

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav epidemiologie



Výskyt onemocnění způsobených *Clostridium difficile* v Nemocnici

Havlíčkův Brod v letech 2011 – 2013

Distribution of diseases caused by *Clostridium difficile* in Hospital

Havlickuv Brod during years 2011-2013

Lenka Pilařová

Bakalářská práce

Praha, 2014

Autor práce: Lenka Pilařová

Studijní program: Veřejné zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Specializace ve zdravotnictví

Vedoucí práce: **MUDr. Jana Dáňová, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie 3. LF**

Předpokládaný termín obhajoby: září 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracovala samostatně a použila výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému – SIS 3.LF UK jsou totožné.

V Praze dne 6. srpna 2014

Lenka Pilařová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala paní MUDr. Janě Dáňové za odborné vedení a cenné rady při vedení mé bakalářské práce.

Rovněž chci poděkovat panu Mgr. Antonínu Melicharovi za odborné rady, pomoc při získávání epidemiologických dat a za poskytnutí odborné literatury.

OBSAH

1	Úvod	7
2	Cíl	8
3	Hypotézy.....	8
4	Původce onemocnění.....	9
5	Epidemiologie	11
6	Hypervirulentní kmeny <i>Clostridium difficile</i>	12
7	Klinické projevy	13
8	Diagnostika.....	14
	8.1 Průkaz cytotoxicity na tkáňových kulturách a neutralizační test.....	14
	8.2 PCR	14
	8.3 Průkaz toxinů A i B	15
	8.4 Průkaz glutamátdehydrogenázy	16
	8.5 Kultivace.....	17
	8.6 Ostatní diagnostika.....	18
	8.7 Historie vyšetření <i>Clostridium difficile</i> v Nemocnici Havlíčkův Brod.....	19
9	Léčba.....	21
10	CDI jako nozokomiální nákaza.....	23
11	Historie a současnost Nemocnice Havlíčkův Brod.....	25
12	Metodika.....	26
13	Výsledky.....	29
	13.1 Výskyt CDI v letech 2011 - 2013.....	29
	13.2 Výskyt CDI v roce 2011.....	31

13.3	Výskyt CDI v roce 2012.....	33
13.4	Výskyt CDI v roce 2013.....	35
13.5	Výskyt predispozičních faktorů u pacientů s CDI v letech 2011 – 2013.....	37
13.5.1	Věk pacientů.....	37
13.5.2	Pohlaví pacientů.....	39
13.5.3	Polymorbidita.....	40
13.5.4	Antibiotická léčba.....	41
13.5.5	Operační výkon před onemocněním CDI.....	43
13.5.6	Užívání léků snižující aciditu žaludku.....	44
14	Diskuze.....	45
15	Závěr.....	47
16	Souhrn, Summary.....	48
17	Seznam použité literatury.....	49
18	Seznam obrázků.....	51
19	Seznam tabulek.....	52
20	Seznam grafů.....	53
21	Seznam použitých zkratk.....	54

1 Úvod

V posledních letech byl nejen celosvětově, ale i v České republice pozorován nárůst incidence průjmových onemocnění, jejichž etiologickým agens je grampozitivní anaerobní sporulující bakterie *Clostridium difficile* (dále jen *C. difficile*). Toxiny, které tato bakterie produkuje, způsobují průjmová onemocnění (dále jen CDI), která jsou v současné době jednou z nejčastějších nozokomiálních nákaz v českých nemocnicích. S touto problematikou se potýkají i v Nemocnici Havlíčkův Brod. S diagnostikou toxinů *C. difficile* zde začalo mikrobiologické oddělení v roce 2011. Od té doby se počet tohoto onemocnění výrazně zvýšil.

Nárůst incidence, a to nejen v havlíčkobrodské nemocnici, zřejmě souvisí s jednodušší a dostupnější laboratorní diagnostikou, rozsáhlým používáním širokospektrých antibiotik, dále se stále většími léčebnými možnostmi moderní medicíny, jejichž důsledkem je rostoucí počet polymorbidních a imunokompromitovaných pacientů, a také informovaností lékařské veřejnosti o existenci tohoto onemocnění.

Pracuji na protiepidemickém oddělení Krajské hygienické stanice kraje Vysočina, územní pracoviště Havlíčkův Brod, kde se s problematikou CDI velice často setkávám. Poskytovatel zdravotních služeb, kterým je i Nemocnice Havlíčkův Brod, má povinnost hlásit všechny pozitivní nálezy toxigenních *C. difficile* našemu oddělení. Po nahlášení provádíme epidemiologické šetření na oddělení, kde bylo onemocnění diagnostikováno a ve spolupráci se zdravotnickým personálem stanovujeme protiepidemická opatření, která mají zabránit dalšímu šíření nemoci.

2 Cíl

Cílem mé práce bylo sledovat výskyt onemocnění vyvolaných toxigenními ribotypy *C. difficile* v Nemocnici v Havlíčkově Brodě v letech 2011 až 2013 a predispoziční faktory, které mohou vést ke vzniku CDI. Ve své práci jsem se zaměřila na rizikové faktory jako jsou vyšší věk pacienta, polymorbidita, antibiotická léčba, užívání léků snižující aciditu žaludku před vznikem klinických příznaků CDI, operační výkon před onemocněním a pohlaví pacientů.

3 Hypotézy

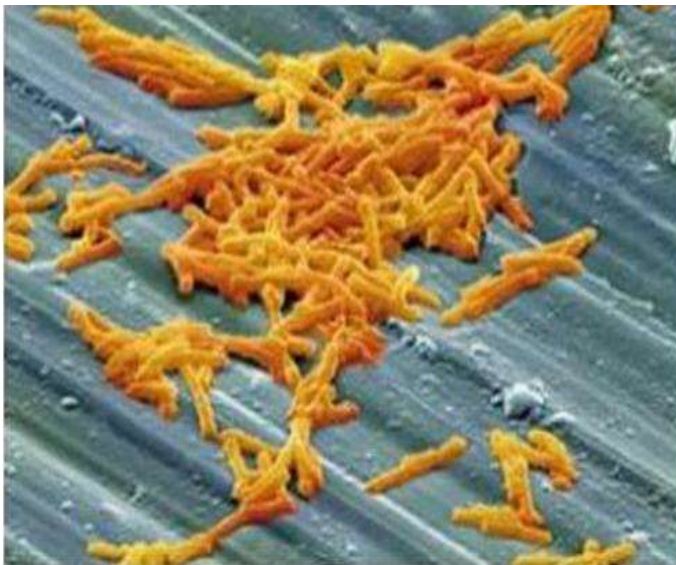
- I. V odborné literatuře se udává, že mezi nejvýznamnější predispoziční faktory pro vznik CDI patří léčba antibiotiky, věk nad 65 let a více a polymorbidita. Předpokládám, že ve sledovaném souboru pacientů Nemocnice Havlíčkův Brod budou tyto faktory patřit také mezi nejvíce rizikové.
- II. Rozdílnost pohlaví nemá vliv na vznik CDI.
- III. Předpokládám, že užívání léků snižující aciditu žaludku ani podstoupení operačního výkonu se neuplatní jako rizikové faktory.

Teoretická část

4 Původce onemocnění

Clostridium difficile je grampozitivní sporulující, striktně anaerobní tyčinka o rozměrech 2-17 μ m.¹¹

Obr. 1 Tyčky *C. difficile* seskupené na povrchu v barevném rozlišení rastrovacího elektronového mikroskopu.



zdroj: <http://www.wellcom.ac.uk>

V prostředí se *C. difficile* přirozeně vyskytuje v půdě, odpadních i povrchových vodách a v zažívacím traktu zvířat i člověka. Je součástí normální flóry střeva lidí. Asymptomatická kolonizace se vyskytuje u 3 – 5 % zdravých jedinců, u hospitalizovaných v 16 – 35 %, u zdravých novorozenců v 70%.⁶ *C. difficile* patří mezi potencionální patogeny.

Poprvé bylo *Clostridium* izolováno ze střeva novorozence v roce 1935 vědci Hallem a O'Toolem. Kultivaci bakterie provázely četné obtíže, proto klostridium dostalo druhový název „difficile“. V roce 1978 bylo *C. difficile* popsáno jako původce kolitidy spojené s užíváním antibiotik. V následujících letech byla problematika podrobně studována – byly

vyvinuty první testy zjišťující toxicitu *C. difficile*, dále byly definovány rizikové faktory pro vznik *difficile* kolitidy a také byla stanovena její léčba.¹⁵

C. difficile má schopnost vytvářet spóry, které jsou odolné vůči suchému okolnímu prostředí, teplu a vůči běžným desinfekčním prostředkům. Spóry jsou, na rozdíl od vegetativních buněk klostridií, acidorezistentní, což umožňuje po požití jejich průchod žaludkem do tenkého střeva. Tam spóry klíčí a přecházejí do fáze vegetativní. V této fázi začínou vegetativní buňky produkovat toxiny, které jsou hlavním faktorem virulence *C. difficile*.¹⁵

C. difficile produkuje dva toxiny, označované A a B. Toxin A působí především na buňky střevní sliznice - enterotoxin, toxin B poškozuje buňky nespecificky – cytotoxin. Některé kmeny *C. difficile* produkují binární toxin. Jeho role v patogenezi zůstává stále nejasná.¹⁵

Patogenní jsou kmeny produkující buď oba toxiny současně (kmeny označované A+/B+) nebo pouze toxin B (A-/B+). Kmeny, které toxiny neprodukují, jsou považovány za nepatogenní.¹⁰

Mechanismus účinku toxinů na buňky střevního epitelu se mezi oběma toxiny liší. Toxin A má účinky enterotoxické, vyvolává kumulaci tekutin v buňkách střevního epitelu, jde o vazkou tekutinu, což způsobí dysfunkci střevních buněk, a ty nejsou schopny zajistit normální distribuci vody. Toxin A poškozuje střevní epitel také vznikem zánětlivé reakce, výsledkem je změněná propustnost membrán, průjem, křeče.⁴

Toxin B má cytotoxický účinek, je tedy schopen destruovat buňky poškozené toxinem A. Toxin B je silnější než toxin A, ale přítomnost toxinu A zvyšuje účinek toxinu B 50-400x. To, že je toxin B silnější než toxin A, dokazuje i nález toxinu A negativních, toxinu B pozitivních kmenů v klinickém materiálu.⁴

Společně jsou tyto toxiny schopné poškodit až zničit buňky střevního epitelu. Vyvolávají buď mírnější formu onemocnění s antibiotiky asociovaný průjem, nebo formu onemocnění s těžkým průběhem - pseudomembranózní kolitidu, jejíž smrtnost může být až 45%.⁴

5 Epidemiologie

C. difficile patří v současnosti, jak už se zmiňuji v úvodu, mezi významné původce nozokomiálních infekcí. Tato bakterie je součástí běžné komensální flóry střevního traktu. Vyskytuje se asi u 3 - 5% zdravé populace, častější výskyt byl prokázán u dětí, starších a málo pohyblivých osob.² Zatím nepotvrzeným, ale dosti pravděpodobným zdrojem kolonizace a možné infekce v komunitě mohou být i domácí zvířata, případně některé masné produkty. Avšak pro tyto hypotézy zatím neexistují dostatečné studie.

Kolonizace střevního traktu touto bakterií u zdravých osob nevede ke klinickému propuknutí onemocnění. Například bezpříznakové nosičství je časté u novorozenců. Za normálních podmínek běžná fyziologická střevní mikroflóra brání významnému pomnožení kolonizující *C. difficile*. Až léčba antibiotiky může navodit dysmikrobii, tj. narušení kvalitativní i kvantitativní rovnováhy střevní mikroflóry a tím vyvolat růst počtu *C. difficile*. Pokud tato situace nastane, dochází k rozvoji klinických příznaků.

