

2023

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**INFECȚIA CU *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*: ASPECTE
EPIDEMIOLOGICE ȘI CLINICE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. HRISTEA ADRIANA

Student-doctorand:

MILITARU (MANEA) ELIZA DANIELA

2023

Cuprins

Introducere.....	pagina 8
I. Partea generală.....	pagina 11
1. Epidemiologia infecției cu <i>Clostridioides difficile</i>	pagina 11
1.1. Generalități și definiții.....	pagina 11
1.2. Date privind incidența infecției cu <i>Clostridioides difficile</i>	pagina 14
1.3. Transmitere.....	pagina 15
1.4. Factori de risc.....	pagina 20
2. Etiopatogenia infecției cu <i>Clostridioides difficile</i>	pagina 24
2.1. Caracteristici microbiologice.....	pagina 24
2.2. Caracteristicile particulare ale ribotipului 027.....	pagina 25
2.3. Caracteristici fiziopatologice.....	pagina 26
3. Tratamentul infecției cu <i>Clostridioides difficile</i>	pagina 28
3.1. Episodul inițial de infecție cu <i>Clostridioides difficile</i>	pagina 29
3.2. Infecția cu <i>Clostridioides difficile</i> severă.....	pagina 31
3.3. Infecția cu <i>Clostridioides difficile</i> recurentă.....	pagina 32
3.4. Alternative terapeutice.....	pagina 34
II. Contribuții personale.....	pagina 36
4. Scopul și obiectivele generale.....	pagina 36
5. Cercetarea particularităților epidemiologice ale infecției cu <i>Clostridioides difficile</i> într-un spital terțiar monodisciplinar.....	pagina 38
5.1. Obiectiv 1: Analiza comparativă a caracteristicilor cazurilor de infecție cu <i>Clostridioides difficile</i> spitalizate, în raport cu originea infecției cu <i>Clostridioides difficile</i> (infecții asociate asistenței medicale versus infecții cu origine comunitară).....	pagina 38
5.1.1. Introducere.....	pagina 38
5.1.2. Materiale și metode.....	pagina 41
5.1.3. Rezultate.....	pagina 42
5.1.4. Discuții.....	pagina 52
5.1.5. Concluzii.....	pagina 55

5.2. Obiectiv 2: Descrierea caracteristicilor pacienților spitalizați pentru infecție cu <i>Clostridioides difficile</i> cu portaj rectal concomitent de enterococi rezistenți la vancomicină și/sau <i>Enterobacteriaceae</i> cu probleme de rezistență la antibiotice.....	pagina 55
5.2.1. Introducere.....	pagina 55
5.2.2. Materiale și metode.....	pagina 59
5.2.3. Rezultate.....	pagina 60
5.2.4. Discuții.....	pagina 66
5.2.5. Concluzii.....	pagina 70
6. Studierea aspectelor clinice ale infecției cu <i>Clostridioides difficile</i>	pagina 71
6.1. Obiectiv 3: Analiza comparativă a evoluției pacienților cu infecție cu <i>Clostridioides difficile</i> tratați cu tigeciclină în asociere cu vancomicină versus cei tratați doar cu vancomicină.....	pagina 71
6.1.1. Introducere.....	pagina 71
6.1.2. Materiale și metode.....	pagina 72
6.1.3. Rezultate.....	pagina 75
6.1.4. Discuții.....	pagina 83
6.1.5. Concluzii.....	pagina 86
6.2. Obiectiv 4: Studierea infecției cu <i>Clostridioides difficile</i> severă.....	pagina 86
6.2.1. Introducere.....	pagina 86
6.2.2. Materiale și metode.....	pagina 89
6.2.3. Rezultate.....	pagina 90
6.2.4. Discuții.....	pagina 105
6.2.5. Concluzii.....	pagina 109
7. Analiza cazurilor de infecție cu <i>Clostridioides difficile</i> în timpul pandemiei COVID-19.....	pagina 111
7.1. Introducere.....	pagina 111
7.2. Materiale și metode.....	pagina 112
7.3. Rezultate.....	pagina 114
7.4. Discuții.....	pagina 117
7.5. Concluzii.....	pagina 120
8. Concluzii și contribuții personale.....	pagina 121
Bibliografie.....	pagina 127

