych danych:

- a) Bazy danych o zużyciu środków przeciwdrobnoustrojowych - ESAC-Net (ang. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*) [32].
- b) Danych dotyczących zużycia antybiotyków z Europejskiego Systemu Nadzoru – TESSy (ang. *The European Surveillance System*) [33].
- c) Danych dotyczących zachorowalności na CDI [13].

ECDC jest agencją pod pieczęcią Unii Europejskiej (UE), której zadaniem jest wzmocnienie europejskiej ochrony przed chorobami zakaźnymi. Podstawowe funkcje agencji obejmują szerokie spektrum działań nad nadzorem epidemiologicznym i doradztwem naukowym. ECDC organizuje również szkolenia w zakresie zdrowia publicznego [34].

Na potrzeby analiz ogólnoeuropejskich dane dotyczące populacji uzyskiwano z Eurostatu, czyli urzędu statystycznego UE, baza "Demographic balance and crude rate". Do obliczeń wykorzystano liczbę populacji na pierwszy dzień stycznia każdego analizowanego roku. Współczynnik zgłoszeń (ang. *notification rates*) obliczono na podstawie liczby zgłoszonych i potwierdzonych przypadków, podzielonych przez oficjalne szacunki Eurostatu dotyczące liczby ludności w danym kraju na dany rok pomnożoną przez 100 000 [35].

6.2. Stosowane definicje, kryteria rozpoznania i pozostałe narzędzia badawcze

6.2.1. Przypadek CDI

Przedwypisowy przypadek CDI musiał spełnić co najmniej jeden z następujących kryteriów [36]:

- (1) biegunkowe stolce lub toksyczne rozdęcie okrężnicy i dodatni wynik testu laboratoryjnego na obecność toksyny A lub B *C. difficile* w stolcu lub wykrycie drobnoustroju *C. difficile* wytwarzającego toksynę w stolcu poprzez hodowlę lub innymi środkami, np. pozytywny wynik PCR (ang. *Polymerase Chain Reaction*);
- (2) rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy ujawnione w endoskopii dolnego odcinka przewodu pokarmowego;
- (3) histopatologia okrężnicy charakterystyczna dla zakażenia *C. difficile* (z biegunką lub bez) na próbce uzyskanej podczas endoskopii, kolektomii lub autopsji.

Powypisowy przypadek CDI był rozpoznawany i kwalifikowany przez lekarza w opiece pooperacyjnej w trakcie wizyty ambulatoryjnej albo w momencie przyjęcia do szpitala.

6.2.2. Klasyfikacja przypadku HA-CDI lub CA-CDI:

CA-CDI zdefiniowano jako przypadek CDI z wystąpieniem objawów (1) poza placówkami służby zdrowia i bez wcześniejszego wypisu z placówki w ciągu ostatnich 12 tygodni lub (2) w dniu przyjęcia do placówki lub następnego dnia (przy jednoczesnym braku przebywania w zakładzie opieki zdrowotnej w ciągu ostatnich 12 tygodni).

HA-CDI zdefiniowano jako przypadek CDI z wystąpieniem objawów — (1) trzeciego dnia lub później po przyjęciu do placówki opieki zdrowotnej lub (2) w ciągu czterech tygodni od wypisu z placówki [37].

6.3. Stosowane współczynniki epidemiologiczne

6.3.1. Zachorowalność CDI:

1. Zachorowalność skumulowaną występowania CDI obliczano jako: liczba przypadków HA-CDI/liczbę przyjęć u pacjentów operowanych – badanie jednośrodkowe lub liczba przypadków CDI/liczbę przyjęć u pacjentów operowanych – badanie ogólnokrajowe, dane z rejestru powypisowego. Wartość podano w przeliczeniu na 100.
2. Gęstość zachorowań występowania CDI obliczano jako: liczba przypadków HA-CDI/10 000 pacjento-dni (pds) – badanie jednośrodkowe, dane z rejestru przedwypisowego oraz badanie ogólnoeuropejskie na podstawie raportu ECDC *Healthcare-associated infections: Clostridium difficile infections* [13].

6.3.2. Konsumpcja antybiotyków

Antybiotyki to leki, które zwalczają zakażenia bakteryjne u ludzi i zwierząt, zabijając drobnoustroje lub wpływając na ich metabolizm i namnażanie [38]. W niniejszej pracy zrezygnowano z podziału na antybiotyki i chemioterapeutyki.

6.3.3. *Klasyfikacja antybiotyków do grup ATC (ang. Anatomical Therapeutic Chemical):*

Dla przejrzystości określania grup antybiotyków w pracy użyto klasyfikacji wybranych środków przeciwdrobnoustrojowych wg metodologii WHO [39]. Uwzględniono jedynie antybiotyki do stosowania ogólnoustrojowego — w analizach nie uwzględniono także leków przeciwwirusowych, przeciwpłatkowych ani przeciwwirusowych.

Poszczególne antybiotyki opisano wg grup na:

J01 - antybiotyki do użytku ogólnego

J01C - antybiotyki beta-laktamowe, penicyliny

J01D - inne Antybiotyki beta-laktamowe

J01E - sulfonamidy i trimetoprim

J01M - fluorochinolony

J0F - makrolidy, linkozamidy, streptograminy

6.3.4. *Konsumpcja antybiotyków*

Dla opisanie natężenia zużycia antybiotyków zastosowano:

1. DDD (ang. *Defined Daily Dose*) - definiowana średnia dobową podtrzymująca dawka leku podawana osobie dorosłej (70 kg) w terapii podstawowego wskazania tego leku i przy określonej drodze podania [28].
2. DDD/1000 dni pobytu (ang. pds-patients days). Zużycie ogółem oraz według grup: fluorochinolonów, beta-laktamów, makrolidów, linkozamidów i streptogramin wyrażone jako DDD na 1000 pacjentów i na dzień - badanie jednośrodkowe.
3. Preskrypcje stanowiły dane dotyczące liczby przepisywanych antybiotyków przy wypisie ze szpitala lub w opiece ambulatoryjnej w 30-dniowym okresie pooperacyjnym z wykorzystaniem systemu ATC. Skojarzoną antybiotykoterapię zdefiniowano jako przepisanie dwóch lub więcej różnych antybiotyków.

4. Wskaźnik jakości stosowania antybiotyków opracowano, zgodnie z metodologią ECDC jako stosunek spożycia antybiotyku o szerokim spektrum działania do spożycia antybiotyku o wąskim spektrum działania tj.
$$\frac{(J01(CR+DC+DD+(F-FA01)))}{(J01(CE+DB+FA01))}$$
.

W analizach zużycia antybiotyków w szpitalach i opiece ambulatoryjnej w krajach Unii Europejskiej wykorzystano dane z Europejskiego Systemu Nadzoru — TESSy, agregujące dane z Austrii, Belgii, Chorwacji, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Węgier, Irlandii, Włoch, Łotwy, Litwy, Malty, Holandii, Polski, Słowenii, Hiszpani i Wielkiej Brytanii — Szkocji) i opublikowane przez ECDC.

Dodatkowo dla potrzeb opisu populacji pacjentów hospitalizowanych posługiwano się miarą długości pobytu w szpitalu - LOS (ang. *Length of Stay*), wyrażoną w dniach [40].

6.4. Metody statystyczne:

W przedstawionych badaniach użyto następujących metod statystycznych:

6.4.1. Badanie przedwypisowego CDI

Występowanie CDI wyrażono jako CDI/10 000 pds. Dodatkowo została przeprowadzona regresja liniowa, w której zmienną zależną była częstość występowania CDI, a zmienną niezależną było stosowanie antybiotyków (DDD/1000 pds); analiza została wykonana z podziałem na grupy antybiotyków (J01, J01M i J01D). Dla zmiennych porządkowych i nominalnych zastosowano test chi-kwadrat Pearsona (χ^2).

Analiza statystyczna danych została przeprowadzona za pomocą oprogramowania SPSS (SPSS—Pakiet Statystyczny dla Nauk Społecznych, STATISTICS 24, Armonk, NY, USA).

6.4.2. Badanie powypisowego CDI

Występowanie CDI wyrażono jako CDI/1000 pacjentów i porównano w odniesieniu do cech demograficznych oraz opisu wskaźnika hospitalizacji

(endoprotezoplastyki stawu kolanowego lub biodrowego), a także do preskrypcji antybiotyków w okresie poszpitalnym za pomocą testu χ^2 .

Ponadto zastosowano wielozmienną regresję logistyczną do oceny siły związku między CDI, a wybranymi czynnikami ryzyka. Zmienne niezależne zostały wybrane na podstawie: (a) istotności różnicy w częstości występowania CDI oraz (b) czynników, które można powiązać z zachorowalnością na CDI na podstawie danych literaturowych i doświadczenia własnego. Wszystkie analizy zostały wykonane w IBM SPSS Statistics 26 (PS IMAGO PRO, Predictive Solutions Sp. z o.o.).

6.4.3. Badanie ogólnoeuropejskie

W celu zweryfikowania statystycznej istotności zależności między stosowaniem antybiotyków w opiece ambulatoryjnej i szpitalnej (wyrażonej w DDD/1000 mieszkańców na dobę) a zachorowalnością i/lub gęstością zachorowalności na CDI w 2016 roku wykorzystano współczynniki korelacji Pearsona. W celu wyznaczenia modelu predykcyjnego z 95% pewnością opracowano model najmniejszych kwadratów. Modele te wykonano dla zmiennych wykazujących istotne korelacje, tj. całkowite spożycie środków przeciwbakteryjnych do stosowania ogólnoustrojowego w sektorze szpitalnym/ambulatoryjnym oraz spożycie środków przeciwbakteryjnych beta-laktamowych (grupa J01D) w sektorze szpitalnym/ambulatoryjnym.

Dodatkowo wszystkie testy statystyczne obliczono przy 95% statystycznym przedziale ufności, tj. na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Do analizy statystycznej liczb porządkowych, demograficznych lub danych dychotomicznych obliczano podstawowe miary statystyczne, takie jak mediana, 95% przedział ufności (95% CI), minimum i maksimum.

Wyniki prac zostały przygotowane w formie artykułów i opublikowano w czasopismach obecnych w bazie Scopus/ Web of Science/ PubMed o łącznym współczynniku oddziaływania (ang. *Impact Factor*) 12,157; suma punktacji ministerialnej (Ministra Edukacji i Nauki); 250 (na podstawie [41]). Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich pracach.

Estera Jachowicz, Marta Wałaszek, Grzegorz Sulimka, Andrzej Maciejczak, Witold Zieńczuk, Damian Kołodziej, Jacek Karaś, Monika Pobiega, Jadwiga Wójkowska-Mach: Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients. *Microorganisms* 2020, 8, 810; doi:10.3390/microorganisms8060810

Praca oryginalna IF: 4,128, MeiN: 40

Estera Jachowicz, Agnieszka Pac, Anna Różańska, Barbara Gryglewska, Jadwiga Wójkowska-Mach: Post-discharge *Clostridioides difficile* infection among patients after hip and knee arthroplasties in Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 3155. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063155>

Praca oryginalna IF: 3,39, MeiN: 140

Estera Jachowicz, Anna Różańska, Monika Pobiega, Mariusz Topolski, Jadwiga Wójkowska-Mach: Consumption of Antibiotics and Epidemiology of *Clostridioides difficile* in the European Union in 2016—Opportunity for Practical Application of Aggregate ECDC Data. *Antibiotics* 2020, 9, 127; doi:10.3390/antibiotics9030127

Praca oryginalna IF: 4,639, MeiN: 70

7. Wyniki

W analizie CA-CDI oraz przedwypisowego HA-CDI w szpitalu wieloprofilowym św. Łukasza w Tarnowie, w badanym okresie w oddziałach chirurgicznych przebywało łącznie 69 580 pacjentów, z których większość hospitalizowanych była w oddziałach położniczo-ginekologicznych (23,6% ogółu) oraz chirurgii ogólnej (23,1% ogółu). Średnia długość pobytu (LOS) była istotnie zależna od typu oddziału ($p < 0,0001$) i wyniosła 4,8 dnia. Wystąpiła również statystycznie istotna różnica między liczbą dni pobytu w szpitalu wpływającymi do wystąpienia pierwszych objawów HA-CDI w zależności od typu oddziału, na którym przebywał pacjent ($p < 0,0001$).

W sumie zidentyfikowano 197 przypadków CDI, z czego 147 (72,4%) to HA-CDI. Najwięcej przypadków CA-CDI stwierdzono w oddziałach chirurgii ogólnej (32,6%) i urologii (17%), częstość CA-CDI wynosiła 0,7/1000 pacjentów. HA-CDI rozpoznano średnio w 14 dobie pobytu, a częstość występowania CDI wynosiła 2/1000 pacjentów (4,4/10 000 pds). Najwyższy odsetek HA-CDI wśród wszystkich przypadków CDI zaobserwowano w oddziale urologii, które stanowiły 83,1% wszystkich przypadków CDI, również najwyższą zachorowalność na HA-CDI odnotowano w oddziale urologii – 0,7% (18,0/10 000 pds). Wykazano istotną dodatnią korelację między CA-CDI i HA-CDI oraz między liczbą hospitalizowanych pacjentów, a HA-CDI.

W trakcie 5-letniego badania zużycie antybiotyków we wszystkich oddziałach osiągnęło ogółem 244 395 DDD (0,18 DDD/1000 pds), najniższe było w oddziale neurochirurgii (0,46 DDD/1000 pds), a najwyższe w oddziale urologii (0,84 DDD/1000 pds). Zaobserwowano najwyższy udział fluorochinolonów (grupa J01M) w oddziale urologii, co stanowiło 49,5% wszystkich antybiotyków, podczas gdy ich średni udział w innych badanych oddziałach wyniósł 17,8%. Wykazano, że stosowanie antybiotyków fluorochinolonów (grupa J01M) było silnie dodatnio związane z występowaniem HA-CDI (R^2 0,915). Nie stwierdzono zależności prostoliniowej w analizie między zużyciem beta-laktamów J01D (F 0,079; p 0,793; R^2 0,01), a występowaniem HA-CDI. Epidemiologia CDI w badanych oddziałach różniła się od danych z Europy, nie tylko pod względem zapadalności, ale także pod względem ogólnych trendów sezonowych: stwierdzono wyższą zapadalność jesienią oraz w kwietniu i maju.

Do analizy na poziomie ogólnopolskim włączono 83 525 pacjentów poddanych zabiegowi artroplastyki stawu biodrowego (HPRO) lub kolana (KPRO). Odnotowano 192 przypadków CDI, w tym 160 przypadków po HPRO (0,3/1000 pacjentów) i 32 po KPRO (0,1/1000 pacjentów). Współczynnik zapadalności na CDI wynosił 34,4/10 000 pacjentów (7,7/100 000 pds). Odnotowano, że pacjenci wymagający politerapii w okresie przedoperacyjnym chorowali istotnie częściej niż pacjenci bez takiej terapii: 2,8/1000 pacjentów vs. 1,8/1000 pacjentów. Podobnie u pacjentów operowanych z powodu urazu: istotnie częściej obserwowano u nich CDI (7,9/1000 pacjentów) niż u operowanych z powodu zwyrodnienia (1,2/1000 pacjentów) lub powikłania (3,2/1000 pacjentów). Dodatkowo, wykazano, że u pacjentów przyjętych w trybie nagłym zapadalność na CDI wynosiła 4,6/1000 pacjentów i była istotnie wyższa niż u osób przyjmowanych do zabiegów planowych (1,7/1000 pacjentów). CDI dotyczyło częściej niewielkiej grupy pacjentów, u których przyczynę operacji zakwalifikowano jako „inną” (6,7/1000 pacjentów). Zaobserwowano, że istotnie częściej CDI dotyczyło pacjentów z grupy wymagającej hospitalizacji w OIT (44,8/1000 pacjentów) niż pacjentów nie przebywających w tym oddziale (2,1/1000 pacjentów). Również pacjenci, którzy wymagali opieki długoterminowej po wypisie chorowali częściej niż pozostali pacjenci odpowiednio: 15,6/1000 vs. 2,2/1000. Wykazano, że istotnie częściej CDI dotyczyło pacjentów z występującymi innymi zakażeniami w okresie po wypisie; wskaźnik zapadalności wyniósł u nich 27/1000 pacjentów.

Receptę na antybiotyk bądź antybiotyki przy wypisie otrzymało ogółem 3531 osób. Zachorowalność CDI w tej grupie wynosiła 3,1/1000 pacjentów i była nieistotnie wyższa, niż w przypadku pacjentów, którym nie przepisano antybiotyku (2,3/1000 pacjentów).

W 30-dniowym okresie pooperacyjnym co najmniej jeden antybiotyk przepisano 763 osobom i u tych pacjentów częściej niż u pacjentów bez antybiotykoterapii rozpoznano CDI: 55,0/1000 pacjentów vs. 1,8/1000 pacjentów. Zachorowalność CDI wzrastała wraz z liczbą zrealizowanych recept; częstość przy 1 recepcie wynosiła 53,9/1000 pacjentów, z więcej niż 1 preskrypcją 57,8/1000 pacjentów. Zachorowalność CDI po wypisaniu ze szpitala była istotnie zależna od klasy przepisanego antybiotyku; najwięcej osób miało rozpoznane CDI po zażywaniu antybiotyków z grupy innych beta-laktamów (97,0/1000 pacjentów), beta-laktamów, w tym penicylin (58,8/1000 pacjentów) i fluorochinolonów (45,5/1000 pacjentów).

W analizie wieloczynnikowej istotne okazały się: wiek (65 lat i więcej, OR 1,78; 95%CI 1,16–2,73), pobyt na OIT (OR 13,17; 95%CI 7,95–21,81), uraz jako przyczyna operacji (OR 3,44; 95%CI 2,37–4,98), długość pobytu w szpitalu powyżej 7 dni (OR 1,62; 95%CI 1,19–2,2), HAI (ang. *Healthcare-Associated infections*) inne niż CDI (OR 3,58; 95%CI 2,15–5,94) oraz przyjmowanie beta-laktamów (OR 4,18; 95%CI 2,04–8,57) i innych beta-laktamów (OR 6,41; 95%CI 3,15–13,02) i/lub fluorochinolonów (OR 2,80; 95%CI 1,42–5,54) w okresie 30 dni po wypisie.

Analiza ogółouropejska pozwoliła na ocenę możliwości wykorzystania danych zagregowanych dotyczących: zachorowalności na CDI i spożycia antybiotyków dla identyfikacji obszarów zdrowia publicznego, które wymagają interwencji na poziomie unijnym.

W analizie tej wykazano, że w Polsce odsetek antybiotyków przepisywanych ambulatoryjnie jest 16,3 razy wyższy niż w środowisku szpitalnym (27,0 DDD vs. 1,79 DDD) i jest to jeden z najwyższych wyników wśród badanych krajów europejskich. Średnie łączne zużycie antybiotyków w Europie podczas leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego wyniosło 20,4 DDD (zakres 11,04–39,69). W Europie w opiece ambulatoryjnej stosowano 10 razy więcej antybiotyków niż w szpitalach: 18,6 DDD vs. 1,9 DDD. Rozbieżność zużycia antybiotyków była szczególnie duża dla leków z grup linkozamidów i streptogramin: 3,04 DDD (ambulatoryjne) vs. 0,15 DDD (szpital). Łącznie 44,9% antybiotyków stosowanych w opiece ambulatoryjnej stanowiły antybiotyki o szerokim spektrum działania. Stwierdzono istotny związek między grupą przepisanych antybiotyków, a ich spożyciem ($p < 0,001$). Im więcej przepisanych antybiotyków o szerokim spektrum działania, np. innych beta-laktamów (grupa ATC J01D) do stosowania ogólnoustrojowego, tym wyższa sprzedaż antybiotyków w badanych krajach Europejskich ($r = 0,746$; $p < 0,01$).

