

KLINICKÁ MIKROBIOLOGIE A INFEKČNÍ LÉKAŘSTVÍ

Interdisciplinární časopis vydávaný pod záštitou
Společnosti infekčního lékařství, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii
a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci

Zástupci šéfredaktora

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
Státní veterinární ústav, Olomouc

Redakční rada

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Infekční klinika 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Centrum očkování a cestovní medicíny, Hradec Králové
Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Ústav klinické mikrobiologie LF UK a FN Hradec Králové
Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Odd. klinické mikrobiologie Thomayerova nemocnice, Praha
MUDr. Pavel Dlouhý
Infekční oddělení a AIDS centrum,
Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem
Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Ústav mikrobiologie FNOL a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
RNDr. Dittmar Chmelář, Ph.D.
NRL pro anaerobní bakterie, LF Ostravské Univerzity
Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha
Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK v Praze
Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.
Čestná členka Slovenskej spoločnosti klinickej
mikrobiologie, SLS
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Roman Kula, CSc.
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN Ostrava
Ing. Mgr. Tomáš Látal
TRIOS, spol. s r. o., Praha
Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.
Státní zdravotní ústav, Praha
MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Infekční klinika 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava
MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Odd. lék. mikrobiol. a imunol. Oblast. nemocnice Trutnov
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Klinika pre infekčné choroby, LF UPJŠ, Košice
Doc. MUDr. Anna Součková, CSc.
Ústav lék. mikrobiologie 2. LF UK Praha
Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Infekční klinika 1. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Praha
Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, FN a LF UP v Olomouci
Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně
MUDr. Eva Zampachová
Centrální laboratoře, laboratoř virologie, Nemocnice
České Budějovice, a. s.

OBSAH

ÚVODNÍK

J. Bardoň

35

PŮVODNÍ PRÁCE

Výskyt shigatoxigenních kmenů *Escherichia coli* u prasat a skotu na jatcích v ČR v roce 2013

I. Kolářková, K. Házová, A. Skočková, R. Karpíšková

36

Pohotovostní zásoba život zachraňujících antiinfektiv

J. Beneš, J. Galský, S. Zakharov, F. Stejskal

43

KAZUISTIKA/KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Familiární výskyt botulismu – kazuistika

H. Ambrožová, O. Džupová, D. Smíšková, H. Roháčová

40

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Kampylobakterióza

P. Polák, J. Juránková, P. Husa

50

DOPORUČENÝ POSTUP

Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*

J. Beneš, P. Husa, O. Nyč, S. Polívková

56

ZPRÁVA

Problematika bakteriálních zoonóz na 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Barcelona

J. Bardoň

67

INFORMACE

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., padesátiletý

J. Bardoň

68



VYDAVATEL

a adresa redakce:

TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouňova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563
redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz
Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.
Mgr. Hedvika Nevečeřalová

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4
Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.
Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Časopis je indexován a excerptován v databázích Medline/Index Medicus,
Embse/Excerpta Medica Database a Scopus.

Všechny příspěvky kromě zpráv a dopisů redakci procházejí nezávislou recenzí.

Vychází 4x ročně, roční předplatné 520,- Kč.
Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod č. MK ČR 7352.
ISSN 1211-264X

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta, s. p., odštěpný závod Praha, čj. nov. 5449/95 ze dne 7. 12. 1995. Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopii, nahrávek či informačních databází).



CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Interdisciplinary journal published under the auspices
of the Societies for Clinical Microbiology, for Epidemiology and Microbiology and for Infectious Diseases,
Members of the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Editors

Doc. MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.
Department of Infectious Diseases, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
State Veterinary Institute, Olomouc

Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.
Dept. Infect. Dis. 3rd Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Vaccination Centre and Travel Medicine, Hradec Králové

Doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Univ. Hospital Hradec
Králové and Fac. of Medicine Hradec Králové, Charles Univ.

Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.
Dept. of Clinical Microbiology, Thomayer Univ. Hospital,
Prague

MUDr. Pavel Dlouhý
Department of Infectious Diseases and AIDS Centre,
Masaryk Hospital in Ústí nad Labem

Doc. MUDr. Petr Hamal, Ph.D.
Department of Microbiology, Faculty of Medicine
and Dentistry, Palacký University in Olomouc

Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine,
Masaryk University and University Hospital in Brno

RNDr. Dittmar Chmelař, Ph.D.
Dpt. of Biomedical Sciences, University
of Ostrava's Faculty of Medicine

Doc. RNDr. Jarmila Jelínková, CSc.
Institute for Postgraduate Medical Education, Prague

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.
Inst. of Immunol. and Microbiol., 1st Fac. of Med., Charles
Univ. in Prague and General Univ. Hosp. in Prague

Prof. MUDr. Daniela Kotulová, PhD.
Honorary member of Slovak Society of Clinical Microbiology

MUDr. Pavla Křížová, CSc.
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Roman Kula, CSc.
Dept. of Anaesthesiology and Resuscit., Univ. Hosp. Ostrava
Ing. Mgr. Tomáš Látal
Trios, spol. s r. o., Prague

Doc. RNDr. Alexandr Nemeč, Ph.D.
National Institute of Public Health, Prague

MUDr. Otakar Nyč, Ph.D.
Inst. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac. Prague

MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.
Dept. of Infect. Dis., 1st Med. Faculty, Charles Univ. Prague

Doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.
Dept. Infectious Diseases, University Hospital Ostrava

MUDr. Josef Scharfen, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Immunol. Regional Hospital Trutnov

Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
Clinic of Infectious Diseases, Medical faculty, Košice

Doc. MUDr. Anna Součková, CSc.
Dept. Med. Microbiol. Charles Univ. 2nd Med. Fac., Prague

Doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.
Dept. Infect. Dis., 1st Med. Faculty, Charles Univ., Prague

Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Dept. of Pharmacology, Univ. Hospital Olomouc and Faculty
of Medicine and Dentistry, Palacký Univ. Olomouc

Prof. MUDr. Miroslav Votava, CSc.
Microbiol. Dept., Masaryk Univ. and St. Anna's Hosp. Brno

MUDr. Eva Žampachová
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,
Hospital České Budějovice

MUDr. Eva Žampachová
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,
Hospital České Budějovice

MUDr. Eva Žampachová
Central Laboratories, The Laboratory of Virology,
Hospital České Budějovice



PUBLISHER

and Editorial Office:

Redakce TRIOS, spol. s r. o.,
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

Tel.: +420 267 912 030, Fax: +420 267 915 563

redakce@trios.cz, http://kml.trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Mgr. Hedvika Nevečeřalová

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA, s. r. o., Táborská 31, Praha 4

Printed by: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o.

Lyskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

CONTENTS

EDITORIAL

J. Bardoň

35

ORIGINAL ARTICLE

Occurrence of Shiga toxinogenic *Escherichia coli* in pigs and cattle at slaughterhouses in the Czech Republic in 2013

I. Kolářková, K. Házová, A. Skočková, R. Karpíšková

36

Emergency reserve of life-saving anti-infective drugs

J. Beneš, J. Galský, S. Zakharov, F. Stejskal

43

CASE REPORT/SHORT COMMUNICATION

Familial occurrence of botulism – a case report

H. Ambrožová, O. Džupová, D. Smíšková, H. Roháčová

40

REVIEWS

Campylobacteriosis

P. Polák, J. Juránková, P. Husa

50

GUIDELINES

Diagnosis and therapy of *Clostridium difficile* infection: Czech national guidelines

J. Beneš, P. Husa, O. Nyč, S. Polívková

56

NEWS

Bacterial zoonoses at the 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Barcelona

J. Bardoň

67

INFORMATION

Professor Milan Kolář celebrates his 50th birthday

J. Bardoň

68

This journal is Indexed in Medline/Index Medicus, Embase/Excerpta Medica
Database and Scopus.

A peer – reviewed journal

4 issues per volume.

ISSN 1211-264X

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.

Úvodník

Vážené kolegyně, vážení kolegové, milí přátelé a čtenáři,

přinášíme Vám nové letní číslo našeho časopisu KMIL. Druhé číslo je již tradičně věnované problematice zoonóz, která patří k závažným, ale i zajímavým problémům. Pojdme si tedy společně projít obsah letošní „dvojky“. Časopis začíná původní prací dr. Koláčkové a kolektivu, jež je věnována problematice shigatoxigenních kmenů *Escherichia coli*. Jedná se o klasickou bakteriální zoonózu, o které se začalo více hovořit po epidemii v Německu, kde v roce 2011 enteroagregativní kmen séro skupiny O 104 produkující současně Shiga toxin vyvolal u mnoha lidí těžké onemocnění, jemuž řada z nich podlehla. Rezervoárem kmenů STEC jsou zejména hospodářská zvířata a výše uvedená práce Vás seznámí se situací v roce 2013.

Bakteriálními toxiny budeme pokračovat i v druhé práci. Tou je kazuistika familiárního výskytu botulismu popsaná kolegyní Ambrožovou a spolupracovníky. Botulotoxin patří mezi neúčinnější biologické jedy a kauzální léčba těžkých případů probíhá pomocí botulinového antitoxinu. Problémy s jeho zajištěním pro potřeby infektologů v České republice, jakožto i možnosti využití nově vytvořené pohotovostní zásoby dalších významných antiinfektiv a antitoxinů popisuje práce prof. Beneše a kolektivu, která tak navazuje a rozvíjí předchozí téma.

Následuje přehledový článek brněnských autorů Poláka a kolektivu o kamylobakterióze. Práce shrnuje základní informace o mikrobiologii a patogenezí kamylobakterových alimentárních infekcí. Přestože je mortalita těchto infekcí velmi nízká, kamylobakterióza je v Evropě nejčastější bakteriální alimentární infekcí a trend výskytu této zoonózy vykazuje setrvalý vzestup.

Další prací tohoto čísla je podrobný Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*, garantovaný odbornými společnostmi. V následující rubrice Zprávy jsem si dovolil připomenout problematiku bakteriálních zoonóz na 24. ECCMID v Barceloně a v rubrice Informace pak významné životní jubileum profesora Koláře.

Tolik stručný popis obsahu letošního druhého čísla KMIL. Na závěr bych v souvislosti s naším časopisem upozornil na jednu důležitou věc. Nedávno vyhlásilo Ministerstvo zdravotnictví novou Veřejnou soutěž ve výzkumu, experimentálním vývoji a inovacích na podporu aplikovaného zdravotnického výzkumu. Při hodnocení odborné způsobilosti uchazečů soutěže, ale zejména v rámci předpokládaných výstupů grantů, je mimo jiné požadován počet prací publikovaných v odborných časopisech, které jsou indexovány v Databázi SCOPUS (kategorie J_{sc}). Rád bych připomenul, že KMIL je v této (a dalších) databázích indexován a excerptován, čímž představuje domácí periodikum, kde lze aktivity nezbytné pro získání i obhájení příslušného grantu realizovat. Dovolil bych si v této souvislosti akcentovat význam podpory všech čtenářů, zejména platících odběratelů tohoto časopisu a poděkovat jim za spolupráci.

Přeji Vám krásné letní měsíce, hezkou dovolenou, hodně zdraví a pohody doma i v práci.

doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA

Výskyt shigatoxigenních kmenů *Escherichia coli* u prasat a skotu na jatkách v ČR v roce 2013

I. KOLÁČKOVÁ¹, K. HÁZOVÁ¹, A. SKOČKOVÁ^{1,2}, R. KARPÍŠKOVÁ¹

¹Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v. v. i., Brno, ²Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno

SOUHRN

Koláčková I., Házová K., Skočková A., Karpíšková R.: Výskyt shigatoxigenních kmenů *Escherichia coli* u prasat a skotu na jatkách v ČR v roce 2013

Cíl práce: Tato studie byla zpracována ve spolupráci se Státní veterinární správou (SVS) s cílem monitorovat výskyt Shiga-toxin produkujících izolátů *Escherichia coli* ve stěrech z jatečně upravených těl prasat a skotu.

Materiál a metody: Od června do srpna roku 2013 odebrali pracovníci SVS 168 stěrů ze skotu a 318 z prasat na 157 různých porážkách v ČR. Základní zpracování vzorků bylo provedeno ve Státních veterinárních ústavech Praha, Jihlava a Olomouc podle metodického postupu koordinovaného Národní referenční laboratoří (NRL) pro oblast *Escherichia coli* v rámci rezortu Ministerstva zemědělství. Laboratorní zpracování vzorků vycházelo z normy ISO TS 13136.

Výsledky: Z celkem 486 odebraných stěrů bylo detekováno 22 pozitivních vzorků. Získáno bylo 22 izolátů shigatoxigenních *E. coli* (STEC) a 1 kmen s charakteristikou enterohemoragických *E. coli* (EHEC). U žádného izolátu nebyly zjištěny geny typické pro enteroagregativní *E. coli* (EAggEC).

Většina získaných kmenů STEC pocházela z prasat (15 kmenů). Gen *stx₁* byl detekován 2krát (*stx_{1a}*, *stx_{1d}*), gen *stx₂* 13krát (12krát *stx_{2e}*, 1krát *stx_{2a}*).

Ze vzorků stěrů skotu bylo získáno 8 izolátů STEC. Jedenkrát se jednalo o gen *stx₁* (subtyp a), 6krát byl zjištěn gen *stx₂* (4krát *stx_{2e}*, 1krát *stx_{2a}* a 1krát *stx_{2c}*). Jeden izolát nesl současně geny pro oba typy toxinů *stx_{1a}* a *stx_{2a}*.

Vždy po jednom izolátu byly detekovány séro skupiny O91, O113, O146 popisované ve spojitosti s onemocněním lidí. U žádného z těchto kmenů ale nebyly detekovány další faktory virulence, typické pro kmeny vyvolávající závažná onemocnění.

Závěr: Z výsledků této studie vyplývá celková prevalence výskytu shigatoxigenních *E. coli* ve stěrech z povrchu jatečně upravených těl prasat a skotu 4,5 % a v případech kmenů EHEC pouze 0,2 %. Syrové maso pocházející z tuzemských chovů zřejmě nepředstavuje v současnosti významný zdroj STEC pro člověka.

Klíčová slova: STEC, EHEC, potravinová zvířata, stěry

SUMMARY

Koláčková I., Házová K., Skočková A., Karpíšková R.: Occurrence of Shiga toxicogenic *Escherichia coli* strains in pigs and cattle at slaughterhouses in the Czech Republic in 2013

Objectives: This study was performed in cooperation with the State Veterinary Administration (SVA) in order to monitor the occurrence of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates in swabs from the carcasses of pigs and cattle at slaughterhouses.

Material and Methods: From June to August 2013, SVA staff took 168 swabs from cattle and 318 from pigs at 157 different slaughters in the Czech Republic. Basic processing of the samples was carried out in the State Veterinary Institutes (SVIs) in Prague, Jihlava and Olomouc according to the methodical process coordinated by the National reference laboratory (NRL) for *Escherichia coli* (Czech Ministry of Agriculture). The procedure was based on the guideline ISO TS 13136.

Results: Out of the 486 swabs, twenty-two positive samples were detected. There were a total of 22 isolates of Shiga toxicogenic *E. coli* (STEC) and 1 strain with the characteristic of enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC). Genes typical for enteroaggregative *E. coli* (EAggEC) were not found in any of the isolates.

Most STEC strains originated from pigs. The *stx₁* gene was detected twice (*stx_{1a}*, *stx_{1d}*) and the *stx₂* gene 13 times (12 times *stx_{2e}*, once *stx_{2a}*).

Seven STEC isolates were detected from samples of cattle origin. One strain was *stx₁* (*stx_{1a}*)-positive, the *stx₂* gene was found 6 times (4 *stx_{2e}*, 1 *stx_{2a}* and 1 *stx_{2c}*). One isolate carried simultaneously both *stx_{1a}* and *stx_{2a}*.

Each of the serogroups O91, O113 and O146 described as etiological agents of severe disease in humans were detected only once. None of these strains harbored additional virulence factors typical for strains causing serious illness.

Conclusion: Results of this study show the overall prevalence of Shiga toxicogenic *E. coli* of 4.5% and 0.2% of enterohemorrhagic strains in the studied samples. Raw meat originating from local farms does not currently represent an important source of STEC for humans.

Keywords: STEC, EHEC, food animals, swabs

Klin mikrobiol inf lék 2014;20(2):36–39

Adresa: MVDr. Ivana Koláčková, Ph.D., Hudcova 70, 621 00 Brno, e-mail: kolackova@vri.cz

Došlo do redakce: 2. 6. 2014

Přijato k tisku: 7. 7. 2014

Úvod

Bakterie *Escherichia coli* tvoří běžnou součást střevní mikroflóry zdravých lidí i zvířat. Mají svůj pozitivní význam, ale existují i varianty, které vyvolávají různě závažná onemocnění. Podle mechanismu vzniku onemocnění a produkce faktorů virulence rozlišujeme několik skupin patogenních *E. coli*. Z hlediska onemocnění člověka jsou velmi významné kmeny charakteristické produkcí Shiga toxinů. Ty vykazují enterotoxickou, nefrotoxickou, cytotoxickou a neurotoxickou aktivitu. Na základě jejich fenotypových rozdílů a biologické aktivity se rozlišují dva hlavní typy Shiga toxinů – typ 1 a 2. Každý z nich se pak dále dělí na subtypy (Stx1 – a, c, d; Stx2 – a až g). Jednotlivé subtypy se liší závažností klinických příznaků [1–3].

Významnou podskupinou shigatoxigenních kmenů jsou enterohemoragické *E. coli* (EHEC). Vyznačují se schopností tvořit „attaching – effacing“ léze a současně produkovat Shiga toxiny. Tyto kmeny mohou vyvolávat v humánní populaci hemoragickou kolitidu a hemolyticko-uremický syndrom (HUS), což jsou závažná až život ohrožující onemocnění [4].

Nejnámějšími původci HUS jsou kmeny *E. coli* séroskupiny O157, která je detekována v 15–20 % případů tohoto onemocnění. [3]. Mezi epidemiologicky vysoce významné séroskupiny se dále řadí O26, O103, O111 a O145. Společně s O157 tvoří skupinu pěti nejčastějších séropatotypů, které se podílejí na vzniku onemocnění v humánní populaci. Další séroskupiny, které doporučuje sledovat Evropská referenční laboratoř pro *E. coli* (EU RL v Římě), jsou O45 a O121 (vyskytující se zejména v hovězím masu v USA), O104 (významná ve spojitosti s epidemií v roce 2011 v Německu) a séroskupiny nejčastěji hlášené z humánních případů v Evropě O55, O91, O113, O128 a O146.

Průjmová onemocnění lidí způsobují i enteroagregativní kmeny *E. coli* (EAggEC). Hlavním faktorem virulence jsou agregativní adhezenční fimbrie (AAF). Jejich detekce je založena na průkazu genu kódujícího regulaci transkripce *aggR* a chromosomálního genu *aaiC* [5].

Zařazení patogenních *E. coli* do jednotlivých skupin nemusí být vždy jednoznačné, kmeny mohou kombinovat více virulentních faktorů, jako tomu bylo např. u původce epidemie v Německu v roce 2011, kde se jednalo o enteroagregativní kmen séroskupiny 104 se schopností produkovat Shiga toxin 2 [6].

Za hlavní rezervoár shigatoxigenních kmenů jsou považovány potraviny živočišného původu, zejména pak hovězí maso a výrobky z něj [3,7].

Cílem této studie bylo zjistit prevalenci Shiga-toxin produkujících izolátů *E. coli* ve stěrech z jatečně upravených těl (JUT) skotu a prasat na porážkách, a tím zjistit možnost jejich šíření v rámci potravinového řetězce. Studie byla provedena jako součást monitoringu původců zoonóz prováděného Státní veterinární správou.

Materiál a metody

Odběr a charakteristika vzorků

Odběr vzorků byl prováděn pracovníky SVS ČR na základě aktualizovaného Metodického návodu SVS č. 1/2005. Základní zpracování vzorků prováděli pracovníci Státních veterinárních ústavů (SVÚ) v Praze, Jihlavě a Olomouci podle metodického postupu koordinovaného NRL pro oblast *Escherichia coli* (MZe). Postup vycházel z normy ISO TS 13136 [8]. Vzorky (stěry) odebrané na porážkách byly v laboratořích homogenizovány v pomnožovacím médiu – pufrované peptonové vodě. Po 24hodinové inkubaci se z 1 ml bakteriální suspenze izolovala DNA a byla sledována přítomnost genů *stx*_{1,2} a genu *eae*. Vzorky, u kterých byla prokázána přítomnost genů *stx*, byly vyočkovány na selektivní média (TBX, MacConkey) a inkubovány při 37 °C po dobu 24 h. Z vybraných kolonií bylo na přítomnost genů *stx* testováno až 50 kolonií s morfologií *E. coli*. Izoláty pozitivní na produkci genů *stx*_{1,2} a *eae* byly zaslány do NRL pro oblast *E. coli* ke confirmaci.

Konfirmace a typizace izolátů

V NRL pro oblast *E. coli* byla sledována metodou PCR přítomnost genů pro produkci Shiga toxinů 1 a 2 a jejich subtypů, genu adhezenčního faktoru intimin *eae* [4,9,10] a genu *aggR*, *aaiC* typické pro EAggEC [5].

Detekce O-séroskupin

Typizace somatického O-antigenů aglutinací s řadou 70 různých O-antisér byla provedena u všech kmenů podle metodiky autorů Salajka a kol. (1992) [11]. U všech kmenů, kde se nepodařilo určit séroskupinu aglutinací, byla provedena sérotypizace metodou PCR podle postupu doporučeného EU RL v Římě [12].

Tabulka 1
Počet odebraných a STEC pozitivních vzorků u stěrů JUT podle druhu zvířete

Druh zvířete	Počet vzorků	Počet sledovaných porážek	Počet sledovaných farem	Detekce genů <i>stx</i>	
				V PPV po inkubaci	Počet a % izolovaných kmenů
Skot	168	72	109	29	8 (4,8 %)
Prase	318	85	132	47	15 (4,7 %)
Celkem	486	157	241	76	23 (4,7 %)

Vysvětlivky: PPV – pufrovaná peptonová voda – pomnožovací médium pro primární detekci genů *stx*

Výsledky a diskuze

Detekce a prevalence shigatoxigenních *E. coli* ve stěrech z jatečně upravených těl

Odebráno bylo 486 vzorků na 157 porážkách. Jednalo se o 168 stěrů JUT skotu a 318 stěrů JUT prasat. Zvířata pocházela z 241 chovů (tabulka 1).

Z JUT skotu vykazovalo z pomnožení v pufované peptonové vodě metodou PCR pozitivní reakci 29 vzorků. Izolovat kmeny kultivačně se ale podařilo jen v 7 případech. Následnou typizací byly zjištěny v 1 vzorku 2 typy kmenů *E. coli*. Celkem bylo tedy ve stěrech skotu potvrzeno 8 shigatoxigenních izolátů.

U stěrů z JUT prasat bylo metodou PCR (po pomnožení) získáno 47 pozitivních vzorků, kultivace STEC však byla úspěšná jen u 15 z nich. Detailní informace uvádí tabulky 1 a 2.

Kultivačně bylo jako STEC pozitivní celkem potvrzeno 22 vzorků. Prevalence shigatoxigenních *E. coli* ve stěrech z JUT činila 4,5 %. Pouze v jednom případě byl izolován kmen náležející do skupiny enterohemoragických *E. coli* (pozitivní na přítomnost genu *eae* a genu *stx* současně).