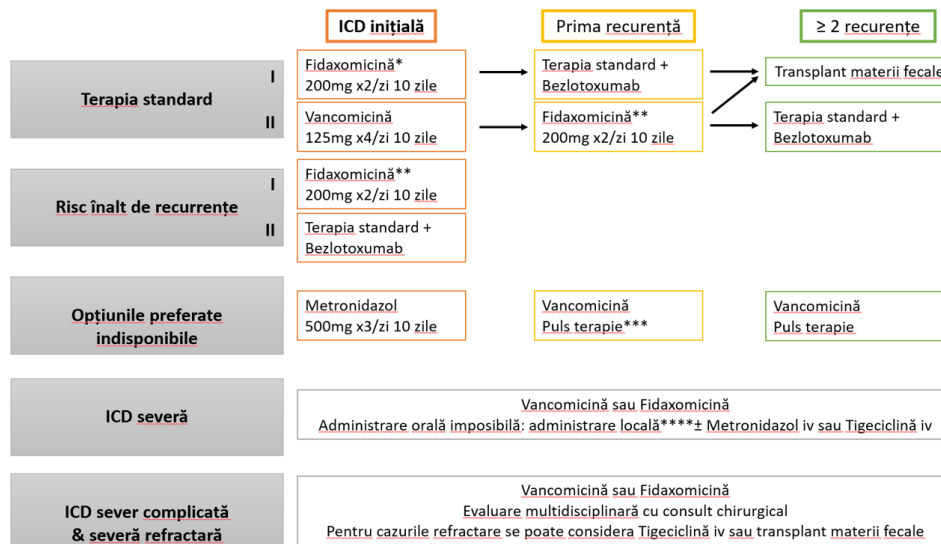
I. Partea generală

Încă din anul 1978, *Clostridioides difficile* (cunoscut drept *Clostridium difficile* până în anul 2016) a fost identificat drept cauză pentru majoritatea cazurilor de colită asociată antibioterapiei. Severitatea afectării produse de *C.difficile* variază de la colonizare asimptomatică până la forme fulminante de colită, care uneori pot duce la colectomie sau chiar deces. Creșterea incidenței pentru infecția dobândită în comunitate a început să fie observată din perioada 2011-2017, când au fost raportate cazuri de infecție cu *C.difficile* (ICD) comunitare neobișnuit de severe, la pacienți aparținând unor populații anterior considerate ca având risc scăzut pentru ICD, cum ar fi femeii în perioada peripartum și indivizi sănătoși, fără istoric de antibioterapie, spitalizare recentă, sau alți factori de risc clasici pentru ICD. Astfel, ICD trebuie evocată și căutată chiar și în absența istoricului de expunere la antibiotice sau de spitalizare recentă [1].

Factorii de risc pentru ICD recunoscuți pe scară largă sunt antibioterapia, vârsta avansată, spitalizarea sau istoricul recent de spitalizare și comorbiditățile severe. Alți factori de risc sunt reprezentați și de nutriția pe sondă nazo-gastrică, chiurgia gastrointestinală recentă, obezitate, patologii oncologice în curs de chimioterapie, transplant de celule stem hematopoietice, bolile inflamatorii intestinale, ciroza și supresia acidității gastrice [1, 2]. Un review publicat în 2021, listează ca fiind asociați cu un risc mai mare de ICD și sexul feminin, rezidența în instituții de îngrijiri cronice și tratamentul cu corticosteroizi, iar dintre comorbidități, cele asociate cu un risc semnificativ mai mare au fost diabetul zaharat și comorbiditățile cardiace [3].

Toți pacienții cu manifestări tipice de ICD (diaree acută – ≥ 3 scaune apoase în 24 ore, fără o altă cauză evidentă) și cu test de laborator pozitiv pentru *C.difficile* trebuie să primească tratament specific. Mai mult, tratamentul empiric este justificat în cazurile cu suspiciune clinică foarte înaltă pentru ICD (mai ales pacienții cu simptome de colită severă sau fulminantă), în așteptarea testelor de diagnostic. Tratamentul nu este indicat la pacienții cu un test de laborator pozitiv, dar fără diaree sau alte manifestări de ICD, având în vedere posibilitatea de portaj asimptomatic [4].

Recomandările principalelor ghiduri internaționale privind tratamentul episodului inițial de ICD, al formelor severe de ICD și al recurențelor ICD sunt sintetizate în *Fig 1*, reprodusă după ghidul Societății Europene [5].



*În cazurile cu acces limitat la fidaxomicină (sau resurse limitate), se va aplica stratificarea pacienților conform riscului de recurență

**Se poate considera terapia extinsă cu fidaxomicină: 200mg x2/zi, zilele 1-5, 200mg la 48 ore, zilele 7-25

***Puls-terapia cu vancomicină: 125mg x4/zi 2 săptăm, 125mg x2/zi 1 săptăm, 125mg/zi 1 săptăm, 125mg/48h 1 săptăm, 125mg/72h 1 săptăm

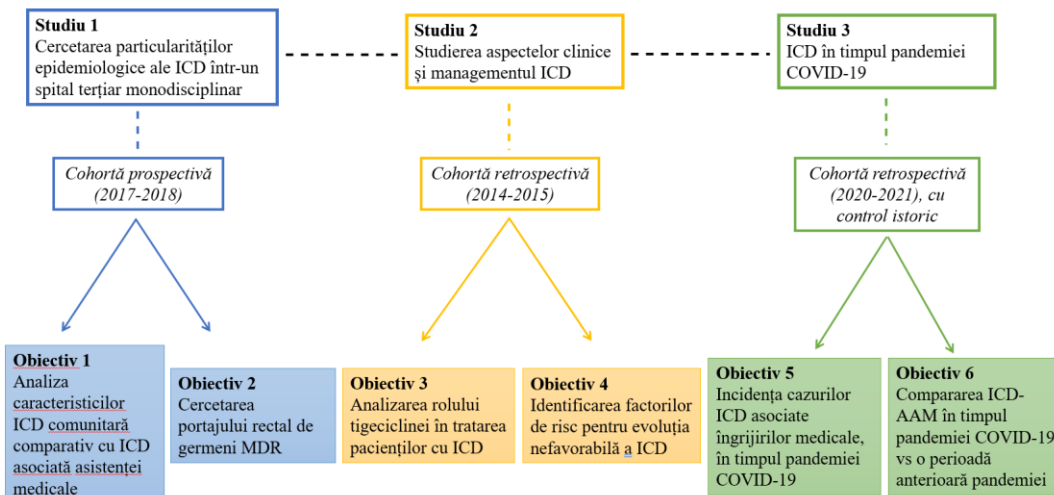
****Administrare rectală sau gastroduodenală

Fig 1. Algoritm de tratament pentru ICD (conform recomandărilor din ghidul Societății Europene de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase – ESCMID)

II. Contribuții personale

Scopul și obiectivele generale

Prin această lucrare mi-am propus să studiez aspectele epidemiologice și clinice ale pacienților diagnosticați și tratați pentru ICD în Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, în scopul ameliorării managementului acestei infecții. Pentru atingerea acestui scop, am formulat șase obiective (patru obiective principale și două obiective secundare), pe care le-am adresat prin trei studii, acestea fiind detaliate în fig 2.