Wykazano, że zapadalność na CDI w Polsce była jedną z najwyższych wśród badanych krajów (7,6/10 000 pds). Natomiast średnia zachorowalność w Europie na CDI wyniosła 4,6 przypadków/10 000 pds, wyższa w sektorze szpitalnym niż poza nim: 3,7/10 000 pds vs. 0,9/10 000 pds. Na poziomie europejskim nie wykazano istotnego związku między spożyciem antybiotyków, a częstością występowania CDI. Stwierdzono brak związku między wielkością zużycia antybiotyków, a zachorowalnością na CDI

niezwiązanych z leczeniem szpitalnym. Mimo większego zużycia antybiotyków w leczeniu ambulatoryjnym w Europie, CA-CDI występowało 2,9 razy rzadziej niż HA-CDI: 0,81/10 000 pds vs. 2,38/10 000 pds.

8. Dyskusja i wnioski

Dostępne dane ECDC za 2016 rok opisują zapadalność na CDI w Polsce jako trzykrotnie wyższą od średniej europejskiej: 6,18 vs. 2,38/10 000 pds [13]. Przedstawione badania zdają się potwierdzać te dane. W przypadku polskich pacjentów chirurgicznych stwierdzono bardzo wysoką zachorowalność na CDI. Zaobserwowano, że przedwypisowa zapadalność na CDI wynosiła 4,4/10 000 pds, a powypisowa 7,7 przypadków/100 000 pds. Wysoka zapadalność występowania przedwypisowego HA-CDI w przedstawionym badaniu wydaje się typową sytuacją, potwierdzoną przez innych badaczy [43], jednakże podkreśla jednocześnie konieczność przeprowadzenia badań na większą skalę. Na podstawie zebranych danych można stwierdzić, że HA-CDI dotyczyło nawet 4,5% objętych badaniem pacjentów chirurgicznych, natomiast dane literaturowe dotyczące zakażeń miejsca operowanego wskazują na 1,1%-2,6% odsetek pacjentów, u których rozpoznaje się zakażenie miejsca operowanego [44].

Czynniki predysponujące do rozwoju CDI można podzielić na dwie kategorie: stan zdrowia pacjenta oraz wystąpienie czynników, które zaburzają naturalną mikrobiotę jelit (np. antybiotyki). Fakt, że ryzyko CDI wzrasta wraz z wiekiem i pogarszającym się stanem ogólnym, chociażby, gdy pacjenci wymagają opieki długoterminowej, potwierdzają inni autorzy [16, 45]. Należy również zwrócić uwagę na to, że środki przeciwdrobnoustrojowe to jedno z najczęściej przepisywanych leków w opiece długoterminowej [46]. Dlatego nie dziwi fakt, że biegunka związana z *C. difficile* występuje często u starszych pacjentów, a CDI zidentyfikowano jako najczęstszą przyczynę biegunek w zakładach opieki długoterminowej [47].

Jako inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia CDI można wymienić postępowanie okołooperacyjne, zwłaszcza przedłużony pobyt w szpitalu i konieczność pobytu na OIT (oddział intensywnej terapii). Według danych literaturowych CDI jest jednym z najczęstszych przyczyn zakażeń szpitalnych na OIT. Dodatkowo w przedstawionych badaniach odsetek osób z CDI wzrastał wraz z przedłużonym pobytem w szpitalu; podobne wyniki uzyskali Hung i in. [48], co może być związane z intensywnością stosowanych tam antybiotyków; które otrzymuje aż około 70% pacjentów OIT [49, 50].

Jednym z elementów kompleksowego programu kontroli spożycia antybiotyków na poziomie szpitalnym jest ocena ich zużycia i analiza kosztów, obejmująca zarówno

koszty zakupu, jak i podanie antybiotyku oraz pozostałe koszty leczenia zakażenia [51, 52]. Wiele badań potwierdza związek pomiędzy skuteczną realizacją szpitalnej polityki antybiotykowej, a redukcją w spożyciu antybiotyków i zmniejszeniu występowania CDI [29, 53, 54], co niestety nie zostało potwierdzone poprzez analizę danych zagregowanych na poziomie europejskim. Należy jednak zwrócić uwagę, że metodyka w badaniach na poziomach krajowych różniła się — zwłaszcza pomiar zużycia antybiotyków. W większości krajów raporty podsumowujące ECDC są oparte na danych sprzedażowych, a DDD dotyczy 1000 osób/dzień. Natomiast wykazano w badaniach na poziomie szpitalnych, że dane apteczne dotyczące wydawania antybiotyków mogą znacznie różnić się od prezentujących rzeczywiste użytkowanie [52, 55]. Należy jednak zauważyć, że dane w odniesieniu do Polski wskazują zarówno na wysoką konsumpcję antybiotyków, jak i zapadalność na CDI oraz że wyniki te są jednymi z wyższych w Europie i trzykrotnie wyższe od średniej Europejskiej [13]. Niestety w Polsce w latach 2007–2016 w opiece ambulatoryjnej nastąpił znaczny wzrost ogólnej sprzedaży antybiotyków średnio o 8,3%; dotyczyło to również spożywania antybiotyków z grup, w których wykazano silny związek z CDI, tj. z fluorochinolonami, o 13,5% [31], co potwierdza przeprowadzone badanie w szpitalu św. Łukasza w Tarnowie, gdzie odnotowano bardzo wysokie całkowite spożycie antybiotyków, które znacząco wpłynęło na występowanie CDI. Wykorzystywano tam zwłaszcza fluorochinolony, które stanowiły połowę wszystkich antybiotyków przepisywanych w oddziale urologii i były również stosowane w okołooperacyjnej profilaktyce antybiotykowej. Należy pamiętać, że według danych literaturowych antybiotyki, które wykazują zwiększone ryzyko rozwoju zakażenia *C. difficile* to właśnie m.in. fluorochinolony [6]. Podczas gdy podawanie fluorochinolonów w trakcie okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej było zgodne z literaturą przedmiotu, to przedłużanie ich stosowania poza okres okołooperacyjny, tj. podawanie antybiotyków poza salą operacyjną przez kilka dni, było bardzo kontrowersyjne i mogło bezpośrednio wpłynąć na ryzyko rozwoju CDI [56].

Podobną sytuację, a mianowicie wysoką częstość występowania CDI wraz z wydłużającym się czasem trwania profilaktycznego podawania leku przeciwdrobnoustrojowego, opisali także inni autorzy [57]. Dodatkowo potwierdzona została hipoteza, że najbardziej krytycznym czynnikiem ryzyka CDI było stosowanie antybiotyków, które zaburzały naturalną mikrobiotę jelitową i to bez względu na drogę ich podania (doustnie czy pozajelitowo) [58], zatem występowanie biegunki

poantybiotykowej związanej z zakażeniem *C. difficile* było związane z grupą podawanego antybiotyku.

Przedstawione wyniki mają kilka ważnych implikacji dla praktyki klinicznej w Polsce, zwłaszcza w obszarze kontroli zakażeń. Zwiększone ryzyko wystąpienia CDI okazało się być związane z wielochorobowością w okresie przedoperacyjnym i konsumpcją antybiotyków w ciągu 30 dni od wypisania ze szpitala. Tym samym obserwacja potwierdza konieczność wdrożenia skutecznych programów profilaktyki i kontroli zakażeń oraz równocześnie zarządzania antybiotykami w polskich szpitalach, a także kształcenia lekarzy, ponieważ obserwacje i wyniki badań wskazują, że w Polsce nie są one optymalne [31].

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. Występowanie przedwypisowego CDI w badanej grupie polskich pacjentów hospitalizowanych w oddziałach zabiegowych było prawie dwukrotnie wyższe od średniej europejskiej. Natomiast zachorowalność powypisowego CDI okazała się trzy razy niższa od średniej europejskiej wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie, bez względu na ich historię choroby.
2. Wykazano istotną dodatnią korelację między występowaniem CA-CDI i HA-CDI u pacjentów przebywających w warunkach szpitalnych oddziałów zabiegowych.
3. W badaniu jednośrodkowym najwyższe zużycie antybiotyków odnotowano w oddziale urologii, a prawie połowę z nich stanowiły fluorochinolony. Natomiast w badaniu ogólnopolskim wykazano, że 4% pacjentów po artroplastyce otrzymała receptę na antybiotyk bądź antybiotyki przy wypisie. Wykazano, że nie tylko terapia przeciwdrobnoustrojowa, ale także okołooperacyjna profilaktyka antybiotykowa może mieć istotny wpływ na częstość występowania CDI, szczególnie dotyczy to fluorochinolonów stosowanych przez 72 h po operacji.
4. W badaniu jednośrodkowym wykazano, że stosowanie antybiotyków z grupy fluorochinolonów było silnie dodatnio związane z występowaniem przedwypisowego HA-CDI, nie stwierdzono jednak takiej zależności dla beta-laktamów. Natomiast w nadzorze powypisowym zaobserwowano, że przyjmowanie beta-laktamów, innych

beta-laktamów i fluorochinolonów w okresie 30 dni po wypisie jest istotnie skorelowane z występowaniem HA-CDI.

5. Na poziomie europejskim, nie wykazano istotnego związku między spożyciem antybiotyków, a częstością występowania CA-CDI lub HA-CDI.

6. Istotnym czynnikiem ryzyka CDI był stan pacjenta, szczególnie wiek powyżej 65 r.ż, hospitalizacja w oddziałach OIT, długość pobytu w szpitalu, obecność zakażeń związanych z opieką zdrowotną i konieczność ich leczenia z wykorzystaniem antybiotyku.

7. Istotnym ryzykiem wystąpienia CDI jest konieczność antybiotykoterapii innych zakażeń, zatem zapobieganie CDI obejmuje również zapobieganie i kontrolę innych zakażeń. Odpowiedzialne przepisywanie antybiotyków jest ważnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko występowania CDI.

8. Spożycie antybiotyków i zachorowalność CDI zależą od wielu zmiennych krajowych związanych z lokalnymi systemami organizacji i finansowania opieki zdrowotnej stąd ich interpretacja w porównaniach międzynarodowych wymaga ostrożności.

9. Poszukiwanie rozwiązań problemów tak uniwersalnych, jak zapobieganie i kontrola CDI, wymaga szczegółowych opisów sytuacji lokalnej – oddziału, szpitala bądź regionu biorących pod uwagę lokalne warunki i ograniczenia, bez pominięcia kontekstów narodowych i sposobów organizacji opieki zdrowotnej.

9. Bibliografia

1. Passos MCF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol*. 2017. 54:255–262.
2. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019. 38(7):1211–1221.
3. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2015. 373:287–288.
4. Chandrasekaran R, Lacy DB. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2017. 41(6):723–750.
5. Pituch H, Obuch-Woszczatyński P, Lachowicz D, et al. Polish *Clostridium difficile* study group: hospital-based *Clostridium difficile* infection surveillance reveals high proportions of PCR ribotypes 027 and 176 in different areas of Poland, 2011 to 2013. *Euro Surveill*. 2015. 20:38.
6. Naaber P, Smidt I, Štěpetova J. et al. Inhibition of *Clostridium difficile* strains by intestinal *Lactobacillus* species. *J. Med. Microbiol*. 2004. 53:551–554.
7. Nasiri MJ, Goudarzi M, Hajikhani B, et al. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*. 2018. 50:32–37.
8. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community- associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013. 68:1951–1961.
9. Jenberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007.1:56–66.
10. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, et al. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. *Hosp Epidemiol*. 2015. 36(2):132–41.
11. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, et al. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One*. 2014. 9:98400.
12. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007. 102:2047–56.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium Difficile Infections. Annual Epidemiological Report for 2016*. Stockholm. 2018. Dostępny online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-clostridium-difficile-infections-annual> (Data dostępu 1.03.2022)
14. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, et al. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. *MMWR*. 2014. 63(09);194–200.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Outpatient antibiotic prescriptions — United States, 2019. Dostępny online: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/pdfs/Annual-Report-2019-H.pdf> (Data dostępu 12.04.2022).

16. Kołpa M, Wałaszek M, Różańska A, et al. Hospital-Wide Surveillance of Healthcare-Associated Infections as a Source of Information about Specific Hospital Needs. A 5-Year Observation in a Multiprofile Provincial Hospital in the South of Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018. 15: 1956.
17. Ziółkowski G, Pawłowska I, Krawczyk L, et al. Antibiotic consumption versus the prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014–2015. *J Infect Public Health*. 2018. 11:626–630.
18. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018. 66(7):1-48.
19. Pituch H, Albrecht P. *Clostridium difficile*—A growing diagnostic and therapeutic problem. *Oncol. Clin. Pract.* 2013. 5:40–51.
20. Pituch H, Obuch-Woszczatyński P, Lachowicz D, et al. Polish EUCLID C. difficile Study Group. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhoea: Results of a Polish multicenter, prospective, biannual point-prevalence study. *Adv. Med. Sci.* 2018. 63:290–295.
21. Gateau C, Couturier J, Coia J, et al. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2018. 24(5):463-468.
22. 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. *Clin Infect Dis*. 2021. 73(5):1029-1044.
23. Di X, Bai N, Zhang X, et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. *Braz J Infect Dis*. 2015. 19:339–349.
24. Indeks leków. Dostępny online: <https://indeks24.pl/leki/dificlir-tabl-powl-200-mg-20-szt,24898> (Data dostępu: 15.04.2022).
25. Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. *EBioMedicine*. 2019. 44:716-729.
26. Lee Y, Lim WI, Bloom CI, et al. Bezlotoxumab (Zinplava) for *Clostridium Difficile* Infection: The First Monoclonal Antibody Approved to Prevent the Recurrence of a Bacterial Infection. 2017. 42(12):735-738.
27. D’Amore C, Ciofi degli Atti ML, Zotti, C. et al. Use of multiple metrics to assess antibiotic use in Italian children’s hospitals. *Sci Rep*. 2021. 3543.

28. Definicje WHO dostępne online: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd> (Data dostępu: 10.04.2022).
29. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic steward-ship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016. 62:51–77.
30. Czepiel J, Krutova M, Mizrahi A, et al. Mortality Following Clostridioides difficile Infection in Europe: A Retrospective Multicenter Case-Control Study. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2021. 10(3): 299.
31. Wojkowska-Mach J, Godman B, Glassman A, et al. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in Poland; findings and implications. Antimicrob Resist Infect Control. 2018. 7:136.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the Latest Data on Antibiotic Consumption in the European Union ESAC-Net Surveillance Data. November 2017. Dostępne online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Final_2017_EAAD_ESAC-Net_Summary-edited%20-%20FINALwith%20erratum.pdf
33. Baza ECDC, dostępna online: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>, <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/qualityindicators>
34. Strona Główna ECDC, dostępna online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-ecdc> (Data dostępu: 15.04.2022)
35. Introduction to the Annual Epidemiological Report, dostępny online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/annual-epidemiological-reports/introduction-annual>
36. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI (UE) 2018/945 z dnia 22 czerwca 2018 r. w sprawie chorób zakaźnych i powiązanych szczególnych problemów zdrowotnych, które mają być objęte nadzorem epidemiologicznym, a także odpowiednich definicji przypadków (Tekst mający znaczenie dla EOG)
37. 2002/253/EC: Commission Decision of 19 March 2002 laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. Official Journal, OJ L 86, 03.04.2002, p. 44–62.
38. The Johns Hopkins University: Antibiotic, dostępne online: https://www.hopkinsmedicine.org/health/wellness-and-prevention/antibiotics__ (Data dostępu: 15.04.2022).
39. Definicje WHO dostępne online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01 (Data dostępu: 01.03.2022).

40. Definicje OECD dostępne online: <https://data.oecd.org/healthcare/length-of-hospital-stay.htm> (Data dostępu: 01.03.2022).
41. Strona Główna Biblioteki CMUJ dostępna online: <http://expertus.bm.cm-uj.krakow.pl/Bibliografia/new/> (Data dostępu 25.03.2022).
42. Bratzel DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Surg. Infect.* 2013. 14: 73–156.
43. Negrut N, Nistor-Cseppento DC, Khan SA, et al. *Clostridium difficile* Infection Epidemiology over a Period of 8 Years—A Single Centre Study. *Sustainability.* 2020. 12:4439.
44. Różańska A, Rosiński J, Jarynowski J. Incidence of Surgical Site Infections in Multicenter Study—Implications for Surveillance Practice and Organization. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18(10):5374.
45. Na’amni W, Adler A, Miller-Roll T, et al. Incidence and Risk Factors for Community and Hospital Acquisition of *Clostridium difficile* Infection in the Tel Aviv Sourasky Medical Center. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2017. 38:912–920.
46. Weber BR, Noble BN, Bearden DT, et al. Antibiotic prescribing upon discharge from the hospital to long-term care facilities: Implications for antimicrobial stewardship requirements in post-acute settings. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2019. 40:18–23.
47. Simor AE, Bradley SF, Strausbaugh LJ, et al. Long-Term-Care Committee. *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2002. 23:696–703.
48. Hung YP, Lee JC, Lin HJ, et al. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *Microbiol. Immunol. Infect.* 2015. 48:241–248.
49. Zahar JR, Schwebel C, Adrie C, et al. Outcome of ICU patients with *Clostridium difficile* infection. *Crit. Care.* 2012. 16:215.
50. Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and ‘dysbiosis therapy’ in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2016. 22:347.
51. Gray AM, Dryden M, Charos A. Antibiotic management and early discharge from hospital: An economic analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. 67:2297–2302.
52. Olsen MH, Anhøj J, Knudsen JD, et al. Comparison of methods for measuring antibiotic consumption in an intensive care unit. *Apmis.* 2018. 127:33–40.
53. Meyer, E.; Gastmeier, P.; Deja, M.; Schwab, F. Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 2013. 303:388–395.
54. Malani AN, Richards PG, Kapila S, et al. Clinical and economic outcomes from a community hospital’s antimicrobial stewardship program. *Am. J. Infect. Control* 2013. 41:145–148.
55. Cunha C. The Pharmacoeconomics Aspects of Antibiotic Stewardship Program. *Med. Clin.* 2018. 102:937–946.

56. Abdelsattar ZM, Krapohl G, Alrahmani L, et al. Postoperative Burden of Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2015. 36:40–46.
57. Mrkobrada M, Ying I, Mokrycke S, et al. Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can. Urol. Assoc. J.* 2015. 9:13–22.
58. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, et al. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis with Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg.* 2019. 154:590–598.

10.Spis załączników

1. Załącznik nr 1- Opinia Komisji Bioetycznej nr 122.6120.118.2016
2. Załącznik nr 2 -Opinia Komisji Bioetycznej nr 1072.6120.149.2020
3. Załącznik nr 3 - Artykuł z cyklu monograficznego wraz z oświadczeniami współautorów
4. Załącznik nr 4 - Artykuł z cyklu monograficznego wraz z oświadczeniami współautorów
5. Załącznik nr 5 - Artykuł z cyklu monograficznego wraz z oświadczeniami współautorów

Załącznik nr 1- Opinia Komisji Bioetycznej nr 122.6120.118.2016

OPINIA
nr. 122.6120.118.2016 z dnia 25 maja 2016 roku



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Na zebraniu w dniu 25 maja 2016 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem z dnia 11 maja 2016 r.

złożonym:

przez kierownika tematu: **dr Anna Różańska**

zatrudnionego w: **Katedra Mikrobiologii UJCM**
31 – 121 Kraków, ul. Czysła 18

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym przeprowadzenia eksperymentu medycznego pt. „Analiza sytuacji epidemiologicznej w zakresie zakażeń szpitalnych w oddziałach intensywnej terapii oraz wśród pacjentów operowanych w Polsce południowej w oparciu o czynną rejestrację według zaleceń ECDC”.

Komisja Bioetyczna

Uniwersytetu

Jagiellońskiego

Do wniosku dołączono:

1. Lista piśmiennictwa
2. Życiorys naukowy wnioskodawcy.
3. Protokół badania
4. Oświadczenie o braku załączenia formularza informacji dla pacjenta, formularza zgody uczestnika badania, formularza o ochronie danych osobowych.
5. Oświadczenie o realizacji projektu w ramach prac badawczych UJ/UJCM.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanych badań - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1/ obowiązek przedstawienia Komisji:

- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzanych badań - co sześć miesięcy,
- raportu końcowego.

Badanie może być prowadzone do dnia 25 maja 2017 roku.

Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi.

Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Kraków, dnia 25 maja 2016 r.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej UJ

Prof. dr hab. n. med. Piotr Thor

ul. Grzegorzewska 20

PL 31-531 Kraków

tel. +48 (12) 433 27 39

kbet@cm-uj.krakow.pl

www.kbet.cm-uj.krakow.pl

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ
DO WYŁĄCZNEGO WYKORZYSTANIA
DLA CELÓW STATUTOWYCH
UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

Lista członków KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ biorących udział w podjęciu uchwały dotyczącej
opinii nr 122.6120.118.2016:

1. Przewodniczący: Prof. dr hab. n. med. Piotr Thor (urolog)
Katedra Patofizjologii UJ CM
2. Z-ca Przewodniczącego: Mgr Alicja Widera (psycholog kliniczny)
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
3. Dr hab. Jerzy Brusilo OFMConv. (duchowny)
Instytut Bioetyki, Uniwersytet Papieski Jana Pawła II w Krakowie
4. Prof. dr hab. n. med. Ryszard Lauterbach (neonatalog/pediatra)
Klinika Neonatologii UJ CM
5. Mgr Leszek Kądziela (radca prawny)
6. Dr n. med. Stefan Bednarz (internista/przedstawiciel Okręgowej Rady
Lekarskiej) Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM
7. Dr n. med. Barbara Groszek (internista/toksykolog)
Oddział Toksykologii i Chorób Wewnętrznych
SS im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
8. Dr hab. n. med. Grażyna Bochenek, prof. UJ (internista/alerolog/pulmonolog)
II Katedra Chorób Wewnętrznych UJ CM
9. Dr hab. med. Roman Pfützner (chirurg ogólny/kardiochirurg)
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii UJ CM
10. Dr n. med. Teresa Pawlik (internista/lekarz rodzinny)
Przychodnia Podstawowej Opieki Zdrowotnej
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
11. Dr n. med. Bartosz Grabski (psychiatra/seksuolog)
Katedra Psychiatrii UJ CM
12. Jolanta Kopeć (położna)
Specjalistyczne Centrum Diagnostyczno-Zabiegowe
"MEDICINA 2000 Sp. z o.o. w Krakowie

+

A. Widera

Brusilo

Lauterbach

Kądziela

Bochenek

T. Pawlik

Grabski

Kopeć

Załącznik nr 2- Opinia Komisji Bioetycznej nr 1072.6120.149.2020



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

OPINIA

nr 1072.6120.149.2020 z dnia 25 czerwca 2020 roku

Na zebraniu w dniu 25 czerwca 2020 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem z dnia 18 maja 2020 r.

złożonym:

przez kierownika tematu: **dr hab. Jadwiga Wójkowska - Mach**
zatrudnionego

Katedra Mikrobiologii UJCM
31 – 121 Kraków, ul. Czysa 18

Komisja Bioetyczna

Uniwersytetu

Jagiellońskiego

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym przeprowadzenia eksperymentu medycznego pt. „Opracowanie powikłań występujących po endoprotezoplastyce stawu biodrowego i kolanowego w Polsce na podstawie ogólnopolskiej bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2017-2018”.

Do wniosku dołączono:

1. Protokół eksperymentu medycznego, wersja 1 z dnia 29.03.2020 r.
2. Zyciorys naukowy Wnioskodawcy, wersja 1 z dnia 29.03.2020 r.
3. Lista piśmiennictwa, wersja 1 z dnia 29.03.2020 r.
4. Kopia pisma z Narodowego Funduszu Zdrowia dotycząca przekazania danych, wersja 1 z dnia 11.05.2020 r.
5. Oświadczenie o braku załączenia formularza informacji dla pacjenta, formularza zgody uczestnika badania, formularza o ochronie danych osobowych, wersja 1 z dnia 11.05.2020 r.
6. Oświadczenie o realizacji projektu w ramach prac badawczych UJ/UJCM, wersja 1 z dnia 29.03.2020 r.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanego badania - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1/ obowiązek przedstawienia Komisji:

- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzanych badań - co sześć miesięcy,
- raportu końcowego,

2/ warunek włączenia do zespołu badawczego lekarza ortopedy.

Badanie może być prowadzone do dnia 24 czerwca 2021 roku.

Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi.

Lista członków Komisji biorących udział w podjęciu uchwały stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Kraków, dnia 25 czerwca 2020 r.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej UJ

prof. dr hab. n. med. Piotr Thor

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ
DO WYŁĄCZNEGO WYKORZYSTANIA
DLA CELÓW STATYSTYCZNYCH
UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

ul. Grzegorzewska 20

PL 31-531 Kraków

tel. + 48 (12) 433 27 39

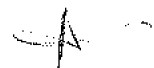
+ 48 (12) 433 27 49

kbet@cm-uj.krakow.pl

www.kbet.cm-uj.krakow.pl

Lista członków KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ biorących udział w podjęciu uchwały dotyczącej
opinii nr 1072.6120.149.2020:

1. Przewodniczący: prof. dr hab. med. Piotr Thor – lekarz – chirurg ogólny/urolog



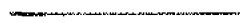
2. Z-ca Przewodniczącego: mgr Alicja Widera – psycholog kliniczny



3. prof. dr hab. med. Roman Pfizner – lekarz – chirurg ogólny/kardiochirurg



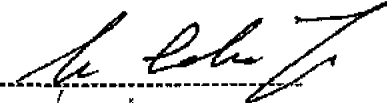
4. dr hab. med. Ewa Konduracka, prof. UJ – lekarz – internista/kardiolog



5. dr hab. med. Klaudia Stangel-Wójcikiewicz – lekarz – ginekolog-położnik



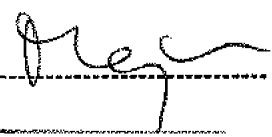
6. dr hab. med. Ewa Cichocka-Jarosz, prof. UJ – lekarz – pediatra/alergolog



7. dr hab. n. med. Tomasz Kaczmarzyk, prof. UJ – lekarz stomatolog – chirurg stomatolog



8. dr hab. med. Piotr Major, prof. UJ – lekarz – chirurg ogólny



9. dr hab. Jerzy Brusilo OFMConv. – duchowny



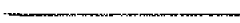
10. dr med. Aleksandra Goszcz – lekarz – internista/farmakolog kliniczny



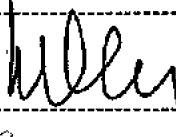
11. dr med. Stefan Bednarz – lekarz – internista



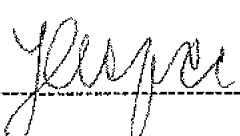
12. dr med. Bartosz Grabski – lekarz – psychiatra/seksuolog



13. mgr Leszek Kądziela – radca prawny



14. Jolanta Kopeć – położna



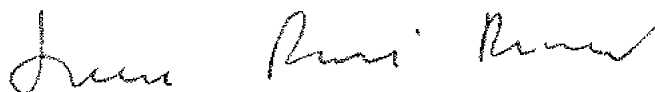
Znak: DAIS.401.3.2019

Warszawa, 24.09.2019r.

2019.66140.DOZA

dr hab. n. med. Jadwiga Wójkowska-Mach
Zastępca Dyrektora Zakładu Bakteriologii,
Ekologii Drobnoustrojów i Parazytologii
Collegium Medicum Uniwersytetu
Jagiellońskiego
ul. Czysła 18
31-121 Kraków

Dotyczy: prośby o udostępnienie danych z Centralnego Rejestru NFZ oraz z rejestrów powiązanych



W odpowiedzi na pismo z dnia 4 lutego 2019 r. uprzejmie informuję, że wnioskowane przez Panią dane zostaną przekazane na adres e-mail: mbmach@cyf-kr.edu.pl. Wraz z danymi zostanie przekazany wstępny raport dotyczący infekcji po zabiegach endoprotezoplastyk stawów biodrowego i kolanowego.



Dyrektor
Departamentu Analiz i Strategii
Narodowego Funduszu Zdrowia
Wielak

Załącznik nr 3 - artykuł z cyklu monograficznego wraz
z oświadczeniami współautorów

Artykuł z monotematycznego cyklu składającego się na rozprawę doktorską wraz z oświadczeniami współautorów: Estera Jachowicz, Marta Wałaszek, Grzegorz Sulimka, Andrzej Maciejczak, Witold Zińczuk, Damian Kołodziej, Jacek Karaś, Monika Pobiega, Jadwiga Wójkowska-Mach. Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients. *Microorganisms* 2020, 8, 810.



Article

Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients

Estera Jachowicz ¹, Marta Wałaszek ^{2,3}, Grzegorz Sulimka ³, Andrzej Maciejczak ^{3,4} , Witold Zieńczuk ³, Damian Kołodziej ³, Jacek Karaś ³, Monika Pobiega ¹ and Jadwiga Wójkowska-Mach ^{1,*}

¹ Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, 18 Czysta Street, 31-121 Krakow, Poland; estera.jachowicz@doctoral.uj.edu.pl (E.J.); monika.pobiega@gmail.com (M.P.)

² State Higher Vocational School, St. Luke's Provincial Hospital, 31-100 Tarnow, Poland; mz.walaszek@gmail.com

³ St. Luke's Provincial Hospital, 31-100 Tarnów, Poland; sulimka@lukasz.med.pl (G.S.); amac@mp.pl (A.M.); witoldz@63vp.pl (W.Z.); domator@poczta.onet.pl (D.K.); ikar.jk@gmail.com (J.K.)

⁴ Medical Faculty, University of Rzeszów, 35-959 Rzeszów, Poland

* Correspondence: mbmach@cyf-kr.edu.pl; Tel.: +48-12-633-00-60; Fax: +48-12-423-39-24

Received: 6 April 2020; Accepted: 25 May 2020; Published: 28 May 2020



Abstract: *Clostridioides difficile* infections are the main cause of antibiotic-related diarrhea. Most of them come in the form of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections (HA-CDI). The aim of the study was to analyze HA-CDI epidemiology and the relationship between antibiotic consumption and CDI epidemiology at St Luke's Provincial Hospital in Tarnow, Poland. In 2012–2018, surveillance of CDI was carried out in adult surgical wards at St Luke's Provincial Hospital. The data were collected in accordance with the methodology of the Healthcare-Associated Infections Surveillance Network (HAI-Net), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), and the ATC/DDD system (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) of the World Health Organization. In total, in the study period, 51 cases of CDI involved CA-CDI (24.5%) and 147 were HA-CDIs (75.5%). The most CA-CDIs were found in the general surgery (32.6%) and urology (17.0%) wards. CA-CDI incidence was 0.7/1000 patients and for HA-CDI it was 2/1000 patients (4.4/10,000 patientdays (pds)). The highest HA-CDI incidence was in the neurosurgical departments (18/10,000 pds) and oncological surgery (8.4/10,000) pds. There was a significant positive correlation between CA-CDI and HA-CDI (correlation of 0.943, $p < 0.001$) and between the number of patients hospitalized and HA-CDI (correlation of 0.865, $p = 0.012$). The total antibiotic consumption amounted to 0.7 DDD/10,000 pds; it was the highest in the urology ward (0.84/10,000 pds) and 49.5% of the antibiotics were fluoroquinolones (0.41/10,000 pds). On the basis of regression coefficients, a positive correlation was demonstrated between the use of fluoroquinolones and the HA-CDI incidence rate. Both a high percentage of CDI cases and a high intake of antibiotics were recorded in the urology department. About half of all antibiotics were fluoroquinolones.

Keywords: *C. difficile*; healthcare-associated infections; perioperative antimicrobial prophylaxis; antibiotic consumption

1. Introduction

Currently, *Clostridioides difficile* (CD) infections are a major challenge for modern medicine and healthcare infrastructures worldwide. CDIs are the main cause of antibiotic-related diarrhea; however,

on the other hand, only 10–25% of antibiotic-related diarrhea cases confirm CD as the etiological agent of the infection [1].

The limitation of the genus *Clostridium* to *Clostridium butyricum* and related species means that a lot of existing microorganisms should not be considered *Clostridium sensu stricto*. One such example of medical significance is *C. difficile*. Based on 16S rRNA gene sequence analysis, the closest relative of *Clostridium difficile* is *Clostridium mangenotii*, and both are in the *Peptostreptococcaceae* family, which is phylogenetically far from the members of *Clostridium sensu stricto*. Based on phenotypic, chemotaxonomic, and phylogenetic analyses, a new type proposed for *Clostridium difficile* is *Clostridioides difficile* [2].

It was determined that CD binds to the components of the matrix, such as fibrinogen, collagen, vitronectin or fibronectin, and with the use of Fbp68 proteins [3], the pathogen adheres to the intestinal cells tightly, which hinders its recognition by the immune system cells. Intestinal diseases are caused only by the CD strains that produce toxins A or B. This was proven by introducing insertions into the genes *tcdA* and *tcdB* of virulent bacteria, which led to a loss of toxin production and absence of disease symptoms [4].

Empirical therapy for CDI is effective with regards to approximately 75% of cases, while 25% of patients with CDI do not respond to antibiotic therapy, and additionally, in approximately 8% of cases there are relapses. However, the fraction of relapse is impossible to estimate even with modern whole genome sequencing techniques, due to common environmental contamination [5,6].

As many as 75% of all *C. difficile* infections (CDI) are associated with hospitalization [6]. HA-CDIs (healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections) prolong hospitalization and involve additional costs [7]. Parenteral CDI are very rare and are characterized by high mortality. In a study conducted by Urbán et al., 4129 CD strains were isolated; among which only 24 (0.58%) isolates came from parenteral sources. Eight strains were isolated from abdominal infection—appendicitis, rectal abscess, or from people with Crohn's disease. The patients did not have diarrhea. In most cases, CD was obtained as a part of a polymicrobial flora isolated from wounds, abscesses, blood culture sample, bile sample, and a blister fluid. The isolates were most often capable of producing toxins and belonged mainly to the PCR 027 ribotype. There is an increasing number of reports of *C. difficile*-related parenteral infections [8].

Seventy percent of all CDIs are associated with hospitalization. The most significant risk factor for the development of CDI is taking antibiotics that interfere with the natural intestinal microbiota and other significant risk factors for CDI are, e.g., surgery and being over 65 years of age. Hospitalized patients are most exposed to CDI. It is especially true for surgical patients who are taking antibiotics not only to treat infections but also as perioperative antimicrobial prophylaxis (PAP) for, among others, the prevention of surgical site infection (SSI). PAP should be administered for operative procedures that have a high rate of SSIs, or when foreign materials are implanted. An antimicrobial agent should be active against the pathogens most likely to contaminate the surgical site, given in an appropriate dosage and at an appropriate time. It is of crucial importance to administer the antibiotic for the shortest possible effective period, to minimize adverse effects, as is the case with CDI [9]. The choice of antibiotic depends primarily on the type of surgery.

Healthcare-associated CDI (HA-CDI) and community-associated CDI (CA-CDI) might differ, among others, due to other strains found in their respective environments. Exposure to antibiotic therapy also varies in hospital vs. the community. Although the binding of proton-pump inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs to CDI is controversial, there are studies linking these aspects, especially with regards to CA-CDI [10]. In addition, a study by Na'amnih et al. linked IBD to an increased risk of developing CDI, which could be associated with altered host microbiota, as well as an increased permeability of the intestinal mucosa. However, interpretation of the results of this kind of research should be done cautiously [11].

The aim of the study was to analyze the epidemiology of CDI and antibiotic consumption in surgical patients of St Luke's Provincial Hospital in Tarnow in 2012–2018, to determine the relationship

between HA-CDI and antibiotic use and, secondly, to uncover a possible link between HAI-CDI/CA-CDI and seasonality.

2. Materials and Methods

2.1. Settings

Surveillance of CDIs in adult surgical wards was carried out at St Luke's Provincial Hospital, one of the biggest teaching hospitals in southern Poland. The hospital comprises, among others, six surgical units—general, oncology, obstetrics, and gynecology (hospitalization of patients giving birth by caesarean section (surgical patients) as well as others (non-surgical patients)), neurosurgery, orthopedics and urology. This analysis only concerns the infections with CA-CDI and HA-CDI etiology, in patients of surgical wards. Results concerning other epidemiological data were already published [12].

2.2. Definitions

The data were collected in accordance with the methodology provided by the Healthcare-Associated Infections Surveillance Network (HAI-Net), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). In Poland, the coordinator of HAI-Net was the Polish Society of Hospital Infections, a non-governmental organization. Participation in HAI-Net is voluntary and confidential. ECDC definitions [13] were used to diagnose new and recurrent infections. A case of CDI must meet at least one of the following criteria—(1) diarrheal stools or toxic megacolon and a positive laboratory assay for *C. difficile* toxin A or B in stools, or a toxin-producing *C. difficile* organism detected in stool via culture or other means, e.g., a positive PCR result; or (2) pseudomembranous colitis revealed by lower gastrointestinal endoscopy; or (3) colonic histopathology characteristic of *C. difficile* infection (with or without diarrhea) on a specimen obtained during endoscopy, colectomy, or autopsy. CA-CDI was defined as a case of CDI with the onset of symptoms (1) outside healthcare facilities and without discharge from a healthcare facility, within the previous 12 weeks, or (2) on the day of admission to a healthcare facility, or on the following day, and not being resident in a healthcare facility within the previous 12 weeks. HA-CDI was defined as a case of CDI with the onset of symptoms—(1) on day three or later, following admission to a healthcare facility on day one, or (2) in the community within four weeks of discharge from a healthcare facility (including the current hospital or a previous stay in any other healthcare facility). The analysis covered the cases of CA-CDI and HA-CDI that were diagnosed and classified during the patients' stay in hospital, excluding recurrent cases of CDI. Recurrent CDI cases were defined as CDI cases with a positive *C. difficile* stool specimen between two to eight weeks of the last positive specimen [13]. All studied cases were from different patients, episodes of "recurrent" CDI (28 cases, 14.1% of all cases) were treated as an "outcome" and were not included in the study.

The basic scope of microbiological diagnostics of materials from patients with symptoms of gastrointestinal tract infection was established on the basis of our experience from previous years. All materials were tested for *Shigella* spp., *Salmonella* spp., rotavirus, norovirus, adenovirus, and *Clostridioides difficile*. CDI was confirmed with the use of C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE, simultaneous detection of *C. difficile*-specific glutamate dehydrogenase (GDH) and toxins A and B, through enzyme immunoassay (TechLab, Blacksburg, VA, USA); cultures or PCR were not provided, and the ribotype was not determined [14]. The subjects qualified for the analysis were patients with both positive GDH and toxin results, without equivocal cases. No gastrointestinal tract infection of mixed etiology was identified.

2.3. Outcome Measurement Methodology

The following epidemiological measures were applied—the cumulative incidence and the density incidence. The incidence was calculated by dividing the number of CDI episodes by the number of

patients admitted; incidence densities were calculated as the number of cases per number of patientdays $\times 10,000$). The aggregate sum of the number of the defined daily doses (DDD) was in accordance with the ATC/DDD system of the World Health Organization (Anatomical Therapeutic Chemical classification system, group “J01”) [15]. Only antibiotics for systemic use were taken into account—no antifungal (J02), antimycobacterial (J04), or antiviral (J05) drugs were included in the analyses. The data referring to quantities of antibiotics used were expressed in the WHO-recommended defined daily doses (DDDs) [16]. The results of the analysis of the use of antibiotics were demonstrated using the DDD/1000 patient-days index. The total pool of antibacterials applied for systemic use (J01) was dominated by medicaments from only two groups—they constituted 67.5% of the total—and they were J01D (other β -lactam antibiotics—cephalosporins, monobactams, carbapenems, and penems); and J01M (fluoroquinolones). Hence, detailed data concerning antibiotic consumption were limited to the drugs indicated.

In the course of the study, uniform principles of perioperative antibiotic prophylaxis were in force in the hospital, which were applied, depending on the type of surgery either during the stay in the operating theatre only or also in the postoperative period for 48 or 72 h (Supplementary Materials). In the study period, all patients underwent the procedure described in accordance with the principles given regarding the choice of antibiotics, route and length of administration (the procedure was not validated).

2.4. Statistical Analysis

For ordinal and nominal variables, Pearson’s chi-square test (χ^2) was used. Linear regression was carried out, in which the dependent (explained) variable was CDI incidence/10,000 patientdays (pds) and the independent (explanatory) variable was antibiotic use in DDD/1000 pds; the analysis was done with the antibiotics divided into groups: J01, J01M, and J01D. For statistical analysis of ordinal numbers or dichotomous data, information on the number and percentage of people was used. The average median (Me), 95% confidence interval (95% CI), minimum and maximum were calculated. Statistical significance was assumed at $p < 0.05$. Statistical analysis of the data was carried out using the SPSS software (SPSS—Statistical Package for the Social Sciences, STATISTICS 24, Armonk, NY, USA).

