

**Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta**

Autoreferát dizertační práce

**Prevence a terapie rekurentního průběhu
klostridiové kolitidy**

**Prevention and therapy of recurrent *Clostridioides difficile*
infection**

MUDr. Sylvia Polívková

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.

Úvod

Infekce vyvolané *Clostridioides difficile* (CDI), původně *Clostridium difficile*, jsou akutní infekce zažívacího traktu, které se klinicky projevují především jako průjemová onemocnění, mohou však probíhat i ve formě život ohrožujících kolitid se systémovými projevy. Hlavní příčinou vzniku onemocnění je sekundární střevní dysmikrobie vyvolaná především podáním širokospektrých antibiotik. Dalším faktorem podmiňujícím rozvoj infekce je kolonizace střeva *C. difficile*. Dlouhodobé přetrvávání dysmikrobie je rizikovým faktorem pro rekurenci onemocnění, která postihne přibližně 20-30 % infikovaných pacientů, část z nich prodělá mnohočetné rekurence (recurrent CDI, rCDI). Závažný průběh onemocnění (severe CDI, sCDI) se může u pacienta rozvinout nezávisle na pořadí probíhající ataky, zpravidla vyžaduje léčbu v intenzivní péči, či chirurgickou intervenci.

V posledních dvou dekadách došlo ke skokovému nárůstu incidence onemocnění, vzestupu počtu závažných forem CDI a s tím související mortality postižených pacientů, především ve vyspělých státech severní Ameriky a Evropy [1]. Popsaná změna epidemiologické situace byla vysvětlena šířením tzv. hypervirulentních kmenů *C. difficile* (např. ribotyp 027, 078), charakterizovaných akumulací rezistence k antibiotikům, hyperprodukcí toxinů vyvolávajících zánět střevní sliznice a zvýšenou schopností sporulace, což umožňuje úspěšné šíření v nemocničním prostředí [2]. Diverzita ribotypů vyskytujících se v ČR je pestrá, ale dominantní postavení mají dva ribotypy (RT): RT176 (027-like) a RT001. Ty tvoří téměř polovinu všech identifikovaných ribotypů, což svědčí o epidemickém šíření v některých zdravotnických zařízeních [3, 4].

Cíle práce

Předkládaná práce sledovala dva cíle. Prvním byla analýza demografických, epidemiologických a klinických specifíků ve vybrané populaci pacientů s prokázanou CDI a analýza vlivu získaných ribotypů na průběh onemocnění. Druhým cílem bylo hodnocení účinnosti jednotlivých antibiotických léčebných postupů u pacientů s CDI ve vztahu k závažnosti průběhu onemocnění a rekurencím.

Použité metody

Studie byla naplánovaná jako prospektivní observační kohortová studie. Provedena byla na Klinice infekčních nemocí Fakultní nemocnice Bulovka v Praze, do studie byli zařazeni pacienti s prokázanou CDI. U pacientů byly sledovány vybrané demografické ukazatele, rizikové faktory, závažnost průběhu onemocnění, vznik komplikací a počet úmrtí v souvislosti s CDI První fáze, probíhající od ledna do prosince 2013, byla zaměřena na mapování incidence CDI a získané klinické izoláty *C. difficile* byly molekulárně analyzovány ve spolupráci s Ústavem lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol. Izoláty *C. difficile* byly charakterizovány pomocí ribotypizace, multilokusové analýzy tandemových repetitiv (MLVA) a vyšetřením přítomnosti determinantů rezistence k antibiotikům (mutace v genech *gyrA*, *gyrB*, *rpoB* a přítomnost *ermB*) Následně byl korelován vliv ribotypů na průběh onemocnění a léčebné výsledky. Závažnost CDI byla hodnocena pomocí kritérií ESCMID a skórování ATLAS.

Druhá fáze, probíhající od října 2013 do března 2016, byla zaměřena na účinnost různých antibiotických režimů u dospělých pacientů s prokázanou CDI. Léčebné režimy zahrnovaly perorální

metronidazol, perorální vankomycin, kombinaci těchto antibiotik nebo perorální fidaxomicin. K vyhodnocení účinnosti antibiotických režimů byla použita jednorozměrná logistická regrese. Byly provedeny analýzy podskupin na základě počtu a závažnosti epizod CDI.

Přehled výsledků

Vyhodnocení první fáze studie

Analýza vzorku stolic na CDI

Celkem bylo testováno 619 vzorků průjmových stolic od pacientů s podezřením na klostridiovou kolitidu. CDI bylo laboratorně potvrzeno u 111 pacientů (111/619; 17,9 %).

*Molekulární charakterizace izolátů *C. difficile**

Celkem bylo pomocí ribotypizace charakterizováno 111 toxigenních izolátů *C. difficile*, identifikováno bylo 18 různých ribotypů. Nejčastějším ribotypem ve studii byl PCR ribotyp 176, který tvořil 57,7 % (n = 64) izolátů *C. difficile*. Dalšími zjištěnými PCR ribotypy byly: 001 (n = 8; 7,2 %), 002 (n = 7; 6,3 %), 003, 012, 017, 023 (n = 3; 2,7 %), 014, 015, 020, 049 (n = 2; 1,8 %) a 018, 029, 070, 078, 087, 449, AI-9-1 (n = 1; 0,9 %). Přítomnost binárního toxinu byla zjištěna u 69 izolátů *C. difficile* (62,2 %): 176 (n = 64), 023 (n = 3), 078 (n = 1) a nový ribotyp (n = 1).

Pomocí MLVA jsme identifikovali celkem 11 klonálních komplexů (CC1 = 28 izolátů, CC2 a CC3 = 4 izoláty, CC4 a CC5 = 3 izoláty a CC6-CC11 = 2 izoláty).