Laboratorní diagnostika kmenů skupiny STEC ze stěrů je obtížná, počty *E. coli* jsou nízké a kmeny nemají takové společné vlastnosti, které by je umožňovaly kultivačně odlišit od jiných zástupců tohoto druhu. Jestliže jsou v pomnožovacím médiu přítomny geny kódující produkci Shiga toxinů,

provádí se vyočkování vzorku a poté se u jednotlivých kolonií detekují geny *stx*_{1,2} a *eae*. Pokud se nepodaří prokázat produkční kmen kultivačně, interpretuje se výsledek jako nepřítomnost STEC ve vzorku. Důvodem je pouhá přítomnost DNA z již mrtvé buňky STEC nebo možná přítomnost jiných kmenů než STEC obsahující dané geny virulence. Pro zvýšení pravděpodobnosti záchytu 5 hlavních séro skupin je dostupná také metoda imunomagnetické separace. Tato metoda však nezohledňuje produkci Shiga toxinu a detekuje tedy i varianty nepatogenní.

Charakteristika izolátů STEC

Výskyt genu *stx*₁

Gen *stx*₁ byl detekován celkem ve 3 vzorcích, 1krát u skotu a 2krát u prasat. U žádného z těchto izolátů nebyly současně s genem *stx*₁ prokázány geny kódující agregativní adhezenční fimbrie *aaiC*, *aggR*.

Izolát ze stěru skotu nesl současně s genem *stx*_{1a} i gen pro adhezenční faktor intimin *eae*, kombinaci typickou pro enterohemoragické *E. coli*. Příslušnost k některé ze 70 sledovaných O-séro skupin (včetně vysoce významných) nebyla u tohoto izolátu potvrzena. Přesto se jedná o významný nález kmene potenciálně patogenního pro člověka.

Jeden z izolátů *stx*₁ pozitivních, detekovaný ve stěru JUT prasat, náležel k séro skupině O91, subtypu 1a. V druhém případě byla zjištěna séro skupina O146, subtyp 1d. Obě séro skupiny se řadí mezi epidemiologicky významné, ale izoláty bez současné přítomnosti dalších faktorů virulence (*eae*, *aaiC*, *aggR*) nejsou považovány za rizikové. Detailní charakteristiku izolátů uvádí tabulka 2.

Výskyt genu *stx*₂

Z celkově 23 získaných izolátů byl gen *stx*₂ detekován ve 20 případech. U žádného z izolátů nebyla prokázána současně i přítomnost genů virulence *eae* nebo *aaiC*, *aggR*.

Ze stěrů prasat bylo izolováno 13 *stx*₂ pozitivních kmenů. Většina z nich (92 %) náležela k subtypu *stx*_{2e}. U 11 se nepodařilo kmen zařadit k žádnému ze sledovaných séro skupin. V jednom případě patřil izolát k séro skupině O112. Jedenkrát byl detekován subtyp *stx*_{2a}, séro skupina ale nebyla zjištěna.

U skotu byl detekován gen *stx*₂ v 6 případech. Nejvíce kmenů patřilo k subtypu *stx*_{2e} (66,7 %). Jeden z těchto izolátů náležel k séro skupině O141, jedenkrát byla detekována séro skupina O152 a u 2 kmenů nebyla séro skupina určena.

U jednoho izolátu byl prokázán subtyp *stx*_{2c} a epidemiologicky významná séro skupina O113. Dále byl detekován jedenkrát subtyp *stx*_{2a} u kmene séro skupiny O8.

E. coli séro skupin O141 a O152 bývají velmi často izolovány u hospodářských zvířat s příznaky koliinfekce. V kombinaci s produkcí Shiga toxinu Stx2e se jedná o původce Edémové choroby prasat. Jejich nálezy ve stěru JUT skotu svědčí o výskytu těchto kmenů na farmě, pro člověka ale nepředstavují zdravotní riziko.

Výskyt genu *stx*_{1,2}

U jednoho izolátu ze skotu byl detekován kmen nesoucí geny *stx*₁ a *stx*₂ současně. Jednalo se o subtypy *stx*_{1a} a *stx*_{2a}. Kmeny nesoucí oba geny se vyskytují vzácně, ale

Tabulka 2

Charakteristika izolátů shigatoxigenních *E. coli*

Původ vzorku	Séro skupina	Detekované geny faktorů virulence			Počet izolátů
		Subtyp genu <i>stx1</i>	Subtyp genu <i>stx2</i>	Gen <i>eae</i>	
prase	O91**	1a	–	–	1
	O146**	1d	–	–	1
	O?	–	2a	–	1
	O112	–	2e	–	1
	O?	–	2e	–	11
	O?	1a	–	pozitivní*	1
	O113**	–	2c	–	1
skot	O8	–	2a	–	1
	O141	–	2e	–	1
	O152†	–	2e	–	1
	O?†	–	2e	–	1
	O?	–	2e	–	1
	O?	1a	2a	–	1

Vysvětlivky:

* potenciálně enterohemoragický kmen

** epidemiologicky významné séro skupiny

† izoláty ze stejného vzorku

O? izolát nepatří k žádnému ze 70 sledovaných séro skupin

vzhledem k tomu, že žádné další faktory virulence nebyly detekovány, nejedná se o významný nález z hlediska potenciálního nebezpečí pro člověka.

V humánní populaci mohou shigatoxigenní kmeny vyvolávat vodnaté až krvavé průjmy. V případě, že nesou další faktory virulence, jako membránový protein intimin nebo AAF, mohou způsobit až život ohrožující onemocnění. Závažnost průběhu je spojena i se subtypem Shiga toxinu, kterým je kmen vybaven. Uvádí se, že onemocnění se závažnějším průběhem vyvolávají kmeny STEC produkující Shiga toxin 2 [1,2,13]. Specifický přístup je třeba zaujmout při posuzování významu výskytu subtypu stx_{2e}, který je primárně spojen s onemocněním prasat (Edémová choroba) a jen velmi vzácně způsobuje onemocnění člověka [14]. Důvodem jsou zřejmě variace v genech kódujících podjednotku B Shiga toxinu, která umožňuje jeho vazbu na eukaryotické buňky. Stx_{2e} se totiž specificky váže na receptor globotetraosyl ceramid běžně se vyskytující ve tkáních prasat [15].

Závažnost nálezu STEC či EHEC doplňuje také informace o séroskupině izolátu. Velmi často jsou hlášena onemocnění způsobená kmeny séroskupiny O157, ale zvyšuje se i počet infekcí způsobených kmeny, které se řadí k tzv. non-O157 séroskupinám (O26, O55, O91, O103, O111, O118 a O145) [16,17,18]. Informace o prevalenci *E. coli* náležejících k určitým skupinám je ale zavádějící, protože testování jiných séroskupin není součástí rutinní diagnostiky většiny laboratoří.

Závěr

Prevalence shigatoxigenních *E. coli* u jatečně opracovaných těl prasat a skotu není vysoká (4,5 %). Enterohemoragický kmen byl detekován pouze jednou.

Infekční dávka STEC nutná pro vyvolání onemocnění je nízká (řádově stovky buněk), a proto je potřeba při manipulaci se syrovým masem dodržovat základní hygienická pravidla. Konzumace nedostatečně tepelně opracovaného masa nebo tepelně neopracovaných masných výrobků může představovat pro spotřebitele nebezpečí vzniku nákazy kmeny STEC nebo EHEC.

Poděkování

Výsledky projektu LO1218 byly získány za finanční podpory MŠMT v rámci programu NPU I.

Autorky děkují pracovníkům SVS a pracovníkům SVÚ Praha, Jihlava a Olomouc za spolupráci a zaslání izolátů k typizaci.

Literatura

1. Bielaszewska M, Friedrich AW, Aldick T, Schurk-Bulgrin R, Karch H. Shiga toxin activatable by intestinal mucus in *Escherichia coli* isolated from humans: predictor for a severe clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1160–1167.
2. Persson S, Olsen KEP, Ethelberg S, Scheutz F. Subtyping method for *Escherichia coli* Shiga toxin (verocytotoxin) 2 variants and correlations to clinical manifestations. *J. Clin. Microbiol*. 2007;45:2020–2024.
3. Soborg B, Lassen SG, Müller L, Jensen T, Ethelberg S, Mlbak K, Scheutz F. A verocytotoxin-producing *E. coli* outbreak with a surprisingly high risk of haemolytic uraemic syndrome, Denmark, September–October 2012. *Euro Surveill*. 2013;18(2):pii=20350.
4. Paton AW, Paton JC. Detection and characterization of Shiga toxicogenic *Escherichia coli* by using multiplex PCR assays for stx1, stx2, eaeA, enterohemorrhagic *E. coli* hlyA, rfbO111, and rfbO157. *J Clin Microbiol*. 1998;36:598–602.
5. Boisen N, Scheutz F, Rasko DA, Redman JC, Persson S, Simon J, Kotloff KL, Levine MM, Sow S, Tamboura B, Toure A, Malle D, Panchalingam S, Krogfelt KA, Nataro JP. Genomic characterization of enteroaggregative *Escherichia coli* form children in Mali. *J Infect Dis*. 2012;205:431–444.
6. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, Peters G, Karch H. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:671–676.
7. Ethelberg S, Smith B, Torpdahl M, Lisby M, Boel J, Jensen T et al. Outbreak of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from consumption of beef sausage. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):78–81.
8. ISO TS 13136, 2012. Microbiology of food and animal feeding stuffs – Horizontal method for the detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) belonging to O157, O111, O26, O103 and O145 serogroups – Qualitative real-time polymerase chain reaction (PCR)-based method. Geneva: International Organization for Standardization.
9. Anonymus. Identification and characterization of Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) by PCR amplification of the main virulence genes (cited 2013 June 2). Available from: http://www.iss.it/binary/vtec/cont/EU_RL_VTEC_Method_01_Rev_0.pdf.
10. Scheutz F, Teel LD, Beutin L, Piérard D, Buvens G, Karch H, Mellmann A, Caprioli A, Tozzoli R, Morabito S, Strockbine NA, Melton-Celsa AR, Sanchez M, Persson S, O'Brien AD. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2951–2963.
11. Salajka E, Salajkova Z, Alexa P, Hornich M. Colonization factor different from K88, K99, F41 and 987P2 in enterotoxigenic *Escherichia coli* strains isolated from postweaning diarrhea in pigs. *Veterinary Microbiology*. 1992;32:163–175.
12. Anonymus. Identification of the VTEC serogroups mainly associated with human infections by conventional PCR amplification of O-associated genes (cited 2013). Available from: http://www.iss.it/binary/vtec/cont/EU_RL_VTEC_Method_03_Rev_1.pdf
13. Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang WL, Pulz M, Kuczus TI, Ammon A, Karch H. *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *J Infect Dis*. 2002;185:74–84.
14. DebRoy C, Fratamico PM, Roberts E, Davis MA, Liu Y. Development of PCR assays targeting genes in O-antigen gene clusters for detection and identification of *Escherichia coli* O45 and O55 serogroups. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:4919–4924.
15. Samuel JE, Perera LP, Ward S, Obrien AD, Ginsburg V and Krivan HC. Comparison of the glycolipid receptor specificities of Shiga-like toxin type-II and Shiga-like toxin type-II variants. *Infection and Immunity*. 1990;58:611–618.
16. Mellmann A, Bielaszewska M, Kock R, Friedrich AW, Fruth A, Middendorf B, Harmsen D, Schmidt MA, Karch H. Analysis of collection of hemolytic uraemic syndrome-associated enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1287–1290.
17. Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, Gianviti A, De Petris AE, Montini G, Ferretti, A, De Palo T, Gaido M, Rizzoni G et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic uraemic syndrome, Italy, 1988–2000. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:106–108.
18. Mellmann A, Fruth A, Friedrich AW, Wieler LH, Harmsen D, Werber D, Middendorf B, Bielaszewska M, Karch H. Phylogeny and disease association of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O91. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1474–1477.

Familiární výskyt botulismu – kazuistika

H. AMBROŽOVÁ¹, O. DŽUPOVÁ², D. SMÍŠKOVÁ¹, H. ROHÁČOVÁ³

¹I. infekční klinika, 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha,

²Klinika infekčních nemocí, 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha,

³Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

SOUHRN

Ambrožová H., Džupová O., Smíšková D., Roháčová H.: **Familiární výskyt botulismu – kazuistika**

Botulismus patří v České republice k velmi vzácným život ohrožujícím onemocněním. Od roku 1960 bylo hlášeno celkem 155 případů, od roku 2010 do roku 2012 se dle údajů EPIDAT nevyskytl ani jeden. V naší kazuistice uvádíme familiární výskyt botulismu po požití doma připravené paštiky z vepřového masa a jater u tří členů jedné rodiny, kteří byli hospitalizováni v květnu 2013 na Klinice infekčních, tropických a parazitárních nemocí Nemocnice Na Bulovce. Z neurologických příznaků dominovala diplopie a dysarthrie, po aplikaci antitoxinu se všichni pacienti uzdravili. Vzhledem k obvykle špatné dostupnosti séra byla na základě této malé rodinné epidemie zřízena v Toxikologickém informačním středisku v Praze pohotovostní zásoba život zachraňujících antiinfektiv pro Českou republiku.

Klíčová slova: botulismus, paštika, diplopie, dysarthrie, antitoxin, pohotovostní zásoba antiinfektiv

SUMMARY

Ambrožová H., Džupová O., Smíšková D., Roháčová H.: **Familial occurrence of botulism – a case report**

Botulism, a life-threatening condition, is very rare in the Czech Republic. Since 1960, a total of 155 cases have been reported; between 2010 and 2012, not a single case was identified. This is a case report of familiar occurrence of botulism following consumption of home-made pork and liver pâté in three family members admitted to the Department of Infectious, Tropical and Parasitic Diseases, Na Bulovce Hospital in Prague in May 2013. The neurological symptoms were dominated by diplopia and dysarthria. After administration of an antitoxin, all patients recovered. Given the poor availability of the antitoxin, a decision was made following this small family epidemic to have an emergency reserve of life-saving anti-infective drugs for the Czech Republic in the Toxicological Information Center in Prague.

Keywords: botulism, pâté, diplopia, dysarthria, botulism antitoxin, emergency anti-infective drug reserve

Klin mikrobiol inf lék 2014;20(2):40–42

Adresa: MUDr. Helena Ambrožová, Ph.D., I. infekční klinika, 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8, e-mail: h.ambrozova@seznam.cz

Došlo do redakce: 13. 5. 2014

Přijato k tisku: 19. 6. 2014

Úvod

Botulismus patří v ČR k velmi vzácně se vyskytujícím, život ohrožujícím onemocněním. Onemocnění je vyvoláno neurotoxinem (nejčastěji typu A, B a E) grampozitivní sporulující bakterie *Clostridium botulinum*, vzácně i *Clostridium butyricum* a *Clostridium baratii*. Clostridia jsou přítomna v půdě, kam se dostávají ze zažívacího traktu zvířat. Za vhodných anaerobních podmínek se spory mění ve vegetativní formu a produkují toxin, který je termolabilní a je ničen při 85 °C za 15 minut [1]. Podle způsobu nákazy se rozlišuje několik typů botulismu – alimentární, raný a kojenecký. Nejčastější alimentární botulismus je vyvolán požitím kontaminovaných potravin, hlavně nedostatečně tepelně

zpracovaného masa a ryb. Častým zdrojem jsou doma připravené masozeleninové konzervy, které již obsahují botulotoxin a inkubační doba je proto krátká (6–72 hodin). Raný botulismus vzniká po kontaminaci rány spory a inkubační doba je delší (4–14 dnů). Kojenecký botulismus je vyvolán požitím spor či vegetativních buněk v kontaminovaných potravinách. Botulotoxin blokuje převod vzruchu na nervosvalové ploténce, a proto v klinickém obraze dominují neurologické příznaky, zatímco gastrointestinální nejsou pravidlem. Onemocnění probíhá bez horečky a jako první se objevují obrny hlavových nervů, projevující se mlhavým či dvojitým viděním a suchostí v ústech. Bývá ptóza víček, mydriasy, dysarthrie, dysfagie, obstipace a nejzávažnější je

obrba dýchacích svalů. U velmi vzácného kojeneckého botulismu dominuje obstipace, hypotonie, líné pití a celková slabost. Onemocnění je při včasné diagnóze reverzibilní, ale může i zanechávat následky či končit smrtí [2].

Vlastní pozorování

V květnu roku 2013 jsme se na Infekční klinice Nemocnice Na Bulovce setkali se vzácným familiárním výskytem botulismu po požití doma připravené paštiky. Jednalo se o rodinu z Prahy, mladé rodiče, prarodiče a jejich kojeneč dítě. Onemocněl otec (32 let), matka (30 let) a dědeček (65 let). Babička, přestože paštiku také jedla, ne onemocněla. Otec, matka a dědeček byli hospitalizováni na Infekční klinice Nemocnice Na Bulovce jako pacienti, jejich dosud kojeneč dítě jako doprovod.

Epidemiologická anamnéza

Asi 14 dní před onemocněním připravil otec domácí paštiku z vepřového masa a jater. Vepřové maso s cibulí upekl do měkka, přidal syrová játra, umlel, okořenil, naplnil do sklenic, zavíčkoval, zalil studenou vodou a v zavařovacím hrnci sterilizoval 1 hodinu při 100 °C. Jednu sklenici daroval prarodičům, kteří ji snědli 21. 5. 2013, ostatní postupně jedli s manželkou. Poslední sklenici otevřeli 25. 5. 2013, ale kvůli divnému zápachu ji vyhodili.

Nynější onemocnění

První potíže začaly u mladé ženy asi již 21. 5. 2013, kdy měla pocit rozostřeného vidění po stranách, ale potíže nebyly výrazné a nijak je neřešila. V sobotu 25. 5. 2013 se u ní objevila diplopie, ale byla afebrilní, bez jiných neurologických či gastrointestinálních příznaků. U mladého muže začalo onemocnění rovněž izolovanou diplopií také v sobotu 25. 5. 2013. Vzhledem k diplopii zavolali rychlou záchrannou službu a byli převezeni na II. interní oddělení Nemocnice Na Bulovce. Zde bylo vysloveno podezření na botulismus, před přijetím k nám byli oba vyšetřeni ještě na očním oddělení s nálezem oboustranné parézy n. abducens a na neurologii, kde byl ostatní neurologický nález v normě. Poté byli přijati ve 14 hodin na naši kliniku spolu se svým kojenečným synem. U dědečka se 24. 5. 2013 objevily nejprve gastrointestinální příznaky, a to průjem a zvracení, 25. 5. 2013 se přidala diplopie a mírná dysarthrie, která byla ale spíše pacientem subjektivně vnímaná než objektivně patrná. Protože o víkendu prarodiče pobývali na chalupě ve Středočeském kraji, kontaktovali syna, od kterého se dozvěděli o obdobných potížích u něj i manželky a o jejich pobytu v nemocnici. Dědeček si poté na internetu sám stanovil správnou diagnózu botulismu a zavolal místní rychlou záchrannou službu. Dle jeho sdělení byla pravděpodobnost této diagnózy pracovníci rychlé záchranné služby zpochybněna a pacient byl s podezřením na iktus odvezen na neurologii místní nemocnice. Ošetřující lékařka kontaktovala naši kliniku a pacienta odeslala k nám. Přijat byl v 16 hodin.

Status praesens

Stav při přijetí byl u všech tří pacientů prakticky shodný. Všichni byli afebrilní, bez známek dehydratace, v neurolo-

gickém nález jen oboustranná paréza n. abducens, ostatní neurologický nález v mezích normy. Nebyly přítomny poruchy polykání ani dýchací potíže, všichni byli eupnoičtí, kardiopulmonálně kompenzovaní, nález na břiše v normě. Meningeální příznaky byly negativní, bez známek lateralizace.

Průběh

U mladé ženy se během hospitalizace objevila ještě lehká dysarthrie a dysfagie, ale mohla polykat, nezvracela, neměla průjem, po celou dobu hospitalizace byla afebrilní. Neurologické příznaky postupně odeznívaly a pacientka mohla být propuštěna domů 3. 6. 2013. U dědečka byl průběh obdobný, po celou dobu hospitalizace byl afebrilní, bez průjmu; diplopie, dysarthrie a dysfagie postupně regredovaly a pacient byl propuštěn spolu se snachou 3. 6. 2013. Nejzávažnější průběh měl mladý muž, a to možná i v souvislosti s pozdějším podáním antitoxinu séra, jak bude ještě dále uvedeno. Při přijetí si pacient stěžoval jen na diplopii, ale v dalším průběhu došlo k výrazné progresi neurologického nálezu, objevila se ptóza víček, hypomimie, dysarthrie, dysfagie, celková slabost a obstipace. Musel být hospitalizován na intermediárním oddělení, pro zakuckávání a nemožnost polykání bylo nutné zavedení nazogastrické sondy, která byla ponechána čtyři dny. Během hospitalizace byla pro situační depresi nutná krátkodobá léčba antidepresivy, další komplikací byla pravděpodobně aspirační pneumonie se vzestupem CRP, která byla přeléčena antibiotiky. K další progresi neurologických příznaků však již nedošlo, stav se postupně upravoval a pacient mohl být propuštěn domů 6. 6. 2013. Při ambulantní kontrole v červenci, resp. v září 2013 byl další průběh u všech třech pacientů obdobný, postupně se upravovala diplopie, ale udávali zvýšenou slabost a menší svalovou sílu.

Diagnostika a léčba

Průkaz botulotoxinu v séru byl proveden biologickým pokusem na myších v Národní referenční laboratoři pro anaerobní nákazy v Ostravě; od pacienta je třeba odebrat 10 ml srážlivé krve a transportovat ji v chladicím boxu. Ve všední dny je diagnostika možná i ve Státním veterinárním ústavu v Praze 6-Lysolajích. U mladých manželů byl biologický pokus pozitivní, myšky uhynuly. U dědečka přes jistě nepochybnitelnou diagnózu byl výsledek negativní, což bylo způsobeno omylem – odesláním nevhodného vzorku krve. Vzhledem k tomu, že naši pacienti byli přijati o víkendu v sobotu, kdy je všude omezený provoz, bylo zajištění diagnostiky a terapie poměrně obtížné a vyžádalo si několika hodin. Všichni pacienti byli postupně zajištěni koňským antitoxinovým sérem BOTULISM – ANTITOXIN Behring v základní dávce 500 ml i.v. Vzhledem k možnému riziku alergické reakce byli během podávání séra monitorováni na JIP a intermediárním oddělení. V případě progresu neurologického nálezu je doporučováno podání séra opakovat, ale v našem případě bylo možné podat každému z pacientů jen základní dávku, protože v dané chvíli jej v celé České republice nebylo více k dispozici. Jednotlivé dávky se podařilo sehnat v Praze, Brně a Olomouci. Antitoxin dostávali pacienti postupně podle toho, kdy jsme měli jednotlivé dávky k dispozici. Jako první byla léčena mladá matka, pak děde-

ček a jako poslední dostal antitoxin kolem 23. hodiny mladý muž, u kterého pak neurologický nález postupně progredoval a průběh onemocnění byl komplikovanější s delší hospitalizací.

Diskuse

Botulismus patří v České republice k velmi vzácným život ohrožujícím onemocněním. Od roku 1960 bylo hlášeno celkem 155 případů, od roku 2010 do roku 2012 se pak dle EPIDAT u nás nevyskytl ani jeden případ a i předtím se v naprosté většině jednalo spíše o sporadické případy [3]. Práce o botulismu jsou v české odborné literatuře poměrně vzácné [4–9]. Familiární výskyt botulismu je v České republice jistě naprosto raritní záležitostí, ale jak je z uvedené kazuistiky patrné, vyskytnout se může, a pacienty je třeba adekvátně léčit. Je otázkou, zda by u mladého muže došlo k progresi onemocnění, pokud by léčbu dostal dříve. Další otázkou, kterou jsme řešili, bylo, zda může maminka nadále pokračovat v kojení. Po konzultaci s Toxikologickým informačním střediskem v Praze bylo doporučeno v kojení pokračovat; žádné příznaky onemocnění se u chlapce neobjevily.

Závěr

Teprve tento familiární výskyt botulismu a organizační problémy s ním spojené pohnul dlouholetými ledy a dopomohl ke zřízení Pohotovostní zásoby život zachraňujících antiinfektiv v Toxikologickém informačním středisku v Praze, kde budou k dispozici vedle antibotulinního séra i další přípravky nutné k léčbě život ohrožujících infekcí pro celou Českou republiku [10].