2.5. Ethics Approval and Consent to Participate

The use of data was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University (No. KBET 122.6120.118.2016 25.05.2016). All data were anonymized.

3. Results

In the study period, there was a total of 69,580 patients in the surgical wards, the majority of whom were hospitalized in the obstetrics and gynecology (23.6% of the total) and general surgery wards (23.1% of the total). The average length of stay (LOS) was significantly dependent on the type of ward ($p < 0.0001$) and amounted to 4.8 days, with the shortest LOS of 3.9 days in obstetrics and gynecology (SD = 4.4 days) and urology, (SD = 6.8 days), and the longest of 6.2 days in the orthopedic ward (SD = 5.0 days) (Table 1). There was a statistically significant difference between the days of HA-CDI onset in different surgical patients ($F = 4.92$, $p < 0.0001$; Table 1).

In total, 197 cases of CDI were identified, of which 147 (72.4%) were HA-CDI. The most CA-CDI cases were observed in the general surgery (32.6%) and urology (17%) wards (15 cases each), the incidence of CA-CDI was 0.7/1000 patients. HA-CDI was diagnosed, on average, on the 14th day of stay and its incidence was 2/1000 patients (4.4/10,000 pds). The highest percentage of HA-CDI among all CDI cases was observed in urology, where 83.1% of all cases were HA-CDI, also the highest HA-CDI incidence was noted in the urology department—0.7% (18.0/10000 pds) (Table 1).

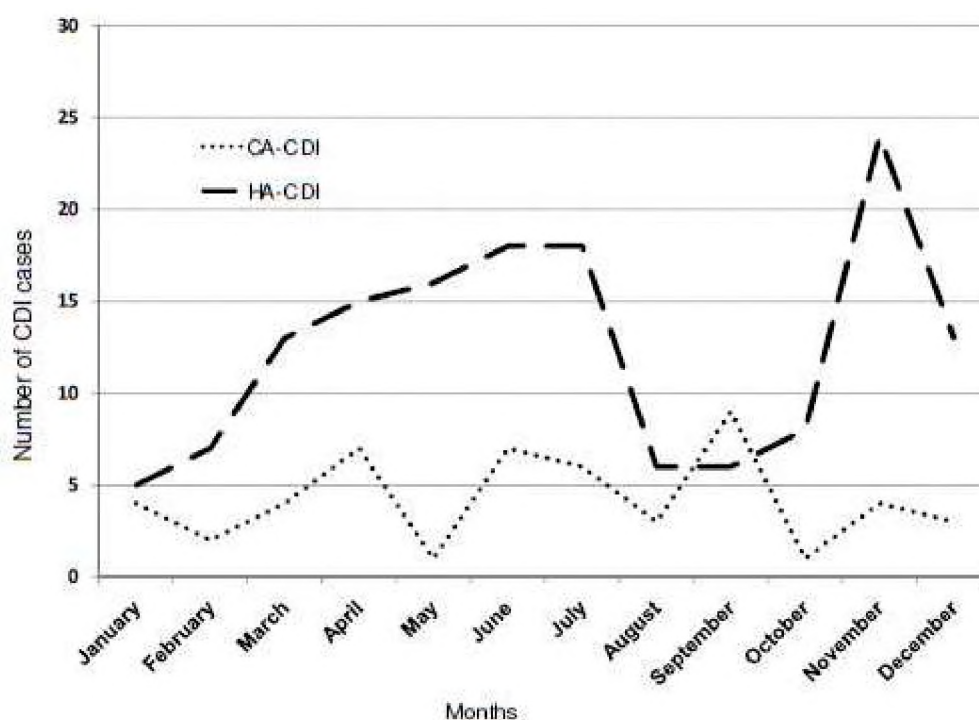
A significant positive correlation in all departments was found between CA-CDI and HA-CDI ($r = 0.943$, $p < 0.001$) and between the number of patients and HA-CDI ($r = 0.865$, $p = 0.012$).

Table 1. Epidemiology of *Clostridioides difficile* infections (CDI) in the surgical wards at St Luke's Provincial Hospital, Tarnow, in 2012–2018.

Hospital Ward	No of Patients	No. of CDI Cases (n)		Length of Stay (days)	HA-CDIs in All CDIs (%)	Day of HA-CDI Onset (SD)	Incidence of HA-CDI		OR 95%CI
		HA	CA				Per 100 Admissions	Per 10,000 pds	
General surgery	16,057	31	15	5.01	28.6	14 (9.9)	0.2	3.9	7.9 (2.79–22.43)
Oncology	4643	16	7	4.09	76.9	20 (15.5)	0.3	8.4	14.1 (4.72–42.23)
Obstetrics and gynecology	16,398	4	10	3.97	92.3	9 (4.4)	0.0	0.6	ref
Neurosurgery	12,936	10	3	5.34	67.4	26 (29.8)	0.1	1.4	3.2 (0.99–10.11)
Orthopedics	9373	11	1	6.17	69.6	10 (5.0)	0.1	1.9	4.8 (1.53–15.11)
Urology	10,173	73	15	3.98	83.1	11 (6.8)	0.7	18.0	29.4 (10.75–80.51)
Total/average	69,580	147	51	4.77	74.2	14 (12.9)	0.2	4.4	n/a

HA—Healthcare-associated, CA—community-associated, HA-CDI—Healthcare-associated-CDI, SD—standard deviation, and OR—odds ratio.

The peak of HA-CDI incidence was observed in autumn and winter, from October to December, and additionally from May to July. There was no significant relationship between the occurrence of CA-CDI in the individual months of the year and HA-CDI, ($\Phi = 17.968$, $p = 0.082$, Figure 1).

**Figure 1.** The occurrence of community-acquired CDI (CA-CDI defined by the ECDC) and the hospital-acquired CDI (HA-CDI, defined by the ECDC) in 2012–2018, at St. Luke Hospital in Tarnów, Poland.

During the study period, antibiotic consumption in all wards reached 244,395 DDD and 0.18 DDD/1000 pds; it was the lowest in the neurosurgery ward (0.46 DDD/1000 pds) and the highest in the urology department (0.84 DDD/1000 pds). The highest proportion of fluoroquinolones

was observed (group J01M) in the urology unit, which constituted 49.5% of all antibiotics, while their average share in the wards under study was 17.8%.

Linear regression for the incidence density of HA-CDI (dependent variable) and the total antibiotic consumption J01 DDD/1000 pds (independent variable) did not show a straight-line relationship ($F = 5.44$; $p = 0.080$; $R^2 = 0.47$; Table 2). Similarly, no rectilinear relationship was found in the analysis of beta-lactams J01D ($F = 0.079$; $p = 0.793$; $R^2 = 0.01$). For fluoroquinolones J01M, the result of the linear regression showed a good fit of the model ($F = 42.94$, $p = 0.003$), and the regression coefficient confirmed the fact that the use of antibiotics from the group J01M was strongly positively associated with the HA-CDI incidence density ($R^2 = 0.915$; Table 2).

Table 2. Antibiotic consumption in the surgical wards at St Luke's Provincial Hospital, Tarnow, in 2012–2018, and the correlation of total consumption and consumption of selected groups of antibiotics and HA-CDI incidence density.

Hospital Ward	Antibiotics J01		Antibiotics J01M		Antibiotics J01D	
	DDD	DDD Per 1000 pds	DDD	DDD Per 1000 pds	DDD	DDD Per 1000pds
Obstetrics and gynecology	49,219	0.66	137	0.00	41,649	0.56
Neurosurgery	36,566	0.46	6485	0.08	19,678	0.24
Orthopedics	35,070	0.51	1591	0.02	14,841	0.22
General surgery	66,329	0.72	13,352	0.15	23,022	0.25
Oncology	18,320	0.76	2708	0.11	8322	0.34
Urology	38,891	0.84	19,247	0.41	13,972	0.30
Total/average	244,395	0.18	43,520	0.03	121,484	0.09
average (SD)	n/a	0.7 (0.15)	n/a	0.1 (0.15)	n/a	0.3 (0.16)
Linear regression, correlation HA-CDI incidence density per 10.000 pds vs. DDD per 1000pds						
Beta	0.759		0.956		−0.139	
p-value	0.080		0.003		0.793	

DDD Consumption of antibacterials for systemic use (J01) expressed in defined daily doses per 1000 patientdays (pds); J01 antibacterials for systemic use; J01D other β -lactam antibiotics—first, second, third, and fourth-generation cephalosporins, monobactams, carbapenem, and other cephalosporins and penems; J01M fluoroquinolones; n/a—not available; Pds—patientdays

4. Discussion

In total, during the study period, a significant proportion of CDI cases were HA-CDI cases, while the CA-CDI cases accounted for approximately one-fourth of the total. This situation was typical and was confirmed by other researchers [10]. In fact, our observation that HA-CDIs outnumbered CA-CDIs in surgical patients might not be surprising, as with the exception of general surgery, one would not expect CA-CDI or any other common infection to be admitted to neurosurgical or obstetrical wards. Factors that predispose the development of HA-CDI might be divided into two general categories—host factors and factors that disrupt normal colonic microbiota (antibiotics or other medications and surgery). Colorectal surgery (with the combination of cefazolin with or without metronidazole for PAP [10]), in cancer patients is, among others, a documented risk factor for CDI. According to Aquina et al., the incidence of CDI after colorectal resection was 2.2% [15] and according to Yeon, it was 6.8% [17]. In our population, it was about 0.3%. In a multicenter study in the USA, postoperative CDI occurred in 0.02% of patients treated with radical prostatectomy (with fluoroquinolones for PAP [10]), 0.23% of those treated with partial or radical nephrectomy and 1.7% of those treated with radical cystectomy [18]. In our study, this percentage was 0.7%. The risk of HA-CDI in critically injured trauma patients is also high; according to Lumpkins et al., the incidence is 3.3% [19]. The incidence of HA-CDI in patients undergoing other types of surgery (with cefazolin for PAP [10]) is lower, in general surgery (cholecystectomy and appendectomy)—0.5% [20], lumbar spine surgery—0.1%, [21], and in caesarean section or gynecological procedures it is 0.1–0.2% [22,23]. The present data indicate similar relationships.

The urology ward is an exception since the incidence here differs significantly from expectations. In this unit, a very high total consumption of antibiotics significantly affected the CDI incidence. These were especially fluoroquinolones, which constituted half of all antibiotics, and fluoroquinolones were also additionally used in the perioperative antibiotic prophylaxis regimen. Additionally, while the administration of fluoroquinolones in urology during the perioperative antibiotic prophylaxis was consistent with the literature on the subject, prolonging their use beyond the perioperative period, i.e., administration of antibiotics outside the operating room for several days was very controversial [24].

The observed situation of high HA-CDI incidence with increasing duration of antimicrobial prophylaxis was also reported by other authors. In cardiac surgery, in orthopedic total joint replacement, as well as colorectal and vascular procedures, higher odds of CDI were significant in a duration-dependent fashion; on the other hand, extended duration did not lead to additional SSI reduction [25]. Additionally, other indications confirmed our hypothesis that the most critical risk factor for CDI was the use of antibiotics, which disrupted the natural intestinal microbiota [26], and according to the literature data, the antibiotics that exhibited the greatest risk of being conducive to the development of *C. difficile* infections included fluoroquinolones, which were often used in the ward under study and which increased the risk of developing CDI five-fold [27]. Our studies have confirmed this relationship indirectly since the high consumption of fluoroquinolones in the urology ward was associated with a high incidence of CDI. Fortunately, experiences of other authors demonstrated that it is possible to reverse the trend. According to Turner et al., following the implementation of a multidisciplinary intervention, including reductions in cefoxitin and fluoroquinolone use, showed a decrease in CDI incidence from 1.27% in 2016 to 0.91% in 2017 was obtained [28].

On the other hand, the present data were also confirmed by data on CDI epidemiology in Europe as, according to the 2016 ECDC report, the most common CD ribotype, both in Europe and in Poland, was RT027 [6,29]. Unfortunately, epidemic ribotype RT027 is associated with multiple antimicrobial resistance, also to fluoroquinolones [30]. Perhaps, the present data also explain the phenomenon described by Pituch et al., concerning the very high proportion of ribotype RT027 in Poland, which was over two-fold higher, 23% vs. 48%, compared to other European data [29]. Currently, fluoroquinolones remain one of the most frequently administered drugs in the treatment of Polish patients and their proportion in outpatient treatment grew significantly from 2007 to 2016 and amounted to 6% of the total antibiotic sales [31].

Unfortunately, no relationship was found between the growth of the number of CA-CDI and HA-CDI in the second of the two periods of increase in the number of cases, i.e., in spring and summer. The number of HA-CDI cases grew regardless of the small numbers of CA-CDI. It was particularly applicable to the urology ward, in which the highest total incidence of HA-CDI was demonstrated. Therefore, it is not a surprise that the dynamics of the occurrence of CA-CDI were variable, as the growth in the number of cases of CDI in winter was probably associated with the period of colds and an increased use of antibiotics in the general population [32]. In the study by Gilca et al., infection with the influenza virus and RSV (respiratory syncytial virus) affected the CDI, regardless of the antibiotic prescribed. Similarly, in a study by Barrett et al., a relationship was recorded between an increased incidence of norovirus and CDI [33]. Additional research is necessary to assess the degree to which these determinants contribute to the seasonality of CDI.

It is probable that the high incidence of HA-CDI was also a reflection of a trend characteristic of Polish hospitals. According to ECDC data, Polish hospitals boast one of the highest CDI incidence rates. In 2016, in Poland, the median was 1.4 cases/10,000 pds, while for Europe it was only 0.8 cases/10,000 pds [6]. Sadly, this study confirmed these data. According to Krutova et al., epidemiology of CDI could be used as an indicator of healthcare quality at hospital, as well as at the country level [34].

An infection control “bundle” strategy should be used to successfully reduce HA-CDI [35]. The “bundle” approach should include multifaceted interventions, including antibiotic stewardship, hand hygiene with soap and water, isolation measures, including contact precautions for patients

with CDI, and environmental hygiene. For surgery patients, it is very important to also reduce environmental exposure to CDI through timelier preoperative medical optimization in the outpatient setting [36] and to apply perioperative antibiotic prophylaxis that employs the most optimal regimen for the patient.

Limitations of this study were that it lacked knowledge on (i) the strain characteristics, i.e., their drug resistance, which might be of importance in determining the level of fluoroquinolone consumption and the high HA-CDI incidence in the urology ward; (ii) data on the medical history of patients regarding their outpatient use of antibiotics before hospitalization; and in addition, (iii) the ribotype was not determined. Only antibiotics for systemic use were taken into account in our study, excluding antifungal, antimycobacterial, and antiviral. There are no sufficient reasons to conclude that there was a close relationship between HA-CDI incidence and consumption of these drugs. Only single reports on this subject were found, e.g., regarding the use of valaciclovir [37] or voriconazole [38].

5. Conclusions

Not only antimicrobial therapy, but also perioperative antibiotic prophylaxis schemes might have a significant impact on the CDI incidence.

Supplementary Materials: Supplementary materials can be found at <http://www.mdpi.com/2076-2607/8/6/810/s1>.

Author Contributions: Data curation, M.W., G.S., A.M., W.Z., D.K., J.K. and J.W.-M.; Formal analysis, E.J. and J.W.-M.; Investigation, M.W.; Methodology, E.J., M.W. and J.W.-M.; Project administration, M.W.; Software, M.W.; Supervision, J.W.-M.; Validation, M.P.; Visualization, M.P.; Writing—original draft, E.J. and M.W.; Writing—review & editing, G.S., A.M., W.Z., D.K., J.K., M.P. and J.W.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The APC was funded by Jagiellonian University Medical College in Krakow.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interests. This work has been carried out in collaboration between all authors. All authors have seen and approved the manuscript.

References

- Aslam, S.; Hamill, R.J.; Musher, D.M. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Old therapies and new strategies. *Lancet Infect. Dis.* **2005**, *5*, 549–557. [CrossRef]
- Lawson, A.; Citron, M.D.; Tyrrell, K.L.; Finegol, S.M. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* **2016**, *40*, 95–99. [CrossRef] [PubMed]
- Hennequin, C.; Janoir, C.; Barc, M.C.; Collignon, A.; Karjalainen, T. Identification and characterization of a fibronectin-binding protein from *Clostridium difficile*. *Microbiology* **2003**, *149*, 2779–2787. [CrossRef] [PubMed]
- Kuehne, S.A.; Cartman, S.T.; Heap, J.T.; Kelly, M.L.; Cockayne, A.; Minton, N.P. The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature* **2010**, *467*, 711–713. [CrossRef] [PubMed]
- Kelly, C.P. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 21–27. [CrossRef]
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium difficile* infections. In *ECDC Annual Epidemiological Report for 2016*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2018. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-clostridium-difficile-infections-annual>. (accessed on 6 January 2019).
- Zhang, S.; Palazuelos-Munoz, S.; Balsells, E.M.; Nair, H.; Chit, A.; Kyaw, M.H. Cost of hospital management of infection in United States—a meta-analysis and modelling study. *BMC Infect. Dis.* **2016**, *16*, 447. [CrossRef]
- Urbán, E.; Terhes, G.; Gajdács, M. Extraintestinal *Clostridioides difficile* Infections: Epidemiology in a University Hospital in Hungary and Review of the Literature. *Antibiotics* **2020**, *9*, 16. [CrossRef]
- Public Health Agency of Canada. *Antimicrobial Resistant Organisms (ARO) Surveillance: Summary Report for Data from 1 January 2009 to 31 December 2014*; Public Health Agency of Canada: Ottawa, ON, Canada, 2015.
- Bratzel, D.W.; Dellinger, E.P.; Olsen, K.M.; Perl, T.M.; Auwaerter, P.G.; Bolon, M.K. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Surg. Infect.* **2013**, *14*, 73–156. [CrossRef]

