

PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE ALE INFECȚIEI CU CLOSTRIDIODES DIFFICILE ÎN PERIOADA PANDEMIEI COVID-19

CZU: [616.348-002-02:616.98:579.852.13]-
036.22:[616.98:578.834.1]-036.21

Elena VANICA^{1,2}, Angela PARASCHIV¹, Ion BERDEU¹

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

²Agencia Națională pentru Sănătate Publică,
Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.4\(101\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.4(101).08)

Rezumat

În timpul pandemiei de COVID-19, odată cu o utilizarea colosală a antibioticilor și a problemelor de imunitate rezultate de SARS-CoV-2, vigilența prin infecțiile cu *C. difficile* a crescut și necesită măsuri urgente pentru a soluționa aceasta problemă. S-a efectuat un studiu retrospectiv în una din instituțiile medico-sanitare din mun. Chișinău, în care s-au analizat fișele medicale la toți pacienții adulți, internați (cu vârsta ≥ 18 ani) cu probe pozitive la ICD în perioada ianuarie 2020 - decembrie 2023. În rezultatul studiului, din cei 106 pacienți diagnosticați cu ICD, 56 % au fost testați pozitivi la mai puțin de 7 zile de la data internării. Am constatat că 71% (69/106) dintre pacienții internați cu CDI aveau vârsta > 60 de ani, cu predominarea sexului feminin. Analiza utilizării antibioticelor în rândul cazurilor pozitive CDI, a arătat că majoritatea acestora erau pe tratament de vancomicină (89%) metronidazol (33%), amoxicilin (22%) și cu antibiotic de ultimă instanță - colistin (19%). În rezultatul cercetării efectuate s-a stabilit că infecția provocată de *Clostridioides difficile*, mai frecvent, afectează persoanele după 60 ani. Factori de risc în dezvoltarea ICD, s-au constatat: spitalizare în ultimele 30 de zile, vârstă înaintată, sex feminin, infecția COVID-19, chimioterapii, hipertensiune, etc. Incidența bolii se observă mai mult pentru anul 2021, fiind asociată tratamentelor empirice de antibiotice administrate intens în perioada COVID-19.

Cuvinte-cheie: infecții cu *Clostridioides Difficile*, colita pseudomembranoasă, maladii nosocomiale, prevenire, microbiom, vancomicină

Summary

Epidemiological Features of *Clostridioides difficile* Infection During the COVID-19 Pandemic

During the COVID-19 pandemic, with a colossal use of antibiotics and immunity problems resulting from SARS-CoV-2, vigilance through *C. difficile* infections has increased and requires urgent action to address this problem. A retrospective study was carried out in one of the medical institutions in Chisinau municipality, in which the medical records of all adult patients (aged ≥ 18 years) with positive samples for CDI were analyzed between January 2020 and December 2023. As a result of the study, out of 106 patients diagnosed with CDI, 56% tested positive within 7 days of admission. We found that 71% (69/106) of the patients admitted with ICD were aged > 60 years, with female predominance. Analysis of antibiotic use among CDI positive cases showed that the majority were on vancomycin (89%) metronidazole (33%), amoxicillin (22%) and last resort antibiotic - colistin (19%). Infection caused by *Clostridioides difficile* more commonly affects people after 60 years of age. Risk factors in the development of CDI, were found: hospitalization in the last 30 days, older age, female sex, COVID-19 infection, chemotherapies, hypertension etc.

The incidence of the disease is observed more for the year 2021, being associated with empirical antibiotic treatments administered intensively during COVID-19.

Keywords: *Clostridioides difficile* infections, pseudomembranous colitis, nosocomial diseases, prevention, microbiome, vancomycin

Резюме

Эпидемиологические особенности инфекции *Clostridioides difficile* в период пандемии COVID-19