Literatura

1. Sobel J. Botulism. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1167–1703.
2. Lafuente S, Nolla J, Valdezate S, et al. Two simultaneous botulism outbreaks in Barcelona: *Clostridium baratii* and *Clostridium botulinum*. *Epidemiology and Infection*. 2012;19:1–3.
3. www.EPIDAT.cz
4. Neubauer M, Milacek V. Kojenecký botulismus. *Českoslov Pediatr*. 1981; 36(9): 527 – 529.
5. Lasovská J, Zavadová M, Doutlík S, et al. Neobvyklý průběh botulismu vyvolaného botulotoxinem typu E. *Prakt Léč*. 1983;63(1):12–13.
6. Zavadová M, Březinová L, Tesařová J, et al. Botulismus v ČSR z pohledu národní referenční laboratoře pro klostridia. *Čas Léč Čes*. 1987;126(40):1246–1249.
7. Šrámová H, Beneš Č. Botulismus v České republice. *Čas Léč Čes*. 1991;130(4): 103–207.
8. Šrámová H, Beneš Č. Výskyt botulismu v České republice. *Medica revue*. 1998; 5(5):18–19.
9. Šrámová H, Beneš Č. Výskyt botulismu v České republice v období 1990–1998. *Prakt Léč*. 1999;79(5):260–263.
10. Beneš J, Galský J, Zakharov S, et al. Pohotovostní zásoba život zachraňujících antiinfektiv. *Klin Mikrobiol Inf Léč*. 2014;20(2):44–50.

Pohotovostní zásoba život zachraňujících antiinfektiv

J. BENEŠ¹, J. GALSÝ[†], S. ZAKHAROV², F. STEJSKAL^{3,4}

¹Klinika infekčních nemocí, 3. LF UK, Praha, ²Klinika pracovního lékařství, 1. LF UK a VFN, Praha, ³I. klinika infekčních nemocí, 2. LF UK, Praha, ⁴Infekční oddělení KN Liberec

SOUHRN

Beneš J., Galský J., Zakharov S., Stejskal F.: **Pohotovostní zásoba život zachraňujících antiinfektiv**

Východisko: Problémy spojené se získáváním neregistrovaných léků potřebných k terapii vzácných a přitom život ohrožujících infekcí byly impulzem k vytvoření Pohotovostní zásoby antiinfektiv pro potřeby České republiky.

Metodika: Pohotovostní zásoba antiinfektiv je koncipována tak, aby zajišťovala trvalou dostupnost 13 antiinfektiv: antisér (antirabické a antitubulinní sérum, sérum proti viru varicely a zosteru); antituberkulotik (intravenózní rifampicin a isoniazid; capreomycin, cykloserin a clofazimin); antiparazitik (intravenózní chinin, primachin, meglumin antimonát a prazikvantel) a pentamidinu. Tyto léky jsou do ČR dováženy na základě specifických léčebných programů. Možnost individuálního dovozu těchto přípravků tím není dotčena.

Realizace: Projekt Pohotovostní zásoby byl schválen rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví v září 2013, léky do Pohotovostní zásoby jsou získávány od ledna 2014. Léky jsou k dispozici v Toxikologickém informačním středisku (TIS), Praha 2, v množství dostačujícím pro terapii 2–4 pacientů. Kterékoli zdravotnické zařízení v ČR je může získat v průběhu několika hodin.

Závěry: V současné době je TIS vybaveno deseti přípravky z požadovaných třinácti; dovoz zbývajících tří (Tebesium, Quinimax, Favirab) bude realizován po výrobě nových šarží těchto léků. Léky z Pohotovostní zásoby je již nyní možné objednat a vyzvednout v kteroukoli hodinu a kterýkoli den v roce.

Klíčová slova: neregistrované léky, život zachraňující léky, antiinfektiva, specifický léčebný program

SUMMARY

Beneš J., Galský J., Zakharov S., Stejskal F.: **Emergency reserve of life-saving anti-infective drugs**

Objectives: Problems with importing non-registered medicines for treating rare life-threatening infectious diseases led to establishment of the Emergency Anti-Infective Drug Reserve (EAIDR) for the Czech Republic.

Methods: Thirteen anti-infective drugs are included in the project: antisera against rabies virus, varicella-zoster virus, and botulinum toxin; antituberculosis drugs (intravenous rifampicin and isoniazid; capreomycin, cycloserine, and clofazimine); antiparasitics (intravenous quinine, primaquine, meglumine antimoniate, and praziquantel); and pentamidine. These drugs are imported according to the Czech drug legislation (specific drug availability programs).

Realization: The project, approved by the Czech Ministry of Health in September 2013, was started in January 2014. The anti-infective drugs sufficient for 2–4 patients are permanently available in the Toxicological Information Center (TIC) in Prague. The medicines can be applied in any hospital throughout the Czech Republic within several hours.

Conclusions: All but three drugs are available at present; the remaining ones will be imported after new batches of these drugs are released.

Keywords: non-registered drugs, life-saving drugs, anti-infective drugs, specific drug availability program

Klin mikrobiol inf lék 2014;20(2):43–49

Adresa: Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc., Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8, e-mail: benes.infekce@seznam.cz

Došlo do redakce: 8. 5. 2014

Přijato k tisku: 18. 6. 2014

Úvod

Mikroepidemie botulismu popsána v samostatném článku v tomto čísle KMLIL [1] vedla členy výboru Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (SIL) k obnovení snahy o vytvoření banky život zachraňujících neregistrovaných antiinfekčních léků pro obyvatele České republiky. Pokusy o vytvoření takové banky podnikali členové výboru SIL již od roku 1996, vždy neúspěšně, tentokrát se však podařilo najít životaschopný model.

Abychom ukázali, proč není jednoduché zajistit dostupnost těchto důležitých léků, musíme nejprve vysvětlit pojem „orphan drugs“ a také připomenout, jaké jsou legislativní možnosti pro dovoz neregistrovaných léků.

Orphan drugs

Takto se nazývají léčivé přípravky používané k terapii vzácných nemocí. Český ekvivalentní název je „sirotčí lé-

ky“. Přívlasek „sirotčí“ skutečně odpovídá jejich postavení na trhu. Tyto přípravky jsou sice pro pacienty a jejich ošetřující lékaře důležité nebo dokonce nezbytné, ale z hlediska farmaceutických firem nejsou příliš zajímavé, protože svým výrobcům nepřinášejí dostatečný zisk [2,3].

Existují dvě hlavní příčiny nedostatečného zisku z výroby léků: První možností je situace, kdy lék využívají především velmi chudé země, jejichž obyvatelstvo si může koupit jen nejlevnější zboží. Jako příklad mohou sloužit léky proti africké trypanosomiáze. Vývoj a výroba léků tohoto typu se pohybují na hranicích charitativní činnosti. Druhou možnou příčinou, která je aktuální v našich podmínkách, je velmi malá celková spotřeba. Léky tohoto typu se vyrábějí jen v malých sériích, někdy dokonce jen nárazově, například jednou za 2–3 roky. Podobně jako v prvním případě ani tento typ produkce není pro výrobce příliš rentabilní.

Nevýhodnost výroby sirotčích léků se stále zvyšuje, protože rostou náklady na vývoj a registraci léčivých přípravků. Tento trend souvisí s požadavkem prokazovat na vysoké hladině spolehlivosti bezpečnost a účinnost každého léku uváděného na trh. Hodnocení bezpečnosti a účinnosti se provádí i u starých, dlouho používaných léčiv. Aby byly farmaceutické firmy ochotny vyrábět sirotčí léky i za těchto nepříznivých okolností, vymýšlejí se různé pobídkové akce, od přímé finanční podpory přes prominutí poplatků spojených s registrací léků až po apel na humanitární chování.

Další problém se sirotčími léky spočívá v tom, že je nenakupují ani velké lékárny. Tyto léky jsou totiž předepisovány tak vzácně, že zůstávají v lékárnách nevyužity a expirují. Sehnat rychle vzácný lék pak může být velkým problémem.

Možnosti dovozu neregistrovaných léků

Oficiální dovoz všech léčivých přípravků do ČR zajišťují registrované distributorské firmy a vlastní dovoz podléhá kontrole ze strany Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Legální cesty k dovozu neregistrovaných léčivých přípravků jsou dvě [4,5]:

Individuální dovoz (dříve označovaný jako mimořádný dovoz) je postup umožňující dodat neregistrovaný lék jednotlivému konkrétnímu pacientovi [6]. Dovážený lék musí být řádně registrován v zahraničí. O individuální dovoz žádá ošetřující lékař a zajišťuje ho lékárna. Ošetřující lékař musí být schopen doložit, že použití neregistrovaného léku je u daného pacienta nezbytné, že jeho nemoc nelze řešit pomocí dostupných registrovaných přípravků. Odpovědnost za použití neregistrovaného léčiva nese zdravotnické zařízení. Podmínkou uhrazení nákladů na léčbu je předchozí schválení výše úhrady revizním lékařem zdravotní pojišťovny. V praxi zpravidla celá procedura (od vystavení žádosti po vydání léku pacientovi) trvá několik týdnů.

Specifický léčebný program umožňuje dovážet neregistrovaný lék pro větší množství pacientů [7,8]. O dovoz formou specifického léčebného programu může žádat lékař, nemocnice, ministerstvo zdravotnictví, lékařská odborná společnost, zdravotní pojišťovna nebo patientská organizace či komerční subjekt (smluvní organizace, farmaceutická firma). Žadatel musí splnit řadu povinností, zejména:

- zdůvodnit nezbytnost dovážení neregistrovaného léku,
- definovat diagnózy, na které se lék bude používat,
- vymežit pracoviště, kde bude lék podáván,
- zajistit smlouvu s distributorem, který bude lék do ČR dovážet,
- zajistit farmakovigilanci, tzn. monitorování efektu léčby a každoroční hlášení průběhu specifického léčebného programu a eventuálních nežádoucích účinků pracovníkům SÚKL a odboru farmacie ministerstva zdravotnictví.

Léky podávané v rámci specifického léčebného programu mohou být hrazeny ze zdravotního pojištění. Léky, které jsou dováženy v rámci specifického léčebného programu, je možné rozpoznat v databázi léků, kterou vede SÚKL [9] podle písmena „F“ v posledním sloupci, který ukazuje stav registrace.

Existence specifického léčebného programu nezabraňuje dodání neregistrovaného léku konkrétnímu pacientovi for-

Tabulka 1
Příklady intoxikací, které pomáhá řešit Toxikologické informační středisko (TIS)

Toxické látky	Příklady
kyanidy	průmyslové otravy při galvanizaci kovů, v gumárenství, při výrobě umělých hmot (ale též bioteroristický útok)
organofosfáty	průmyslové otravy při výrobě polymerů, plastů či nátěrů, práce s pesticidy, lepidly, rozpouštědly (ale též bojové plyny)
methemoglobinizující látky	výroba anilínových barviv, herbicidů a organických rozpouštědel, též otravy vzniklé při práci s těmito látkami
těžké kovy	průmyslové otravy z provozů, kde se používá rtuť, kadmium, olovo a další těžké kovy
rostlinné jedy	otravy rulíkem, semeny durmanu, muchomůrkou zelenou
toxicky působící léky	otravy digoxinem, atropinem, paracetamolem a jinými léky
metanol a etylenglykol	otravy po vypití toxických náhražek alkoholu

mou individuálního dovozu. Navíc, stejný léčivý přípravek může být dovážen v rámci několika specifických léčebných programů schválených různým subjektům.

Projekt Pohotovostní zásoby antiinfektiv

Projekt se řídí následujícími principy [10]:

Do Pohotovostní zásoby byly zařazeny léčivé přípravky, které splňují čtyři základní kritéria:

- Jde o životně důležité léky, které musí postižení dostat neodkladně, tj. během několika hodin až několika desítek hodin.
- Jde o neregistrované léky, které se na českém trhu nevyskytují.
- Jde o léky k terapii vzácně se vyskytujících infekcí; předpokládána potřeba užití těchto přípravků je nižší než 50 případů ročně.
- Potřeba podat uvedené léky může vyvstat kdykoli, v kterékoli nemocnici v ČR.

Léky do Pohotovostní zásoby jsou do ČR dováženy na základě specifického léčebného programu, který pro tento účel garantuje Všeobecná fakultní nemocnice, Praha (dále VFN). Léky zde budou uloženy v Toxikologickém informačním středisku (dále TIS) v množství postačujícím k léčbě 2–4 nemocných.

Výběr antiinfektiv, které jsou v Pohotovostní zásobě obsaženy, určení počtu držených balení pro každý konkrétní lék a stanovení podmínek pro jejich výdej navrhli členové výboru SIL ve spolupráci se zástupci výboru České pneumologické a ftizeologické společnosti. Specifické léčebné programy vytvořili pracovníci TIS. Ministerstvo zdravotnictví celý projekt schválilo v lednu 2014 [11].

Jestliže v budoucnu vyvstane potřeba rozšířit spektrum přípravků držných v Pohotovostní zásobě, bude nutné absolvovat znovu celou proceduru, tj. žádat o změnu platné Metodiky MZd ČR a o vydání nového Rozhodnutí MZd ČR o schválení dalšího specifického léčebného programu, jakož i o uvolnění potřebných finančních prostředků.

V současnosti zvažujeme možnost rozšíření Pohotovostní zásoby o artesu-

Seznam antiinfektiv v Pohotovostní zásobě

Tabulka 2

Skupina	Přípravek (generický název)	Přípravek (obchodní název)	Počet balení na 1 léčebnou kúru ^a	Počet balení/počet pacientů	Doporučená doba aplikace
Antiséra	antibotulinin sérum	Botulisimus Antitoxin	2–3 amp a 250 ml	8 amp/3–4 pts	do 6 hodin
	antirabické sérum	Favirab	4 amp a 2 000 IU/5ml	12 amp/3 pts	do 6 hodin
Antituberkulóza	sérum proti viru varicely a zosteru	Varitect CP	1 amp a 5 ml	3 amp/3 pts	do 6 hodin
	capreomycin	Capastat	30 lahvi a 1 g	60 lahvi/2 pts	do 48 hodin
	cykloserin	Cycloserin	1 balení a 100 tbl a 250 mg	2 balení/2 pts	do 48 hodin
	clofazimin	Lamprene	1 balení a 100 tbl a 50 mg	2 balení/2 pts	do 48 hodin
	rifampicin (i.v.)	Eremfat	20 amp a 600 mg	40 amp/2 pts	do 12 hodin
	izoniazid (i.v.)	Tebesium	20 amp a 250 mg	40 amp/2 pts	do 12 hodin
Antiparazitika	chinin (i.v.)	Quinimax	9–15 amp a 250 mg/2 ml	30 amp/3 ptsb	do 6 hodin
	primaquin	Primaquine	1 balení a 100 tbl a 15 mg	3 balení/3 pts	do 48 hodin
	meglumin antimonát	Glucantime	10–14 balení a 5 amp a 1,5 g/5 ml	30 balení/2–3 ptsb	do 48 hodin
Ostatní (antimykotika)	prazikvantel	Cesol	1 balení a 6 tbl a 150 mg	3 balení/2–3 ptsb	do 48 hodin
	pentamidin	Pentacarinat	20 amp a 300 mg	60 amp/3 pts	do 12 hodin

^a předpokládá se léčba standardního dospělého pacienta, výjimkou je Varitect CP určený pro léčbu dětí do 1 roku

^b pokud by léčebná kúra trvala delší dobu, předpokládá se, že v průběhu léčby bude ošetřující lékař žádat ještě o mimořádný dovoz podaného přípravku

nát v parenterální formě (indikací je maligní malárie) a dále o streptomycin (indikací je tuberkulóza a rovněž infekční endokarditida vyvolaná enterokoky s vysokou rezistencí ke gentamicinu). Důvodem pro zařazení artesunátu jsou výsledky studií ukazující jeho vyšší účinnost a současně i nižší riziko závažných nežádoucích účinků ve srovnání s i.v. chininem. Důvodem pro zařazení streptomycinu by byl trvalý pokles incidence tuberkulózy v České republice.

Finanční zajištění Pohotovostní zásoby

Náklady spojené s nákupem léků do Pohotovostní zásoby a s jejich skladováním hradí MZd ČR. Jestliže některé léky nebudou využity v průběhu své expirační doby, poskytnou MZd ČR dotaci TIS VFN v Praze pro koupi nových balení, aby byla zajištěna jejich trvalá dostupnost.

Za léky, které budou na základě žádosti vydány zdravotnickému zařízení, bude VFN požadovat refundaci ceny. Za obdržené peníze se pak ihned zakoupí nové léky.

Zdravotnické zařízení, které léky z Pohotovostní zásoby odebralo, může žádat o proplacení nákladů zdravotní pojišťovny pacienta. Podle Zákona č. 48/1997 Sb. [12], § 15 a 16, by pojišťovny měly uhradit život zachraňující léčbu v plném rozsahu, tj. nejen samotnou cenu léků, ale i náklady spojené s přepravou léků z pohotovostního skladu do místa, kde je nemocný hospitalizován.

Požadavek na proplácení poskytnuté léčby lze zdůvodnit následovně: Léčivé přípravky určené pro Pohotovostní zásobu nejsou v ČR registrovány. Mechanismus schvalování úhrady pro léčivé přípravky, které nemají v ČR registraci (případně registraci mají, ale nemají stanovenou výši úhrady), mají zdravotní pojišťovny stanovený. Podle ustanovení § 15 odst. 4 výše citovaného zákona se vždy plně hradí léčivé přípravky obsahující sérum proti botulismu a sérum proti vzteklině; musí však být splněna podmínka, že jde o variantu léčby nejméně ekonomicky náročnou.

Pro ostatní léčivé přípravky ze zásoby se využije ustanovení § 16 tohoto zákona, podle něhož hradí příslušná zdravotní pojišťovna ve výjimečných případech i zdravotní péči jinak zdravotní pojišťovnou nehrzenou, je-li její poskytnutí z hlediska zdravotního stavu pojištěnce jedinou možností zdravotní péče. S výjimkou případů, kdy hrozí nebezpečí z prodlení, je takovéto poskytnutí zdravotní péče vázáno na předchozí souhlas revizního lékaře.

Z výše uvedených ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění tedy vyplývá, že nehrzené zdravotní služby hradí zdravotní pojišťovny tehdy, jestliže se jedná o jedinou možnost z hlediska zdravotního stavu pojištěnce. V případě hrazené služby, kdy při realizaci hrozí nebezpečí z prodlení, proběhne proces schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny dodatečně, až při předání podkladů o poskytnuté hrazené službě k vyúčtování, přičemž podklady musí obsahovat všechny potřebné náležitosti.

Úloha Toxikologického informačního střediska

Toxikologické informační středisko (TIS) působí v komplexu VFN jako součást Kliniky pracovního lékařství I. LF UK. Primární funkcí TIS je pomoc při akutních otravách lidí i zvířat na území celé ČR. Tato pomoc obnáší nepřetržitou telefonickou informační službu na číslech 224 91 92 93 nebo 224 915 402, dále možnost vyšetřovat klinické vzorky i různé nebezpečné či podezřelé materiály ve zdejší toxikologické laboratoři a rovněž uskladnění a výdej některých antidot a antitoxinů. Přehled nejvýznamnějších otrav, u nichž jsou pracovníci TIS připraveni pomáhat, ukazuje *tabulka 1*.

Kterékoli zdravotnické zařízení může TIS požádat o vydání léků z pohotovostní zásoby; podmínkou je vyplnění formuláře dostupného na webových stránkách TIS (www.tis-cz.cz). Nemoc pacienta musí odpovídat diagnóze, pro kterou byl lék zakoupen; není možné využívat léky

Tabulka 3
Kritéria maligního průběhu malárie [17]

Klinické příznaky	Laboratorní kritéria
• kontinuální hyperpyrexie > 40° C nereagující na antipyretika	• parazitémie > 5 % nebo > 250 000 plasmodií/l
• porucha vědomí, kóma, generalizované, opakující se křeče	• trombocytopenie < 20 × 10 ⁹ /l
• edém plic, respirační selhání	• hemoglobin < 50 g/l, hematokrit < 0,15
• hypotenze, šok	• hypotenze: systolický TK < 70 mm Hg
• renální selhání, oligurie až anurie	• s-kreatinin > 265 μmol/l, oligurie (< 400 ml moči/den)
• těžká anémie, makroskopická hemoglobinurie	• s-bilirubin > 43 μmol/l (spolu s rychle narůstajícím ikterem)
• krvácivé projevy, DIK	• hypoglykémie < 2,2 mmol/l
• rychle se rozvíjející žloutenka	• acidóza, pH < 7,25, hyperlaktátémie
• úporné zvracení či průjem	

K vyslovení diagnózy maligní malárie stačí splnění jediného z uvedených projevů (přirozeně za předpokladu, že u nemocného nejsou jiné důvody, které by vysvětlovaly přítomnost těchto nálezů).

z Pohotovostní zásoby pro terapii jiných chorob nebo jiných pacientů. Správnost diagnózy musí potvrdit atestovaný infektiolog nebo pneumoftizeolog (jde-li o vydání antituberkulotik) nebo intenzivista (jde-li o vydání léků, jež mají být dostupné do 6 hodin).

Ošetřující lékař, který léky z TIS objednává, si musí sám zajistit jejich dopravu na své pracoviště.

Protože předkladatel každého specifického léčebného programu je povinen 1× ročně podávat zprávu o počtu pacientů zařazených do programu, vyhodnocení výskytu všech nežádoucích účinků a počtech použitých balení daného léčivého přípravku MZ a SÚKL, budou poskytovatelé zdravotních služeb, kteří léčivé přípravky podávají pacientům, upozorněni na nutnost zaslání těchto informací VFN, případně i kopií propouštěcích zpráv. Upozornění na tuto skutečnost bude součástí formulářů objednávek léčivých přípravků.

Léky zahrnuté do Pohotovostní zásoby

Soupis těchto léků vypracovali členové výboru SIL, zčásti ve spolupráci se zástupci České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP (problematika antituberkulotik). Přípravky je možné rozdělit do čtyř skupin (tabulka 2).

a) Antiséra

U všech antisér se předpokládá, že by měly být podány do 6 hodin od stanovení diagnózy.

Antirabické sérum koňské (Favirab): Přípravek je určen k postexpozici profylaxi vztekliny. Na území České republiky se sice od roku 2002 vzteklna u zvířat (kromě netopýrů) nevyskytuje, podání antirabického séra však zůstává indikováno u dvou skupin pacientů:

- osoby, které byly kousnuty či poraněny podezřelými zvířaty v zemích, kde se vzteklna dosud vyskytuje (včetně příhraničních oblastí těchto zemí);
- osoby, které byly kdekoli na území ČR kousnuty či poraněny netopýrem.

Podrobnosti o indikacích k podání antirabického séra i o celé profylaxi vztekliny jsou obsaženy v doporučeném postupu [13].

Pozn.: Kromě koňského antiséra existuje též antisérum lidské, vyráběné z krve vakcinovaných osob (Imogam). Toto antisérum vykazuje poněkud nižší výskyt alergických reakcí, zato je ovšem podstatně dražší. Vzhledem k větší bezpečnosti doporučují někteří zahraniční experti preferovat lidské antisérum při nutnosti podat pasivní imunizaci kojencům nebo gravidním ženám. V České republice se však vzteklna nevyskytuje (s výjimkou netopýrů), proto nepovažujeme za potřebné udržovat v Pohotovostní zásobě oba druhy antisér.