Analýza klinických dat

Na základě diagnostických testů a klinických příznaků byla diagnóza CDI potvrzena u 111 pacientů z 619 vyšetřených (17,9 %).

Průměrný věk pacientů s CDI byl 71 let (s rozpětím od 2 do 96 let), medián 76 let a ženy tvořily 56 %. Incidence CDI na klinice infekčních nemocí v roce 2013 byla 31,7 případů na 10 000 ošetrovacích dnů a 215 případů na 10 000 hospitalizací. Frekvence testování na přítomnost CDI byla 174,4 testů na 10 000 ošetrovacích dnů a 1 199 testů na 10 000 hospitalizací.

HA-CDI byla v 63 případech (56,8 %), CA-CDI v 17 případech (15,3 %) a 31 případů (27,9 %) mělo neznámou epidemiologickou souvislost vzniku onemocnění (UA-CDI).

Při použití kritérií ESCMID byla CDI považována za mírnou u 69 pacientů (62,2 %) a za závažnou u 42 pacientů (37,8 %). Při použití skórovacího systému ATLAS mělo 42 pacientů (37,8 %) lehký průběh (ATLAS skóre 0-2), 53 pacientů (47,7 %) středně závažný průběh (ATLAS skóre 3-5) a 16 pacientů (14,4 %) mělo těžký průběh onemocnění (ATLAS skóre ≥ 6).

Recidivující CDI byla diagnostikována u 29 pacientů (26,1 %). Letalita ve sledovaném období (tj. 8 týdnů po prodělané CDI) byla 21,6 % (n = 24). Třicetidenní letalita byla 14,2 % (n = 16), kdy v devíti případech byla CDI primární příčinou úmrtí a v sedmi případech CDI k úmrtí přispěla.

Ve skupině pacientů s infekcí vyvolaných PCR-ribotypem 176 byl pozorován vyšší výskyt pacientů s těžkou formou CDI ve srovnání se skupinou pacientů bez průkazu PCR-ribotypu 176: 26,1 % vs. 11,7 % podle kritérií ESCMID a 11,7 % vs. 2,7 % pacientů se skóre ATLAS ≥ 6 ; podobný trend vykazovaly i rekurentní CDI (18,9 % vs. 7,2 %) a úmrtí (14,4 % vs. 7,2 %).

Vyhodnocení účinnosti antibiotických režimů

Charakteristika souboru pacientů

Během třicetíměsíční navazující studie bylo CDI prokázáno u 271 pacientů, z toho 165 žen (60,9 %). Údaje o výsledku léčby po

prodělání onemocnění byly dostupné u 223 pacientů; 48 pacientů zemřelo (17,7 %). Průměrný věk pacientů byl 75,2 let a medián 78 let. Opakovaná ataka CDI se prokázala u 79 pacientů (29,2 %); první rCDI u 50 pacientů (18,5 %); druhá rCDI u 21 pacientů (7,8 %) a u 8 pacientů (3,0 %) se vyskytla vícenásobná rCDI (≥ 3 epizody). Podle skórovacího systému ATLAS, u 222 pacientů (81,9 %) mělo onemocnění lehký až středně závažný průběh (ATLAS 0-5) a u 49 pacientů (18,1 %) závažný průběh (ATLAS ≥ 6). Žádný pacient nebyl přijat na jednotku intenzivní péče.

Použité antibiotické režimy a počty pacientů zařazených do jednotlivých léčebných režimů byly následující: metronidazol 79 pacientů (29,2 %), vankomycin 80 pacientů (29,5 %), metronidazol v kombinaci s vankomycinem 55 pacientů (20,3 %) a fidaxomicin 57 pacientů (21,0 %). Mezi pacienty ve čtyřech léčebných skupinách nebyl zjištěn statistický rozdíl ve věku ($p = 0,0572$), pohlaví ($p = 0,5238$) ani podle indexu komorbidity podle Charlsonové ($p = 0,5741$).

Zhodnocení léčebných výsledků v celém souboru pacientů

Fidaxomicin měl vyšší míru trvalého klinického vyléčení ve srovnání s metronidazolem, ve srovnání s vankomycinem a s kombinací metronidazolu a vankomycinu, (tabulka č. 1, graf č. 1).

Použití fidaxomicinu bylo také spojeno s nižší mírou rCDI ve srovnání s metronidazolem, s vankomycinem a s kombinací metronidazolu a vankomycinu, (tabulka č.2, graf č. 1)

Tabulka č. 1: Srovnání fidaxomicinu s jinými léčebnými režimy. Účinnost trvalé klinické odpovědi byla porovnána pomocí jednorozměrné logistické regresní analýzy. CDI: infekce *Clostridioides difficile*; OR: poměr šancí; CI: Interval spolehlivosti; FDX: fidaxomicin; MTZ: metronidazol; VAN: vankomycin. Statisticky významné výsledky jsou zvýrazněny tučně.

Poznámka: V podskupině pacientů s mnohočetnými recidivami CDI nebyl žádný pacient léčen metronidazolem.