Kolonizovaný nebo infikovaný jedinec vylučuje spóry, které se stávají zdrojem nákazy vnímavých osob. Ke vzniku onemocnění stačí pozření několika spór.²

Udává se, že většina vegetativních buněk *C. difficile* je zničena v žaludku, pouze 1% přechází do tenkého střeva. Spóry *C. difficile* jsou však acidorezistentní a po přechodu do tenkého střeva zde dozrávají do vegetativních forem.¹¹ Po průniku vegetativních forem toxigenního kmenu *C. difficile* do tlustého střeva a při významném narušení normální střevní flóry může dojít k onemocnění.

Přenos infekce je fekálně – orální, buď mezi nemocnými přímo nebo nepřímo kontaminovanými předměty či nástroji. V dnešní době se jako velmi rizikový udává přenos prostřednictvím rukou zdravotnického personálu, zejména při ošetřování imobilních nebo polymorbidních pacientů. Proto je jedním ze základních kroků v prevenci přenosu *C. difficile* důsledné dodržování doporučených hygienických opatření.

6 **Hypervirulentní kmeny *Clostridium difficile***

Problematika infekcí způsobených *C. difficile* je velmi aktuální v důsledku výskytu vysoce virulentního a rychle se šířícího kmene. Tento kmen je označován jako PCR ribotyp 027 a je charakterizovaný extrémně vysokou produkcí toxinů A i B. Tento ribotyp způsobuje klinicky těžké průběhy onemocnění s vysokou mortalitou. Vyskytuje se v mnoha oblastech celého světa. Byl izolován např. v severní Americe. V Evropě je prevalence ribotypu 027 nízká, nejčastějším ribotypem zde je 014/020. V České republice ribotyp 027 nebyl zatím zachycen.

Letité zkušenosti a analýzy ukázaly, že ribotypů s podobnými vlastnostmi existuje více. V Anglii například v současnosti převažuje ribotyp 106, v Holandsku ribotyp 078, v asijských zemích je popsán epidemický výskyt závažných forem CDI v návaznosti na ribotyp 017. V České republice je častý, zejména u těžkých forem CDI, ribotyp 176, označovaný jako „027 like“.¹ Důvodem tohoto označení jsou velmi podobné molekulárně genetické charakteristiky, ale i biologické vlastnosti ve smyslu vysoké virulence. Tento ribotyp, který se vyznačuje tvorbou toxinů A a B i binárního toxinu, byl prokázán v Polsku, sporadicky v Holandsku a Japonsku.

Z důvodu výskytu a hrozby šíření těchto hypervirulentních epidemických kmenů byla v roce 2007 ustanovena při NRL pro antibiotika pracovní skupina pro laboratorní diagnostiku *C. difficile*. Její hlavní pracovní náplní je sjednocení, aktualizace laboratorních postupů pro časnou detekci toxinů a validní kultivační průkaz *C. difficile*.¹⁴

Ribotypizace patří mezi nadstandardní vyšetření, proto o prevalenci ribotypů v ČR existují pouze kusé informace. Nemocnice Havlíčkův Brod od roku 2013 spolupracuje s CDI Laboratoří Fakultní nemocnice Motol a díky této spolupráci je výskyt ribotypů u pacientů hospitalizovaných v Nemocnici Havlíčkův Brod celkem dobře zmapován. Dominuje zde ribotyp 176 (35,3%), který spolu s dalším epidemiologicky závažným ribotypem 017 (13,2%) tvoří téměř polovinu ze všech zachycených ribotypů. Zajímavý je i záchyt 5 nových ribotypů (dva z nich jsou zaslány na identifikaci do Leidenu v Holandsku, kde je evropská centrála pro CDI).

7 *Klinické projevy*

Klinický obraz onemocnění CDI je různorodý, od mírného průjmu bez makroskopického postižení sliznice, přes lehkou kolitidu, těžkou kolitidu bez pseudomembrán, pseudomembranosní kolitidu až po fulminantní život ohrožující kolitidu.⁷

Hlavními příznaky nemoci jsou průjmy, horečka, meteorismus, různě silné bolesti břicha, zhoršování celkového stavu a leukocytóza. Při vyměšování malých porcí stolice může být průjem snadno interpretován jako inkontinence, zejména u starých a špatně spolupracujících osob.³ Průjmy jsou většinou vodnaté, někdy s příměsí hlenu, vzácněji je ve stolici přítomna i krev.⁸

Komplikací onemocnění může být rozvoj toxického megakolonu, perforace střeva, dehydratace, minerálový rozvrat a malnutrice. Bylo prokázáno, že toxin produkovaný *C. difficile* zhoršuje průběh nespecifických střevních zánětů či může být příčinou jejich exacerbace.⁶

Velmi nebezpečný je fulminantní průběh. Jeho četnost se pohybuje kolem 3% a smrtnost dosahuje 44% v průběhu 48 hodin od zahájení hospitalizace. K fulminantnímu průběhu CDI jsou disponováni zejména nemocní ve vyšším věku, imunosuprimovaní pacienti a osoby se sepsí v anamnéze.³

Toto onemocnění se vyznačuje vysokým výskytem relapsů. Relaps je definován jako znovuobjevení se identických, méně či více závažných symptomů v průběhu dvou měsíců od úspěšné standardní léčby. Relapsy se vyskytují přibližně u 20% pacientů a jsou způsobeny postupným dozráváním perzistujících spór ve střevě člověka.¹⁵ Tito pacienti jsou více ohroženi minerálovým rozvratem, dehydratací, malnutricí a celkovým vyčerpáním.

8 Diagnostika

Diagnostika CDI je důležitá ke stanovení dalšího léčebného postupu a tím k zabránění vzniku případných komplikací, které mohou u tohoto onemocnění vzniknout a ke včasnému zahájení protiepidemických opatření.

Diagnóza je založena na klinickém obrazu a detekci toxinů A a B *C. difficile*. K průkazu *C. difficile* ve stolici slouží několik laboratorních metod. Alternativní možností průkazu CDI je i endoskopické vyšetření tračnicku.

8.1 Průkaz cytotoxicity na tkáňových kulturách a neutralizační test

Tato metoda má historický význam, ale jedná se o specializované vyšetření náročné na laboratorní vybavení, které vyžaduje i interpretační zkušenost, proto je vyhrazena specializovaným a referenčním pracovištím. Citlivost je 94 – 100 %. Nevýhodou je delší trvání testu (2 dny) a riziko falešné positivity.¹

8.2 PCR

PCR slouží zejména k verifikaci laboratorní diagnózy u těžkých forem CDI a u nejasných výsledků jiných testů. K dispozici jsou komerční kity REAL – TIME PCR k průkazu genů pro tvorbu toxinu B, případně k detekci delecí charakteristických pro některé epidemické PCR ribotypy (např. 027, 176 atd.). Výhodou je rychlost testu (60 minut) a vysoká citlivost. Nevýhodou je, že právě vysoká citlivost prokazuje i přítomnost malého množství toxigenních bakterií *C. difficile*, proto nejde rozlišit zda se jedná o běžnou kolonizaci nebo infekci.

8.3 Průkaz toxinů A a B

Nejjednodušší, nejlépe dostupnou a rychlou metodu je imunochemický průkaz toxinů A i B. Výsledky mohou být k dispozici během několika desítek minut po doručení vzorku do laboratoře. K dispozici je řada komerčních kitů s různou citlivostí, avšak citlivost těchto testů není obecně postačující. Toxiny je možno detekovat imunochromatograficky nebo komerčními ELISA testy. Metoda ELISA je dostatečně senzitivní a je zde možnost vyšetřit jen toxin A nebo oba toxiny A a B. Současným stanovením obou toxinů se zvyšuje senzitivita vyšetření na 88 až 93%. Výhodou je jednoduchost, rychlost testu (2 hodiny) a pozitivní prediktivní hodnota. Tzn., že pozitivní výsledek s velkou spolehlivostí prokazuje klostridiovou infekci. Nevýhodou testu na principu imunochromatografie je nižší citlivost oproti ELISE a vysoké procento falešné pozitivity výsledků.^{1,13}

Obr. 2 TEST C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE™ s pozitivním výsledkem průkazu enzymu glutamátdehydrogenázy i toxinů A i B *C. difficile*.



Autor: Mgr. Antonín Melichar, mikrobiolog Nemocnice Havlíčkův Brod

8.4 Průkaz glutamátdehydrogenáza

Dalším principem průkazu rodu *Clostridium* ve stolici je průkaz glutamát dehydrogenázy. Glutamátdehydrogenáza (dále jen GDH) je exoenzym (specifický antigen), který charakteristicky tvoří *Clostridium*. GDH může být stanovena samostatně nebo je součástí testů prokazující zároveň i toxiny (ELISA). Výhodou je jednoduchost, rychlost testu (15 – 45 minut), vysoká negativní prediktivní hodnota, tzn., že negativní výsledek s velkou spolehlivostí vylučuje možnost klostridiové infekce. Citlivost je 90 – 100 %. Nevýhodou je, že test nerozliší toxigenní a netoxigenní kmeny a je zde možnost zkřížené reakce s jinými aeroby.¹

Obr. 3 TEST C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE™ s pozitivním výsledkem průkazu enzymu glutamátdehydrogenázy *C. difficile*, toxiny A a B nebyly prokázány.



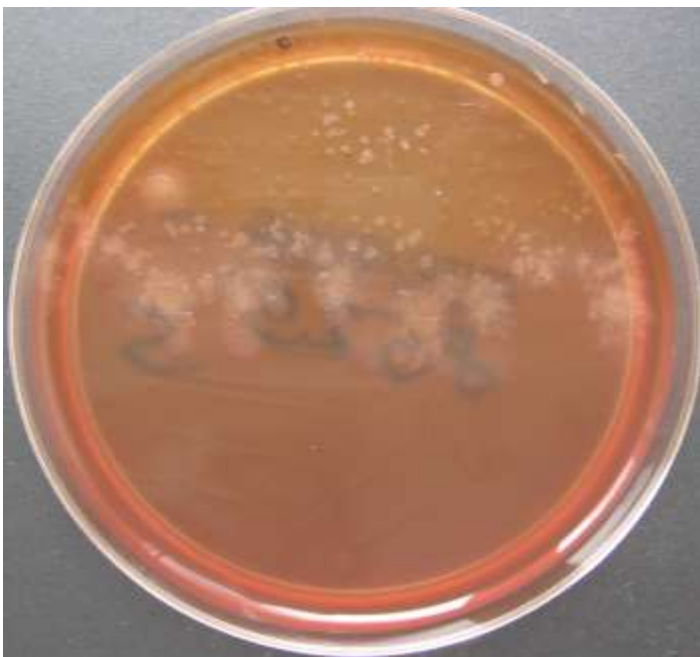
Autor: Mgr. Antonín Melichar, mikrobiolog Nemocnice Havlíčkův Brod

8.5 Kultivace

Anaerobní kultivační vyšetření se provádí u vzorků, u kterých byla prokázána glutamátdehydrogenáza. Kultivace umožňuje případnou typizaci nebo vyšetření citlivosti k antibiotikům u závažných případů. Určitou nevýhodou kultivace je časová náročnost.

