

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Anny Rzucidło-Hymczak

Promotor: dr hab. Dariusz Plicner

Temat pracy doktorskiej: „*Analysis of Clostridioides difficile infections in patients undergoing cardiac surgery*”

(„*Analiza zakażeń Clostridioides difficile u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym*”)

– cykl publikacji

Wprowadzenie

Clostridioides difficile (CD) jest najczęstszą przyczyną zakaźnej biegunki szpitalnej i trzecią najczęstszą poważną infekcją (po zapaleniu płuc i posocznicy) po operacji kardiochirurgicznej. W ostatnich latach, szczególnie w krajach rozwiniętych, wzrosła częstość występowania infekcji związanych z zakażeniem CD (*Clostridioides difficile* Infection - CDI). Jednocześnie zwiększonej zapadalności towarzyszy często cięższy przebieg choroby oraz jej wyższa śmiertelność. Jest to związane z pojawieniem się nowego hiperwirulentnego, epidemicznego szczepu NAP 1 (North American Pulsed Type 1. CDI jest w dużej mierze konsekwencją stosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii, przedłużonej hospitalizacji a także zwiększaniem się, wraz z rozwojem medycyny, liczby pacjentów będących osobami z grupy ryzyka rozwoju CDI.

Niewiele jest badań analizujących przebieg CDI w okresie okołoperacyjnym u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych, a te opublikowane, były przeprowadzone na niewielkich grupach chorych. W związku z czym czynniki ryzyka wstąpienia tej choroby po operacji kardiochirurgicznej, powikłania i ryzyko zgonu, pozostają nie w pełni zbadane i wyjaśnione.

Cel pracy

W pracy pierwszej celem badania była ocena czynników ryzyka, przebiegu oraz następstw związanych z CDI, u pacjentów poddanych operacjom kardiochirurgicznym.

W pracy drugiej celem badania była analiza zależności między okołoperacyjnymi wynikami badań gazometrycznych krwi tętniczej i prawdopodobieństwem wystąpienia CDI, u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych.

Metodyka

Prace miały charakter retrospektywny i były realizowane w oparciu o dokumentację medyczną pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym w Oddziale Klinicznym Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, w latach 2014-2019. Kryteria rozpoznania CDI były zgodne z obowiązującymi wytycznymi. Rozpoznanie mikrobiologiczne stawiano na podstawie stwierdzenia obecności toksyn CD w nieufornym kale. Przeprowadzono dwustopniową diagnostykę CDI- badanie antygenu

dehydrogenazy glutaminianowej (Glutamate Dehydrogenase Antigen - GDH), a następnie obecności toksyn A/B, w nieuformowanym kale. Próbkę stolca analizowano w szpitalnej Pracowni Mikrobiologii za pomocą testu immunoenzymatycznego: C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE test (TECHLAB Inc., Orlando, USA).

W pracy pierwszej poddano szczegółowej analizie 70 pacjentów, u których rozpoznano CDI. Pacjentów tych porównano z grupą 73 chorych, u których wykluczono CDI. Analizie poddano znane czynniki ryzyka wystąpienia choroby, takie jak: wiek powyżej 65 roku życia, płeć, wcześniejsze hospitalizacje, choroby współistniejące, farmakoterapię, w tym przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej i antybiotyków, czas pobytu w oddziale intensywnej terapii oraz czas stosowania wentylacji mechanicznej. Poza analizą uznanych powszechnie czynników ryzyka CDI podjęto próbę ustalenia innych predyktorów wystąpienia choroby, swoistych dla operacji kardiochirurgicznych, takich jak: rodzaj i tryb przeprowadzanego zabiegu operacyjnego, czas trwania zakleszczenia aorty i krążenia pozaustrojowego, punktację ryzyka w skali EUROScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) oraz wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Dodatkowo w pierwszej dobie po operacji oceniano: ilość przetaczanych preparatów krwiopochodnych, wielkość drenażu pooperacyjnego, wartości parametrów morfotycznych krwi oraz poziom glukozy. W badaniu oceniano przebieg infekcji, powikłania, w tym nawroty oraz zgony wewnątrzszpitalne w przebiegu choroby.