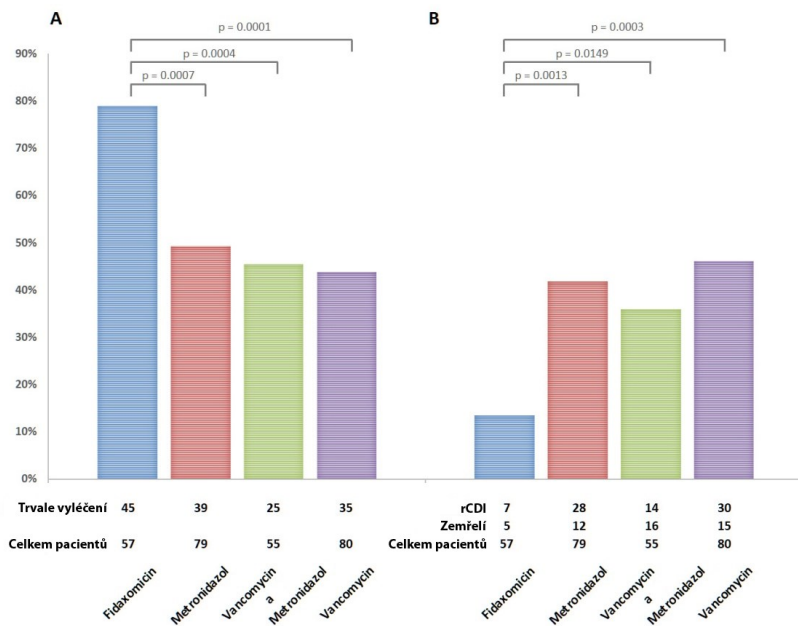
Trvalá klinická odpověď	FDX vs MTZ		FDX vs VAN		FDX vs MTZ a VAN	
	OR (95% CI)	p-hodnota	OR (95% CI)	P-hodnota	OR (95% CI)	p-hodnota
Celková populace	3,8 (1,8, 8,4)	0,0007	4,8 (2,2, 10,5)	0,0001	4,5 (2,0, 10,3)	0,0004
Počáteční epizoda CDI	3,5 (1,1, 11,7)	0,0380	4,7 (1,4, 16,0)	0,0136	3,3 (0,9, 12,1)	0,0678
První recidiva CDI	14,2 (1,8, 109,9)	0,0112	13,2 (2,8, 62,7)	0,0011	9,4 (1,9, 46,4)	0,0057
Opakovaná recidiva CDI	-		0,5 (0,1, 5,6)	0,5905	10,4 (0,9, 117,2)	0,0581
Nezávažná CDI	3,9 (1,6, 9,7)	0,0027	5,7 (2,3, 14,0)	0,0002	3,8 (1,4, 9,9)	0,0079
Těžká CDI	12,5 (1,1, 143,4)	0,0425	2,8 (0,5, 14,9)	0,2399	15,0 (1,3, 169,9)	0,0287

Tabulka č.2: Srovnání fidaxomicinu s jinými léčebnými režimy. Míra recidiv byla porovnána pomocí jednorozměrné logistické regresní analýzy. CDI: infekce *Clostridioides difficile*; OR: poměr šancí; CI: interval spolehlivosti; FDX: fidaxomicin; MTZ: metronidazol; VAN: vankomycin. Statisticky významné výsledky jsou zvýrazněny tučně.

Poznámka: V podskupině pacientů s mnohočetnými recidivami CDI nebyl žádný pacient léčen metronidazolem.

Opakovaná CDI	FDX vs MTZ		FDX vs VAN		FDX vs MTZ a VAN	
	OR (95% CI)	p- hodnota	OR (95% CI)	p- hodnota	OR (95% CI)	p- hodnota
Celková populace	0,2 (0,1, 0,6)	0,0013	0,2 (0,1, 0,5)	0,0003	0,3 (0,1, 0,8)	0,0149
Počáteční epizoda CDI	0,1 (0,0, 0,8)	0,0296	0,1 (0,0, 0,7)	0,0249	0,2 (0,0, 1,9)	0,1563
První recidiva CDI	0,0 (0,0, 0,6)	0,0185	0,0 (0, 0,3)	0,0027	0,1 (0,0, 0,6)	0,0163
Opakovaná recidiva CDI	-		1,9 (0,2, 20,8)	0,5905	0,2 (0,0, 2,6)	0,2162
Nezávažná CDI	0,2 (0,1, 0,6)	0,0036	0,2 (0,1, 0,5)	0,0006	0,4 (0,1, 1,1)	0,0768
Těžká CDI	0,1 (0,0, 1,5)	0,0889	0,3 (0,0, 3,1)	0,2805	0,1 (0,0, 1,1)	0,0556

Graf č. 1: Celková populace pacientů s infekcí vyvolanou *C. difficile* (CDI): A: trvalá klinická odpověď, B: recidiva CDI.

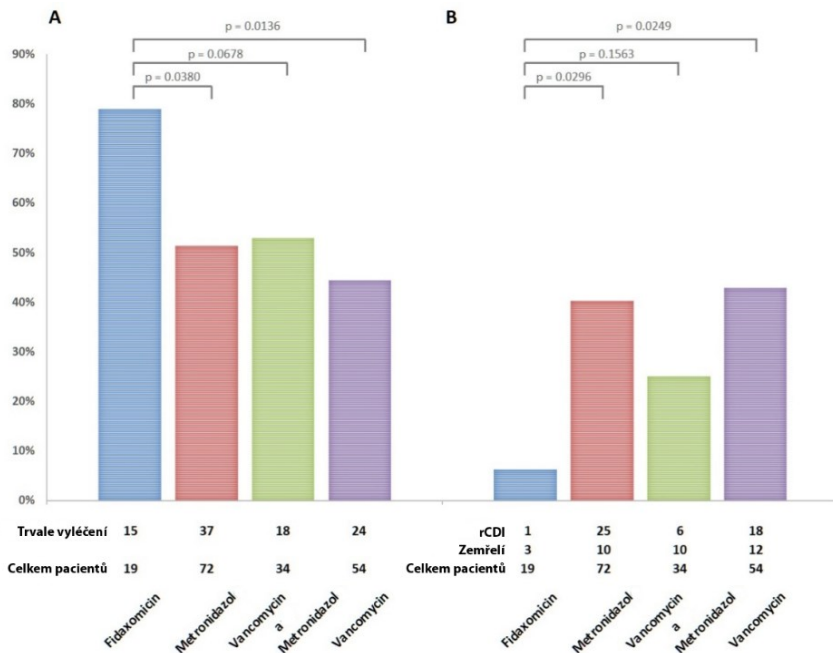


Zhodnocení léčebných výsledků u pacientů s iniciální CDI

Analyzovaná podskupina zahrnovala 179 pacientů. V této podskupině se u 50 pacientů vyvinula rCDI (27,9 %) a 35 pacientů zemřelo (19,6 %).

