

EPIDEMIOLOGIE STŘEVNÍCH INFEKČÍ VYVOLANÝCH CLOSTRIDIUM DIFFICILE

EPIDEMIOLOGY OF INFECTION CAUSED BY CLOSTRIDIUM DIFFICILE

JANA ŠTĚPÁNOVÁ^{1, 2}, HANA TOMÁŠKOVÁ¹

¹Ostravská univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Ostrava

²Krajská nemocnice Tomáše Bati, a. s., Úsek nemocničního epidemiologa, Zlín

SOUHRN

Infekce střevního traktu vyvolané *C. difficile* (CDI) jsou jednou z nejčastějších nozokomiálních nákaz. Toto onemocnění nejčastěji postihuje starší, imunodeficitní a polymorbidní pacienty. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory vzniku onemocnění je řazeno užívání antibiotik, hospitalizace a anamnéza již proběhlé klostridiové enterokolitidy.

I když se v evropských nemocnicích hypervirulentní typ *Clostridium difficile* vyskytuje, v České republice se jeho výskyt zatím nepotvrdil. Přestože v řadě evropských zemí již surveillance klostridiových kolitid funguje, tak v České republice souvislé sledování jednotlivých případů CDI chybí (hlášeny jsou pouze epidemie), což je spojeno s absencí validních informací o incidenci a struktuře ribotypů a následnou možností tlumení jejího výskytu.

Záludnost *Clostridium difficile* spočívá jak v jeho sporulogenitě a dlouhodobém přežívání v prostředí, tak v jeho odolnosti vůči většině dezinfekčních prostředků a antimikrobiálních preparátů. V současné době máme metody k účinnému zabránění šíření onemocnění, ne však k jeho vzniku.

V přehledové práci jsou obecně shrnuty dosavadní znalosti z oblasti epidemiologie, klinického obrazu, rizikových faktorů vzniku a rekurencí onemocnění a možnosti léčby.

Klíčová slova: *Clostridium difficile* infection (CDI), *Clostridium difficile* – associated disease (CDAD), infekce nozokomiální, epidemiologie, rizikové faktory

SUMMARY

Intestinal infection caused by *Clostridium difficile* (CDI) is one of the most common nosocomial infections. The disease most often affects the elderly, immunodeficient and polymorbid patients. The most important risk factors for the disease are use of antibiotics, hospitalization and patients who have had CDI in the past.

Although a number of European countries have surveillance programmes on clostridial colitis, in the Czech Republic continuous monitoring data of individual cases of CDI are missing (reported are only epidemics), which is associated with the absence of valid information on the incidence and patterns of ribotypes and the possibility to combat it.

The guile of *Clostridium difficile* is spore formation and survival after a long time in the environment. *C. difficile* is resistant to most disinfectants and antimicrobials.

Currently, we know methods for the effective prevention of the spread, but not to the disease.

In this survey summarized is the existing informations on the epidemiology, clinical manifestation, risk factors of disease and recurrence and treatment options.

Key word: *Clostridium difficile* infection (CDI), *Clostridium difficile* – associated disease (CDAD), nosocomial infection, epidemiology, risk factors

Úvod

Průjemové onemocnění vyvolané anaerobní grampozitivní sporulující bakterií *C. difficile* (CDI – *Clostridium difficile* infection) je závažným zdravotnickým problémem jak pro svou vzrůstající incidenci, tak i pro vzrůstající mortalitu. S nárůstem tohoto onemocnění souvisí i vzrůstající finanční náklady, které jsou pro Evropskou unii €3000 milionů a předpokládá se až dvojnásobný nárůst v následujících 40 letech (1). V anglicky psané literatuře se často můžeme setkat i s označením *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD).

Vznik onemocnění je nejčastěji spojován s (nad)užíváním širokospektrých antibiotik a vyšším věkem (> 65 let). Převážné části laické populace zůstává tato proble-

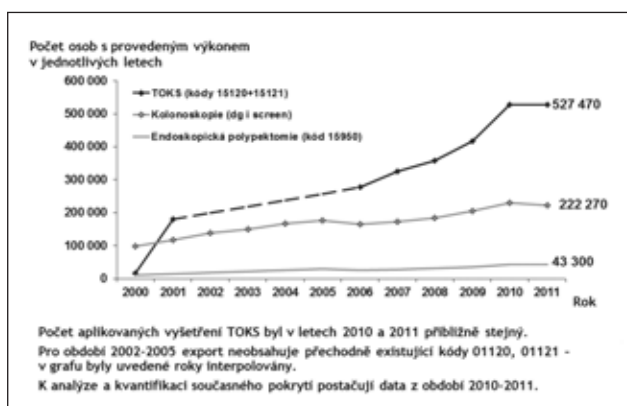
matika relativně neznámá. Klinické příznaky CDI jsou velmi široké – od asymptomatické kolonizace, přes lehké a přechodné průjemové onemocnění až po život ohrožující pseudomembranózní kolitidu, toxické megakolon, perforaci střeva a septický šok vedoucí k úmrtí pacienta (2). Častou a lékaře tížící komplikací bývá rekurence onemocnění. I když CDI patří mezi typické nozokomiální infekce (*C. difficile* je rezistentní vůči většině dezinfekčních a antimikrobiálních prostředků), v posledních letech narůstá i počet tzv. komunitních infekcí. Nárůst klostridiových infekcí může být dáván i do souvislosti s rostoucím počtem provedených kolonoskopických vyšetření v ČR – od roku 2009 (204 567 kolonoskopií) do roku 2011 (222 270 kolonoskopií) došlo k nárůstu o 9 %. Od roku 2000 do roku 2011 došlo téměř k dvojnásobnému

nárůstu počtu osob, u kterých byla provedena kolonoskopie (obr. 1, tab. 1). Jiným důvodem nárůstu klostridiových kolitid by mohl být rozvoj, dostupnost a rychlost laboratorních metod – obdobně jako tomu je u nárůstu incidence karcinomu prsu. Nedostačující je množství informací o průběhu a doporučené terapii u pediatrických pacientů (3, 4).

Ve znění vyhlášky č. 437/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce nepodléhá CDI povinnému hlášení, avšak v rámci znění § 62 zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví jsou poskytovatelé léčebné péče povinni CDI hlásit příslušnému epidemiologickému oddělení orgánu ochrany veřejného zdraví (5, 6).

Historie

Jako první *C. difficile* ze střeva novorozence izoloval a popsal Hallam a O'Toole v roce 1935. Bakterii původně pojmenovali *Bacillus difficilis*, což mělo vyjadřovat problémy a těžkosti při jeho izolaci (1, 7). V roce 1978 bylo *C. difficile* označeno jako původce kolitid spojených s užíváním antibiotik. Tato bakterie se běžně vyskytuje v přírodě a odpadních i povrchových vodách. Dalším, stále nepotvrzeným, zdrojem bakterie v komunitním prostředí jsou pravděpodobně domácí zvířata a některé masné produkty (8, 9).



Obr. 1: Screening kolorektálního karcinomu: sledované výkony v časovém trendu.

