

Evropská surveillance infekcí *Clostridium difficile* a možnosti její implementace v České republice

European surveillance of *Clostridium difficile* infections and the possibility of implementing it in the Czech Republic

Vlastimil Jindrák, Václav Vaniš, Dana Hedlová, Jana Prattingerová, Barbora Macková

Souhrn • Summary

Byl proveden odhad výskytu infekce *Clostridium difficile* (CDI) v České republice na základě dat pocházejících z evropských epidemiologických studií (pracovní skupiny v rámci ESCMID, ECDC), z evropských a národních bodových prevalenčních studií a z národní databáze infekčních nemocí (pasivní hlášení). Počet případů CDI na národní úrovni lze odhadnout v rozmezí 5 000 až 10 000 ročně. Počet zemřelých na CDI lze odhadnout na 250 až 350 osob ročně (podle publikovaných údajů atributivní mortality udávané mezi 6-7%). Mikrobiologická surveillance včetně ribotypizace 460 kmenů *Clostridium difficile* odeslaných z 23 nemocnic v roce 2015 ukázala významný podíl kmenů vysoce virulentního PCR ribotypu 176 (24,3%). Aby mohla být zlepšena prevence a kontrola této ohrožující nemoci, je ve vztahu k těmto epidemiologickým datům zavedení evropské surveillance CDI v České republice vysokou prioritou. V textu je představen protokol evropské surveillance CDI a koordinace národního systému surveillance zajišťovaného Národním referenčním centrem pro infekce spojené se zdravotní péčí (Státní zdravotní ústav).

The estimation of the prevalence of Clostridium difficile infections (CDI) in the Czech Republic (CR) was done using data from several European epidemiological studies (ESCMID study groups, ECDC), European and national point prevalence surveys, and the national infectious diseases database (passive reporting). The numbers of CDI cases in the CR are expected to range from 5000 to 10 000 per year. The numbers of deaths associated with CDI are estimated to be from 250 to 350 per year (according to the published data on attributable mortality, ranging from 6 to 7%). Microbiology surveillance including PCR ribotyping of 460 Clostridium difficile strains referred from 23 Czech hospitals in 2015 assigned an important proportion of strains to highly virulent PCR ribotype 176 (24.3%). In the context of these background epidemiological data, the implementation of the European CDI surveillance is a high priority in the CR, a crucial step to achieve more effective prevention and control of this possibly life-threatening disease in Czech hospitals. The European CDI surveillance protocol and coordination of the national CDI surveillance system by the National Reference Centre for Healthcare-Associated Infections (National Institute of Public Health) are presented.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2016; 25(4): 131–135.

Klíčová slova: Infekce *Clostridium difficile*, surveillance, infekce spojené se zdravotní péčí
Keywords: *Clostridium difficile* infection, surveillance, healthcare associated infections

ÚVOD

Infekce *Clostridium difficile* (CDI) představuje důležitý klinický i epidemiologický problém, zejména v posledních 10 až 15 letech, kdy se objevují tzv. hypervirulentní ribotypy tohoto původce, které vyvolávají závažné formy onemocnění s vyšší mortalitou a tendencí k epidemickému šíření v nemocnicích, v regionech i na úrovni států a kontinentů. Celosvětově se považuje za největší hrozbu PCR ribotyp 027, který se poprvé objevil přibližně před 15 lety v Quebecu v Kanadě. Odtud se postupně rozšířil do USA a do Evropy, kde mezi roky 2003 až 2005 intenzivně zasá-

hl nemocnice ve Spojeném Království i v několika dalších zemích. V britských nemocnicích tehdy vznikaly explozivní epidemické epizody postihující desítky hospitalizovaných pacientů, u nichž často docházelo k závažnému klinickému průběhu s vysokou mortalitou. Od druhé poloviny minulého desetiletí se v evropském kontextu tímto problémem intenzivně zabývá pracovní skupina při Evropské společnosti klinické mikrobiologie a infekčních nemocí (ESCMID) a Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) ve Stockholmu. Ve spolupráci těchto dvou institucí vznikla standardní metodika surveillance CDI, kterou chceme v tomto textu stručně představit. (1,2)