*ICD = infecție cu *C.difficile*; MDR = multirezistență la antibiotice; AAM = asociată asistenței medicale

Fig 2. Planul pentru studiile de cercetare doctorală

Cercetarea particularităților epidemiologice ale infecției cu *Clostridioides difficile* într-un spital terțiar monodisciplinar

Obiectiv 1: Analiza comparativă a caracteristicilor cazurilor de infecție cu *Clostridioides difficile* spitalizate, în raport cu originea infecției cu *Clostridioides difficile* (infecții asociate asistenței medicale versus infecții cu origine comunitară)

Introducere

Diferențierea între modalitatea de dobândire a ICD, comunitară versus asociată asistenței medicale, este foarte importantă, contribuind la înțelegerea tendinței epidemiologice a acestei infecții, în vederea îmbunătățirii eforturilor pentru prevenția ICD, în prezent acestea fiind centrate pe prevenția transmiterii în cadrul unităților sanitare. ICD poate afecta și populații anterior considerate ca fiind lipsite de risc sau ca având un risc scăzut: pacienții tineri și pacienții fără expunere la tratamente antibiotice în intervalul de 12 săptămâni anterior diagnosticului de ICD. Acest lucru sugerează existența altor factori de risc adiționali, care ar putea juca un rol în dobândirea ICD în comunitate [6, 7].

Materiale și metode

Am realizat un studiu prospectiv incluzând toți pacienții adulți internați pentru ICD în perioada martie 2017 – februarie 2018. Am clasificat cazurile ICD în funcție de definițiile cazurilor ca asociate asistenței medicale, comunitare și cazuri cu origine nedeterminată.

Rezultate

În perioada studiată am identificat 553 cazuri de ICD, înregistrate la 502 pacienți. Dintre acestea, 447 (80.8%) au fost cazuri de ICD asociată asistenței medicale, 75 (13.6%) au fost cazuri de ICD cu origine comunitară și 31 (5.6%) au fost cazuri de ICD cu origine nedeterminată. 221 (49,4%) pacienți cu ICD asociată asistenței medicale au fost bărbați față de 31 (41,3%) cu ICD comunitară ($p=0,1$). În grupul de ICD asociată asistenței medicale versus grupul de ICD comunitară mediana vârstei a fost 71 ani (IQR: 60-81) față de 55 ani (IQR: 40-74) ($p < 0,001$), mediana scorului de comorbidități Charlson a fost 5 (IQR:3-6) versus 3 (IQR:0-4) ($p < 0,001$), mediana scorului Atlas a fost 3 (IQR:2-5) versus 1 (IQR: 0,5-3) ($p < 0,001$), iar mediana scorului SOFA 1 (IQR:0-2) față de 0 (IQR:0-1) ($p=0,001$).

Ribotipul 027 a fost identificat la 271 (82,6%) pacienți cu ICD asociată asistenței medicale versus 30 (53,5%) pacienți cu ICD comunitară, $p < 0,001$. Am identificat patru cazuri de megacolon toxic în grupul pacienților cu ICD asociată asistenței medicale și niciunul în grupul pacienților cu ICD comunitară. În plus, pacienții cu ICD asociată asistenței medicale au necesitat o durată mai lungă de spitalizare față de pacienții cu ICD dobândită în comunitate (mediană de 12 zile versus 8 zile, $p = 0,001$). De asemenea, în grupul pacienților cu ICD asociată asistenței medicale au decedat mai mulți pacienți, fiind înregistrate 41 decese, dintre care 21 decese fiind direct datorate ICD, în timp ce în grupul cu ICD de origine comunitară un singur pacient a decedat (deces datorat ICD).

Discuții

Un studiu din 2010, din SUA, în care au fost identificate un total de 10,342 cazuri de ICD, din care 3,269 (32%) au fost cazuri din comunitate, prezintă rezultate similare în ceea ce privește caracteristicile pacienților cu ICD de origine comunitară [8]. Similar, un studiu publicat în 2019, de Turner et al, a identificat că pacienții cu ICD asociată asistenței medicale au fost mai vârstnici și în proporție mai mare de sex masculin, comparativ cu cei cu ICD dobândită comunitar [6].

Concluzii

Majoritatea cazurilor de ICD spitalizate pe parcursul celor 12 luni de studiu, au fost cazuri de ICD asociată asistenței medicale. La cazurile de ICD asociată asistenței medicale a fost detectată mai frecvent prezența ribotipului 027. Spre deosebire de cazurile de ICD asociată asistenței medicale, cazurile de ICD cu originea în comunitate au fost regăsite mai frecvent la femei, la pacienți mai tineri, cu mai puține comorbidități și au determinat mai puține forme severe de ICD.

Obiectiv 2: Descrierea caracteristicilor pacienților spitalizați pentru infecție cu *Clostridioides difficile* cu portaj rectal concomitent de enterococi rezistenți la vancomicină și/sau *Enterobacteriaceae* cu probleme de rezistență la antibiotice

Introducere

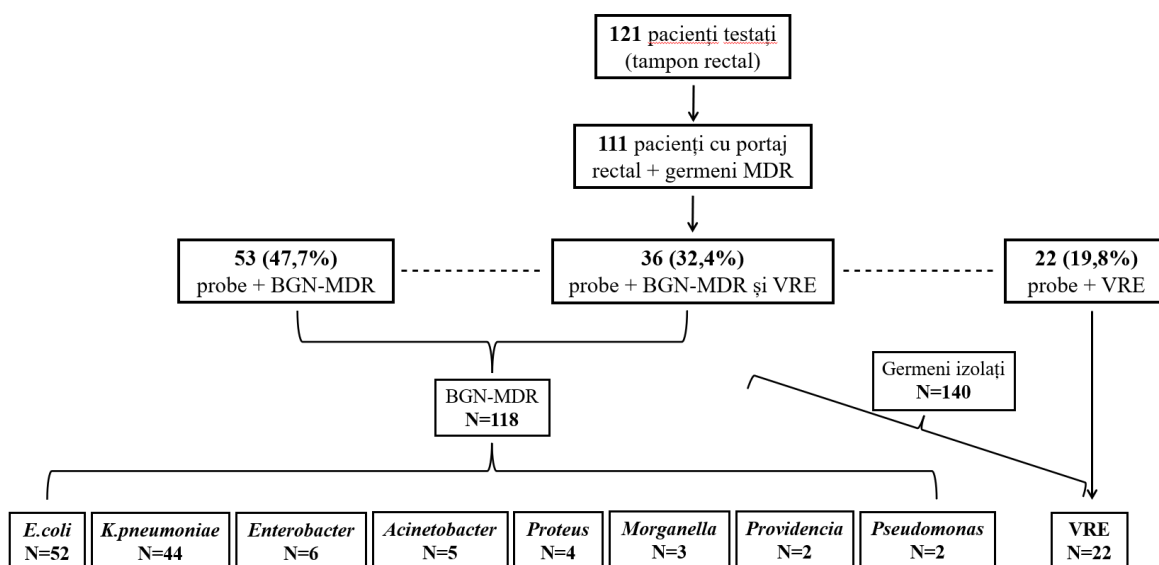
Factorii de risc pentru colonizarea pacienților cu bacterii rezistente sunt similari cu cei pentru ICD [9]. Pacienții colonizați cu enterococi rezistenți la vancomicină și cu ICD concomitentă, au un risc crescut de contaminare tegumentară și diseminare în mediu a enterococilor rezistenți. Administrarea de vancomicină poate constitui un factor de risc pentru colonizarea cu tulpini de *Enterobacteriaceae* MDR [10].