Zdroj: Májek O. a kol. 2013 (4)

Etiologické agens

Virulence *C. difficile* je dána jeho schopností tvořit rezistentní spóry a produkovat toxiny. Spóry jsou acidorezistentní, tudíž schopny přežít transport přes žaludek do tenkého střeva, kde germinují a vegetativní buňky produkují toxiny (10). V současné době jsou známy tři: toxin A (enterotoxin) poškozující buňky střevního epitelu a snižující účinnost imunitního systému, toxin B (cytotoxin) způsobující nekrózu a ulceraci napadených tkání a vznikem patognomických pablán, třetím je tzv. binární toxin, jehož účinky nejsou v současné době plně známy. Uvažuje se o možném synergickém působení s toxinem A a B za vzniku vážného střevního zánětu (11).

Produkce toxinů A i B je hlavní determinantou virulence CDI, tedy kmeny *C. difficile* neprodukující toxiny onemocnění nevyvolávají (nejdou patogenní). Toxiny A i B jsou přepisovány z lokusu patogenity, který je sestaven z pěti genů – 2 geny pro toxin A (*tcdA*) a toxin B (*tcdB*) a tři regulační geny, z nichž pravděpodobně jeden (*tcdC*) kóduje negativní regulaci transkripce (za normálních okolností brzdí tvorbu toxinů) (11, 12).

Epidemiologie onemocnění

Od poloviny devadesátých let 20. století byla v USA incidence CDI u hospitalizovaných pacientů kolem 30–40 případů na 100 000 obyvatel. V roce 2001 tato incidence vzrostla na 50 případů na 100 000 obyvatel a v roce 2005 až na 84 případů na 100 000 obyvatel (tj. trojnásobný vzrůst oproti incidenci v roce 1996). V Anglii v roce 1991 byla CDI jako primární příčina úmrtí určena u 499 pacientů a v roce 2006 již u 3393 pacientů (11). Spolu se vzrůstající incidencí rostly i obavy z nárůstu závažných a smrtelných průběhů.

Významným byl vývoj situace v kanadském Quebecu v roce 2003, kdy došlo k propuknutí epidemie CDI ve všech hlavních nemocnicích v regionech (12). Tyto významné situace daly podnět k řadě studií a výzkumů. Za zmínku stojí výzkum McDonalda a kol., kteří zkoumali izoláty stolice získané z 8 zdravotnických zařízení v 6 státech (Georgia, Illinois, Maine, New Jersey, Oregon a Pennsylvania) v letech 2000–2003. Zjistili, že zhruba v polovině všech vzorků z 5 zdravotnických zařízení byl

Tab. 1: Přehled exportovaných dat za rok 2011 a srovnání s předchozími roky

Zdravotní výkon	Počet výkonů			
	Rok 2009	Rok 2010	Rok 2011	2011 vs. 2009
Screeningový test na okultní krvácení do stolice	417 364	527 099	527 470	+26 %
Celkem kolonoskopická vyšetření	204 567	229 303	222 270	+9 %
Screeningová kolonoskopie	3 389	10 409	13 800	+307 %
Primární screeningová kolonoskopie	981	3 965	4 323	+341 %
Diagnostická kolonoskopie (vč. neúplných)	200 197	214 929	204 147	+2 %
Endoskopické polypektomie	36 021	42 914	43 300	+20 %
Endoskopická mukózní resekce	–	–	2 396	–
Rektoskopie	–	–	43 721	–
Další výkony stanovení okultního krvácení	84 786	92 249	72 390	–15 %
Celkem	742 738	891 565	911 547	–

Zdroj: Májek O. a kol. 2013 (4)

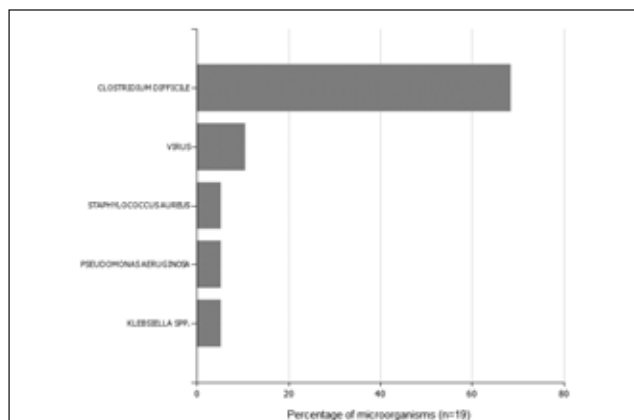
izolován totožný kmen *C. difficile*, který byl detekován i v 82 % všech vzorků stolice získaných během epidemie v Quebecu – tento kmen se vyznačoval hypervirulencí a dodnes se pro něj používá označení 027/NAP1 (North American Pulsed-field 1, ribotyp 027) (11).

Incidence v Evropě je 41/100 000 hospitalizovaných pacientů (13). Jako nejčastější epidemické ribotypy jsou uváděny ribotypy 01, 002, 014 a 078. Studie z roku 2008, zahrnující 34 zemí Evropy, uvedla, že se ribotyp 027 vyskytoval pouze v 5 % všech případů (14). V rámci Evropy byl ribotyp 027 poprvé zaznamenán v roce 2005 v Anglii, krátce poté v Nizozemsku a nemocnicích v dalších evropských zemích (15). V České republice byla provedena ribotypizace pouze u několika desítek vzorků stolice a u většiny byl identifikován ribotyp 596, 017 nebo 176. Zastoupení ribotypů v České republice se nejvíce shoduje se zastoupením ribotypů v Polsku (16, 17). Ribotyp 176 je také někdy označován 027 like, pro jeho podobné biologické vlastnosti s ribotypem 027. Totožný ribotyp byl také identifikován během 2 epidemií, které vypukly v polském Mazovsku v roce 2008 a 2009. Výskyt ribotypu 027 nebyl zatím v České republice potvrzen (18). Ve Spojeném Království prevládá ribotyp 106, v Holandsku ribotyp 078 a v Asii ribotyp 017 (8, 14).

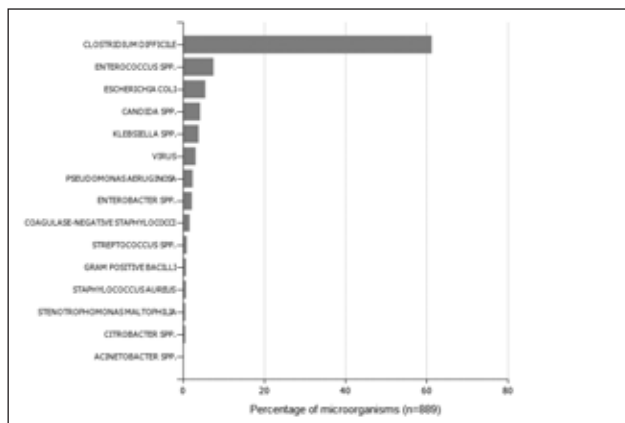
Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí uvádí, že v letech 2011–2012 bylo zastoupení *C. difficile* jako původce nozokomiálních nákaz také velmi významným. V ČR byl tento původce izolován u cca 7 % ($n = 177$) nozokomiálních nákaz (u gastrointestinálních nozokomiálních nákaz cca 70 %, $n = 19$), což odpovídá 5. nejčastějšímu izolátu v souvislosti s průkazem nozokomiálních nákaz. V rámci Evropy pak „klesl“ na 8. příčku, zodpovídá tedy za 5,5 % ($n = 10\,076$) všech nozokomiálních nákaz (u gastrointestinálních nozokomiálních nákaz zodpovídá za cca 62 %, $n = 889$), viz obr. 2–5. Uváděný počet vzorků v souboru (n), také odráží úroveň hlášení nozokomiálních nákaz, potažmo klostriidových kolitid (19).