Во время пандемии COVID-19, в условиях колоссального использования антибиотиков и проблем с иммунитетом, вызванных SARS-CoV-2, бдительность в отношении инфекции *C. difficile* возросла и требует принятия срочных мер для решения этой проблемы. В одном из медицинских учреждений муниципалитета Кишинев было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого были проанализированы медицинские карты всех взрослых пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) с положительными пробами на CDI в период с января 2020 по декабрь 2023 года. В результате проведенного исследования, из 106 пациентов с диагнозом CDI, у 56% тест был положительным в течение 7 дней после госпитализации. Мы обнаружили, что 71% (69/106) пациентов, поступивших с ИКД, были в возрасте старше 60 лет, с преобладанием женщин. Анализ использования антибиотиков среди пациентов с положительным результатом теста на CDI показал, что большинство из них принимали ванкомицин (89%), метронидазол (33%), амоксициллин (22%) и колистин (19%). Инфекция, вызванная *Clostridioides difficile*, чаще всего поражает людей старше 60 лет. Выявлены факторы риска развития CDI: госпитализация в течение последних 30 дней, пожилой возраст, женский пол, инфекция COVID-19, химиотерапия, гипертония и др. Заболеваемость наблюдается выше в 2021 году, что связано с эмпирической антибиотикотерапией, интенсивно применяемой во время COVID-19.

Ключевые слова: инфекции *Clostridioides difficile*, псевдомембранозный колит, нозокомиальных заболевания, профилактика, микробиом, ванкомицин

Introducere

Pandemia COVID-19 a evidențiat problema infecțiilor cauzate de *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), astfel, devenind o problemă actuală de sănătate publică [5,9]. În ultimii ani, prevalența acestor infecții a crescut considerabil, cazuri fiind raportate și în comunitate. Studiile demonstrează că peste 80%

dintre persoanele cu infecție cu *C. difficile* asociată comunității au avut, în ultimele 12 săptămâni, o vizită medicală în ambulatoriu sau acordarea primului ajutor medical la departamentul de urgență [3,4]. Aceasta sugerează că departamentul de urgență ar putea fi un rezervor pentru *C. difficile* [1]. Totodată, s-au raportat boli asociate comunității și la persoanele fără careva factori de risc stabiliți, inclusiv la femei în perioada perinatală și la copii [2]. Per general, *C. difficile* afectează pacienții vârstnici, imunocompromiși și în cazul microbiotei intestinale deteriorate, în urma utilizării iraționale a antibioticelor [6]. Distribuția largă a sporilor de *C. difficile* în mediile spitalicești, portajul cronic, în special la copii, virulență extremă, rezistență la antibiotice și, recent, detectarea *C. difficile* la animalele de companie, agravează, în plus, situația [8]. În timpul pandemiei de COVID-19, odată cu o utilizarea colosală a antibioticilor și a problemelor de imunitate rezultate de SARS-CoV-2, vigilența prin infecțiile cu *C. difficile* a crescut și necesită măsuri urgente pentru a soluționa această problemă [3]. Datorită răspândirii globale, lipsei multor opțiuni de tratament și ratelor înalte de recidivă și de mortalitate, Centers for Disease Control and Prevention estimează că există aproximativ 500,000 de cazuri de infecție cu *C. difficile* în fiecare an, rezultând în aproximativ 29,000 de decese anuale și a caracterizat *C. difficile* drept o amenințare majoră și o urgență pentru sănătatea publică [9]. Infecția cu *Clostridioides difficile* rămâne o provocare clinică semnificativă în managementul bolilor severe, dar și în prevenirea recurenței [4]. Incidența infecțiilor cu *Clostridioides difficile* în Republica Moldova nu este încă documentată și sunt lacune în înțelegerea acestei poveri.

Scopul acestei cercetări a fost studierea particularităților epidemiologice și identificarea factorilor de risc în evoluția infecției cu *Clostridioides difficile* (ICD) pentru a ghida tratamentul ulterior al cazurilor similare.

Materiale și metode

Cercetarea respectivă reprezintă un studiu epidemiologic retrospectiv care a inclus un lot de 106 pacienți diagnosticați cu ICD internați în cadrul unei instituții medico-sanitare din mun. Chișinău. A fost studiată dinamica multianuală a morbidității prin ICD pentru perioada anilor 2020-2023 fiind investigate particularitățile clinice și epidemiologice în contextul pandemiei COVID-19, datele fiind prelucrate cu ajutorul programului electronic EpiInfo™7. În acest studiu s-au aplicat metode tradiționale de analiză epidemiologică. Au fost analizați așa indicatori ca: dinamica multianuală a cazurilor de CD, distribuția cazurilor de boală pe grupe de vârstă, gen, locul spitalizării anterioare, durata spitalizării și factorii de risc.