Materiale și metode

Prelevarea de portaje rectale se efectuează la pacienții admiși pe secțiile de Terapie Intensivă sau transferați din alte spitale. Am efectuat un studiu prospectiv incluzând pacienții adulți internați pentru ICD în perioada martie 2017 – februarie 2018, la care s-au prelevat portaje rectale.

Rezultate

Am inclus 121 de cazuri ICD dintr-un total de 553 episoade de ICD revizuite. La 111 (91,7%) pacienți, portajul rectal a fost pozitiv pentru germeni MDR. Germeii identificați sunt reprezentați în fig 3.



*MDR = multirezistență la antibiotice; BGN = bacili Gram negativi; VRE = enterococi rezistenți la vancomicină

Fig 3. Distribuția probelor de tampon rectal recoltate, conform rezultatelor pozitive și a tipurilor de germeni MDR identificați în portajul rectal

Bărbații au fost mai frecvent colonizați rectal cu enterococi rezistenți la vancomicină (77,3% versus 47,2% dintre cei colonizați cu bacili Gram negativi MDR, $p=0.05$), în timp ce portajul rectal de bacili Gram negativi MDR a fost mai frecvent în rândul pacienților cu istoric de ICD în antecedente (71,7% versus 68,2% dintre cei colonizați cu enterococi rezistenți la vancomicină, $p=0.05$). În plus, pacienții colonizați rectal cu bacili Gram negativi MDR au avut o severitate mai mare a ICD, evaluată conform scorului ATLAS (mediană 4 versus 3 puncte în cazul pacienților colonizați cu enterococi rezistenți la vancomicină, $p=0.005$), iar pacienții colonizați atât cu bacili Gram negativi, cât și cu enterococi rezistenți la vancomicină, au avut mai frecvent un prognostic nefavorabil (25% versus 4,5% pentru cei

cu portaj doar de enterococi rezistenți la vancomicină versus 9,4% pentru cei cu portaj doar de bacili Gram negativi MDR, $p=0.04$).

Discuții

În literatură, enterococii rezistenți la vancomicină au fost cel mai frecvent identificați concomitent cu ICD. Într-un studiu publicat în 2018, pacienții colonizați cu enterococi rezistenți la vancomicină au fost mai frecvent pozitivi și pentru *C.difficile*, chiar dacă diferența între cei colonizați și cei fără colonizare nu a fost semnificativă statistic (15% versus 10%, $p=0.11$) [11]. Într-un alt studiu, publicat în 2017, enterococii cu rezistență la vancomicină au fost izolați în 17% din probele pozitive pentru *C.difficile*, comparativ cu 5.7% din probele negative pentru *C.difficile* ($p < 0.05$) [12].

Nu am identificat date în literatură privind o eventuală asociere între ICD și colonizarea digestivă concomitentă cu *Enterobacteriaceae* MDR. Dar, conform datelor din raportul european, în 2020, 19.7% din tulpinile de *Escherichia coli* și 67.9% din cele de *Klebsiella pneumoniae* izolate de la pacienți din România, au fost de tip ESBL, prevalența ridicată a acestor tipuri de germeni putând explica rata mare de portaj rectal cu bacili Gram negativi MDR la pacienții cu ICD [13].

Concluzii

O rată crescută de colonizare cu enterococi rezistenți la vancomicină, *Enterobacteriaceae* multirezistente, sau ambele, a fost găsită la pacienții cu ICD. Contrar așteptărilor, în majoritatea cazurilor din acest studiu, germenii identificați în portajul rectal au fost din categoria *Enterobacteriaceelor*, o treime dintre pacienți fiind de fapt colonizați concomitent cu *Enterobacteriaceae* multirezistente și cu enterococi rezistenți la vancomicină.

Studierea aspectelor clinice ale infecției cu *Clostridioides difficile*

Obiectiv 3: Analiza comparativă a evoluției pacienților cu infecție cu *Clostridioides difficile* tratați cu tigeiclină în asociere cu vancomicină versus cei tratați doar cu vancomicină

Introducere

Opțiunile terapeutice pentru ICD sunt limitate, vancomicina orală și metronidazolul fiind cele mai frecvente antibiotice utilizate în tratamentul ICD și recomandate de ghidurile actuale [5, 14]. Tigeiclina este un antibiotic cu activitate *in vitro* împotriva *C.difficile* [15]. Acest antibiotic este menționat în ghidul pentru tratamentul ICD emis de ESCMID ca

metodă terapeutică doar pentru formele severe de ICD, când nu este posibilă administrarea orală a terapiei [5, 16]. Un studiu retrospectiv, care a comparat evoluția pacienților cu ICD severă care au primit tigeciclină în monoterapie versus cei care au primit vancomicină în asociere cu metronidazol, sugerează un prognostic mai bun, din punct de vedere al vindecării clinice, în rândul pacienților tratați cu tigeciclină [17].