11. Na'amnih, W.; Adler, A.; Miller-Roll, T.; Cohen, D.; Carmeli, Y. Incidence and Risk Factors for Community and Hospital Acquisition of *Clostridium difficile* Infection in the Tel Aviv Sourasky Medical Center. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2017**, *38*, 912–920. [CrossRef]
12. Kołpa, M.; Wałaszek, M.; Różańska, A.; Wolak, Z.; Wójkowska-Mach, J. Hospital-Wide Surveillance of Healthcare-Associated Infections as a Source of Information about Specific Hospital Needs. A 5-Year Observation in a Multiprofile Provincial Hospital in the South of Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 1956. [CrossRef]
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Available online: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/European-surveillance-clostridium-difficile-v2point3-FINAL_PDF3.pdf (accessed on 6 January 2019).
14. Crobach, M.J.T.; Planche, T.; Eckert, C.; Barbut, F.; Terveer, E.M.; Dekkers, O.M.; Wilcox, M.H.; Kuijper, E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin. Microbiol. Infect.* **2016**, *22*, S63–S81. [CrossRef] [PubMed]
15. WHO. ATC/DDD Index. 2020. Available online: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed on 27 August 2019).
16. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2013*; Norwegian Institute of Public Health: Oslo, Norway, 2012. Available online: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf (accessed on 27 August 2019).
17. Aquina, C.T.; Probst, C.P.; Becerra, A.Z.; Hensley, B.J.; Iannuzzi, J.C.; Noyes, K.; Monson, J.R.; Fleming, F.J. High Variability in Nosocomial *Clostridium difficile* Infection Rates Across Hospitals After Colorectal Resection. *Dis. Colon. Rectum.* **2016**, *59*, 323–331. [CrossRef] [PubMed]
18. Yeom, C.H.; Cho, M.M.; Baek, S.K.; Bae, O.S. Risk Factors for the Development of *Clostridium difficile*-associated Colitis after Colorectal Cancer Surgery. *J. Korean Soc. Coloproctol.* **2010**, *26*, 329–333. [CrossRef] [PubMed]
19. Calvert, J.K.; Holt, S.K.; Mossanen, M.; James, A.C.; Wright, J.L.; Porter, M.P.; Gore, J.L. Use and outcomes of extended antibiotic prophylaxis in urological cancer surgery. *J. Urol.* **2014**, *192*, 425–429. [CrossRef] [PubMed]
20. Lumpkins, K.; Bochicchio, G.V.; Joshi, M.; Gens, R.; Bochicchio, K.; Conway, A.; Schaub, S.; Scalea, T. *Clostridium difficile* Infection in Critically Injured Trauma Patients. *Surg. Infect. (Larchmt.)* **2008**, *9*, 497–501. [CrossRef]
21. Zerey, M.; Paton, B.L.; Lincourt, A.E.; Gersin, K.S.; Kercher, K.W.; Heniford, B.T. The Burden of *Clostridium difficile* in Surgical Patients in the United States. *Surg. Infect. (Larchmt.)* **2007**, *8*, 557–566. [CrossRef]
22. Skovrlj, B.; Guzman, J.Z.; Silvestre, J.; Maaieh, A.M.; Qureshi, S.A. *Clostridium difficile* colitis in patients undergoing lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* **2014**, *39*, 1167–1173. [CrossRef]
23. Venugopal, A.A.; Gerding, D.N.; Johnson, S. *Clostridium difficile* infection rates and spectrum of disease among peripartum women at one hospital from 2003 to 2007 with molecular typing analysis of recovered *Clostridium difficile* isolates. *Am. J. Infect. Control* **2011**, *39*, 206–211. [CrossRef]
24. Abdelsattar, Z.M.; Krapohl, G.; Alrahmani, L.; Banerjee, M.; Krell, R.W.; Wong, S.L.; Campbell, D.A.; Aronoff, D.M.; Hendren, S. Postoperative Burden of Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2015**, *36*, 40–46. [CrossRef]
25. Mrkobrada, M.; Ying, I.; Mokrycke, S.; Dresser, G.; Elsayed, S.; Bathini, V.; Luke, P. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can. Urol. Assoc. J.* **2015**, *9*, 13–22. [CrossRef]
26. Branch-Elliman, W.; O'Brien, W.; Strymish, J.; Itani, K.; Wyatt, C.; Gupta, K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis with Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg.* **2019**, *154*, 590–598. [CrossRef] [PubMed]
27. Naaber, P.; Smidt, I.; Stsepelova, J.; Brilene, T.; Annuk, H.; Mikelsaar, M. Inhibition of *Clostridium difficile* strains by in intestinal *Lactobacillus* species. *J. Med. Microbiol.* **2004**, *53*, 551–554. [CrossRef] [PubMed]
28. Deshpande, A.; Pasupuleti, V.; Thota, P.; Pant, C.; Rolston, D.D.; Sferra, T.J.; Hernandez, A.V.; Donskey, C.J. Community associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: A meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 951–961. [CrossRef] [PubMed]
29. Turner, M.C.; Behrens, S.L.; Webster, W.; Huslage, K.; Smith, B.A.; Wrenn, R.; Woody, R.; Mantyh, C.R.J. Multidisciplinary Approach to *Clostridium difficile* Infection in Adult Surgical Patients. *Am. Coll. Surg.* **2019**, *228*, 570–580. [CrossRef] [PubMed]

30. Pituch, H.; Obuch-Woszczatyński, P.; Lachowicz, D.; Wultańska, D.; Karpiński, P.; Młynarczyk, G.; van Dorp, S.M.; Kuijper, E.J.; Polish Clostridium Difficile Study Group. Hospital-Based Clostridium difficile infection surveillance reveals high proportions of PCR ribotypes 027 and 176 in different areas of Poland, 2011 to 2013. *Eurosurveillance* **2015**, *2*, 30025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Freeman, J.; Vernon, J.; Morris, K.; Nicholson, S.; Todhunter, S. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin. Microbiol. Infect.* **2015**, *21*, 248–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Wójkowska-Mach, J.; Godman, B.; Glassman, A.; Kurdi, A.; Pilc, A. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in Poland; findings and implications. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2018**, *15*, 136. [[CrossRef](#)]
33. Gilca, R.; Fortin, É.; Frenette, C.; Longtin, Y.; Gourdeau, M. Seasonal Variations in *Clostridium difficile* Infections are associated with influenza and respiratory syncytial virus activity independently of antibiotic prescriptions: A time series analysis in Québec, Canada. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *56*, 639–646. [[CrossRef](#)]
34. Barrett, S.P.; Holmes, A.H.; Newsholme, W.A.; Richards, M. Increased detection of *Clostridium difficile* during a norovirus outbreak. *J. Hosp. Infect.* **2007**, *66*, 394–395. [[CrossRef](#)]
35. Krutova, M.; Kinross, P.; Barbut, F.; Hajdu, A.; Wilcox, M.H.; Kuijper, E.J. How to: Surveillance of *Clostridium difficile* infections. *Clin. Microbiol. Infect.* **2018**, *24*, 469–475. [[CrossRef](#)]
36. Barker, A.K.; Ngam, C.; Musuuza, J.S.; Vaughn, V.M.; Safdar, N. Reducing *Clostridium difficile* in the Inpatient Settings: A Systematic Review of the Adherence to and Effectiveness of *C. difficile* Prevention Bundles. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2017**, *38*, 639–650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. De Andrés, S.; Ferreiro, D.; Ibáñez, M.; Ballesteros, A.; García, B.; Agud, J.L. Clostridium difficile colitis associated with valaciclovir. *Pharm. World Sci.* **2004**, *26*, 8–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Kwon, J.C.; Kang, M.K.; Kim, S.H.; Choi, S.M.; Kim, H.J.; Min, W.S.; Lee, D.G. A case of pseudomembranous colitis after voriconazole therapy. *Yonsei Med. J.* **2011**, *52*, 863–865. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

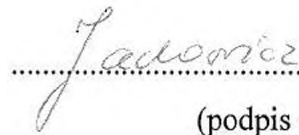
Kraków, dn. 4 kwietnia 2022

mgr Estera Jachowicz
Wydział Lekarski
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients** *Microorganisms* 2020, 8, 810; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 62% i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Tarnów, dn. 7 lutego 2022

Dr hab. Marta Wałaszek Prof. PWSZ
Instytut Ochrony Zdrowia, Zakład Pielęgniarstwa
Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients** *Microorganisms* 2020, 8, 810; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10% i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania
- pozyskaniu danych,
- analizie danych,
- przeprowadzeniu analiz statystycznych
- opracowaniu grafik i wykresów

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Tarnów, dn. 7 lutego 2022

lek. Grzegorz Sulimka
Szpital św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients** *Microorganisms* 2020, 8, 810; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3% i polegał na:

- pozyskaniu danych
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Tarnów, dn. 7 lutego 2022

Prof. Dr hab. Andrzej Maciejczak
Kolegium Nauk Medycznych, Instytut Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski

OŚWIADCZENIE

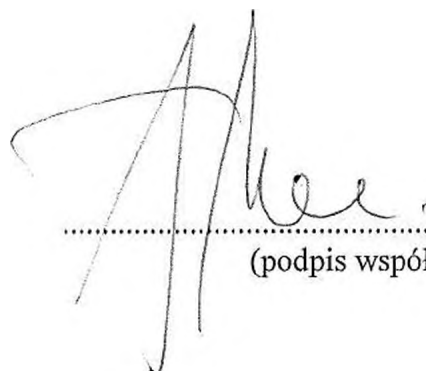
Jako współautor pracy: **Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients** *Microorganisms* 2020, 8, 810; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3% i polegał na:

- pozyskanie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



.....
(podpis współautora)

Tarnów, dn. 7 lutego 2022

Dr Witold Zieńczuk
Szpital św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

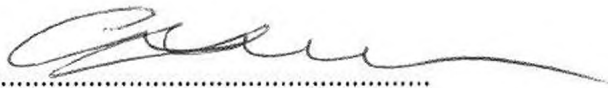
Jako współautor pracy: **Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients** *Microorganisms* 2020, 8, 810; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3% i polegał na:

- pozyskanie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Tarnów, dn. 7 lutego 2022

Lek. Damian Kołodziej
Szpital św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

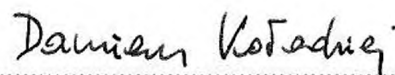
Jako współautor pracy: **Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients** *Microorganisms* 2020, 8, 810; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3% i polegał na:

- pozyskanie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



.....
(podpis współautora)

Tarnów, dn. 7 lutego 2022

Lek. Jacek Karaś

Szpital św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

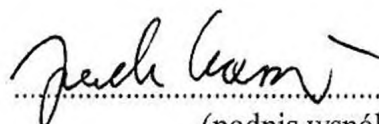
Jako współautor pracy: **Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients** *Microorganisms* 2020, 8, 810; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3% i polegał na:

- pozyskanie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dn.
18.03.2022

Dr Monika Pobiega
Narodowe Centrum Nauki

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients** *Microorganisms* 2020, 8, 810; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 3% i polegał na:

- analiza danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

.....Monika Pobiega.....
(podpis współautora)

Kraków, dn. 4 kwietnia 2022

prof. dr hab. Jadwiga Wójkowska-Mach
Katedra Mikrobiologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

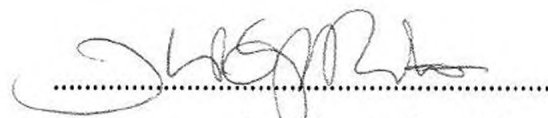
Jako współautor pracy: **Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients** *Microorganisms* 2020, 8, 810; oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10% i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- korekcie oraz krytycznej weryfikacji artykułu pod kątem ważnych treści intelektualnych
- zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Załącznik nr 4 - artykuł z cyklu monograficznego wraz
z oświadczeniami współautorów

Artykuł z monotematycznego cyklu składającego się na rozprawę doktorską wraz z oświadczeniami współautorów: Estera Jachowicz, Agnieszka Pac, Anna Różańska, Barbara Gryglewska, Jadwiga Wójkowska-Mach. Post-discharge *Clostridioides difficile* infection among patients after hip and knee arthroplasties in Poland. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 3155.



Article

Post-Discharge *Clostridioides difficile* Infection after Arthroplasties in Poland, Infection Prevention and Control as the Key Element of Prevention of *C. difficile* Infections

Estera Jachowicz ¹, Agnieszka Pac ² , Anna Róžańska ¹, Barbara Gryglewska ³ and Jadwiga Wojkowska-Mach ^{1,*}

- ¹ Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Medical College, Jagiellonian University, 31-121 Krakow, Poland; estera.jachowicz@doctoral.uj.edu.pl (E.J.); a.rozanska@uj.edu.pl (A.R.)
² Department of Epidemiology, Medical College, Jagiellonian University, 31-034 Krakow, Poland; agnieszka.pac@uj.edu.pl
³ Department of Internal Medicine and Gerontology, Medical College, Jagiellonian University, 31-501 Krakow, Poland; barbara.gryglewska@uj.edu.pl
* Correspondence: mbmach@cyf-kr.edu.pl

Abstract: *Clostridioides difficile* is still one of the most common causes of hospital-acquired infectious diarrhea (CDI), and the incidence of CDI is one of the indicators that allows conclusions to be derived on the correctness of antibiotic administration. The objective of this observational study was the analysis of post-discharge CDI incidence in patients undergoing hip or knee arthroplasty, in order to specify optimum conditions for the surgical procedures and outpatient postoperative care. One-year observational study. Public Polish hospitals. Retrospective records for 83,525 surgery patients having undergone hip or knee arthroplasty were extracted from the Polish National Health Fund databases. CDI and/or antibiotic prescriptions in the 30 day post-surgery period were expressed per 1000 surgeries with antibiotic prescription on discharge or in ambulatory care, respectively. The CDI incidence rate was 34.4 per 10,000 patients, and 7.7 cases per 100,000 post-surgery patient-days. Patients who were prescribed at least one antibiotic were diagnosed with CDI more often than patients who had no antibiotic treatment (55.0/1000 patients vs. 1.8/1000 patients). In the multifactorial analysis, the following factors were significant: being at least 65 years of age, trauma as the cause of surgery, length of stay over 7 days, HAIs other than CDI and taking beta-lactams and/or quinolones but not macrolides in the post-discharge period. Postoperative antibiotic prescription in patients undergoing joint replacement surgery is the main risk factor for CDI. These observations indicate the necessity of improvement of infection control programs as the key factor for CDI prevention.

Keywords: *Clostridioides difficile*; post-discharge surveillance; hip and knee arthroplasties; healthcare-associated CDI



Citation: Jachowicz, E.; Pac, A.; Róžańska, A.; Gryglewska, B.; Wojkowska-Mach, J. Post-Discharge *Clostridioides difficile* Infection after Arthroplasties in Poland, Infection Prevention and Control as the Key Element of Prevention of *C. difficile* Infections. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 3155. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063155>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 22 January 2022

Accepted: 6 March 2022

Published: 8 March 2022

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



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

1. Introduction

Clostridioides difficile is the most frequent cause of nosocomial diarrhea syndrome with possible severe progression. Recurrence of the disease is associated with higher health system costs, as well as exposing patients to additional health risks [1]. CDI (*Clostridioides difficile* infection) is usually associated with healthcare; however, the number of community-acquired infections is on the rise. CDIs are most frequently related to changes in the gut microbiota caused by the administration of antibiotics, and patients who are elderly, immunocompromised or have undergone surgery are at a greater risk of developing CDI and recurrent infection [2].

Healthcare-associated infections, considered as some of the most important public health problems, can be effectively prevented by implementing evidence-based methods of infection prevention and control. Effective implementation also involves monitoring of process and outcomes indicators. The incidence of CDI is one of the indicators that

allows conclusions to be derived about the correctness of antibiotic administration, which is also closely related to the prevention of infections. In Poland, there is no network of infection surveillance that would bring together many centers, and research in the area of epidemiology of infections is carried out primarily in single centers. As a result, there are deficiencies in the practice of infection control, e.g., no post-discharge registration, ineffective cooperation between clinicians and microbiological laboratories [3,4] or sub-optimal use of antibiotics [5]. According to the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), the CDI incidence in Poland is almost three times higher than the EU average [6]. In their previous work, the authors have noted the correlations between antibiotic prophylaxis in urology and CDI [5]. The aim of this study is to find out whether similar correlations can be observed in orthopedics.

Data covering large groups of patients include, for example, registers and databases of the public payer for health services in Poland. Analyses of data from the Polish National Health Fund (NHF) databases, taking into account specific groups of patients or areas of public health, may constitute a valuable supplement to the results from single-center studies. The research question of our observational, non-interventional study was: what is the incidence of post-discharge CDI and how is it associated with different risk factors in adult surgery patients following hip and knee arthroplasties, compared to patients without a CDI diagnosis in the 30 days following the surgery?

2. Materials and Methods

Retrospective records for all patients who underwent hip or knee arthroplasties in 2017 were extracted from the Polish NHF (the only public payer in Poland) databases. The data include only procedures performed within the general health care system. The current analysis employs data on adults who underwent hip or knee prosthesis surgery, identified on the basis of the following ICD-9 codes: 81.51–81.55, 00.7 or 00.8. We excluded surgeries performed in people under 18 years old ($n = 58$). In total, 83,525 cases of hip (HPRO) and knee (KPRO) arthroplasties were included in the present analysis. The inclusion criteria were (1) hip or knee prosthesis reimbursed by the NHF and performed between 1 January 2017 and 31 December 2017, and (2) patient age (18 or more years old). The studied population has previously been described in detail [7].

We used the NHF data on the 192 CDI observed in the 30 day post-discharge period (hospitalizations, outpatient visits, etc.). We analyzed the demographic (age, place of residence) and clinical (chronic comorbidities, operated joint: hip/knee) characteristics of the patients, the number of drug groups prescribed, whether it was a primary or revision surgery according to the appropriate ICD-9 code, length of hospital stay (LOS), whether there was a stay in the intensive care unit (ICU), cause of surgery, postoperative infections, primary/revision surgery, as well as the long-term care after surgery. Patients with these particular disease entities at the preoperative stage were assessed based on the use of specific drug groups during a period of one year before the date of the procedure. The criterion for polytherapy was taking drugs from 5 or more ATC-code groups. Only prescribed drugs were taken into consideration.

HCA-CDI were diagnosed (with or without microbiological confirmation) and classified based on the uniform definitions issued by the ECDC, in accordance with the decision of the European Commission 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the community network [8]. According to the ECDC, the origin of a CDI case can be defined as healthcare-associated (HCA-CDI) based on the date (within 30 days of discharge from a healthcare facility) and location of the onset of CDI symptoms [9]. A 30 day time span was also employed in relation to post-discharge antibiotic prescription. The sensitivity of post-discharge CDI surveillance and postoperative follow-up of patients was dependent on the primary care physician and the relationship between inpatient and outpatient ABX treatment is unknown.

The post-surgery patient-days were calculated as follows: the number of days between the operation day and the day of the outpatient visit due to CDI or hospitalization due to CDI during the 30 day post-operation period.

Antibiotic prescriptions were expressed per 1000 surgery patients with an antibiotic prescription on discharge from hospital, or in ambulatory care, respectively in the 30 day post-surgery period using the ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) system of the World Health Organization [10]. Only antibiotics for systemic use were taken into account—no antifungal (J02), antimycobacterial (J04), or antiviral (J05) drugs were included in the analyses. Combination antibiotic therapy was defined as the prescription of two or more different antibiotics.

This work was approved by the Bioethics Committee of Jagiellonian University (approval no.1072.6120.149.2020). The study was based on data gathered during routine patient care and the analysis did not include any individual participant's data.

3. Statistical Analysis

The incidence of CDI (per 1000 patients) was calculated along with exact binomial 95% confidence intervals (95%CI), and compared in relation to demographic characteristics, and the description of the hospitalization index (due to knee or hip arthroplasty), as well as antibiotic prescriptions in post-hospital period by a Chi-squared test. In addition, multivariable logistic regression was applied to assess the strength of association between CDI and the chosen risk factors. The independent variables were chosen based on both (a) the significance of difference in CDI incidence, and (b) factors that can be related to CDI incidence based on literature searching and experience. The results are presented as odds ratios (OR), together with 95% confidence intervals (95% CI). Results with a *p*-value < 0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed in IBM SPSS Statistics 26 (PS IMAGO PRO, Predictive Solutions Sp. z o.o.).

4. Results

In total, there were 192 CDIs, including 160 cases after HPRO (0.3/1000 patients) and 32 after KPRO (0.1/1000 patients). The CDI incidence rate was 34.4 per 10,000 patients, and 7.7 cases per 100,000 post-surgery patient-days (pds).

Patients who required Combination ABX therapy in the postoperative period suffered from CDIs significantly more often than patients who did not undergo such therapy, as follows: 2.8/1000 patients vs. 1.8/1000 patients (Table 1). A similar result was found in patients operated on due to trauma, in whom 7.9/1000 patients experienced CDIs, compared with those operated on due to degeneration (1.2/1000 patients) or complication (3.2/1000 patients); most often, CDI concerned a small group of patients not qualified elsewhere (reason: others, 6.7/1000 patients). However, in patients admitted in an emergency, post-discharge CDI was diagnosed significantly more often (4.6/1000 patients) than in patients admitted for scheduled procedures (1.7/1000 patients) (Table 1).

Table 1. *Clostridioides difficile* infection incidence in relation to patient and operation characteristics.

Characteristics of the Study Group		Total, N = 83,525	No. of CDI Cases	Incidence (95% CI) Per 1000 Patients	<i>p</i> -Value
Sex	Female	52,624	129	2.5 (2.0–2.9)	0.229
	Male	30,901	63	2.0 (1.6–2.6)	
Age	<65	27,855	28	1.0 (0.7–1.5)	<0.001
	≥65 years	55,670	164	2.9 (2.5–3.4)	
Place of residence–city *	Yes	48,583	111	2.3 (1.8–2.9)	0.944
	No	34,657	80	2.3 (1.9–2.8)	

Table 1. Cont.