Rezultate

În rezultatul studiului retrospectiv efectuat pe un eșantion de 106 pacienți diagnosticați cu ICD cu vârstă medie 65 ani, 56% au fost testați pozitivi la mai puțin de 7 zile de la data spitalizării. Din întreg lotul de studiu, 73% de pacienți au mai fost spitalizați în ultimele 30 de zile sau au fost transferați din alte instituții medico-sanitare municipale/raionale (figura 1), 57% au fost spitalizați în IMU, 17% în alte spitale din capitală, 26% spitalizați anterior în cadrul spitalelor raionale (figura 2).

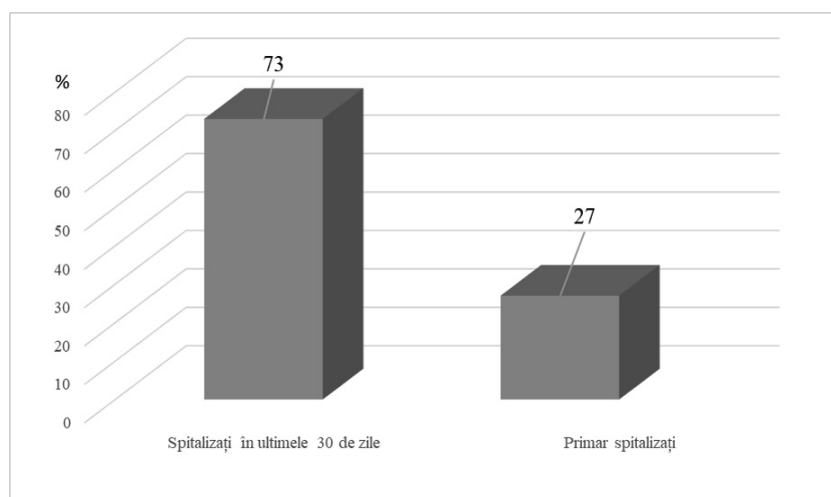


Figura 1. Ponderea pacienților cu *C. difficile* conform modului de spitalizare

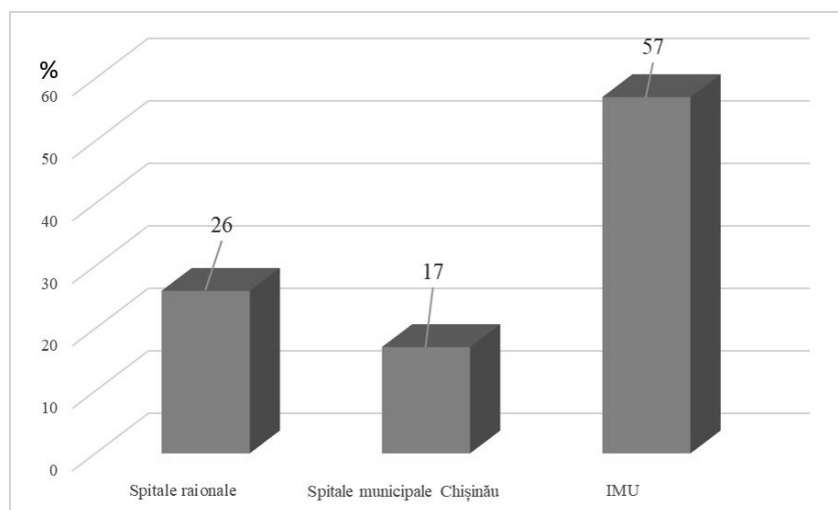


Figura 2. Distribuția pacienților cu *C. difficile* în funcție de spitalizarea anterioară

