Epidemiologie infekcí vyvolaných *Clostridium difficile* (CDI) v České republice

Marcela Krůtová

Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

V aktuálním čísle časopisu Vnitřní lékařství autoři Stebel et al upozorňují na nové poznatky v léčbě pacientů s klostridiovou kolitidou a současně shrnují zásadní preventivní opatření pro pacienty v riziku rozvoje primární nebo opakované infekce vyvolané *Clostridium difficile* (CDI) (1).

Clostridium difficile (*Clostridioides difficile*), obě označení jsou platná (2), je nejčastějším vyvolavatelem infekčních gastroenteritid spojených s nemocniční péčí (3). V případě podezření na CDI je nutné indikovat vyšetření stolice. Nedostatečné testování může vést k poddiagnostikování těchto infekcí a tím k dalším epidemiologickým konsekvencím. V současné době je doporučený dvoustupňový testovací algoritmus. U pacientů s nejednoznačným laboratorním výsledkem (vyhledávací citlivý test cílený na průkaz glutamát dehydrogenázy – GDH nebo DNA toxigenních *Clostridium difficile* je pozitivní, ale přítomnost toxinů A/B není potvrzena) je nutné zohlednit aktuální klinický stav pacienta a další laboratorní nálezy pro odlišení probíhající CDI od kolonizace toxigenním kmenem *Clostridium difficile* s možnou jinou příčinou průjmu (4, 5). Na ne zcela jednotný přístup k laboratorní diagnostice ukazuje počet provedených testů na přítomnost *Clostridium difficile* u hospitalizovaných pacientů s průměrem, který je v rámci jednotlivých českých nemocnic variabilní (6–9). Průměrné frekvence testování jsou navíc výrazně nižší (42,1; 39,5; 37,3 a 36,1 testů na 10 000 ošetřovacích dní v letech 2012–2016) (6–9) než zjištěná průměrná testovací frekvence v Evropě (65,8 a 42,9 testů na 10 000 ošetřovacích dní v letech 2011–2013 a v roce 2016) (8, 9).

Při laboratorní confirmaci CDI je nutné, pokud to klinický stav pacienta vyžaduje, zahájit specifickou léčbu. Jak upozorňují autoři Stebel et al (1), metronidazol, patřící k 3 základním přípravkům doposud doporučovaných k léčbě CDI, ztrácí na základě revidovaných dostupných dat pozici léku volby pro všechny formy CDI (10). Výjimku tvoří pouze použití metronidazolu u pediatrické populace, která v evropských doporučeních není zahrnuta, ale dostupná data byla revidována Americkou společností pro infekční lékařství a nemocniční epidemiologii (IDSA/SHEA) (11). Aktualizovaný evropský doporučený postup pro léčbu CDI je nyní ve fázi revize členy Evropské studijní skupiny pro *Clostridium difficile* (ESGCD) a měl by být k dispozici v tomto roce. V návaznosti

na tento dokument mohou být připravena i nová doporučení pro Českou republiku.

S diagnózou CDI nesouvisí pouze zahájení terapie, ale také, jak zdůrazňují autoři Stebel et al (1), je nutné zavedení komplexních protiepidemických opatření k zabránění šíření *Clostridium difficile* na další vnímavé pacienty. V loňském roce byla publikována aktualizovaná evropská doporučení pro prevenci CDI u akutní nemocniční péči, která stratifikují doporučení pro epidemický nebo endemický výskyt CDI (12). Klíčovými body pro prevenci CDI u hospitalizovaných pacientů je sledování výskytu CDI v čase jak na úrovni oddělení, tak v rámci celé nemocnice, dodržování správné hygieny rukou, kontaktní izolace pacientů, důkladný úklid a dezinfekce. Nezbytnou součástí je racionální antibiotická terapie v rámci nemocničního programu vycházející z koncepce „antimicrobial stewardship“, tedy komplexního přístupu, jehož cílem je optimalizace podávání antiinfektiv, stejně jako trvalá edukace zaměstnanců a pacientů (12).