Patogeneze CDI

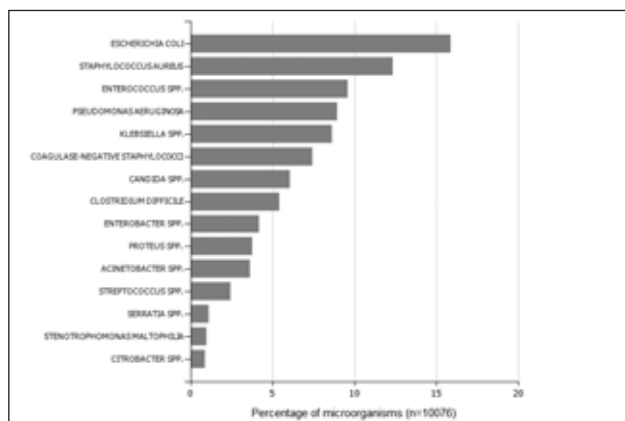
Hypervirulentní kmen byl původně identifikován již v roce 1980 a je charakteristický třemi vlastnostmi – hypervirulencí (zvýšenou produkci toxinu A a B způsobenou ztrátovou mutací v regulačním genu), rezistencí k fluorochinolonom (významná schopnost epidemického šíření vlivem vysoké rezistence vegetativních buněk k antibiotikům a spór k běžným dezinfekčním prostředkům) a produkci binárního toxinu. Kmen NAP1/027 má schopnost inhibovat odstranění mutace v genu *tcdC*, tudíž je tento kmen schopen produkovat až 10krát více toxinů poškozujících střevní tkáň (7, 11, 20). Toxiny se naváží na povrch buněk střevního epitelu, prostoupí do nich a katalyzují glykosylaci cytoplazmatických proteinů



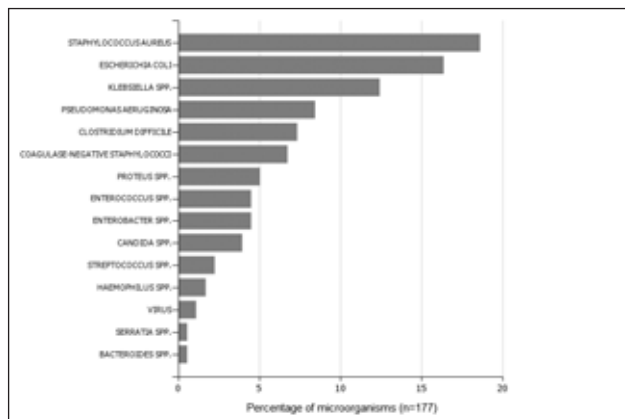
Obr. 2: Nejčastěji izolované mikroorganismy u infekcí spojených se zdravotnickým ošetřováním (gastrointestinální infekce) v ošetrovatelských zařízeních v ČR ($n = 19$).



Obr. 3: Nejčastěji izolované mikroorganismy u infekcí spojených se zdravotnickým ošetřováním (gastrointestinální infekce) v ošetrovatelských zařízeních v EU/EEA (European Economic Area) ($n = 889$). Zdroj: ECDC 2014 (19)



Obr. 4: Nejčastěji izolované mikroorganismy u infekcí spojených se zdravotnickým ošetřováním (všechny typy) v nemocnicích akutní péče v EU/EEA (European Economic Area) ($n = 10\,076$). Zdroj: ECDC 2014 (19)



Obr. 5: Nejčastěji izolované mikroorganismy u infekcí spojených se zdravotnickým ošetřováním (všechny typy) v nemocnicích akutní péče v ČR ($n = 177$). Zdroj: ECDC 2014 (19)

sobenou ztrátovou mutací v regulačním genu), rezistencí k fluorochinolonom (významná schopnost epidemického šíření vlivem vysoké rezistence vegetativních buněk k antibiotikům a spór k běžným dezinfekčním prostředkům) a produkci binárního toxinu. Kmen NAP1/027 má schopnost inhibovat odstranění mutace v genu *tcdC*, tudíž je tento kmen schopen produkovat až 10krát více toxinů poškozujících střevní tkáň (7, 11, 20). Toxiny se naváží na povrch buněk střevního epitelu, prostoupí do nich a katalyzují glykosylaci cytoplazmatických proteinů

rho, což vyústí v buněčnou smrt. Jak bylo již výše zmíněno, kmen NAP1/027 produkuje navíc binární toxin, jehož účinek in vitro je enterotoxický, ovšem jeho role v patogenezi CDI není stále jasná. Uvažuje se, že binární toxin mění povrch epitelů střeva a ovlivňuje tak adhezenci klostridií. Kmeny *C. difficile* produkující pouze binární toxin (bez produkce A a B toxinu) jsou pravděpodobně nepatogenní (10, 11).

Zákeřnost *C. difficile* spočívá v jeho schopnosti tvořit spóry, které jsou nejen mimořádně odolné proti působení běžných dezinfekčních prostředků, ale mají schopnost přežít na různých materiálech až 6 měsíců. Tato vlastnost značně zvyšuje riziko šíření infekce v nemocničním prostředí (21, 23).

C. difficile se běžně vyskytuje ve střevě zdravých lidí. Jeho spóry jsou přítomny ve stolici u 2–5 % zdravé dospělé populace a mezi malými dětmi je až 50 % asymptomatických nosičů. Nejvyšší procento nosičů (až 75 %) je v novorozeneckém věku (13, 24).

Nárůst incidence CDI a vyšší závažnost případů jsou typické zejména pro vyspělé státy, tudíž by se mohlo jednat o další civilizační chorobu (20). CDI je také hlavní příčinou nozokomiálních průjmů v rozvinutých zemích (2).

Podle amerických i evropských studií vzniká až třetina CDI v komunitě, což podporuje hypotézu, že výskyt CDI není vázán jen na prostředí nemocnic, např. ve Velké Británii u CDI vzniklých v komunitním prostředí převažoval ribotyp 106 (20).

Klinický obraz CDI

Při poškození přirozeného bakteriálního prostředí střeva může dojít k přerůstání některých bakteriálních kmenů včetně *C. difficile*. Příznaky klostridiové kolitidy mohou mít široké rozpětí. Počínaje asymptomatickou kolonizací, lehkým přechodným průjemem přes pseudomembranózní kolitidu, toxické megakolon až k perforaci střeva a sepsi. Mezi hlavní příznaky kolitidy je řazen průjem, ileus a toxické megakolon. První z vyjmenovaných, průjem u klostridiové infekce, je definován jako řídká stolice odpovídající V.–VII. typu v Bristolské škále typů stolice (tab. 2). Průjem nebývá profuzní. Stolice nebývá četná a objemná, proto lze tento stav u imobilních pacientů zaměnit za náhle vzniklou inkontinenci stolice (8, 10).