Materiale și metode

Am realizat un studiu de cohortă, retrospectiv, în care am inclus toți pacienții adulți spitalizați pentru un prim episod de ICD în perioada septembrie 2014 – august 2015. Mi-am propus să analizez rata de evoluție favorabilă. Pentru pacienții care au primit tigeciclină, am construit un model de regresie logistică cu ajutorul căruia am aplicat scorul de propensitate.

Rezultate

Am inclus 266 pacienți cu un prim episod de ICD: 62 pacienți care au primit tratament cu asociere de vancomicină și tigeciclină și 204 pacienți care au primit vancomicină monoterapie. Pacienții din cele două grupuri au fost similari în ceea ce privește caracteristicile demografice și comorbiditățile, dar pacienții din grupul de tratament care a inclus și tigeciclină au avut forme mai severe de ICD și au avut mai frecvent o altă infecție concomitentă ICD.

Evoluția favorabilă a fost identificată în 50/62 (81%) cazuri din grupul cu tigeciclină versus 193/204 (95%) cazuri din grupul cu vancomicină monoterapie. Am grupat pacienții conform scorului de propensitate și am obținut 86 pacienți (43 perechi). Riscul relativ pentru evoluția favorabilă pentru cei care au avut în tratament și tigeciclină a fost 0.92 (95% CI: 0.60-1.44; $p=0.74$), pentru grupurile de pacienți obținute utilizând scorul de propensitate. Rata de recurențe pentru ICD a fost de 8/62 (13%) cazuri din grupul cu tigeciclină versus 39/204 (19%) din grupul cu vancomicină monoterapie ($p=0.2$).

Discuții

În general, tigeciclina este utilizată în tratamentul ICD în cazul formelor severe, cu intoleranță orală sau în cazul pacienților non responsivi la terapia standard. Analizând comparativ cele două grupuri nu am identificat o asociere între utilizarea tigeciclinei în asociere cu vancomicina orală în tratamentul ICD și un prognostic mai bun al pacienților, comparativ cu cei care au primit tratament doar cu vancomicină orală, chiar și după ce am echilibrat grupurilor comparate, prin utilizarea scorului de propensitate.

Într-un review publicat în 2015, au fost identificate 11 articole, cu un total de 47 pacienți, care au primit tratament cu tigeciclină pentru ICD, cu o rată de vindecare clinică de 74% [18]. În comparație, studiul nostru a inclus o cohortă mai mare de pacienți, identificând

o rată de evoluție favorabilă mai mare (84%), însă fără a obține o ameliorare a prognosticului prin adăugarea de tigeciclină, indiferent de tipul de analiză statistică utilizat (analiză univariată, multivariată, respectiv cu integrarea scorului de propensitate). Spre deosebire de rezultatele noastre, un alt studiu de tip retrospectiv, care a analizat evoluția pacienților cu forme severe de ICD tratați cu tigeciclină, comparativ cu cei tratați cu vancomicină orală în asociere cu metronidazol intravenos, a identificat că rata de vindecare pentru cei din grupul de tratament cu tigeciclină a fost de 75.6%, semnificativ mai mare comparativ cu cea pentru pacienții din grupul de tratament cu vancomicină și metronidazol (53.3%) [17]. Cu toate acestea, analiza multivariată din acest studiu a evidențiat un interval de încredere 95% foarte larg, ceea ce face ca rezultatele din acea analiză să fie dificil de interpretat.

Concluzii

Adăugarea tigeciclinei la terapia standard pentru ICD nu a crescut rata de vindecare clinică și nici nu a redus rata de recurențe ale ICD.

5.1. Obiectiv 4: Studiarea infecției cu *Clostridioides difficile* severă din perspectiva factorilor care influențează prognosticul nefavorabil

Introducere

Publicațiile privind factorii de risc și parametrii clinici care ar putea permite predicția evoluției nefavorabile a ICD sunt extrem de heterogene, neexistând încă un consens. Primul review sistematic, care a analizat toate publicațiile care aveau ca obiectiv dezvoltarea sau validarea unor scoruri clinice de predicție a recurențelor, complicațiilor și mortalității ICD, a fost publicat în 2012, care a identificat trei tipuri de variabile, care au fost constante în studiile analizate: leucocitoza, hipoalbuminemia și vârsta înaintată [19]. Un alt review recent, a regăsit, de asemenea, valoarea leucocitelor, albumina și vârsta frecvent asociate cu severitatea în studiile analizate, împreună cu comorbiditățile, valoarea creatininei serice și necesitatea de admisie în Terapie Intensivă [20].

Materiale și metode

Am realizat un studiu retrospectiv, de cohortă, în care am analizat toți pacienții adulți spitalizați pentru ICD în perioada septembrie 2014 și august 2015. Am exclus pacienții la care nu a putut fi calculat scorul de severitate ATLAS. Pentru definirea formelor severe de ICD am utilizat scorul ATLAS (ce cuprinde vârsta, temperatura, leucocitoza, albumina, antibioterapia sistemică), cu o valoare de cel puțin 5 puncte și, de asemenea, criteriile de

severitate conform ghidului SHEA-IDSa (leucocitoză $\geq 15 \times 10^9/L$, sau valoarea creatininei ≥ 1.5 ori mai mare față de valoarea premorbidă).