Pro mikrobiologické vyšetření je třeba odebrat minimálně 2 ml stolice do sterilní nádoby nebo kontejneru. Není – li možné doručit stolicí na mikrobiologické pracoviště ihned, je třeba vzorek uchovat při chladničkové teplotě kolem 5 °C. Takto je stabilita toxinů zajištěna po dobu minimálně 48 hodin. V ostatních případech je nutné zmrazení vzorku, optimálně na – 70°C.⁵

Obr. 4 Kolonie *C. difficile* po kultivaci na selektivním agaru.



autor: Mgr. Antonín Melichar, mikrobiolog Nemocnice Havlíčkův Brod

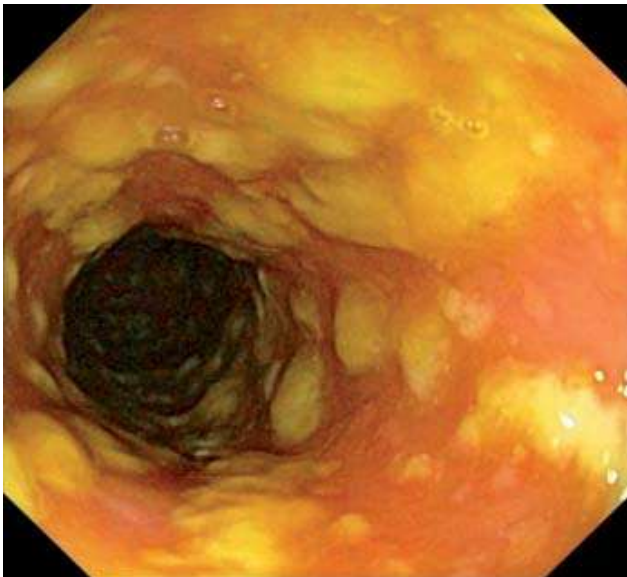
8.6 Ostatní diagnostika

Alternativní možností průkazu CDI je endoskopické vyšetření tračníku. Provádí se zejména u nemocných se středně těžkou až těžkou formou CDI, kdy se na sliznici tračníku objevují typické bělavé ostrůvky pablán. Jejich velikost i hustota postupně narůstají, až nakonec může být sliznice pokryta pablánami v celém rozsahu. U pacientů s těžkým průběhem onemocnění existuje riziko perforace střeva a následný vznik toxického megakolon, proto je u nich toto vyšetření indikováno.¹

Při endoskopii nemocných s podezřením na infekci *C. difficile* je důležité dodržovat hygienická opatření. Zejména postupovat při dezinfekci endoskopů dle vyhlášky č. 306/2012 Sb. o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče a dle doporučení výrobců. V tomto případě je nebezpečí iatrogenního přenosu přístrojem minimální.

Endoskopické vyšetření se v současné době rutinně neprovádí, je vyhrazeno pouze pro nejasné nálezy a závažné průběhy onemocnění, kdy se preferuje rychlá diagnostika.

Obr. 5 Endoskopické vyšetření - typické pseudomembrány na sliznici sigmoidea.



Zdroj: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2012/10/06.pdf>

8.7 Historie vyšetření *C. difficile* v Nemocnici Havl.Brod

V roce 2010 byla v mikrobiologické laboratoři Nemocnice Havlíčkův Brod odzkoušena souprava na detekci toxinu A *C. difficile* (imunochromatografie na membráně), která byla počátkem roku 2011 nahrazena soupravou prokazující toxin A/B (TECHLAB).

Po krátkém čase byla do praxe zavedena souprava prokazující glutamátdehydrogenázu (GDH) a toxiny A/B (CD Complete. TECHLAB). Jako toxigenní byly hodnoceny izoláty s pozitivní GDH a toxiny A/B. Do prosince 2012 se jednalo o izolované případy bez epidemiologické souvislosti. Později oddělení rozšířilo spektrum vyšetření o PCR (detekce tvorby toxinu B, binárního toxinu a průkaz delece genu *tedC*). U některých pacientů byl PCR zachycen suspektní ribotyp 027 – protože však do této doby nebyl ribotyp hypervirulentního *C. difficile* v České republice prokázán, chtěla mít mikrobiologická laboratoř jasno o ribotypu. Proto byla zavedena do vyšetřovacího postupu kultivace a po dohodě s FN Motol laboratoř pro anaerobní nákazy provedla pomocí kapalinové elektroforézy přesné určení zaslaných izolátů z Nemocnice Havlíčkův Brod. Spolupráce s touto laboratoří (přejmenovanou na CDI Laboratoř) stále trvá, tím má laboratoř mikrobiologie zajištěnu přesnou typizaci všech zaslaných izolátů. Při zavedení kultivace byl vyzkoušen chromogenní agar pro *C. difficile* (BioMerieux), který se v rutinní praxi, kdy jde o rychlost (a náklady), nejevil jako vhodný (izoláty se musely dourčit přesnou biochemickou identifikací). Proto byla zavedena kultivace na selektivním agaru CDIFC OXOID, který se osvědčil a je trvale používán jak k primokultivaci, tak k izolacím.

Včetně roku 2013 je vyšetřovací algoritmus v podobě, která odpovídá doporučeným postupům. To znamená, že se provádí vyšetření dodané stolice (v plastovém sterilním kontejneru v množství cca 2 cm³ event. 2 ml) na přítomnost GDH a toxinů A/B. Při negativě obou složek se vyšetření ukončí s výsledkem „negativní“. Je-li výsledek GDH pozitivní, toxiny pozitivní, vyšetření se uzavírá jako „toxigenní *C. difficile*“ a je založena anaerobní kultivace na agaru CDIFC (48 hod. při 37°C). V případě, že je v prvním kroku vyšetření zjištěn pouze antigen (GDH) a toxiny jsou negativní, zakládá se kultivace (viz výše) a vzorek stolice je testován metodou PCR Xpert *C. difficile* G3 (Biomedica cs s.r.o.).

Při tomto vyšetření mohou nastat tři možnosti:

1. toxigenní *C. difficile*, 027 negativní - vybaveno jako „TOXIGENNÍ *C. difficile*“
2. toxigenní *C. difficile*, 027 pozitivní - vybaveno jako „TOXIGENNÍ *C. difficile*“
3. negativní - vybaveno jako „NEGATIVNÍ“

Kultivace se odečítají za 48 hodin, v případě potřeby je provedena izolace pro dosažení čisté kultury a po vyplnění dotazníku pro CDI laboratoř je za dodržení všech bezpečnostních norem izolát dopraven sanitkou do FN Motol ke zpracování.

Negativní i pozitivní nálezy jsou co nejdříve hlášeny ošetřujícímu lékaři (včetně mezivýsledku při pozitivitě pouze GDH), konzultuje se klinický stav, eventuelní terapie, zavedení bariérového ošetrovatelského postupu nebo překlad na infekční oddělení. Pozitivní nálezy jsou souběžně hlášeny na protiepidemické oddělení KHS kraje Vysočina, územní pracoviště Havlíčkův Brod.

9 Léčba

Prvním terapeutickým opatřením je vysazení právě podávaných antibiotik. V případě, že je nadále nutná antibiotická léčba, se cíleně nahradí původní antibiotikum jiným s užším spektrem účinnosti a nižším potencionálem pro vyvolání CDI a současně se zahájí léčba CDI. Pokud nelze původní antibiotikum plnohodnotně nahradit, pokračuje se v antibiotické léčbě po dobu nezbytně nutnou a současně se zahájí léčba CDI.

Jako lék první volby se doporučuje metronidazol a vankomycin. Metronidazol se může podávat jak perorálně, tak i intravenózně. Obvykle se podává 250 – 500 mg metronidazolu 3 – 4 x denně po dobu 10 – 14 dní. Vankomycin se indikuje u pacientů s těžším průběhem infekce 3 x denně po dobu 10 – 14 dní v dávce 125 – 500 mg.¹¹

V současné době je k dispozici i nový přípravek Dificlir. Dificlir je první a doposud jediný zástupce nové skupiny antibakteriálních léčiv zvaných makrocikly.¹²

Musím zmínit, že v Nemocnici Havlíčkův Brod byl tento přípravek úspěšně použit při konzervativní léčbě rekurentní infekce *C. difficile*. Léčivo bylo pacientce aplikováno lokálně malým klyzmatem do orální části sigmatu.¹² Nejčastěji jsou tu ovšem pacienti s klostridiovou kolitidou léčeni tak, jak je výše popsáno.

Další možnou, ale zatím ojedinělou metodou, zejména v prevenci relapsů onemocnění, je „fekální terapie“. Jde o transplantaci stolice od zdravého dárce. Fekální transplantace byla dosud popsána u jednotlivých případů nebo na malých souborech a neexistuje žádná odpovídající studie, která by umožnila doporučovat tuto metodu. Vystává zde i etická otázka spolu s rizikem přenosu jiných infekčních agens, avšak není vyloučeno, že v budoucnu se tato metoda zařadí mezi více využívané.¹⁷

Mezi další terapeutická doporučení patří rehydratace pacienta a kolitická dieta, která by měla být nenadýmavá. U těžších případů může být zahájeno podávání parenterální výživy.

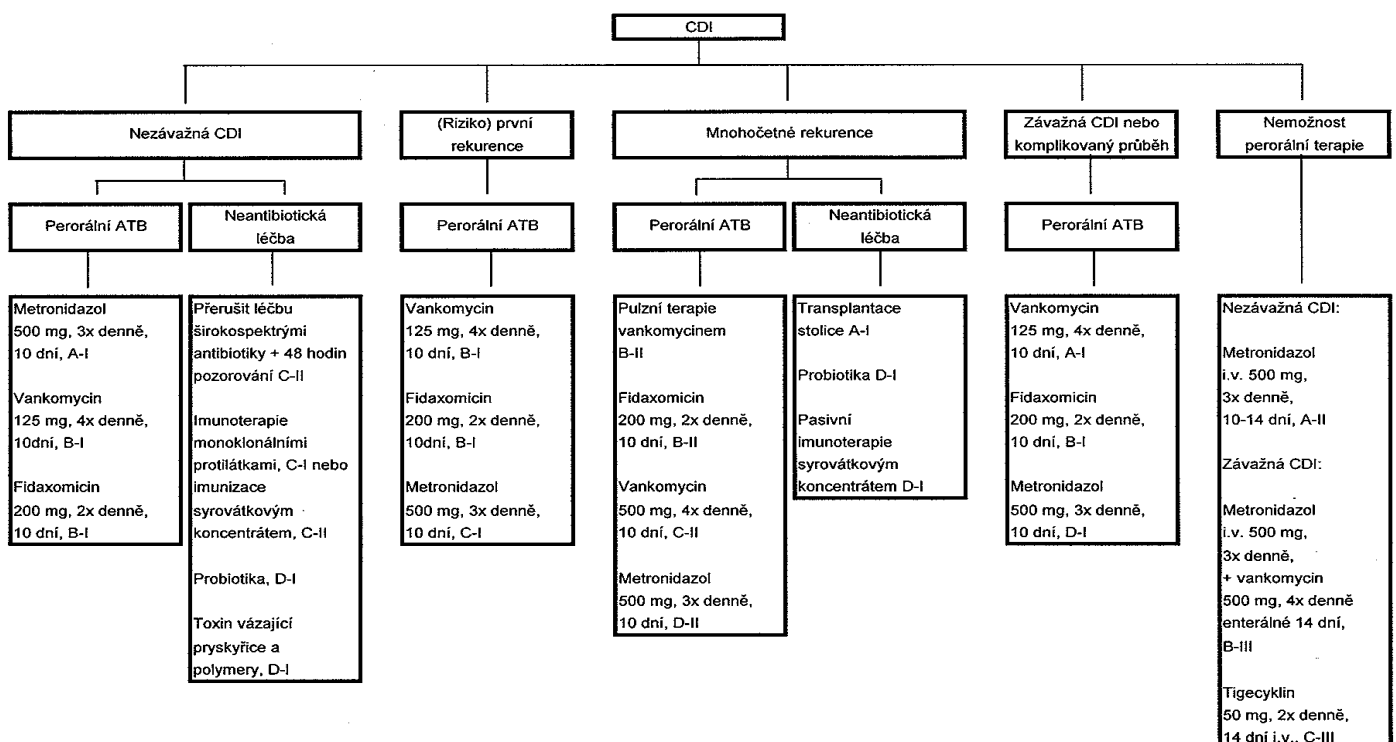
Naopak kontraindikovány jsou léky tlumící střevní peristaltiku /např. spasmolytika, opiáty / z důvodu rizika vzniku toxického megakolon se zástavou peristaltiky a možností perforace střeva.