EPIDEMIOLOGIE CDI V ČESKÉ REPUBLICE

– dostupná data a kvalifikované odhady

Pasivní hlášení případů průjmových onemocnění s etiologií *Clostridium difficile*. Do systému EPIDAT se hlásí

případy enteritid, kde se jako původce infekce uvádí také *Clostridium difficile*. V roce 2015 bylo registrováno 5163 takových případů, což je přibližně třetina hlášených salmonelóz a čtvrtina kamylobakterióz, jako nejčastějších bakteriálních průjemových onemocnění (4). Údaje v tomto systému neobsahují informaci o nemocnici, kde byl případ zjištěn, nepoužívá se standardní definice případu, neprovádí se základní klasifikace případů (komunitní či nozokomiální původ), nejsou k dispozici vhodné denominátory, což jsou skutečnosti podstatně omezující možnosti provádění potřebných epidemiologických analýz CDI. Není také zřejmé, a ani spolehlivě ověřitelné, jestli systém pasivního hlášení poskytuje alespoň reálné kvantitativní údaje o výskytu CDI v České republice v absolutních číslech.

Typizace kmenů z terénních mikrobiologických laboratoří. Specializovaná laboratoř v Ústavu lékařské mikrobiologie Fakultní nemocnice v Motole provádí, díky několikaleté grantové podpoře, typizaci kmenů *Clostridium difficile* odesílaných z nemocničních pracovišť klinické mikrobiologie. Podle údajů publikovaných na letošním Evropském kongresu klinické mikrobiologie a infekčních nemocí (ESCMID) v Amsterdamu byl v roce 2015 určen PCR ribotyp, toxintyp a vyšetřena citlivost k vybraným antibiotikům u 460 kmenů *Clostridium difficile* odeslaných z 23 nemocnic České republiky. Identifikováno bylo 57 různých PCR ribotypů. Převládající byl v Evropě běžný PCR ribotyp 001 (podíl 34,2 %) a endemický PCR ribotyp 176 (podíl 24,3 %), ostatní PCR ribotypy měly výrazně heterogenní zastoupení bez dílčí dominance kteréhokoliv z nich (5). Hypervirulentní PCR ribotyp 176 se podle dosavadních znalostí vyskytuje v České republice a částečně také v Polsku. Významný je vlastnostmi velmi podobnými PCR ribotypu 027 (toxigenita, virulence) a v našich podmínkách představuje nejzávažnější epidemiologickou hrozbu.

Výsledky bodových prevalenčních studií. Evropská bodová prevalenční studie zaměřená na infekce spojené se zdravotní péčí a používání antibiotik v nemocnicích poskytujících akutní lůžkovou péči (7,8), která proběhla v letech 2011–2012, určila průměrný podíl CDI na všech případech infekcí spojených se zdravotní péčí v Evropě na 3,7%. V různých zemích se však podíl této infekce relativně lišil. V České republice, která však neměla reprezentativní vzorek nemocnic (zúčastnilo se pouze 14 nemocnic různého typu), byl podíl CDI 6,8%. Rozmezí v jednotlivých zemích se pohybovalo od 0,0 (Bulharsko) do 11,3% (UK a Wales). Středoevropské země s výjimkou Slovenska patřily mezi státy s relativně vyšším podílem CDI nozokomiálního původu (Rakousko 5,9%, Německo 7,0%, Maďarsko 10,8%, Polsko 4,6%, Slovensko 1,2%). Česká bodová prevalenční studie 2015 (PPS-CZ-2015), která byla provedena metodikou ECDC (7) ve 32 nemocnicích různého typu na přelomu roku 2015 a 2016 (v reprezentativním vzorku), určila podíl případů CDI nozokomiálního původu na 5,8% (počítáno na počet pacientů s alespoň jedním případem infekce spojené se zdravotní péčí) (9).