Ileus zde bývá popsán jako narušení střevní průchodnosti. Toxické megakolon je charakterizováno rozšířením střeva spolu s významnou elevací zánětlivých pa-

rametrů. Závažný průběh může být doprovázen i dalšími příznaky – horečkou, známkami šoku a peritonitidy, leukocytózou > 15 000, posunem krevního obrazu doleva, zvýšeným kreatininem aj. (10). Pseudomembranózní kolitida se objevuje nejčastěji mezi 4. a 9. dnem aplikace antibiotik. Výjimkou ale není ani výskyt po prvním dni užívání antibiotik nebo za 4–6 týdnů po ukončení antibiotické léčby.

Klinicky je CDI charakteristická vodnatými průjmy, horečkou, bolestí břicha, křečemi a laboratorními známkami zánětu (zejm. leukocytózou). Ve stolici bývá obvykle okultní krvácení, ne však enteroragie. Nejtěžší případy mohou mít tak rychlý průběh, že se průjem ani nestací rozvinout a pacient upadá do toxického šoku (22, 25).

V literatuře jsou také zmiňovány případy s absencí typických disponujících okolností v anamnéze pacienta, které by obvykle lékaře snáz navedly k diagnóze CDI: až 20 % nemocných v předchorobí neužívá antibiotika a 20 % onemocnění vzniká mimo zdravotnické zařízení, horečka bez průjmu a elevace zánětlivých parametrů, meteorismus a různé stupně břišní bolesti. U CDI ze zánětlivých markerů nejvíce dominuje leukocytóza (20, 22).

Diagnostika onemocnění

Diagnostika CDI se provádí pomocí dvou metod. První, invazivnější, je metoda endoskopická. Slouží k průkazu pseudomembranózní kolitidy, která bývá ve většině případů způsobena právě *C. difficile*. Druhá, častější a méně invazivní metoda je založená na přítomnosti klinických projevů onemocnění a laboratorním průkazu toxigenního kmene ve stolici. Endoskopická metoda byla dříve k diagnostice používána běžně, ale v současnosti je indikována pouze u nejasných nálezů a závažných průběhů onemocnění. Makroskopický obraz nám tedy může pomoci určit závažnost onemocnění, vyvrátit/potvrdit nespecifické kolitidy a přítomnost pseudomembrán, které jsou pro klostridiovou kolitidu patognomické. Sigmoidoskopie, jako diagnostická metoda klostridiové kolitidy není vhodná, protože zhruba 20 % nemocných má patologické změny jen v proximálnějších úsecích kolon (8, 13).

Laboratorní diagnostika klostridiové kolitidy je postavena na průkazu toxinu A a toxinu B ze stolice pacienta. Vzhledem k tomu, že toxin je protein, podléhá rychlé denaturaci, pokud je nesprávně nebo příliš dlouho skladován. Nesprávné nakládání se vzorkem by tedy mohlo vést k falešně negativnímu výsledku.

K nejčastěji používaným metodám k průkazu toxinů v klinické praxi patří enzymové imuno-assay testy (EIA). Jejich plus je nízká cena, časová nenáročnost (2–6 hodin) a vysoká specifita. Ovšem má i nevýhodu – relativně nízkou senzitivitu, což může vést ke vzniku falešně negativních nálezů. Druhým diagnostickým testem je stanovení enzymu typického pro *C. difficile*, tedy glutamátdehydrogenázy (GDH). Tento test je rovněž rychlý (2–6 hodin) a má vysokou specifitu (90–100 %) i senzitivitu (90 %) (13).

Třetí, zdlouhavější metodou je možnost kulturačního vyšetření. Časově je ovšem velmi náročné (24–48 hodin), i když se vyznačuje vysokou senzitivitou. Bohužel detekuje jak toxinogenní, tak netoxinogenní kmeny, a proto musíme kulturační vyšetření vždy doplnit tes-

Tab. 2: Bristolská škála stolice

Typ 1: oddělené, tvrdé hrudky (bobky), podobné ořechu (obtížná pasáž)
Typ 2: tvar jitrnice s naznačeným hrudkováním
Typ 3: tvar jitrnice s rýhami na povrchu
Typ 4: tvar jitrnice či hada, vyhlazená na povrchu a poddajná
Typ 5: hladké hrudky, jasně oddělené okraje (snadná pasáž)
Typ 6: kypré částčky s členitými okraji, kašovitá stolice
Typ 7: vodnatá, bez pevných kousků, úplně tekutá stolice

Zdroj: Lewis SJ a kol. 1997 (34), MUDr.org 2013 (35)

tem na průkaz toxinu. Tato metoda je významná především v epidemiologických studiích k izolaci jednotlivých kmenů bakterie.

Čtvrtou metodou je PCR (polymerase chain reaction) sloužící verifikaci CDI u nejasných výsledků jiných testů. Jedná se o rychlou metodu (60 minut) s prakticky 100% senzitivitou i specificitou. Její nevýhodou je neschopnost rozlišit kolonizaci od infekce, tedy prokázat toxiny produkované bakterií (lze prokázat jen geny pro toxin) (14).

Pátou a poslední metodou, která je stále považována za zlatý standard, je tzv. cytotoxinová assay. Podstatou metody je přímé pozorování cytotoxického účinku toxinu na buněčné kultury fibroblastů. Nevýhodou jsou časová (24–72 hodin) a finanční náročnost.

V rámci surveillance je žádoucí, aby u těžkých CDI byla provedena kultivace stolice s následnou molekulární typizací izolovaného kmene na specializovaném pracovišti (8).

K výše zmiňovaným laboratorním metodám by měla být používána pouze průměrná stolice a od každého pacienta pouze jeden vzorek. Nedoporučuje se provádět opakované testování v průběhu jedné epizody onemocnění, protože výsledek má sloužit především ke stanovení diagnózy, nikoliv ke kontrole léčby (10).

Rizikové faktory pro vznik CDI

Jako u valné většiny nemocí, tak i u CDI jsou v literatuře uváděny rizikové faktory. Mezi hlavní jsou řazeny: užívání antibiotik (linkosamidy, aminopeniciliny, cefalosporiny a fluorochinolony) s následnou střevní dysmikrobií, věk nad 65 let a hospitalizace (riziko kolonizace stoupá s délkou hospitalizace a odvíjí se od místní epidemiologické situace). Dalšími jsou polymorbidita, poruchy imunity (celkové i slizniční střevní), chirurgické zákroky na zažívacím traktu, onkologické onemocnění (8, 14, 21).