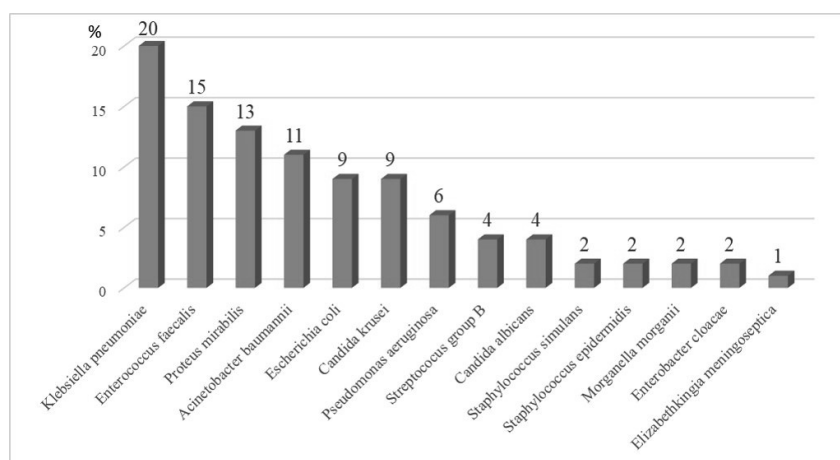


Figura 3. Distribuția microorganismelor izolate de la pacienții cu coinfecția CDI

Durata de spitalizare a fost mai mare de 15 zile la peste 70% de pacienți din lotul cercetat. Am constatat că 71% (69/106) dintre pacienții spitalizați cu ICD aveau vârsta > 60 de ani, cu predominarea sexului feminin.

Evoluția pacienților cu suprainfecția *C. difficile* a înregistrat o rată de deces de 22% din totalul lotului cercetat. În majoritatea cazurilor, prelevarea probei pentru investigațiile de laborator s-a efectuat abia după 7 zile din data spitalizării, aceasta constituind 70%. Concomitent cu *C. difficile*, s-au depistat și alți agenți patogeni ca *K. pneumoniae* (20 %), *E. faecalis* (15%) și *P. mirabilis* (13%) etc (figura 3). *K. pneumoniae* a manifestat o rezistență de peste 80% pentru piperacilin, *E. faecalis* – 100% rezistent la ciprofloxacina și norvoloxacin și *P. mirabilis* rezistent 100% la cefuroxim.

Până la detectarea *C. difficile*, cel mai frecvent antibiotic administrat în toate secțiile au fost cefalosporinele de gen. a III-a și penicilinele. 60% din pacienți au primit tratament antimicro-

bian necorespunzător, ceea ce a rezultat apariția ICD pe durata spitalizării. Prescrierea masivă a antibioticelor din grupul Watch este relatată și în rezultatele altor studii anterioare naționale. Analiza utilizării antibioticelor în rândul cazurilor pozitive ICD, din studiul nostru, a demonstrat că majoritatea pacienților au primit mai mult de 4 antibiotice per tratament, preponderent vancomicină (89%) metronidazol (33%), amoxicilină (22%) și cu antibiotic de ultimă instanță – colistin (19%) (figura 4).

În anul 2021 s-au înregistrat 39 de cazuri de ICD, ceea ce a coincis cu un vârf al numărului de cazuri de COVID-19 și demonstrează impactul direct al pandemiei asupra infecțiilor asociate asistenței medicale (figura 5).

Discuții

Studiul nostru evidențiază faptul că infecția cu *Clostridioides difficile* afectează preponderent