V prevenci první recidivy CDI vykazoval fidaxomicin lepší výsledky než metronidazol a než vankomycin. Nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi fidaxomicinem a kombinací vankomycinu a metronidazolu, (tabulka č. 2, graf č. 2).

Graf č. 2: Počáteční epizoda infekce *Clostridioides difficile* (CDI):
A: trvalá klinická odpověď, B: recidiva CDI.



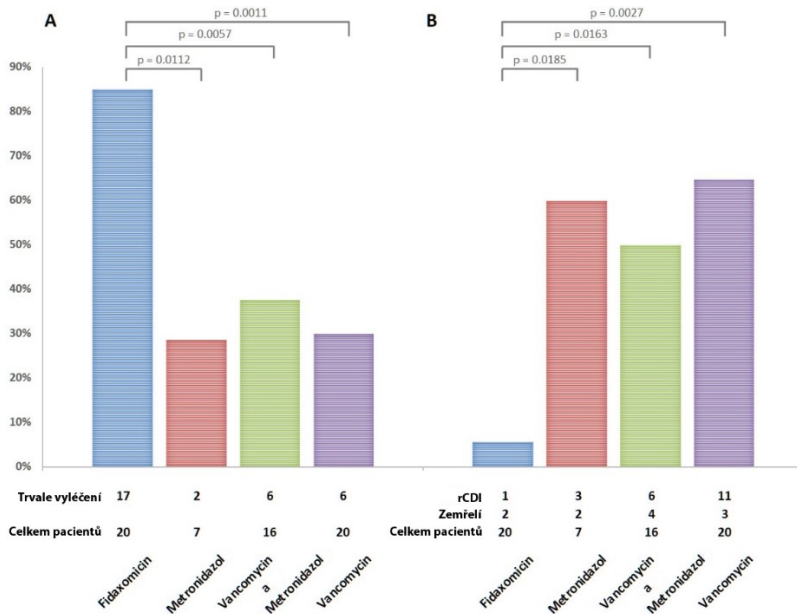
Zhodnocení léčebných výsledků u pacientů s první recidivou CDI

Podskupina pacientů s první recidivou CDI zahrnovala 63 pacientů. V této podskupině se u 21 pacientů vyvinula druhá rCDI (33,3 %) a 11 pacientů zemřelo (17,5 %).

Při porovnání účinnosti doporučených léčebných režimů CDI byl fidaxomicin účinnější než, než vankomycin a než kombinace metronidazolu a vankomycinu, (tabulka č. 1, graf č. 3).

Podobné výsledky, které poukázaly na lepší účinnost fidaxomicinu, byly zjištěny i v prevenci následující epizody CDI; fidaxomicin vs. metronidazol, vs. vankomycin a vs. kombinace metronidazolu a vankomycinu, (tabulka č. 2, graf č. 3).

Graf č. 3: První recidiva infekce *Clostridioides difficile* (CDI):
A: trvalá klinická odpověď, B: druhá recidiva CDI.



Zhodnocení léčebných výsledků u pacientů s nezávažným průběhem CDI

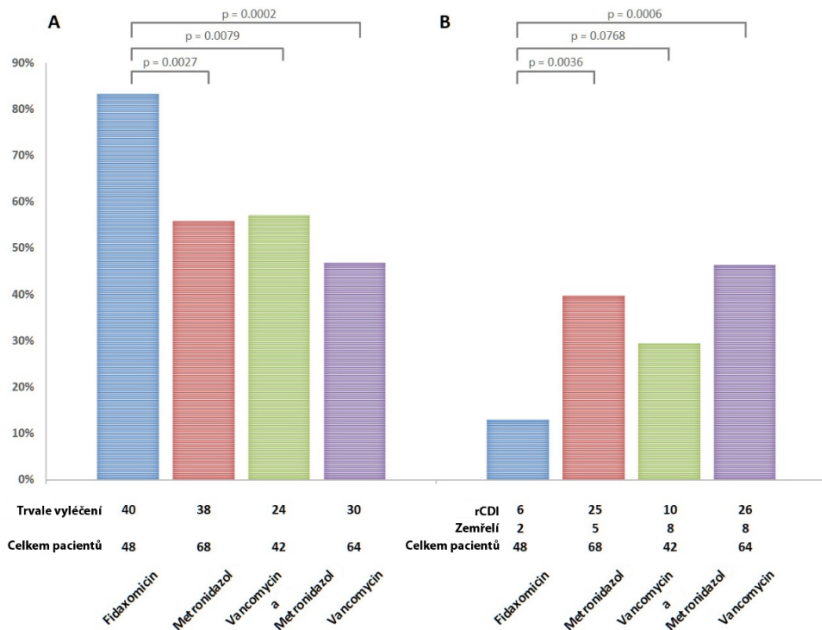
Analyzovaná podskupina zahrnovala 222 pacientů s ATLAS skóre 0-5. U 67 pacientů v této podskupině se vyvinula rCDI (30,2 %) a 23 pacientů zemřelo (10,4 %).

V dvojrozměrné analýze pro trvalé vyléčení vykazoval fidaxomicin lepší výsledky než metronidazol, než vankomycin a než jejich kombinace, (tabulka č. 1, graf č. 4).

V prevenci recidivy CDI byl fidaxomicin účinnější než metronidazol a než vankomycin. Mezi fidaxomicinem a kombinací

vankomycinu a metronidazolu nebyl pozorován žádný rozdíl (tabulka č. 2, graf č. 4).