Atributivní mortalita (attributable mortality). Hrubá mortalita (crude mortality) uváděná v souvislosti s CDI je vy-

soce variabilní a silně závisí na charakteristice hodnocené populace pacientů (závažnost základního onemocnění, komorbidita). V publikovaných údajích se uvádí rozmezí nemocniční mortality od 8,0 do 37,2 %, rozmezí celkové 30denní mortality od 9,0 do 38,0 %. Mortalita CDI při epidemiických epizodách vyvolaných hypervirulentním ribotypem 027 se uvádí kolem 10–15 %. Studií, které hodnotily atributivní mortalitu CDI, je zatím omezený počet. Uvádějí rozmezí od 5,7 do 6,9 %, což jsou údaje, které lze využít pro predikci počtu zemřelých na CDI. (2,6)

Kvalifikovaný odhad výskytu CDI v evropských nemocnicích. Podle dosud provedených epidemiologických studií se v evropských nemocnicích odhaduje průměrný výskyt CDI na 7 případů za čtvrtletí v 300 lůžkové nemocnici poskytující akutní péči (28 případů za rok), a to všech, nejenom případů nozokomiálního původu. Jinak kalkulovaný údaj uvádí 3 případy CDI na 10 000 ošetrovacích dnů, opět v segmentu akutní lůžkové péče (3). Spolehlivé údaje pro lůžková pracoviště poskytující dlouhodobou péči, ošetrovatelská zařízení, sociální ústavy apod., zatím nejsou k dispozici. Rozhodující podíl CDI tvoří případy nozokomiálního původu (healthcare associated), případy vzniklé v komunitě nejsou časté, ale existují. Prostředím, v němž jsou podmínky pro šíření CDI v rizikové populaci, jsou rozhodně nemocnice a některá jiná zdravotnická či sociální zařízení (dlouhodobá a ošetrovatelská péče o chronické pacienty apod.). Komunitní případy jsou většinou endogenního původu a šíření CDI formou epidemiických epizod probíhajících v běžné populaci není typické (na rozdíl od běžných bakteriálních původců infekčního průjmu).

Kvalifikovaný odhad zátěže CDI v České republice. Pro kvalifikovaný odhad výskytu CDI v České republice je třeba mimo výše uvedených epidemiologických dat použít údaje charakterizující segment lůžkové zdravotní péče (počty lůžek v nemocnicích, počty ošetrovacích dnů v nemocnicích za rok, počty lůžek v jiných zdravotnických zařízeních, tj. ústavech, léčebnách apod.). Tato data jsou k dispozici ve zprávě Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku (ÚZIS) z roku 2013 (10), novější data zatím nebyla publikována. Při přepočtu na ošetrovací dny (11 781 110 ošetrovacích dnů v nemocnicích poskytujících akutní péči v roce 2013) vychází odhad na 3 534 případů (průměrně 3 případy na 10 000 ošetrovacích dnů). Při přepočtu na počet nemocničních lůžek se může počet případů CDI za rok pohybovat kolem 5 300, po započtení dalších lůžek (ústavy, léčebny), odhad vzroste na přibližně 7 300 případů. Počet případů CDI nozokomiálního původu (v segmentu akutní lůžkové péče) lze odhadnout na přibližně 5 000 (dle údajů o prevalenci z bodových prevalenčních studií), a počet zemřelých na tuto infekci přibližně na 250 až 350 osob ročně (při atributivní mortalitě 6–7%). Zjednodušeně je možné očekávat, že se v České republice může výskyt CDI pohybovat mezi 5 000 až 10 000 případy za rok. Jde o natolik významný problém, že je zavedení standardizovaného systému surveillance CDI, umožňujícího cílenou prevenci a kontrolu tohoto onemocnění, vysokou prioritou.

ÚČELNÁ SURVEILLANCE CDI na lokální, regionální, národní a nadnárodní úrovni

Smyslem každého systému surveillance je poskytování co nejlepších podkladů pro účinnou a nákladově efektivní kontrolu daného problému (onemocnění, infekce), na který se zaměřuje. Shodný princip platí logicky také pro surveillance CDI, jejíž uspořádání musí této prioritě odpovídat.