Úskalím léčby CDI jsou těžký průběh a rekurence (i vícečetná), která vzniká při přetrvávající dysmikrobií ve střevě a novým pomnožením toxigenního kmene z přeživších spór. Literatura uvádí, že riziko vzniku recidivy po první epizodě může dosahovat až 20 %, po vzniku první recidivy až 40 % a po prodělání dvou a více recidiv je riziko vzniku další recidivy až 60 %. Rizika vzniku recidiv při léčbě vancomycinem (18,4 %) a metronidazolem (20,2 %) jsou obdobná (11, 22).

Rizikovými faktory pro těžký průběh onemocnění je věk pacienta nad 65 let, současným rizikovým faktorem pro závažný průběh a rekurenci je polymorbidita a anamnéza hospitalizace v předešlých 4 týdnech. I užívání inhibitorů protonové pumpy (IPP) se jeví rizikovým pro vznik rekurence (14, 22).

Terapie a prognóza

Kurativní terapie u CDI se odvíjí od tíže onemocnění, věku pacienta a jeho komorbidit. Terapii lze považovat za úspěšnou, dojde-li po 3 dnech léčby k poklesu četnosti stolic za den, dojde-li k úpravě její konzistence, k absenci příměsi hlenu a nedojde-li k rozvoji nových příznaků těžké kolitidy. V případě, že tato kritéria nebudou splněna, je léčba považována za neúspěšnou (8).

K léčbě CDI se dle doporučení ČLS JEP užívá metronidazol, vancomycin nebo jejich kombinace. Užívají se k léčbě CDI již od konce roku 1970, tedy od doby, kdy byla CDI poprvé popsána. Gramáž dávky, frekvence podání, způsob podání a délka léčby se odvíjí dle závažnosti onemocnění a počtu rekurencí. U těchto medikamentů je třeba si uvědomit pár faktů.

Podáváme-li vancomycin intravenózně, neproniká do střeva, a proto musíme zvolit cestu perorální. Pokud ani perorální cesta není uskutečnitelná, lze ho podat nazogastickou/nazojejunální sondou (dávkování je stejné jako perorální medikace) a/nebo ve formě klyzmat. U metronidazolu je tomu jinak. I při intravenózním podávání se vylučuje do střeva a lze ho tedy podávat jak intravenózně, tak perorálně. Obě formy podání mají stejné dávkování.

Léčba první epizody nebo první rekurence CDI je následující. Ukončit dosavadní antibiotickou léčbu, pokud to stav pacienta dovolí. Zahájit léčbu metronidazolem v dávce 500 mg třikrát denně (p.o. nebo i.v.) po dobu 10–14 dní nebo v případě špatné snášenlivosti léčby pacientem lze použít dávkování 250 mg každých šest hodin. Úskalím kratšího intervalu podávání terapeutik by mohla být špatná spolupráce u ambulantně léčených pacientů (8, 22, 23).

V případě těžké formy první epizody nebo rekurence CDI je doporučeno podávat 125 mg vancomycinu 4krát denně p.o. nebo v kombinaci s intravenózním podáním 500 mg metronidazolu 3krát denně. Léčba by měla trvat po dobu 10–14 dní. Vancomycin, jako 1. volba léčby těžké formy onemocnění, je doporučena mnoha odbornými společnostmi a podpořena výstupy z nedávné kontrolované studie, která srovnávala efektivitu léčby metronidazolem a vancomycinem u 172 pacientů. Obě farmaka sice vykazovala obdobnou účinnost u mírné formy infekce, ale v případě těžké formy již byla léčba vancomycinem výrazně účinnější než léčba metronidazolem (97 % vs. 76 %, $p = 0,02$). Obdobné výsledky byly dosaženy u dalších studií (11).

V terapii druhé a vícenásobné rekurence nebo v případě první rekurence u pacienta s významnými rizikovými faktory je doporučeno podávat medikamenty jako v případě první epizody a první rekurence. Rozdíl je jen v tom, že po uplynutí doby léčby (10–14 dní) lze pokračovat v podávání sestupného dávkování vancomycinu, např. 125 mg 1. týden 2krát denně, 2. týden 1krát denně, 3. týden 1krát obden a 4. týden 1krát každý třetí den. Sestupné dávkování je vhodnější k ambulantní léčbě CDI, protože nehrozí při jeho častějším užívání riziko šíření vancomycin-rezistentních enterokoků (VRE) (8).

Pokud bude pacientova léčba komplikována rozvojem toxického megakolonu, tak je nejvhodnější zahájit léčbu vancomycinem ve formě klyzmat (500 mg v 50–200 ml fyziologického roztoku po 4–12 hodinách) a metronidazolem intravenózně v dávce 500 mg 3krát denně. Při progresi toxického megakolonu (leukocytóza $> 30\,000 \times 10^6/l$ a elevace hladiny laktátu v séru $> 3,5 \text{ mmol/l}$) je na místě z vitální indikace provést kolektomii. Pokud se bude s kolektomií otálet, může dojít k elevaci již tak výrazné leukocytózy ($> 50\,000 \times 10^6/l$) a laktémie ($> 5 \text{ mmol/l}$), že smrtelnost může eskalovat až na 50 % a to i při provedení kolektomie. V rámci CDI je kolektomie indikována při perforaci tračníku, rozvoji střevní neprůchodnosti a sepse s multiorgánovým selháním nereagujícími na antibiotickou léčbu (8).

Zahraniční studie provedené před rokem 2000, které se zaměřovaly na účinnost léčby CDI, přišly se závěrem, že kumulativní míra selhání léčby metronidazolem a vancomycinem jsou prakticky shodné (2,5 % a 3,5 %). Ovšem po roce 2000 je hlášena podstatně vyšší míra selhání při léčbě metronidazolem (18,2 %). Zářným příkladem je situace klostridiové epidemie v kanadském Quebecu, kdy léčba metronidazolem selhala u 26 % pacientů a délka léčby metronidazolem byla významně vyšší než při léčbě vancomycinem (4,6 dní vs. 3,0 dní, $p < 0,001$) (11).

I když zahraniční studie upozorňují na existenci kmenů *C. difficile* rezistentního na metronidazol, u nás je výskyt tohoto kmene spíše vzácný a není důvod měnit přístup k léčbě CDI tímto antibiotikem.

V současné době se objevují možné alternativy léčby CDI.

První z nich je léčba probiotiky (*Lactobacillus* a *Saccharomyces boulardii*), která se často používá při redukci mírných forem postantibiotických průjmů a při prevenci rekurencí CDI. Jejich účinnost je rozporuplná. Jedině u léčby kvasinkami *Saccharomyces boulardii* je prokazatelný přínos, bohužel je u takto léčených imunokompromitovaných pacientů popsán rozvoj systémové mykotické infekce. Probiotika nejsou jako samostatná léčba aktivní infekce účinná (11, 22, 26).

Dalším příkladem je intravenózní podávání roztoku imunoglobulinů (IVIG) u těžkých forem a opakovaných rekurencí CDI. O jeho pozitivním vlivu na průběh CDI se zmiňují ojedinělé kazuistiky, avšak dodnes není jeho používání podloženo žádnou kontrolovanou studií.