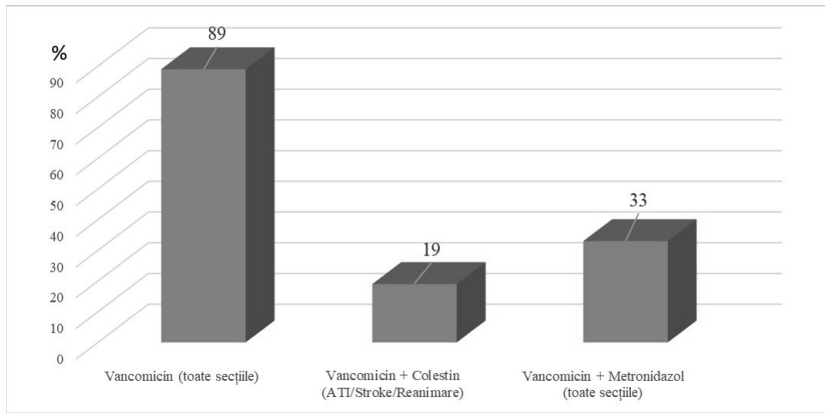


Figura 4. Ponderea pacienților cu ICD cărora le-au fost administrate antibiotice

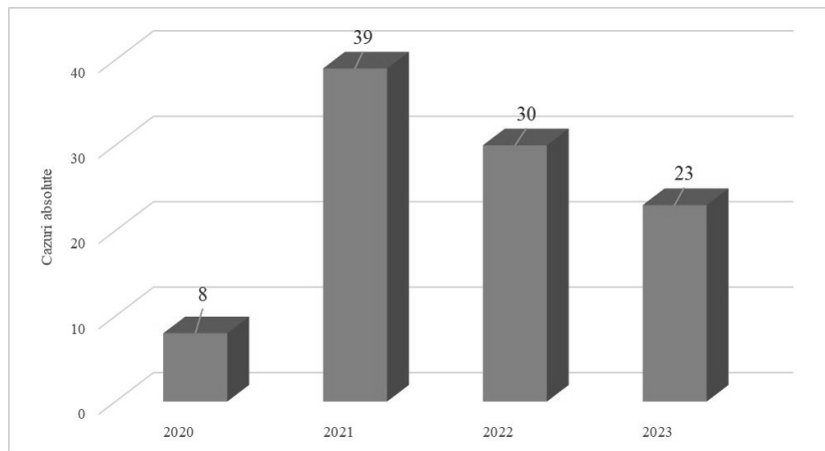


Figura 5. Dinamica multianuală a cazurilor de ICD

persoanele cu vârsta peste 60 de ani, având ca factori de risc majori spitalizarea recentă, vârsta înaintată, sexul feminin, infecția COVID-19 și prezența comorbidităților. Aceste date subliniază necesitatea unor intervenții educaționale riguroase, a implementării unor practici eficiente de control al infecțiilor în spitale și a programelor stricte de administrare a antimicrobienele pentru a limita infecțiile asociate asistenței medicale și rezistența la antimicrobiene.

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu alte studii care au raportat o incidență crescută a infecțiilor cu *C. difficile* în timpul pandemiei de COVID-19, cauzată de utilizarea masivă a antibioticelor și de problemele de imunitate induse de SARS-CoV-2. De asemenea, studiile anterioare au evidențiat că infecțiile cu *C. difficile* sunt frecvente în rândul persoanelor în vârstă și imunocompromise, ceea ce este confirmat și de datele noastre.

Pandemia de COVID-19 a accentuat problema infecțiilor cu *C. difficile*, ceea ce a determinat o creștere a incidenței acestora, inclusiv în comunitate. Studiul nostru sugerează că departamentele de urgență pot acționa ca rezervoare pentru *C. difficile*, datorită numărului mare de pacienți care au avut contacte medicale recente. Rezultatele noastre arată,

de asemenea, că infecția cu *C. difficile* a fost agravată de utilizarea irațională a antibioticelor, un factor esențial în managementul acestei infecții.

Unul dintre principalele noastre limitări este eșantionul relativ mic de pacienți studiați, ceea ce poate limita generalizarea rezultatelor. De asemenea, datele colectate sunt specifice unei singure instituții medico-sanitare din Chișinău, Republica Moldova, și pot să nu fie reprezentative pentru alte regiuni.

Rezultatele studiului nostru subliniază necesitatea urgentă de a implementa programe educaționale și practici stricte de control al infecțiilor în spitale. Aceste măsuri sunt esențiale pentru a preveni răspândirea infecțiilor cu *C. difficile* și pentru a reduce rezistența la antimicrobiene. De asemenea, studiul nostru adaugă dovezi importante privind impactul pandemiei de COVID-19 asupra epidemiologiei infecțiilor cu *C. difficile*, ceea ce ar putea influența politicile de sănătate publică și strategiile de management al infecțiilor în viitor.

Cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe studii multicentrice și pe eșantioane mai mari pentru a confirma și extinde descoperirile noastre. De asemenea, este important să se investigheze mai detaliat mecanismele prin care infecția cu

SARS-CoV-2 poate influența susceptibilitatea la infecțiile cu *C. difficile* și să se dezvolte strategii de intervenție mai eficiente pentru a gestiona aceste infecții în contextul pandemiei.