Antibotulinické sérum koňské (Botulismus Antitoxin): Přípravek slouží k léčbě botulismu. Postižení jedinci jsou obvykle konzumenti domácí vyrobených konzerv nebo paštik, v úvahu však připadá i použití antiséra u osob postižených bioteroristickým útokem. Diagnóza botulismu je klinická a laboratorní; podrobnosti jsou uvedeny v doprovodné kazuistice [1]. Několik balení antibotulinického séra držel TIS

výjimečně ještě před rozhodnutím o vytvoření Pohotovostní zásoby.

Pozn.: Antibotulinické sérum není v pravém smyslu slova antiinfektivum. Botulismus v našich podmínkách neprobíhá jako infekce, nýbrž jako alimentární intoxikace – nemoc není spojena s množением mikrobů v lidském organismu, nýbrž pouze s konzumací již hotového toxinu. Skutečnou infekcí by byl kojenecký nebo ranný botulismus, ten se však u nás nevyskytuje. Terminologicky správný název pro Pohotovostní zásobu by tedy byl „Pohotovostní zásoba život zachraňujících antiinfektiv a antitoxinů“ nebo „Pohotovostní zásoba život zachraňujících antiinfektiv a antibotulinického séra“. Z praktických důvodů však zůstáváme u jednodušší formulace.

Opakovaně byla diskutována otázka, pro kolik osob postižených botulotoxinem by pohotovostní zásoba měla sloužit. Je pravda, že právě u botulismu existuje riziko hromadných otrav, zejména při příležitosti svatby či jiné rodinné oslavy, nelze však vyloučit ani možnost bioterorismu. Faktem nicméně zůstává, že podle zkušeností z posledních deseti let zůstával počet současně postižených jedinců vždy na úrovni ≤ 3 [14]. Zároveň je nutné vzít v úvahu, že antibotulinické sérum představuje zdaleka nejdražší položku z celé Pohotovostní zásoby a přitom jeho expirační doba je poměrně krátká.

Lidské sérum proti viru varicely (Varitect CP): Přípravek deponovaný v Pohotovostní zásobě je určen k profylaxi varicely pouze ve dvou situacích: (a) pro novorozence matek, které dostaly varicelu v době 5 dní před porodem až týden po porodu; (b) pro děti do 1 roku věku, u nichž byla diagnostikována těžká porucha imunity a které se dostaly do kontaktu s varicelou.

Pozn.: V Souhrnu informací o přípravku (SPC) jsou popsány ještě další možné indikace k podání Varitectu CP: postexpozici profylaxe varicely u dětí trpících hematoonkologickým onemocněním nebo u dětí prodávajících jinou infekci, postexpozici profylaxe gravidních žen a konečně léčba pacientů s pásovým oparem. Nicméně je potřeba brát v úvahu, že cena přípravku je vysoká a pro léčbu výše jmenovaných nemocí lze použít acyklovir nebo jeho analoga. Pacienty, u nichž je plánováno podání imunosuprimujících léčby, je možné chránit očkováním proti varicelle před zahájením agresivní terapie. Pro tyto skupiny osob tedy antisérum z Pohotovostní zásoby není určeno.

Sérum proti uštknutí zmijí obecnou (Vipera TAb): Místo původního polského přípravku, u něhož existovalo značné riziko nežádoucích účinků, především alergického typu, je nyní dováženo hypoalergenní ovčí sérum vyráběné ve Velké Británii. Britské antisérum neobsahuje celé protilátky, nýbrž pouze Fab fragmenty, proto je riziko nežádoucích účinků podstatně sníženo. Indikace k podání jsou ovlivněny faktem, že uštknutí není příliš nebezpečné. Množství jedu, kterým zmije obecná disponuje, není tak velké, aby ohrozilo zdravého dospělého člověka. Antisérum je proto indikováno jen při uštknutí malých dětí, výjimečně i při uštknutí velmi oslabených osob s malou kardiální a oběhovou rezervou. V současnosti drží TIS antisérum v množství 4 balení v Praze a 3 balení v konsignačním skladu v Olomouci.

*Pozn.: Zásobu tohoto antiséra zajišťovalo TIS ještě před zřízením Pohotovostní zásoby antiinfektiv. Požadavek na dostupnost tohoto antiséra proto není součástí projektu Pohotovostní zásoby a zde se o něm zmiňujeme jen pro úplnost. Upozorňujeme rovněž, že sérum proti uštknutí zmijí obecnou není určeno pro léčbu osob uštknutých jinými jedovatými hady, včetně jiných zástupců rodu *Vipera* (zmije útočná, zmije růžkatá, zmije paví atd.).*

Jiná antiséra: Hyperimunní antitetanický globulin je v ČR řádně registrován a podává se často, nesplňuje tedy kritéria pro zařazení do Pohotovostní zásoby. Antigangrenózní sérum a antidifterické sérum se v současné odborné literatuře považují za málo účinná a v léčbě se s nimi již nepočítá. Sérum proti cytomegaloviru jsme do Pohotovostní zásoby nezačlenili, protože jeho podávání se omezuje prakticky jen na transplantační centra.

b) Antituberkulotika

Pohotovostní zásoba obsahuje jednak záložní antituberkulotika, sloužící pro léčbu mykobakteriálních infekcí, u nichž nelze použít běžné přípravky, a dále antituberkulotika určená pro parenterální podávání.

Do podskupiny záložních antituberkulotik patří **capreomycin** (Capastat), **cykloserin** (Cycloserin) a **clofazimin** (Lamprene). Indikace pro jejich podání jsou tři:

- multirezistentní tuberkulóza (infekce způsobená *Mycobacterium tuberculosis* rezistentním k rifampicinu a/nebo k izoniazidu);
- léčba tuberkulózy u pacienta, který nemůže dostat rifampicin a/nebo izoniazid kvůli alergii nebo jiné formě nesnášenlivosti;
- mykobakteriózy (infekce vyvolané mykobakteriemi jinými než *M. tuberculosis*; tato mykobakteria jsou obvykle rezistentní k rifampicinu a izoniazidu).

Jmenované léky by měly být dostupné do 48 hodin. Je sice pravda, že mykobakteriové infekce mají obvykle chronický průběh, čekání na dovoz léku cestou individuálního dovozu by však bylo příliš dlouhé a zejména u nemocných s otevřenou tuberkulózou by znamenalo neúměrné riziko pro ošetřující personál.

Druhou podskupinu tvoří **intravenózní rifampicin** (Eremfat) a **intravenózní izoniazid** (Tebesium). Indikace pro

jejich vydání z Pohotovostní zásoby je jediná: léčba tuberkulózy v případech, kdy pacient nemůže dostávat orální antituberkulotika. V praxi se jedná především o nemocné s bazilární meningitidou, kteří mají poruchu vědomí, nebo o tuberkulózní pacienty, kteří podstupují operaci v celkové narkóze. Vzhledem k závažnosti celkového stavu je potřeba, aby jmenované léky byly dostupné do 6 hodin.

Pozn.: Považujeme za nutné připomenout, že jmenované léky mohou být z Pohotovostní zásoby vydány jen pro pacienty s tuberkulózou nebo eventuálně s jinou mykobakteriální infekcí. Nelze tedy žádat o vydání i. v. rifampicinu pro pacienty trpící například stafylokokovou sepsí.

c) Antiparazitika

Do pohotovostní zásoby byly zařazeny léky proti malárii, leishmanióze, schistosomóze, cysticercóze a teniózám.

Intravenózní chinin (Quinimax) je lékem volby při maligní malárii nebo u pacientů s méně závažnými formami, kteří nemohou perorálně přijímat antimalarika. Těchto případů malárie se v ČR nevyskytuje více než 10 ročně, k nákaze obvykle dochází v subsaharské Africe. Kritéria maligní malárie jsou popsána v *tabulce 3*.

Účinná léčba (chinin v kombinaci s klidnamycinem či doxycyklinem) by měla být podána co nejdříve od stanovení diagnózy. Množství chininu potřebné na jednu léčebnou kúru je variabilní v závislosti na hmotnosti pacienta a rychlosti ústupu parazitémie. Při stanovení diagnózy maligní malárie proto doporučujeme vyzvednout z Pohotovostní zásoby 9–10 ampulí Quinimaxu. Kdyby se toto množství ukázalo jako nedostačující, je možné požádat lékárnou o vyrobení intravenózního chininu ze suroviny pro přípravu léků podle rozpisu (magistraliter).

Pozn.: Alternativní léčbou maligní malárie jsou intravenózní deriváty artemisininu. Tyto léky však zatím nejsou registrovány v žádné z evropských zemí a jejich dovoz by byl obtížný. V budoucnu však možná bude nutné Pohotovostní zásobu o tyto léky rozšířit.

Primachin (Primaquine) je lékem účinným na malarické hypnozoity, zabraňuje relapsům u malárie způsobené *P. vivax* a *P. ovale*. Tento lék není v ČR registrován a jeho nedostupnost by mohla vést k opětovnému vzplanutí úspěšně léčené nemoci.

Tabulka 4
Porovnání dvou projektů, které řeší dostupnost antiinfektiv [19]

Projekt	Seznam esenciálních antiinfektiv	Pohotovostní zásoba antiinfektiv
Hlavní cíl	zajištění dostupnosti léků potřebných pro racionální antiinfekční terapii; oddálení nástupu rezistence u patogenních mikrobů	poskytnutí život zachraňujících léků pro terapii vzácných infekčních nemocí
Iniciátor projektu	Centrální koordinační skupina pro Národní antibiotickou politiku při MZd ČR (CKS NAP), Subkomise pro antibiotickou politiku ČLS JEP (SKAP), Poradní orgán SÚKLu pro antiinfektiva (POAI)	Společnost infekčního lékařství ČLS JEP
Realizace	dokument ve věstníku MZd [18]	vytvoření Pohotovostní zásoby v Toxikologickém informačním středisku (TIS)

Meglumin antimonát (Glucantime) slouží k léčbě všech forem leishmaniózy. Je lékem prvním volby u kožní a mukokutánní formy nemoci, které sice neohrožují nemocné na životě, ale mají trvalé mutilující následky, velmi nepříjemné zejména při postižení obličeje [15]. U viscerální leishmaniózy se Glucantime považuje za alternativní možnost k přípravkům obsahujícím amfotericin B na tukovém nosiči (AmBisome, Abelcet).

Prazikvantel (Cesol) je určen k léčbě schistosomóz, cysticerkózy a tenióz [16]. Léčba těchto nemocí může být zahájena s odkladem několika dní, nelze však čekat několik týdnů, než by bylo možné zajistit individuální dovoz. U cysticerkózy je léčba dlouhodobá; u pacientů s touto diagnózou se proto předpokládá, že terapie bude zahájena léky z Pohotovostní zásoby, ale ošetřující lékař současně zažádá o individuální dovoz prazikvantelu k dokončení léčebné kúry.

Další antiparazitika: Na českém trhu chybí řada antiparazitik, například albendazol (univerzální antihelminikum) nebo přípravky účinné proti vším. Tyto léky se však používají proti běžně se vyskytujícím infekcím a jejich spotřeba by jistě mnohonásobně přesáhla hranici 50 případů/rok. Pro zajištění jejich dostupnosti je potřeba využít jiný model, nejspíše projekt esenciálních antiinfektiv, popsaný níže.

d) Ostatní antiinfektiva

Požadavky na používání většiny antibiotik, antivirotik a antimykotik neodpovídají výše zmíněným kritériím pro zařazení do Pohotovostní zásoby. V této skupině tedy zůstává jediný přípravek.

Pentamidin (Pentacarinat) je záložní lék používaný pro léčbu pneumocystové pneumonie. Jeho podání je indikováno v případech, kdy nemocnému s pneumocystovou pneumonií nelze podat lék první volby, tj. kotrimoxazol, obvykle kvůli alergii. Pneumocystová pneumonie probíhá jako akutní život ohrožující onemocnění, je tedy potřeba podat účinnou léčbu do 12 hodin od stanovení diagnózy. Druhou možnou indikací pro výběr pentamidinu z Pohotovostní zásoby je africká trypanosomiáza.

Projekt Pohotovostní zásoby v souvislostech

Projekt Pohotovostní zásoby byl schválen 2. září 2013. Krátce poté byly schváleny specifické léčebné programy pro dovoz jednotlivých antiinfektiv a ministerstvo zdravotnictví uvolnilo potřebné finanční prostředky na jejich nákup. Bohužel nákup antiinfektiv se musí realizovat postupně, protože některé přípravky jsou vyráběny v malých sériích v několikaletých intervalech. Podle platné metodiky nelze nakupovat do zásoby léky, jejichž expirační doba je spotřebovaná z poloviny a více. Tyto léky tedy bude možné získat až poté, co se na trhu objeví čerstvější šarže. Aktuální vy-

bavenost antiinfektivy je možné sledovat na webových stránkách TIS (www.tis-cz.cz).

Existence specifických léčebných programů nebrání individuálnímu dovozu. Jestliže některé zdravotnické zařízení nechce nebo nemůže využívat služeb TIS, má možnost objednávat antiinfektiva cestou individuálního dovozu. U některých léků, které jsou registrovány v sousedním státě, je také možné postupovat tak, že lékař pacientovi vystaví recept a on se poté vypraví přes hranici, kde mu lék vydají – v takovém případě ovšem musí cenu léku uhradit sám, bez přispění zdravotní pojišťovny.

Projekt Pohotovostní zásoby má zajistit trvalou dostupnost vybraných život zachraňujících léků ze skupiny antiinfektiv. Tímto způsobem vhodně doplňuje koncept esenciálních antiinfektiv, který vydalo MZd ČR [18]. Obě aktivity se přitom liší svým zaměřením i způsobem realizace (*tabulka 4*).

Literatura:

1. Ambrožová H, Džupová O, Smíšková D, Roháčová H. Familiární výskyt botulismu – kazuistika. *Klin Mikrobiol Inf Léč*. 2014, v tisku.
2. Franco P. Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discov Today*. 2013; 18(3–4): 163–72.
3. Kolář J, Chalabala M, Šrámková H. Orphan drugs. *Česká Slov Farm*. 2001; 50(2):59–65.
4. Údaje z Informačního portálu SÚKL. <http://www.olecich.cz/encyklopedie/dostupnost-leciv-v-cr>.
5. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) § 8: Používání léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb. <http://eagri.cz/public/web/mze/legislativa/ostatni/100075807.html>
6. Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků § 18: Způsob a rozsah oznámení o předepsání nebo použití neregistrovaného humánního přípravku.
7. Údaje z Informačního portálu SÚKL. <http://www.olecich.cz/encyklopedie/co-je-to-specificky-lecebny-program-1>.
8. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) § 49: Specifické léčebné programy s využitím neregistrovaných humánních léčivých přípravků. <http://eagri.cz/public/web/mze/legislativa/ostatni/100075849.html>.
9. Databáze léků na webových stránkách SÚKL. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
10. Metodika vzniku a obnovy zásoby vybraných antiinfektiv a fomepizolu pro ČR ve všeobecné fakultní nemocnici v Praze. http://tis-cz.cz/images/stories/PDFs/metodika_vzniku.pdf.
11. Rozhodnutí MZd ČR. <http://www.tis-cz.cz/images/stories/PDFs/slptis.PDF>.
12. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v platném znění.
13. Beneš J, Kümpel P, Matouch O. Profylaxe lyssy: Konsenzus představitelů infekčních pracovišť v ČR a NRL pro vzteklinu. *Klin Mikrobiol Inf Léč*. 2003; 9(4):186–196. <http://www.infekce.cz/Standarty/lyssa2003.pdf>.
14. EPIDAT. <http://www.epidat.cz>.
15. Blum J, Buffet P, Visser L, et al. LeishMan recommendations for treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis in travelers, 2014. *J Travel Med*. 2014;21(2): 116–129.
16. Chai JY. Praziquantel treatment in trematode and cestode infections: an update. *Infect Chemother*. 2013;45(1):32–43.
17. WHO. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94(Suppl 1): S1–90.
18. Seznam esenciálních antiinfektiv pro Českou republiku. Věstník MZd ČR, ročník 2012, částka 7, str. 9–17. http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c7/2012_6706_2510_11.html.
19. Galský J, Beneš J, Rozsypal H. Seznam esenciálních antiinfektiv a pohotovostní zásoba antiinfektiv – dva různé projekty. <http://www.infekce.cz/zprava13-26.htm>.

Kampylobakteriíza

P. POLÁK^{1,2}, J. JURÁNKOVÁ^{3,4}, P. HUSA^{1,2}

¹Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno; ²Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno;

³Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno;

⁴Oddělení klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice Brno

SOUHRN

Polák P., Juránková J., Husa P.: **Kampylobakteriíza**

Kampylobakteriíza patří k celosvětově nejčastějším bakteriálním alimentárním nákazám. V mnoha zemích světa je v posledních letech pozorován vzestupný trend prevalence kampylobakteriízy. Závažný problém představuje rovněž rychle se šířící rezistence kampylobakterů k antibiotikům. Autoři předkládají přehled současných znalostí o mikrobiologii kampylobakterů, o komplexních patogenetických a patofyziologických mechanismech rozvoje a průběhu kampylobakteriízy i o přidružených komplikacích, jako je syndrom Guillainův-Barréův.

Klíčová slova: *Campylobacter*, patofyziologie, intestinální epiteliální bariéra, rezistence k antibiotikům, syndrom Guillainův-Barréův

SUMMARY

Polák P., Juránková J., Husa P.: **Campylobacteriosis**

Campylobacteriosis belongs to the most frequent bacterial gastrointestinal infections worldwide. In the past several years, an increasing trend in the prevalence of campylobacteriosis has been observed in many countries. The rapid spread of antibiotic resistance in *Campylobacter* spp. also poses a major challenge. The authors review current knowledge on the microbiology of *Campylobacter* spp., complex pathogenetic as well as pathophysiological mechanisms in the development and course of campylobacteriosis and related complications such as Guillain-Barré syndrome.

Keywords: *Campylobacter*, pathophysiology, intestinal epithelial barrier, antibiotic resistance, Guillain-Barré syndrome

Klin mikrobiol inf lék 2014;20(2):50–54

Adresa: MUDr. Pavel Polák, KICH FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: pavel.polak@fnbrno.cz

Došlo do redakce: 9. 4. 2014

Přijato k tisku: 11. 6. 2014

Úvod

Kampylobakteriíza patří celosvětově k jedné z nejčastějších bakteriálních alimentárních nákaz. Je překvapivé, že patogenese onemocnění není v porovnání např. se salmonelózou zdaleka tak podrobně probádána. V předkládané práci představují autoři přehled aktuálních poznatků o mikrobiologii, epidemiologii, patogenese a možných komplikacích kampylobakteriízy.

Mikrobiologie

Historicky první záznam pozorování kampylobakterů pochází od profesora Theodora Eschericha z konce 19. století (mikroskopický preparát stolice dítěte s „cholera infantis“). Kampylobaktery jsou mikroaerofilní až anaerobní tyčinkovité, gramnegativně se barvící mikroorganismy opatřené několika apikálně umístěnými bičíky. Evolučně se jedná

o blízké příbuzné *Helicobacter pylori*. Přesné taxonomické zařazení rodu *Campylobacter* proběhlo až v 60. letech 20. století; název je převzat z řeckého kampylos – zahnutý (tvaru rohlíku). V současnosti je známo 25 druhů kampylobakterů, z nichž za humánní nákazy nejčastěji zodpovídá *C. jejuni* (90 %), *C. coli* (9 %) a vzácně i další druhy, jako jsou *C. lari*, *C. upsaliensis* či *C. fetus*. U *C. jejuni* rozlišujeme 2 subspecies: subsp. *jejuni* a subsp. *doylei*. Přežití kampylobakterů v zažívacím traktu savců významně závisí na pH žaludeční kyseliny. Při pH žaludeční šťávy nad 4 (např. při dlouhodobé léčbě inhibitory protonové pumpy) přežije více než 50 % se stravou požitých bakterií. Současně byla během léčby inhibitory protonové pumpy popsána kvalitativní i kvantitativní změna intestinálního mikrobiomu a kolonizace kraniálních úseků tenkého střeva bakteriemi. Důsledkem těchto změn je vyšší vnímavost pro nákazy obligátními intestinálními patogeny včetně kampylobakterů.

Kampylobaktery jsou velmi pohyblivé bakterie, které si v zažívacím ústrojí teplotokrevných organismů rychle vyhledají příhodnou niku [1,2]. Termotolerantní druhy kampylobakterů (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* a *C. upsaliensis*) lze nejlépe kultivovat v mikroaerofilních podmínkách při teplotě 42 °C. Toto termofilní chování kampylobakterů vysvětluje, proč jsou častým komezánem ptáků, jejichž fyziologická tělesná teplota je vyšší než u savců. V porovnání s ostatními intestinálními patogeny je kampylobakter výjimečný svým lipooligosacharidovým pouzdrém, které je významným faktorem virulence. Dle struktury lipooligosacharidu (LOS) lze odlišit 47 sérotypů (schéma dle Pennera) [3,4]. Kampylobaktery dokáží LOS průběžně modifikovat, čímž zvyšují svou virulenci [5]. Klinicky významná je rezistence kampylobakterů k antibiotikům, která může být konstituční i získaná. Konstituční rezistenci vykazují kampylobaktery k penicilinovým antibiotikům a k většině cefalosporinů, trimetoprimu a sulfametoxazolu, rifampicinu a vancomycinu. Odolnost k působení betalaktamových antibiotik je zapříčiněna produkcí betalaktamázy. Více než 90 % kmenů *C. jejuni* vykazuje konstituční rezistenci ke co-trimoxazolu kvůli expresi různých isoenzymů dihydrofolátreduktázy. Dále jsou kampylobaktery vybaveny multifunkční efluxní pumpou označovanou CmeABC, která nejenže snižuje intracelulární koncentraci různých antibiotik, ale současně zajišťuje i odolnost k působení žlučových kyselin [3,6]. Obava vzbuzuje především rychle narůstající rezistence kampylobakterů k chinolonům, což je z velké míry zapříčiněno používáním antibiotik ve velkochovech zvířat. Významné jsou i geografické rozdíly v rezistenci kampylobakterů k antibiotikům. V jedné dánské studii z roku 2011 byla u importovaných kmenů kampylobakterů pozorována signifikantně vyšší míra rezistence k chinolonům (84 % versus 33 % u endemických kmenů) [7]. Ve Španělsku byla v roce 2000 u kampylobakterů kolonizujících drůbež pozorována rezistence k chinolonům v 99 %. Rezistence kampylobakterů k makrolidům se celosvětově různí (v Itálii se pohybuje kolem 30 % kmenů, v Nigérii více než 80 % kmenů) [6,8]. Ve studii amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Center for disease control and prevention, CDC) z roku 2010 vykazovalo 99 % kmenů *C. jejuni* citlivost k aminoglykosidům (u *C. coli* se jednalo o 88 % kmenů) [9]. Bardoň a kol. publikovali data o výskytu rezistence kampylobakterů k antibiotikům v České republice v letech 2009 a 2011: s výjimkou tetracyklinu se rezistentní kmeny vyskytovaly více u zvířat, nejvýznamnější rezistence byla pozorována vůči chinolonům (72–77 % u zvířat a 55–60 % u člověka), ampicilinu (26 % u zvířat, 16 % u člověka) a erythromycinu (6 % u zvířat a 1 % u člověka) [10,11]. Obdobně jako u enterobakterií byla i u kampylobakterů popsána výměna genetických elementů kódujících rezistenci k antibiotikům s ostatními složkami intestinálního mikrobiomu. Gen pro rezistenci k aminoglykosidům je zřejmě přenášen od enterokoků [12].