Characteristics of the Study Group		Total, N = 83,525	No. of CDI Cases	Incidence (95% CI) Per 1000 Patients	p-Value
Admission mode	Scheduled	66,222	112	1.2 (0.9–1.5)	<0.001
	Emergency	17,149	79	6.5 (5.4–7.9)	
Cause of surgery	Degeneration	66,227	79	1.2 (0.9–1.5)	<0.001
	Injury	11,967	94	7.9 (6.4–9.6)	
	Complications	4736	15	3.2 (1.8–5.2)	
	Other	595	4	6.7 (1.8–17.1)	
Joint operated on	Hip	56,068	160	2.9 (2.4–3.3)	<0.001
	Knee	27,457	32	1.2 (0.8–1.6)	
Surgery	Primary	78,388	175	2.2 (1.9–2.6)	0.119
	Revision	5137	17	3.3 (1.9–5.3)	
ICU during the 1st hospitalization	No	83,056	171	2.1 (1.8–2.4)	<0.001
	Yes	469	21	44.8 (27.9–67.6)	
Prolonged hospitalization *	No	66,009	119	1.8 (1.5–2.2)	<0.001
	Yes	17,501	72	4.1 (3.2–5.2)	
ABXs on discharge	No	79,994	181	2.3 (1.9–2.6)	0.301
	Yes	3531	11	3.1 (1.6–5.6)	
Combination ABX therapy **	No	40,214	71	1.8 (1.4–2.2)	0.002
	Yes	43,311	121	2.8 (2.3–3.3)	
Long-term postoperative care	No	82,818	181	2.2 (1.9–2.5)	<0.001
	Yes	707	11	15.6 (7.8–27.7)	

* more than the third quartile of stay, no data for 285 patients; ** Combination antibiotic therapy was defined as the prescription of two or more different antibiotics; ABX—antibiotic; ICU—intensive care unit.

The median stay in hospital for CDI cases was 7 days. This result is in the third quartile of patients without CDI. Significantly more often, CDI occurred in patients from a small group requiring hospitalization in the ICU, as follows: 44.8/1000 patients vs. 2.1/1000 patients among non-ICU patients (Table 1). Also, patients who required long-term care after discharge were infected more often than patients who did not receive such care, as follows: 15.6/1000 vs. 2.2/1000 patients (Table 1).

A total of 3531 people received a prescription of antibiotics on discharge. The incidence in this group was 3.1/1000 patients and was not significantly higher than for the patients who were not prescribed an antibiotic (2.3/1000) (Table 1).

Significantly more frequently, CDI occurred in patients with other healthcare-associated infections in the post-discharge period; the incidence rate in this group was 27/1000 patients. Of all studied surgical patients, 763 were prescribed at least one antibiotic in outpatient care in the 30 day postoperative period (Table 2), and in these patients, more often than in patients without antibiotic treatment, CDI was diagnosed (55.0/1000 patients vs. 1.8/1000 patients) (Table 2). The incidence of CDI increased with the number of prescriptions filled; the incidence with one prescription was 53.9/1000 patients, and with more than one prescription, 57.8 /1000 patients (Table 2).

The incidence of post-discharge CDI associated with antibiotic treatment was significantly dependent on the class of the antibiotic; the highest incidence was associated with other beta-lactams (97.0/1000 patients), beta-lactams, penicillins (58.8/1000 patients) and quinolones (45.5/1000 patients) (Table 2).

Table 2. Antibiotic prescriptions in the post-discharge period in ambulatory care.

Characteristics of the Study Group		Total, N= 83,525 *	Number of Cases	Incidence (95% CI) Per 1000 Patients	p-Value
ABX prescriptions	No	82,762	150	1.8 (1.5–2.1)	<0.001
	Yes	763	42	55.0 (40.0–73.7)	
Non-CDI HAI	No	81,765	144	1.8 (1.5–2.1)	
	Yes	1760	48	27.3 (20.2–36.0)	
Number of ABX prescriptions	No	82,762	150	1.8 (1.5–2.1)	
	1	538	29	53.9 (36.4–76.5)	
	>1	225	13	57.8 (31.1–96.8)	
J01C, beta-lactams, penicillins	No	83,320	180	2.2 (1.9–2.5)	
	Yes	205	12	58.5 (30.6–100.0)	
J01D, other beta-lactams	No	83,391	179	2.1 (1.8–2.5)	
	Yes	134	13	97 (52.7–160.2)	
J01F, macrolides	No	83,424	188	2.3 (1.9–2.6)	
	Yes	101	4	39.6 (10.9–98.3)	
J01M, quinolones	No	83,217	178	2.1 (1.8–2.5)	
	Yes	308	14	45.5 (25.1–75.1)	
J01, others	No	83,365	184	2.2 (1.9–2.5)	
	Yes	160	8	50 (21.8–96.1)	

* no data for 15 patients, ABX—antibiotic, CDI—*Clostridioides difficile* infections, HAI—healthcare associated infections. J01, others antibacterial for systematic use.

In the multifactorial analysis, the following factors were found to be significant: age over 65 years of age, stay in the intensive care unit, trauma as the cause of surgery, length of stay over 7 days, HAIs other than CDI and taking beta-lactams and other beta-lactams and/or quinolones J01M, but not macrolides, in the post-discharge period (Table 3).

Table 3. Multivariable analysis of the influence of the studied factors on the incidence of CDI.

Study Group	OR	95%CI	p
Man	0.98	0.71–1.34	0.901
Age > 65 years	1.78	1.16–2.73	0.008
multimorbidity	1.05	0.72–1.55	0.791
J01C, beta-lactams, penicillins	4.18	2.04–8.57	<0.001
J01D, other beta-lactams	6.41	3.15–13.02	<0.001
J01F, macrolides	2.69	0.88–8.24	0.084
J01M, quinolones	2.80	1.42–5.54	0.003
J01, other antibacterial for systematic use	3.17	1.39–7.25	0.006
Long-term care after discharge	2.55	1.32–4.93	0.005
Knee surgery	0.82	0.53–1.27	0.374
ICU	13.17	7.95–21.81	<0.001
Revision	0.85	0.23–3.14	0.810
HAI (not with <i>C. difficile</i>)	3.58	2.15–5.94	<0.001
Cause of surgery, degeneration (ref.)	Ref		

Table 3. Cont.

Study Group	OR	95%CI	p
other	2.53	0.77–8.35	0.128
complications	1.71	0.43–6.89	0.448
injury	3.44	2.37–4.98	<0.001
Hospitalization for more than 7 days	1.62	1.19–2.2	0.002

OR—odds ratio, 95%CI—95% confidence interval, p—probability value, ICU—intensive care unit, HAI—healthcare associated infections.

5. Discussion

This study demonstrates that the risk of the occurrence of CDI is closely associated with both factors independent of the course of medical care, such as age or need for surgery due to an injury, and factors directly related to the healthcare system, such as the need to treat HAIs or the use of antibiotics in such patients.

The fact that the risk of CDI increases with age and with deteriorating general condition, when patients require long-term care, has been confirmed by other authors [11,12]. Antimicrobials are some of the most commonly prescribed medications in long-term care settings. Therefore, it is not surprising that *Clostridium difficile* associated diarrhea is common in older residents. CDI has been identified as the most frequent cause of non-epidemic acute diarrhea in long-term care facilities (LTCF) [13]. In our study, people over the age of 65 were diagnosed with CDI three times more often than younger people, and patients requiring long-term care following surgery were eight times more prone to it than people who did not require such care. Additionally, people who underwent combination antibiotic therapy suffered from CDI twice as often than patients who did not undergo polytherapy. Patients who requires constant care often suffer from many diseases and usually have a weakened immune system, altered gut microbiota or other related severe pathologies. The study by Donskey et al. suggests that asymptomatic carriage and CDI among the LTCF residents contribute to the transmission of *C. difficile* in both LTCF and in hospital during admissions to the unit. There is a need for greater emphasis on infection control measures and the management of antimicrobial drugs in LTCF [14].

A study by Weber et al. demonstrated that antibiotics are prescribed more often to LTCF patients, which may be associated with an increased risk of poor outcomes in the post-discharge period [15]. Also, insufficient post-discharge care caused by poor communication with patients and/or improper conveying of information between hospital medical staff and caregivers may result in an increased probability of adverse events and pre-hospitalization [16].

Perioperative proceedings, especially a prolonged stay and the need for an ICU stay, were found to be of great significance. The percentage of people with CDI increased with prolonged hospital stays; similar results were obtained by Hung et al. [17]. CDI is one of the most important causes of hospital-acquired infections in intensive care units (ICU) [18], which may be related to the amount of antibiotics prescribed there; approximately 70% of ICU patients are prescribed antibiotics [19]. Also, increasing duration of antimicrobial prophylaxis is associated with higher odds of CDI. These findings highlight the idea that stewardship efforts to limit the duration of prophylaxis have the potential to reduce adverse events without increasing SSI [20]. A similar phenomenon has been observed by the authors with regard to another patient population, i.e., subjects requiring urogenital procedures, in which, on the basis of regression coefficients, a positive correlation was demonstrated between the use of fluoroquinolones and the HA-CDI incidence rate [5].

The relationship between the class of antibiotics prescribed and the incidence of CDI has been debated for several years. The antibiotics associated with the highest risk of developing CDI include the following: clindamycin, fluoroquinolones, cephalosporins, and carbapenems [21]. Knecht et al. showed that different antibiotic classes (cephalosporins, ampicillin/sulbactam and quinolones) affect the gut microbiota similarly at the RNA level

but differently at the DNA level, and this explains why several different antibiotics are associated with similar intestinal problems [22].

However, a significant outcome of our study was the fact that the need for antibiotic treatment of infections is a significant risk of CDI, as well as the occurrence of another infection.

This observation has practical implications for infection prevention and control in Poland and is consistent with the results of other studies in which higher rates of incidence of surgical site infections were observed following operations associated with implantation of both knee and hip joints. Ziółkowski et al. found incidences of SSIs after hip and knee arthroplasty surgeries of 5.8% and 5.4%, respectively (2013–2015), while the average rates reported in the HAI-Net SSI ECDC program for 2015 were 1.1% and 0.6%, respectively [23,24].

Observation of risk factors for infection has been carried out in over 39,000 patients undergoing primary hip or knee arthroplasty; the data came from a large database of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program [25]. In this study, the frequency of CDI incidents in the 30 day postoperative period was 0.10% (95% CI, 0.07–0.13%). The independent preoperative and procedural risk factors were older age, functional dependence, preoperative anemia, hypertension, and hip arthroplasty. Postoperative risk factors included urinary tract infection, sepsis, and the development of any infection.

For many years, a relationship has been known to exist between a reduction in gastric acidity and the risk of *Clostridioides difficile* infection and the development of pseudomembranous enterocolitis, especially with concurrent antibiotic therapy. This relationship is visible with histamine 2 receptor antagonist treatment, but with proton pump inhibitors (PPIs), this association is much greater [26]. A meta-analysis of 23 studies involving approximately 300,000 patients demonstrated that PPI treatment increases the risk of developing this infection by nearly 65% [27]. Modification of the gut microbiota composition, associated with PPI treatment, also promotes the development of small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO). A meta-analysis of 19 studies encompassing over 7000 patients found that this risk grows by around 70% [28]. Of other drugs of potential relevance to CDI infection, a meta-analysis by Furuya-Kanamori et al. demonstrated the importance of exposure to corticosteroids [29]. Unfortunately, the methodology of our study makes it impossible to verify the importance of the application of particular groups of drugs for the occurrence of CDI.

Our results have several important implications for clinical practice in Poland, especially for the area of infection control. Multimorbidity in the preoperative period and beta-lactams or quinolones prescription within 30 days of discharge from hospitals are associated with increased CDI rates. Thus, our observation confirms the necessity of implementing effective antimicrobial stewardship programs in Polish hospitals, as well as continuous education for physicians working in the community sector, since according to several recent studies on antimicrobial consumption in Poland this is not optimal [30]. Additionally, another HAI—other than CDI—in the post-discharge period is associated with a higher risk of CDI, which is directly related to the ineffectiveness of infection control programs, lack of post-discharge surveillance in surgical patients, or difficulties with access to proper microbiological diagnostics in Polish hospitals. We have also shown that a stay in long-term care facilities after discharge is associated with higher CDI incidence, and the HALT-3 project revealed problems with infection control and antibiotic consumption in these settings in Poland [31].

The use of fluoroquinolones, due to their numerous side effects, should be limited to situations where there are no other therapeutic options available. Furthermore, according to a European Medicines Agency alert from 2018, in the elderly, quinolones should be used with special caution [32]. At present in Poland, quinolones are prescribed most frequently; they make up more than 40% of all antibiotic prescriptions. Unfortunately, there are concerns regarding the growth of fluoroquinolone prescriptions in Poland in recent years, as a percentage of the total antibiotic consumption [31].

There are also limitations to the presented results. Firstly, this was an observational study. The reason for prescribing antibiotics is unknown, as the available data relates only to the sale of drugs, not the consumption. Secondly, the level of CDI diagnostics is unknown (only clinical signs or performed diagnostic tests and their type). The role of proton pump inhibitors in the risk of CDI has not been analyzed, and information about perioperative antibiotic prophylaxis and its duration are unknown. In addition, the source of the data also makes it impossible to determine whether post-surgery inpatient and outpatient antibiotics were prescribed only for patients with confirmed infections. However, the value of our analysis is its pioneering nature, and the results indicate areas of surgical care that require more thorough research and intervention.

6. Conclusions

In Poland the CDI incidence rate is 34.4 cases per 10,000 patients, and 7.7 per 100,000 post-surgery pds. Multivariable analysis of risk factors for CDI up to 30 days after hospitalization shows that various factors influence the risk of developing CDI; among these factors are another healthcare-associated infection in the post-discharge period and antibiotic prescription within 30 days of discharge. These observations, together with the results of other studies in this area in Poland, indicate the necessity of improvement of infection control programs as the key factor for prevention of *C. difficile*, as well as continuous education for physicians working mainly in ambulatory care and the community.

Author Contributions: Conceptualization, E.J., A.R., B.G. and J.W.-M.; Data curation, E.J., A.P. and J.W.-M.; Formal analysis, E.J., A.P. and J.W.-M.; Funding acquisition, J.W.-M.; Investigation, E.J.; Methodology, E.J.; Software, A.P.; Supervision, J.W.-M.; Writing—original draft, E.J., A.R., B.G. and J.W.-M.; Writing—review and editing, E.J., A.P. and J.W.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The research project was conducted under the supervision of Jadwiga Wojkowska-Mach. Research was supported by a grant from the Jagiellonian University Medical College N41/DBS/000704. This study was carried out as part of our routine work.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Bioethics Committee of Jagiellonian University, Krakow (approval no. 1072.6120.149.2020). The study was based on data gathered during routine patient care and the analysis did not include any individual participant's data.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The datasets during and/or analysed during the current study available from Estera Jachowicz (e-mail: estera.jachowicz@doctoral.uj.edu.pl) on reasonable request.

Acknowledgments: We would like to thank Dominik Żabiński from the Department of Analyses and Innovation of the Polish National Health Fund.

Conflicts of Interest: The authors have no conflict of interest to disclose. The manuscript has been read and approved by all the authors.

References

1. Petrosillo, N.; Granata, G.; Cataldo, M.A. Novel Antimicrobials for the Treatment of Clostridium difficile Infection. *Front. Med.* **2018**, *5*, 96. [\[CrossRef\]](#)
2. Oksi, J.; Anttila, V.J.; Mattila, E. Treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection. *Ann. Med.* **2020**, *5*, 12–20. [\[CrossRef\]](#)
3. Różańska, A.; Jarynowski, A.; Kopeć-Godlewska, K.; Wójkowska-Mach, J.; Misiewska-Kaczur, A.; Lech, M.; Rozwadowska, M.; Karwacka, M.; Liberda, J.; Domańska, J. Does surgical site infection after Caesarean section in Polish hospitals reflect high-quality patient care or poor postdischarge surveillance? Results from a 3-year multicenter study. *Am. J. Infect. Control.* **2018**, *46*, 20–25. [\[CrossRef\]](#)
4. Dubiel, G.; Rogoziński, P.; Żaloudik, E.; Bruliński, K.; Różańska, A.; Wojkowska-Mach, J. Identifying the Infection Control Areas Requiring Modifications in Thoracic Surgery Units: Results of a Two-Year Surveillance of Surgical Site Infections in Hospitals in Southern Poland. *Surg. Infect.* **2017**, *18*, 820–826. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

5. Jachowicz, E.; Wałaszek, M.; Sulimka, G.; Maciejczak, A.; Zieńczuk, W.; Kołodziej, D.; Karaś, J.; Pobiega, M.; Wójkowska-Mach, J. Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients. *Microorganisms* **2020**, *8*, 810. [\[CrossRef\]](#)
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: *Clostridium difficile* infections. In *Annual Epidemiological Report for 2016*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2018.
7. Gajda, M.; Pac, A.; Gryglewska, B.; Gajda, P.; Różańska, A.; Wójkowska-Mach, J. Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty in Poland Based on National Data—Challenge for Healthcare in Aging Society. *Healthcare* **2021**, *9*, 924. [\[CrossRef\]](#)
8. 2012/506/EU: Commission Implementing Decision of 8 August 2012 Amending Decision 2002/253/EC Laying Down Case Definitions for Reporting Communicable Diseases to the Community Network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (Notified under Document C (2012) 5538) Text with EEA Relevance. Published 2012. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:262:0001:0057:EN:PDF> (accessed on 1 October 2021).
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *European Surveillance of Clostridium Difficile Infection*; Surveillance protocol version 2.3; ECDC: Stockholm, Sweden, 2017.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2013*; WHO: Oslo, Norway, 2012.
11. Negrut, N.; Bungau, S.; Behl, T.; Khan, S.; Vesa, C.; Bustea, C.; Nistor-Cseppento, D.; Rus, M.; Pavel, F.-M.; Tit, D. Risk Factors Associated with Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Healthcare* **2020**, *8*, 352. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Negrut, N.; Nistor-Cseppento, D.C.; Khan, S.A.; Pantis, C.; Maghiar, T.A.; Maghiar, O.; Aleya, S.; Rus, M.; Tit, D.M.; Aleya, L.; et al. *Clostridium difficile* Infection Epidemiology over a Period of 8 Years—A Single Centre Study. *Sustainability* **2020**, *12*, 4439. [\[CrossRef\]](#)
13. Simor, A.E.; Bradley, S.F.; Strausbaugh, L.J.; Crossley, K.; Nicolle, L.E. Long-Term-Care Committee. *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2002**, *23*, 696–703. [\[CrossRef\]](#)
14. Donskey, C.J.; Sunkesula, V.C.K.; Stone, N.D.; Gould, C.V.; McDonald, L.C.; Samore, M.; Mayer, J.; Pacheco, S.M.; Jencson, A.L.; Sambol, S.P.; et al. Transmission of *Clostridium difficile* from asymptotically colonized or infected long-term care facility residents. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2018**, *39*, 909–916. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Weber, B.R.; Noble, B.N.; Bearden, D.T.; Crnich, C.J.; Ellingson, K.D.; McGregor, J.C.; Furuno, J.P. Antibiotic prescribing upon discharge from the hospital to long-term care facilities: Implications for antimicrobial stewardship requirements in post-acute settings. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2019**, *40*, 18–23. [\[CrossRef\]](#)
16. Backman, C.; Chartrand, J.; Dingwall, O.; Shea, B. Effectiveness of person- and family-centered care transition interventions: A systematic review protocol. *Syst. Rev.* **2017**, *6*, 158. [\[CrossRef\]](#)
17. Hung, Y.-P.; Lee, J.-C.; Lin, H.-J.; Liu, H.-C.; Wu, Y.-H.; Tsai, P.-J.; Ko, W.-C. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *Microbiol. Immunol. Infect.* **2015**, *48*, 241–248. [\[CrossRef\]](#)
18. Zahar, J.-R.; Schwebel, C.; Adrie, C.; Garrouste-Orgeas, M.; François, A.; Vesin, A.; Nguile-Makao, M.; Tabah, A.; Laupland, K.; Le-Monnier, A.; et al. Outcome of ICU patients with *Clostridium difficile* infection. *Crit. Care* **2012**, *16*, 215. [\[CrossRef\]](#)
19. Wischmeyer, P.E.; McDonald, D.; Knight, R. Role of the microbiome, probiotics, and ‘dysbiosis therapy’ in critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care* **2016**, *22*, 347. [\[CrossRef\]](#)
20. Branch-Elliman, W.; O’Brien, W.; Strymish, J.; Itani, K.; Wyatt, C.; Gupta, K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg.* **2019**, *154*, 590–598. [\[CrossRef\]](#)
21. Deshpande, A.; Pasupuleti, V.; Thota, P.; Pant, C.; Rolston, D.D.K.; Sferra, T.J.; Hernandez, A.V.; Donskey, C.J. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: A meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 1951–1961. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Knecht, H.; Neulinger, S.C.; Heinsen, F.A.; Knecht, C.; Schilhabel, A.; Schmitz-Streit, R.A.; Zimmermann, A.; Dos Santos, V.M.; Ferrer, M.; Rosenstiel, P.; et al. Effects of β -lactam antibiotics and fluoroquinolones on human gut microbiota in relation to *Clostridium difficile* associated diarrhea. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e89417. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Pawłowska, I.; Ziółkowski, G.; Wójkowska-Mach, J.; Bielecki, T. Can surgical site infections be controlled through microbiological surveillance? A three-year laboratory-based surveillance at an orthopaedic unit, retrospective observatory study. *Int. Orthop.* **2019**, *43*, 2009. [\[CrossRef\]](#)
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections: Surgical site infections. In *Annual Epidemiological Report for 2015*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2017.
25. Bovonratwet, P.; Bohl, D.D.; Malpani, R.; Nam, D.; Della Valle, C.J.; Grauer, J.N. Incidence, Risk Factors, and Impact of *Clostridium Difficile* Colitis Following Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *J. Arthroplasty.* **2018**, *33*, 205–210. [\[CrossRef\]](#)
26. Howell, M.D.; Novack, V.; Grgurich, P.; Souliard, D.; Novack, L.; Pencina, M.; Talmor, D. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch. Intern. Med.* **2010**, *170*, 784–790. [\[CrossRef\]](#)
27. Janarthanan, S.; Ditah, I.; Adler, D.; Ehrinpreis, M.N. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **2012**, *107*, 1001–1010. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Su, T.; Lai, S.; Lee, A.; He, X.; Chen, S. Meta-analysis: Proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J. Gastroenterol.* **2018**, *53*, 27–36. [\[CrossRef\]](#)