Graf č. 4: Nezávažná infekce vyvolaná *C. difficile* (CDI):
A: trvalá klinická odpověď, B: recidiva CDI.



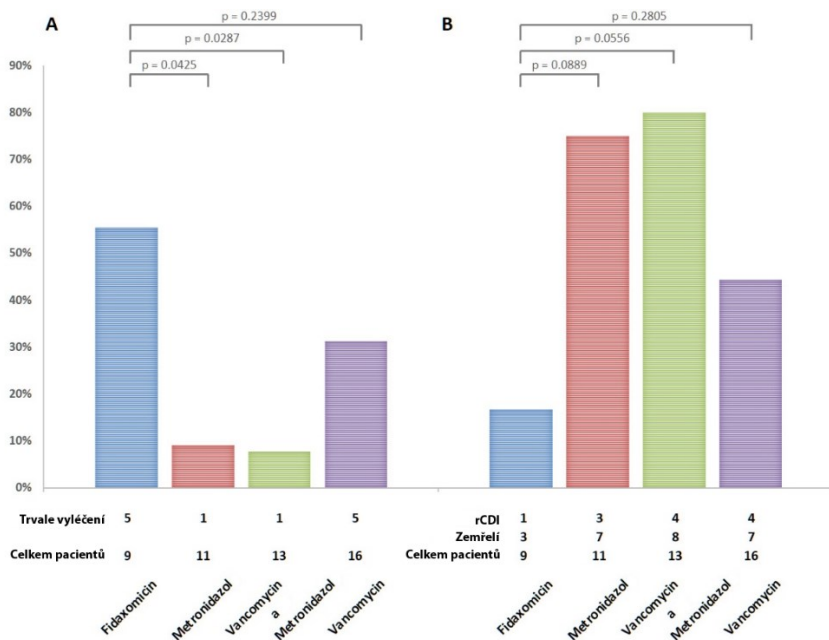
Zhodnocení léčebných výsledků u pacientů s těžkým průběhem CDI

Analyzovaná podskupina zahrnovala 49 pacientů se skóre ATLAS ≥ 6 . U dvanácti pacientů v této podskupině se vyvinula rCDI (24,5 %) a 25 pacientů zemřelo (51,0 %).

V dvourozměrné analýze pro trvalé vyléčení pacientů byl fidaxomicin účinnější než metronidazol a než kombinace metronidazolu a vankomycinu. U pacientů s těžkou CDI léčených

fidaxomicinem nebo vankomycinem nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výsledcích (tabulka č. 1, graf č. 5).

Graf. č. 5: Závažná infekce vyvolaná *Clostridioides difficile* (CDI):
A: trvalá klinická odpověď, B: recidiva CDI.



Diskuze metodických postupů a výsledků

V souboru 111 izolátů *C. difficile* jsme identifikovali osmnáct různých ribotypů. PCR ribotyp 176 byl nejčastěji zachyceným ribotypem (57,7 %). Výskyt PCR ribotypu 176 v České republice a Polsku byl zaznamenán v roce 2009 [9]. Zatímco v Polsku se PCR-ribotyp 176 vyskytuje společně s PCR-ribotypem 027 [10], v České republice jsou infekce vyvolané PCR-ribotypem 027 vzácné [11].

Spektrum ostatních PCR-ribotypů zjištěných v naší studii odpovídá spektru nejčastějších PCR-ribotypů z evropského průzkumu provedeného v roce 2008 [12].

Citlivost izolátů *C. difficile* k antibiotikům *in vitro* nebyla v této studii testována, ale u izolátů PCR ribotypu 176, který byl dominantní v naší studii, byla nedávno popsána rezistence k řadě antibiotik [13, 14, 15].

V naší studii byla provedena pouze detekce již popsaných mechanismů rezistence, podle kterých můžeme predikovat rezistenční fenotyp. Nejčastějším mechanismem detekovaným v naší studii byla aminokyselinová substituce Thr82Ile v Gyr A, která byla nalezena u 64,9 % izolátů, z nichž 57,7 % tvořily izoláty PCR-ribotypu 176 (všechny ve studii). Tato substituce Thr82Ile v Gyr A odpovídá kodonu 83 u *E. coli* a byla několikrát popsána u izolátů rezistentních k moxifloxacinu [16, 17], temaxifloxacinu a ciprofloxacinu [15, 18], stejně jako k dalším chinolonům: gatifloxacinu, levofloxacinu [19] a mofloxacinu [20]. Fluorochinolony byly v naší studii druhými nejčastěji užívanými antibiotiky před rozvojem CDI. Je zajímavé, že ve skupině pacientů infikovaných PCR-ribotypem 176, byla tato antibiotika užívána až 2,7krát častěji. Zdá se tedy, že podávání chinolonů v našich podmínkách může mít vliv na šíření právě tohoto ribotypu.

Vysoký počet klonálních klastrů ($n = 11$) naznačuje možnost šíření *C. difficile* PCR-ribotypu mezi pacienty stejného zařízení nebo jeho přenos překladem pacientů z jiných zdravotnických zařízení. Úzká genetická příbuznost mezi jednotlivými izoláty PCR-ribotypu 176 a současná vysoká prevalence PCR-ribotypu 176 v nemocnicích České republiky naznačuje, že tento typ je dlouhodobě perzistujícím ribotypem v našich zdravotnických zařízeních [1].