V souvislosti s léčbou CDI je stále diskutována vhodnost podávání probiotik. Dle literatury není zatím jejich efekt zcela prokázán. U lehčích průběhů onemocnění se probiotika doporučuje podávat v kombinaci s antibiotiky, naopak nejsou vhodná u oslabených a imunokompromitovaných pacientů, kdy mohou způsobit systémové mykotické infekce.^{1,3}

Lékaři v Nemocnici Havlíčkův Brod se řídí odborným doporučením pro diagnostiku a léčbu infekcí způsobených *C. difficile*, které v říjnu 2013 stanovila Evropská společnost pro klinickou mikrobiologii a infekční lékařství.

Mezi doporučení patří rozdělení pacientů s kolitidou vyvolanou *C. difficile* do 5 kategorií. V každé kategorii je potom doporučována specifická terapie.

Obr. 6 Doporučení pro terapii CDI.



1. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2013 Oct 5. doi: 10.1111/1469-0691.12418. [Epub ahead of print]

2. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT et al. 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.

10 CDI jako nozokomiální nákaza

Průjmové onemocnění vyvolané *C. difficile* je v současné době jednou z nejčastějších nozokomiálních nákaz u hospitalizovaných dospělých pacientů.

Nozokomiální nákaza je definována dle zákona § 15 odst. 1) zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů jako nákaza vnitřního (endogenního) nebo vnějšího (exogenního) původu, která vznikla v příčinné souvislosti s pobytem nebo výkony prováděnými ve zdravotnickém zařízení nebo ústavu sociální péče v příslušné inkubační době.¹³

Většina onemocnění CDI je endogenního původu. V takovém případě je střevní trakt pacienta kolonizován *C. difficile* již před rozvojem nemoci. Tato kolonizace je pro pacienta asymptomatická. Při porušení normální střevní mikroflóry např. užíváním antibiotik, se vytvoří podmínky pro to, aby kolonizace přešla v manifestní infekci a v této fázi se v převážné většině případů CDI laboratorně diagnostikuje.

Onemocnění CDI může být i exogenního původu. Nemocné osoby vylučují ve stolici velké množství spór, které kontaminují nemocniční prostředí. Spóry jsou velice odolné a na suchém povrchu přežijí i několik měsíců. Přenos spór je potom zprostředkován rukama zdravotnického personálu, kontaminovanými nástroji a různými předměty.

Kontrola infekcí *C. difficile* v nemocnicích spočívá v opatřeních, která mají snížit riziko vzniku samotného onemocnění a v hygienických opatřeních, která se uplatňují již po vzniku onemocnění. Jedná se o tato doporučená opatření:

- 1/ Prevence vzniku CDI – zde má hlavní význam restrikce a cílené užívání antibiotik.
- 2/ Prevence přenosu již vzniklé infekce – důležité je časně stanovení diagnózy, protože pacienti s nepoznanou infekcí šíří spóry *C. difficile* do svého okolí.

Dalším krokem prevence přenosu vzniklé CDI je zavedení těchto hygienických opatření na odděleních zdravotnického zařízení:

- Izolace pacientů v samostatném pokoji s vyčleněným WC.

- Důsledné dodržování bariérového ošetrovacího postupu – personál musí při vstupu do pokoje používat jednorázové ochranné pracovní pomůcky - zejména rukavice, plášť. K ošetřování pacienta používat jednorázové pomůcky.
- Hygiena rukou – měla by probíhat ve dvou krocích:
 - 1/ hygienickou dezinfekci rukou alkoholovým roztokem za účelem zničení vegetativní formy *C. difficile*
 - 2/ důkladné mechanické umytí rukou mýdlem a vodou za účelem smytí spór z povrchu rukou, k utření používat jednorázové papírové ručníky

Při opačném postupu výše uvedených kroků by došlo vlivem alkoholového dezinfekčního přípravku ke klíčení spor.
- K úklidu a dezinfekci všech povrchů a předmětů používat sporicidní prostředky.
- Izolaci pacienta ukončit až po skončení průjmu.
- Po propuštění pacienta provést důkladnou mechanickou očistu a dezinfekci všech povrchů a předmětů v příslušném pokoji.
- Kontaminované prádlo přepravovat v uzavřených pytlích k tomu určených.
- S kontaminovaným odpadem nakládat jako s nebezpečným a zajistit jeho řádnou likvidaci.⁹

Při příjmu k hospitalizaci do Nemocnice Havlíčkův Brod se vyšetření na *C. difficile* standartně neprovádí, proto je u onemocnění CDI obtížné určit, zda se jedná o nozokomiální nákazu. Tato otázka je složitá, vyžaduje znalost místních poměrů a zejména dostatečné množství informací o pacientovi a o průběhu jeho hospitalizace. Někteří pacienti přicházejí do zařízení již s potížemi jako je řídká nebo častější stolice. Zejména u pacientů vyššího věku, kteří jsou často polymorbidní, se tyto příznaky mohou považovat za inkontinenci nebo jako vedlejší účinky léků, které užívají. Někteří pacienti také přicházejí s gastrointestinálními obtížemi z jiných zdravotnických zařízení. I když u většiny případů onemocnění se zřejmě jedná o nozokomiální postantibiotickou nákazu endogenního původu, nebudu se tímto rozlišením ve své práci zabývat.

Experimentální část

Studie byla realizována v Nemocnici Havlíčkův Brod a byla zaměřena na výskyt CDI u hospitalizovaných pacientů v letech 2011-2013. Sběr dat probíhal v průběhu ledna až března 2014.

11 Historie a současnost Nemocnice Havlíčkův Brod

Havlíčkobrodský okres je okresem Kraje Vysočina a leží v samém centru České republiky na Českomoravské vysočině.

Žije tu téměř 100 000 obyvatel, z nichž významný počet se zabývá zemědělstvím a textilní výrobou. Dále je zde zastoupeno sklářství a strojírenství.

Samotný Havlíčkův Brod má 25 000 obyvatel, je to starobylé, přitažlivé město, jehož historie sahá až k počátku 13. století. Protéká jím řeka Sázava a celá okolní oblast je obdařena mnoha přírodními krásami.

Zařízením, které poskytuje vysoce odbornou pomoc pacientům z celého okresu a někdy i širších oblastí, je Nemocnice Havlíčkův Brod. Její historie sahá až do roku 1896, kdy se v březnu započalo s její stavbou. Z okresních prostředků se tehdy během půldruhého roku vybuodovalo zařízení s 80 lůžky.

Od té doby prošla nemocnice mnoha změnami a přestavbami. V současné době disponuje toto moderní zařízení 561 lůžky na 19ti odděleních, počet hospitalizovaných v jednom roce přesahuje 20 tisíc osob. V monobloku budovy se nachází interna, chirurgie, ortopedie, neurologie, gynekologie, urologie apod. V dalších částech se nachází onkologie, plicní, kožní a infekční oddělení.

V r. 1999 se jako jedno z posledních oddělení přestěhovalo do nového monobloku budovy oddělení klinické mikrobiologie. V r. 2004 vedení nemocnice rozhodlo o konsolidaci nemocničních laboratoří a vytvoření oddělení společných laboratoří. V nových prostorách byla umístěna i biochemická a radioimunoanalytická laboratoř s kvalitní přístrojovou technikou. Oddělení společných laboratoří bylo otevřeno v únoru 2006. Odborníci tohoto oddělení mi poskytly konzultaci i některé údaje k práci, kterou předkládám.

12 Metodika

V roce 2011 mikrobiologické oddělení Nemocnice Havlíčkův Brod začalo s diagnostikou detekce toxinů A a B *C. difficile*. Všechny pozitivní laboratorní nálezy – pozitivní průkaz toxinu A a B *C. difficile* ve stolici jsou laboratoří hlášeny na protiepidemické oddělení Krajské hygienické stanice kraje Vysočina. Toto hlášení je v souladu s §5 odst. 2 vyhlášky č. 306/2012 Sb., kterou se upravují podmínky předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a hygienické požadavky na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče.

Při práci na protiepidemickém oddělení mě zaujal počet hlášení onemocnění způsobených *C. difficile*. V roce 2011 bylo indikováno vyšetření 216 vzorků stolic od 170 pacientů, toxin A i B byl prokázán ve 22 vzorcích. V roce 2012 již bylo indikováno vyšetření 476 vzorků stolic u 311 pacientů, toxin A i B byl prokázán v 73 vzorcích. V posledním sledovaném roce 2013 bylo indikováno vyšetření 661 vzorků stolic u 497 pacientů, toxin A i B byl prokázán v 63 vzorcích.

Zdrojem informací pro obecnou část mé práce byly především články z odborných časopisů a přednášek, které řeší problematiku výskytu onemocnění způsobených *C. difficile*.

V praktické části jsem hodnotila data pacientů s infekcí CDI hospitalizovaných v Nemocnici Havlíčkův Brod v letech 2011, 2012 a 2013.

Laboratorní data jsem získala v informačním systému mikrobiologického oddělení v Nemocnici Havlíčkův Brod. Zde jsem zjistila údaje o počtech pacientů, kteří měli pozitivní průkaz toxinu A a B *C. difficile* ve stolici, oddělení, na kterém bylo CDI u pacienta diagnostikováno poprvé, datum zpracování odebraného vzorku a výsledek laboratorního vyšetření, včetně základních demografických dat (věk, pohlaví).

Epidemiologická a klinická data jsem získala ze zdravotnické dokumentace pacientů a lékařských zpráv. Sběr dat probíhal v průběhu ledna až března roku 2014. Dotazníky jsem vyplňovala s pomocí vrchních sester na odděleních, kde bylo CDI u pacientů zjištěno. Zaznamenaly jsme údaje, zda pacient před vznikem akutního průjemového onemocnění užíval antibiotika, o jaký typ antibiotik se jednalo, zda pacient užíval léky snižující aciditu žaludeční šťávy, zda onemocnění předcházel operační výkon

a přidružená onemocnění pacienta – diabetes mellitus, ICHS, CMP, hypertenze, CHOPN, onkologické onemocnění a polymorbidita – viz dotazník. K vyhodnocení dat z dotazníků byly použity tabulky a grafy.

Dotazník k onemocnění vyvolanému *C. difficile*

rok 20..

1/ Věk /rok narození/:

2/ Pohlaví: M Ž

3/ oddělení, kde bylo onemocnění CDI diagnostikováno:

4/ přidružená onemocnění pacienta/ky:

diabetes mellitus ICHS CMP polymorbidita

hypertenze CHOPN onkologické onemocnění

jiné

5/ první potíže pacienta/ky jaké: průjem meteorismus

teplota bolest břicha

jiné – napsat jaké

6/ předcházel onemocnění operační zákrok: ANO NE

pokud ano – o jaký typ operačního zákroku šlo:

7/ užíval/a pacient/ka před vznikem onemocnění léky snižující žaludeční aciditu:

ANO NE

pokud ano - jaké léky:

8/ užíval/a pacient/ka před vznikem onemocnění ATB: ANO NE

pokud ano - jaká ATB /název nebo skupina/:

13 Výsledky

13.1 Výskyt CDI v letech 2011 - 2013

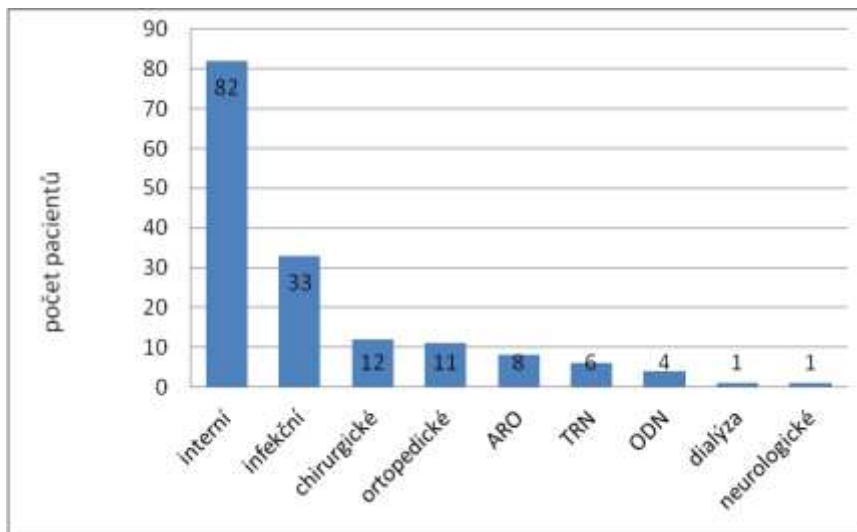
Onemocnění CDI bylo v rámci celé Nemocnice Havlíčkův Brod diagnostikováno na 9 odděleních. Na ostatních odděleních nebylo toto onemocnění diagnostikováno. Celkem bylo vyplněno 158 dotazníků, což odpovídá stejnému počtu hospitalizovaných pacientů, kterým bylo CDI diagnostikováno v daném tříletém období.