W pracy drugiej poddano szczegółowej analizie 143 pacjentów, u których w przebiegu pooperacyjnym potwierdzono CDI. Pacjentów tych porównano z grupą kolejno operowanych, w tym samym czasie, 200 pacjentów bez biegunki. U wszystkich osób analizowano szczegółowo zmiany parametrów równowagi kwasowo-zasadowej i ich wpływ na wystąpienie CDI. Badanie gazometryczne krwi tętniczej pobierano kilkakrotnie: przed operacją, w trakcie trwania zabiegu, bezpośrednio po, a następnie w odstępach 4, 8 i 12 h po operacji. W poszczególnych punktach czasowych porównywano wartości pH, PaCO₂, PaO₂, niedobór zasad, jak również poziom mleczanów i glukozy. Wyliczano również procentową zmianę stężenia mleczanów wg wzoru: $[(\text{początkowe stężenie mleczanu} - \text{kolejne stężenie mleczanu}) / \text{początkowe stężenie mleczanu}] \times 100\%$, którą w skrócie nazwano klirensem mleczanu.

Wyniki

W pracy pierwszej wykazano, że czynnikami ryzyka wystąpienia CDI były: starszy wiek, wyższa punktacja ryzyka w skali EUROScore, przewlekłe choroby towarzyszące (w tym choroba nowotworowa), przyjmowanie leków (w tym inhibitorów pompy protonowej). Rodzaj operacji kardiochirurgicznej, tryb przeprowadzania zabiegu, czas zakleszczenia aorty i czas

krążenia pozaustrojowego, wielkość drenażu pooperacyjnego a także ilość przetaczanych preparatów krwiopochodnych nie miały wpływu na wystąpienie zachorowania. Nawroty choroby obserwowano częściej u otyłych pacjentów, z wysokim poziomem glukozy w pierwszej dobie po zabiegu oraz wysokim poziomem białka C-reaktywnego w trakcie pierwszego epizodu biegunki. Ponadto nawroty obserwowano częściej u pacjentów z chorobą wieńcową oraz z cukrzycą. Pacjenci z CDI znamienne częściej umierali w porównaniu z grupą kontrolną. Czynnikiem ryzyka zgonów były: nagły tryb operacji, przedłużony czas pobytu na oddziale intensywnej terapii, dłuższy czas mechanicznej wentylacji oraz wysoki poziom leukocytów w trakcie biegunki.

W pracy drugiej wykazano, że osoby z CDI miały w badaniu gazometrycznym, przez cały okres badania, niższy poziom pH oraz większy niedobór zasad w porównaniu z grupą kontrolną. W tej grupie pacjentów obserwowano również podwyższone stężenia mleczanów w trakcie zabiegu operacyjnego oraz w 4, 8 i 12 h po operacji. Podobnie podwyższony poziom glukozy mierzony w trakcie operacji oraz bezpośrednio i 4 h po operacji występował znamienne częściej u pacjentów z CDI. Ponadto pacjenci z CDI mieli dłuższy czas krążenia pozaustrojowego, częściej wymagali ponownej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii po wypisie na oddział zachowawczy. W trakcie hospitalizacji częściej występowały u nich infekcje towarzyszące, a oprócz profilaktyki okołoperacyjnej częściej otrzymywali dodatkowe antybiotyki.

Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia CDI były: starszy wiek, operacja w trybie pilnym, użycie antybiotyków innych niż profilaktyka okołoperacyjna, zmniejszony klirens mleczanów pomiędzy pomiarem bezpośrednio po operacji a wynikiem w 12 h po zabiegu oraz wysokie stężenie mleczanów w trakcie operacji.

Wnioski

W pracy pierwszej nie wykazano żadnych specyficznych dla operacji kardiochirurgicznych czynników ryzyka wystąpienia CDI.

W pracy drugiej wykazano, że śródoperacyjne wysokie stężenie mleczanów oraz zmniejszony klirens mleczanów mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia CDI po operacjach kardiochirurgicznych.

Słowa kluczowe *Clostridioides difficile*, operacja kardiochirurgiczna, czynniki ryzyka, równowaga kwasowo-zasadowa, mleczały, klirens mleczanów

Summary

Introduction

Clostridioides difficile (CD) is the most common cause of nosocomial diarrhea and is the third major infection (after pneumonia and bloodstream infections) following cardiac surgery. Recently, the incidence, severity and mortality of *Clostridioides difficile* infections (CDI) increased rapidly, especially in developed countries. This is related to the occurrence of a new hypervirulent epidemic strain NAP 1 (North American Pulsed Type 1). Known risk factors for CDI include advanced age, female gender, use of broad-spectrum antibiotics, use of proton pump inhibitors, chronic comorbidities, immunocompromised states and prolonged, multiple hospital stays. CDI occurs due to the use of broad-spectrum antibiotic therapy, prolonged hospital stay, and the increase in the number of patients who are at risk of developing CDI with the development of medicine.