Infecția cu *Clostridioides difficile* rămâne o provocare semnificativă în contextul pandemic, afectând în special persoanele vârstnice și pe cele cu comorbidități. Studiul nostru evidențiază necesitatea unor măsuri educaționale și de control al infecțiilor pentru a limita răspândirea acestei infecții și pentru a preveni rezistența la antimicrobiene. Implementarea unor astfel de măsuri este esențială pentru a proteja sănătatea publică și pentru a îmbunătăți managementul pacienților afectați de infecțiile cu *C. difficile*.

Concluzii

Studiul realizat a oferit o evaluare detaliată a situației epidemiologice privind infecția cu *Clostridioides difficile* (ICD) într-o instituție medico-sanitară din Chișinău, Republica Moldova, pentru perioada ianuarie 2020 - decembrie 2023. Analiza dinamicii morbidității prin ICD în contextul pandemiei COVID-19 a relevat aspecte semnificative ale evoluției infecției, evidențiind atât trendurile de incidență, cât și particularitățile epidemiologice specifice acestei perioade. Studiul a identificat factori de risc majori care au influențat evoluția ICD și a oferit informații valoroase pentru îmbunătățirea managementului acestei infecții. Rezultatele sugerează că măsuri adecvate de prevenire și control, incluzând strategii specifice pentru perioada pandemiei și după aceasta, sunt esențiale pentru reducerea morbidității și prevenirea răspândirii infecției cu *Clostridioides difficile*. În concluzie, studiul contribuie la dezvoltarea unor recomandări practice și intervenții eficiente pentru gestionarea ICD, având în vedere particularitățile contextului epidemiologic actual și provocările pandemiei COVID-19.

Bibliografie

1. CLOVID STUDY GROUP. The Burden of *Clostridioides Difficile* Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals. In: *Journal of Clinical Medicine*. 2020, nr. 9(12), p. 3855.
2. CRNOKRAK, B., POPADIC, V., RADOJEVIC, A. et al. Incidence and Risk Factors for *Clostridioides difficile* Infections in Non-COVID and COVID-19 Patients: Experience from a Tertiary Care Hospital. In: *Microorganisms*. 2023, nr. 11(2), p. 435.
3. DA SILVA, S.G., DE OLIVEIRA, R.C., CAETANO, C.R. Epidemiological and clinical characteristics of *Clostridioides difficile* infection during the COVID-19 pandemic: A case-control study. In: *Clinical Microbiology and Infection*. 2022, nr. 28(4), pp. 587.e1-587.e5.
4. D'ALOISIO, L., CONSONNI, A., NOVIELLO, D. et al. *Clostridioides difficile* infection in COVID-19 patients: An underestimated problem? In: *Journal of Infection and Public Health*. 2022, nr. 15(1), pp. 56-60.
5. DOLL, M., MARRA, A.R., APISARNTHANARAK, A. et al. Prevention of *Clostridioides difficile* in hospitals: A position paper of the International Society for Infectious Diseases. In: *International Journal of Infectious Diseases*. 2021, nr. 102, pp. 188-195.
6. MARKANTONIS, J.E., FALLON, J.T., MADAN, R. et al. *Clostridioides difficile* Infection: Diagnosis and Treatment Challenges. In: *Pathogens*. 2024, nr. 13(2), p. 118.
7. MARRA, R. et al. Incidence and Outcomes Associated With *Clostridium difficile* Infections. In: *JAMA Netw Open*. 2020, nr. 3(1), p. e1917597.
8. PETROSILLO, N., RAVASIO, R. Il Costo Ospedaliero di Trattamento di un Episodio di Infezione da *Clostridium Difficile* in Italia. In: *Global & Regional Health Technology Assessment: Italian; Northern Europe and Spanish*. 2017, nr. 4(1), p. grhta.5000257.
9. RODRÍGUEZ-BAÑO, J., CANTÓN, R., MARTÍNEZ-GARCÍA, J.A. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial *Clostridioides difficile* infection. In: *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2021, nr. 42(8), pp. 1003-1006.

Autor correspondent:

Elena Vanica, medic rezident,
Specialitatea epidemiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 078293348
e-mail: Vanicaelena.elena@gmail.com