Nejvíce nemocných CDI, a proto i nejvíce vyplněných dotazníků, bylo na interním oddělení, kde převažují polymorbidní pacienti vyšší věkové kategorie. Vyšší počet nemocných s CDI byl zachycen i na infekčním oddělení, kam jsou překládáni pacienti ze standartních oddělení s podezřením na průjem infekčního původu.

Tabulka 1 Přehled počtu vyplněných dotazníků na jednotlivých odděleních Nemocnice Havl. Brod.

oddělení	2011	2012	2013	celkem
interní	17	32	33	82
infekční	4	18	11	33
chirurgické	1	4	7	12
ortopedické	0	10	1	11
ARO	0	6	2	8
TRN	0	2	4	6
ODN	0	0	4	4
dialýza	0	1	0	1
neurologické	0	0	1	1
celkem	22	73	63	158

Graf 1 Přehled počtu vyplněných dotazníků na jednotlivých odděleních Nemocnice Havl. Brod



13.2 Výskyt CDI v roce 2011

Rok 2011 je prvním rokem sledování výskytu CDI u hospitalizovaných osob. Celkem bylo zjištěno 22 případů onemocnění.

Bylo odebráno 216 vzorků od 170 pacientů.

V tomto roce, kdy mikrobiologická laboratoř Nemocnice Havlíčkův Brod začala s testováním na *C. difficile*, zaslala materiál k analýze pouze 3 oddělení NHB – interní, infekční a chirurgické.

Nejvíce pacientů s CDI bylo diagnostikováno na interním oddělení, a to 17 pacientů (77,3 %), na infekčním oddělení 4 pacienti (18,2 %) a na chirurgickém oddělení 1 pacient (4,5 %).

Onemocnělo 11 žen (50,0 %) a 11 mužů (50,0 %). Věkové rozmezí pacientů bylo 25 až 91 let. Nejvíce případů bylo hlášeno u věkové skupiny 75-84 let.

Celkem 17 pacientů (77,3 %) užívalo antibiotika před vznikem CDI, 5 pacientů (22,7 %) užívání antibiotik v anamnéze nemělo uvedeno.

Před onemocněním CDI užívalo léky na snížení acidity žaludku 9 pacientů (40,9 %), 13 pacientů (59,1 %) jejich užívání nemělo v anamnéze uvedeno.

Operační výkon měli v anamnéze uvedeni pouze 2 pacienti (9,1 %), ostatní ho nepodstoupili.

Ze všech pacientů bylo 15 polymorbidních (68,2 %), nejčastěji se u nich vyskytovala ICHS, hypertenze, CMP, CHOPN.

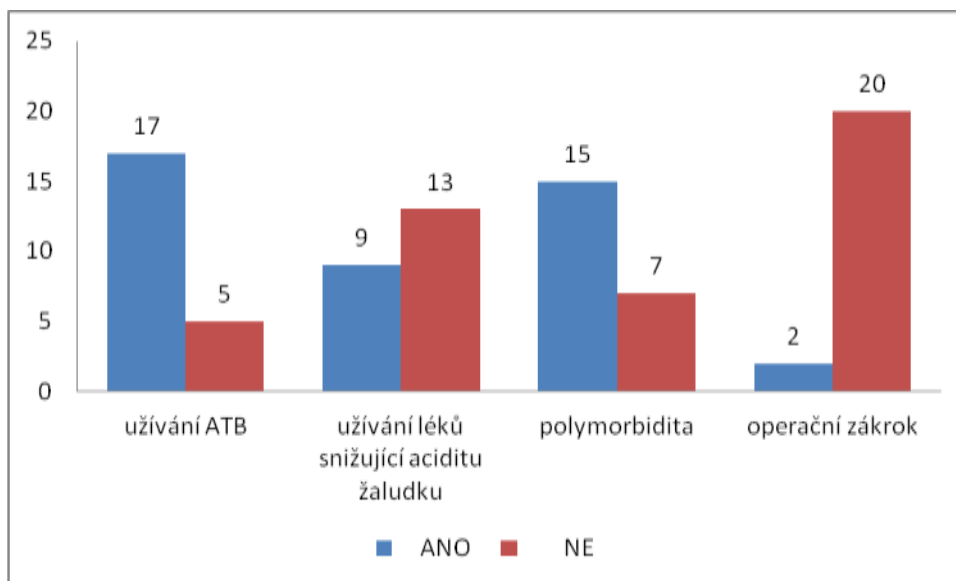
Tabulka 2 Počet pacientů s CDI dle pohlaví a věku, rok 2011.

Věk	Muži	Ženy	Celkem
0-25	0	1	1
26-44	1	0	1
45-54	0	0	0
55-64	0	1	1
65-74	4	3	7
75-84	4	2	6
85 a více	2	4	6
Celkem	11	11	22

Tabulka 3 Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2011.

rizikové faktory	ANO	%	NE	%	celkem	%
užívání ATB	17	77,3	5	22,7	22	100
užívání léků na snížení acidity žaludku	9	40,9	13	59,1	22	100
polymorbidní pacient	15	68,2	7	31,8	22	100
operační výkon	2	9,1	20	90,9	22	100

Graf 2 Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2011.



13.3 Výskyt CDI v roce 2012

Ve druhém roce sledování bylo v Nemocnici Havlíčkův Brod zaznamenáno 73 potvrzených případů CDI u hospitalizovaných osob.

Laboratorně bylo vyšetřeno 476 vzorků od 311 pacientů. Počet odběrů se oproti roku 2011 zvýšil dvojnásobně. K tomuto nárůstu zřejmě přispělo dostatečné informování lékařů o výskytu CDI a o možnosti rychlé diagnostiky v místní mikrobiologické laboratoři. Do odběrů se zapojilo více oddělení – kromě interního, infekčního a chirurgického oddělení i ARO, TRN, ortopedické a hemodialyzační oddělení.

Nejvíce pacientů s CDI bylo diagnostikováno na interním oddělení, a to 32 (43,8 %), na infekčním oddělení 18 pacientů (24,7 %), na ortopedickém oddělení 10 pacientů (13,7 %), na ARO 6 pacientů (8,2 %), na chirurgickém oddělení 4 pacienti (5,5 %), na oddělení TRN 2 pacienti (2,7 %) a na hemodialyzačním oddělení 1 pacient (1,4 %).

Onemocnělo 36 žen (49,3 %) a 37 mužů (50,7%). Věkové rozmezí pacientů bylo 35 až 95 let. Nejvíce případů bylo hlášeno u věkové skupiny 75-84 let.

Celkem 63 pacientů (86,3 %) užívalo antibiotika před vznikem CDI, 10 pacientů (13,7 %) užívání antibiotik v anamnéze nemělo uvedeno.

Před vznikem onemocnění užívalo léky na snížení acidity žaludku 23 pacientů (31,5 %), 50 pacientů (68,5 %) jejich užívání nemělo v anamnéze uvedeno.

Operační výkon podstoupilo 20 pacientů (27,4 %), 53 pacientů (72,6 %) operační výkon neabsolvovalo.

Polymorbidních bylo 44 pacientů (60,3 %), nejčastěji se vyskytovala ICHS, diabetes mellitus, hypertenze, CMP, CHOPN.

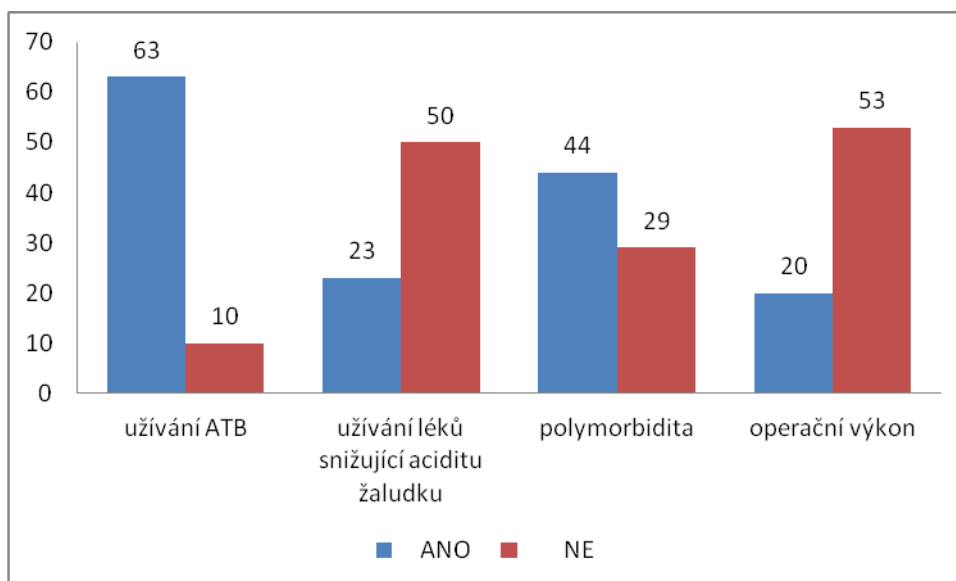
Tabulka 4 Počet pacientů s CDI dle pohlaví a věku, rok 2012.

Věk	Muži	Ženy	Celkem
0-25	0	0	0
26-44	1	1	2
45-54	3	1	4
55-64	5	3	8
65-74	10	9	19
75-84	13	14	27
85 a víc	5	8	13
Celkem	37	36	73

Tabulka 5 Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2012.

rizikové faktory	ANO	%	NE	%	celkem	%
užívání ATB	63	86,3	10	13,7	73	100
užívání léků na snížení acidity žaludku	23	31,5	50	68,5	73	100
polymorbidní pacient	44	60,3	29	39,7	73	100
operační výkon	20	27,4	53	72,6	73	100

Graf 3 Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2012.



13.4 Výskyt CDI v roce 2013

V posledním sledovaném roce bylo laboratorně vyšetřeno 661 vzorků od 497 pacientů, kdy CDI bylo poprvé diagnostikováno u 63 pacientů. Počet odběrů opět mírně vzrostl. K již výše uvedeným oddělením, která aktivně posílala vzorky stolice k laboratornímu vyšetření v předchozím roce, se připojilo oddělení dlouhodobě nemocných a oddělení neurologie.

Nejvíce pacientů s CDI bylo diagnostikováno na interním oddělení, a to 33 pacientů (52,4 %), na infekčním oddělení 11 pacientů (17,5 %), na chirurgickém oddělení 7 pacientů (11,1 %), na oddělení TRN 4 pacienti (6,3 %), na ODN také 4 pacienti (6,3 %), na oddělení ARO 2 pacienti (3,2 %), na oddělení neurologie 1 pacient (1,6 %) a na oddělení ortopedie 1 pacient (1,6 %).