Incidence CDI během naší dvanáctiměsíční studie byla 31,7 případů na 10 000 ošetrovacích dnů a 215 případů na 10 000

hospitalizací. Na našem pracovišti bylo provedeno 174 testů na CDI na 10 000 hospitalizačních dnů a 1 199 testů na 10 000 hospitalizací, tento výsledek byl pětkrát vyšší než údaje uvedené v evropské studii z let 2012-2013 [21]. Důvodem vysoké incidence CDI a s tím spojené častější provádění testů na CDI na našem pracovišti jsou překlady pacientů s akutním průjmem vzniklým v průběhu hospitalizace z jiných oddělení naší nemocnice a dále příjem pacientů s komplikovaným či recidivujícím průběhem CDI z jiných nemocnic na naše infekční pracoviště.

Výskyt závažné CDI se v našem souboru lišil v závislosti od použitých definičních kritérií pro těžký průběh onemovnění (ESCMID kritéria 37,8 % vs. ATLAS score 14,4 %). Určení tíže průběhu onemocnění ovlivňuje výběr antibiotika. Na problém v heterogenitě definicí těžké CDI v jednotlivých doporučených postupech a tím nejednoznačně stanovená kritéria pro výběr terapeutika bylo poukázáno i jinými autory [41, 42].

Rekurence CDI u pacientů v naší studii byla 26,1 %, což je více, než uváděná průměrná prevalence rekurence CDI v Evropě (18 %) [12] a prevalence rekurence pozorovaná ve studiích provedených ve východní Evropě, která činí 11,3-16,4 % [22, 23, 24]. Vyšší procento rekurence v naší studii mohlo být ovlivněno kumulací pacientů s komplikovanou, či již rekurentní formou CDI na našem pracovišti z výše uvedených důvodů.

PCR-ribotyp 176, nejčastější v naší studii, je blízkce příbuzný s PCR-ribotypem 027 [25, 26], přičemž ribotyp 027 je spojen s epidemickým šířením v nemocničních zařízeních [94] a se zvýšenou závažností probíhajících infekcí [27]. Údajů o klinickém významu PCR-ribotypu 176 je poměrně málo. Ve skupině pacientů s CDI vyvolanou ribotypem 176 v porovnání se skupinou pacientů, u kterých byla CDI vyvolaná jiným ribotypem, byla v našem souboru pacientů pozorována vyšší míra výskytu závažné CDI (26,1

% vs. 11,3 %), onemocnění častěji recidivovalo (18,9 % vs. 7,2 %) a současně byla vyšší letality (14,4 % vs. 7,2 %). To podporuje již dříve naznačený klinický význam PCR-ribotypu 176 [10, 28].

V navazující části studie byla porovnáována účinnost čtyř režimů antibiotické léčby u pacientů s CDI. Pacienti zařazení do sledování v jednotlivých léčebných ramenech byli vyvázeni z hlediska demografického (věk a pohlaví) a indexu komorbidit dle Charlsonové. Jednotlivé léčebné režimy byly u pacientů indikovány podle doporučení platných v době přijetí pacienta na oddělení [5, 6]. V průběhu studie bylo aktualizováno doporučení léčby CDI a proto bylo možné sledovat pacienty léčených ve čtyřech různých antibiotických režimech.

Dle našich výsledků je fidaxomicin účinnější v porovnání s metronidazolem nebo vankomycinem při léčbě CDI v celkové populaci pacientů a při analýze podskupin též při počáteční epizodě, první recidivě a nezávažné CDI. V několika studiích byla zaznamenána vyšší míra trvalého vyléčení ve srovnání s vankomycinem nebo metronidazolem [29, 30]. Podobné pozitivní léčebné výsledky u fidaxomicinu uváděla i metaanalýza účinnosti léčby u pacientů s méně četnými recidivami CDI [32].

Vznik rekurence po cílené léčbě byl v naší studii druhým sledovaným ukazatelem léčebné účinnosti jednotlivých antibiotických terapeutik. Fidaxomicin se jevil jako účinnější než metronidazol nebo vankomycin v prevenci rCDI v celé populaci vyšetřovaných, u pacientů s počáteční epizodou, pacientů s první rCDI a u nezávažné CDI. Ve studiích [31, 33, 34] bylo pozorováno podobné snížení míry rekurence u pacientů léčených fidaxomicinem ve srovnání se skupinou léčenou vankomycinem. Vyšší účinnost fidaxomicinu byla zjištěna i v pracích, popisujících zkušenosti z běžné klinické praxe [35, 36]. Nicméně u pacientů s opakovanými (tj. vícečetnými) recidivami CDI jsme nezjistili žádný rozdíl mezi

klinickým efektem a použitou léčbou. Nedávno publikované práce prokázaly vyšší účinnost fekální bakterioterapie (FMT) v prevenci dalších rekurencí oproti antibiotické léčbě fidaxomicinem i vankomycinem ve skupině 64 pacientů, náhodně rozdělených do tří různých léčebných skupin [77].

V naší studii byla u velké skupiny pacientů zjištěna vyšší míra rCDI (29,2 %), což představuje ekonomickou zátěž pro systém zdravotní péče. Skupina pacientů léčených fidaxomicinem měla významně nižší míru rCDI ve srovnání se skupinami léčenými metronidazolem a vankomycinem (12 % vs. 35 %, 38 %). Zavedení fidaxomicinu do terapie tedy může mít dlouhodobý ekonomický efekt, jak bylo prokázáno již dříve [37, 38, 39, 40].