Rezultate

Am identificat un total de 660 episoade de ICD, dintre care 409 cazuri au fost incluse în analiză, 266 (65%) dintre acestea fiind episoade incidente de ICD. Mediana vârstei a fost de 70 ani (IQR: 59-80 ani) și mediana indexului de comorbidități Charlson a fost 4 (IQR: 3-5). Conform scorului ATLAS am identificat 194 (47.4%) cazuri severe, iar conform criteriilor de severitate din ghidul SHEA-IDSa am identificat 151 (36.9%) cazuri severe. Analizând comparativ grupul de pacienți cu forme severe de ICD versus cei cu forme non-severe de ICD (identificate conform scorului ATLAS), am identificat următoarele: episodul de ICD analizat a constituit un prim episod de ICD pentru 134 (69.1%) pacienți severi versus 132 (61.4%) pacienți non-severi, $p=0.1$ (OR:0.7, 95%CI: 0.4-1); mediana vârstei a fost 76 ani (IQR: 64-82 ani) pentru cazurile severe versus 66 ani (IQR: 51-77 ani) pentru cazurile non-severe, $p<0.001$; media scorului Charlson a fost 4.2 în rândul pacienților severi versus 3.5 în rândul pacienților non-severi, $p<0.001$; 175 (90.2%) pacienți severi versus 206 (95.8%) pacienți non-severi, $p=0.02$ (OR: 0.4, 95%CI: 0.1-0.9) au avut o evoluție favorabilă. Pe de altă parte, analizând comparativ grupul de pacienți severi versus cei non-severi, definiți conform criteriilor de severitate din ghidul SHEA-IDSa, am identificat: un prim episod de ICD pentru 112 (74.2%) pacienți severi versus 154 (59.7%) pacienți non-severi, $p=0.003$ (OR: 0.5, 95%CI: 0.3-0.8); mediana vârstei a fost 73 ani (IQR: 64-82 ani) pentru cazurile severe versus 68 ani (IQR: 57-78 ani) pentru cazurile non-severe, $p<0.001$; media scorului Charlson a fost 4 pentru pacienții severi versus 3.7 pentru pacienții non-severi, $p=0.1$; 135 (89.4%) pacienți severi versus 246 (95.3%) pacienți non-severi, $p=0.02$ (OR:0.4, 95%CI:0.1-0.8) au avut o evoluție favorabilă.

Utilizând curbele ROC am obținut următoarele valori prag pentru variabilele analizate ulterior în asociere cu mortalitatea: pentru vârstă pragul de 75 ani, pentru indexul de comorbidități Charlson valoarea prag de 5 puncte, pentru creatinina serică valoarea prag de 1.7 mg/dL, pentru scorul ATLAS valoarea prag de 5 puncte, iar pentru scorul SOFA valoarea prag de 3 puncte. În urma analizei multivariate de tip regresie logistică am identificat că mortalitatea a fost asociată cu vârsta peste 75 ani ($p=0.009$), infecția HIV ($p=0.008$), administrarea concomitentă tratamentului pentru ICD de linezolid ($p=0.004$), valoarea albuminei serice ($p=0.009$), scorul ATLAS cu o valoare de cel puțin 5 puncte ($p=0.03$) și îndeplinirea criteriilor de ICD sever complicată conform ghidului SHEA-IDSa (<0.001).

Discuții

Rata de mortalitate remarcată în acest studiu (6.8%) este comparabilă cu datele din literatură, conform unui review ce a inclus 15 studii, mortalitatea asociată ICD variind între 5.7% și 6.9% [21]. Într-un review sistematic, publicat în 2014, mortalitatea la 30 de zile a fost asociată cu comorbiditățile, vârsta, hipoalbuminemia, leucocitoza, creșterea valorii creatininei serice și/sau a valorii ureei și cu ribotipul 027 [22]. Tot legat de asocierea cu mortalitatea, un alt studiu, publicat în 2016 a identificat că, în analiză multivariată, prezența comorbidităților concomitente au fost predictorii independenți ai mortalității asociate ICD [23].

Concluzii

Aproximativ o treime dintre cazurile incluse au fost forme severe de ICD. Ambele metode de clasificare a severității au prezis mortalitatea cazurilor de ICD incluse în acest studiu în mod similar. Mortalitatea a fost asociată cu vârsta, cu prezența de comorbidități, cu hipoalbuminemia, cu insuficiența renală acută și cu valori crescute ale scorurilor ATLAS și SOFA.

Analiza cazurilor de infecție cu *Clostridioides difficile* în timpul pandemiei COVID-19

Introducere

Până în prezent, nu există date clare legate de impactul real al ICD în rândul pacienților cu COVID-19. În acest context, mi-am propus să analizez dacă măsurile de prevenție și control ale infecției SARS-CoV-2, implementate în institutul nostru, au impactat în mod favorabil și răspândirea cazurilor de ICD asociată asistenței medicale. Astfel, mi-am propus evaluarea incidenței de ICD asociată asistenței medicale în institutul nostru, în perioada pandemiei COVID-19, respectiv compararea caracteristicilor pacienților cu co-infecție SARS-CoV-2 și ICD cu cazurile de ICD asociată asistenței medicale din perioada de dinainte de pandemia COVID-19.

Materiale și metode

Am efectuat un studiu retrospectiv într-un spital terțiar din România, care a fost transformat în unitate sanitară de primă linie pentru îngrijirea pacienților cu COVID-19, începând cu luna martie a anului 2020. Am inclus în acest studiu pacienții diagnosticați cu ICD asociată asistenței medicale – dobândită în timpul spitalizării pentru COVID-19, în perioada martie 2020 – februarie 2021. Această cohortă de pacienți cu COVID-19 a fost comparată cu o altă cohortă de pacienți adulți, diagnosticată cu ICD asociată îngrijirilor

medicale pe parcursul spitalizării în aceeași instituție, dar în perioada martie 2017 – februarie 2018.

Rezultate

Am identificat 51 cazuri ICD în perioada 2020-2021 (grupul COVID-19), cu o incidență de 5.6/1000 pacienți adulți externați și 99 cazuri ICD în perioada 2017-2018 (grupul pre-COVID-19), cu o incidență de 6.1/1000 pacienți adulți externați ($p=0.6$). Pacienții din grupul COVID-19 au fost mai vârstnici comparativ cu cei din grupul pre-COVID-19 (mediana vârstei de 66 versus 62 ani), cu rate similare de comorbidități. Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni a fost mai frecventă în rândul pacienților din grupul COVID-19 comparativ cu cei din grupul pre-COVID-19 (94.1% vs 32.3%) și cu o durată de spitalizare mai lungă pentru cei din grupul COVID-19 (mediană de 19 versus 14 zile).