Onemocnělo 35 žen (55,5 %) a 28 (44,4 %) mužů. Věkové rozmezí pacientů bylo 20 až 98 let. Nejvíce případů bylo hlášeno u věkové skupiny 75-84 let.

Před vznikem onemocněním užívalo antibiotika 43 pacientů (68,3 %), 20 pacientů (31,7 %) nemělo antibiotika infikováno.

Léky na snížení acidity žaludku mělo předepsáno 21 pacientů (33,3 %), 42 pacientů (66,7 %) jejich užívání nemělo v dokumentaci uvedeno.

Operační výkon podstoupilo 6 pacientů (9,5 %), zbývajících 57 pacientů (90,5 %) operační výkon v anamnéze nemělo.

Polymorbidních bylo 40 pacientů (63,5 %), nejčastěji se opět vyskytovala ICHS, diabetes mellitus, hypertenze, CMP, CHOPN.

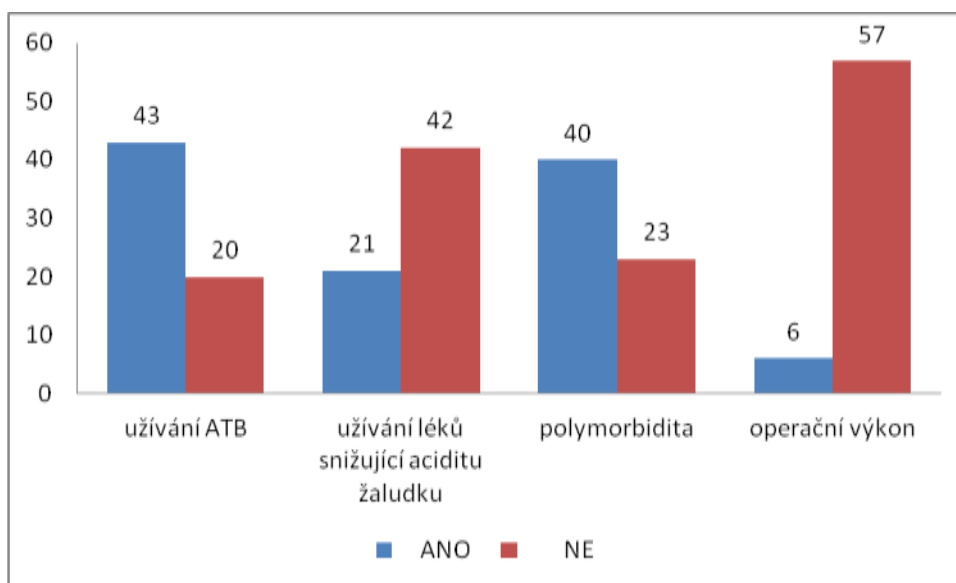
Tabulka 6 Počet pacientů s CDI dle pohlaví a věku, rok 2013.

Věk	Muži	Ženy	Celkem
0-25	1	2	3
26-44	1	1	2
45-54	3	1	4
55-64	1	5	6
65-74	7	6	13
75-84	12	14	26
85 a více	3	6	9
Celkem	28	35	63

Tabulka 7 Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2013.

rizikové faktory	ANO	%	NE	%	celkem	%
užívání ATB	43	68,3	20	31,7	63	100
užívání léků na snížení acidity žaludku	21	33,3	42	66,7	63	100
polymorbidní pacient	40	63,5	23	36,5	63	100
operační výkon	6	9,5	57	90,5	63	100

Graf 4 Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2013.



13.5 Výskyt predispozičních faktorů u pacientů s CDI v letech 2011-2013

13.5.1 Věk pacientů

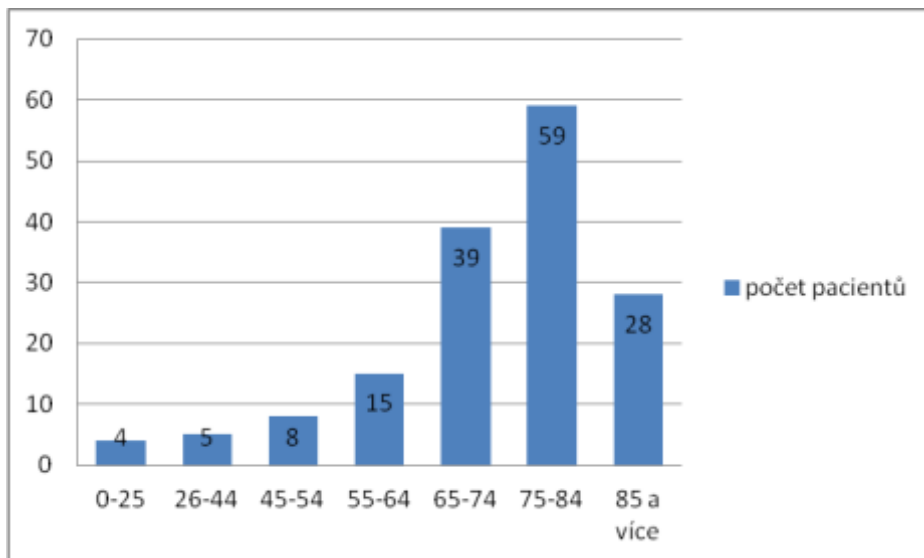
Věk pacienta patří mezi významné rizikové faktory vzniku CDI. V odborné literatuře se udává, že nejčastěji onemocní pacienti ve věku 65 let a více. Souvisí to s faktem, že pacienti vyššího věku mívají omezenou pohyblivost až imobilitu, vyskytuje se u nich častěji malnutrice, celkově mají sníženou přirozenou imunitu.

V Nemocnici Havlíčkův Brod byla v letech 2011 – 2013 CDI diagnostikována u 158 pacientů ve věkovém rozložení 20 – 98 let. Nejvíce pacientů onemocnělo ve věkové skupině 75-84 let a to 59 pacientů (37,3 %). Další nejpočetnější věkovou skupinou je 65-74 let, kdy bylo zaznamenáno 39 pacientů (24,7 %). Ve věku 85 let a více onemocnělo 28 pacientů (17,7 %). V nižších věkových skupinách jsou počty onemocnění výrazně nižší – v některých případech se jednalo o náhodný záchyt *C. difficile*.

Tabulka 8 Rozdělení pacientů s CDI dle věku v letech 2011-2013.

Věk	Celkem pacientů	%
0-25	4	2,5
26-44	5	3,2
45-54	8	5,1
55-64	15	9,5
65-74	39	24,7
75-84	59	37,3
85 a více	28	17,7
Celkem	158	100

Graf 5 Věkové rozložení pacientů s CDI v letech 2011-2013.



13.5.2 Pohlaví pacientů

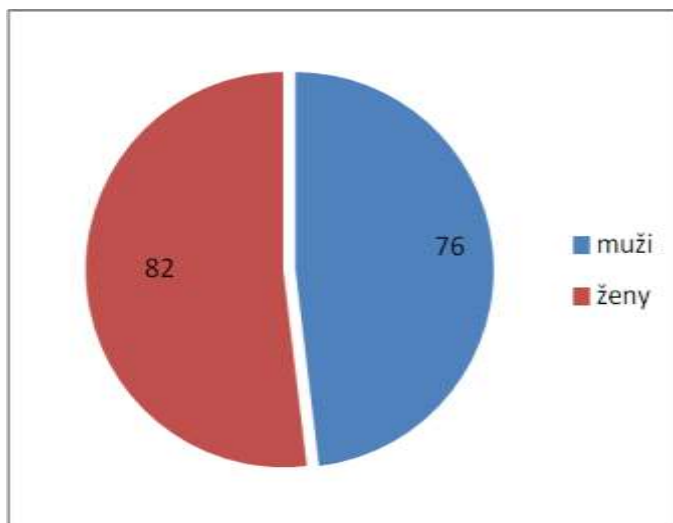
V souboru 158 pacientů bylo 76 mužů (48,1 %) a 82 žen (51,9 %). Z tohoto poměru vyplývá, že rozdílnost pohlaví neovlivňuje vznik onemocnění.

Pohlaví pacientů tedy nepatří mezi rizikové faktory.

Tabulka 9 Výskyt CDI dle pohlaví v letech 2011-2013.

Pohlaví	2011	2012	2013	2011-2013	%
muži	11	37	28	76	48,1
ženy	11	36	35	82	51,9
celkem	22	73	63	158	100

Graf 6 Výskyt CDI dle pohlaví letech 2011-2013.



13.5.3 Polymorbidita

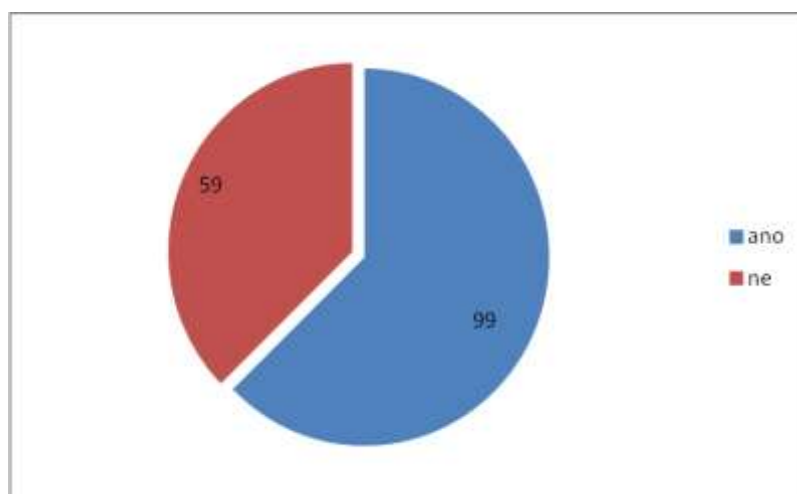
Polymorbidita je současný výskyt více chronických nemocí u jednoho pacienta. Často je přítomna právě ve stáří. U pacientů v Nemocnici HB se nejčastěji vyskytovala kombinace onemocnění jako ICHS, hypertenze, CMP, CHOPN, diabetes mellitus, artróza. Polymorbidita může ovlivnit soběstačnost osob, omezuje pohyblivost, způsobuje úbytek svalové hmoty, zpomalení metabolismu a malnutrici. Polymorbidita je také spojena s užíváním řady léků, včetně antibiotik. Důsledky polymorbidity přispívají ke zvýšení rizika rozvoje CDI.

Ve sledovaném souboru 158 pacientů bylo celkem 99 osob polymorbidních, což představuje 62,7 %. Je zřejmé, že polymorbidita se uplatňuje jako predispoziční faktor pro vznik onemocnění CDI.

Tabulka 10 Počet pacientů s CDI dle výskytu polymorbidity v letech 2011-2013.

polymorbidita pacientů	počet pacientů v letech 2011-2013	%
ano	99	62,7
ne	59	37,3
celkem	158	100

Graf 7 Počet pacientů s CDI dle výskytu polymorbidity v letech 2011-2013.