Poslední v řadě je fekální transplantace. Již v roce 1978 popsal Seal a kol., že podávání netoxinogenních *C. difficile* může být prevencí před infekcí toxinogenními kmeny. U lidí se používá filtrát vytvořený ze stolice, nejlépe členů rodiny, který neobsahuje toxinogenní kmeny. V počátku jsou pacienti 10–14 dní léčeni vancomycinem (perorálně 125 mg 4krát denně). Následně je filtrát vpravován do střeva nemocného cestou nasojejunální sondy nebo provedením kolonoskopie či klyzmatu. Účinnost této terapeutické metody je podložena celkem 13 případovými studiemi od roku 1958 do roku 2008. Dle zahraniční literatury je účinnost této metody minimálně v 90 % případů. Tato metoda léčby rekurentních případů CDI je velmi slibná, i když zůstává mnoho otázek kolem její bezpečnosti a dlouhodobého efektu. Bylo by třeba provést větší randomizované klinické studie k potvrzení účinnosti a stanovení indikace. V České republice je účinnost transplantace stolice ověřována v několika zdravotnických zařízeních (8, 11, 14).

Jako alternativu antimikrobiální léčby lze v současnosti použít syntetizované makrolytické antibiotikum Fidaxomicin, které je vhodné k léčbě všech forem i rekurencí CDI. Toto antibiotikum je *in vitro* až 8krát účinnější než vancomycin a má selektivní účinek na *C. difficile*, tudíž ostatní střevní mikroflóru ovlivňuje minimálně a při jeho užívání nehrozí vznik rezistence enterokoků (jako u vancomycinu). Další výhodou Fidaxomicinu je o 50 % nižší riziko vzniku rekurencí ve srovnání s vancomycinem. Dávkování je perorální v množství 200 mg 2krát denně po dobu 10 dní. Dalšími zmiňovanými alternativami jsou rifaximin, tigecyclin a teicoplanin (8).

Vzhledem k tomu, že většina CDI je iatrogenního nebo nozokomiálního původu, zůstává základem primární prevence a pečlivý výběr antimikrobiální léčby.

Nejlépe, pokud je to možné, se jejímu použití zcela vyhnout (11, 22).

Prevence a profylaxe

Prevence vzniku CDI, surveillance a prevence šíření již vzniklé CDI jsou základní opatření pro kontrolu infekcí způsobených *C. difficile* ve zdravotnickém zařízení. V prevenci vzniku CDI je základem restrikce užívání rizikových antibiotik (cefalosporinů, aminopenicilinů, linkosamidů a fluorochinolonů), podávání probiotik a kolitická dieta.

V rámci surveillance je nejdůležitějším zavést kvalitní diagnostiku CDI. Oddělení, která hospitalizují rizikové pacienty a/nebo oddělení, na kterých se již CDI vyskytla, by měla udržovat zvýšenou pozornost. Mezi riziková oddělení patří chirurgie, ortopedie, onkologie, jednotky intenzivní péče a léčebny dlouhodobě nemocných.

Evropské středisko pro prevenci a kontrolu infekcí (ECDC) navrhlo doporučení k omezení šíření *C. difficile* v zařízeních poskytující zdravotní péči. Mezi tato doporučení je na první místo řazena včasná diagnóza CDI. Dalšími jsou dohled nad případy CDI, vzdělávání zdravotnického personálu a úklidových sil, stejně jako edukace pacientů a jejich návštěv, provedení izolačních opatření u pacienta, dbání na hygienu rukou personálu i pacienta, používání osobních ochranných pracovních prostředků, důkladný úklid a čištění zdravotnického vybavení, zodpovědná antibiotická léčba a specifická opatření v ohnisku nákazy (1).

Izolační opatření spočívají ve vymezení a viditelném označení pokoje, nachystání OOPP (osobních ochranných pracovních prostředků), bez jejichž použití nesmí personál vstupovat na pokoj pacienta (ústenka, čepice, plášť, rukavice a alkoholová dezinfekce na ruce), v dezinfekci okolního prostředí a individualizaci pomůcek, např. tonometr, podložní mísa, močová láhev, teploměr, převazový materiál apod. Vstupovat na izolační pokoj by měl jen vyčleněný personál, transport pacienta (v rámci jednoho zdravotnického zařízení i mimo něj) by měl být minimalizován. Veškeré denní úkony prováděné v izolačním pokoji (podávání stravy, vizita, úklid apod.) zařadit jako poslední. Pro úklid izolačního pokoje jsou vyčleněny úklidové pomůcky, které se používají pouze k úklidu izolačního pokoje. Izolace pacienta by měla zahrnovat samostatný pokoj s toaletou (při splachování zavírat poklop toalety – prevence vzniku infekčního aerosolu) (27–29).

Mechanické mytí rukou (MMR) – při výskytu CDI provést vždy po sejmutí rukavic pomocí mýdla a vody. Po umytí rukou a dokonalém osušení rukou jednorázovou papírovou utěrkou lze použít alkoholový dezinfekční prostředek (29, 30).

Hygienická dezinfekce rukou (HDR) – nejčastěji se provádí alkoholovými dezinfekčními prostředky. Alkoholy mají výbornou germicidní účinnost proti grampozitivním i gramnegativním vegetativním bakteriím (vč. multirezistentních kmenů). Jejich nevýhodou je absence účinnosti proti bakteriálním spórám či oocystám protozoí a omezená účinnost proti některým neobaleným virům. Účinnost dezinfekčních prostředků se značí písmeny A, B (O⁻, O⁺), C, T, M, V, H a P (tab. 3) (27, 28). Koncentrace alkoholu bývá v rozmezí 70–80 % obj. (eta-

nol, n-propanol, isopropanol). Tyto roztoky alkoholu jsou účinné proti norovírům, rotavírům, adenovírům, rinovírům, virům hepatitidy A a enterovírům. Etanol obecně prokázal vyšší účinnost proti virům než isopropanol (30).

Ve zdravotnictví se objevily obavy vzhledem k nedostatečnosti účinku alkoholových dezinfekčních přípravků na spóry *C. difficile*. Přestože tyto prostředky nemusí být účinné, nepotvrdilo se, že by vyvolávaly nárůst klostridiových kolitid (29, 30).

Péče o endoskopy

K potřebné dekontaminaci použijeme dvojstupňovou dezinfekci. Dříve se používal roztok 2% glutaraldehydu aktivovaného 0,3% NaHCO₃ na dobu 15 minut. Bohužel spektrum účinnosti zahrnovalo pouze usmrcení běžných patogenů a vegetativních forem sporulujících bakterií, nikoliv spór a dalších odolných agens. Přelomové bylo zavedení orthoftalaldehydu, návrat ke kyselině peroctové (redukce spór až o 6 logaritmických řádů za 2 minuty při teplotě 50 °C), okyselené (superoxidované) vodě a v cizině používání chlórdioxidu. V současnosti je v péči o endoskopy preferováno používání mycích a dezinfekčních zařízení, neboť při ručním postupu je podstatně vyšší riziko přenosu infekčních agens a ruční postup nelze validovat. Navíc chemicko-termická dezinfekce v mycích přístrojích probíhá v uzavřeném systému.