Zaměření surveillance CDI a vyhledávání případů. Populace v riziku CDI zahrnuje zejména hospitalizované pacienty vyššího věku, exponované antibiotikům. Existuje ale řada dalších rizikových faktorů, které je třeba při komponování optimálního systému surveillance zohlednit. Z nejdůležitějších lze zmínit například předchozí opakované hospitalizace nebo pobyt v zařízení dlouhodobé péče (LDN, ODN, apod.). Surveillance se proto prioritně zaměřuje na nemocnice, nikoliv na běžnou populaci, jako v případě jiných bakteriálních infekcí gastrointestinálního traktu. Právě v nemocnicích se koncentrují osoby v riziku CDI a může zde ve specifických podmínkách poskytování zdravotní péče docházet k přenosu původce na vnímavou populaci dalších pacientů, kdy hrozí vznik epidemických epizod. Jednotlivé nemocnice zasažené CDI mohou být rezervoárem pro jiná zdravotnická zařízení při překladech pacientů. Klíčem k účinnému omezování výskytu CDI je proto dobře zorganizovaný systém prevence a kontroly tohoto onemocnění na úrovni jednotlivých zdravotnických zařízení (nemocnic), vycházející z funkčního systému lokální surveillance. Předpokladem je efektivní vyhledávání případů CDI na lokální úrovni, které nespočívá jenom na sdělování pozitivních výsledků mikrobiologických vyšetření z laboratoře, ale dokáže včas identifikovat pacienty s charakteristickou klinickou symptomatologií CDI, neodkladně u nich indikovat příslušné mikrobiologické testy a neprodleně reagovat cílenými opatřeními. V případě výskytu závažných epidemických epizod, případně izolovaných těžkých či smrtelných případů CDI, je vhodné provést typizaci kmenů zachycených kultivací (určení PCR ribotypu a toxino-typu).

Předpoklady funkčního systému surveillance CDI. Základním předpokladem funkčního systému surveillance CDI v nemocnicích je dostatečná infrastruktura jejich Programu prevence a kontroly infekcí, jak jim to ukládá zákon o zdravotních službách od roku 2012, a detailně popisuje Metodický postup Ministerstva zdravotnictví vydaný v roce 2013 (11). Takové organizační uspořádání umožňuje aktivní vyhledávání případů CDI na klinických pracovištích výkonným personálem prevence a kontroly infekcí (sestry a lékaři pro prevenci a kontrolu infekcí), s nezbytnou pomocí lokálních pracovníků (kontaktní sestry a lékaři klinických pracovišť), součinnost s mikrobiologickou laboratoří, i rychlou reakci při zavádění cílených opatření omezujících riziko přenosu původce. Bez této infrastruktury je funkční systém surveillance a kontroly CDI obtížně představitelný.

Účel lokální surveillance CDI (na úrovni nemocnice). Surveillance CDI poskytuje na úrovni nemocnice urgentní informace využívané v systému časného varování. Zjištění

nového případu totiž vždy vyžaduje zavedení neodkladných opatření (izolace pacienta a další). Tento postup efektivně omezuje riziko šíření původce a vzniku epidemických epizod. Současně dokáže případné epidemické epizody včas detekovat, aby mohly být účinně kontrolovány. Lokální surveillance na úrovni nemocnice je z výše uvedených důvodů nejdůležitější z celého systému a další úrovně bez ní nejsou možné (regionální, národní, evropská). Surveillance a kontrola CDI je vysokou prioritou Programu prevence a kontroly infekcí každé nemocnice.

Účel regionální a národní surveillance CDI. Surveillance CDI je součástí regionálního a národního hodnocení rizika infekčních hrozeb souvisejících s poskytováním zdravotní péče. Jejím účelem je poskytování podkladů pro účinné omezování rizika šíření CDI mezi nemocnicemi a jinými zařízeními, případně do komunity (především virulentní PCR ribotypy), a také včasná detekce a kontrola epidemických epizod s potenciálem regionálního a národního rozsahu. Regionální a národní surveillance předpokládá součinnost s příslušnými autoritami ochrany zdraví (odbornými i administrativními).