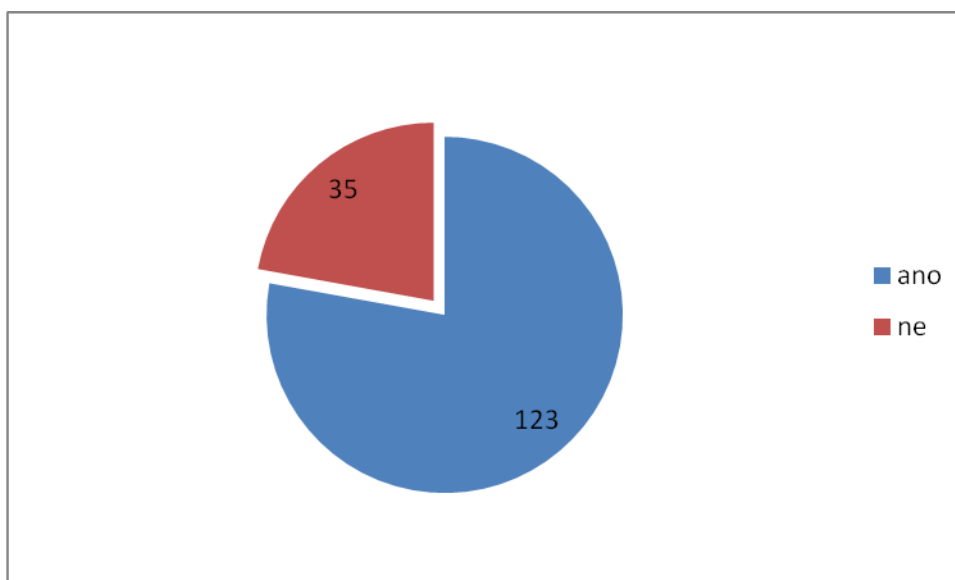
13.5.4 Antibiotická léčba

Jak jsem se již zmínila, léčba antibiotiky může navodit střevní dysmikrobii, tj. narušení kvalitativní i kvantitativní rovnováhy střevní mikroflóry a tím vyvolat růst počtu *C. difficile*. Ze sledovaného souboru 158 pacientů léčbu antibiotiky před vznikem CDI podstoupilo 123 osob, to je 77,8%. Naopak 35 osob (22,2 %) užívání antibiotiky nemělo ve zdravotnické dokumentaci uvedeno. Z výsledků je zřejmé, že užívání antibiotik patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory přispívající ke vzniku onemocnění CDI.

Tabulka 11 Počet pacientů dle léčby antibiotiky před rozvojem CDI v letech 2011-2013.

léčba ATB	počet pacientů v letech	
	2011-2013	%
ano	123	77,8
ne	35	22,2
celkem	158	100

Graf 8 Počet pacientů dle léčby antibiotiky před rozvojem CDI v letech 2011-2013.

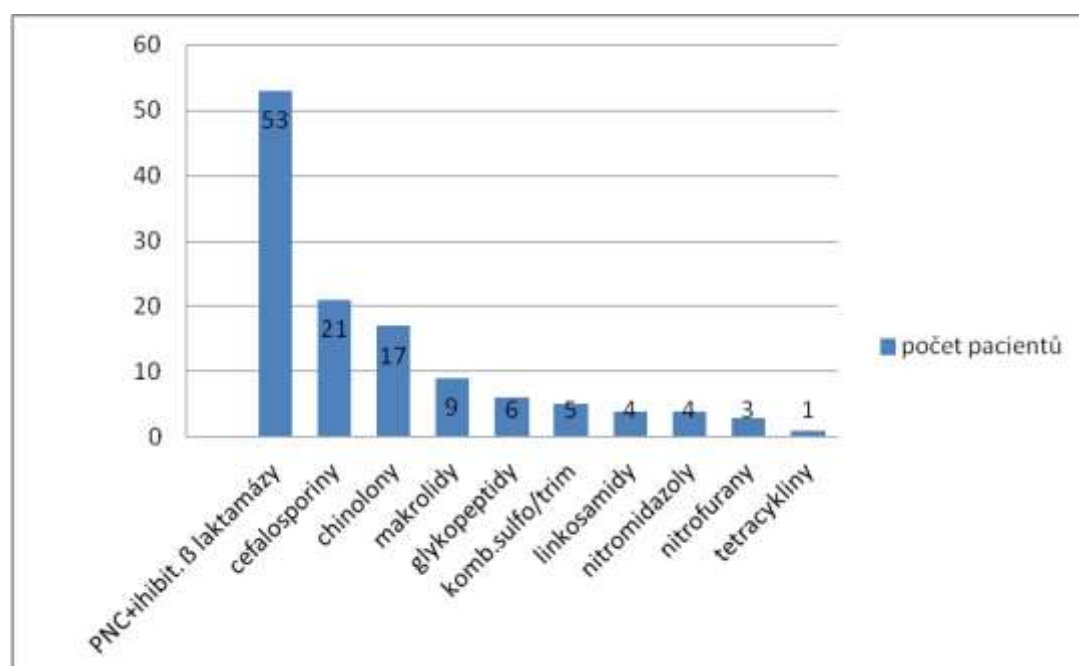


V antibiotické léčbě byla nejvíce zastoupena antibiotika skupiny penicilinů + inhibitory β laktamáz, které užívalo 53 pacientů (43,1 %), cefalosporiny užívalo 21 pacientů (17,0 %) a 17 pacientů (13,8 %) užívalo chinolony.

Tabulka 12 Přehled užívaných antibiotik u pacientů před rozvojem CDI v letech 2011-2013.

druhy ATB	počet pacientů	%
PNC a ihibit. β laktamázy	53	43,1
cefalosporiny	21	17,0
chinolony	17	13,8
makrolidy	9	7,3
glykopeptidy	6	4,9
komb.sulfo/trim	5	4,1
linkosamidy	4	3,3
nitromidazoly	4	3,3
nitrofurany	3	2,4
tetracykliny	1	0,8
celkem	123	100

Graf 9 Přehled užívaných antibiotik u pacientů před rozvojem CDI v letech 2011-2013.



13.5.5 Operační výkon před onemocněním CDI

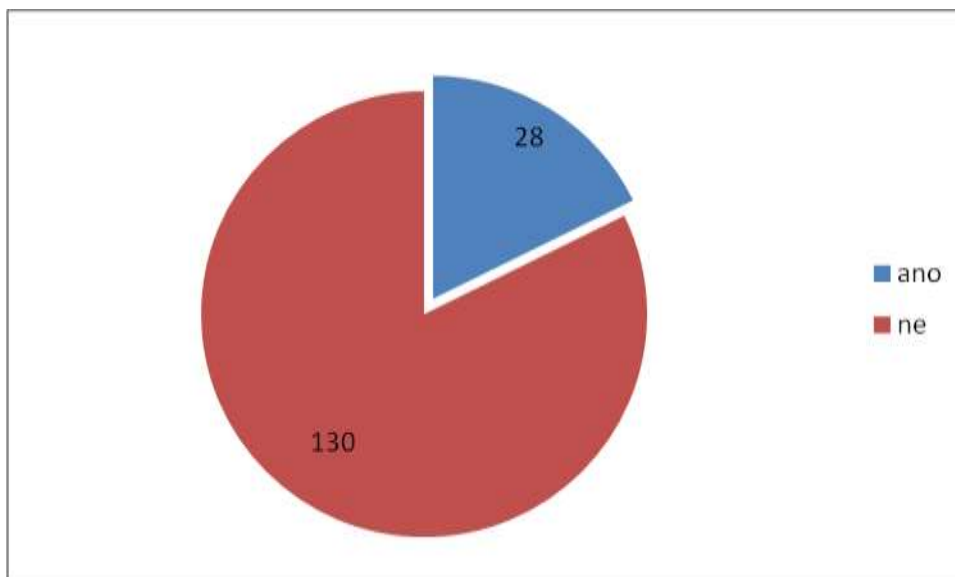
Pouze 28 pacientů (17,7%) mělo v anamnéze uvedeno operační výkon. Jednalo se převážně o ortopedické a chirurgické operace jako totální endoprotézy kolen a kyčlí, amputace končetin, splenektomie, cystostomie a hemikolektomie.

Operační výkon před onemocněním CDI se jako rizikový faktor nejeví.

Tabulka 13 Počet pacientů dle podstoupení operačního výkonu před rozvojem CDI v letech 2011-2013.

operační výkon před nemocí	počet pacientů v letech 2011-2013	%
ano	28	17,7
ne	130	82,3
celkem	158	100

Graf 10 Rozdělení pacientů dle podstoupení operačního výkonu před rozvojem CDI v letech 2011-2013.



13.5.6 Užívání léků snižující aciditu žaludku

Ve sledovaném souboru 158 pacientů mělo uvedeno užívání těchto léků 53 pacientů (33,5 %). Bez této léčby bylo 105 pacientů (66,5 %).

Mezi užívané léky patří inhibitory protonové pumpy a antagonisté H2 receptorů.

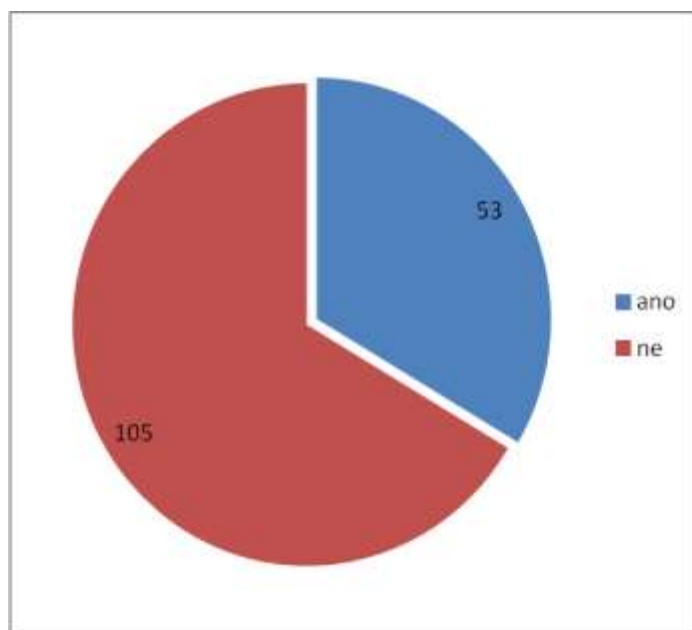
Nejčastěji pacienti (47 pacientů, tj. 88,7%) užívali inhibitory protonové pumpy snižující množství kyseliny, která se tvoří v žaludku. Antagonisty H2 receptorů užívalo 6 pacientů (11,3%).

Užívání léků snižující aciditu žaludku se jako rizikový faktor vzniku CDI nejeví.

Tabulka 14 Počet pacientů dle užívání léků snižující aciditu žaludku před rozvojem CDI v letech 2011-2013.

užívání léků na snížení acidity žaludku	v letech 2011-2013	%
ano	53	33,5
ne	105	66,5
celkem	158	100

Graf 11 Počet pacientů dle užívání léků snižující aciditu žaludku před rozvojem CDI v letech 2011-2013.



14 Diskuze

Od roku 2011 se v mikrobiologické laboratoři havlíčkobrodské nemocnice provádí vyšetření stolice na přítomnost toxigenních kmenů *C. difficile*, které v současnosti patří mezi jedny z nejvýznamnějších nozokomiálních patogenů vyvolávajících průjemová onemocnění s rizikem vzniku ileozního stavu nebo toxického megakolon. Incidence CDI v roce 2012 v Nemocnici Havlíčkův Brod ve srovnání s přechozím rokem stoupla. Souviselo to s větší informovaností zdravotnických pracovníků i s možností kvalitnější a rychlejší diagnostiky. V Nemocnici Havlíčkův Brod se začala v této souvislosti provádět protiepidemická opatření s cílem prevence přenosu již vzniklého onemocnění.

Prováděná protiepidemická opatření přispěla k mírnému snížení incidence v roce 2013. Bohužel se současně zvyšuje závažnost onemocnění, počet a závažnost komplikací, mortalita a snižuje se i možnost výběru účinných léků (antibiotik) z důvodu rezistence bakterií *C. difficile*.

V Nemocnici Havlíčkův Brod bylo ve sledovaném období, tedy od 1.1.2011 do 31.12.2013, diagnostikováno celkem 158 onemocnění způsobených *C. difficile*. V těchto letech odesílalo stolici na vyšetření 9 oddělení nemocnice. Nejvyšší prvozáchyt CDI byl na interním, infekčním, chirurgickém a ortopedickém oddělení. Na těchto odděleních je hospitalizováno nejvíce pacientů vyššího věku, často polymorbidních a imobilních.