Epidemiologie

Kampylobakterií onemocní ve světě asi 400 miliónů lidí ročně [12]. V roce 2005 poprvé převýšila incidence kampylobakterií v zemích Evropské unie incidenci sal-

monelózy. Roční prevalence onemocnění v Evropě se odhaduje na 1 % populace, ve Spojených státech amerických až na 13 %. V roce 2012 registrovalo CDC ve Spojených státech amerických meziroční 14% nárůst incidence. V rozvojových zemích onemocní kampylobakterií 60 % dětí mladších 5 let [13]. V České republice bylo v roce 2013 evidováno 18 389 prokázaných případů, což představuje mírný pokles oproti roku 2004, ve kterém bylo evidováno 25 492 případů [14,15]. Mezilidský přenos je vzácný [16,17]. V Quebecu byla v letech 2010–2011 pozorována epidemie kampylobakterií u homosexuálních mužů, z nichž všichni měli projevy enterokolitidy a 88 % z nich i enteroragii. Ve dvou případech byla dokonce zaznamenána konkomitantní nákaza *Shigella flexneri*. Toto pozorování potvrzuje možnost přenosu kampylobakterů i atypickými sexuálními praktikami [18]. V devítileté epidemiologické studii ve Spolkové republice Německo provedené v letech 2001–2010 byla pozorována průměrná roční incidence kampylobakterií 72/100 000 obyvatel. Během trvání studie docházelo k průběžnému nárůstu roční incidence jednak kvůli kvalitnějšímu systému hlášení, jednak zřejmě i v souvislosti s vyšší konzumací drůbežního masa (8,4 kg/osobu a rok v roce 2001 a 9,9 kg/osobu a rok v roce 2010) [19]. Kampylobakter je komezánální bakterie drůbeže a vepřů. Hlavním rezervoárem *C. jejuni* je drůbež, v případě *C. coli* vepř domáci. K symptomatice nákazy dochází hlavně u člověka. Zdrojem nákazy je nejčastěji kontaminovaná strava (drůbeží, vepřové či hovězí maso – kontaminované buď primárně během chovu, nebo i sekundárně-zkříženě při zpracování; nepasterizované mléko a mléčné výrobky), ale i zvířata (domáci mazlíčci včetně koček a psů a divoce žijící zvířata včetně ptactva a plazů). Příhodným vehikulem se tak může stát kontaminovaný písek dětských hřišť, voda (říční, jezerní, pobřežní i podzemní, dešťová či akvarijní kontaminovaná trusem ptáků či plazů) [14–16,20]. Nákazy způsobené *C. lari*, *C. upsaliensis* nebo *C. fetus* jsou pozorovány vzácně [21]. Asymptomatickou kolonizaci plazů často způsobuje *C. fetus* subsp. *testudinum*, který především u imunokompromitovaných mužů ve věku nad 60 let často způsobuje primární bakteriémií. Zajímavým mechanismem perzistence kampylobakterů ve vodě je vstup do protozoí *Tetrahymena pyriformis* či *Acanthamoeba castellanii*, kde jsou chráněny před účinky dezinfekce, osmotického stresu, vyschnutí i planktonu [22]. Relativní riziko pro kampylobakterií při dlouhodobém užívání inhibitorů protonové pumpy se dle výsledků různých studií odhaduje na 4,3–11,7 (pro srovnání: u salmonelózy se toto relativní riziko odhaduje na 4,2–8,3) [23].

Patogeneze a patofyziologie

Infekční dávka kampylobakterů je asi 500 mikroorganismů. Inkubační doba se pohybuje mezi 2–5 (maximálně 10) dny [12,13]. V patogenezi onemocnění se uplatňuje motilita kampylobakterů, adherence k buňkám a invaze do buněk, změněná aktivace signálních drah, indukce buněčné smrti, únik imunitním mechanismům (nespecifickým i specifickým), boj o nutrienty a růstové faktory a rezistence k antibiotikům [22]. Recentně bylo objeveno, že hlen v zažívacím traktu člověka (součást nespecifické imunity) je tvořen 2 různými vrstvami. *H. pylori* kolonizuje především supra-

mukózní gel v žaludku, který se tak stává jeho dlouhodobým rezervoárem (a to i po kombinované antibiotické terapii). *C. jejuni* využívá pro kolonizaci zažívacího traktu jiné muciny v jiných lokalitách než *H. pylori* – především ve vlákninách tenkého a tlustého střeva [23]. Jako zdroj uhlíku mohou kampylobaktery využívat jak acetát (při vyšším přívodu uhlovodíků ve stravě), tak laktát (při nižším přívodu uhlovodíků ve stravě), což představuje obrovskou evoluční výhodu v kompetici o základní nutrienty s ostatními mikroorganismy (většina mikroorganismů se specializuje pouze na jeden způsob metabolismu). Dalším významným patogenetickým mechanismem je schopnost kampylobakterů odolat nežádoucímu působení žluče. *C. jejuni* využívá konečné metabolity žlučových kyselin jako signální molekuly pro expresi flagelárního sekrečního systému III. typu. V různých studiích bylo prokázáno, že především kyselina deoxycholová (sekundární žlučová kyselina) indukuje u kampylobakterů expresi invazních antigenů (Cia – *Campylobacter* invasion antigens), které jsou zásadní pro jejich přežití a invazi v makroorganismu. Různé kmeny kampylobakterů vykazují různou citlivost k cidnímu účinku žluče v závislosti na struktuře LOS [6,22,23]. Lipooligosacharid vnější membrány kampylobakterů je obdobně jako lipopolysacharid gramnegativních bakterií rozpoznáván především vazbou na Toll-like receptory 4 (TLR4) a částečně i vazbou na TLR5 a TLR6 umístěné na povrchové membráně enterocytů. Důsledkem je aktivace intracelulárních signálních drah s aktivací nukleárního faktoru κ -B (NF κ -B) a aktivací genů kódujících různé cytokiny a interleukiny. LOS je velmi variabilní molekulou a bylo prokázáno, že jeho pokročilejší sializace souvisí se závažnějším klinickým průběhem onemocnění (horečnatý stav, ulcerativní enterokolitida, autoimunitní následky). Vytvořené protilátky třídy IgA a IgG proti LOS kampylobakterů jsou složkou specifické imunitní obrany před invazí kampylobakterů, současně však zkříženě reagují s gangliosidy nervové tkáně makroorganismu, což může mít za následek rozvoj syndromu Guillainův-Barréův (GBS) [3–5]. Do buněk vstupuje kampylobakter několika způsoby: buď pomocí aktinu, či mikrotubulů (a to i při intracelulární depleci adenosintrifosfátu, ATP), což je jev naprosto výjimečný; nejdůležitější cestou vstupu do epitelů zažívacího traktu je však tzv. subvaze, kdy se kampylobaktery dostanou pod buňky epitelální vrstvy, do kterých poté pronikají přes bazolaterální membránu. K bazolaterální membráně mohou kampylobaktery proniknout hypoteticky 3 způsoby: a) lýzou infikovaných enterocytů, b) přestupem přes těsná spojení a c) přestupem přes M-buňky (transcytózu). Tyto mechanismy se *in vivo* zřejmě kombinují a do různé míry doplňují. Invaze přes epitelální intestinální bariéru probíhá bez změny transepitelální elektrické rezistence (na rozdíl od salmonel). Paracelulární průnik přes porušená těsná spojení je usnadněn proteázou HtrA, která štěpí základní stavební složku těsných spojení, protein E-cadherin [24,25]. Po průniku kampylobakterů do intracelulárního prostředí dochází k tvorbě vakuol (CCV – *Campylobacter* containing vacuoles), ve kterých jsou invadující bakterie chráněny před imunitním rozpoznáváním. Tvorba mikroabscesů a mikroulcerací je podmíněna tkáňovým poškozením aktivovanými neutrofilami a makrofágy [25].

Klinická manifestace a komplikace

Inkubační doba se u 84 % jedinců pohybuje do 4 dnů a pouze u 1 % jedinců je delší než 8 dnů. Onemocnění zpravidla spontánně odezní po 3–7 dnech. Základní projevy onemocnění jsou nespecifické: průjem často s příměsí krve, horečka, bolesti břicha [12,16]. K bakteriémií dochází především u kojenců, seniorů, pacientů nakažených lidským virem imunitní nedostatečnosti (HIV), při jaterní cirhóze a při medikamentózní imunopresi [12,13,17]. Zajímavý případ sepse způsobené *C. fetus* subsp. *fetus* popsali v roce 2012 Ježek a kol. [27]. *C. jejuni* je častým původcem perzistující kolitidy u jedinců s agamaglobulinémií – onemocnění s relabujícím septickým průběhem může probíhat dlouhé měsíce až roky [28]. Jako vzácná komplikace byla popsána i perforace terminálního ilea či proximální části tlustého střeva, spontánní bakteriální peritonitida anebo peritonitida u pacientů léčených peritoneální dialýzou [29–32]. U dětí do 1 roku věku se může vyskytnout invaginace tenkého střeva se střevní neprůchodností. Další vzácnou komplikací může být endokarditida [33]. Poměrně často dochází k transientním a klinicky nevýznamným změnám v krevním obraze: ve své roční retrospektivní studii pozoroval Schattner mírnou leukopenii u 30 % pacientů, mírnou trombopenii u 25 % pacientů a bicytopenii (leukopenie a trombopenie) u 5 % jedinců [34]. Na Klinice infekčních chorob (KICH) Fakultní nemocnice (FN) Brno byla v letech 2011–2013 u pacientů s kampylobakteriózou a s projevy syndromu systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) pozorována transientní leukopenie v 16,7 % případů ($n = 4$) a trombopenie ve 25 % případů ($n = 6$) a u jedinců s kampylobakteriózou bez projevů SIRS transientní leukopenie v 8,8 % případů ($n = 12$) a trombopenie ve 13,2 % případů ($n = 18$). Ve všech případech došlo rychle ke spontánní úpravě počtu leukocytů i trombocytů do referenčního rozmezí (dosud nepublikovaná autorská data). Vylučování kampylobakterů ve stolici trvá u člověka i po nekomplikované nákaze několik týdnů [12,13].

Autoimunitní komplikace kampylobakterií

Rozvoj GBS následuje zpravidla 1–3 týdny po infekci [35]. Jsou známy 4 typy syndromu: a) syndrom Miller Fisherův (MFS) charakterizovaný ataxií, oftalmoplegií a areflexií; b) akutní motorická axonální neuropatie (AMAN); c) akutní zánětlivá demyelinizační polyradikuloneuropatie (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP) a d) akutní motoricko-senzorická axonální neuropatie (AMSAN). V přímé souvislosti s prodělanou nákazou *C. jejuni* byl popsán výskyt MFS, AMAN a AMSAN. V recentně publikované séroprevalenční prospektivní studii byly u pacientů s GBS po kampylobakterióze zaznamenány protilátky třídy IgG a IgA u 60–65 % jedinců. V dřívějších studiích se udávala čísla výrazně nižší (14–32 %), což je zřejmě ovlivněno lepšími diagnostickými možnostmi v současnosti. Na rozvoji autoimunitních komplikací se dle autorů mohou podílet i protilátky proti *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* a *Borrelia afzelii*. Výskyt revmatoidní artritidy po nákaze *C. jejuni* se udává mezi 1–7 %. U pacientů s revmatoidní artritidou byly pozorovány protilátky ve třídě IgA

a IgG proti kamylobakterům v 70–78 %. U pacientů s ne-specifickým střevním zánětem se protilátky proti kamylobakterům ve třídě IgA a IgG pozorují asi ve 32 %.

Výskyt reaktivní artritidy v návaznosti na kamylobakterií se odhaduje na 1/1 000 nakažených (u salmonelózy a shigelózy 12/1 000) [36]. Piesecká a kol. popsali rozvoj oligoartritidy a Raynaudova fenoménu v důsledku kamylobakterové infekce [37].

Léčba

V zásadě všichni autoři se shodují v tom, že u nekomplikovaného onemocnění není léčba antibiotiky indikována. Zvláštní pozornost zasluhují pacienti v extrémních věkových skupinách a pacienti s jakoukoli formou imunodeficitu. Samotná enterografie nepředstavuje indikaci k zahájení antibiotické terapie. U pacientů, kteří se vrací ze zahraničí, je všeobecně třeba brát v potaz vyšší pravděpodobnost nákazy multirezistentními bakteriálními kmeny a tedy i možnost selhání empirické antibiotické terapie. Lék volby v současnosti představují makrolidy, protože jen zřídka indukují bodové mutace vedoucí k rozvoji rezistence. Případná současná léčba inhibitory protonové pumpy by měla být co nejkratší [6,8,12,19].

Prevence

K omezení výskytu kamylobakterií u zvířecích hostitelů lze použít 3 strategie: zvýšit odolnost hostitele doplňky stravy (v některých evropských státech nepovoleno); omezit šíření kamylobakterů v prostředí (fyzikálními bariérami, chemickými prostředky) anebo použití alternativních prostředků k antibiotikům (např. bakteriofágy). Možnost použití bakteriofágů se již plošně zkoumá především ve velkochovech zvířat a v masokombinátech (cílená redukce množství kamylobakterů kontaminujících prostředí o několik řádů razantně snižuje možnost případného rozvoje onemocnění u konzumentů výsledných produktů) [38,39]. Správné postupy při přípravě masitých pokrmů, přepravování nepasterizovaných mléčných výrobků a hygiena rukou by měly být samozřejmostí. Velkým problémem nadále zůstává dostupnost zdravotně nezávadné pitné vody, především v zemích s nižším socioekonomickým standardem, kde lidé žijí v těsnějším kontaktu s domácími i divokými zvířaty. Výzkum se zabývá rovněž možnostmi vakcinace proti komponentám LOS [4].

Závěr

Kamylobaktery jsou vysoce specializované mikroorganizmy se značným epidemickým potenciálem. Kamylobakterií patří celosvětově k nejčastějším alimentárním nákazám. Z tohoto důvodu je nezbytné průběžně monitorovat epidemiologické rysy, klinické i mikrobiologické charakteristiky a upravovat terapeutické algoritmy dle aktuální situace.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Seznam zkratk

CDC	– Centre for disease control and prevention
ATP	– adenosintrifosfát
CCV	– campylobacter containing-vacuole
CDT	– cytoletální distendující toxin
IL	– interleukin
LOS	– lipooligosacharid
TLR	– toll-like receptor
NFκ-B	– nukleární faktor kappa-B
GBS	– syndrom Guillaina-Barrého
SIRS	– syndrom systémové zánětlivé odpovědi
MFS	– syndrom Millera-Fisherův
AMAN	– akutní motorická axonální neuropatie
AIDP	– akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie
AMSAN	– akutní motoricko-senzorická axonální neuropatie

Literatura

- Gaynor EC, Szymanski CM. The 30th anniversary of Campylobacter, Helicobacter, and Related Organisms workshops-what have we learned in three decades? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:20. doi: 10.3389/fcimb.2012.00020. eCollection 2012.
- On SL. Taxonomy of Campylobacter, Arcobacter, Helicobacter and related bacteria: current status, future prospects and immediate concerns. *Symp Ser Soc Appl Microbiol.* 2001;30:1S–15S.
- Iwata T, Chiku K, Amano K, et al. Effects of lipooligosaccharide inner core truncation on bile resistance and chick colonization by *Campylobacter jejuni*. *PLoS One.* 2013;8(2):e56900.
- Guerry P, Poly F, Riddle M, et al. Campylobacter polysaccharide capsules: virulence and vaccines. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:7. doi: 10.3389/fcimb.2012.00007.
- Maue AC, Mohawk KL, Giles DK, et al. The polysaccharide capsule of *Campylobacter jejuni* modulates the host immune response. *Infect Immun.* 2013;81(3):665–672.
- Malik-Kale P, Parker CT, Konkel ME. Culture of *Campylobacter jejuni* with sodium deoxycholate induces virulence gene expression. *J Bacteriol.* 2008;190(7):2286–2297.
- Horn BJ, Lake RJ. Incubation period for campylobacteriosis and its importance in the estimation of incidence related to travel. *Euro Surveill.* 2013;18(40):pii20602.
- Iovine NM. Resistance mechanisms in *Campylobacter jejuni*. *Virulence* 2013; 4(3):230–240.
- Available from: <http://www.cdc.gov/narms/pdf/2011-annual-report-narms-508c.pdf>.
- Bardoň J, Kolář M, Čekanová L, et al. Prevalence of *Campylobacter jejuni* and its Resistance to Antibiotics in Poultry in the Czech Republic. *Zoonoses and Public Health.* 2009;56:111–116.
- Bardoň J, Kolář M, Karpíšková R, et al. Prevalence of thermotolerant *Campylobacter* spp. in broilers at retail in the Czech Republic and their antibiotic resistance. *Food Control.* 2011;22:328 – 332.
- Wieczorek K, Osek J. Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. *Biomed Res Int* 2013;2013:340605.
- Epps SV, Harvey RB, Hume ME, et al. Foodborne campylobacter: infections, metabolism, pathogenesis and reservoirs. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(12):6292–6304.
- Whiley H, van den Akker B, Giglio S, et al. The role of environmental reservoirs in human campylobacteriosis. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10(11): 5886–5907.
- Lexová P, Beneš Č, Částková J, et al. Výskyt infekčních onemocnění přenášených potravinami a vodou v ČR – rok 2012 a trendy nemocnosti. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie.* 2013;22(7):233–239.
- Available from: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2003-2012-absolutne>.
- Wagenaar JA, French NP, Havelaar AH. Preventing Campylobacter at the source: why is it so difficult? *Clin Infect Dis.* 2013;57(11):1600–1606.
- Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):443–454.
- Gaudreau C, Helferty M, Sylvestre JL, et al. *Campylobacter coli* outbreak in men who have sex with men, Quebec, Canada, 2010–2011. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(5):764–767.
- Schielke A, Rosner BM, Stark K. Epidemiology of campylobacteriosis in Germany – insights from 10 years of surveillance. *BMC Infect Dis* 2014;14(30):2–8.
- Bardoň J, Ondrušková J, Oslíková M, et al. Zoonotický potenciál syrového kravského mléka v ČR. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2012;18(2):32–37.

22. Patrick ME, Gilbert MJ, Blaser MJ, et al. Human infections with new subspecies of *Campylobacter fetus*. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(10):1678–1680.
23. Feodoroff B, de Haan CP, Ellström P, et al. Clonal distribution and virulence of *Campylobacter jejuni* isolates in blood. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(10):1653–1655.
24. Naughton JA, Mariño K, Dolan B, et al. Divergent mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni* with mucus and mucins. *Infect Immun*. 2013;81(8):2838–2850.
25. Backert S, Boehm M, Wessler S, et al. Transmigration route of *Campylobacter jejuni* across polarized intestinal epithelial cells: paracellular, transcellular or both? *Cell Commun Signal*. 2013;11(72):1–15.
26. Bouwman LI, Niewold P, van Putten JP. Basolateral invasion and trafficking of *Campylobacter jejuni* in polarized epithelial cells. *PLoS One*. 2013;8(1):e54759.
27. Masanta WO, Heimesaat MM, Bereswill S, et al. Modification of intestinal microbiota and its consequences for innate immune response in the pathogenesis of campylobacteriosis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:526860.
28. Ježek P, Petráš P, Švec P, et al. Fatální septikémie u člověka vyvolaná *Campylobacter fetus* subsp. fetus. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie*. 2012; 21(4):144–148.
29. Ariganello P, Angelino G, Scarselli A, et al. Relapsing *Campylobacter jejuni* systemic infections in a child with X-Linked agammaglobulinemia. *Case Rep Pediatr*. 2013;2013:735108.
30. Fischer J, Mackay B, Wakeman C. Caecal perforation in the absence of toxic dilatation in *Campylobacter* colitis. *ANZ J Surg*. 2013;83(7–8):583–584.
31. Ma TK, Lee KP, Chow KM, et al. *Campylobacter* peritonitis complicating peritoneal dialysis: a review of 12 consecutive cases. *Perit Dial Int*. 2013;33(2):189–194.
32. Hadano Y, Iwata H. An unusual cause of spontaneous bacterial peritonitis due to *Campylobacter fetus* with alcoholic liver cirrhosis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.pii: bcr2012008406. doi: 10.1136/bcr-2012-008406.
33. Désidéri-Vaillant C, Guichon JM, Noyer V, et al. *Campylobacter fetus* endocarditis: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013;71(4):465–467.
34. Schattner A. *Campylobacter jejuni* and cytopenias. *Am J Med* 2013;126(11): 1020–1021.
35. Zautner AE, Johann C, Strubel A, et al. Seroprevalence of campylobacteriosis and relevant post-infectious sequelae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; Epub ahead of print.
36. Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, salmonella and *Shigella*-associated reactive arthritis. *J Health Popul Nutr*. 2013;31(3):299–307.
37. Piesecká L, Votrubová A, Lišková A, et al. *Kampylobakterová* infekcia komplikovaná oligoartritiídou a Raynaudovým fenoménom *Postgrad Med*. 2010;12(8): 915–917.
38. Fischer S, Kittler S, Klein G, et al. Impact of a single phage and a phage cocktail application in broilers on reduction of *Campylobacter jejuni* and development of resistance. *PLoS One*. 2013;8(10):e78543.
39. Janež N, Loc-Carrillo C. Use of phages to control *Campylobacter* spp. *J Microbiol Methods*. 2013;95(1):68–75.

Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile*

garantuje
Společnost infekčního lékařství ČLS JEP
Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP
Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP

J. BENEŠ¹, P. HUSA², O. NYČ³, S. POLÍVKOVÁ¹

¹Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Klinika infekčních nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha;
²Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno-Bohunice; ³Ústav lékařské mikrobiologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN

Beneš J., Husa P., Nyč O., Polívková S.: **Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile***
Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile* je infekční choroba různé závažnosti, která může probíhat jako banální průjemové onemocnění, ale také jako život ohrožující nemoc provázená paralytickým ileem a bolestivým rozepnutím tračnicku, přecházející do sekundární sepse (toxické megakolon). Jiným možným projevem této choroby je rekurentní kolitida s opakovanými atakami průjmů, která postiženého jedince vysiluje fyzicky i psychicky.

Pro stanovení etiologické diagnózy se doporučuje vyšetřit stolici pacienta kombinací dvou až tří mikrobiologických metod (průkaz klostridiových toxinů A a B, průkaz klostridiové glutamátdehydrogenázy, průkaz mikroba anaerobní kultivací, případně průkaz genů kódujících tvorbu toxinů A a B). Další možnou cestou ke stanovení diagnózy je endoskopické vyšetření s nálezem charakteristických ostrůvkovitých pablán na sliznici tračnicku.

Volba léčby závisí na závažnosti nemoci a na pravděpodobnosti rekurence. Základními léky v terapii klostridiové kolitidy jsou metronidazol, vankomycin a fidaxomicin. Při opakovaných rekurencích se osvědčila transplantace stolice.

Výskyt klostridiové kolitidy ve zdravotnickém zařízení vyžaduje jednak zavedení izolačního režimu u nemocného jedince po dobu trvání průjmů, jednak uplatnění zásad surveillance a navazujících opatření, tj. aktivní vyhledávání, včasnou léčbu postižených a prevenci šíření nákazy na další osoby. Při vyšším výskytu nemoci na oddělení je nutné revidovat preskripci antibiotik.

Klíčová slova: *Clostridium difficile*, post-antibiotická kolitida, metronidazol, vankomycin, fidaxomicin, transplantace stolice

SUMMARY

Beneš J., Husa P., Nyč O., Polívková S.: **Diagnosis and therapy of *Clostridium difficile* infection: Czech national guidelines**

Clostridium difficile infection (CDI) is a disease of varying severity. Its manifestations range from mild diarrhea to life-threatening paralytic ileus, painful distension of the large bowel, and sepsis. Another possible manifestation of the disease is recurring colitis that can exhaust the patient.

For establishing the diagnosis, the patient's stool should be examined with two or three different microbiological methods (testing for clostridial toxins A and B; testing for clostridial glutamate dehydrogenase, anaerobic culture with specific media, or PCR detection of genes for production of clostridial toxins). An alternative way of assessing the etiology is colonoscopic examination; the disease is confirmed if characteristic patchy pseudomembranes are present in the bowel mucosa.

Optimal treatment depends on severity of the disease and on the risk of recurrence. Metronidazole, vancomycin and fidaxomicin are used as basic drugs. Fecal transplantation is effective in recurrent disease.