Závěr a zhodnocení cílů

Předkládaná práce analyzuje epidemiologické a klinické charakteristiky pacientů s CDI a na základě korelace získaných PCR-ribotyp s léčebnými výsledky poukazuje na možný vliv PCR-ribotypů na závažnost průběhu onemocnění. Nejčastějším ribotypem v naší studii byl RT 176, který byl dosud ojedinele hlášen ve střední Evropě a jeho význam dosud nebyl jasně popsán. V naší studii u infekcí vyvolaných RT 176 byla pozorována vyšší míra závažného průběhu CDI, recidiv a letality. Vysoký výskyt RT 176 v našich podmínkách a zjištěná klonální příbuznost mezi jednotlivými izoláty naznačují jeho schopnost úspěšně se šířit v nemocničním prostředí. Z tohoto důvodu je důležité dodržování preventivních opatření v nemocnicích k zamezení jeho šíření a pravidelná surveillance na lokální i národní úrovni pro monitoraci dalšího vývoje. Přítomnost aminokyselinové substituce Thr82Ile v GyrA, která je spojena s rezistencí k fluorochinolonům u všech izolátů RT 176 ve studii, poukazuje na vhodnost redukce spotřeby

chinolonových antibiotik, a tím snížení selekčního tlaku na šíření tohoto ribotypu.

Ze zhodnocení účinnosti různých antibiotických režimů léčby CDI vyplynulo, že z hlediska trvalé klinické odpovědi a prevence recidivy je fidaxomicin účinnější než metronidazol nebo vankomycin, a to v léčbě jak celého souboru pacientů, tak v podskupinách pacientů s počáteční epizodou, s první recidivou a s nezávažnou formou CDI. Při perorální léčbě těžké CDI měl fidaxomicin podobnou účinnost jako vankomycin a žádné z antibiotik nebylo lepší v prevenci rCDI. U mnohočetné rCDI měly fidaxomicin, vankomycin nebo kombinace metronidazolu a vankomycinu podobný efekt na trvalou klinickou odpověď a prevenci rCDI.

Pro zlepšení účinnosti léčby u skupin pacientů s těžkou CDI a mnohočetnou rCDI budou zapotřebí další studie.

5. Literatura

- [1] Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):529-549. doi: [10.1128/CMR.00082-09](https://doi.org/10.1128/CMR.00082-09). PMID: 20610822; PMCID: PMC2901659.
- [2] He M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L, Pickard DJ, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet.* 2013;45(1):109-113. doi: [10.1038/ng.2478](https://doi.org/10.1038/ng.2478). Epub 2012 Dec 9. PMID: 23222960; PMCID: PMC3605770.
- [3] Krutova M, Matejkova J, Kuijper EJ, Drevinek P, Nyc O. Czech *Clostridium difficile* study group. *Clostridium difficile* PCR ribotypes 001 and 176 - the common denominator of *C. difficile* infection epidemiology in the Czech Republic, 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(29):10.2807/1560-7917.ES.2016.21.29.30296.
- [4] Krutova M, Nyc O, Matejkova J, Allerberger F, Wilcox MH, et al. Molecular characterisation of Czech *Clostridium difficile* isolates collected in 2013-2015. *Int J Med Microbiol.* 2016;306(7):479-485.
- [5] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):1-26.
- [6] Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15(12):1067-79. doi: [10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x). PMID: 19929973.
- [7] Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile*

- Infection. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1324-1332.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.019. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30610862.
- [8] Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. ESCMID Study Group for Clostridium difficile, EU Member States, European Centre for Disease Prevention and Control, Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe, *Clin. Microbiol. Infect.* 12 (6) (2006) 2-18. Review.
- [9] Nyc O, Pituch H, Matejkova J, Obuch-Woszczatynski P, Kuijper EJ. Clostridium difficile PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland, *Lancet*. 377 (9775) (2011) 1407.
- [10] Obuch-Woszczatynski P, Lachowicz D., Schneider A, Mol A, Pawłowska J, et al. Occurrence of Clostridium difficile PCR-ribotype 027 and it's closely related PCR-ribotype 176 in hospitals in Poland in 2008-2010, *Anaerobe*. 28 (2014) 13-17.
- [11] Krutova M, Nyc O, Kuijper EJ, Geigerova L, Matejkova J, et al. A case of imported Clostridium difficile PCR-ribotype 027 infection within the Czech Republic which has a high prevalence of C. difficile ribotype 176, *Anaerobe*. 30 (2014) 153-155.
- [12] Bauer MP, Notermans DW, van Benthem HB, Brazier JS, Wilcox MH, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey, *Lancet*. 377 (9759) (2011) 63-73.
- [13] Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, et al. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent Clostridium difficile ribotypes, *Clin. Microbiol. Infect.* 21 (3) (2015) 248 e9-248.e16.
- [14] Lachowicz D, Pituch H, Obuch-Woszczatynski P. Antimicrobial susceptibility patterns of Clostridium difficile strains belonging to different polymerase chain reaction ribotypes isolated in Poland in 2012, *Anaerobe*. 31 (2015) 37-41.
- [15] Krutova M, Matejkova J, Tkadlec J, Nyc O. Antibiotic profiling of Clostridium difficile ribotype 176-A multidrug resistant relative to

- C. difficile ribotype 027, Aug 6, *Anaerobe*. S1075e9964 (15) (2015) 30045e30047.
- [16] Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD). Multidrug resistance in European Clostridium difficile clinical isolates, *J. Antimicrob. Chemother.* 66 (10) (2011) 2227-2234.
- [17] Ackermann G, Tang YJ, Kueper R, Heisig P, Rodloff AC, et al. Resistance to moxifloxacin in toxigenic Clostridium difficile isolates is associated with mutations in gyrA, *Antimicrob. Agents Chemother.* 45 (8) (2001) 2348-2353.
- [18] Dridi L, Tankovic J, Burghoffer B, Barbut F, Petit JC. gyrA and gyrB mutations are implicated in cross-resistance to Ciprofloxacin and moxifloxacin in Clostridium difficile, *Antimicrob. Agents Chemother.* 46 (11) (2002) 3418-3421.
- [19] Spigaglia P., Barbanti F, Mastrantonio P, Brazier JS, Barbut F, et al. Fluoroquinolone resistance in Clostridium difficile isolates from a prospective study of C. difficile infections in Europe, *J. Med. Microbiol.* 57 (6) (2008) 784-789.
- [20] Drudy D, Kyne L, O'Mahony R, Fanning S. gyrA mutations in fluoroquinolone-resistant Clostridium difficile PCR-027, *Emerg. Infect. Dis.* 13 (3) (2007) 504-505.
- [21] Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis.* 2014 Dec;14(12):1208-19. doi: [10.1016/S1473-3099\(14\)70991-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70991-0). Epub 2014 Nov 7. PMID: 25455988.
- [22] Kurti Z, Lovasz BD, Mandel MD, Csima Z, Golovics PA, et al. Burden of Clostridium difficile infection between 2010 and 2013: trends and outcomes from an academic center in Eastern Europe, *World J. Gastroenterol.* 21 (21) (2015) 6728-6735.