Jako hlavní příznaky CDI pacienti uváděli průjem, teplotu, bolest břicha a meteorismus. Někdy se vyskytovaly všechny příznaky současně, výjimečně byla přítomna pouze teplota bez průjmu.

Jak vyplývá z předchozích tabulek a grafů, je nejzávažnějším rizikovým faktorem vzniku CDI užívání antibiotik a věk pacientů nad 65 let. Ve sledovaném souboru užívalo 77,8% pacientů antibiotika před vznikem CDI. Antibiotika byla pacientům podávána buď cíleně při výskytu jiného onemocnění nebo profylakticky např. před plánovaným operačním výkonem. Nejrizikovější skupinou antibiotik se jeví peniciliny+inhibitory β laktamázy, cefalosporiny a chinolony.

Dalším významným predispozičním faktorem vzniku CDI je věk pacientů. Ve sledovaném souboru pacientů Nemocnice Havlíčkův Brod byl výrazný vzestup počtu

CDI prokázán u pacientů nad 65 let. Tento uvedený věkový limit překročilo 79,7% pacientů. Tyto osoby jsou často imunosuprimované, užívají řadu léků a také častěji pobývají v nemocnicích či v jiných zdravotnických zařízeních. CDI velmi často způsobuje zhoršení jejich zdravotního stavu.

Vyšší věk pacientů také souvisí s výskytem dvou a více chronických onemocnění, tj. polymorbiditou, která je dalším významným predispozičním faktorem. Polymorbidita se vyskytovala u 62,7% pacientů s CDI.

Další mnou sledované ukazatele jako pohlaví pacientů, podstoupení operačního výkonu a užívání léků snižující žaludeční aciditu před rozvojem CDI se nejeví jako významné rizikové faktory.

Ve sledovaném souboru onemocnělo přibližně stejně mužů (48,1%) jako žen (51,9%), rozdílnost pohlaví tedy nemá vliv na vznik CDI.

Operační výkon před rozvojem CDI podstoupilo pouze 18 % pacientů. Jednalo se především o ortopedické a chirurgické výkony. U plánovaných operací se profylakticky podávají antibiotika, což může navodit střevní dysmikrobii a vyvolat klostridiovou kolitidu endogenního původu. Výjimečně došlo u pacientů k nákaze exogenního původu, kdy došlo ke kontaminaci prostředí spórami *C. difficile* a následně k nákaze.

Ve sledovaném souboru pacientů nebylo jednoznačně prokázáno, že užívání léků snižujících aciditu žaludku zvyšuje riziko vzniku CDI. Ze souboru 158 pacientů tyto léky užívalo 33,5 % pacientů. I v odborné literatuře jsou rozdílné názory na vliv podávání těchto léků.

15 Závěr

Předkládaná bakalářská práce podává přehled o rizikových faktorech, které ovlivňovaly u pacientů nemocnice v Havlíčkově Brodě vznik průjmových onemocnění, jejichž původcem je *C. difficile*. Sledovaným obdobím byly roky 2011 – 2013.

V mnou sledovaných souborech onemocnělo nejvíce pacientů ve věkové skupině 65 let a více. Jako velmi důležitý predispoziční faktor vzniku průjmového onemocnění vyvolaného *C. difficile* se potvrdila antibiotická léčba a polymorbidita.

Z výsledků mé práce lze odvodit i to, co by mělo být naším cílem, tedy maximální možná prevence klostridiových kolitid.

Měla by k tomu sloužit rychlá diagnóza již vzniklého onemocnění, k čemuž jsou v Nemocnici Havlíčkův Brod vzhledem k možnostem a spolupráci s laboratořemi velmi dobré podmínky.

Velmi podstatná je racionální indikace antibiotické léčby.

Samozřejmostí by měla být také izolace pacienta, bariérová ošetrovací technika, dodržování důkladné hygieny rukou u personálu, jednorázové pomůcky a desinfekce povrchů sporicidními prostředky.

Svůj nezastupitelný význam má jistě nadále opakovaná edukace jak personálu, tak i pacienta a jeho příbuzných.

Při sběru dat k této práci jsem si na různých odděleních nemocnice ověřila, že personál je s problematikou CDI dobře seznámen a všechna opatření k zabránění přenosu onemocnění jsou okamžitě již při podezření na tuto diagnózu prováděna.

Tím lze i zdůvodnit, že v Nemocnici Havlíčkův Brod nedochází až na výjimky k přenosu *C. difficile* z pacienta na pacienta a ve sledovaném období nevznikla nemocniční epidemie, způsobená bakterií *C. difficile*.

16 Souhrn

C. difficile je závažným nozokomiálním patogenem současnosti. Je uváděn hlavně v souvislosti s postantibiotickými průjmy a v této souvislosti je významným prvkem zhoršujícím zdravotní stav pacienta.

Tato práce přináší obecné informace o CDI, jeho výskytu, zdrojích, možných cestách přenosu a možnostech prevence a léčby. Je zde zpracován výskyt CDI u pacientů hospitalizovaných v Nemocnici Havlíčkův Brod v letech 2011 – 2013 a popsána závislost vzniku onemocnění na rizikových faktorech.

Summary

Clostridium difficile is nowadays a major nosocomial pathogen. It is reported mainly in association of post-antibiotic diarrhoea and also is an important factor which can impair health status of a patient.

This thesis describes general knowledge about CDI, incidence, its sources, mode of transmission and possibilities of prevention and treatment. There is reported a distribution of CDI among patients hospitalised in Hospital Havlickuv Brod in time period 2011-2013 and is described its dependence on risk factors.

17 Seznam použité literatury

- 1) BENEŠ J., Husa P., Nyč O., Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*.
- 2) BENEŠ J., Infekční lékařství. 1. vyd. Praha: Galén, 2009. str. 271-273. ISBN 9788072626441.
- 3) BENEŠ J., Sýkorová B. Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*. Zpráva z kongresu ICAAC 2006. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství 2006; 12(6): str. 247-251.
- 4) BRABENCOVÁ S. Diagnostika *Clostridium difficile* a jeho výskyt ve FN Brno. Bakalářská práce v oboru zdravotní laborant. 2011.
- 5) *Clostridium difficile* NEWSLETTER 1/2013. Předpokladem diagnostiky CDI je správný odběr a transport vzorku. 2013, str. 1.
- 6) DRÁBEK J. et al.. Úloha endoskopie v diagnostice klostridiové kolitidy. Endoskopie. 2008; 17(3-4), str. 68 – 69.
- 7) ELLIOT B., CHANG BJ, Colledge CL, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhoea. Int. Med. J. 2007; 37: str. 561 – 568.
- 8) GERDING DN, JOHNSON et al. *Clostridium difficile*. Infections of the Gastrointestinal Tract, 2nded. Philadelphia 2002: str. 763 - 765
- 9) GOMBOŠOVÁ L., Význam mytí a hygieny rukou – správný postup při CDI, Newsletter 1/2014. str. 5, 6.
- 10) CHMELAŘOVÁ E., ŠKAPOVÁ T.. Praktické zkušenosti s diagnostikou *C. difficile*. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství. červen 2010, ročník 16, číslo 3, str. 10.
- 11) LIGOVÁ A., MATUŠKA M. et al.. *Clostridium difficile* Associated Diarrhoea – problém onkologického pacienta? Klinická onkologie. 2009, 22(3): str. 108-116.
- 12) LONGIN P., VALEČKOVÁ M., BÍLEK A., MELICHAR A., Lokální podání fidaxomicinu – kasuistika. *Clostridium difficile* Newsletter. 2/2013, str. 4,5.
- 13) NYČ O., Incidence CDI v České republice roste. *Clostridium difficile* NEWSLETTER 1/2013, str. 1, 2.

- 14) NYČ O., Oznámení o ustanovení Pracovní skupiny pro *Clostridium difficile* (PSCD). Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2007, roč. 16, č. 10-11, str. 488.
- 15) ŠKAPOVÁ T., Aktuálně o problematice *Clostridium difficile*. Zpravodaj Center klinických laboratoří ZÚ se sídlem v Ostravě. Listopad 2011, ročník 7, číslo 2/2011, str. 5, 6.
- 16) Zákon Ministerstva zdravotnictví ČR č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů.
- 17) ZELA O., VÍTEK P.. Infekce *Clostridium difficile* – stav v roce 2012. Medicína pro praxi. 2012, 9(10). str. 393.

18 Seznam obrázků

Obr. 1 Tyčky <i>C. difficile</i> seskupené na povrchu v barevném rozlišení rastrovacího elektronového mikroskopu.....	9
Obr. 2 TEST C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE™ s pozitivním výsledkem průkazu enzymu glutamátdehydrogenázy i toxinů A i B <i>C. difficile</i>	15
Obr. 3 TEST C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE™ s pozitivním výsledkem průkazu enzymu glutamátdehydrogenázy <i>C. difficile</i> , toxiny A a B nebyly prokázány.....	16
Obr. 4 Kolonie <i>C. difficile</i> po kultivaci na selektivním agaru.....	17
Obr. 5 Endoskopické vyšetření – typické pseudomembrány na sliznici sigmoidea.....	18
Obr. 6 Doporučení pro terapii CDI.....	22

19 Seznam tabulek

Tabulka 1 Přehled počtu vyplněných dotazníků na jednotlivých odděleních Nemocnice Havl. Brod.....	29
Tabulka 2 Počet pacientů s CDI dle pohlaví a věku, rok 2011.....	31
Tabulka 3 Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2011.....	32
Tabulka 4 Počet pacientů s CDI dle pohlaví a věku, rok 2012.....	34
Tabulka 5 Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2012.....	34
Tabulka 6 Počet pacientů s CDI dle pohlaví a věku, rok 2013.....	35
Tabulka 7 Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2013.....	36
Tabulka 8 Rozdělení pacientů s CDI dle pohlaví a věku v letech 2011-2013.....	37
Tabulka 9 Výskyt CDI dle pohlaví v letech 2011-2013.....	39
Tabulka 10 Počet pacientů s CDI dle výskytu polymorbidity v letech 2011-2013.....	40
Tabulka 11 Počet pacientů dle léčby antibiotiky před rozvojem CDI, v letech 2011-2013.....	41
Tabulka 12 Přehled užívaných druhů antibiotik u pacientů před rozvojem CDI v letech 2011-2013.....	42
Tabulka 13 Počet pacientů dle podstoupení operačního výkonu před rozvojem CDI v letech 2011-2013.....	43
Tabulka 14 Počet pacientů dle užívání léků snižující aciditu žaludku před rozvojem CDI v letech 2011-2013.....	44

20 Seznam grafů

Graf 1	Počty vyplněných dotazníků na jednotlivých odděleních Nemocnice Havl. Brod...	30
Graf 2	Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2011.....	32
Graf 3	Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2012.....	34
Graf 4	Rizikové faktory a jejich výskyt u nemocných CDI, rok 2013.....	36
Graf 5	Věkové rozložení pacientů s CDI v letech 2011-2013.....	38
Graf 6	Rozdělení pacientů s CDI dle pohlaví v letech 2011-2013.....	39
Graf 7	Počet pacientů s CDI dle výskytu polymorbidity v letech 2011-2013.....	40
Graf 8	Počet pacientů dle léčby antibiotiky před rozvojem CDI v letech 2011-2013.....	41
Graf 9	Přehled užívaných antibiotik u pacientů před rozvojem CDI v letech 2011-2013...	42
Graf 10	Rozdělení pacientů dle podstoupení operačního výkonu před rozvojem CDI v letech 2011-2013.....	43
Graf 11	Počet pacientů dle užívání léků snižující aciditu žaludku před rozvojem CDI v letech 2011-2013.....	44

21 Seznam používaných zkratek

CDI – Clostridium difficile infection

C. difficile – Clostridium difficile

PCR – polymerázová řetězová reakce

GDH - glutamátdehydrogenáza