In the hospital setting, patients suffering from CDI should be isolated for the entire duration of diarrhea. Surveillance rules also should be applied, together with early treatment of symptomatic patients and prevention of the spread of the infection. Higher incidence of CDI in a ward implies that the local antibiotic prescription habits should be revised.

Keywords: *Clostridium difficile*, post-antibiotic colitis, metronidazole, vancomycin, fidaxomicin, fecal transplantation

Klin mikrobiol inf lék 2014; 20(2):56–66

Adresa: Prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc., Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8, e-mail: benes.infekce@seznam.cz.

Došlo do redakce: 20. 5. 2014

Schváleno k tisku: 23. 5. 2014

Úvod

První český Doporučený postup diagnostiky a léčby kolitidy vyvolané *Clostridium difficile* byl publikován v roce 2012. V následujícím roce však vydala Evropská společnost pro klinickou mikrobiologii a infekční lékařství (ESCMID) nové doporučené postupy, které obsahovaly četné novinky, zejména v oblasti léčebných postupů. Jako reakci na tuto informaci předkládáme české odborné veřejnosti aktualizovanou verzi guidelines.

Náš doporučený postup má sloužit jako vodítko pro poskytování léčebné péče pacientům s klostridiovou kolitidou. Nezabývá se problematikou surveillance a systémových opatření prováděných na úrovni oddělení, zdravotnického zařízení, oblasti nebo vyšších organizačních celků.

Definice

Kolitida vyvolaná *C. difficile*: Tato choroba patří do skupiny střevních infekcí, vykazuje však některé zvláštnosti v patogenezi onemocnění, v klinických projevech a výskytu komplikací a také v terapii.

Původcem nemoci jsou toxigenní kmeny bakterie *Clostridium difficile*. Tato bakterie se vyznačuje přirozenou rezistencí vůči mnoha běžně používaným antibiotikům. Její další významnou vlastností je tvorba vysoce odolných spor. Poškození tračnicku způsobené klostridiovými toxiny může vést k letálnímu zakončení; další obávanou komplikací jsou relapsy či rekurence, které se mohou vícekrát opakovat až do úplného vysílení pacienta. Onemocnění je potenciálně nakažlivé a je nejvýznamnější příčinou průjmů v nemocničním prostředí.

V novější anglickojazyčné literatuře se nemoc označuje jako *Clostridium difficile infection* (CDI); tohoto akronymu se držíme i v tomto textu. Před rokem 2000 se používal spíše termín *Clostridium difficile-associated disease* nebo *Clostridium difficile-associated diarrhea* (CDAD). V běžné praxi se pro tuto nemoc užívají i další názvy, které však nejsou obsahově totožné a nemohou tedy být považovány za synonyma.

Post-antibiotická kolitida je střevní dysmikrobie vzniklá v důsledku předchozí antibiotické léčby. *C. difficile* bývá častým původcem tohoto typu kolitid, není však původcem jediným – podobný klinický obraz mohou vyvolat kvasinky rodu *Candida* nebo i jiné patogeny. Naopak kolitida způsobená *C. difficile* může vzniknout i z jiných příčin, například po podání cytostatik.

Pseudomembranózní kolitida označuje onemocnění charakterizované rozvojem pablán na sliznici tračnicku. Pablány mohou být prokázány endoskopickým vyšetřením nebo jsou patrné prostým okem při operaci či pitvě. Nález ostrůvkovitých pablán se považuje za patognomický pro klostridiovou kolitidu (viz Diagnostika), nicméně tento obraz je vázán na stadium plně rozvinutého onemocnění a nemusí být přítomen u každého případu klostridiové kolitidy. Platí také, že přítomnost pablán na střevní sliznici může mít jiný původ než klostridiovou infekci (difterická kolitida).

Původce onemocnění

Clostridium difficile je grampozitivní sporulující bakterie vyskytující se běžně v přírodě, odpadních i povrchových vodách a také v trávicím traktu zvířat i lidí. Toxigenní kmeny

produkují toxiny A (enterotoxin) a B (cytotoxin), které jsou považovány za hlavní faktory virulence. Většina patogenických kmenů tvoří také binární toxin, jehož mechanismus účinku dosud není znám. Nicméně epidemiologické studie prokázaly, že tvorba binárního toxinu je spojena s těžším průběhem nemoci. Malé procento kmenů *C. difficile* tvoří pouze toxin B, přičemž jejich infekční potenciál je zachován. Naopak ty bakterie, které prokazatelně neprodukují žádný toxin, nepředstavují ohrožení ani pro vnímavé jedince.

Epidemiologie

C. difficile patří v současnosti mezi významné původce nozokomiálních infekcí. Pravděpodobnost kolonizace nemocničních pacientů narůstá s délkou hospitalizace a je závislá na lokální epidemiologické situaci. Zatím nepotvrzeným, ale dosti pravděpodobným zdrojem kolonizace a možné infekce v komunitě mohou být domácí zvířata, případně některé masné produkty. Vysoké procento kolonizace (> 50 %) *C. difficile* se uvádí u dětí v prvních několika měsících po narození, i když prokazatelné infekce se u této skupiny vyskytují jen vzácně.

Zvýšená morbidita a mortalita související s výskytem CDI byla zaznamenána na přelomu tisíciletí v severní Americe a následně byl obdobný fenomén registrován v mnoha dalších oblastech na celém světě. Při pátrání po příčině zvýšené frekvence a závažnosti CDI byl identifikován hypervirulentní PCR ribotyp 027, charakterizovaný mimo jiné extrémně vysokou produkcí toxinů A i B. Další zkušenosti a analýzy ukázaly, že ribotypů s podobnými vlastnostmi existuje více. Ve Velké Británii se například často vyskytuje ribotyp 106, v Holandsku ribotyp 078, v asijských zemích byl popsán epidemický výskyt závažných forem CDI v návaznosti na ribotyp 017.

V České republice se uplatňuje, zejména u těžkých forem CDI, ribotyp 176. Tento ribotyp je někdy označován jako 027-like, protože se ribotypu 027 velmi podobá svými molekulárně genetickými charakteristikami i biologickými vlastnostmi. Recentní analýza kmenů *C. difficile* zaslaných z 11 mikrobiologických pracovišť v ČR prokázala, že ribotyp 176 tvoří 40 % ze všech izolátů. Dá se předpokládat, že tak vysoký podíl tohoto ribotypu je způsoben především nozokomiálním přenosem.

Patogeneze nemoci

Dispozice: Faktory podporující rozvoj CDI jsou shromážděny v *tabulce 1*. Nejvýznamnějším vyvolávajícím faktorem je střevní dysmikrobie, způsobená antibiotickou léčbou. Rozvoj kolitidy byl popsán po různých antibiotících, nejčastěji po podávání potencovaných i nepotencovaných aminopenicilinů, cefalosporinů všech generací, linkosamidů a fluorochinolonů. Doba potřebná k vyvolání CDI činí několik dní až týdnů; byl popsán vznik klostridiové kolitidy i po jediné dávce antibiotik. Onemocnění se může objevit během antibiotické léčby až několik týdnů po jejím skončení.

Vznik nemoci: *C. difficile* nepatří mezi invazivní patogeny, zpočátku jen adhezuje na stěnu tračnicku. Jedná-li se o toxigenní kmen, který produkuje toxiny A i B, pak tyto toxiny působí synergicky a v okolí mikrobiální kolonie po-

škozují jak střevní epitel, tak i hlubší vrstvy střevní stěny. Vznik průjmu v tomto iniciálním stadiu představuje samočistící mechanismus a je pro nemocného prospěšný. Naopak chabá peristaltika nebo podání léků tlumících střevní motilitu jsou faktory, které podporují rozvoj nemoci. Vznikají ostrůvkovité ulcerace a jejich povrch se pokrývá pablánami. Působením toxinu B na hladkou svalovinu a vegetativní nervy ve stěně tračníku dojde postupně k zástavě peristaltiky a rozvoji ileu, což dále podporuje množení mikrobů. Terminální stadium nemoci se vyznačuje enormním roztažením tračníku (megakolon) a postupnou ztrátou bariérové funkce střevní sliznice, takže různé střevní bakterie mohou pronikat do hlubších tkání. Rychle se rozvíjí sepse s vysokou smrtností.

Význam imunity: Po přemnožení klostridií ve střevě může organismus před závažným průběhem nemoci ochránit přítomnost slizničních protilátek proti toxinům A a B.

Rekurence: Dokud se neobnoví fyziologický střevní mikrobiální ekosystém, zůstává organismus vysoce vnímavý k opětovnému přemnožení klostridií, a tedy nové atace nemoci. U těchto rekurencí lze někdy rozlišit relaps (opětovné vzplanutí infekce z klostridií nebo jejich spor, které zůstaly ve střevním traktu) od reinfekce (nová infekce způsobená spory klostridií z vnějšího prostředí; přičemž se může jednat o stejný nebo jiný kmen). Předpokládá se, že reinfekce jsou častější než relapsy, protože nemocný s klostridiovou kolitidou vylučuje milióny spor v každém mililitru průjmové stolice a kontaminuje jimi své okolí. Infekční dávka u vnímavého jedince se pohybuje v řádu desítek až stovek spor. K opětovnému rozvoji infekce proto u disponovaných osob dochází velmi snadno. Je důležité si uvědomit, že příčinou rekurencí není selhání poskytnuté antibiotické léčby v důsledku rezistence.

Klinický obraz

Kolitida způsobená *C. difficile* u mladších osob bez alterace celkového stavu většinou vzniká jako důsledek předchozí antibiotické léčby a projevuje se jako akutní průjmové onemocnění, které může, ale nemusí být provázeno horečkami a zvracením. Průjmy u klostridiové kolitidy ne-

bývají profúzní, stolice jsou četné, někdy páchnoucí, ale neobjemné. U pacientů upoutaných na lůžko (např. po operaci) může tento stav imponovat jako náhle vzniklá inkontinence stolice.

Závažnější formy nemoci jsou provázeny bolestmi břicha, meteorismem a postupným oslabováním střevní peristaltiky až k rozvoji ileu. U starších pacientů může být tento stav provázen narůstající apatií a kvantitativní poruchou vědomí. Horečka může, ale nemusí být přítomna. Laboratorně bývá často zjišťována nápadná leukocytóza, která kontrastuje s jen málo zvýšenou hladinou CRP.

Podezření na klostridiovou kolitidu by mělo být vysloveno zejména v následujících situacích:

- akutní průjmové onemocnění vzniklé u osob užívajících antibiotika (nebo do 2 týdnů po antibiotické kúře);
- akutní průjmové onemocnění provázené nápadným meteorismem, subileózním stavem, bolestmi břicha a/nebo leukocytózou, přičemž chirurg vyloučil náhlou břišní příhodu;
- akutní průjmové onemocnění vzniklé v nemocnici, zejména v případech, kdy jde o starší a imobilní osoby a/nebo na daném oddělení se toto onemocnění vyskytlo již v minulosti;
- subileus nebo ileus u nemocného s disponujícími faktory popsanými v *tabulce 1*.

Těžký průběh nemoci je definován jako přítomnost alespoň jednoho z příznaků uvedených v *tabulce 2*.

Toxické megakolon je nejtěžší formou klostridiové kolitidy. Je charakterizováno rozvojem paralytického ileu a enormní dilatací kliček tlustého a posléze i tenkého střeva. Pacient je v této fázi bezprostředně ohrožen na životě, smrtnost činí 30–80 %.

Rekurence mohou mít lehčí, ale i těžší průběh než předchozí ataka. Obvykle k nim dochází do 2 měsíců od předchozí ataky. Po první atace se pravděpodobnost rekurence pohybuje v rozmezí 15–25 %. Objevila-li se druhá ataka, dosahuje pravděpodobnost další rekurence 40–65 %. Byly popsány i případy s více než dvaceti rekurencemi. Pacient

Tabulka 1
Faktory disponující k vzniku klostridiové kolitidy (*C. difficile*)

Disponující faktor	Typické příklady
střevní dysmikrobie	antibiotická léčba (zejména aminopeniciliny včetně kombinovaných přípravků obsahujících inhibitory beta-laktamáz, cefalosporiny 2. a 3. generace, klindamycin a ciprofloxacin)
porucha slizniční imunity v GIT	nedostatečná tvorba slizničních IgA; karence bílkovin; maligní tumory; léčba cytostatiky; idiopatická zánětlivá onemocnění střeva (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba)
imobilita střeva	stavy po operaci v břišní dutině; podávání léků tlumících peristaltiku; gravidita
celková imobilita	dlouhodobý pobyt na lůžku; operace v celkové narkóze; revmatické a nervové choroby omezující hybnost
hospitalizace	zejména pobyt na JIP; riziko infekce je vyšší na odděleních, kde se již klostridiová kolitida v minulosti vyskytla
vyšší věk	incidence a závažnost nemoci podstatně narůstá od věku ≥ 65 let

s opakovanými atakami klostridiové kolitidy je ohrožen dehydratací, minerálovým rozvratem, malnutricí a celkovým fyzickým i psychickým vyčerpáním.

Opakované rekurence zpravidla nemocné velmi vyčerpávají, zejména jde-li o starší nebo polymorbidní jedince. Vedle toxického megakolon jsou opakované rekurence druhou významnou příčinou úmrtí na klostridiovou infekci.

Diagnostika

Mikrobiologické vyšetření stolice cílené na průkaz *C. difficile* je indikováno u pacientů s klinickým podezřením na CDI. Není indikováno u jedinců s formovanou stolicí a běžně se neprovádí ani u dětí do 2 let věku.

Pro mikrobiologické vyšetření v případě podezření na CDI je třeba odebrat minimálně 2 ml stolice do sterilní nádoby. Optimálně by měl být vzorek vyšetřen do dvou hodin po odběru; tento požadavek se týká hlavně průkazu toxinů imunochemickou metodou, neboť toxiny nejsou stabilní a opožděné vyšetření může způsobit falešnou negativitu výsledku.

Není-li možné vyšetřit stolicí ihned, je třeba vzorek uchovat při chladničkové teplotě 5 °C. Pak by stabilita měla být zajištěna po dobu 48 hodin. Pro dlouhodobé zachování aktivity toxinů je nutné zmrazení na -70 °C.

Obecné zásady laboratorní diagnostiky: Vzhledem k rozdílné citlivosti různých metod je podle současných doporučení preferována kombinace dvou nebo více testů (*tabulky 3 a 4*). Smyslem kombinace metod je získání co nejspolehlivějšího výsledku, tedy nejen vyloučení nebo potvrzení přítomnosti toxigenního kmene *C. difficile*, ale i posouzení klinické významnosti pozitivního nálezu. Příklad algoritmu kombinujících různé metody včetně interpretace vycházející z aktuálních doporučení HPA (Health Protection Agency, UK) je uveden v *tabulce 5*.

Základní postup spočívá ve vyšetření stolice na přítomnost klostridiové glutamátdehydrogenázy (GDH) a současně i na přítomnost toxinů A a B. Principem všech těchto vyšetření je enzymoimunoesej (EIA). Průkaz glutamátdehydrogenázy je stále považován za optimální test pro vyřazení *C. difficile*-negativních vzorků. Je-li průkaz GDH pozitivní a test na přítomnost toxinů vychází negativní, považuje se onemocnění za suspektní CDI. Pro potvrzení klostridiové etiologie se provádí konfirmační vyšetření – kultivace stolice cílené na klostridia anebo PCR. Další alternativu představuje koloskopické vyšetření (viz níže).

Kultivace stolice na průkaz *C. difficile* se má provádět u všech nemocných, kde průkaz GDH a toxinů nepřinesl jasný výsledek, a rovněž u pacientů s těžkým průběhem CDI. Dalším možným důvodem pro založení kultivace je snaha o ověření citlivosti konkrétního kmene *C. difficile* k antibiotikům nebo získání podkladů pro epidemiologické šetření (surveillance). Pro účely surveillance je obvykle nutné provádět ribotypizaci izolovaných kmenů; toto vyšetření zajišťuje specializované pracoviště (Ústav klinické mikrobiologie, FN Motol, Praha 5).

PCR vyšetření (průkaz genu kódujícího syntézu toxinu B a případně i toxinu A) slouží obvykle jako konfirmační metoda. Je-li naopak toto vyšetření použito jako vyhledávací test, měla by být klinická významnost pozitivní výsledku potvrzena detekcí toxinů metodou EIA.

Tabulka 2
Příznaky svědčící pro těžký průběh
klostridiové kolitidy (*C. difficile*)

- horečka > 38,5 °C
- zimnice a třesavky
- hemodynamická nestabilita včetně septického šoku
- známky peritonitidy,
- paralytický ileus
- leukocytóza > 15 × 10⁹/l
- posun doleva (> 20 % tyčí v diferenciálu leukocytů)
- vzestup kreatininu v séru (> 50 % nad obvyklou hodnotu)
- vzestup hladiny laktátu v séru
- pseudomembranózní kolitida zjištěná koloskopicky
- rozpětí tračnicku (> 80 mm v oblasti céka nebo > 60 mm na transverzu a descendentu) prokázané zobrazovacím vyšetřením (rtg nativ břicha, CT)

Pozn.: Pacienti ve věku ≥ 65 let, se závažnými komorbiditami a/nebo se závažnou poruchou imunity mají být léčeni ve stejném režimu jako nemocní s těžkým průběhem klostridiové kolitidy. Totéž platí pro pacienty přijaté na JIP.

Post-analytická fáze: Pozitivní nálezy, tedy průkaz toxigenního kmene *C. difficile*, je třeba neprodleně hlásit na oddělení, kde je pacient hospitalizován. Podobně je nutné neprodleně oznámit klinickému lékaři pozitivitu GDH, a to i v případě, že je průkaz toxinů imunochemickou metodou negativní a je třeba doplňujících vyšetření.

Konečnou interpretaci laboratorních nálezů je třeba vždy vztáhnout ke konkrétnímu pacientovi, jeho klinickému stavu a dalším laboratorním výsledkům, případně aktuální epidemiologické situaci.

Endoskopická diagnostika

U nemocných se středně těžkou až těžkou formou CDI se na sliznici tračnicku objevují ostrůvkovité povlázky. Jejich velikost i hustota postupně narůstají, až nakonec může být sliznice pokryta pablánami v celém rozsahu. Endoskopický obraz klostridiové kolitidy je v období výskytu ostrůvkovitých pablán natolik charakteristický, že jeho nález se považuje za patognomonický a ekvivalentní mikrobiologickému průkazu CDI. Koloskopie tedy může sloužit jako konfirmační vyšetření v případě, když GDH je pozitivní a průkaz toxinů A a B negativní.

Je však potřeba mít na paměti limitace endoskopické diagnostiky: U některých vyšetřovaných osob (zvl. při mírně probíhajících onemocnění) nemusí být endoskopický nález jednoznačný. Pak je možné odebrat biopsii a počkat na histologické vyhodnocení, tím se však stanovení diagnózy oddaluje na dobu srovnatelnou s kulturačním vyšetřením. Popis koloskopického nálezu je subjektivní, zjištěný obraz se obvykle nezaznamenává, chybí tedy možnost dodatečné kontroly, zda popis odpovídal realitě. U pacientů s těžkým

postížením střeva nelze pominout riziko perforace střeva při nešetrné manipulaci. Skutečný rozsah výše uvedených omezení záleží na zkušenostech endoskopisty a na kvalitě vybavení endoskopického pracoviště.

Význam zobrazovacích metod

Nativní rtg snímek břicha nebo CT vyšetření mohou prokázat dilataci střevních kliček a vyhlazení haustrace. Sonografie nebo CT ukáží zánětlivé rozšíření střevní stěny. Kromě toho na CT snímcích se po orálním nebo rektálním podání kontrastní látky mohou pablány na stěnách tračníku manifestovat jako defekty kontrastní náplně. Při současném intravenózním podání kontrastní látky je pro klostridiovou kolitidu typické, že se sytí bezprostřední okolí střevního lumen (sliznice a podslizniční vazivo), ale ne hlubší vrstvy střevní stěny.

Jmenované zobrazovací metody mohou významně podpořit podezření na CDI, samy o sobě však jejich výsledky nejsou považovány za průkazné.

Léčba

Volba léčebné strategie u CDI závisí na tíži onemocnění, věku pacienta a přítomných komorbiditách. Klinické a laboratorní parametry definující těžkou CDI jsou uvedeny v části doporučení věnující se klinickému obrazu onemocnění.

Obecná terapeutická doporučení

- Pokud je to možné, okamžitě se ukončuje antibiotická léčba, která vedla ke vzniku CDI. Podání specifické terapie namířené proti *C. difficile* v těchto případech není nezbytné; jde-li o lehkou formu CDI, může toto samotné opatření navodit úzdravu.
- Jestliže antibiotickou léčbu původního onemocnění nelze přerušit, je alespoň u některých nemocných možné nahra-

dit dosud podávané antibiotikum jiným přípravkem s užším spektrem účinnosti a nižším potenciálem pro vyvolání CDI.

- Podle potřeby se pacientovi podává rehydratace a kolitická dieta (tj. nenadýmavá a nedráždivá strava, bez jiných zvláštních omezení). U těžších případů je indikována parenterální výživa.
- Léky tlumící střevní peristaltiku (spasmolytika, opiáty) jsou kontraindikovány; po jejich podávání hrozí rozvoj toxického megakolon se zástavou peristaltiky a možností perforace střeva.
- Léky tlumící žaludeční aciditu jednoznačně přispívají ke vzniku CDI, není však jasné, zda ukončení této léčby příznivě ovlivňuje průběh již vzniklé CDI.

Terapeutické možnosti

Metronidazol je antibiotikum působící na většinu anaerobně rostoucích bakterií. Je běžně používaný a levný. Je to také jediné antibiotikum, které lze v léčbě CDI použít v orální i parenterální formě. Při orálním podání se metronidazol téměř dokonale vstřebává již v horních částech střevního traktu a přechází do krve. Do tračníku se dostává intestinální sekrecí. Z toho vyplývá, že účinek při parenterálním a orálním podání je prakticky identický. Nevýhodou metronidazolu je nižší účinnost ve srovnání s vankomycinem a fidaxomicinem, která se projevuje pozdějším nástupem úzdravy a také větším rizikem terapeutického selhání. Standardní dávkování metronidazolu je 500 mg každých 8 hodin, toto schéma platí pro tabletové i infuzní přípravky. Dávkování u dětí činí 5 mg/kg každých 6–8 hodin.

Vankomycin je záložní antibiotikum určené především k léčbě závažných infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi. Vankomycin se nevstřebává z GIT, orální podání tedy není spojeno s rizikem orgánové toxicity. (V literatuře existuje několik kazuistik popisujících systémovou toxi-

Tabulka 3
Principy laboratorních metod k průkazu *C. difficile* ve stolici

Průkaz cytotoxicity na tkáňových kulturách a neutralizační test	Metoda je považována za zlatý standard, jedná se ale o specializované vyšetření náročné na laboratorní vybavení, které mimo jiné vyžaduje také interpretační zkušenost. Je tedy vyhrazena specializovaným a referenčním pracovištím.
Imunochemický průkaz toxinů A a B	Nejjednodušší, nejlépe dostupná a rychlá metoda. Je doporučeno vyšetřovat oba toxiny, A i B. K dispozici je řada komerčních kitů. Principem průkazu může být enzymoimunoesej (EIA) s obecně vyšší citlivostí nebo imunochromatografie.
Průkaz glutamátdehydrogenázy	Glutamátdehydrogenáza (GDH) je exoenzym, který charakteristicky tvoří <i>C. difficile</i> . GDH může být stanovena samostatně nebo je součástí testů prokazujících zároveň i toxiny. Metoda průkazu je stejná jako v předchozím případě (EIA).
Kultivace	Vzorek určený ke kultivaci je nutné inkubovat s 96% etanolem nebo 70% metylalkoholem (ana partes), zhruba hodinu před naočkováním. Tento postup významně zvyšuje citlivost kultivace (alkohol stimuluje klíčení spor). K vlastní kultivaci lze použít širokou škálu základních i selektivních médií. Konfirmace kultivačního nálezu je možná biochemicky, hmotnostní spektrometrií (MALDI – TOF), případně latex-aglutinačním testem.
PCR	K dispozici jsou komerční kity: realtime PCR k průkazu genů pro tvorbu toxinu B, případně k detekci delecí charakteristických pro některé epidemické PCR ribotypy (027, 176 a další).

citu po orálně podaném vankomycinu, jde však o zcela ojedinelé případy.) V ČR nejsou registrovány žádné tabletové přípravky obsahující vankomycin. Lék může být proto připraven přímo na oddělení rozpuštěním 500 mg prášku na přípravu infuze v 20 ml vody na injekci; vzniklý roztok pacient vypije ve čtyřech dávkách s odstupem vždy 6 hodin. Stabilita roztoku při uchování v chladničkové teplotě činí 48 hodin. Vankomycin k orální léčbě lze používat i ve formě kapslí, které z prášku vyrobí nemocniční lékárna. Tato forma se jeví jako výhodná zejména při pulzním podávání po propuštění z nemocnice; bohužel pojišťovny takový způsob léčby nehradí.