Consumul de antibioterapie anterior diagnosticului de ICD a fost identificat în cazul a 85 (85.9%) pacienți în grupul pre-COVID-19 versus 44 (86.3%) pacienți în grupul COVID-19 – în principal cefalosporine (34,1%), fluorquinolone (22,3%) și glicopeptide (21,1%) în grupul pre-COVID-19, iar pentru grupul COVID-19: cefalosporine și macrolide (63,6% pentru fiecare dintre cele două clase de antibiotice).

Discuții

Spre deosebire de rezultatele noastre, un studiu retrospectiv recent publicat a identificat o incidență mai mică a cazurilor de ICD asociată asistenței medicale în timpul pandemiei (între martie și iunie 2020), comparativ cu aceeași perioadă din 2017 (OR=2.98; $p=0.002$), 2018 (OR=2.27; $p=0.02$) și 2019 (OR=2.07; $p=0.04$), dar același studiu a evidențiat o incidență mai mare a cazurilor de ICD asociată asistenței medicale în cadrul departamentelor dedicate pacienților cu COVID-19, comparativ cu departamentele non-COVID-19, sugerând că infecția SARS-CoV-2 ar putea fi un posibil factor de risc pentru dobândirea ICD [24].

De asemenea, am observat, în studiul desfășurat, o supra-utilizare a antibioticelor, din datele colectate rezultând că un procent de 86.3% dintre pacienții cu COVID-19 au primit antibioterapie anterior diagnosticului de ICD. Această prescriere în exces a antibioterapiei ar putea explica ratele de incidență a ICD asociată asistenței medicale, neschimbate în timpul pandemiei COVID-19 comparativ cu perioada pre-pandemică.

Concluzii

Incidența ICD asociată asistenței medicale în perioada COVID-19 nu s-a schimbat comparativ cu aceeași perioadă de timp între 2017 și 2018. Administrarea antibioterapiei a fost cel mai important factor asociat cu ICD asociată asistenței medicale. Am identificat un grad înalt de prescriere a antibioterapiei cu spectru larg, chiar dacă nu există recomandări în literatură sau în ghidurile actuale în favoarea administrării empirice a antibioticelor în infecția cu SARS-CoV-2.

Bibliografie (selectivă)

1. Lamont JT, Bakken JS, Kelly CP. *Clostridioides difficile* infection in adults: Epidemiology, microbiology, and pathophysiology. UpToDate. Ultima revizuire 17.01.2023. https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-difficile-infection-in-adults-epidemiology-microbiology-and-pathophysiology?search=clostridioides%20difficile%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Link accesat în 29.01.2023.
2. Yingchao C. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection and colonization among patients admitted to an intensive care unit in Shanghai, China. BMC Infect Dis; 19(1): 961; 2019.
3. Finn E, Andersson FL, Madin-Warbuton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) – a systematic review of epidemiology of primary and recurrent CDI. BMC Infect Dis; 21(1): 456; 2021.
4. Kelly CP, Lamont JT, Bakken JS. *Clostridioides difficile* infection in adults: Treatment and prevention. UpToDate. Ultima revizuire: 11.01.2023. https://www.uptodate.com/contents/clostridioides-difficile-infection-in-adults-treatment-and-prevention?search=clostridioides%20formerly%20clostridium%20difficile%20infection%20in%20adults%20treatment%20and%20prevention&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H35. Link accesat în 23.03.2023.
5. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on

- the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect; 27(2): 1-21; 2021.
6. Turner NA, Grambow SC, Woods CW, Fowler Jr VG, Moehring RW, Anderson DJ, et al. Epidemiologic Trends in *Clostridioides difficile* Infections in a Regional Community Hospital Network. JAMA Netw Open; 2(10): e1914149; 2019.
 7. Al Assaad R, Dakessian A, Bachir R, Bizri AR, El Sayed M. Significance of *Clostridium difcile* in community-acquired diarrhea in a tertiary care center in Lebanon. Scientific Reports; 10(1): 5678; 2020.
 8. Lessa FC. Community-associated *Clostridium difficile* infection: How real is it? Anaerobe; 24: 121-3; 2013.
 9. Sidler JA, Battegay M, Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Weisser M. Enterococci, *Clostridium difficile* and ESBL-producing bacteria: epidemiology, clinical impact and prevention in ICU patients. Swiss Med Wkly; 144:w14009; 2014.
 10. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, et al. Risk factors for colonization with Extended-Spectrum β -Lactamase– producing bacteria and Intensive Care Unit admission. Emerg Infect Dis; 13(8): 1144-9; 2007.
 11. Axelrad JE, Lebwohl B, Cuaresma E, Cadwell K, Green PHR, Freedberg DE. Gut colonization with vancomycin resistant Enterococcus and risk for subsequent enteric infection. Gut Pathog; 10(28); 2018.
 12. Özsoy S, Ilki A. Detection of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in stool specimens submitted for *Clostridium difficile* toxin testing. Brazilian Journal of Microbiology; 48(3): 489-92; 2017.
 13. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2022.
 14. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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; 66(7): 987-94; 2018.
 15. Britt NS, Steed ME, Potter EM, Clough LA. Tigecycline for the Treatment of Severe and Severe Complicated *Clostridium difficile* Infection. Infect Dis Ther; 3(2): 321–31; 2014.

16. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect; 22(4): 63-81; 2016.
17. Gergely SB, Kadar B, Lenart KS, Dezsényi B, Kunovszki P, Fried K, et al. Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. Clin Microbiol Infect; 22(12): 990-5; 2016.
18. Di Bella, Nisii C, Petrosillo N. Is tigecycline a suitable option for *Clostridium difficile* infection? Int J Antimicrob Agents; 46(1): 8–12; 2015.
19. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. Prediction Tools for Unfavourable Outcomes in *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. PLoS ONE; 7(1): e30258; 2012.
20. Zhang VRY, Woo ASJ, Scaduto C, Cruz MTK, Tan YY, Du H, et al. Systematic review on the definition and predictors of severe *Clostridiodes difficile* infection. J Gastroenterol Hepatol; 36(1): 89–104; 2020.
21. Khan A, Elashery A, Kapadia S, Chandra S. Performance of severity of illness classification for *Clostridium difficile* infection to predict need-for-colectomy or inpatient death. J Community Hosp Intern Med Perspect; 4(3): 24711; 2014.
22. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk Factors for Recurrence, Complications and Mortality in *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. PLoS ONE; 9(6): e98400; 2014.
23. Kassam Z, Fabersunne CC, Smith MB, Alm EJ, Kaplan GG, Nguyen GC, et al. *Clostridium difficile* associated risk of death score (CARDS): a novel severity score to predict mortality among hospitalised patients with *C. difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther; 43(6): 725–33; 2016.
24. Bentivegna E, Alessio G, Spuntarelli V, Luciani M, Santino I, Simmaco M, et al. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated *Clostridium difficile* infection. Am J Infect Control; 49(5): 640-2; 2021.