29. Furuya-Kanamori, L.; Stone, J.C.; Clark, J.; McKenzie, S.J.; Yakob, L.; Paterson, D.; Riley, T.V.; Doi, S.; Clements, A.C. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2015**, *36*, 132–141. [[CrossRef](#)]
30. Wojkowska-Mach, J.; Godman, B.; Glassman, A.; Kurdi, A.; Pilc, A.; Rozanska, A.; Skoczyński, S.; Wałaszek, M.; Bochenek, T. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in Poland; findings and implications. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2018**, *7*, 136. [[CrossRef](#)]
31. Wojkowska-Mach, J.; Brudło, M.; Topolski, M.; Bochenek, T.; Jachowicz, E.; Siewierska, M.; Różańska, A. Antibiotic consumption in long-term care facilities in Poland and other European countries in 2017. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2021**, *10*, 154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. EMA. *European Medicines Agency: Quinolone- and Fluoroquinolone-Containing Medicinal Products*; EMA: Amsterdam, The Netherlands, 2019. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products> (accessed on 1 October 2021).

Kraków, dn. 4 kwietnia 2022

mgr Estera Jachowicz
Wydział Lekarski
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Post-Discharge *Clostridioides difficile* Infection after Arthroplasties in Poland, Infection Prevention and Control as the Key Element of Prevention of *C. difficile* Infections, Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 3155**, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 60% i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

dr hab. Agnieszka Pac
Pracownia Epidemiologii Środowiskowej
Zakład Epidemiologii
Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: **Post-Discharge *Clostridioides difficile* Infection after Arthroplasties in Poland, Infection Prevention and Control as the Key Element of Prevention of *C. difficile* Infections, Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 3155**, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 20% i polegał na:

- analizie bazy danych,
- przeprowadzeniu analiz statystycznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

.....
Agnieszka Pac

(podpis współautora)

Kraków, dn. 4 kwietnia 2022

dr hab. Anna Różańska prof. UJ
Katedra Mikrobiologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

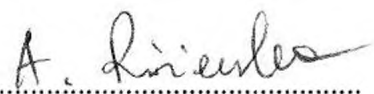
Jako współautor pracy: **Post-Discharge *Clostridioides difficile* Infection after Arthroplasties in Poland, Infection Prevention and Control as the Key Element of Prevention of *C. difficile* Infections, Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 3155**, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5% i polegał na:

- interpretacji danych,
- korekcie oraz krytycznej weryfikacji artykułu pod kątem ważnych treści intelektualnych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, dn. 4 kwietnia 2022

dr hab. Barbara Grygewska, prof. UJ
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii

OŚWIADCZENIE

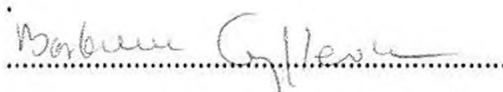
Jako współautor pracy: **Post-Discharge *Clostridioides difficile* Infection after Arthroplasties in Poland, Infection Prevention and Control as the Key Element of Prevention of *C. difficile* Infections, Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 3155**, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5% i polegał na:

- interpretacji wyników badania,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dn. 4 kwietnia 2022

Prof. dr hab. Jadwiga Wójkowska-Mach
Katedra Mikrobiologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

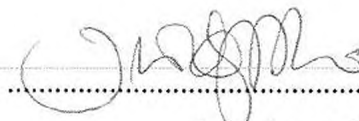
Jako współautor pracy: **Post-Discharge *Clostridioides difficile* Infection after Arthroplasties in Poland, Infection Prevention and Control as the Key Element of Prevention of *C. difficile* Infections, Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 3155**, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10% i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- pozyskaniu danych,
- analizie danych,
- korekcie oraz krytycznej weryfikacji artykułu pod kątem ważnych treści intelektualnych,
- zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Załącznik nr 5 - artykuł z cyklu monograficznego wraz
z oświadczeniami współautorów

Artykuł z monotematycznego cyklu składającego się na rozprawę doktorską wraz z oświadczeniami współautorów: Estera Jachowicz, Anna Różańska, Monika Pobiega, Mariusz Topolski, Jadwiga Wójkowska-Mach. Consumption of Antibiotics and Epidemiology of *Clostridioides difficile* in the European Union in 2016 - Opportunity for Practical Application of Aggregate ECDC Data. *Antibiotics* 2020, 9, 127.

Article

Consumption of Antibiotics and Epidemiology of *Clostridioides difficile* in the European Union in 2016—Opportunity for Practical Application of Aggregate ECDC Data

Estera Jachowicz ¹, Anna Róžańska ¹, Monika Pobiega ¹, Mariusz Topolski ² and Jadwiga Wójkowska-Mach ^{1,*} 

¹ Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Collegium Medicum, 31-121 Kraków, Poland; estera.jachowicz@doctoral.uj.edu.pl (E.J.); a.rozanska@uj.edu.pl (A.R.); monika.pobiega@gmail.com (M.P.)

² Department of Systems and Computer Networks, Wrocław University of Science and Technology, 50-370 Wrocław, Poland; mariusz.topolski@pwr.edu.pl

* Correspondence: mbmach@cyf-kr.edu.pl; Tel.: +4812-633-0060; Fax: +4812-423-3924

Received: 21 February 2020; Accepted: 17 March 2020; Published: 19 March 2020



Abstract: Background: The most important pathomechanism of *Clostridioides difficile* infections (CDI) is post-antibiotic intestinal dysbiosis. CDI affects both ambulatory and hospital patients. Aim: The objective of the study was to analyze the possibility of utilizing databases from the European Centre for Disease Prevention and Control subject to surveillance for the purpose of identifying areas that require intervention with respect to public health. Methods: The analysis encompassed data concerning CDI incidence and antibiotic consumption expressed as defined daily doses (DDD) and quality indicators for antimicrobial-consumption involving both ambulatory and hospital patients in 2016. Results: In 2016, in the European Union countries, total antibiotic consumption in hospital and outpatient treatment amounted to 20.4 DDD (SD 7.89, range 11.04–39.69); in ambulatory treatment using average of ten times more antibiotics than hospitals. In total, 44.9% of antibiotics used in outpatient procedures were broad-spectrum antibiotics. We have found a significant relationship between the quality of antibiotics and their consumption: The more broad-spectrum antibiotics prescribed, the higher the sales of antibiotics both in the community sector and in total. CDI incidence did not statistically significantly correlate with the remaining factors analyzed on a country-wide level. Conclusion: Antibiotic consumption and the CDI incidence may depend on many national variables associated with local systems of healthcare organization and financing. Their interpretation in international comparisons does not give clear-cut answers and requires caution.

Keywords: *Clostridioides difficile*; healthcare-associated infections; antibiotic consumption; statistical methods of data classification

1. Introduction

Clostridioides difficile is the most significant pathogen responsible for antibiotic-related diarrhea, and the most critical exposure factor is the consumption of antibiotics that disrupt the gut microbiota [1]. The antibiotics associated with the highest risk of development of *Clostridioides difficile* infections (CDI) are clindamycin, beta-lactams and fluoroquinolones [2]. CDI may affect both hospital and ambulatory patients. However, it is not easy to distinguish CA-CDI (community-associated CDI) from CDI acquired in the hospital (HA-CDI, healthcare-associated CDI). If symptoms of CDI appear after 48 h from admission to the hospital or in the period of four weeks after discharge from a medical facility,

the infection is classified as HA-CDI. On the other hand, CA-CDI are infections in non-hospitalized patients in the past 12 weeks and/or symptoms of infection that occurred less than 48 hours from admission to the hospital [3]. Hypervirulent strain NAP1 (North American Pulsed Field Type 1), also known as B1/NAP1/027 or ribotype PCR 027, caused an increase in morbidity and mortality in Europe and throughout the world [4]. Strain 027 has increased resistance to antibiotics, and it produces more spores and toxins A and B and the binary toxin [5]. It should be noted that, regardless of the origin of the strain (HA-CDI or CA-CDI), it is the most commonly encountered (22.9%) ribotype in Europe [6] and in Poland [7].

Antibiotic stewardship limits exposure to CDI in hospitals; hence, according to Barlam et al., one of the elements of the *Antibiotic Stewardship Program* is, on the one hand, application of data on CDI incidence as a measure of exposure to CDI, and on the other hand, monitoring antibiotic use as measured by the Defined Daily Dose (DDD)—a technical unit of measurement of drug consumption, defined by the World Health Organization (WHO) [8,9]. Many of the literature reports, e.g., from Great Britain [10], confirm the above thesis.

Indicators to measure the quality of antimicrobial stewardship in primary care and, secondly, in hospitals were developed and validated by the European Surveillance of Antimicrobial Consumption program [11]. One of them is the ratio of the consumption of broad-spectrum antibiotics: combination of penicillins, including beta-lactamase inhibitor, second- and third-generation cephalosporins, lincosamides and streptogramins (J01(CR+DC+DD+(F-FA01))) to the consumption of narrow-spectrum antibiotic: beta-lactamase-sensitive penicillins, first-generation cephalosporins and macrolides (J01(CE+DB+FA01)).

The objective of the study was to analyze the possibility of utilizing aggregate data concerning CDI incidence and antibiotic consumption at the national level, for the purpose of identifying areas that require intervention at the level of public health.

2. Materials and Methods

The statistical analysis was prepared, using publicly available data from the European Centre for Disease Prevention and Control for 2016:

1. Concerning antibiotic consumption based on:

a. Antimicrobial consumption database (ESAC-Net), fluoroquinolones, beta lactams, macrolides, lincosamides and streptogramins expressed as DDD per 1000 inhabitants and per day were taken into consideration, the DDD is defined as the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults.

b. The Quality indicator for antibiotic consumption in the community according to ECDC methodology was defined as the ratio of the consumption of broad-spectrum antibiotic (J01(CR+DC+DD+(F-FA01))) to the consumption of narrow-spectrum antibiotic (J01(CE+DB+FA01)); consumption of antibiotics was compared for hospitals and outpatient care; data from The European Surveillance System—TESSy, provided by (Austria, Belgium, Croatia, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Malta, Netherlands, Poland, Slovenia, Spain and UK–Scotland) and released by ECDC (<https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>, <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/qualityindicators>).

2. concerning CDI epidemiology based on surveillance data collected by the ECDC Healthcare-Associated Infections surveillance Network (HAI-Net), in 71.5% hospital surveillance periods, the reported diagnostic practices followed ESCMID recommendations [6].

Quantitative evaluation of the measured variables employed basic statistical measures, i.e., mean, standard deviation, and minimum and maximum values. In order to verify the statistical significance of relationships between antibiotic consumption in ambulatory and hospital care expressed in DDD (defined daily dose) per 1000 inhabitants and per day and CDI incidence and/or incidence density in 2016, Pearson's correlation coefficients were used. The selection of parametric significance tests was dictated by the fact that the measured variables have probability density distributions converging to

the Gaussian distribution. In order to determine the predictive model with 95% confidence, the least squares model was developed. These models were done for variables exhibiting significant correlations, i.e., community and total consumption of antibacterials (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC group J01) for systemic use in the hospital/community sector and consumption of other beta-lactam antibacterials (ATC group J01D) for systemic use in the hospital/community sector. All statistical tests were calculated at 95% statistical confidence interval, i.e., at the level of significance of $\alpha = 0.05$.

3. Results

The mean antibiotic consumption involving in-hospital and ambulatory treatment amounted to 20.4 DDD (SD 7.89, range 11.04–39.69); outpatient care employed 10 times more antibiotics than hospitals: 18.6 DDD vs. 1.9 DDD. Discrepancies between in-hospital and ambulatory antibiotic usage were 9.8 times higher: 18.6 DDD vs. 1.9 DDD, the discrepancy was particularly high for lincosamides and streptogramins (ATC group J01F): 20.3 times more: 3.04 DDD (ambulatory) vs. 0.15 DDD (hospital) (Table 1). This observation does not apply CDI incidence density rate in community-associated and healthcare-associated CDI, in community is 2.9 times smaller, respectively: 0.81 and 2.38.

Table 1. Descriptive statistics of the measured variables: consumption of antibiotics in outpatient and hospital care expressed in DDD * per 1000 inhabitants and per day and CDI incidence density in 2016 based on [6,12] for all of the included European countries.

Antimicrobial Consumption and CDI Epidemiology		Mean (SD)	Range (min; max)
Consumption of antibacterials (ATC group J01) for systemic use in the hospital/community sector	Hospital	1.9 (0.51)	(0.9; 3.1)
	Community	18.6 (7.55)	(9.9; 37.4)
	Total	20.4 (7.89)	(11.0; 39.7)
Consumption of quinolones (ATC group J01M) for systemic use in the hospital/community sector	Hospital	0.2 (0.08)	(0.1; 0.4)
	Community	1.5 (0.78)	(0.5; 2.8)
	Total	1.7 (0.84)	(0.6; 3.2)
Consumption of other beta-lactam antibacterials (ATC group J01D) for systemic use in the hospital/community sector	Hospital	0.5 (0.20)	(0.2; 0.8)
	Community	1.9 (1.76)	(0.0; 7.7)
	Total	2.4 (1.85)	(0.3; 8.3)
Consumption of macrolides, lincosamides and streptogramins (ATC group J01F) for systemic use in the hospital/community sector	Hospital	0.2 (0.07)	(0.1; 0.3)
	Community	3.0 (1.42)	(0.8; 6.9)
	Total	3.2 (1.44)	(0.9; 7.1)
Quality indicators for antibiotic consumption in the community (primary care sector) **	Broad/narrow	44.90 (57.17)	(0.5; 208.5)
	Hospital	3.7 (2.80)	(1.6; 12.9)
	Community	0.9 (0.45)	(0.0; 1.9)
Mean CDI incidence density (per 10,000 pds)	Total	4.6 (3.05)	(2.5; 14.8)

* DDD: defined daily dose; ** defined as the ratio of the consumption of broad-spectrum (J01(CR+DC+DD+(F-FA01))) to the consumption of narrow-spectrum penicillins, cephalosporins and macrolides (J01(CE+DB+FA01)); CDI, *Clostridioides difficile* infection; pds patient-days; SD, standard deviation.

In total, 44.9% of antibiotics used in outpatient care were broad-spectrum antibiotics. A significant relationship was found between the quality of antibiotics prescribed and their consumption ($p < 0.001$). The more broad-spectrum antibiotics, other beta-lactams (ATC group J01D) for systemic use prescribed, the higher the sales of antibiotics both in total ($r = 0.746$; $p < 0.01$) and in community sector ($r = 0.782$; $p < 0.01$) (Figure 1).

Mean CDI incidence density was 4.6 cases/10,000 patient-days (pds), higher in hospital sector than in community: 3.7 vs. 0.9. CDI incidence, both in total and divided into HA-CDI vs. CA-CDI, did not statistically significantly correlate with the remaining factors analyzed.

There is no significant relationship between the antibiotics consumption and CDI incidence rate. Though not significant, there is near-significant association ($p = 0.053$) between hospital use of “other

beta-lactams” and HA-CDI—as expected, this class includes carbapenems, which are the single highest group of antibiotics conferring CDI risk (Table 2).

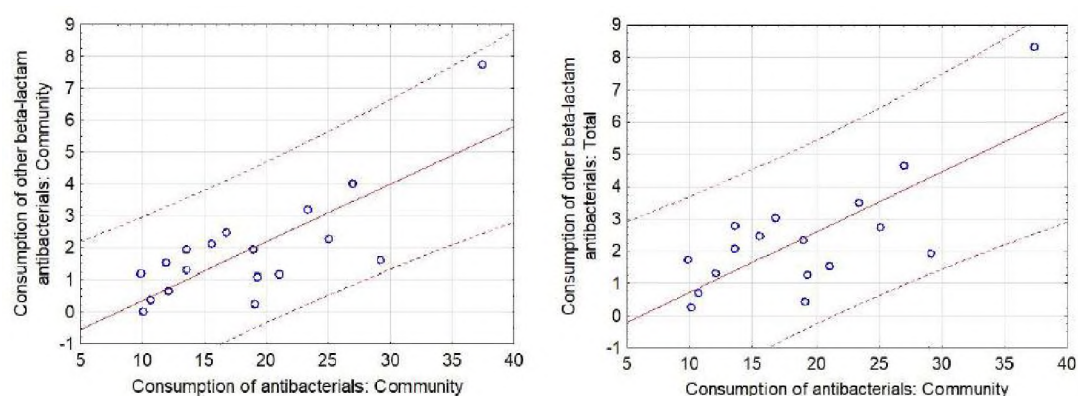


Figure 1. Scatter diagram with 95% prediction curve for significant correlations between the respective categories of Community and Total Consumption of antibacterials (ATC group J01) for systemic use in the hospital/community sector and Consumption of other beta-lactam antibacterials (ATC group J01D) for systemic use in the hospital/community sector for all of the included European countries.

Table 2. Pearson correlation coefficient matrix 2 in analysis: consumption of antibiotics in outpatient and hospital care expressed in DDD * per 1000 inhabitants and per day and CDI incidence density in 2016, based on [12] for all of the included European countries.