Postup ruční dvojstupňové dezinfekce je následující: ihned po použití otřeme přístroj mulem navlhčeným v dezinfekčním prostředku s minimálně virucidní účinností a přístroj následně ponoříme do dezinfekčního prostředku (s minimálně virucidní účinností, u pacienta s CDI do roztoku se sporicidní účinností). Po uplynutí expoziční doby (stanovena výrobcem) přístroj vytáhneme a provedeme mechanickou očistu. Následuje druhý stupeň dezinfekce: přístroj opět naložíme do roztoku (nyní se širším spektrem účinnosti, u CDI sporicidní účinností), opět ponecháme roztok po potřebnou dobu působit a na závěr endoskop opláchneme čistou vodou. Otření endoskopu nelze považovat za první stupeň dezinfekce. Endoskop lze uchovat po dobu 8 hodin (překrytý sterilní rouškou) nebo i déle (uložený do ka-

zety či speciální skříně). Po uplynutí expirační doby je nutné zopakovat druhý stupeň dezinfekce (31).

Dezinfekce ploch a povrchů – veškeré plochy a povrchy na izolačním pokoji u pacienta s CDI je třeba dezinfikovat sporicidními dezinfekčními roztoky a nechat plochy zaschnout, neutírat je do sucha (např. Meliseptol rapid). Nejméně 2krát denně a dále dle potřeby (29).

Dezinfekce kůže, ran a sliznic – dezinfekci opět provádět sporicidním dezinfekčním roztokem. Je důležité dodržet expoziční dobu – tedy do zaschnutí roztoku (např. Braunol). Zvláštní pozornost při výskytu CDI vyžadují podložní mýsy a močové láhve. Ruční vyplachování a dezinfikování v improvizovaných podmínkách představuje nebezpečí vzniku a šíření biologického aerosolu. Na JIP, urologii, LDN a dalších odděleních s imobilními pacienty by měly být používány vyplachovací a dezinfekční zařízení (myčky podložních mís) nebo jednorázové podložní mýsy a močové láhve. Štětky a kartáče k čištění toalet by se měly ukládat do dezinfekčního roztoku, který se pravidelně mění (31).

Zásady dodržování bariérové ošetrovatelské péče:

- Před vstupem do izolačního pokoje: Měli bychom vždy použít OOPP, které by měly být před pokojem stále k dispozici. Nejprve bychom měli provést HDR alkoholovým dezinfekčním prostředkem, obléknout si plášť, následně ústenku, čepici a rukavice.
- Během výkonu práce: Na pokoji by měly být k dispozici jednorázové rukavice i alkoholová dezinfekce na ruce (nejlépe v dávkovačích zavěšených na lůžku pacienta či na stěnách pokoje), použité pomůcky se dekontaminují přímo na pokoji v dezinfekčním roztoku se sporicidní účinností, jednorázové pomůcky se vyhazují do nádob určených pro infekční odpad. Všechny nástroje či přístroje sestávající z více částí musí být rozloženy, aby se všechny při ponoření naplnily dezinfekčním prostředkem. Použité prádlo a lůžkoviny se ukládají do igelitových pytlů označených „infekční prádlo“.
- Před odchodem z pokoje: Veškeré OOPP si sundáme těsně před výstupem z pokoje a vyhodíme do příslušných nádob s víkem (označené „infekční odpad“). Následně provedeme MMR a HDR. Z pokoje nesmíme vynášet žádné pomůcky, pokud neprošly fází dekontaminace (29, 31, 32).

Tab. 3: Účinnost dezinfekčních prostředků

Spektrum účinnosti	Popis
A	Usmrcení vegetativních forem bakterií a mikroskopických kvasinkových hub
(A)	Snížení počtu vegetativních forem bakterií a mikroskopických hub
B	Virucidní účinek na široké spektrum virů (včetně malých neobalených)
(B)	Omezená virucidní účinnost (na obalené živočišné viry, účinnost na HBV/HIV potvrzena)
O ⁻	Virucidní na neobalené viry
O ⁺	Virucidní na obalené viry
C	Inaktivace bakteriálních spór
T	Usmrcení mykobakterií komplexu <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
M	Usmrcení potenciálně patogenních mykobakterií
V	Usmrcení mikroskopických vláknitých hub
H	Usmrcení vývojových stadií helmintů
P	Usmrcení vývojových stadií protozoí

Zdroj: Melicherčíková V. a kol. 1994 (27), Podstatová H. a kol. 2009 (28)

Ošetřující personál by neměl zapomínat na hlavní zásady zvýšeného bariérového režimu – používání ochranných pracovních pomůcek (zejm. rukavice), upřednostňovat mechanické mytí rukou před alkoholovou dezinfekcí (podporuje germinaci spór). V případě výskytu CDI u více pacientů, se v ideálním případě nedoporučuje ukládat je na stejný pokoj. Hrozí zvýšené riziko reinfekcí. Po propuštění pacienta/pacientů je nutno pokoj řádně vydezinfikovat (všechny plochy a povrchy, přístroje a předměty) dezinfekčním prostředkem se sporicidním účinkem. Nakažlivost CDI je spojená s existencí průjmů, proto lze izolační pokoj zrušit po jejich vymizení a už není třeba provádět mikrobiologické vyšetření stolice na možné nosičství (8, 33).

Závěr

Prevalence enterokolitid vyvolaných *C. difficile* je narůstajícím problémem ve zdravotnických zařízeních nejen v České republice, ale i v celé Evropě. Situaci dramatičuje nejen výskyt hypervirulentního kmene v několika evropských zemích a tedy možnost jeho výskytu v České republice, ale i zvyšující se počet komunálních klostridiových enterokolitid.

Enterokolitida postihuje zejména pacienty nad 65 let, imunodeficitní a jejichž organismus je sužován mnoha dalšími chorobami. Pro takovéto pacienty může mít průběh infekce i fatální následky, v lepším případě pacientovi pouze prodlouží dobu hospitalizace, což s sebou nese vysoké finanční důsledky pro zdravotnická zařízení. Vzhledem k vzrůstající střední délce života evropské i české populace lze očekávat, že v následujících desetiletích dojde nejen k nárůstu rizikové populace, ale i incidence onemocnění. Nárůst klostridiových kolitid lze spojovat i se snadnějšími, dostupnějšími a rychlejšími diagnostickými metodami, čímž stoupá nejen počet vyšetřených pacientů/vzorků, ale současně i počet pozitivních nálezů. Evropské centrum pro prevenci a kontrolu infekcí apeluje na pravděpodobnost až dvojnásobného vzrůstu současných nákladů v následujících 4 dekádách.

Dostupná léčba CDI se zaměřuje především na zachování vlastní střevní mikroflóry a zvýšení imunologické odpovědi organismu. Bohužel zatím nedokáže zabránit vzniku a šíření infekce, včetně vzniku rekurencí. Nejdůležitější složkou v prevenci vzniku a šíření enterokolitidy tedy zůstává nejen řádné dodržování zásad zvýšeného bariérového režimu u nemocných a personálu, ale i zodpovědná preskripce antimikrobiálních preparátů především pacientům s pozitivní anamnézou klostridiové enterokolitidy a pacientům vysokého věku.