There is little available data regarding CDI among patients who undergo cardiac surgery and these published studies had been conducted on small groups of patients. Therefore, the risk factors for CDI, complications and the risk of death in this group of patients are not fully understood. This prompted us to assess the incidence of hospital-acquired CDI after cardiac surgery, identify patient characteristics and identify risk factors for CDI development. Furthermore we evaluated the course of the disease and final outcomes for this group of patients.

Aim of the studies

The aim of the first study was to evaluate the risk factors, severity of the disease and final outcomes of CDI in patients after cardiac surgery.

The aim of the second study was to analyze the perioperative acid-base abnormalities including lactate disturbances and find their role in prediction of the probability of incidence of CDI in patients after cardiac procedures.

Methodology

These retrospective studies were performed by reviewing the medical records of 12,235 adult patients who underwent cardiac surgery in the Department of Cardiovascular Surgery and Transplantology of John Paul II Hospital in Krakow from January 2014 to December 2019.

The diagnosis of CDI was consistent with current guidelines. A two-stage diagnosis was performed, first testing the GDH (Glutamate Dehydrogenase) antigen and then the presence of CD toxins (A/B) in unformed stools. Stool samples were analyzed in Department of

Microbiology, Krakow Specialist Hospital, John Paul II, using the rapid enzyme immunoassays test C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE test (TECHLAB Inc., Orlando, USA).

The first study included 70 patients with postoperative diarrhea and diagnosed with CDI. The control group was comprised of 73 patients for whom CDI had been excluded. Known risk factors of CDI development, such as: age, gender, previous hospitalizations, comorbidities, pharmacotherapy, including proton pump inhibitors and antibiotics, length of stay in the intensive care unit and time of mechanical ventilation were analyzed. In addition, other potential predictors of CDI occurrence specific for cardiac surgery were assessed, such as type and timing of surgery, duration of aortic cross-clamp and cardiopulmonary bypass time, risk score in the EUROScore scale (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) and the left ventricular ejection fraction. Additionally, transfusion of blood products, postoperative drainage and laboratory parameters were analyzed. The course of the disease, complications, including relapses and in-hospital deaths were assessed.

In the second research, 143 patients with CDI were evaluated. The control group included 200 consecutive patients without CDI, who underwent cardiac surgery within the same period of observation. Changes in the acid-base balance, as well as lactate and glucose concentrations and their associations with the CDI occurrence were analyzed. Arterial blood gas were taken before the surgery, during the procedure, immediately after operation, and successively 4, 8 and 12 hours following the procedure. The lactate clearance was calculated according to the formula: $[(\text{lactate initial} - \text{lactate delayed}) / \text{lactate initial}] \times 100\%$.

Results

The first study showed that: older age, higher EUROScore, chronic comorbidities (including neoplasm), medications (including proton pump inhibitors) were the risk factors for CDI occurrence. The type and timing of cardiac surgery, aortic cross-clamp time and cardiopulmonary bypass time, the amount of postoperative drainage and transfused blood products did not affect the CDI occurrence. A relapse of the disease was observed more often in obese patients, with a high glucose level on the first day after surgery and a high level of C-reactive protein during the first episode of diarrhea. In addition, relapses of CDI were detected more frequently in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. Patients with CDI significantly more often died than the control group. Emergent procedures, prolonged intensive care unit length of stay, extended mechanical ventilation and high white blood cell count during the diarrhea were associated with higher mortality in CDI patients.

The second study showed that patients with CDI had lower pH and higher base deficiency at each of the analyzed time points. Additionally, in these patients elevated lactate levels were observed during surgery and 4, 8 and 12 hours after procedure. Similarly, high glucose concentrations during surgery, immediately after procedure and 4 hours after operation were significantly more frequent in patients with CDI. Moreover, patients with CDI had longer cardiopulmonary bypass time and were more often readmitted to intensive care unit. During the hospitalization, they more often experienced associated infections and they received additional antibiotics. Multivariate logistic regression showed that independent risk factors for CDI were as follows: older age, emergent surgery, use of antibiotics other than perioperative prophylaxis, decreased lactate clearance between values immediately and 12 hours after surgery and intraoperative severe hyperlactatemia.

Conclusions

The first study did not reveal any specific cardiac surgery-related risk factors for CDI occurrence.

The second research found that perioperative high lactate level and decreased lactate clearance may be predictors for the development of CDI after cardiac surgery.

Key words: *Clostridioides difficile*, cardiac surgery, risk factors, acid-base balance, lactate, lactate clearance