Účel evropské surveillance CDI. Surveillance CDI je součástí kontinentálního hodnocení rizika závažných infekčních hrozeb a systému časného varování, v případě CDI hlavně při zjištění výskytu nebezpečných kmenů s vysokou virulencí a potenciálem rychlého přeshraničního šíření. Tato úroveň surveillance předpokládá součinnost s Evropským centrem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) případně s Evropskou komisí. Obecné uspořádání a funkci surveillance na této úrovni definuje Doporučení Rady EU pro bezpečnost pacientů, včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí (12).

METODIKA A KOORDINACE EVROPSKÉ SURVEILLANCE CDI

Koncept, protokoly a technické zajištění evropské surveillance CDI (3). Základními organizačními jednotkami evropské surveillance CDI jsou jednotlivé nemocnice, které vyhledávají a registrují případy CDI odpovídající definici, a to všech dílčích typů (související se zdravotní péčí, získané v komunitě, případně rekurentní). Surveillance má několik variant podle komplexnosti zaměření. Každá nemocnice se může rozhodnout pro variantu, jejíž náročnost (proveditelnost) odpovídá jejím možnostem, a postupně přikročit k variantám komplexnějším. Z hlediska časového uspořádání se preferuje kontinuální a incidenční surveillance, možná je ale také surveillance periodická, kdy se registrují nové případy CDI zjištěné v průběhu 1. nebo 4. čtvrtletí daného roku. Každá nemocnice, která má možnost typizace kmenů, poskytuje data prvních 10 kmenů jdoucích v čase za sebou (konsekutivní izoláty) ve zvolené periodě. Součástí sestavy dat jsou údaje o denominátorech využívaných pro hodnocení výstupů surveillance (počty pacientů v riziku, počty ošetřovacích dnů, apod.). Každá dílčí část surveillance CDI má přesně definované protokoly a jim odpovídající formuláře. (3)

- **Formulář H** (hospital- based data) obsahuje agregované údaje za celou nemocnici, tj. počty případů CDI podle jejich klasifikace (spojené se zdravotní péčí, komunitní) a denominátory (počty přijetí či propuštění, počty ošetřovacích dnů), vždy za zvolenou periodu surveillance (čtvrtletí, rok).
- **Formulář C** (case-based data) obsahuje navíc údaje o jednotlivých případech, zejména posuzuje demografická data pacientů, expozici hospitalizaci, komorbiditu, rizikové faktory, závažnost stavu, závažnost CDI či související úmrtí.
- **Formulář M** (microbiological / isolate shipment data) obsahuje navíc údaje charakterizující kmen *Clostridium difficile* související s daným případem (PCR ribotyp, toxinotyp, antibiogram).

Možné verze surveillance CDI podle komplexnosti se liší zejména tím, jestli hodnotí pouze agregovaná data (aggregated nominator/denominator data) nebo popisují jednotlivé případy/pacienty (case-based data).

- **Minimální verze surveillance** (minimal) zahrnuje pouze údaje odpovídající formuláři H a hodnotí souhrnně počet případů za dané období surveillance vážené agregovanými denominátory.
- **Jednoduchá verze surveillance** (light) obsahuje údaje odpovídající formuláři H (hospital based data) a formuláři C (case-based data).
- **Rozšířená verze surveillance** (enhanced) obsahuje údaje odpovídající formuláři H (hospital based data) a formuláři C (case-based data), k tomu navíc data charakterizující vlastnosti kmene *Clostridium difficile*, který s případem souvisí (PCR ribotyp, toxinotyp, antibiogram) obsažená ve formuláři M.

Evropská surveillance CDI je technicky zajištěna speciálním softwarovým nástrojem (HELICS-Win-Net), který je k dispozici zdarma, a lze jej instalovat do libovolného počtu počítačových stanic podle potřeby konkrétního pracoviště. Aplikace umožňuje snadné posílání dat ve standardním formátu na koordinující pracoviště na regionální, národní i evropské úrovni (databáze TESSy). Pro nemocnice zapojené do národní surveillance CDI bude aplikace k dispozici ke stažení v českém překladu na internetových stránkách Národního referenčního centra pro infekce spojené se zdravotní péčí. Data jsou přísně anonymizovaná podle pravidel stanovených ECDC.