LITERATURA

- European Centre for Disease Prevention and Control. Clostridium difficile infection. Basic fact [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 [cited 2013 Oct 4]. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/clostridium_difficile_infection/Pages/basic_facts.aspx.
- Bátovský M. Clostridium difficile - narůstající hrozba? Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2012 [cit. 13. července 2014];66(6):438-43. Dostupné z: http://www.csgh.info/dwnld/gh_2012_6_438_443.pdf.
- Schutze GE, Willoughby RE; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile infection in infants and children. Pediatrics. 2013 Jan;131(1):196-200.
- Májek O, Daneš J, Zavoral M, Dvořák V, Seifert B, Dušková J, et al. Stav screeningových programů zhoubných nádorů v České republice a metodika adresného zvaní občanů [Internet]. Brno: Masarykova univerzita; 2013 [cit. 12. července 2014]. Dostupné z: <http://www.iba.muni.cz/screening/>.
- Vyhláška č. 275/2010 Sb., kterou se mění vyhláška č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Sbírka zákonů ČR [Internet]. 2010 [cit. 12. července 2014];částka 103:4034-65. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/sb103_10_1_novela.pdf.
- Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Sbírka zákonů ČR. 2000;částka 74:3622-62.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2433-41.
- Beneš J, Husa P, Nyč O. Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané Clostridium difficile [Internet]. Praha: ČLS JEP; 2012 [cit. 12. července 2014]. Dostupné z: <http://www.infekce.cz/dokument1.htm#Standardy>.
- Masaříková M, Smola J. Clostridium difficile - associated disease u prasat. Zprávy CEM [Internet]. 2007 [cit. 12. července 2014];16(10-11):489. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/clostridium-difficile-associated-disease-u-prasat>.
- Škapová T. Aktuálně o problematice Clostridium difficile. Zpravodaj CKL ZÚ [Internet]. 2011 [cit. 12. července 2014];7(2):5-6. Dostupné z: http://www.zuova.cz/Content/files/zpravodaj_ckl/zpravodajckl201102.pdf.
- Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile - more difficult than ever. N Engl J Med. 2008 Oct 30;359(18):1932-40.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 2005 Sep 24;366(9491):1079-84.
- Zela O, Vítek P. Infekce Clostridium difficile - stav v roce 2012. Med Praxi. 2012;9(10):391-4.
- Vojtilová L. Rizikové faktory rekurentního a těžkého průběhu kolitidy vyvolané infekcí Clostridium difficile [disertační práce]. Brno: Masarykova univerzita; 2014.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al.; ECDIS Study Group. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):63-73.
- Bielaková K, Weber P, Matějovská-Kubešová H, Ševčíková A, Vrba M, Kolářová M, et al. Onemocnění vyvolané Clostridium difficile u geriatrických nemocných. Čas Lék Čes. 2011;150(6):334-8.
- Malinová A. Výskyt a molekulární typizace kmenů Clostridium difficile v České republice [diplomová práce] [Internet]. Praha: Univerzita Karlova; 2012 [cit. 12. července 2014]. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/detail/99613/?lang=cs>.
- Nyč O, Pituch H, Matějková J, Obuch-Woszczatynski P, Kuiper EJ. Clostridium difficile PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. Lancet. 2011 Apr 23;377(9775):1407.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Microorganisms and antimicrobial resistance in HAIs. Percentage of Acinetobacter baumannii isolates non-susceptible to carbapenems in HAIs in acute care hospitals, ECDC PPS 2011-2012 [Internet]. Stockholm: European Centre for Di-

- sease Prevention and Control; 2014 [cited 2014 March 11]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/hai-pps-database-microorganisms-antimicrobial-resistance.aspx.
20. Beneš J, Sýkorová B. Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*. Zpráva z kongresu ICAAC 2006. Klin Mikrobiol Infekč Lék. 2006; 12(6):247-51.
 21. Lígová A, Matuška M, Feltl D, Mrázková P. Clostridiová enterokolitida u onkologického pacienta - naše zkušenosti. In: Žaloudík J, Vyzula R, editoři. Edukační sborník: XXXII. Brněnské onkologické dny a XXII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2008. s. 166-7.
 22. Beneš J, editor. Infekční lékařství. Praha: Galén; 2009.
 23. Bielaková K, Matějovská Kubešová H, Weber P. Úskalí antibiotické terapie s ohledem na střevní záněty. Medical Tribune [Internet]. 2012 [cit. 12. července 2014];8(7). Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/26409>.
 24. Baroňová I, Šípková E, Krystová L. Postantibiotická pseudomembranózní enterokolitida způsobená bakterií *Clostridium difficile*. Pediatr Praxi. 2011;12(5):344-6.
 25. Urbánek K. Nežádoucí účinky antibiotik na gastrointestinální trakt. Klin Farmakol Farm. 2003;17(2):92-5.
 26. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. Int Microbiol. 2004 Mar;7(1):59-62.
 27. Melicherčíková V a kol. Dezinfekce a sterilizace ve zdravotnictví: aktuální přehled. Praha: Grada Avicenum; 1994.
 28. Podstatová H. Základy epidemiologie a hygieny. Praha: Karolinum; 2009.
 29. Směrnice: Opatření k zamezení přenosu nákazy při výskytu infekční gastroenteritidy. Sbíрка vnitřních předpisů KNTB. 2012;(SM-023).
 30. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Souhrn Směrnice SZO Hygiena rukou ve zdravotnictví: první globální výzva ke zvýšení bezpečnosti pacientů Čistá péče je bezpečnější [Internet]. Praha: MZČR; 2011 [cit. 12. března 2014]. Dostupné z: http://www.sneh.cz/_soubory/_clanky/107.pdf.
 31. Šrámová H a kol. Nozokomiální nákazy. 3. vyd. Praha: Maxdorf; 2013.
 32. Směrnice: Prevence nozokomiálních nákaz. Sbíрка vnitřních předpisů KNTB. 2012;(SM-020).
 33. Metodický postup. Kontrola výskytu importovaných případů kolonizace a/nebo infekce enterobakteriemi produkujícími karbapenemázu (CPE - Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae). Věstník MZ ČR [Internet]. 2012 [cit. 12. července 2014];částka 8:10-9. Dostupné z: http://mzcr.cz/Legislative/dokumenty/vestnik-c8/2012_6865_2510_11.html.
 34. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol. 1997 Sep;32(9):920-4.
 35. Lékařské klasifikace, online kalkulačky, skóre, tabulky, MKN. Bristolská škála typů stolice [Internet]. MUDr. org [cit. 4. října 2013]. Dostupné z: <http://www.mudr.org/web/bristol-ska-skala-typu-stolice>.

Došlo do redakce: 13. 12. 2013

Přijato k tisku: 12. 3. 2014

*Mgr. Jana Štěpánová
Krajská nemocnice Tomáše Bati, a. s.
Havlíčkovo nábreží 600
762 75 Zlín
E-mail: jana.stepanova@bnzlin.cz*