Quality Indicator for Antibiotic Consumption		Mean CDI Incidence Density		
		HA-CDI	CA-CDI or Unknown Origin	Total
Consumption of antibacterials (ATC group J01) for systemic use in the hospital/community sector	Hospital	$r = -0.112$	$r = 0.029$	$r = -0.099$
		$p = 0.668$	$p = 0.911$	$p = 0.706$
	Community	$r = -0.283$	$r = 0.356$	$r = -0.207$
		$p = 0.271$	$p = 0.161$	$p = 0.426$
	Total	$r = -0.281$	$r = 0.347$	$r = -0.207$
		$p = 0.274$	$p = 0.173$	$p = 0.426$
Consumption of quinolones (ATC group J01M) for systemic use in the hospital/community sector	Hospital	$r = -0.043$	$r = -0.052$	$r = -0.047$
		$p = 0.871$	$p = 0.842$	$p = 0.859$
	Community	$r = -0.31$	$r = 0.016$	$r = -0.28$
		$p = 0.226$	$p = 0.953$	$p = 0.276$
	Total	$r = -0.292$	$r = 0.01$	$r = -0.265$
		$p = 0.255$	$p = 0.970$	$p = 0.303$
Consumption of other beta-lactam antibacterials (ATC group J01D) for systemic use in the hospital/community sector	Hospital	$r = 0.477$	$r = 0.042$	$r = 0.442$
		$p = 0.053$	$p = 0.873$	$p = 0.076$
	Community	$r = -0.015$	$r = 0.241$	$r = 0.022$
		$p = 0.956$	$p = 0.352$	$p = 0.935$
	Total	$r = 0.036$	$r = 0.236$	$r = 0.067$
		$p = 0.890$	$p = 0.363$	$p = 0.799$
Consumption of macrolides, lincosamides and streptogramins (ATC group J01F) for systemic use in the hospital/community sector	Hospital	$r = -0.23$	$r = -0.108$	$r = -0.226$
		$p = 0.375$	$p = 0.681$	$p = 0.383$
	Community	$r = -0.153$	$r = 0.241$	$r = -0.106$
		$p = 0.557$	$p = 0.352$	$p = 0.687$
	Total	$r = -0.162$	$r = 0.232$	$r = -0.115$
		$p = 0.534$	$p = 0.371$	$p = 0.660$
Quality indicators for antibiotic consumption in the community (primary care sector) **	Broad/narrow	$r = -0.278$	$r = -0.096$	$r = -0.268$
		$p = 0.279$	$p = 0.715$	$p = 0.298$

* DDD: defined daily dose; ** defined as the ratio of the consumption of broad-spectrum (J01(CR+DC+DD+(F-FA01))) to the consumption of narrow-spectrum penicillins, cephalosporins and macrolides (J01(CE+DB+FA01)). CA community-associated; CDI, *Clostridioides difficile* infection; HA healthcare-associated; SD, standard deviation.

In Poland, the proportion of antibiotics in outpatient settings was 16.3 times higher than in the hospital environment, and it was one of the highest among the countries studied. Despite the lack of a trend in international analysis, in Poland, very high antibiotic consumption was found: 27.0 DDD in community and 1.79 DDD in hospital sector, as well as increased CDI incidence—one of the highest among the countries studied (7.6/10,000 pds) (Table S1, Supplementary Materials).

4. Discussion

One of the strongest CDI predictors is the use of antibiotics. This is confirmed by the present data in relation to Poland, in which both antibiotic consumption and CDI incidence were among the highest and the latter was more than two times higher than the average for Europe: 7.6 vs. 3.2/10,000 pds. Unfortunately, in Poland, in 2007–2016, outpatient care saw a significant increase in the total sales of antibiotics, by 8.3%; it was also true for the consumption of the group of antibiotics whose relationship with CDI is the strongest, i.e., fluoroquinolones, by 13.5% [13]. The growing consumption of fluoroquinolones is very worrying, especially in view of the British reports that clearly show the necessary direction of change—they associate restricting fluoroquinolone prescribing with the decline in CDI incidence. Antimicrobial stewardship should be a central component of CDI control programs [10] in hospital and in the ambulatory sector.

In hospital care, the departments with particularly high antibiotic consumption are intensive care units (ICUs). A single-center study from a Polish ICU, in which the consumption of antibiotics amounted to a very high level of 1913 DDD/1000 pds, with an alarming CDI incidence, 10.6/10,000 pds, and additionally a simultaneous exceptionally high and disturbing prevalence of high-resistance strains was found [14]. However, the above example was not an exception: A multi-center study in Polish ICUs indicated consumption of antibiotics at an average level of 1520 DDD/1000 pds (ranging from 620 to 3960 DDD/1000 pds). These data were significantly higher than analogous rates recorded in, e.g., Germany, 1305 (463–2216), or Sweden, 1147 (605–2134 DDD/1000 pds) [15–17]. What is also worrying in Polish ICUs is the high contribution of carbapenems (17%) and quinolones (14%, the second antibiotic class) that was found, while it is precisely the proportion of broad-spectrum antibiotics and fluoroquinolones in the total antibiotic consumption that constitutes a parameter evaluating the quality of prescribing antibiotics [17].

Other departments in which CDI poses a problem are surgical wards, where, on the one hand, perioperative antibiotic prophylaxis is applied, including, e.g., fluoroquinolones in urology, and in the treatment of healthcare-associated infections, including surgical site infections, broad-spectrum antibiotics are used [18]. According to Abdelsattar et al., the incidence (microbiologically confirmed CDI) in patients after general, vascular or gynecological surgery in the USA was estimated at 0.1–2.6%, depending on the type of the procedure [19]. The incidence of CDI among Polish patients after neurosurgical operations was similar: 0.1% [20].

One of the elements of a comprehensive program of antibiotic management at the hospital level is the evaluation of their consumption and cost analysis covering both the costs of purchasing and administering the antibiotic and the remaining infection treatment costs [21,22]. Many studies confirm the relationship between the effective implementation of the hospital antibiotic policy, a reduction in antibiotic consumption and a decrease in CDI incidence [8,16,23], which was not corroborated through analysis of aggregate data at the European level. However, the method in these studies varies—especially the measurement of the consumption of antibiotics. In the majority of countries, ECDC summary reports are based on sales data and the DDD is referred to 1000 people per day. As demonstrated in research at the hospital level, pharmacy data concerning the issuing of antibiotics differ significantly from those presenting actual use [22,24]. Probably, a better denominator would be a narrower population (e.g., person-days of hospitalization or the number of admissions to a particular ward), as is the case in many HAI surveillance programs, in which the so-called target surveillance is carried out. It is likely that methodological approach plays a key role here and perhaps this is the reason behind the fact that the analysis of data presented in ECDC reports on antibiotic

consumption and CDI incidence showed no significant relationships. Moreover, there is likely to be variability in CDI diagnosis among European countries that can greatly affect CDI incidence rates or detection of CDI. According to the ECDC report, only 71% surveillance were prepared by using the full ESCMID-recommended diagnostic algorithms. Meanwhile 29% surveillance performed CDI diagnosis with GDH (glutamate dehydrogenase), confirmation with NAAT (Nucleic acid test) or GDH, confirmation with toxigenic culture, NAAT alone, or with toxin detection, confirmation with NAAT or toxigenic culture, toxigenic culture alone, EIA for toxins alone, stool cytotoxicity assay alone [6].

Regardless of the problem of research methodology limitations indicated in this study, the introduction of a sensible antibiotic policy in many of the countries studied seems to be a necessity. For Polish hospitals, it might prove to be a considerable challenge. Poland, as one of the Central and Eastern European countries, represents an example of a poorly functioning epidemiological surveillance system, which was demonstrated by Ider et al. on the example of healthcare-associated infection (HAI) surveillance, since in the countries of the post-Soviet bloc, there is a problem of weak commitment and insufficient resources, especially regarding the staff, lack of specialist knowledge and unsatisfactory publication of data on HAI epidemiology [25].

The present data indicate that interventions concerning surveillance of antibiotic consumption have to encompass not only hospitals but also physicians in outpatient care, since a significant portion of the antibiotic market involves ambulatory patients [26]; in Poland, it was over 16 times greater. In the Polish outpatient treatment conditions, two independent aspects will probably be a major challenge as regards antibiotic policy: poor access to rapid diagnostic tests (cassette or test strips) or full microbiological diagnostics and to basic health care. In Poland, the number of physicians per 1000 inhabitants is the lowest in Europe and amounts to 2.3, with the European average of 3.6 [27], which probably contributes directly to both increased consumption of antibiotics and to their irrational prescribing. It should be emphasized that the sale of antibiotics in the community is much higher than in hospitals: It was 16 times greater. Moreover, the results presented significantly point to another vital element necessary in the implementation of rational antimicrobial stewardship in ambulatory care: The problem is not only the total use of antibiotics, but in particular, the application of broad-spectrum antibiotics, since the elevated percentage concerning this group of antimicrobials is closely correlated with high total sales of antibiotics. Hence, it seems particularly important to enhance not only the activities around appropriate antibiotic prescribing and use in the pre- and post-graduate training of physicians, but also to introduce limitations in antibiotic prescribing in ambulatory care, e.g., a basic list of medicines with reference prices and a supplementary list which includes more expensive medicines or other solutions.

5. Limitations

The 2016 CDI data of HAI-Net are not fully representative; the collection of incidence data on CDI at European level started on 1 January 2016. Several countries have not submitted data at all (e.g., Germany and UK–England) or data from 1–4 hospitals only (e.g., Austria, Greece, Italy, Latvia, Netherlands and Spain). Some countries have submitted data from a larger number of hospitals (e.g., France, Belgium, Poland, Hungary and Slovakia). The ESAC-Net, the source of data on antibiotic consumption, has been running for many years now; it is a well-established surveillance. Due to the above issue, no valid conclusions can be derived directly from the comparative results of the study (antibiotic consumption vs. CDI incidence).

6. Conclusions

Antibiotic consumption and the CDI incidence may depend on many national variables associated with local systems of healthcare organization and financing. Their interpretation in international comparisons requires caution. It is also a confirmation that looking for solutions to problems as universal as CDI prevention and control necessitates detailed descriptions of the local situation and

taking into account local conditions and limitations. Aggregate data concerning antibiotic consumption at the national level do not lend themselves to detailed analyses as regards CDI.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2079-6382/9/3/127/s1>. Table S1: Healthcare-associated (HA) CDI, community-associated (CA) CDI, antibiotic consumption in hospital/community sector and quality indicators for antibiotic consumption in the community (primary care sector), 2016, the included European countries.

Author Contributions: Conceptualization, E.J. and J.W.-M.; methodology, E.J., A.R., M.T. and J.W.-M.; software, M.T.; formal analysis, E.J., M.T. and J.W.-M.; investigation, E.J., A.R. and J.W.-M.; resources, J.W.-M.; data curation, E.J.P. and J.W.-M.; writing—original draft preparation, E.J., A.R., M.P. and J.W.-M.; writing—review and editing E.J. and J.W.-M.; supervision, J.W.-M.; project administration, J.W.-M.; review and revision of the manuscript, J.W.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was carried out as part of our routine work.

Acknowledgments: The views and opinions of the authors expressed herein do not necessarily state or reflect those of ECDC. The accuracy of the authors' statistical analysis and the findings they report are not the responsibility of ECDC. ECDC is not responsible for conclusions or opinions drawn from the data provided. ECDC is not responsible for the correctness of the data and for data management, data merging and data collation after provision of the data. ECDC shall not be held liable for improper or incorrect use of the data.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interests. This work has been carried out in collaboration between all authors. All authors have seen and approved the manuscript.

References

1. Naaber, P.; Smidt, I.; Štěpetova, J.; Brilene, T.; Annuk, H.; Mikelsaar, M. Inhibition of *Clostridium difficile* strains by intestinal *Lactobacillus* species. *J. Med. Microbiol.* **2004**, *53*, 551–554. [CrossRef]
2. Owens, J.R.C.; Donskey, C.J.; Gaynes, R.P.; Loo, V.G.; Muto, C.A.; Owens, R.C. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *46*, S19–S31. [CrossRef]
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the Latest Data on Antibiotic Consumption in the European Union ESAC-Net Surveillance Data. November 2017. Available online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Final_2017_EAAD_ESAC-Net_Summary-edited%20-%20FINALwith%20erratum.pdf (accessed on 1 June 2019).
4. Pituch, H.; Albrecht, P. *Clostridium difficile*—A growing diagnostic and therapeutic problem. *Oncol. Clin. Pract.* **2013**, *5*, 40–51.
5. McDonald, L.C.; Gerding, D.N.; Johnson, S.; Bakken, J.; Carroll, K.C.; Coffin, S.E.; Dubberke, E.R.; Garey, K.W.; Gould, C.V.; Kelly, C.; et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infections in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *66*, e1–e48. [PubMed]
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium Difficile* Infections. Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm. 2018. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-clostridium-difficile-infections-annual> (accessed on 1 June 2019).
7. Pituch, H.; Obuch-Woszczatyński, P.; Lachowicz, D.; Kuthan, R.; Dzierzanowska-Fangrat, K.; Mikucka, A.; Jermakow, K.; Pituch-Zdanowska, A.; Davies, K.W.; Polish EUCLID C. difficile Study Group. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhoea: Results of a Polish multicenter, prospective, biannual point-prevalence study. *Adv. Med. Sci.* **2018**, *63*, 290–295. [CrossRef] [PubMed]
8. Barlam, T.F.; Cosgrove, S.E.; Abbo, L.M.; MacDougall, C.; Schuetz, A.N.; Septimus, E.J.; Srinivasan, A.; Dellit, T.H.; Falck-Ytter, Y.T.; Fishman, N.O.; et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *62*, 51–77. [CrossRef] [PubMed]
9. World Health Organization. Essential Medicines and Health Products Information Portal. Available online: <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/7.html> (accessed on 5 March 2020).
10. Dingle, K.E.; Didelot, X.; Quan, T.P.; Eyre, D.W.; Stoesser, N.; Golubchik, T.; Harding, R.M.; Wilson, D.J.; Griffiths, D.; Vaughan, A.; et al. Modernising Medical Microbiology Informatics Group: Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: An observational study. *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17*, 411–421. [CrossRef]

11. Coenen, S.; Ferech, M.; Haaijer-Ruskamp, F.M.; Butler, C.C.; Vander Stichele, R.H.; Verheij, T.J.; Monnet, D.L.; Little, P.; Goossens, H. ESAC Project Group: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual. Saf. Health Care* **2007**, *16*, 440–445. [CrossRef]
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Open Database: Antimicrobial Consumption Database (ESAC-Net). Available online: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country> (accessed on 1 June 2019).
13. Wójkowska-Mach, J.; Godman, B.; Glassman, A.; Kurdi, A.; Pilc, A.; Róžańska, A.; Skoczyński, S.; Wałaszek, M.; Bochenek, T. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in Poland; findings and implications. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2018**, *7*, 136. [CrossRef]
14. Ziółkowski, G.; Pawłowska, I.; Krawczyk, L.; Wójkowska-Mach, J. Antibiotic consumption versus the prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014–2015. *J. Infect. Public Health* **2018**, *11*, 626–630. [CrossRef]
15. Hanberger, H.; Edelman, M.; Burman, L.G.; Cars, O.; Gill, H.; Lindgren, S.; Nilsson, L.E.; Olsson-Liljequist, B.; Walther, S.; The Icu-strama Study Group. High antibiotic susceptibility among bacterial pathogens in Swedish ICUs Report from a nation-wide surveillance program using TA90 as a novel index of susceptibility. *Scand. J. Infect. Dis.* **2004**, *36*, 24–30. [CrossRef] [PubMed]
16. Meyer, E.; Gastmeier, P.; Deja, M.; Schwab, F. Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* **2013**, *303*, 388–395. [CrossRef] [PubMed]
17. Trejnowska, E.; Deptuła, A.; Tarczyńska-Słomian, M.; Knapik, P.; Jankowski, M.; Misiewska-Kaczur, A.; Tamowicz, B.; Smiechowicz, J.; Antończyk, R.; Armatowicz, P.; et al. Surveillance of Antibiotic Prescribing in Intensive Care Units in Poland. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2018**, *2018*, 5670238. [CrossRef] [PubMed]
18. Herzog, T.; Deleites, C.; Belyaev, O.; Chromik, A.M.; Uhl, W. *Clostridium difficile* in visceral surgery. *Chirurg* **2015**, *86*, 781–786. (In German) [CrossRef]
19. Abdelsattar, Z.M.; Krapohl, G.; Alrahmani, L.; Banerjee, M.; Krell, R.; Wong, S.L.; Campbell, D.A.; Aronoff, D.M.; Hendren, S. Postoperative burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2015**, *36*, 40–46. [CrossRef]
20. Kołpa, M.; Wałaszek, M.; Róžańska, A.; Wolak, Z.; Wójkowska-Mach, J. Epidemiology of Surgical Site Infections and Non-Surgical Infections in Neurosurgical Polish Patients-Substantial Changes in 2003–2017. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 911. [CrossRef]
21. Gray, A.M.; Dryden, M.; Charos, A. Antibiotic management and early discharge from hospital: An economic analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 2297–2302. [CrossRef]
22. Olsen, M.H.; Anhøj, J.; Knudsen, J.D.; Frimodt-Møller, N.; Møller, K. Comparison of methods for measuring antibiotic consumption in an intensive care unit. *Apmis* **2018**, *127*, 33–40. [CrossRef]
23. Malani, A.N.; Richards, P.G.; Kapila, S.; Otto, M.H.; Czerwinski, J.; Singal, B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am. J. Infect. Control* **2013**, *41*, 145–148. [CrossRef]
24. Cunha, C. The Pharmacoeconomic Aspects of Antibiotic Stewardship Program. *Med. Clin.* **2018**, *102*, 937–946.
25. Ider, B.-E.; Adams, J.; Morton, A.; Whitby, M.; Clements, A. Infection control systems in transition: The challenges for post-Soviet Bloc countries. *J. Hosp. Infect.* **2012**, *80*, 277–287. [CrossRef] [PubMed]
26. Tomson, G.; Vlad, I. The need to look at antibiotic resistance from a health systems perspective. *Upsala J. Med. Sci.* **2014**, *119*, 117–124. [CrossRef] [PubMed]
27. Organisation for Economic Co-operation and Development. Open Database: Doctors (Indicator). Available online: <https://data.oecd.org/healthres/doctors.htm> (accessed on 1 June 2019).



Kraków, dn. 4 kwietnia 2022

mgr Estera Jachowicz
Wydział Lekarski
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Consumption of Antibiotics and Epidemiology of Clostridioides difficile in the European Union in 2016—Opportunity for Practical Application of Aggregate ECDC Data, Antibiotics 2020, 9, 127*, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 60 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- pozyskaniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.


.....

(podpis współautora)

Kraków, dn. 4 kwietnia 2022

dr hab. Anna Różańska Prof. UJ
Katedra Mikrobiologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Consumption of Antibiotics and Epidemiology of Clostridioides difficile in the European Union in 2016—Opportunity for Practical Application of Aggregate ECDC Data, Antibiotics 2020, 9, 127*, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5% i polegał na:

- interpretacji danych,
- korekcie oraz krytycznej weryfikacji artykułu pod kątem ważnych treści intelektualnych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- pozyskaniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Dr Monika Pobiega
Narodowe Centrum Nauki

Kraków, dn.
18.03.2022

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Consumption of Antibiotics and Epidemiology of Clostridioides difficile in the European Union in 2016—Opportunity for Practical Application of Aggregate ECDC Data, Antibiotics 2020, 9, 127*, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 5% i polegał na:

- interpretacji danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- pozyskaniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

.....*Monika Pobiega*.....
(podpis współautora)

Wrocław, dn. 7 lutego 2022

Dr inż. Mariusz Topolski
Katedra Systemów i Sieci Komputerowych
Politechnika Wrocławska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: *Consumption of Antibiotics and Epidemiology of Clostridioides difficile in the European Union in 2016—Opportunity for Practical Application of Aggregate ECDC Data, Antibiotics 2020, 9, 127*, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 20% i polegał na:

- analizie bazy danych,
- przeprowadzeniu analiz statystycznych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- pozyskaniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, dn. 4 kwietnia 2022

prof. dr hab. Jadwiga Wójkowska-Mach
Katedra Mikrobiologii
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

OŚWIADCZENIE

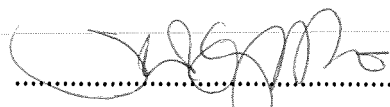
Jako współautor pracy: *Consumption of Antibiotics and Epidemiology of Clostridioides difficile in the European Union in 2016—Opportunity for Practical Application of Aggregate ECDC Data, Antibiotics 2020, 9, 127*, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji wynosi 10 % i polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- analizie danych,
- korekcie oraz krytycznej weryfikacji artykułu pod kątem ważnych treści intelektualnych
- zatwierdzeniu ostatecznej wersji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr Esterę Jachowicz jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr Estery Jachowicz polegający na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- pozyskaniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników badania,
- badaniach literaturowych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.



(podpis współautora)