- [23] Balihar K, Kozak F, Kozeluhova J, Hejda V, Fremundova L, et al. Clostridium difficile infection in hospitalized patients at a Czech tertiary center: analysis of epidemiology, clinical features, and risk factors of fulminant course, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 26 (8) (2014) 880-887.
- [24] Novak A, Spigaglia P, Barbanti F, Goic-Barisic I, Tonkic M. First clinical and microbiological characterization of Clostridium difficile infection in a Croatian University Hospital, *Anaerobe.* 30 (2014) 18-23.
- [25] Valiente E, Dawson LF, Cairns MD, Stabler RA, Wren BW. Emergence of new PCR ribotypes from the hypervirulent Clostridium difficile 027 lineage, *J. Med. Microbiol.* 61 (Pt 1) (2012) 49-56.
- [26] He M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L, Pickard DJ, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated Clostridium difficile, *Nat. Genet.* 45 (1) (2013) 109-113.
- [27] Rao K, Micic D, Natarajan M, Winters S, Kiel MJ, et al. Clostridium difficile ribotype 027: relationship to age, detectability of toxins A or B in stool with rapid testing, severe infection, and mortality, *Clin. Infect. Dis.* 61 (2) (2015) 233-241.
- [28] Drabek J, Nyc O, Krutova M, Stovicek J, Matejkova J, et al. Clinical features and characteristics of Clostridium difficile PCR-ribotype 176 infection: results from a 1-year university hospital internal ward study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015 Dec 23;14:55. doi: [10.1186/s12941-015-0114-0](https://doi.org/10.1186/s12941-015-0114-0). PMID: 26698842; PMCID: PMC4690340.
- [29] Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, et al. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2892–900, doi: [10.1093/jac/dku261](https://doi.org/10.1093/jac/dku261).

- [30] Okumura H, Fukushima A, Taieb V, Shoji S, English M. Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection: a network meta-analysis. *J Infect Chemother* 2020;26:43–50, doi: [10.1016/j.jiac.2019.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.07.005).
- [31] Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012a;12:281–9.
- [32] Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, Subramanian V. Comparative efficacy of treatments for Clostridium difficile infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1035–44, doi: [10.1016/S1473-3099\(18\)30285-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30285-8).
- [33] Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. *Clin Infect Dis*. 2012;55:S110–5, doi: [10.1093/cid/cis390](https://doi.org/10.1093/cid/cis390).
- [34] Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, Kusachi S, Takesue Y, et al. Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. *J Infect Chemother*. 2018;24:744–52, doi: [10.1016/j.jiac.2018.05.010](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.05.010).
- [35] Gallagher JC, Reilly JP, Navalkele B, Downham G, Haynes K, et al. Clinical and economic benefits of fidaxomicin compared to vancomycin for Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:7007–10, doi: [10.1128/AAC.00939-15](https://doi.org/10.1128/AAC.00939-15).
- [36] Goldenberg SD, Brown S, Edwards L, Gnanarajah D, Howard P, et al. The impact of the introduction of fidaxomicin on the management of Clostridium difficile infection in seven NHS secondary care hospitals in England: a series of local service

- evaluations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:251–9, doi: [10.1007/s10096-015-2538-z](https://doi.org/10.1007/s10096-015-2538-z).
- [37] Reveles KR, Backo JL, Corvino FA, Zivkovic M, Broderick KC. Fidaxomicin versus vancomycin as a first-line treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in specific patient populations: a pharmacoeconomic evaluation. *Pharmaco-therapy*. 2017;37:1489–97, doi: [10.1002/phar.2049](https://doi.org/10.1002/phar.2049).
- [38] Watt M, Dinh A, Le Monnier A, Tilleul P. Cost-effectiveness analysis on the use of fidaxomicin and vancomycin to treat *Clostridium difficile* infection in France. *J Med Econ*. 2017;20:678–86, doi: [10.1080/13696998.2017.1302946](https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1302946).
- [39] Burton HE, Mitchell SA, Watt M. A systematic literature review of economic evaluations of antibiotic treatments for *Clostridium difficile* infection. *Pharma-coeconomics*. 2017;35:1123–40, doi: [10.1007/s40273-017-0540-2](https://doi.org/10.1007/s40273-017-0540-2).
- [40] Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinshof S, Vehreschild MJGT. Economic burden and cost-effective management of *Clostridium difficile* infections. *Med Mal Infect*. 2018;48:23–9, doi: [10.1016/j.medmal.2017.10.010](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.10.010).
- [41] Khanafer N, Barbut F, Eckert C, Perraud M, Demont C, et al. Factors predictive of severe *Clostridium difficile* infection depend on the definition used. *Anaerobe*. 2016 Feb;37:43-8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.08.002. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26335160.
- [42] Zhang VRY, Woo ASJ, Scaduto C, Cruz MTK, Tan YY, et al. Systematic review on the definition and predictors of severe *Clostridiodes difficile* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):89-104. doi: 10.1111/jgh.15102. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32424877.