Standardní dávkování pro léčbu CDI činí 125 mg vankomycinu (1/4 obsahu lahvičky obsahující 500 mg antibiotika) po 6 hodinách. Toto množství za běžných podmínek vytvoří ve střevním obsahu koncentrace přesahující 150 mg/l, což převyšuje hodnoty MIC o dva řády. Zvýšené dávkování (250–500 mg po 6 hodinách) se používá jen v případech, kdy není zaručeno dobré promísení vankomycinu se střevním obsahem. Jde především o nemocné, u nichž se rozvinul ileus, takže antibiotikum musí být podáváno klysmaty, a případně i o pacienty s anatomickými deformitami tračnicku, které znemožňují normální peristaltický pohyb střev (striktury po operaci, střevní divertikly).

Dětem se vankomycin p.o. podává v množství 15–40 mg/kg/den, rozděleně do 3–4 dávek.

Fidaxomicin je nové antibiotikum s úzkým spektrem, které je registrováno pouze pro léčbu CDI. Nevstřebává se z GIT, nemá tedy žádné systémové nežádoucí účinky. Inhibuje proteosyntézu na bakteriálních ribozomech, to znamená, že u *C. difficile* zastavuje syntézu toxinů. Účinek tohoto antibiotika je proto rychlejší než účinek metronidazolu i vankomycinu. Doporučené dávkování činí 1 tbl (200 mg) po 12 hodinách.

Tigecyclin je širokospektré parenterální antibiotikum tetracyklinové řady. Je účinný i na četné multirezistentní kmeny bakterií. Do střevního lumen se dostává intestinální sekrecí podobně jako metronidazol, způsob účinku spočívá v inhibici proteosyntézy bakterií, čímž připomíná fidaxomicin. Účinnost tigecyclinu v léčbě CDI zatím nebyla prověřena spolehlivými studiemi. Uplatnění tedy nachází jen v případech, kdy nelze použít standardní léčbu. Jde zejména o těžké případy klostridiové kolitidy spojené se zástavou peristaltiky, kde orálně podávané přípravky nemohou proniknout do ložiska infekce. Tigecyclin se podává 100 mg v úvodní infuzi, dále 50 mg i.v.inf. každých 12 hodin.

Teikoplanin je antibiotikum příbuzné vankomycinu. Vzhledem k vankomycinu má srovnatelnou účinnost, ale je dražší a obtížněji dostupný, proto v doporučených postupech není obsažen.

Rifaximin je antibiotikum příbuzné rifampicinu, s poměrně širokým spektrem účinku, které zahrnuje i *C. difficile*. Zatím není k dispozici dostatek informací o jeho účinnosti v léčbě CDI. V literatuře byla popsána rezistence některých kmenů *C. difficile* k rifaximinu, šlo zejména o epidemické ribotypy.

Probiotika nevykazovala prokazatelný efekt v léčbě CDI. Signifikantní přínos probiotické léčby byl zjištěn pouze při podávání přípravků obsahujících živé kvasinky *Saccharomyces boulardii*, na druhé straně při použití tohoto léku

u imunokompromitovaných pacientů byl popsán rozvoj systémové mykotické infekce. Ani v profylaxi CDI nebyl efekt probiotik jednoznačně prokázán.

Intravenózně podaný roztok imunoglobulinů (IVIG) v dávce 150–400 mg/kg hmotnosti zlepšil průběh CDI v ojedinelých publikovaných kazuistikách. Zatím však přínos tohoto léku nebyl prokázán v kontrolovaných studiích.

Fekální bakterioterapie („transplantace stolice“) je založena na poznatku, že stolice zdravého jedince je až z 80 % tvořena intestinální mikroflórou. Poprvé byla popsána již v roce 1958 a od začátku tohoto tisíciletí zažívá renesanci v souvislosti s nárůstem výskytu rekurentních forem CDI. Před fekální bakterioterapií jsou pacienti léčeni 10–14 dní vankomycinem (125 mg 4x denně p.o.). Homogenizovaná stolice zdravého dárce je potom podána jednorázově nasajejunální sondou, čímž je snížen negativní vliv kyselého žaludečního šťávy na přežití mikrobů. Stejný význam má i podání inhibitoru protonové pumpy večer a ráno před bakterioterapií. Úspěšnost této terapie u rekurentních forem CDI je udávána různými autory ve více než v 80 % případů. Alternativně je možné podat dárcovskou stolicí rektální cestou, buď vysokým klysmatem, nebo s pomocí endoskopu do až céka. Spolehlivost tohoto postupu zatím není známa.

Kolektomie s terminální ileostomií je považována za ultimum refugium při rozvoji toxického megakolonu. V léčbě CDI je rovněž indikována při perforaci tračnicku. Dříve byla doporučována i při rozvoji ileu a při vzniku sepse s multiorганovým selháním, která nereaguje na antibiotickou léčbu. Letalita urgentně provedené kolektomie pro komplikovaný průběh CDI je vysoká a pohybuje se mezi 19 % až 71 % v závislosti na klinickém stavu pacienta v době zákroku. Podle souhrnu literárních údajů je přesto letalita v souvislosti s chirurgickým řešením komplikovaného průběhu CDI nižší než při pokračování medikamentózní terapie, která nadále nezlepšuje klinický stav pacienta. Několik studií prokázalo, že časné provedení kolektomie je spojeno s nižší mortalitou. Dle klinických studií jsou nezávislými rizikovými faktory mortality u pacientů podstupujících kolektomii šokový stav s nutností podání vazopresorů, vysoký sérový laktát (> 5 mmol/l), poruchy vědomí, selhání ledvin a jiných orgánů, potřeba intubace a arteficiální ventilace.

Do budoucna bude možná představovat alternativu ke kolektomii derivační axiální ileostomie. Střevo se potom v aborálním i orálním směru proplachuje roztokem obsahujícím vankomycin. Současně je možno podávat metronidazol nebo tigecyclin intravenózní cestou. Názory na indikaci a optimální způsob provedení operace zatím nejsou ustálené. V době přípravy tohoto doporučeného postupu probíhá multicentrická studie, která má tento způsob léčby prověřit.

Poznámka: Ve výčtu terapeutických možností nejsou uvedeny přípravky, které se používají v jiných zemích, ale nejsou registrovány v ČR (nitazoxanid, kyselina fusidová) nebo jsou teprve ve vývoji (monoklonální imunoglobuliny proti toxinům *C. difficile*, ramoplanin).

Standardní medikamentózní léčba (v souladu s novými Doporučenými postupy EU)

Léčebný postup závisí na tom, zda jde o primoinfekci anebo recidivu CDI, dále na závažnosti nemoci a funkčním

stavu GIT. Podle toho je definováno několik variant léčby (viz obr. 1).

U jednotlivých léčebných variant uvádíme sílu důkazů podporujících příslušný postup. Při hodnocení byla použita následující škála:

- A – silné, jednoznačné doporučení;
- B – středně silné doporučení;
- C – slabé doporučení;
- D – silně nedoporučeno;
- I – tvrzení je podepřeno aspoň jednou kvalitní randomizovanou kontrolovanou studií;
- II – tvrzení je podepřeno aspoň jednou kvalitní klinickou nerandomizovanou studií, případně několika nezávislými studiemi;
- III – tvrzení je podepřeno názorem uznávaných odborníků a klinickými zkušenostmi popsány v kazuistických sděleních.

1) První epizoda CDI, nezávažné onemocnění:

Základním lékem je **metronidazol**, podávaný v dávce 3 × 500 mg, p.o. nebo i.v. (A-I,II). Alternativně je možné podat **vankomycin** v dávce 4 × 125 mg (B-I) nebo **fidaxomicin** v dávce 2 × 200 mg (B-I). Oba jmenované přípravky jsou účinné, považují se však za rezervní, proto by v této indikaci neměly být podávány jako léky první volby. Doba léčby u všech tří antibiotik činí 10 dní.

Příznivý efekt podání specifických monoklonálních protilátek proti toxinům A a B dosud není podepřeno spolehlivými studiemi (C-I).

V případě nezávažné CDI, jasně indukované předchozí antibiotickou terapií, a při nízkém riziku přenosu na další vnímavé osoby, je akceptovatelné vysadit antibiotikum, které vedlo ke vzniku CDI, a během dalších 48 hodin pozorně sledovat klinický efekt tohoto opatření. Pokud dojde ke zhoršení stavu, je nutné okamžitě zahájit medikamentózní léčbu. (C-II).

Cave: Použití probiotik nebo polymerů a pryskyřic vázajících toxiny je v této indikaci nevhodné (D-I).

2) Těžká forma CDI (klinické a laboratorní parametry definující těžkou CDI jsou uvedeny v části doporučení věnující se klinickému obrazu onemocnění):

a) Jestliže pacient přijímá orální léky, je lékem volby **vankomycin** v dávce 4 × 125 mg (A-I) nebo **fidaxomicin** v dávce 2 × 200 mg (B-I). V dosud provedených studiích nevycházel fidaxomicin jako méně účinný než vankomycin, data však zatím nejsou dostatečně robustní. Dávkování vankomycinu je možné při prokázané nebo předpokládané poruše peristaltiky zvýšit až na 4 × 500 mg (B-III); zdůvodnění je uvedeno výše u hesla Vankomycin.

Doporučená doba léčby u obou antibiotik činí 10 dní.

Cave: Perorální léčba metronidazolem se u těžkých forem CDI nedoporučuje, protože kontrolované studie prokázaly, že metronidazol má u této skupiny pacientů signifikantně horší léčebný efekt než vankomycin (D-I).

Tabulka 4
Citlivost jednotlivých laboratorních metod používaných v diagnostice CDI

Diagnostický test	Trvání testu	Citlivost	Výhody	Omezení
Anaerobní kultivace	2–3 dny	99–100 %	Možnost další molekulární typizace, určení ATB citlivosti	Primárně nerozliší toxické a netoxické kmeny, dlouhá doba nutná k průkazu
Průkaz cytopatického efektu (CPE) na tkáňových kulturách a neutralizační test	2 dny	94–100 %	Zlatý standard, historický význam	Riziko falešné pozitivivity, náročnost provedení, dlouhá doba nutná k průkazu
Specifický antigen – (glutamát dehydrogenáza)	15–45 minut	90–100 %	Jednoduchost a rychlost testu. Vysoká NPV*	Nerozliší toxigenní a netoxigenní kmeny, možnost zkřížené reakce s jinými anaeroby
EIA– průkaz toxinů A a B	2 hod.	60–80 %	Jednoduchost a rychlost testu, průkaz toxinů. Vysoká PPV**	Omezená citlivost
Real-time PCR (komerční sety)	cca 60 min	99–100 %	Vysoká citlivost	Neumožní rozlišení kolonizace od infekce

* NPV – negativní prediktivní hodnota (Vysoká NPV znamená, že negativní výsledek s velkou spolehlivostí vylučuje možnost klostridiové infekce).

** PPV – pozitivní prediktivní hodnota (Vysoká PPV znamená, že pozitivní výsledek s velkou spolehlivostí prokazuje klostridiovou infekci. U real-time PCR je hodnota PPV paradoxně snižena, protože metoda je natolik citlivá, že prokazuje i přítomnost malého množství toxigenních bakterií *C. difficile*, které se může vyskytnout při běžné kolonizaci).

Tabulka 5
Příklad algoritmu při průkazu *C. difficile* ve stolici a interpretace nálezů

Průkaz GDH nebo PCR ^a	Průkaz toxinů A a B (EIA)	Interpretace výsledků
pozitivní	pozitivní	Vysoká pravděpodobnost CDI. Pacienta nutno izolovat, léčit a hlásit jako CDI.
pozitivní	negativní	Suspektní CDI. Není-li známa jiná příčina obtíží, je doporučeno pacienta izolovat a léčit jako CDI. Pro potvrzení diagnózy je potřeba založit kultivaci stolice na <i>C. difficile</i> , případně provést koloskopii.
negativní	pozitivní	Pravděpodobně jde o laboratorní chybu. Je vhodné zopakovat vyšetření.
negativní	negativní	CDI laboratorně vyloučeno, nutno hledat jiný zdroj obtíží.

^a GDH – glutamátdehydrogenáza; PCR – průkaz genů pro tvorbu toxinů A a B.

b) V situaci, kdy pacient perorální léčbu netoleruje, ale má zachovanou peristaltiku, se podává **i.v. metronidazol** v dávce 3 × 500 mg (A-II). Tuto léčbu lze kombinovat s **vankomycinem** 4 × 500 mg enterálně, tj. žaludeční nebo jejunální sondou (B-III). Doba léčby činí 10 dní.

c) Dosud není jasné, jak medikamentózně nejlépe léčit pacienta s ileem. Obvykle se v této situaci podává **i.v. metronidazol** v dávce 3 × 500 mg, v kombinaci s **vankomycinem** ve formě retenčních klyzmat (500 mg po 4–12 hodinách). V literatuře není shoda týkající se optimálního dávkování a délky léčby intrakolonicky podávaným vankomycinem.

Další možností je podání **tigecyklinu** 2 × 50 mg i.v., doporučení je však zatím podloženo jen jednotlivými kauzistikami (C-III). Doba podávání tigecyklinu v publikovaných případech byla obvykle 14 dní, není však zřejmé, jestli tato doba je skutečně optimální.

Teoreticky by při nemožnosti orální léčby mohla být nejvýhodnější kombinace tigecyklinu podaného intravenózně s vankomycinem podaným enterálně, zatím však nejsou k dispozici žádné relevantní údaje z klinické praxe.

Indikace pro **chirurgickou léčbu** jsou uvedeny výše u hesla Kolektomie s terminální ileostomií.

3) První rekurence nebo riziko rekurence CDI: Faktory přispívající ke vzniku rekurence jsou v podstatě totožné s disponujícími faktory uvedenými v tabulce 1.

Postupem volby je podání **fidaxomicinu** v dávce 2 × 200 mg (B-I) nebo **vankomycinu** v dávce 4 × 125 mg (B-I). Méně spolehlivou alternativou je podání **metronidazolu** v dávce 3 × 500 mg, p.o. nebo i.v. (C-I). Doba léčby ve všech případech činí 10 dní.

Incidence druhé rekurence je po léčbě první rekurence CDI orálním metronidazolem nebo vankomycinem srovnatelná. Naproti tomu pravděpodobnost druhé rekurence je po léčbě fidaxomicinem ve srovnání s vankomycinem nižší. V prospektivních randomizovaných studiích nebylo prokázáno, že by léčba fidaxomicinem vedla ke snížení frekvence rekurencí infekce ribotypem 027, a to na rozdíl od infekce ribotypy non-027, kde to prokázáno bylo.

4) Mnohočetná rekurence CDI: Podle dosavadních znalostí se jako nejúčinnější léčba jeví **fekální bakterioterapie** kombinovaná s předchozí antibiotickou léčbou (A-I). Postup je popsán v kapitole Terapeutické možnosti.

Medikamentózně lze podat **fidaxomicin** v dávce 2 × 200 mg po dobu 10 dní (B-I) nebo **vankomycin** v sestupném dávkování, tj. 4 × 125 mg po dobu 10 dní a poté jeden týden 125 mg 2 × denně, další týden 125 mg 1 × denně, třetí týden 125 mg obden a čtvrtý týden 125 mg každý třetí den (B-I). Do úvahy je nutné vzít, že zatím nejsou k dispozici prospektivní randomizované studie hodnotící efekt fidaxomicinu u pacientů s mnohočetnými rekurencemi CDI.

Méně spolehlivou možností je podání **vankomycinu** v obvyklém režimu, tj. 4 × 125 mg po dobu 10 dní (C-II).

Cave: Podání probiotik ani pasivní imunizace pomocí hyperimunního séra proti klostridiovým toxinům se neukázaly jako dostatečně účinné (D-I). Podání metronidazolu v této indikaci rovněž není vhodné (D-II).

Hodnocení efektu léčby

Je důležité si uvědomit, že léčebný efekt se u různých antibiotik objevuje různě rychle. Při léčbě metronidazolem se může odpověď na léčbu objevit až po 3–5 dnech. Efekt vankomycinu je rychlejší a měl by být patrný během 2–3 dnů. Podle předběžných zpráv působí fidaxomicin ještě rychleji, takže jeho účinek by se měl projevit do 48 hodin.

Pro praxi z toho vyplývá, že neobjeví-li se klinické a laboratorní známky ústupu nemoci do jmenované doby, je třeba hledat příčinu tohoto stavu. V úvahu připadá zejména:

- přítomnost jiné střevní infekce (superinfekce střeva kvásinkami, viry nebo podmíněně patogenními gram-negativními tyčinkami);
- přítomnost jiného střevního onemocnění s podobnými klinickými projevy (např. dosud nepoznaná ulcerózní kolitida);
- přítomnost patologických změn trávicího traktu, které znesnadňují vyléčení standardními prostředky (např. divertikly tračníku, do nichž orálně podaný vankomycin nepronikne v dostatečné koncentraci);
- nedostatečná účinnost léčby v důsledku špatné compliance pacienta.

Upozornění: Efekt léčby CDI nelze hodnotit podle výsledků bakteriologického vyšetření stolice. Pacient po překonané klostridové kolitidě může mít pozitivní nález GDH nebo toxinů A a B ve stolici a takový nález bez klinických projevů nemoci není důvodem k léčbě ani k zavedení izolačního režimu.

Klostridiová kolitida v dětském věku

Na rozdíl od dřívějších představ se nyní připouští, že CDI může postihnout i malé děti včetně novorozenců. Léčebná doporučení pro postižené děti jsou v zásadě shodná jako u dospělých. Z antibiotik je doporučován metronidazol nebo p.o. vankomycin; údaje o možnosti podat fidaxomicin jsou zatím jen útržkovité. Ojedinele byl popsán příznivý efekt fekální transplantace při rekurentním průběhu CDI u dítěte v předškolním věku.

Klostridiová kolitida ve zdravotnickém zařízení

C. difficile je u nás i celosvětově nejčastějším a nejvýznamnějším vyvolavatelem průjmových onemocnění ve zdravotnických zařízeních.

Zvláštnosti klostridiové infekce lze shrnout do následujících bodů:

- Hospitalizovaní pacienti mají z různých příčin mnohoná-

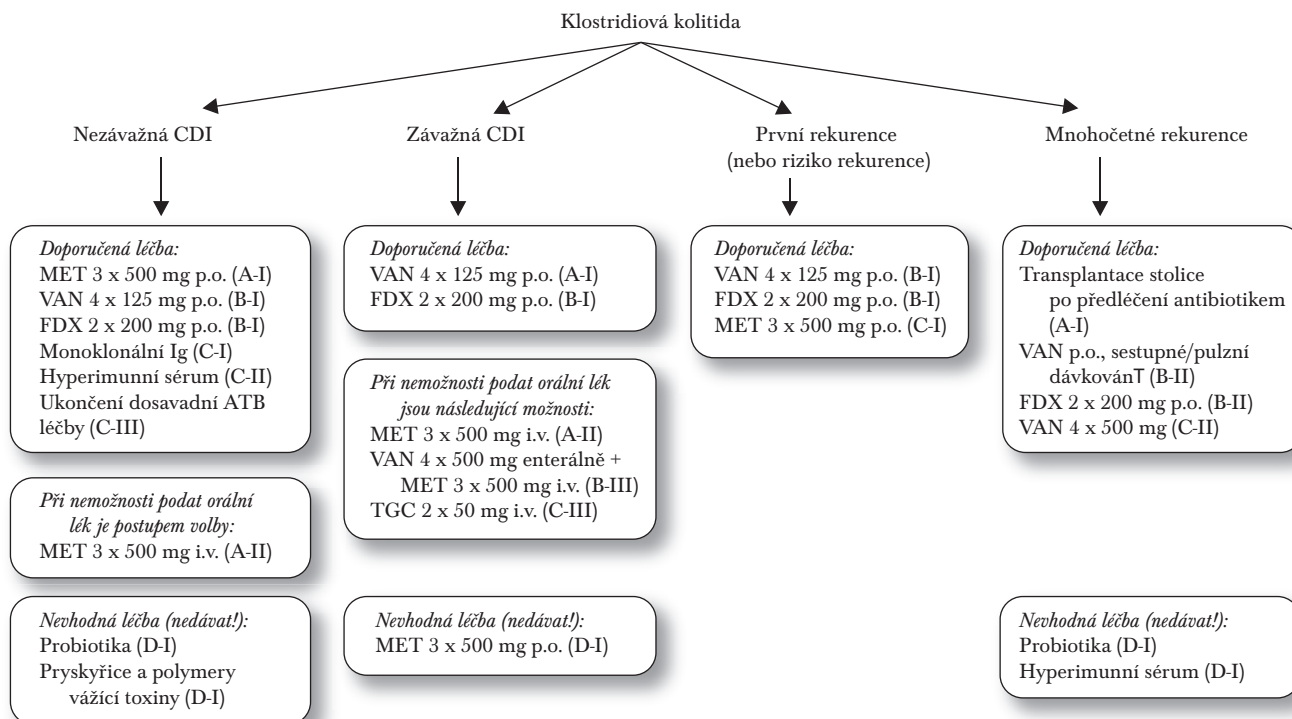
sobně vyšší vnímavost k infekci než zdravé osoby (viz *tabulka 1*).

- Infekce vyvolané *C. difficile* mohou být exogenní i endogenní. Zdrojem exogenní infekce jsou nejčastěji spory klostridií, které přežívají v patientských pokojích. Při nedodržování běžných hygienických pravidel může dojít i k přímému přenosu infekce z jednoho pacienta na druhého.
- Velké množství infekčních spor se tvoří ve střevním traktu pacientů s klinickými projevy CDI. U asymptomatických nosičů je množství vyloučených spor malé.

Opatření k zábraně šíření infekce

Základní opatření snižující výskyt CDI ve zdravotnickém zařízení se zaměřují na prevenci kolonizace pacientů (zábrana přenosu spor na vnímavé jedince) a na snížení rizika rozvoje onemocnění u již kolonizovaného pacienta (především jde o omezování antibiotické léčby a výběr přípravků, které méně ovlivňují střevní ekosystém). Preventivní opatření mají být cílená jak na zdroj infekce (izolace pacienta), tak na zamezení přímého přenosu na další osoby (bariérová opatření, mytí rukou), ale i na snížení kontaminace prostředí (speciální úklidová opatření s použitím sporicidních prostředků).

Obr 1
Schéma terapeutických možností CDI



Vysvětlivky: MET – metronidazol, VAN – vankomycin, FDX – fidaxomicin, TCG – tigecyklin. Podrobnosti viz text.