Z hlediska pracovní zátěže a plánování surveillance na úrovni nemocnice je třeba vzít v úvahu předpokládané počty případů (evropský protokol uvádí průměrně 7 případů za čtvrtletí v nemocnici o 300 lůžkách – viz předchozí text). Orientačně to znamená přibližně 30–50 případů za rok v nemocnici o velikosti 300–500 lůžek, 50–100 případů v nemocnici o velikosti 500–1000 lůžek.

Koordinace evropské surveillance CDI – úloha ECDC a SZÚ. Evropská surveillance CDI je začleněna do sítě HAI-Net v rámci ARHAI programu ECDC (Antimicrobial Resistance and Healthcare-associated Infections Programme). V České republice je partnerem ECDC Státní zdra-

votní ústav (tzv. coordinating competent body) a jeho odborná pracoviště, v tomto případě Národní referenční centrum pro infekce spojené se zdravotní péčí (NRC-HAI), které evropskou surveillance CDI v České republice koordinuje. Typizace nezbytného počtu kmenů odpovídajících vybraným případům CDI, zahrnutým do surveillance, se připravuje ve spolupráci s Ústavem lékařské mikrobiologie Fakultní nemocnice v Motole. Aktuálně se zapojují do národní surveillance CDI podle evropského protokolu první nemocnice. Cílem je získat data z reprezentativního vzorku nemocnic za poslední čtvrtletí 2016 a postupně vybudovat plošnou síť nemocnic, poskytující epidemiologicky relevantní informace využitelné pro všechny výše popsané úrovně (lokální, regionální, národní, evropskou). NRC-HAI poskytuje nemocnicím metodickou a technickou podporu, organizuje odbornou přípravu jejich pracovníků a zajišťuje koordinaci systému. Podrobné informace a instrukce pro zapojení jednotlivých nemocnic do surveillance CDI jsou k dispozici na webu NRC-HAI (www.nrc-hai.cz), případně na e-mailové adrese nrc-hai@szu.cz, nebo na kontaktních telefonech pracovníků NRC-HAI (viz sekce „kontakty“ na webu pracoviště).

LITERATURA

1. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(3): 529–549.
2. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill.* 2008; Jul 31; 13(31).
3. ECDC technical document: European surveillance of *Clostridium difficile* infections, Surveillance protocol version 2.2, 2015. http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1402
4. Databáze hlášení infekčních nemocí EPIDAT.
5. Krutova M, Nyc O, Matejkova J et al. Update on the molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in the Czech Republic, 2015. P1088, Paper Poster Session: *Clostridium difficile*: epidemiology and risk factors, ECCMID, Amsterdam 2016.
6. Mitchell BG, Gardner A. Mortality and *Clostridium difficile* infection: a review. *Antimicrobial Resistance and Infection Control.* 2012, 1: 20.
7. ECDC technical document: Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Protocol version 4.3. Dostupné na: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0512-TED-PPS-HAI-antimicrobial-use-protocol.pdf>
8. ECDC surveillance report: Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. 2011–2012 report. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>
9. Národní bodová prevalenční studie zaměřená na infekce spojené se zdravotní péčí a používání antibiotik v nemocnicích poskytujících akutní lůžkovou péči v České republice 2015 (PPS-CZ-2015), nepublikované předběžné výsledky.
10. ÚZIS: Lůžková péče 2013. <http://www.uzis.cz/publikace/luzkova-pece-2013>
11. Metodický návod – Program prevence a kontroly infekcí ve zdravotnických zařízeních poskytovatelů akutní lůžkové

péče. Věstník Ministerstva zdravotnictví, ročník 2013, částka 2.

12. Council recommendation on patient safety incl. prevention and control of healthcare associated infections.
http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_en.pdf

*MUDr. Vlastimil Jindrák
Národní referenční centrum
pro infekce spojené se zdravotní péčí
CEM SZÚ Praha*