Incidence CDI v České republice byla v roce 2016 podle aktuálních dat z Evropského centra pro prevenci a kontrolu infekcí (ECDC) 3,9 případů na 10 000 ošetřovacích dní (údaje z 19 nemocnic), což je mírně nad zjištěným evropským průměrem (3,2 případů na 10 000 ošetřovacích dní (údaje z 556 nemocnic 20 zemí)) (9). Jak bylo uvedeno autory Stebel et al (1), počet hlášených případů v ČR se po strmém nárůstu od roku 2008 stabilizoval, což potvrzují i data o incidenci CDI získaná v rámci evropských a/nebo národních multicentrických studií (6–8,13). V roce 2008 byla incidence CDI 1,1 případů na 10 000 ošetřovacích dní (data z 3 nemocnic) (13) a v letech 2011–2012, 2012–2013 dosáhla již 4,4 a 6,2 případů na 10 000 ošetřovacích dní (data z 10 nemocnic) (8). V roce 2014 zůstala incidence CDI na stejné úrovni 6,1 případů na 10 000 ošetřovacích dní (data z 18 nemocnic) (6), ale v roce 2015 dochází k jejímu poklesu na 5,2 případů na 10 000 ošetřovacích dní (data z 28 nemocnic) (7).

Na současné epidemiologické situaci CDI v ČR se podílí rozšíření dvou ribotypů *Clostridium difficile*, ribotypu 001 a 176 (14). Subtypizace izolátů ribotypů 001 (184 izolátů) a 176 (225 izolátů) pomocí multilokusové analýzy tandemových repetitivních sekvencí (MLVA) potvrdila klonální příbuznost

izolátů *Clostridium difficile*, která byla pozorována v jednotlivých nemocničních zařízeních tak i mezi nimi, což potvrzuje vyšší potenciál těchto ribotypů k šíření v nemocničním prostředí (6). Ačkoliv výše zmíněné ribotypy (001 a 176) dominující epidemiologické situaci v ČR jsou fylogeneticky odlišné (14), jejich společným epidemiologickým znakem je popsáná rezistence hned k několika antimikrobním přípravkům a s tím spojená kumulace mechanismů rezistence (15). S výskytem výše zmíněných *Clostridium difficile* ribotypů (001 a 176) v ČR bylo analýzou 490 CDI epizod z 28 českých nemocnic signifikantně asociováno předchozí

podávání fluorochinolonů (7). Právě restrikce v používání této skupiny antibiotik byla označena jako hlavní účinné opatření vedoucí k poklesu výskytu epidemických, k flurochinolonům rezistentních ribotypů ve Velké Británii (16).

V prevenci rozvoje a přenosu CDI v nemocničním zařízení je nutná mezioborová spolupráce mikrobiologa, infektologa a epidemiologa. Reflektování nových poznatků z oblasti laboratorní diagnostiky, léčby, prevence a sledování výskytu CDI je krucální pro zlepšení epidemiologické situace CDI v ČR.

LITERATURA

1. Stebel R, Vojtilová L, Husa P. Aktuality v léčbě a prevenci klostridiové kolitidy. Vnitř Lék 2020; 66(E-2): 24–28.
2. Oren A, Rupnik M. *Clostridium difficile* and *Clostridioides difficile*: Two validly published and correct names. Anaerobe 2018; 52: 125–126.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC, 2013.
4. Krutová M, Nyč O. Updated Czech guidelines for the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2018; 67: 92–95.
5. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2016; 22: (Suppl. 4): S63–S81.
6. Krutová M, Matejková J, Kuijper EJ, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotypes 001 and 176 – the common denominator of *C. difficile* infection epidemiology in the Czech Republic, 2014. Euro Surveill 2016; 21, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.29.30296.
7. Krutová M, Matejková J, Drevínek P, et al. Increasing incidence of *Clostridium difficile* ribotype 001 associated with severe course of the infection and previous fluoroquinolone use in the Czech Republic, 2015. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36: 2251–2258.
8. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, 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; 14: 1208–1219.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridium difficile* infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm, ECDC 2018.
10. Ooijsaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 452–462.
11. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018; 66: 987–994.
12. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 1051–1054.
13. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011; 377: 63–73.
14. Krutová M, Nyč O, Matejková J, et al. Molecular characterisation of Czech *Clostridium difficile* isolates collected in 2013–2015. Int J Med Microbiol 2016; 306: 479–485.
15. Freeman J, Vernon J, Pilling S, et al. The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011–2014. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 724–731.
16. Dingle KE, Didelot X, Quan TP, et al. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. Lancet Infect Dis 2017; 17: 411–421.