Připomínáme, že zařazení do kategorií A až C ukazuje sílu a spolehlivost důkazů, nikoli skutečnou účinnost léčby. Léky nebo léčebné postupy zařazené v kategorii B nebo C se mohou v budoucnu ukázat stejně účinné jako léky v kategorii A; v současnosti však nejsou k dispozici dostatečně spolehlivé údaje, které by jejich účinnost prokazovaly.

Zdroj infekce a cesta přenosu

Ve střevním traktu osob s klinickými projevy CDI se tvoří velké množství spor. Hlavním zdrojem infekce v nemocničním prostředí je tedy symptomatický pacient.

Kontaminované pevné povrchy a prostředí jsou dalším významným článkem v šíření infekce. Vegetativní formy klostridií mohou v prostředí přežívat jenom krátkodobě (do 24 hodin), ale spory zde mohou přetrvávat po řadu měsíců a jsou vysoce rezistentní k běžně užívaným dezinfekčním prostředkům. Přenos infekce na vnímavého pacienta se uskutečňuje především prostřednictvím kontaminovaných rukou personálu a dále kontaminovanými vyšetřovacími a ošetřovacími přístroji a pomůckami (fonendoskopy, teploměry, tlakoměry, endoskopy atd.).

Při zvýšeném výskytu klostridiových infekcí bývá pozorován i zvýšený výskyt asymptomatických nosičů (pacienti, personál), kteří ojediněle mohou přispívat k šíření nákazy. Bylo prokázáno, že léčba asymptomatických nosičů metronidazolem nesnižuje kolonizaci jejich zažívacího traktu. Použití vankomycinu může kolonizaci eliminovat, v prostředí obsahujícím spory klostridií však po vysazení antibiotika rychle dochází k rekolonizaci stejným nebo jiným kmenem. Z tohoto důvodu se léčba nosičů nedoporučuje.

Hygiena rukou a ochranné oblečení

V současnosti se v prevenci přenosu většiny infekcí doporučuje dezinfekce rukou alkoholovými přípravky. Tyto přípravky skutečně působí na většinu nozokomiálních patogenů, vůči sporám *C. difficile* jsou však neúčinné. V prevenci přenosu této infekce se proto doporučuje mytí rukou mýdlem a vodou. Jde o mechanickou očistu, jejímž cílem je maximální snížení denzity kontaminujících spor na rukou. Po důkladném osušení je následně vhodné použít alkoholový dezinfekční prostředek jako prevenci přenosu ostatních nozokomiálních patogenů.

Dalším opatřením zamezujícím kontaminaci rukou při péči o pacienta s CDI je použití jednorázových rukavic. Toto opatření je namístě při každém fyzickém kontaktu s pacientem s akutním průjmem vyvolaným *C. difficile* nebo s jeho okolím. Nošení rukavic je zcela nezbytné v situacích, kdy může dojít ke kontaminaci rukou stolicí. Zároveň však bylo prokázáno, že použití rukavic nenahrazuje mytí rukou, proto po jejich sejmutí je nutné umytí rukou mýdlem a vodou. Dále je vhodné používat jednorázové pláště, a to při všech činnostech, při kterých může dojít ke kontaminaci pracovního oblečení sporami (mytí pacienta, jeho polohování, výměna plenu).

Jednorázové ochranné pomůcky si ošetřující personál má obléknout před vstupem do izolačního prostoru a svléknout před opuštěním pokoje pacienta. Použité pomůcky se ještě na pokoji odkládají do speciálních nádob či pytlů, a v nich se posléze odvázejí k likvidaci.

Izolační opatření

Pacienti se suspektní nebo prokázanou klostridiovou infekcí mají být umístěni v samostatném pokoji a má být pro ně vyčleněno zvláštní sociální zařízení. Jestliže se u pacienta s podezřením na CDI neprokáže tato infekce pomocí rutinního mikrobiologického vyšetření (viz výše), izolační opatření se zruší. V případě výskytu více případů je možná

současná izolace více pacientů na jednom pokoji – vytvoření kohorty. Při zvýšeném výskytu CDI na jednom pracovišti je kohortace pacientů výhodnější, protože se tak omezí rozsah kontaminace.

Pacientovi, který je hospitalizován v izolačním režimu, se vyhradí všechny nutné ošetřovací a vyšetřovací pomůcky (fonendoskop, teploměr, tlakoměr mycí pomůcky atd.); tyto pomůcky zůstanou spolu s ním na pokoji. Dokumentace například zůstává trvale mimo izolační pokoj. Pohyb pacienta mimo izolační pokoj musí být minimalizován. Při nutnosti provedení speciálních vyšetření a zákroků, které nelze provést na pokoji, je nutné dodržovat opatření snižující riziko dalšího šíření infekce. Musí-li být pacient z diagnostických nebo léčebných důvodů transportován na jiné oddělení, musí být personál tohoto oddělení předem informován o tom, že u pacienta je nutné dodržovat izolační režim. Musejí být přijata opatření, která zabrání kontaktu s dalšími pacienty. Po provedení výkonu je nutné provést adekvátní dezinfekci všude, kde se pacient zdržoval.

Jestliže zdravotnické zařízení nedisponuje izolačními pokoji a přesto musí pacienta s klostridiovou kolitidou ošetřovat, doporučují zahraniční autoři jako nouzové řešení zavést prostorovou separaci pacienta. Tímto opatřením se myslí vytvořit 3krokový odstup mezi lůžky s viditelným označením zóny izolace (např. barevnou páskou na podlaze), se současným využitím ostatních doporučených postupů omezujících riziko přenosu infekce (hygiena rukou, jednorázové ochranné pomůcky, dezinfekce prostředí).

Ukončení izolačního režimu

Indikace pro rušení izolačních opatření nejsou jednoznačně stanovena. Vylučování *C. difficile* je vázáno zejména na období zjevných průjmů, proto bylo vysloveno pravidlo, že izolační opatření je možné ukončit za 48 hodin po odeznění klinických projevů kolitidy. Je však třeba mít na paměti, že kontaminace kůže pacienta i předmětů v jeho okolí může přetrvávat podstatně delší dobu. Jestliže je pacient hospitalizován na oddělení spolu s dalšími vnímavými pacienty, může být proto izolace prodloužena až do propuštění pacienta.

Pro upozornění personálu a návštěvníků na nutnost dodržování speciálních opatření by měly být dveře pokoje, v němž pobývá pacient s CDI, označit výstražnou značkou. Tato výstražná značka by však měla být odlišná od značek označujících pokoje s jinými nákazami, např. s MRSA-pozitivními pacienty. Odlišné označení by mělo personál i návštěvníky upozornit na skutečnost, že u CDI se nepoužívají obvyklé dezinfekční prostředky.

Na rozdíl od průjmových onemocnění vyvolaných salmonelami či shigelami není vhodné po ukončení léčby provádět mikrobiologická vyšetření stolice s cílem prokázat eventuelní nosičství. Nakažlivost je u této nemoci vázána na existenci průjmů, a proto o době trvání izolace rozhodují klinická hlediska.

Dezinfekce ploch a povrchů

Používání běžných čisticích a dezinfekčních prostředků k úklidu pokojů zamořených sporami klostridií je nedostačující. Pro úklid kontaminovaných ploch je nutné zavést dezinfekční prostředky s deklarovanou sporicidii, s dodržo-

váním doporučených koncentrací a času působení výrobem. Výběr vhodných čisticích a dezinfekčních prostředků je v kompetenci nemocničních epidemiologů a hygieniků.

Dezinfekce ploch a povrchů v pokojích, kde se zdržují pacienti s CDI, se má provádět minimálně 1× denně. Dotyková místa, jako jsou lůžka a jejich okolí, postranice, noční stolky, hrazdy, vypínače, sanitární keramika, stojany, pumpy je lépe dezinfikovat i vícekrát denně, v závislosti na riziku kontaminace. Toalety a mobilní záchody by měly být dezinfikovány po každém použití.

Jestliže byl pacient s CDI vyšetřován koloskopicky nebo rektoskopicky, je nutné použít přístroje ošetřit tak, aby se nemohly stát zdrojem infekce pro jiné pacienty.

Po propuštění pacienta se má provést závěrečný důkladný celoplošný úklid pokoje s použitím sporicidních prostředků.

Edukace personálu a návštěvníků

Jedno z nejdůležitějších opatření v zamezení šíření CDI je seznámení celého spektra zaměstnanců podléjících se na péči o pacienty (lékaři, střední zdravotnický personál, pomocný zdravotnický personál, personál úklidu) se specifickými rysy této infekce. Nejen lékaři, ale i ostatní ošetřující pracovníci by měli znát základní patofyziologii onemocnění, problematiku kontaminace prostředí a možných cest přenosu a také opatření zamezující dalšímu přenosu (hygiena rukou, používání ochranných pomůcek, izolačních opatření). Je nutné zdůraznit, že prevence šíření infekce je týmovou záležitostí a bez zapojení pomocného zdravotnického personálu a personálu zajišťujícího úklid nelze dosáhnout úspěchu.

Každý návštěvník má být poučen o povaze infekce a nutnosti dodržování bariérových opatření, především o postupu mytí rukou před opuštěním pokoje pacienta. Pokud se podílí na péči o pacienta, má používat jednorázové rukavice a ochranný plášť.

Hlášení výskytu CDI

Klostridiová kolitida není zahrnuta ve výčtu povinně vykazovaných infekcí, které jmenuje Vyhláška č. 473/2008 Sb. o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Nicméně v souladu se zněním § 62 Zákona 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví jsou poskytovatelé léčebné péče povinni její výskyt hlásit příslušným epidemiologickým oddělením Krajské hygienické stanice (KHS). Podle posledního vydání Mezinárodní klasifikace nemocí (platného od 1. 1. 2012) přísluší klostridiové kolitidě kódové označení A04.7.

Použitá literatura

1. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al; ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377(9759):63–73.
2. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Inf*. 2009;15:1067–1079.

3. Beneš J. Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*. In: Beneš J. Infekční lékařství. 1. vydání. Praha, Galén 2009: 271–273.
4. Beneš J, Sýkorová B. Kolitida vyvolaná *Clostridium difficile*. Zpráva z kongresu ICAAC 2006. *Klin Mikrobiol Inf Lék*. 2006;12(6):247–251.
5. Bergmann D, Koten J, Beneš Z, Kohout P, Chlumská A. Pseudomembranózní kolitida. *Vnitř Lék*. 2007;53(10):645–652.
6. Carrico RM, Bryant K, Lessa F, et al. Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infection. 2013 www.apic.org/implementationguides.
7. Cohen AH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431–455.
8. Džupová O, Beneš J. *Clostridium difficile* a klostridiová kolitida – co je nového? *Klin Mikrobiol Inf Lék*. 2008;14(3):115–117.
9. Gerding DN, Muto CA, Owens RC. Measures to Control and Prevent *Clostridium difficile* Infection. *CID* 2008;46(1):43–49.
10. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile* – associated disease. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(3):415–422.
11. Krátová M, Matějková J, Nyč O. První výsledky molekulární typizace *Clostridium difficile* v ČR. Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie. 2013;22(12): 399–401.
12. Lancaster JW, Matthews SJ. Fidaxomicin: the newest addition to the armamentarium against *Clostridium difficile* infection. *Clin Ther*. 2012;34:1–13.
13. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422–431.
14. Matějková J, Nyč O, Melter O. Zkušenosti s využitím nových testů pro detekci *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2010;16(3):90–92.
15. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(7):1769–1775.
16. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7(9).
17. van Nispen tot Panneerden CM, Verbon A, Kuipers EJ. Recurrent *Clostridium difficile* infection: what are the treatment options? *Drugs*. 2011;71(7):853–868.
18. Nyč O, Pítuch H, Matějková J, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet*. 2011;377(9775):1407.
19. Nyč O, a Pracovní skupina pro *Clostridium difficile*. Současné přístupy v laboratorní diagnostice střevních infekcí vyvolaných *Clostridium difficile*. Zprávy CEM 2011; 9: 334–337.
20. Nyč O. Přístup k léčbě střevních infekcí způsobených bakterií *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2010;16(3):93–96.
21. Pant C, Deshpande A, Altaf MA, et al. *Clostridium difficile* infection in children: a comprehensive review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(8):967–84.
22. Polák P, Freibergová M, Juránková J, et al. První zkušenosti s fekální bakterioterapií v léčbě relabující pseudomembranózní kolitidy způsobené *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Inf Lék*. 2011;17:214–217.
23. Polívková S, Sýkorová B, Džupová O, et al. Výskyt a charakter infekcí vyvolaných *Clostridium difficile* u pacientů s průměrným onemocněním v pražské fakultní nemocnici. *Klin Mikrobiol Inf Lék*. 2010;16(6):206–210.
24. Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 2010;126(1):e239–42.
25. Schutze GE, Willoughby RE. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics*. 2013;131(1):196–200.
26. Shah D, Dang MD, Hasbun R, et al. *Clostridium difficile* infection: update on emerging antibiotic treatment options and antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(5):555–564.
27. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2013;108: 478–498.
28. Vojtilová L, Freibergová M, Juránková J, et al. Analýza souboru pacientů s onemocněním vyvolaným toxinem *Clostridium difficile* hospitalizovaných na Klinice infekčních chorob v Brně v letech 2007–2010. *Klin Mikrobiol Inf Lék*. 2011; 17:208–213.
29. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(5):2–20.
30. Votava M, Šlitrová B. Srovnání citlivosti spor *Bacillus subtilis* a spor českých kmenů *Clostridium difficile* vůči dezinfekčním prostředkům. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2009;58:36–42.
31. Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, et al. A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection. *Infection*. 2012;40(5):479–484.
32. Wilcox MH. Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection. Public Health England, 2013.

Problematika bakteriálních zoonóz na 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases in Barcelona

J. BARDOŇ^{1,2}

¹Státní veterinární ústav Olomouc; ²Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty UP v Olomouci

Ve dnech 10. až 13. května 2014 probíhal ve Španělsku již 24. ročník Evropského kongresu klinické mikrobiologie a infekčních nemocí. Kongres tentokrát hostila metropole Katalánska – Barcelona, krásné město s bohatou historií ležící na pobřeží Středozemního moře.

Bakteriální zoonózy jsou infekční choroby, které se přirozeně přenášejí mezi obratlovci a člověkem. Tato kategorie bakteriálních onemocnění zahrnuje obávané původce těžkých infekcí, jako je např. *Bacillus anthracis*, *Brucella* spp., *Burkholderia mallei*, *Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes*, ale i vyvolavatele častých onemocnění typu kamylobakterií nebo salmonelózy. V poslední době se v souvislosti se zoonózami stále více hovoří o bakteriích, které nemusí být vždy původcem manifestní infekce člověka, ale mohou být zdrojem genů pro rezistenci k antibiotikům (ATB) a přispívat tak k šíření bakterií s nebezpečným rozsahem rezistence v humánní populaci. Na kongresu byla této problematice věnována samostatná sekce (Zoonotic antimicrobial resistance) čítající několik desítek příspěvků. Např. Ghodousi a kol. prezentovali výsledky sledování výskytu multirezistentních kmenů *Escherichia coli* u drůbežího masa v Itálii. Dle jejich studie byly v 93 % prokázány kmeny *E. coli* s produkcí širokospektrých beta-laktamáz ESBL nebo AmpC. Cengiz a kol. upozornili na vysokou prevalenci *E. coli* s rezistencí k fluorochinolonom u zvířat v Turecku. Problematikou výskytu bakterií s produkcí beta-laktamáz ESBL a AmpC u domácích zvířat se zabývali Bogaerts a kol. Vyšetřili 37 klinických izolátů bakterií čeledi *Enterobacteriaceae* od psů a koček. Z tohoto souboru byla u 10 kmenů prokázána produkce enzymů ESBL a u 13 kmenů produkce AmpC beta-laktamázy. Veldman a kol. prokázali pozitivní vliv snižování spotřeby ATB u zvířat na rezistenci animálních bakteriálních izolátů.

Významným problémem v oblasti alimentárních infekcí zůstává nadále kamylobakterií. Řada autorů dokumentovala na kongresu vzrůstající incidenci tohoto onemocnění a nutnost zavést intervenční opatření v průběhu potravinového řetězce člověka s cílem počet onemocnění snížit. Potencionální zdroje infekce pro člověka (nejenom drůbež) analyzoval ve svém vystoupení Lehours, který upozornil na řadu dalších možností (vepřové a hovězí maso, mléko, povrchové vody atp.) Problematiku alimentárních zdrojů onemocnění v České republice prezentovali na kongresu Bardoň a kol. Řada příspěvků upozornila na nutnost molekulárně genetické subtypizace pro lepší pochopení epidemiologie tohoto onemocnění. Mossong a kol. se zabývali možným přenosem *Campylobacter upsaliensis* (méně častý původce kamylobakterií) ze psů na člověka.

Yersinia enterocolitica, případně *Y. pseudotuberculosis* jsou původci onemocnění gastrointestinálního traktu člověka s postižením mezenterálních mízních uzlin. Za nejčastější zdroj této zoonózy je považováno vepřové maso a vnitřnosti. Zajímavý příspěvek o výskytu yersinií u prasat v Itálii prezentovali Ossiprandi a Zerbini. Na vepřových porážkách

odebrali a vyšetřili 354 vzorků vepřových mandlí. U 13 % vyšetřených tonzil byly izolovány yersinie, nejčastěji *Y. enterocolitica*.

V oblasti „tradičních“ bakteriálních zoonóz se objevilo několik příspěvků o brucelóze, která je stále problémem v turisticky zajímavých destinacích Evropy, jako je Turecko nebo Řecko. Arvas uvádí séroprevalenci brucelózy u humánní populace v Turecku 7 %. U zvířat je sérologicky pozitivních 27 % malých přežvýkavců a 18 % testovaného skotu. Dopady nepříznivé nakažové situace v zemi dokladuje příspěvek Erdema a kol., kteří popisují klinický průběh brucelózy u 325 pacientů hospitalizovaných mezi lety 2000 až 2013 v Turecku. U 87 % (284 pacientů) byla zjištěna klinická hepatitida, u 111 pacientů byla *Brucella* spp. prokázána z hemokultury. Brucelóza je problémem i v Řecku. V případech onemocnění dětí je nejčastější cestou nakažení (74 %) pití syrového kozího mléka (Matsas a kol.). Méně častou (2–20 %) lokální komplikací brucelózy je epididymitida a orchitida, která je většinou unilaterální a rezistentní k antibiotické léčbě (Gunal).

První případ antraxu po 50 letech nakažového klidu byl prezentován dánskými autory (Bendixen a kol.). Jednalo se o 55letého muže, uživatele drog, který byl hospitalizován pro bolesti dolní končetiny a třísla po aplikaci heroinu. Do 24 hodin po hospitalizaci se u muže vyvinul septický šok a přes intenzivní ATB terapii čtvrtý den zemřel. *Bacillus anthracis* byl prokázán z hemokultury, izolát byl identifikován metodou MALDI TOF MS (Bruker).

Další skupina referátů byla věnována výskytu a rizikům přenosu stafylokoků (včetně MRSA), streptokoků (*S. agalactiae*) a enterokoků (včetně VRE) ze zvířat na člověka. Práce Björnsdóttira a kol. se zaměřila na porovnání 24 izolátů *Streptococcus agalactiae* z mléka krav s mastitidou a 134 izolátů z invazivních infekcí dospělých pacientů na Islandu. Výsledky komparativních analýz (PFGE, MLST, sérotypizace, rezistence k ATB, faktory virulence) ukázaly jen relativně malé rozdíly mezi souborem animálních a humánních izolátů. Vzhledem k malému souboru kmenů na nepoměru mezi počtem testovaných animálních a humánních izolátů jsou zapotřebí další studie, které by případné riziko přenosu streptokoků zejména na ošetřovatele skotu vyjasnilo.

Kongres proběhl v příjemné atmosféře a snad všichni účastníci si našli svůj okruh témat, který je zajímal. Počasí, kromě jednoho dne, kongresu přálo a terasa kongresového centra umožnila v přestávce mezi vstřebáváním poznatků klidně posezení s výhledem na moře. Příští kongres se bude konat 25.–28. dubna 2015 v Dánsku.

Použité literární zdroje (abstrakta) jsou dostupné na: https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/

doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA
jbardon@svuol.cz

Prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., padesátiletý

Dne 18. 4. 2014 oslavil padesáté narozeniny prof. Kolář, šéfredaktor časopisu KMIL, děkan Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a přednosta Ústavu mikrobiologie téže fakulty. Profesor Kolář se narodil v roce 1964 v Prostějově. Vzhledem k profesi svého otce, který se podílel na výstavbě strojírenských technologií v zahraničí, strávil Milan Kolář část školních let v exotických destinacích. Netradiční forma základního vzdělání v zahraničí, zejména formou domácího studia pod vedením rodičů, však žáka Koláře dobře připravila na střední škola studia, protože klasické gymnázium v Prostějově zvládl bez problémů. Po maturitě nastoupil v roce 1982 na Lékařskou fakultu Univerzity Palackého v Olomouci, studijní obor Všeobecné lékařství, kterou ukončil v roce 1988. Už v průběhu vysokoškolského studia se odborně profiloval na mikrobiologii, zejména problematiku rezistence bakterií k antibiotikům. Po promoci doktor Kolář nastoupil na Ústav mikrobiologie jako sekundární lékař. Po krátkém zapracování odešel na roční prezenční vojenskou službu. V letech 1991 a 1994 složil dr. Kolář I. a II. atestaci z lékařské mikrobiologie a v roce 1999 získal v témže oboru titul Ph.D. Docentem pro obor lékařská mikrobiologie byl po úspěšném habilitačním řízení na LF UP jmenován v roce 2001 a v roce 2007 získal titul profesora lékařské mikrobiologie na Masarykově univerzitě v Brně.

Profesor Kolář je významným odborníkem v oboru lékařské mikrobiologie. Většinu svého profesního života se věnuje antibiotické léčbě a problematice rezistence bakterií k antibiotikům, která představuje v současnosti palčivý problém medicíny. Nebezpečí plošného šíření rezistence bakterií a riziko návratu medicíny do „předantibiotické“ éry není nereálné. Prof. Kolář je výrazným zastáncem komplexního



řešení tohoto problému, které je založeno na myšlence „one world, one health, one medicine“, akcentující nutnost řešení antibiotické politiky napříč animální a humánní populací. Jeho vědecko-výzkumná činnost je podložena řadou prací v renomovaných vědeckých časopisech. Prof. Kolář je prvním autorem nebo spoluautorem 165 původních vědeckých publikací, z toho 69 v časopisech s impakt faktorem, 7 monografií a 5 skript. Jeho citovanost podle WOS dosáhla čísla 1 217 bez autocitací a H-index má hodnotu 14. Podílí se také jako hlavní řešitel nebo spoluřešitel na řadě grantů. V rámci pedagogické činnosti přednáší mikrobiologii studentům Všeobecného a Zubního lékařství. Od 1. 1. 2014 je přednostou Ústavu mikrobiologie LF UP.

Prof. Kolář pracoval po dvě funkční období jako proděkan LF UP a v roce 2011 byl akademickým senátem zvolen děkanem Lékařské fakulty.

Kdybych měl charakterizovat osobní vlastnosti prof. Koláře jen třemi body, uvedl bych: pracovitost, nezlomný optimismus a smysl pro týmovou práci. Milan Kolář je wor-

koholik, kterému nečiní potíže pracovat 12 a více hodin denně, a udržet s ním krok opravdu není pro jeho spolupracovníky jednoduché. Je štěstí, že, jak sám říká, je mu práce koníčkem. Vybude-li trocha volného času, přečte si dobrou knihu, zejména s historickou tematikou. V létě rád vyrazí na kole, v zimě na lyže.

Vážený šéfredaktore časopisu KMIL, milý příteli, přeje-me Ti s kolegy do další padesátky hodně zdraví, štěstí a pevné nervy!

doc. MVDr. Jan Bardoň, Ph.D., MBA