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole publicate in extenso

1. **Manea E**, Sojo-Dorado J, Jipa RE, Benea S, Rodríguez-Baño J, Hristea A. The role of Tigecycline in the management of *Clostridium difficile* infection: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect; 24(2): 180-4; 2018.
Revistă indexată ISI (Print ISSN 1198-743X; Online ISSN 1469-0691), factor de impact 14.2 – 2022 Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2023); în 2018: factor de impact 5.292. Număr citări în Web of Science: 18.
Articol premiat UEFSCDI Rezultate evaluare, Lista 6 – Articole publicate in anul 2018 (actualizat 07.12.2018)
Linkul la care poate fi accesat articolul: [The role of tigecycline in the management of Clostridium difficile infection: a retrospective cohort study - Clinical Microbiology and Infec https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(17\)30324-5/fulltexttion](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30324-5/fulltexttion)
(Capitolul 6, subcapitol 6.1, paginile 71-86 din teza de doctorat)
2. **Manea E**, Jipa R, Milea A, Roman A, Neagu G, Hristea A. Healthcare-associated *Clostridioides difficile* infection during the COVID-19 pandemic in a tertiary care hospital in Romania. Rom J Intern Med; 59(4): 409-15; 2021.
Revistă indexată ISI (eISSN 2501-062X), factor de impact 1.91 – Scopus Data 2023 (factor de impact pe 5 ani 1.7). Număr citări în Web of Science: 6.
Linkul la care poate fi accesat articolul: <https://sciendo.com/article/10.2478/rjim-2021-0020>
(Capitolul 7, paginile 111-127 din teza de doctorat)

Abstracte publicate și prezentate la conferințe naționale

1. **Manea E**, Bacruban R, Pițigoi D, Jipa R, Dumitrescu A, Ianosik E, Azamfire D, Ilie F, Hristea A. Current status of *Clostridium difficile* infection in a tertiary care hospital in Bucharest. 13th Edition of the Scientific Days of the National Institute for Infectious Diseases „Prof Dr Matei Balș” – Abstract volume; p 39-40; 2017. Abstract

- acceptat ca prezentare orală în cadrul Congresului Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof Dr Matei Balș”, București, 8-10 noiembrie 2017.
Revistă indexată ISSN 2457-8525
(Capitolul 5, subcapitol 1, paginile 38-55 din teza de doctorat)
2. **Manea E**, Jipa R, Niculae C, Hristea A. Assessment of severity of *Clostridium difficile* infection. 13th Edition of the Scientific Days of the National Institute for Infectious Diseases „Prof Dr Matei Balș” – Abstract volume; p 31-32; 2017. Abstract acceptat ca prezentare orală în cadrul Congresului Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof Dr Matei Balș”, București, 8-10 noiembrie 2017.
Revistă indexată ISSN 2457-8525
(Capitolul 6, subcapitol 2, paginile 86-109 din teza de doctorat)
3. **Manea E**, Jipa R, Scoicaru A, Ciont C, Hristea A. Factors associated with in hospital mortality in *Clostridium difficile* infection. The journal of Critical Care Medicine 2 (Supplement 1); p 39; 2018. Abstract acceptat ca prezentare orală în cadrul Conferinței Naționale Managementul Pacientului Critic în Patologia Infecțioasă, Târgu Mureș, 25-27 aprilie, 2018.
Revistă indexată ISSN 2393-1809
(Capitolul 6, subcapitol 2, paginile 86-109 din teza de doctorat)
4. **Manea E**, Trică L, Jipa R, Bacruban R, Pițigoi D, Florea D, Hristea A. Healthcare-associated *Clostridium difficile* infection in a tertiary care hospital in Bucharest. Maedica A Journal of Clinical Medicine; 13 (Supplement); p 56; 2018. Abstract acceptat ca poster în cadrul Congresului Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, 7-9 iunie 2018.
Revistă indexată ISSN 2501-6903
Linkul la care poate fi accesat abstractul: <https://www.congresumf.ro/editia-2018/#!fancybox/75cd2638>
(Capitolul 5, subcapitol 1, paginile 38-55 din teza de doctorat)
5. **Manea E**, Anghel AMJ, Voicu AE, Jipa RE, Nedelcu I, Hristea A. Characterization of cases of *Clostridium difficile* infection: healthcare-associated infections versus community-associated infections. Volum de rezumate; p 47-48; 2019. Abstract acceptat ca prezentare orală în cadrul Conferinței Naționale de Boli Infecțioase, Craiova, 28-30 martie, 2019.
Revistă indexată ISBN 978-973-106-304-1
(Capitolul 5, subcapitolul 1, paginile 38-55 din teza de doctorat)

6. **Manea E**, Voicu AE, Anghel AMJ, Ștefănașe C, Damalan A, Hristea A. Fecal carriage of vancomycin-resistant enterococci and ESBL-producing bacteria in patients with *Clostridium difficile* infection. Volum de rezumate; p 49-50; 2019. Abstract acceptat ca prezentare orală în cadrul Conferinței Naționale de Boli Infecțioase, Craiova, 28-30 martie, 2019.
Revistă indexată ISBN 978-973-106-304-1
(Capitolul 5, subcapitolul 2, paginile 55-70 din teza de doctorat)